

УДК 616.155.392.8-08

## СУЧАСНІ НАПРЯМИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

**Н.В. Горяїнова**

*ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ*

**Резюме.** *Стаття є оглядовою і висвітлює шлях гематології до персоналізованого лікування гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ). Показано, що виявлення нових предикторів перебігу захворювання та механізмів впливу на системи, що відповідають чутливості лейкемічних клітин до цитостатичної дії, все ближче підводить нас до персоналізованої терапії та подолання медикаментозної резистентності. Охарактеризовано розвиток таргетної терапії, яка дозволяє проводити корекцію наявних порушень на генетичному, імунному та біохімічному рівнях, та основні напрями оптимізації лікування ГМЛ на сучасному етапі.*

**Ключові слова:** *гостра мієлоїдна лейкемія, персоналізоване лікування, таргетна терапія.*

## MODERN DIRECTIONS OF TREATMENT OPTIMIZATION OF ADULT PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

**N.V. Goryainova**

*SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv*

**Resume.** *The article is an overview and highlights the path of hematology to personalized treatment for acute myeloid leukemia. It has been shown that the detection of new predictors of the course of the disease and the mechanisms of influence on systems that correspond to the sensitivity of leukemic cells to cytostatic action are bringing us closer to personalized therapy and to overcome drug resistance. The development of targeted therapy, which allows correction of existing disorders on the genetic, immune and biochemical levels, and the main directions of optimization of AML treatment at the present stage is characterized.*

**Key words:** *acute myeloid leukemia, personalized treatment, targeted therapy.*

Концепція диференціації терапії ще з 1970 року розглядалась як перспективний і революційний підхід до лікування гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ). Проте її клінічне застосування було успішно реалізовано тільки з кінця 1980-х рр. і лише при одному ФАБ-варіанті ГМЛ – гострій промієлоцитарній лейкемії (ГПЛ, М3). Тоді почала ефективно використо-

уватись повністю-трансретиноева кислота (АТРА), застосування якої в поєднанні з хіміотерапією (ХТ) зробило раніше невиліковну й тяжку хворобу майже у 90% виліковною. Пізніше такий варіант лейкемії почали лікувати триоксидом миш'яку, який, як і АТРА, виявив спроможність викликати диференціювання лейкоцитних клітин у зрілі та індукувати деградацію лейкоцитного ураження, представляючи загальну потенційну парадигму диференціації терапії в клінічній онкогематології.

Задум диференціації терапії отримав подальший розвиток у вигляді персоналізованого лікування. Європейською асоціацією гематологів із 2012 року запроваджено на щорічному конгресі асоціації визначати найактуальніші напрями досліджень сучасної гематології та обирати тему року (<http://www.ehaweb.org/news/eha-news/>). Так, рік 2012–2013 було оголошено роком якості життя при гематологічних захворюваннях, рік 2013–2014 присвячено проблемам віку та старіння при розладах у системі крові, рік 2014–2015 названо роком персоналізованої медицини в гематології, у 2015–2016 році темою року стали інновації у гематології, у 2016–2017 році в центрі уваги – сучасні гематологічні дослідження, а 2017–2018 рік оголошено роком імунотерапії при гематологічних захворюваннях. Є очевидним, що всі перераховані тематичні напрями сучасної гематології підводять нас саме до персоналізованого лікування.

Досягнуті успіхи терапії лейкемії пов'язані, передусім, із розробкою методів знищення пухлинних клітин в організмі хворої людини. Повнота звільнення організму від злоякісних клітин визначає вірогідність вилікування, яке може бути повним за умови пригнічення виживаності залишкової (мінімальної) кількості цих клітин із відновленням нормальних тканин і механізмів природного захисту організму від пухлинного росту. Виявлення нових предикторів перебігу захворювання та механізмів впливу на системи, що відповідають чутливості лейкоцитних клітин до цитостатичного впливу, все ближче підводить нас до персоналізованої терапії та подолання медикаментозної резистентності [13].

Персоналізована медицина – це модель організації медичної допомоги пацієнтам, що будується на виборі діагностичних, профілактичних і лікувальних засобів, котрі є оптимальними для певної особи при врахуванні її генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей. Сучасний рівень організації медичної допомоги неможливий без медико-генетичного забезпечення і застосування технологій молекулярної генетики.

Молекулярно-генетичні маркери можуть використовуватись для ризик-адаптованого та персоналізованого лікування [21], що значно знизить імовірність розвитку рецидиву ГМЛ і зменшить кількість небажаних побічних ефектів. Взнявши до уваги гетерогенність ГМЛ, особливо у

проміжній цитогенетичній групі ризику, на фоні поглиблення розуміння молекулярно-генетичних чинників у виникненні та розвитку лейкемії, сьогодні проводиться переоцінка значущості ТГСК у різних прогностичних групах [13]. Так, уже доведено, що ТГСК є найоптимальнішим методом лікування при виявленні мутацій FLT3, C-KIT, RUNX1 [3]. Водночас за наявності у хворих на ГМЛ мутації NPM1 без FLT3/ITD або C/EBPa ТГСК є недоцільною, тому що такі пацієнти дуже добре відповідають на ХТ [10, 11].

На теперішній час особливого значення набув розвиток таргетної терапії, яка дозволяє проводити корекцію наявних порушень на генетичному та біохімічному рівнях. Найбільш яскравим та відомим прикладом лікарського засобу, який вже багато років використовується в гематологічній практиці в якості таргетної терапії, окрім АТРА, є іматинібу мезилат (Imatinib mesylate). Поява цього препарату призвела до революційних змін у лікуванні хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ). Тому стає зрозумілим, що знання про наявність молекулярно-біологічних аномалій необхідне не тільки для прогнозування перебігу ГМЛ, а й для розробки нових лікарських засобів, діючих на конкретні мутаційні мішені, що, як очікується, значно змінить клінічний перебіг та результативність лікування ГМЛ.

Велика увага зараз приділяється дослідженням білка c-KIT (CD117), який є рецепторною тирозинкіназою і бере участь у таких важливих для пухлинної прогресії процесах як стимуляція проліферації клітин, зниження чутливості до апоптотичних сигналів, міграції та адгезії [26]. Висока експресія c-KIT є дійсно частою знахідкою при ГМЛ, доведеною нашими дослідженнями (у 83% випадків), що навіть дещо більше аналогічних даних, отриманих іншими дослідниками [1, 23, 32]. Враховуючи, що гіперекспресія чи мутації c-KIT стабільно спостерігаються в більшості хворих на ГМЛ, це стало поштовхом для розробки різноманітних хімотерапевтичних препаратів, які б інгібували активність тирозинкінази c-KIT [33].

Ефективність елімінації c-KIT-позитивних клітин інгібіторами тирозинкіназ була неодноразово доведена як *in vitro*, так і *in vivo* [1, 14, 23]. Найвідомішим із них, як вже зазначалось, є глівек (Gleevec, STI571) – інгібітор тирозинкіназ, специфічний у відношенні BCR-ABL, PDGFR і c-KIT [6]. Дослідження, проведені на модельних лініях лейкемічних клітин, свідчать про значне зниження проліферації та пригнічення антиапоптотичного ефекту, викликаного активацією c-KIT. У свіжих зразках клітин крові, отриманих від хворих, ці ефекти були виражені значно слабше [17, 35]. Проведені клінічні випробування не виявили значного терапевтично-

го ефекту STI571 у відношенні с-KIT-позитивних хворих на ГМЛ [22]. Дослідження кристалічної структури рецептора та інгібітора показало, що STI571 не може бути ідеальним пригнічувачем с-KIT. Він діє як конкурентний інгібітор – з'єднується з АТФ-зв'язуючим сайтом і не дає рецептору активуватися. Однак молекула STI571 занадто велика і руйнує в рецепторі зв'язки, що забезпечують інактивовану конформацію [30].

SU6668 і SU5416 – це низькомолекулярні інгібітори тирозинкіназ VEGFR-1, VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3, с-KIT, FLT3. Дослідження, проведені на модельній лінії і на бластних клітинах крові хворих на ГМЛ, продемонструвало ефективність цих інгібіторів – знижувалась проліферація, підвищувалась чутливість до апоптозу. У дослідах на мишах показано, що SU6668 і SU5416 інгібують метастазування, формування мікросудин і проліферацію клітин. Клінічні дослідження також були успішними, однак питання про те, чи є ці позитивні результати наслідком пригнічення саме с-KIT, чи вся справа в інгібуванні рецептора фактора росту ендотелію (VEGFR), поки залишається відкритим [6].

Дазатиніб (Dasatinib, BMS-354825) – специфічний інгібітор кіназ Src і BCR/ABL, який показав позитивні результати в клінічних випробуваннях із хворими на ХМЛ. На прикладі клітинних ліній встановлено, що дазатиніб інгібує ліганд-залежне фосфорилування с-KIT і проліферацію бластних клітин. У проведених клінічних дослідженнях препарату у резистентних CD117-позитивних пацієнтів із ГМЛ дазатиніб продемонстрував дуже непогані результати – у всіх пацієнтів спостерігалось значне покращення картини крові; за допомогою додаткових препаратів у деяких вдалося досягти повної ремісії [29].

Сорафеніб (Sorafenib) – спочатку розроблявся як інгібітор тирозинкіназ C-RAF і B-RAF, проте пізніше виявилось, що він інгібує і інші тирозинкінази, зокрема с-KIT. На прикладі клітинних ліній доведено, що Сорафеніб інгібує ліганд-залежне фосфорилування с-KIT і проліферацію клітин. На теперішній час цей препарат використовується для лікування раку нирок і печінки, планується застосовувати при терапії раку щитовидної залози [14], але на нього покладаються й великі сподівання щодо ГМЛ.

Сунітиніб (Sunitinib, SU11248) – низькомолекулярний інгібітор тирозинкіназ, зокрема с-KIT, PDGFR, VEGFR, FLT3. На прикладі клітинних ліній було показано, що SU11248 інгібує ліганд-залежне фосфорилування с-KIT і проліферацію клітин; застосування сунітинібу у хворих на ГМЛ викликає ремісію [26].

На даний час ведуться передклінічні та клінічні дослідження й інших інгібіторів тирозинкіназ, що впливають на с-KIT, таких як Kill502, PD180970 і MLN518, PKC412, АВТ-869 [1], вивчаються нові комбінації

лікарських засобів [4]. Очікується, що після проходження всіх фаз клінічних випробувань використання відповідних інгібіторів тирозинкінази стане звичайною практикою, а реакція на терапію у хворих із більш високою експресією CD117 буде більш значною. У зв'язку з цим, рутинне визначення експресії CD117 вже зараз уявляється доцільним. Крім того, для стратифікації лікування й прийняття рішення відносно цільової терапії з анти-с-KIT у пацієнтів із високою експресією CD117 може бути необхідним визначення виду мутації всередині гена, що забезпечить більш точний вибір інгібітора.

Дві з найпоширеніших генетичних мутацій у пацієнтів з ГМЛ – це мутації FLT3 та IDH1/2, що виникають приблизно у 30% та 20% хворих на ГМЛ відповідно. Мідостаурін (Midostaurin, колишній PKC412) був схвалений для клінічного використання у США в квітні 2017 р. для лікування хворих на ГМЛ з мутацією FLT3 у поєднанні з інтенсивною ХТ. Мідостаурін є інгібітором FLT3, С-KIT, PDGFRB, VEGFR-2 і протеїнкінази С (PKC). У результаті проведеного міжнародного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (RATIFY) було доведено, що мідостаурін у поєднанні з ХТ «7+3» в якості індукційного і консолідуючого лікування та подальшої підтримуючої монотерапії протягом 12 місяців значно покращує виживаність (8 місяців проти 3,6) і зменшує ризик смертності на 23% у порівнянні з плацебо та стандартною ХТ [37].

Гілтеритиніб (Gilteritinib, ASP2215) – новий пероральний інгібітор FLT3 та AXL, який поширюється як на мутації FLT3/ITD, так і на TKD. Клінічні випробування фази 1/2 (CHRYSALIS) при рецидивних/резистентних ГМЛ показали добру переносимість у широкому діапазоні доз, послідовну й потужну інгібіцію FLT3 у корелятивних дослідженнях із загальною відповіддю на лікування 55% та збільшенням виживаності порівняно з ХТ й додаванням інших інгібіторів FLT3 [34].

Квізартиніб (Quizartinib, AC220) – це інгібітор тирозинкінази з невеликими молекулярними рецепторами, який в даний час знаходиться у фазі 3 клінічних випробувань (QuANTUM-First і QuANTUM-R) для лікування ГМЛ в першій лінії в поєднанні з індукційною та консолідаційною ХТ та в якості підтримуючої монотерапії у хворих з FLT3/ITD-мутаціями. Quizartinib не інгібує FLT3/TKD [27].

Креноланіб (Crenolanib) є перорально біодоступним, селективним інгібітором малих молекул тирозинкіназ типу III з наномолярними потенціями проти рецепторів фактору росту тромбоцитів (PDGFR) (ізоформи PDGFR $\alpha$  і PDGFR $\beta$ ) і FLT3. Креноланіб, як панселективний інгібітор FLT3, може подолати резистентність до квізартиніба. У хворих

на ГМЛ з мутацією FLT3 застосування креноланібу в якості монотерапії дозволило отримати загальну частоту відповіді 30%, незважаючи на те, що 65% пацієнтів раніше отримували інші інгібітори FLT3 [31].

На даний час розробляються інгібітори ізоцитратдегідрогенази 1 і 2 (IDH1 та IDH2), онкогенним метаболітом яких є 2-гідроксиглауранат (що призводить до лейкоемічної трансформації). Два таргетні IDH-інгібітори, еназіденіб (Enasidenib, AG221) і івозіденіб (Ivosidenib, AG120), зараз проходять клінічні випробування [9].

Венетоклакс (Venetoclax) є селективним інгібітором BCL-2, який у комбінації з гіпометилуючими агентами децитабін або азацитидін у 22 пацієнтів, яким протипоказана стандартна індукційна ХТ, продемонстрував 75% і 70% загальної відповіді на терапію відповідно [42]. В даний час Венетоклакс схвалений для хронічної лімфоцитарної лейкоемії.

Возароксін (Vosaroxin), що є похідною хінолону, показав клінічно значущі переваги в лікуванні хворих на ГМЛ, резистентних до стандартної ХТ [36].

Найближчим часом планується втілити в клінічну гематологічну практику для терапії ГМЛ моноклональні і кон'юговані антитіла. У першу чергу, мова йде про анти-CD33 антитіла, зокрема гемтузумаб озогаміцин (Gemtuzumab ozogamicin), який після внутрішньоклітинного гідролізу індукує розриви ланцюга ДНК, апоптоз і загибель лейкоемічних клітин. Щоб підвищити селективність дії цитотоксичних агентів, на основі моноклональних антитіл (МКА) були розроблені антитіла, де МКА об'єднані з хіміотерапевтичним засобом. Гемтузумаб озогаміцин (ГО) – це кон'югат цитотоксичного агента каліхеаміцину з рекомбінантними гуманізованими МКА, спрямованими проти антигена CD33, який експресується на бластних клітинах у більш ніж 90% хворих на ГМЛ [38]. ГО показав найкращі результати у пацієнтів із ГМЛ сприятливої і проміжної груп цитогенетичного ризику, але виявився майже неефективним за наявності експресії бластними клітинами Pgp-170, тому була здійснена спроба поєднати його з циклоспорином А. ГО став першим офіційно схваленим протираковим імунокон'югатом у США [38], незважаючи на те, що в минулому десятиріччі використання цього препарату було зупинено і заборонено в Європі внаслідок його нібито надтоксичності. Однак в останні роки випробування ГО знову поновились і дані багатьох добре контрольованих досліджень показують [5, 8, 15, 38, 41], що він покращує виживаність у значної кількості пацієнтів із ГМЛ, а CD33 все ж таки є клінічно значущою мішенню при ГМЛ [2].

Нині проводяться клінічні випробування й інших анти-CD33 кон'югованих антитіл, наприклад, AVE9633 й Вадастуксімаб талірин (Vadas-

tuximab talirin) [12, 39]. AVE9633 є новим імунокон'югатом, що містить гуманізовані моноклональні антитіла до CD33-антигенів, пов'язаний через дисульфідний зв'язок із цитотоксичним агентом і сильним інгібітором тубуліну [38]. Вадастуксімаб талірін є кон'югатом токсину антитіл, який зв'язується з CD33, вивільняє дімор пірролобензодіазепіну (PBD), який перетинає ДНК, що веде до загибелі клітин [12].

Медикаментозна резистентність, яка є наслідком порушення процесів апоптозу [16, 18], може бути віднесена до найбільш несприятливого прогностичного фактора перебігу ГМЛ, тому що в цьому випадку клітини є перехресно і універсально резистентними до дії цитостатичних препаратів. Основною перешкодою до реалізації протипухлинного ефекту хімотерапевтичного засобу є порушення здатності клітини до його накопичення в достатній концентрації, унеможливлення досягнення препаратом внутрішньоклітинних мішеней [20]. Результати досліджень останніх років дозволили довести залежність результатів лікування ГМЛ від експресії лейкемічними клітинами транспортного протеїну Pgp-170.

Оскільки Pgp-170 є суттєвою причиною медикаментозної резистентності при ГМЛ, особливо у літніх пацієнтів, велика увага зараз приділяється розробці Pgp-модуляторів, які блокують Pgp-опосередкований відтік ліків із лейкемічних клітин і використовуються в поєднанні зі стандартною ХТ. Таким Pgp-модулятором, що переживає нині клінічні випробування, є зосуквідар (Zosuquidar), який, вважається, повинен повернути хімічну стійкість цитостатикам [40].

Зосуквідар повністю або частково відновлює медикаментозну чутливість у всіх Pgp-позитивних лейкемічних клітинних лініях і посилює цитотоксичність ГО і антрациклінів (даунорубіцину, ідарубіцину, мітоксантрону та ін.) у гострому періоді ГМЛ. Крім того, доведено, що зосуквідар є значно потужнішим, ніж циклоспорин А в клітинах із високою активністю Pgp-170. Вже завершені етапи досліджень довели, що зосуквідар може бути ефективним доповненням до ХТ для хворих на ГМЛ з експресією бластними клітинами Pgp-170, особливо в літніх пацієнтів [40].

На сьогоднішній день проходять клінічні випробування терапевтичні агенти, дія яких спрямована на інші шляхи, що відіграють ключову роль у виникненні лейкемій.

CPX-351 являє собою ліпосомальну композицію, що містить фіксовану комбінацію цитарабіну та даунорубіцину з ліпосомальною часткою в молярному співвідношенні 5:1. CPX-351 є єдиним агентом, який завершив дослідження фази 3 для ГМЛ, в якому його порівнювали зі стандартною індукційною ХТ «7+3» у пацієнтів віком від 60 до 75 років із ГМЛ високо-

го ризику. Хворі, які були рандомізовані до СРХ-351, продемонстрували більш високий рівень відповіді та довшу загальну виживаність (9,6 місяців з СРХ-351 проти 6 місяців для стандартної індукційної терапії) [24, 25].

Гуадеситабін (Guadecitabine, SGI110) – це динуклеотид децитабіну і деоксигуанозину, який збільшує екскрецію децитабіну *in vivo*, захищаючи його від дезамінування. Попередні результати дослідження фази I показали, що гуадеситабін підшкірно в дозі 60 мг/м<sup>2</sup> щоденно протягом 5 днів добре переноситься й є клінічно та біологічно активним у пацієнтів з ГМЛ [19].

Нові цитостатичні агенти таргетної дії та нові терапевтичні стратегії повинні покращити результативність лікування ГМЛ. Це стає можливим завдяки більш глибокому розумінню молекулярних механізмів різномірності захворювання. Дослідження майбутнього зосередяться, найвірогідніше, на індивідуальних лікувальних стратегіях для пацієнтів, заснованих на певній біології ГМЛ, із певними ризик-факторами, тому що традиційні цитостатичні режими на теперішній час досягли межі свого потенціалу [7, 43, 44].

Терапевтичний арсенал практичного гематолога в найближчому майбутньому поповнять препарати прицільної дії. Це дасть змогу нарешті відійти від схеми «7+3», яка вже близько 50 років є основною в лікуванні ГМЛ. Майбутнє терапії ГМЛ є надзвичайно обнадійливим у плані очікування значного покращення і методів, і результатів лікування ГМЛ. Тому перспективи терапії ГМЛ, зокрема й резистентних форм, із кожним днем виглядають дедалі оптимістичнішими.

### Література

1. Advani A.S. C-KIT as a target in the treatment of acute myelogenous leukemia / A.S. Advani // *Curr. Hematol. Rep.* – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 51–58.
2. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial / S. Amadori, S. Suciu, D. Selleslag [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2016. – Vol. 34(9). – P. 972–979.
3. Basara N. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission / N. Basara // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23. – P. 635–640.
4. Replacing Gemtuzumab Ozogamicin With Idarubicin In Frontline Fludarabine, Cytarabine and G-CSF Based Regimen Does Not Compromise Outcome In Core Binding Factor Acute Myelogenous Leukemia / G. Borthakur, J. E. Cortes, F. Ravandi [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 122. – P. 3971.



5. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of acute myeloid leukemia / T. Brotelle, R. Lemal, C. Moulouçon-Chabrot [et al.] // *Bull. Cancer.* – 2014. – Vol. 101 (2). – P. 211–218.
6. Incidence and prognosis of C-KIT and FLT3 mutations in core binding factor (CBF) acute myeloid leukaemias / R.S. Care, P.J.M. Valk, A.C. Goodeve [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 775–777.
7. Molecular therapy for acute myeloid leukemia / [C.C. Coombs, M.S. Tallman, R.L. Levine] // *Nature Reviews.* – 2016. – Vol. 13. – P. 305–318.
8. Antibody-based therapy of acute myeloid leukemia with gemtuzumab ozogamicin / [A.J. Cowan, G.S. Laszlo, E.H. Estey, R.B. Walter] // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2013. – Vol. 18. – P. 1311–1334.
9. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML / C.D. DiNardo, F. Ravandi, S. Agresta [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2015a. – Vol. 90 (8). – P. 732–736.
10. Dohner H. Acute Myeloid Leukemia / H. Dohner, D.J. Weisdorf, C.D. Bloomfield // *NEJM.* – 2015. – Vol. 373. – P. 1136–1152.
11. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel / H. Dohner, E. Estey, D. Grimwade [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 129(4). – P. 424–447.
12. A phase 1b study of vadastuximab talirine in combination with 7+3 induction therapy for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) / H.P. Erba, M.Y. Levy, S. Vasu [et al.] // Presented at: 58th American Society of Hematology Annual Meeting; San Diego, CA; December 3-6. 2016. – Abstract 906.
13. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach / M. Gerstung, E. Papaemmanuil, I. Martincorena [et al.] // *Nature Genetics.* – 2017. – Vol. 49. – P. 332–340.
14. Results of a multicenter phase II trial for older patients with C-KIT-positive acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) using low-dose ara-C and imatinib / F. HeideI, J. Cortes, F.G. Rucker [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 907–914.
15. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials / R.K. Hills, S. Castaigne, F.R. Appelbaum [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (9). – P. 986–996.
16. Hirose M. Biology and modulation of multidrug resistance (MDR) in hematological malignancies / M. Hirose // *Int. J. Hematol.* – 2002. – Vol. 76, № 2. – P. 206–211.
17. Expression and functional role of the proto-oncogene C-KIT in acute myeloblastic leukemia cells / H. Ikeda, Y. Kanakura, T. Tamaki [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 11. – P. 2962–2968.
18. Inoue S. Apoptosis and anticancer drug resistance / S. Inoue, A.E. Salah-Eldin, K. Omoteyama // *Hum. cell.* – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 211–221.

19. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study / J.P. Issa, G. Roboz, D. Rizzieri [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16(9). – P. 1099-1110.

20. Katayama K. FBXO15 regulates P-glycoprotein/ABCB1 expression through the ubiquitin-proteasome pathway in cancer cells / K. Katayama, K. Noguchi, Y. Sugimoto // *Cancer Science.* – 2013. – Vol. 104, № 6. – P. 694–702.

21. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis / M.A. Kharfan-Dabaja, M. Hamadani, T. Reljic [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 163 (3). – P. 315–325.

22. KIT exon 8 mutations associated with core-binding factor (CBF)- acute myeloid leukemia (AML) cause hyperactivation of the receptor in response to stem cell factor / T.M. Kohl, S. Schnittger, J.W. Ellwart [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – P. 3319–3321.

23. Initial testing of dasatinib by the Pediatric Preclinical Testing Program / E.A. Kolb, R. Gorlick, P.J. Houghton [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer.* – 2008. – Vol. 50. – P. 1198–1206.

24. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML / J.E. Lancet, J.E. Cortes, D.E. Hogge [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 123(21). – P. 3239–3246.

25. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML [abstract] / J.E. Lancet, G.L. Uy, J.E. Cortes [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34(suppl). Abstract 7000.

26. C-KIT signal transduction and involvement in cancer / J. Lennartsson, O. Voytyuk, E. Heiss [et al.] // *Cancer Ther.* – 2005. – Vol. 3. – P. 5–28.

27. The benefit of treatment with quizartinib and subsequent bridging to HSCT for FLT3-ITD(+) patients with AML / M.J. Levis, G. Martinelli, A.E. Perl [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32:5s (suppl; abstr 7093).

28. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia / B. Löwenberg // *Blood.* – 2013. – Vol. 121. – P. 26–28.

29. Adding The KIT Inhibitor Dasatinib (DAS) To Standard Induction and Consolidation Therapy For Newly Diagnosed Patients (pts) With Core Binding Factor (CBF) Acute Myeloid Leukemia (AML): Initial Results Of The CALGB 10801 (Alliance) Study / G. Marcucci, S. Geyer, J. Zhao [et al.] // *Blood.* – 2013. – 122. – P. 357.

30. Effects of SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, on FLT3 expression and phosphorylation in patients with refractory acute myeloid leukemia / A.M. O'Farrell, H.A. Yuen, B. Smolich [et al.] // *Leuk. Res.* – 2014. – Vol. 28. – P. 679–689.

31. Efficacy of a Type I FLT3 Inhibitor, Crenolanib, with Idarubicin and High-Dose Ara-C in Multiply Relapsed/Refractory FLT3+ AM / M. Ohanian, H.M. Kantarjian, G. Borthakur [et al.] // Presented at the 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology; San Diego, CA; December 3-6, 2016. Abstract 2744.

32. Prognostic impact of C-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia / S.H. Park, H.S. Chi, S.K. Min [et al.] // *Leuk Res.* – 2011. – Vol. 35. – P. 1376–1383.

33. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia // J.P. Patel, M. Gönen, M.E. Figueroa [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 12. – P. 1079–1089.

34. Final Results of the Chrysalis Trial: A First-in-Human Phase 1/2 Dose-Escalation, Dose-Expansion Study of Gilteritinib (ASP2215) in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML) / A.E. Perl, J.K. Altman, J.E. Cortes [et al.] // Presented at the 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology. San Diego, CA; December 3-6, 2016. Abstract 1069.

35. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies / M.M. Schittenhelm, S. Shiraga, A. Schroeder [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 66. – P. 473–481.

36. Improved survival in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) treated with vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine: results of a phase 3 double-blind randomized controlled multinational study (VALOR) / F. Ravandi, E. Ritchie, H. Sayar [et al.] // American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. December 6-9, 2014; San Francisco, CA. Abstract LBA-6.

37. Stone R.M. The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin Prolongs Survival Compared with Placebo in Combination with Daunorubicin/Cytarabine Induction, High-Dose C Consolidation, and As Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Age 18-60 with FLT3 Mutations: An International Prospective Randomized P-Controlled Double-Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]) / R.M. Stone // Presented at the 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; Orlando, FL; December 5-8, 2015. Abstract 6.

38. Takeshita A. Efficacy and resistance of gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia / A. Takeshita // *Int. J. Hematol.* – 2013. – Vol. 97 (6). – P. 703–716.

39. P-gp activity is a critical resistance factor against AVE9633 and DM4 cytotoxicity in leukaemia cell lines, but not a major mechanism of chemoresistance in cells from acute myeloid leukaemia patients / R. Tang, S. Cohen, J-Y. Perrot [et al.] // *BMC Cancer.* – 2009. – Vol. 9. – P. 199.

40. Zosuquidar restores drug sensitivity in P-glycoprotein expressing acute myeloid leukemia (AML) / R. Tang, A-M. Faussat, J-Y. Perrot [et al.] // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 51.

41. Thol F. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited / F. Thol, R. F. Schlenk // *Expert Opin Biol Ther.* – 2014. – Vol. 14 (8). – P. 1185–1195.

42. Safety and Efficacy of Venetoclax Plus Low-Dose Cytarabine in Treatment-Native Patients Aged  $\geq 65$  Years with Acute Myeloid Leukemia / A. Wei, S.A. Strickland, G.J. Roboz [et al.] // Presented at the 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology. San Diego, CA; December 3-6, 2016. Abstract 102.

43. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes / J.S. Welch, A.A. Petti, C.A. Miller [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375(21). – P. 2023-2036.

44. Xavier T. Acute Myeloid Leukemia in the Elderly Patient: New Strategies / T. Xavier // *Rare Cancers Ther.* – 2015. – Vol. 3. – P. 1–11.

*Надійшла 30.10.2017 р.*