

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.10.2020
Принята к печати 02.02.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-40-45

Результаты использования кладрибина у детей с острым миелоидным лейкозом при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006

Д.А. Венёв, И.И. Калинина, Т.Ю. Салимова, Д.А. Евсеев, В.Е. Матвеев, К.С. Антонова, У.Н. Петрова, Д.Д. Байдильдина, Г.А. Новичкова, М.А. Масчан, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Целью данной работы послужила оценка результатов применения кладрибина в качестве постремиссионной терапии у детей при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006. В статье представлен опыт лечения детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) на базе Российской детской клинической больницы, а в последующем в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках протокола ОМЛ-ММ-2006. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. За период с 2006 по 2018 г. в исследование были включены 25 детей. В качестве сравнения для оценки эффективности терапии выбрана оставшаяся когорта пациентов из промежуточной группы риска, составившая 83 ребенка. В конечном счете добавление кладрибина в консолидирующей терапии не показало значимого терапевтического эффекта (бессобытийная выживаемость составила $0,47 \pm 0,1$ для группы с кладрибином и $0,52 \pm 0,06$ для контрольной группы), в том числе на развитие рецидива (рецидив случился у 56% пациентов в группе с применением кладрибина и у 34,5% в контрольной группе). Таким образом, исследование доказало, что дальнейшее включение кладрибина в консолидирующую терапию для первичных ОМЛ нецелесообразно.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, $t(9;11)$, кладрибин, протокол ОМЛ-ММ-2006

Венёв Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 40–45.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-40-45

Results of the use of cladribine in children with acute myeloid leukemia in the treatment according to the AML-MM-2006 protocol

D.A. Venyov, I.I. Kalinina, T.Yu. Salimova, D.A. Evseev, V.E. Matveev, K.S. Antonova, U.N. Petrova, D.D. Baidildina, G.A. Novichkova, M.A. Maschan, A.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The aim of this work was to evaluate the results of the use of cladribine in the treatment according to the AML-MM-2006 protocol as post-remission therapy in children. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The article presents the experience of treating children with AML at the Russian Children's Clinical Hospital, and later at the Dmitry Rogachev National Research Center within the framework of the AML-MM-2006 protocol. For the period from 2006 to 2018, 25 children were included in the study. As a comparison, to assess the effectiveness of therapy, the remaining cohort of patients from the intermediate risk group, which consisted of 83 children, was selected. Ultimately, the addition of cladribine in consolidation therapy did not show a significant therapeutic effect (event-free survival 0.47 ± 0.1 for the cladribine group, 0.52 ± 0.06 for the control group), including the development of relapse (56% patients in the cladribine group had a relapse, in the control group – in 34.5%). Thus, the study proved that further inclusion of cladribine in consolidation therapy for primary AML is inappropriate.

Key words: children, acute myeloid leukemia, $t(9;11)$, cladribine, AML-MM-2006 protocol

Venyov D.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 40–45.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-40-45

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.10.2020
Accepted 02.02.2021

Correspondence:

Dmitriy A. Venyov, MD, Department of Hematology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: venyov@bk.ru

За прошедшие 30 лет прогноз для детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) значительно улучшился. Применяемые современные режимы полихимиотерапии (ПХТ) позволяют достичь полной ремиссии (ПР) до 90% всех случаев заболевания и 5-летней общей выживаемости (ОВ) у 60% пациентов [1]. При этом прогресс в результатах лечения ОМЛ был достигнут не за счет разработки принципиально новых терапевтических схем или внедрения новых препаратов, а благодаря более точному делению пациентов на группы риска, осно-

ванному прежде всего на цитогенетических и молекулярно-генетических характеристиках, а также улучшению сопроводительной терапии, своевременному проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и улучшению прогноза у рецидивировавших пациентов [1, 2]. Уже 20 лет назад стало ясно, что потенциал классической терапии ОМЛ, основанной на индукции стандартными дозами цитарабина в сочетании с антрациклинами, короткой постремиссионной терапии курсами высокодозного цитарабина (1000–3000 мг/м² на введение 6–10 доз

в течение 3–5 дней в сочетании с антрациклинами и/или этопозидом) и ТГСК в группах высокого риска рецидива достиг своего плато. В связи с этим предпринимаются попытки повышения эффективности лечения с помощью добавления в лечебные протоколы как инновационных таргетных препаратов (гемтузумаб озогомицин, ингибиторы FLT3), так и открытых 40–50 лет назад нуклеозидных и 5-аза-замещенных пиримидиновых аналогов [3–8]. Одним из таких примеров является использование препарата из группы антагонистов пуринов – 2-хлор-2'-дезоксиаденозина – кладрибина (2-CdA) [4, 9–12].

Первые попытки использования кладрибина при ОМЛ у детей предприняты и описываются в St. Jude Children's Research Hospital в начале 1990-х годов. По результатам исследования монотерапии кладрибином в качестве терапии индукции было обнаружено, что он показал свою эффективность только для пациентов с монобластными лейкомиями (M5 по FAB-классификации), в частности при ОМЛ с транслокацией t(9;11) [8]. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у них составила порядка 60–65%, что на 15–20% выше относительно всех пациентов, получивших кладрибин.

Таким образом, благодаря использованию 2-CdA, в группе M5 и t(9;11) достигнуты результаты терапии, сопоставимые с результатами лечения больных с благоприятными изменениями кариотипа. Напротив, для некоторых групп пациентов, например, с t(8;21), исход был хуже при сравнении с контрольной группой [10].

Дальнейшие исследования использования кладрибина в первой линии терапии, а также при рецидивах и рефрактерных ОМЛ привели к аналогичным выводам в отношении эффективности моноцитарных вариантов ОМЛ и ОМЛ с транслокацией t(9;11) [4, 5, 13–15].

В данной работе мы суммируем собственные данные по применению кладрибина в качестве постремиссионной терапии у детей с первично диагностированными ОМЛ, получавших лечение согласно протоколу ОМЛ-ММ-2006.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Согласно дизайну протокола на ветвь терапии с кладрибином стратифицировались пациенты с установленным диагнозом ОМЛ и наличием t(9;11) при M1, M2, M4, M5 и больные с морфологическим вариантом M5 и нормальным кариотипом без дополнительных молекулярных перестроек, определяющих стратификацию в группу высокого риска. Исследование ОМЛ-ММ-

2006 проводилось на базе Российской детской клинической больницы, а в последующем в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Согласно схеме терапии все пациенты, кроме детей с inv16 (CBFb-MYH), получали двойную индукцию – блок ADE-HAM. После восстановления гемопоэза оценивался ответ на терапию. Консолидация ремиссии для больных исследуемой группы состояла из 2 или 3 блоков терапии (в зависимости от возможности применения ТГСК). Основой первых двух блоков консолидации служили 2-CdA и высокие дозы цитозин-арабинозида (Ara-C) (таблица 1). Пациентам без HLA-идентичного родственного донора проводился цикл химиотерапии АМЕ-Н.

Всего в протокол ОМЛ-ММ-2006 за период с 2006 по 2018 г. были включены 233 пациента. Цитогенетическое исследование проведено 207 больным и у 156 (75%) из них обнаружены те или иные цитогенетические аномалии (рисунок 1). Молекулярно-генетическое исследование было выполнено у 201 пациента и выявило значимые аномалии у 105 (52,2%).

У 12 пациентов выявлена t(9;11) и еще у 3 больных с нормальным кариотипом – химерный ген *KMT2A-AF9*. Таким образом, общая частота данной аномалии составила 7,5%. Эти 15 пациентов, а также 10 детей с M5-субвариантом ОМЛ без цито- и молекулярно-генетических аберраций, соответствующих высокой или стандартной группе риска, получили постремиссионную терапию с включением кладрибина. Данные этих 25 пациентов отражены в таблице 2.

Таблица 1
Циклы ПХТ для пациентов, стратифицированных на ветвь с кладрибином, по протоколу ОМЛ-ММ-2006

Table 1
Polychemotherapy cycles for patients of the cladribine branch of the AML-MM-2006 protocol

Цикл Cycle	Препараты Drugs	Дозировка Dosage	Дни Days
ADE	AraC	100 мг/м ² каждые 12 ч 100 mg/m ² every 12 h	1–7
	Даунорубин Daunorubicin	45 мг/м ² каждые 24 ч 45 mg/m ² every 24 h	4–6
	Этопозид Etoposide	100 мг/м ² каждые 24 ч 100 mg/m ² every 24 h	1–3
HAM	AraC	1000 мг/м ² каждые 12 ч 1000 mg/m ² every 12 h	14–15
	Митоксантрон Mitoxantrone	10 мг/м ² каждые 24 ч 10 mg/m ² every 24 h	14–15
CLAI	Кладрибин Cladribine	9 мг/м ² каждые 24 ч 9 mg/m ² every 24 h	1–5
	AraC	2000 мг/м ² каждые 12 ч 2000 mg/m ² every 12 h	1–5
	Идарубин Idarubicin	10 мг/м ² каждые 24 часа 10 mg/m ² every 24 h	3–5
CLAE	Кладрибин Cladribine	9 мг/м ² каждые 24 ч 9 mg/m ² every 24 h	1–5
	AraC	2000 мг/м ² каждые 12 ч 2000 mg/m ² every 12 h	1–5
	Этопозид Etoposide	100 мг/м ² каждые 24 ч 100 mg/m ² every 24 h	1–3
AME-H	AraC	2000 мг/м ² каждые 12 ч 2000 mg/m ² every 12 h	1–4
	Этопозид Etoposide	500 мг/м ² 500 mg/m ²	1
	Митоксантрон Mitoxantrone	15 мг/м ² каждые 24 ч 15 mg/m ² every 24 h	3–4

Среди всей группы детей было 11 (44 %) девочек и 14 (56 %) мальчиков, медиана возраста составила 9 (1–17,4) лет. У 23 (92%) из 25 больных был М5-вариант, у 1 – М4 и у 1 – Мх. Медиана инициального количества лейкоцитов в периферической крови составила $16 \times 10^9/\text{л}$ ($0,6\text{--}94,8 \times 10^9/\text{л}$), медиана количества бластных клеток в костном мозге – 84,36% (29,2–99%). У 4 пациентов выявлен иници-

Рисунок 1
Схема протокола ОМЛ-ММ-2006 для пациентов, стратифицированных на ветвь с кладрибином

Figure 1
Scheme of the AML-MM-2006 protocol for patients stratified into the cladribine branch

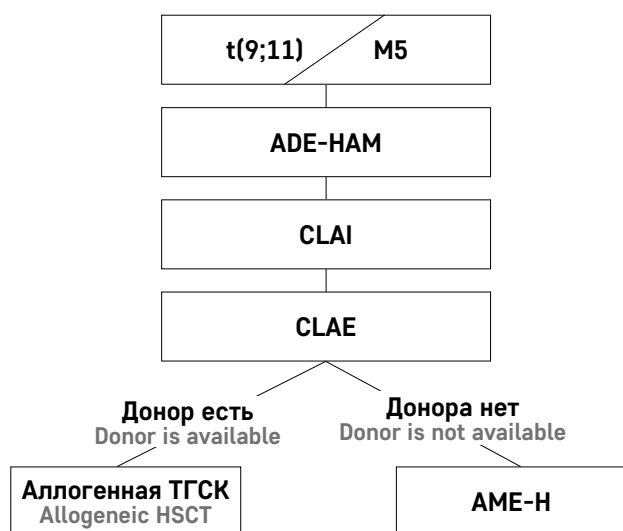


Таблица 2
Данные хромосомного и молекулярного методов исследования у пациентов, включенных в данную работу ($n = 25$)

Table 2
Data from chromosomal and molecular research methods in patients included in the study ($n = 25$)

Номер пациента Patient No.	Кариотип Karyotype	Транскрипт Transcript	Дополнительные мутации Additional mutations	Число больных Number of patients	Вариант по классификации FAB Variant according to the FAB classification
1, 2	Нет данных No data available	Транслокаций нет No translocations	Нет данных No data available	2	M5
3	Нет данных No data available	Транслокаций нет No translocations	C-kit ex18 L831P	1	M5
4	Нет митозов No mitoses	Транслокаций нет No translocations	Нет данных No data available	1	M5
5–7	46XY, 46XX	Транслокаций нет No translocations	Нет No	3	M5
8–11	Нет митозов No mitoses	MLL/AF9	Нет данных No data available	4	1 – M4, 3 – M5
12	Нет данных No data available	MLL/AF9	Нет No	1	M5
13–19	46XY,t(9;11); 46XX,t(9;11)	MLL/AF9	Нет No	7	1 – Мх, 6 – М5
20	46XY,t(9;11) – 1 митоз 46XY,t(9;11) – 1 mitosis	MLL/AF9	Нет No	1	M5
21	46XX,der(11) – 20 митозов 46XX,der(11) – 20 mitoses	MLL/AF9	Нет No	1	M5
22	45XY,t(9;11)(p21;q23),rob(13;14)	MLL/AF9	Нет No	1	M5
23	47XX,+der(1)t(1;19)(p13;?)	MLL/AF9	Нет No	1	M5
24	47XY,+8,t(9;11)(p12q23)	+8, MLL/AF9	N-RAS	1	M5
25	48,XX,der(9),+der(14),+21,+21	Транслокаций нет No translocations	Нет No	1	M5

альный нейролейкоз, у 2 больных диагностированы другие экстрамедуллярные поражения без сопутствующего поражения центральной нервной системы.

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Statistica 6.0. Вероятность ОВ, БСВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) рассчитана по методу Каплана–Майера. Сравнение выживаемости между группами выполнено при помощи log-rank-теста. Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда. Достоверность различий между исследуемыми группами исчислялась по методу Манна–Уитни, критерию χ^2 , точного теста Фишера, Крускала–Уоллиса. Оценивалась доверительная вероятность p , различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После проведения двойной индукции АДЕ-НАМ клиничко-гематологическая ремиссия (восстановление нормальных показателей крови, бластоз в миелограмме $< 5\%$, санация ликвора, нормализация размеров органов и разрешение экстрамедуллярных очагов) была достигнута у всех 25 (100%) пациентов. В дальнейшем 6 (24%) из 25 больных получили терапию, частично отличающуюся от первоначально запланированной: 4 ребенка – 2 блока CLAE вместо CLAI и CLAE, 1 пациент в первой консолидации получил монотерапию 2-Cda вместо блока CLAI и

еще 1 больной после первой консолидации CLAI – ТГСК. Все отклонения от протокольной терапии были связаны с избыточно длительным периодом восстановления гемопоза и тяжелыми инфекционными осложнениями в период нейтропении.

Пять (20%) пациентов в первой ПР (ПР1) после курса CLAE получили ТГСК от родственного донора, 18 (72%) – заключительный блок АМЕ-Н. Один (4%) больной после проведения индукции ремиссии ADE-HAM и консолидации CLAI был потерян из-под наблюдения.

У 12 (48%) пациентов развился рецидив ОМЛ; у 6 детей – ранний (< 1 года от достижения ПР1) и у 6 – поздний (> 1 года от достижения ПР1). Среди пациентов, не получивших ТГСК и закончивших всю протокольную терапию, вероятность рецидива составила 56% (10 из 18 пациентов), среди получивших ТГСК рецидивировал только 1 (20%) из 5 больных (ввиду малой выборки пациентов данные статистически недостоверны). Десятилетняя БСВ составила 0,47%.

Из 10 рецидивировавших пациентов, не получивших ТГСК в ПР1, вторая ПР (ПР2) достигнута у 9 (90%) детей. ТГСК проведена 9 пациентам (2 – неродственные, 5 – гаплоидентичные от родителей, 2 – родственные от сиблингов).

На *рисунке 2* представлены графики выживаемости в группе пациентов, получивших 2-Сда в консолидирующей терапии. В качестве сравнения случайно выбрана группа детей, получивших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006 для промежуточной группы риска, так как именно к ней была отнесена ветвь терапии с кладрибином. Сравнительный анализ показал схожие результаты выживаемости, в том числе по медиане продолжительности ремиссии, количеству рецидивов. Отличительно для общей группы отмечено появление пациентов с первично-рефрактерными формами течения заболевания, а также случаи смерти до ремиссии и в ПР1.

Дополнительно для наглядности результаты терапии представлены на *рисунке 2* и в *таблице 3*.

Анализ летальности

Из 25 детей, включенных в исследование, умерли 4 (16%). Двое погибли в активном статусе заболевания от прогрессии, не достигнув ПР2, 1 – в ПР3 от инфекционных осложнений после второй ТГСК и еще 1 – от прогрессии заболевания в 3-м рецидиве.

Общие результаты лечения

Всего среди исследуемой группы больных в настоящее время жив 21 (84 %) ребенок, из них в ПР1 – 12 (48%), в ПР2 – 8 (32%), в ПР3 – 1 (4%). Один больной потерян из-под наблюдения в ПР1 сразу после проведения 1 консолидации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартные схемы лечения ОМЛ, включающие в себя высокие дозы Ага-С и антрациклинов, применяемые на протяжении многих лет, несомненно, доказали свою эффективность. Тем не менее прогресс в лечении ОМЛ в последние 20 лет связан исключительно с улучшением результатов терапии спасения пациентов с рефрактерными ОМЛ и с рецидивами заболевания, т. е. с совершенствованием технологии ТГСК, а не собственно химиотерапии.

Что касается кладрибина, то, согласно приведенным данным, добавление препарата к высоким дозам Ага-С в консолидации ремиссии у группы больных с t(9;11), а также вариантом М5 без дополнительных молекулярно-генетических факторов, стратифицирующих в другую группу риска, не показало значимого эффекта в отношении снижения риска рецидива, который составил 56% среди пациентов в ПР1, не получивших ТГСК, что является слишком высоким показателем. Такая вероятность развития рецидива позволяет утверждать, что кладрибин не оказывает дополнительного терапев-

Таблица 3

Сводные результаты терапии исследуемой группы пациентов, получивших кладрибин ($n = 25$) в сравнении с остальной когортой из промежуточной группы риска ($n = 83$)

Table 3

Summary of the treatment results of the study group who received cladribine ($n = 25$) in comparison with the rest of the cohort of patients from the intermediate risk group ($n = 83$)

Результаты терапии Treatment results	Терапия Treatment		p
	с кладрибином ($n = 25$) with cladribine ($n = 25$)	без кладрибина ($n = 83$) without cladribine ($n = 83$)	
Смерть до ремиссии Death before remission	0/25 (0%)	3/83 (3,6%)	0,34
Ремиссия после ADE-HAM (ПР1) Remission after ADE-HAM (first complete remission)	25/25 (100%)	68/83 (82%)	0,03
Смерть в ПР1 Death in first complete remission	0/25 (0%)	3/83 (3,6%)	0,34
Медиана ПР1, мес The median duration of first complete remission, months	35,2 (0,16–135,33)	39,2 (2,4–126,9)	0,92
Рецидивы после АМЕ-Н Relapses after ADE-H	10/18 (56%)	20/58 (34,5%)	0,11
ПР2 Second complete remission	10/12 (83,3%)	18/20 (90%)	0,58
Медиана развития рецидива, мес The median relapse duration, months	13,9 (5,4–19,2)	11,7 (3,5–37,3)	0,87
БСВ Event-free survival	0,47 ± 0,1	0,52 ± 0,06	0,96
БРВ Relapse-free survival	0,51 ± 0,1	0,63 ± 0,06	0,46
ОВ Overall survival	0,82 ± 0,08	0,75 ± 0,05	0,47

Рисунок 2
Схема терапии у исследуемой группы пациентов
($n = 25$)

Figure 2
Therapy scheme in the study group of patients ($n = 25$)

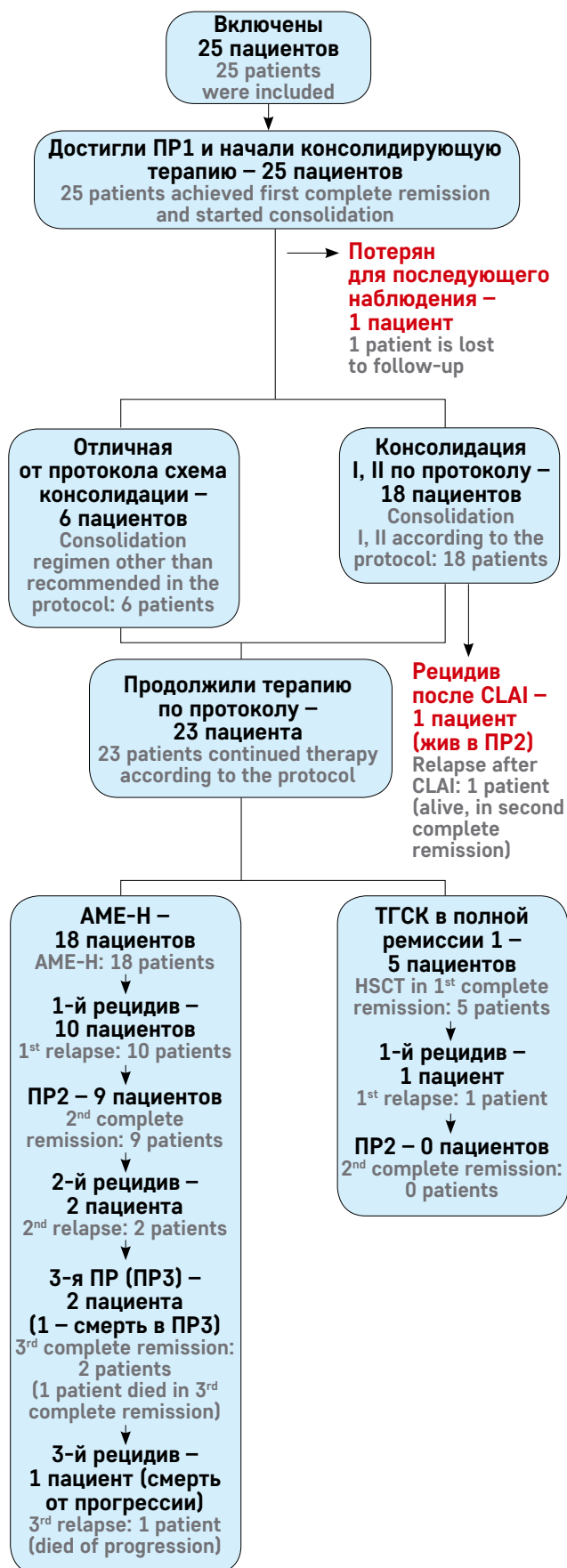
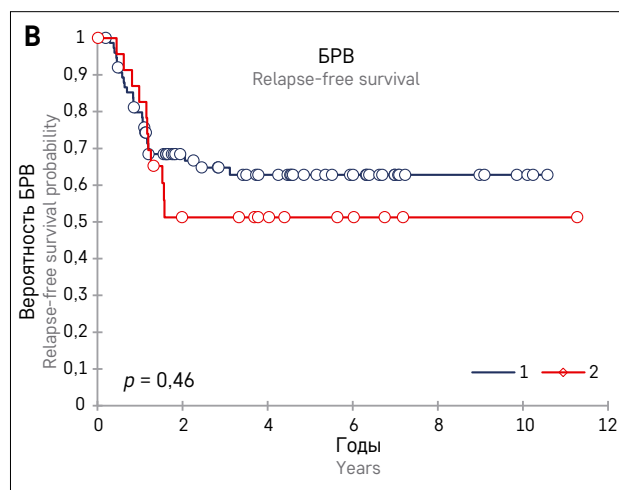
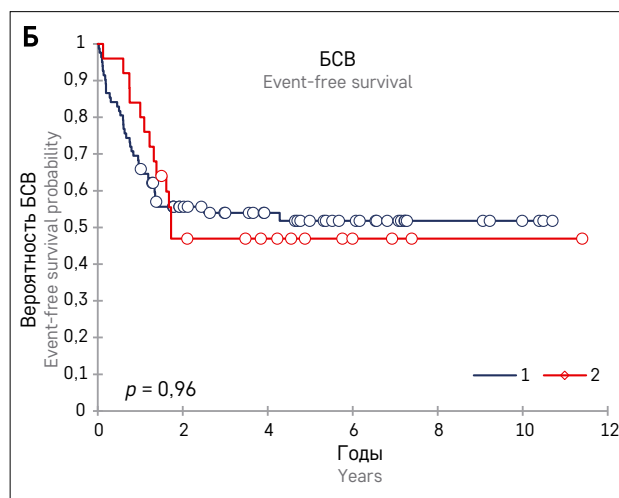
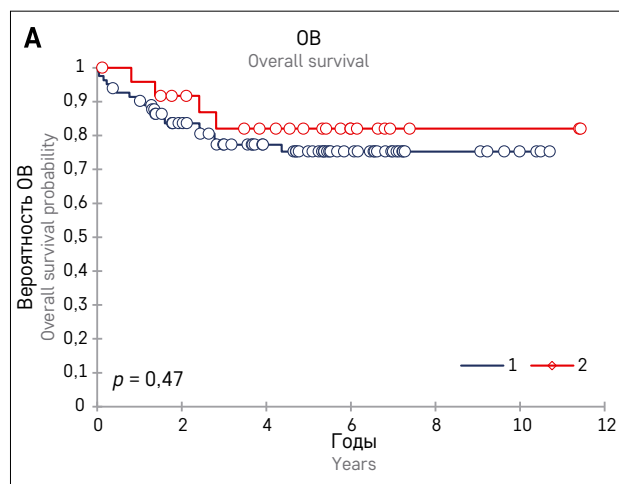


Рисунок 3
Сравнение показателей выживаемости пациентов промежуточной группы риска, не получавших кладрибин ($n = 83$) (1) и больных исследуемой группы, получивших кладрибин ($n = 25$) (2): 1 – ОВ: $0,75 \pm 0,05$, БСВ: $0,52 \pm 0,06$, БРВ: $0,63 \pm 0,06$; 2 – ОВ: $0,82 \pm 0,08$, БСВ: $0,47 \pm 0,1$, БРВ: $0,51 \pm 0,1$

Figure 3
Comparison of survival rates of patients in the intermediate risk group who did not receive cladribine ($n = 83$) (1) and patients in the study group who received cladribine ($n = 25$) (2). 1 – overall survival: 0.75 ± 0.05 , event-free survival: 0.52 ± 0.06 , relapse-free survival: 0.63 ± 0.06 ; 2 – overall survival: 0.82 ± 0.08 , event-free survival: 0.47 ± 0.1 , relapse-free survival: 0.51 ± 0.1



тического эффекта в данной когорте пациентов. Вероятность БСВ составила 0,47, что не уступает, но и не превосходит аналогичный показатель у всей когорты пациентов промежуточной группы риска. Следует отметить, что аналогичные исследования по использованию кладрибина, проводимые в том числе в госпитале St. Jude, включали, только пациентов с М5 + t(9;11).

Также большинство пациентов, которые развили рецидив ОМЛ, достигли повторной ремиссии после проведения терапии «спасения» – 83,3%, и живы – 75% после проведения ТГСК в ПР2, это указывает на то, что при сохранении столь же приемлемой токсичности процедуры ТГСК больные данной группы являются кандидатами на проведение ТГСК в ПР1.

В целом складывается впечатление, что дальнейшее использование кладрибина в составе терапии консолидации ОМЛ не оказывает значимого влияния на вероятность рецидива и, следовательно, не имеет смысла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потенциал стандартной химиотерапии ОМЛ можно считать полностью исчерпанным. При этом

история промиелоцитарного лейкоза, при котором применение АТРА и триоксида мышьяка, специфически влияющих на механизмы лейкемогенеза при данной форме ОМЛ, совершило настоящую революцию в результатах лечения, формирует понимание того, какой может и должна быть парадигма терапии ОМЛ в ближайшем будущем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Kalinina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Matveev V.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8709-5238>

Evseev D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Petrova U.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1258-8281>

Antonova K.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6001-2746>

Salimova T.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2958-1705>

Baidildina D.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

- Jeffrey E. Rubnitz. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Paediatr Drugs* 2017; 19 (1): 1–10.
- Barovskaya Y.A., Stegantseva M.V., Aleinikova O.V. Clinical and biological features of acute myeloid leukemia with MLL gene rearrangements in children and results of therapy according to protocols AML-MM-2000/2006 in the Republic of Belarus. *Oncohematology* 2018; 13 (4): 8–16.
- Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373 (12): 1136–52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184
- Qasrawi A., Bahaj W., Qasrawi L., Abughanimeh O., Foxworth J., Gaur R. Cladribine in the remission induction of adult acute myeloid leukemia: where do we stand? *Ann Hematol* 2019; 98 (3): 561–79.
- Petzer A.L., Bilgeri R., Zilian U., Haun M., Geisen F.H., Pragnell I., et al. Inhibitory effect of 2-chlorodeoxyadenosine on granulocytic, erythroid, and T-lymphocytic colony growth. *Blood* 1991; 78: 2583–7.
- Carrera C.J., Piro L.D., Saven A., Beutler E., Terai C., Carson D.A., et al. 2-chloro-deoxyadenosine chemotherapy triggers programmed cell death in normal and malignant lymphocytes. *Adv Exp Med Biol* 1991; 309A: 15–8.
- Gandhi V., Plunkett W. Modulation of arabinosynucleoside metabolism by arabinosynucleotides in human leukemia cells. *Cancer Res* 1988; 48: 329–34.
- Gandhi V., Estey E., Keating M.J., Plunkett W. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 116–24.
- Freyer C.W., Gupta N., Wetzler M., Wang E.S. Revisiting the role of cladribine in acute myeloid leukemia: an improvement on past accomplishments or more old news? *Am J Hematol* 2015; 90 (1): 62–72.
- Rubnitz J.E., Crews K.R., Pounds S., Yang S., Campana D., Gandhi V.V., et al. Combination of cladribine and cytarabine is effective for childhood acute myeloid leukemia: results of the St Jude AML97 trial. *Leukemia* 2009; 23: 1410–6.
- Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Tong X., Srivastava D.K., Razzouk B.I., Shurtleff S.A., et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2302–9.
- Carson D.A., Wasson D.B., Beutler E. Antileukemic and immunosuppressive activity of 2-chloro-2'-deoxyadenosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 2232–6.
- Holowiecki J., Grosicki S., Giebel S., Kyrz-Krzemien S., Giebel S., Hellmann A., et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: A multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2441–2448.
- Park H., Youk J., Kim I., Yoon S.-S., Park S., Lee J.-O., et al. Comparison of cladribine- and fludarabine-based induction chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2016; 95 (11): 1777–86.
- De Moerloose B., Reedijk A., de Bock G.H., Lammens T., de Haas V., Denys B., et al. Response-guided chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia without hematopoietic stem cell transplantation in first complete remission: Results from protocol DB AML-01. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (5): e27605. DOI: 10.1002/pbc.27605