

## Эпигенетическая терапия индукции ремиссии у детей, больных острым миелоидным лейкозом

А.В. Попа [1], Е.В. Горохова [2], И.Н. Серебрякова [1], Л.Г. Фечина [4], О.П. Хлебникова [4], Н.Н. Тупицын [3], К.С. Саркисян [5], В.В. Лебедев [6], М.Г. Божьева [1], И.Е. Гаврилова [1], Е.В. Инюшкина [2], Б.В. Курдюков [1], Р.С. Равшанова [1], С.А. Маякова [1], Г.Л. Менткевич [1]

## РЕФЕРАТ

## Epigenetic therapy of induction remission in children with acute myeloid leukemia

A.V. Popa [1], E.V. Gorokhova [2], I.N. Serebryakova [3], L.G. Fetchina [4], O.P. Chlebnikova [4], N.N. Tupitsyn [3], K.S. Sarkisyan [5], V.V. Lebedev [6], M.G. Bogeva [1], I.E. Gavrilova [1], E.V. Inyushkina [2], B.V. Kurdyukov [1], R.S. Ravshanova [1], S.A. Mayakova [1], G.L. Mentkevich [1]

## Summary:

Treatment results of AML patients are not satisfactory which pushes further research of different treatment strategies apart from conventional regimens. We presume that combination of chemotherapy and epigenetic treatment might improve the results in pediatric acute myeloid leukemia (AML).

In this study 21 children with AML were enrolled between October 2006 and December 2007. Mean age was  $8.4 \pm 1.1$  (varied from 2 month to 16). There were more boys — 13 (61.9%) then girls 9 (38.1%). Standard risk had got 4 (19%) children, 8 (42.9%) were intermediate risk and 9 (38.1%) — high risk patients. Standard cytogenetics was performed in 15 patients. Their treatment was carried out according to SRI-COH AML 2007 protocol. Combination of epigenetic treatment (ATRA + valproic acid) with chemotherapy was used during all stages of treatment in high and intermediate risk groups but only during maintenance stage in standard risk group.

Response was assessed on day 15 after induction course AIE. Complete response (M-1) was observed in all 4 children of standard risk group, in 7 out of 8 children of intermediate risk group and in 5 out of 9 in high risk patients. Partial response (M-2) was noticed in 1 patient of intermediate risk group and there were no responded (M-3) in 4 high risk patients. After HAM cycle with epigenetic treatment 20 patients achieved complete remission, one patient died from invasive aspergillosis during severe neutropenia after induction course. Epigenetic treatment did not lead to any severe complications: 2 patients of standard risk experienced headaches during ATRA intake within maintenance treatment. One patient enrolled in high risk with M-3 response at day 15 experienced ATRA syndrome on day 30 after starting of the treatment. It presented with respiratory distress, joint pains, reduced diuresis.

We conclude that combination of chemotherapy with epigenetic treatment lead to complete remissions in 20 out of 21 patients with AML without any extra toxicity and these results allow us to go on with this study.

## Keywords:

acute myeloid leukemia, epigenetic therapy, valproic acid, all trans retinoid acid (ATRA)

[1] Children institute of hematology/oncology, Blokhin's cancer research center; [2] Moscow region oncology hospital; [3] Institute of clinical oncology, Blokhin's cancer research center; [4] Center of children hematology and oncology, Ekaterinburg region children hospital; [5] Rostov-na-Donu region children hospital; [6] Krasnodar region children hospital

Контакты: [aropa@list.ru](mailto:aropa@list.ru)

Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), в настоящее время недостаточно удовлетворительны, что заставляет искать новые возможности лечения, помимо уже известной химиотерапии. Мы полагаем, что сочетание эпигенетической и химиотерапии может улучшить результаты лечения этой группы пациентов. С октября 2006 г. по декабрь 2007 г. в исследование был включен 21 больной ОМЛ в возрасте от 2 мес до 16 лет ( $8,4 \pm 1,1$  года), из них 13 (61,9%) мальчиков и 8 (38,1%) девочек. В группу стандартного риска были включены 4 (19%) ребенка, среднего — 8 (42,9%), высокого — 9 (38,1%). Стандартный хромосомный анализ был проведен у 15 пациентов. Лечение детей проводилось по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2007. Больным из группы стандартного риска эпигенетическая терапия, состоящая из сочетания вальпроевой кислоты (ВК) и полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) добавлялась только в период поддерживающего лечения, пациентам из средней и высокой групп риска ВК и АТРА были включены во все этапы лечения.

При оценке ответа на лечение к 15-му дню от начала индукции ремиссии АИЕ полный ответ (М-1) достигнут у всех четырех пациентов со стандартным риском, у семи из восьми — со средним и у пяти из девяти — с высоким. Частичный ответ (М-2) был отмечен только у одного ребенка со средним риском и не было ответа на терапию (М-3) у четырех детей, включенных в группу высокого риска. После проведения курса АТРА в сочетании с эпигенетической терапией у 20 больных была достигнута полная ремиссия, один больной из высокой группы риска умер от инвазивного аспергиллеза в период аплазии после окончания курса индукции ремиссии. Не было отмечено выраженной токсичности, связанной с эпигенетическим лечением. У двух больных со стандартным риском отмечались головные боли при приеме весаноида во время первого курса поддерживающей терапии. У одного пациента с высоким риском и М-3 ответом на 15-й день к 30-му дню от начала лечения отмечался синдром ретиноевой кислоты, проявлявшийся дыхательной недостаточностью, болями в суставах, задержкой жидкости. Таким образом, сочетание химио- и эпигенетической терапии у больных с высоким риском позволило достичь ремиссии у 20 из 21 ребенка с ОМЛ, включенных в протокол, без возрастания токсичности лечения. Полученные результаты позволяют продолжить данное исследование.

## Ключевые слова

острый миелоидный лейкоз, эпигенетическая терапия, вальпроевая кислота, полностью транс-ретиноевая кислота

[1] НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; [2] Московский областной онкологический диспансер, Балашиха; [3] НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; [4] Центр детской онкологии и гематологии областной детской клинической больницы, Екатеринбург; [5] Детская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону; [6] Государственное учреждение здравоохранения Детская краевая клиническая больница департамента здравоохранения Краснодарского края

## ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени вопрос о прогнозе при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей не был столь актуален, как сейчас. С интенсификацией терапии за последние 20 лет достигнуты существенные успехи в лечении детского ОМЛ, но небольшое число наблюдений и наличие различных вариантов не позволяют анализировать результаты лечения всей группы этих лейкозов. Степень гетерогенности ОМЛ наглядно отражена в новой классификации ВОЗ (2001).

Анализ результатов лечения детей с ОМЛ в ведущих странах показал, что количество полных ремиссий и выживаемость больных ОМЛ существенно возросли.<sup>1</sup> Большинство неудач в лечении пациентов с ОМЛ связано с развитием рефрактерности опухолевых клеток к проводимой инициальной химиотерапии и возникновением рецидивов.

В решении этих проблем немаловажную роль может сыграть эпигенетическая терапия. Химические модификации ДНК и гистоновых белков формируют сложную регуляторную сеть, которая модулирует структуру хроматина и функцию генома. Хроматин должен рассматриваться как динамический полимер, который может индексировать геном и усиливать сигналы внешней среды, определяя в конечном итоге, какие гены будут экспрессироваться, а какие нет, при этом сами гены остаются неизменными. Вместе эти регуляторные механизмы наделяют хроматин функцией, организующей геном, известной как эпигенетика. Эпигенетическая модификация специфических контрольных регионов хроматина, отвечающих за клеточную пролиферацию, играет важную роль в патогенезе ОМЛ. Химические реакции метилирования, фосфорилирования или ацетилирования гистонов протекают непрерывно, а превалирование одной из них оказывает влияние на жизнедеятельность клетки. Нарушение гистондеацетилазной активности (ГДАЦ) приводит к гиперметилированию гистона и локальной ремодуляции (компактизации) хроматина, вследствие чего происходит ингибция экспрессии генов, воздействующих на развитие клетки.<sup>2</sup> Под эпигенетической терапией подразумевается внешнее воздействие на регуляцию хроматина с лечебной целью.

Недавно было установлено, что вальпроевая кислота (ВК), известный противосудорожный препарат, является ингибитором ГДАЦ, приводящим к гиперацетилированию N-концов гистонов, придавая им положительный заряд.<sup>3</sup> Наличие положительного заряда N-концов гистонов приводит к превращению гетерохроматина (компактная форма) в эухроматин (менее компактная форма) в котором обычно отмечается более высокая экспрессия генов, в результате чего происходит индукция апоптотических белков и дифференцировка бластов при ОМЛ.<sup>4,5</sup> Антипролиферативный эффект ВК был продемонстрирован на клеточных линиях ОМЛ и на моделях животных с нейробластомой и раком грудной железы.<sup>5-7</sup> A.Kuendgen et al<sup>7</sup> показали высокую активность ВК в сочетании с ретиноевой кислотой у больных со вторичным ОМЛ и миелодиспластическим синдромом. F.R. Schlenk et al<sup>8</sup> у больных ОМЛ старше 61 года показали эффективность терапии ВК и полностью транс-ретиноевой кислотой (АТРА). В этом исследовании было показано, что лечение только ВК оказывало существенно меньший эффект, чем в комбинации с АТРА.

Мы полагаем, что сочетание эпигенетической и химиотерапии может улучшить результаты лечения детей с ОМЛ.

С 2002 по 2006 г. в условиях НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, МООД (г. Балашиха), городской больницы г. Воронежа проводилось лечение больных согласно протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2002. В исследование включены 50 детей с ОМЛ, 3-летняя бессобытийная выживаемость

(БСВ) составила  $29,8 \pm 8,5\%$ . Столь неудовлетворительный результат лечения, в первую очередь, обусловлен большим количеством больных средней и высокой групп риска, БСВ которых была значительно хуже, чем у больных стандартной группы риска: стандартная —  $75 \pm 15,3\%$  ( $n = 9$ ), средняя продолжительность наблюдения  $36,05 \pm 4,8$  мес; средняя —  $18,5 \pm 15,0\%$  ( $n = 17$ ), средняя продолжительность наблюдения  $27,7 \pm 4,3$  мес; высокая —  $20,3 \pm 8,8\%$  ( $n = 24$ ), средняя продолжительность наблюдения  $11,5 \pm 3,3$  мес ( $p = 0,0007$ ). Полная ремиссия была достигнута у 83% больных, причем среди пациентов, вошедших в группу высокого риска, лишь у 67%.

Увеличение числа полных ремиссий в результате терапии индукции является одной из главных задач лечения детей с ОМЛ. По нашему мнению, добавление эпигенетической терапии к химиотерапии может увеличить число полных ремиссий, а следовательно, и выживаемость. Создан протокол лечения, в котором помимо химиотерапии больные получают эпигенетическую терапию.

## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разделение детей с ОМЛ на группы риска впервые стало проводиться в 1980-х гг. группой BFM (Berlin—Frankfurt—Munster). На основании результатов лечения больных ОМЛ по протоколам AML BFM 83 и AML BFM 87 пациенты были разделены на группы стандартного, среднего и высокого риска. Стратификация основывалась на данных морфотокимического исследования бластных клеток костного мозга, количества лейкоцитов, наличия палочек Ауэра в миелобластах.<sup>9</sup> В дальнейшем многие исследователи представили данные о более высокой выживаемости детей с ОМЛ с  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$  или  $t(16;16)$ .<sup>10,11</sup> К абсолютно неблагоприятной группе относились пациенты с  $-7$ ,  $-5$  или делециями длинного плеча этих хромосом.<sup>11,12</sup> Больных с другими хромосомными нарушениями в разных исследованиях относили к промежуточной, либо высокой группе риска в зависимости от протокола.<sup>13-16</sup>

Следует отметить, что выявление пациентов со стандартным риском невозможно без хромосомного анализа. В противном случае больной должен быть отнесен к группе среднего риска.

Таблица 1. Характеристика детей с ОМЛ

Морфологический вариант	Группа риска		
	стандартная	средняя	высокая
M0			1
M1	2	2	
M2	1	3	2
M4	1	3	
M5			5
M7			1
Всего	4	8	9
Хромосомные аномалии			
46,xy,t(8;21)(q22;q22),del(7)(q22)		1	
inv(16) или t(16;16)(p13;q22)	2		
46,xx,t[11;del(16)(q22)](q13;p13)	1		
46,xx,t(5;6)(q31;q15)	1		
46,xx,t(2;11)		1	
46,xx,t(1;7)		1	
46,xx,t(1;22)(p13;q13)			1
46,xy,t(6;9)(p23;q34)			1
47,xy,+8,t(11;16)(q13;p13)			1
46,xy,t(3;12)(q26;p13)			1
46,xy или 46,xx		2	
45,xy,-7			2
Всего	4	5	6

Учитывая вышеизложенное и отсутствие возможности проведения исследования кариотипа в некоторых клиниках-участниках нашего протокола, мы стратифицировали больных на группы риска, основываясь на данных морфоцитохимии и кариотипа. К группе **стандартного риска** относились дети с ОМЛ, t(8;21), inv(16) или t(16;16), морфологические варианты не учитывались; **среднего риска** — больные с морфологическими вариантами М1, М2 и М4 по FAB-классификации, с нормальным кариотипом или с утратой одной из половых хромосом, трисомией 8, перестройками 11q23; **высокого риска** — ОМЛ с морфологическими вариантами М0, М5, М6, М7, ОМЛ с мультилинейной дисплазией без предшествующего миелодиспластического синдрома и с предшествующим миелодиспластическим синдромом; морфологическими вариантами М1, М2, М4 в сочетании с утратами хромосом 5 (-5) или 7 (-7), делециями длинного плеча этих хромосом (5q- или 7q-), транслокациями t(6;9)(p23;q34), t(9;22)(q34;q11), перестройками с участием длинных плеча хромосомы 3, со сложным кариотипом (три и более хромосомные аномалии, исключая t(8;21), inv(16) или t(16;16)).<sup>16</sup> Кроме того, в эту группу мы переводили пациентов из групп со стандартным и средним риском, у которых в миелограмме на 15-й день от начала индукции ремиссии было обнаружено более 25% бластов.

С октября 2006 г. по декабрь 2007 г. в исследование был включен 21 больной ОМЛ в возрасте от 2 мес до 16 лет (8,4 ± 1,1 года), из них 13 (61,9%) мальчиков и 8 (38,1%) девочек. В группу стандартного риска были включены 4 (19%) ребенка, среднего — 8 (42,9%), высокого — 9 (38,1%). Стандартный хромосомный анализ был проведен у 15 пациентов. Цитогенетические и морфологические характеристики больных, включенных в разные группы риска, представлены в табл. 1.

У шести пациентов цитогенетическое исследование не проводилось по техническим причинам. Из них у трех был выявлен М5 FAB морфологический вариант (отнесены к группе высокого риска), у двух — М4 без атипичной эозинофилии в пунктате костного мозга (отнесены к группе среднего риска) и у одного ребенка был выявлен М2 FAB-вариант, и он также был отнесен к группе среднего риска. Один ребенок с морфологическим вариантом М1 и t(5;6)(q31;q15) получал лечение для группы стандартного риска в связи с невозможностью проведения больших объемов инфузионной терапии из-за сердечной недостаточности II степени и оперативной коррекции порока сердца (дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии), проведенной за 6 мес до установления диагноза ОМЛ.

Лечение детей проводилось по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2007. Больные со стандартным риском получили индукцию ремиссии АЕ длительностью 8 дней, состоящую из цитозинарабинозида (Ага-С 100 мг/м<sup>2</sup> 1–2-й дни и 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч 3–8-й дни), идарубицина (IDA 12 мг/м<sup>2</sup> 3–8-й дни) и везепида (VP-16 150 мг/м<sup>2</sup> 5–8-й дни). С 21-го дня от окончания индукции ремиссии начиналась консолидация ремиссии. В терапию консолидации ремиссии включены следующие химиопрепараты: Ага-С (75 мг/м<sup>2</sup> 4 курса по 4 дня с трехдневным перерывом, рубомидин/даунорубин (30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю), 6-меркаптопурин (6-МП 60 мг/м<sup>2</sup> ежедневно 28 дней). По окончании курса консолидации и восстановлении абсолютного уровня гранулоцитов более 0,5 × 10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов более 100 × 10<sup>9</sup>/л проводились 2 курса интенсификации hAE с интервалом в 2 нед — высокие дозы Ага-С (1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч 1–3-й дни) и VP-16 (125 мг/м<sup>2</sup> 2–5-й дни). Поддерживающее лечение состояло из ежемесячных четырехдневных курсов Ага-С, ежедневного приема 6-МП и эпигенетической терапии:

ВК — депакина-хроно (25 мг/кг) ежедневно и весаноида — АТРА (25 мг/м<sup>2</sup>) каждые 14 дней с 14-дневным перерывом. Поддерживающая терапия продолжалась до 78 нед от начала индукции ремиссии. Облучение ЦНС проводилось больным с t(16;16) или inv(16) без инициального поражения ЦНС (СОД = 12 Гр, РОД = 2 Гр).

Больные со средним и высоким риском ОМЛ с целью индукции ремиссии получали следующее лечение: АЕ (Ага-С 100 мг/м<sup>2</sup> 1–2-й дни и 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч 3–8-й дни, IDA 12 мг/м<sup>2</sup> 3–8-й дни и VP-16 150 мг/м<sup>2</sup> 5–8-й дни) + НАМ (Ага-С 3000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч 1–3-й дни и митоксантрон 12 мг/м<sup>2</sup>/сут 3–4-й дни). Для пациентов, инициально включенных в группу среднего и высокого риска и уровнем бластов более 25% на 15-й день от начала режима АЕ, терапия индукции ремиссии проводилась в timing режиме: курс НАМ начинался на 15-й день от начала курса АЕ. Режим timing не соблюдался только при констатации тяжелой инфекции. При количестве бластов в пунктате костного мозга менее 25% курс химиотерапии НАМ начинался на 21-й день от окончания курса АЕ. С первого дня лечения, пациенты со средним и высоким риском получали ВК (депакин-хроно) 25 мг/кг ежедневно и весаноид (АТРА) 25 мг/м<sup>2</sup> 1–43-й дни.

Консолидация ремиссии начиналась на 21-й день от окончания индукции и была представлена курсом FLAG — флу-дара (30 мг/м<sup>2</sup> 1–5-й дни), Ага-С (2000 мг/м<sup>2</sup> 1–5-й дни), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ 5 мкг/кг 0–6-й дни) с непрерывным приемом ВК (депакина-хроно) 25 мг/кг и весаноида 25 мг/м<sup>2</sup> 1–14-й дни.

После восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов проводился курс ранней интенсификации hAE: высокие дозы Ага-С (3000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч 1–3-й дни) и VP-16 (125 мг/м<sup>2</sup> 2–5-й дни), ежедневный прием ВК (депакин-хроно) 25 мг/кг и АТРА 25 мг/м<sup>2</sup> 1–14-й дни.

Поддерживающая терапия была такой же, как у пациентов со стандартным риском. Только для детей, включенных в группу высокого риска, планировалось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от полностью совместимого родственного донора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке ответа на лечение к 15 дню от начала индукции ремиссии АЕ полный ответ (M-1) достигнут у всех 4 пациентов со стандартным риском, у 7 из 8 — со средним риском и у 5 из 9 — с высоким риском. Частичный ответ (M-2) был отмечен только у одного ребенка со средним риском и не было ответа на терапию (M-3) у 4 детей, включенных в группу высокого риска (табл. 2). После проведения курса НАМ в сочетании с эпигенетической терапией у 20 больных была достигнута полная ремиссия. У одного ребенка (№20) период послеиндуктивной аплазии осложнился инвазивным аспергиллезом, что явилось причиной смерти пациента до восстановления костного мозга.

Не было отмечено выраженной токсичности, связанной с эпигенетическим лечением. У двух больных со стандартным риском отмечались головные боли при приеме ве-

**Таблица 2.** Ответ на лечение детей с ОМЛ к 15-му дню от начала терапии индукции (n = 21)

Показатели пунктата костного мозга	Группа риска			Всего
	стандартная	средняя	высокая	
M-1 (<5% бластов)	4	7	5	16
M-2 (5,1–25% бластов)		1		1
M-3 (>25% бластов)			4	4
Всего	4	8	9	21

саноида во время первого курса поддерживающей терапии. У одного пациента (№2, табл. 3) с высоким риском и М-3 ответом на 15 день к 30 дню от начала лечения отмечался синдром ретиновой кислоты, проявлявшийся дыхательной недостаточностью, болями в суставах, задержкой жидкости. При морфологическом исследовании пунктата костного мозга больного в период клинических проявлений синдрома ретиновой кислоты было выявлено большое количество промиелоцитов, что указывало на возможное «дозревание» опухолевых клеток и их естественную гибель. У 5 пациентов развился системный аспергиллез (поражение легких, кожи, хрящей носа), в связи с чем после индукции ремиссии лечение двух детей пришлось прекратить. Одному больному (№14, табл. 3) была проведена алло-ТГСК от полностью HLA идентичного родственного донора. У остальных пациентов, относившихся к группе высокого риска, HLA идентичных родственных доноров не было. Срок наблюдения за больными составил от 2 до 14 мес. Статус пациентов в настоящее время представлен в табл. 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Большое число неудач в лечении ОМЛ привело к поиску новых способов лечения этого заболевания. Первым препаратом, с помощью которого при остром промиелоцитарном лейкозе удалось заставить опухолевую клетку «дозреть» и погибнуть, был ATRA.<sup>17,18</sup> S.Tohda et al<sup>19</sup> в исследовании механизма воздействия ATRA на культуру клеток ОМЛ доказали, что ATRA ингибирует рост бластов и повышает их чувствительность к химиопрепаратам. В двух различных клинических работах не было выявлено увеличения выживаемости больных ОМЛ при добавлении к терапии ATRA.<sup>20,21</sup> Следовательно, в исследовании *in vivo* данные, полученные *in vitro*, о воздействии ATRA на бластные клетки при ОМЛ, не подтвердились.

Длительное применение ВК в качестве противосудорожного средства у больных эпилепсией приводило к развитию лейкопении, тромбоцитопении и анемии, у части пациентов развивался миелодиспластический синдром, который самостоятельно исчезал после прекращения приема пре-

парата. На основании этих данных был поставлен вопрос о возможном воздействии ВК на гемопоэз и апоптоз гемопоэтических клеток. M.R.Trus et al<sup>22</sup> исследовали воздействие ВК и ATRA на клеточную линию ОМЛ OCI/AML-2, состоящую из бластных элементов миелоидного ряда без признаков, характерных для промиелоцитов. В клетках этой линии и бластных клетках, полученных от шести больных ОМЛ, сочетанное воздействие ВК и ATRA индуцировало экспрессию гена p21 и снижало экспрессию гена p53. Этот эффект не был отмечен при воздействии только ATRA и был существенно меньше при воздействии только ВК.

До сих пор сочетание ВК и ATRA без применения химиотерапии использовали при лечении больных пожилого возраста с рефрактерными формами или рецидивами ОМЛ или МДС. При рецидивах ОМЛ полные ремиссии достигались в 25–40% случаев, а при МДС — у 52%.<sup>23,24</sup> C.Pilatrino et al<sup>25</sup> отметили повышение уровня тромбоцитов и независимость от трансфузий эритроцитарной массы у 6 из 11 пожилых людей с ОМЛ или МДС в течение 63–550 дней во время лечения ATRA и ВК.

По нашему мнению, добавление к химиотерапии ВК и ATRA может увеличить число полных ремиссий за счет изменения структуры хроматина резидуальных бластов и повышения их чувствительности к цитостатическим препаратам. В предложенном нами исследовании было решено соединить химиотерапию с эпигенетической терапией в период индукции, консолидации ремиссии, ранней интенсификации и поддерживающего лечения у больных группы среднего и высокого риска. Учитывая достаточно удовлетворительные результаты лечения детей с ОМЛ из группы стандартного риска при использовании протокола НИИ ДОГ ОМЛ 2002,<sup>1</sup> ВК и ATRA были добавлены только к поддерживающей терапии, при этом химиотерапия индукции и консолидации ремиссии для этой группы больных осталась без изменения.

Таким образом, сочетание химио- и эпигенетической терапии у больных с высоким риском позволило достичь ремиссии у 20 из 21 ребенка с ОМЛ, включенного в протокол, без возрастания токсичности лечения. Полученные результаты позволяют продолжить данное исследование.

Таблица 3. Основные сведения о больных, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2007

Пациент	Возраст, годы	Пол	FAB	Группа риска	Ответ на 15 день	Цитогенетика	Статус, мес
1	2	Д	M1	Стандарт	M-1	46,xx,t(5;6)(q31;q15)	14+
2	15	М	M5	Высокий	M-3	47,xy,+8,t(11;16)(q13;p13)	11+
3	14	Д	M4	Стандарт	M-1	46,xx,t(11;del(16)(q22)) (q13;p13)	13+
4	10	М	M5	Высокий	M-3	46,xy,t(3;12)(q26;p13)	10+
5	12	Д	M4	Средний	M-1		5+
6	11	М	M2	Средний	M-1	46,xy,t(8;21)(q22;q22),del(7)(q22)	8+
7	4	М	M2	Стандарт	M-1	47,xy,+21,inv(16)(p13;q22)	8+
8	11	Д	M2	Средний	M-1		4+
9	4	М	M2	Высокий	M-1	45,xy,-7	3+
10	0,25	Д	M7	Высокий	M-1	46,xx,t(1;22)(p13;q13)	2+
11	6	М	M5	Высокий	M-1		4+
12	5	М	M4	Средний	M-1		4+
13	0,2	М	M5	Высокий	M-1		4+
14	14	М	M2	Высокий	M-3	45,xy,-7	4+
15	3	Д	M5	Высокий	M-1		5+
16	12	М	M1	Стандарт	M-1	46,xy,t(16;16)(p13;q22)	3+
17	13	М	M1	Средний	M-2	46,xy	5+
18	16	Д	M1	Средний	M-1	46,xx	3+
19	7	Д	M2	Средний	M-1	46,xx,t(1;7)	3+
20	3	М	M0	Высокий	M-3	46,xy,t(6;9)(p23;q34)	2 умер от инвазивного аспергиллеза в период аллазии
21	16	Д	M4	Средний	M-1	46,xx,t(2;11)	2+

Примечание. У всех больных, кроме 20, достигнута ремиссия. Пациент 20 умер в индукции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Попа А.В., Маякова С.А. Лечение острого миелоидного лейкоза у детей. Онкогематология 2006; 1(1-2):63-9.
2. C.D.Allis, T.Jenuwein and D.Reinberg. Epigenetics. N.Y., Cold Spring Harbor; 2007. p. 23-61.
3. Gottlicher M, Minucci S, Zhu P et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. EMBO 2001; 20:6969-78.
4. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY et al. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. J Biol Chem. 2001; 276:36734-41.
5. Cinatl J Jr, Cinatl J, Driever PH et al. Sodium valproate inhibits in vivo growth of human neuroblastoma cells. Anti-Cancer Drugs 1997; 8:958-63.
6. Kawagoe R, Kawagoe H, Sano K. Valproic acid induces apoptosis in human leukemia cells by stimulating both caspase-dependent and -independent apoptotic signaling pathways. Leuk Res. 2002; 26:495-502.
7. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. Blood 2004; 104:1266-9.
8. Schlenk RF, Frohling S, Dohner H et al; AML Study Group Ulm. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. Leukemia 2004; 18:1798-803.
9. Creutzig U, Ritter J, Schelong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in the study AML-BFM-83 as a compared with study AML-BFM-78. Blood 1990; 75: 1932-40.
10. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. JAMA 2005; 293:203-11.
11. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999; 341:1051-62.
12. Chang M, Raimondi SC, Ravindranath Y et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): Univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. Leukemia 2000; 14:1201-7.
13. Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: Clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative Pediatric Oncology Group study- POG 8821. Blood 1999; 94:3707-16.
14. Kalwinsky DK, Raimondi SC, Schell MJ et al. Prognostic importance of cytogenetic subgroups in de novo pediatric acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 1990; 8:75-83.
15. Rubnitz JE, Raimondi SC, Tong X et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2002; 20:2302-9.
16. Harrison C, Moorman A, Hills R et al. Cytogenetics of childhood AML from UK Medical Research Council Treatment Trials, AML10 12. Blood 2003; 102.
17. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 1997; 337:1021-8.
18. Warrell Jr RP, Maslak P, Eardley A, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all trans retinoic acid: an update of the New York experience. Leukemia 1994; 8:929-33.
19. Tohda S, Curtis JE, McCulloch EA, Minden MD. Comparison of the effects of all-trans and cis-retinoic acid on the blast stem cells of acute myeloblastic leukemia in culture. Leukemia 1992; 6: 656-61.
20. Estey EH, Thall PF, Pierce S, et al. Randomized phase II study of fludarabine+cytosine arabinoside + idarubicin ± all-trans retinoic acid ± granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Blood 1999; 93:2478-84.
21. Bolanos-Meade J, Karp JE, Guo C, et al. Timed sequential therapy of acute myelogenous leukemia in adults: a phase II study of retinoids in combination with the sequential administration of cytosine arabinoside, idarubicin and etoposide. Leuk Res. 2003; 27:313-21.
22. Trus MR, Yang L, Suarez Saiz F, et al. The histone deacetylase inhibitor valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloid leukemia cells. Leukemia 2005; 19:1161-8.
23. Raffoux E., Chaibi P., Dombret H., Laurent D. Treatment of elderly acute myeloid leukemia with valproic acid and all-trans retinoic acid. Hematologica 2005; 90(7):986-8.
24. Kuendgen A., Strupp S., Fox F., et al. Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Ann Hematol. 2005; 84(suppl 1):61-6.
25. Pilatino C., Cilloni D., Messa E., et al. Increase in platelet count in older, poor-risk patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome treated with valproic acid in all-trans retinoic acid. Cancer 2005; 104(1):101-9.

---

**Благодарности**

Авторы статьи выражают благодарность главн.н.с., д-ру мед. наук Е.В. Флейшман и с.н.с., канд. мед. наук О.И. Соковой — сотрудникам лаборатории цитогенетики НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за проделанную работу по исследованию кариотипа у детей с ОМЛ.