

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.09.2021
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35

Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006

И.И. Калинина, Д.А. Венёв, Ю.В. Ольшанская, М.Н. Садовская, О.В. Горонкова, Т.Ю. Салимова, У.Н. Петрова, Д.Д. Байдильдина, Е.В. Сунцова, Д.А. Евсеев, В.Е. Матвеев, К.С. Антонова, И.Г. Хамин, М.Э. Дубровина, Е.А. Зеркаленкова, М.В. Гаськова, А.М. Попов, С.А. Кашпор, А.И. Манджиева, Т.В. Конюхова, Л.А. Хачатрян, Д.В. Литвинов, Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

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

Контактная информация:
Калинина Ирина Игоревна,
канд. мед. наук, врач-гематолог
отделения детской
гематологии/онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: burbir@mail.ru

Результаты лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) значительно улучшились за последние годы благодаря интенсивности проводимой полихимиотерапии, совершенствованию сопроводительной терапии и доступности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В данной статье приведены результаты терапии детей с ОМЛ в соответствии с протоколом ОМЛ-ММ-2006. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование включены 233 пациента с медианой возраста 6,5 года (7 дней – 18 лет). Согласно стратификации на группы риска, 12 пациентов были отнесены к группе стандартного риска, 106 – к группе промежуточного риска и 115 – к группе высокого риска, для которых 5-летняя бессобытийная выживаемость составила $0,64 \pm 0,14$, $0,49 \pm 0,05$ и $0,43 \pm 0,05$ соответственно ($p = 0,14$) и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – $1,0$, $0,7 \pm 0,05$ и $0,55 \pm 0,05$ соответственно ($p = 0,001$). Во всей группе пациентов ОВ была $0,68 \pm 0,032$. Факторами, ухудшающими прогноз заболевания, были гиперлейкоцитоз, наличие экстрамедуллярного поражения и возраст до 1 года, ОВ составила $0,55 \pm 0,08$, $0,39 \pm 0,09$ и $0,49 \pm 0,08$ соответственно. Наихудший прогноз был у пациентов с моносомией 7 и $t(7;12)$, ОВ составила $0,25 \pm 0,2$ и $0,4 \pm 0,2$ соответственно. ОВ в группе рефрактерных больных была $0,33 \pm 0,08$ и у пациентов с рецидивом ОМЛ – $0,54 \pm 0,06$. Ранняя смерть до ремиссии составила 4%, смерть в первой ремиссии – 3,8% и смерть от прогрессии – 62% среди умерших пациентов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость для всей когорты пациентов составила $0,53 \pm 0,047$, кумулятивный риск развития рецидива через 3 года от достижения ремиссии во всей группе – 40%, доверительный интервал 23–89%.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, терапия, протокол ОМЛ-ММ-2006

Калинина И.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 02.09.2021
Accepted 17.01.2022

The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol

I.I. Kalinina, D.A. Venyov, Yu.V. Olshanskaya, M.N. Sadovskaya, O.V. Goronkova, T.Yu. Salimova, U.N. Petrova, D.D. Baidildina, E.V. Suntsova, D.A. Evseev, V.E. Matveev, K.S. Antonova, I.G. Khamin, M.E. Dubrovina, E.A. Zerkalenkova, M.V. Gaskova, A.M. Popov, S.A. Kashpor, A.I. Mandzhieva, T.V. Konyukhova, L.A. Khachatryan, D.V. Litvinov, D.N. Balashov, L.N. Shelikhova, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

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

Correspondence:
Irina I. Kalinina,
Cand. Med. Sci., a hematologist
at the Department of Pediatric
Hematology/Oncology, 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: burbir@mail.ru

Over the past years, the outcomes of patients with acute myeloid leukemia (AML) have significantly improved due to the use of intensive chemotherapy, more effective supportive therapy, and the availability of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. This article presents the outcomes of children with AML treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol. Our study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The study included 233 patients with a median age of 6.5 years (7 days – 18 years) who were stratified into the following risk groups: standard risk, intermediate risk, and high risk. The 5-year event-free survival (EFS) was $0,64 \pm 0,14$, $0,49 \pm 0,05$, and $0,43 \pm 0,05$ for standard-risk ($n = 12$), intermediate-risk ($n = 106$), and high-risk ($n = 115$) patients, respectively ($p = 0,14$), while the 5-year overall survival (OS) was 1.0 year, $0,7 \pm 0,05$ and $0,55 \pm 0,05$, respectively ($p = 0,001$). The OS in the entire cohort was $0,68 \pm 0,032$. Factors associated with poor prognosis included hyperleukocytosis, the presence of extramedullary lesions, and age < 1 year. The overall survival rates in these patient groups were $0,55 \pm 0,08$, $0,39 \pm 0,09$ and $0,49 \pm 0,08$, respectively. The worst prognosis was for patients with monosomy 7 and $t(7;12)$ whose OS rates were $0,25 \pm 0,2$ and $0,4 \pm 0,2$, respectively. For non-responders and patients with relapsed AML, the OS was $0,33 \pm 0,08$ and $0,54 \pm 0,06$, respectively. Early death (before remission could be achieved) occurred in 4% of patients, and 3.8% of patients died in first remission. Sixty-two percent of deceased patients died of disease progression. In the entire cohort of patients, the five-year EFS was $0,53 \pm 0,047$, the cumulative risk of relapse after 3 years of remission was 40%, the confidence interval was 23–89%.

Key words: children, acute myeloid leukemia, therapy, AML-MM-2006 protocol

Kalinina I.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 20–35.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35

Острые лейкозы являются самыми частыми злокачественными заболеваниями у детей. Доля острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) составляет 15–20% среди всех гемобластозов [1]. Прогноз пациентов детского возраста с ОМЛ значительно улучшился за последние 30 лет при использовании современных терапевтических протоколов: доля достижения полной ремиссии (ПР) составляет 90%, общая выживаемость (ОВ) достигает 60–70%. Достигнутый прогресс стал возможен благодаря применению интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) с использованием наиболее эффективных комбинаций цитостатических препаратов, а также улучшению профилактики и лечения инфекционных, главным образом грибковых, осложнений, а не за счет добавления новых терапевтических агентов. В то же время вероятность развития рецидива заболевания после достижения ПР остается высокой и составляет в целом 30–40%, варьируя от 15% в группах изначально благоприятного прогноза до 70% в группах высокого риска (high risk, HR). Улучшение ОВ в последние 20 лет связано не с увеличением эффективности терапии первой линии, которая осталась практически неизменной, а с разработкой протоколов «спасения» – противорецидивной химиотерапии (в частности, флударабин с высокими дозами цитарабина) и эффективных и безопасных технологий трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от альтернативных (неродственных и гаплоидентичных) доноров [1–14].

Хотя еще недавно группы риска при ОМЛ формировались в зависимости от цитогенетических характеристик, очевидно, что внутри практически каждой отдельной цитогенетической подгруппы есть пациенты, которые могут быть вылечены с помощью только химиотерапии, в то время как другие пациенты с точно такими же цитогенетическими аномалиями требуют обязательного проведения аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Исследования молекулярно-генетического ландшафта ОМЛ позволяют в большой мере заполнить пробелы в точности прогнозирования исхода в рамках стандартной терапевтической парадигмы. Сегодня на основании анализа повторяющихся неслучайных молекулярно-генетических нарушений либо уже сформированы новые прогностические группы, либо заложены основы для их формирования. Естественно, что валидация вновь установленных факторов прогноза потребует достаточно много времени даже при условии взаимодействия больших исследовательских групп.

В протоколе «ОМЛ Москва–Минск 2006» (ОМЛ-ММ-2006) сделана попытка дифференцированного лечения ОМЛ у детей в зависимости от цитогенетических и молекулярных характеристик лейкоэмических клеток в целях снижения поздних нежелательных

эффектов химиотерапии в группе благоприятного риска и улучшения результатов терапии в группе неблагоприятного риска и промежуточного риска (intermediate risk, IR).

В данной работе представлены результаты клинического применения протокола ОМЛ-ММ-2006 с 2006 по 2018 г. для лечения детей с ОМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Описание протокола

Особенностями протокола являются: интенсивный тайминг индукции ремиссии (начало 2-й фазы терапии высокими дозами цитарабина и митоксантроном (Mit) на 15-й день от начала 1-го дня 1-й фазы индукции); снижение суммарной дозы антрациклинов для пациентов с *inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11*; проведение алло-ТГСК всем пациентам группы высокого инициального риска и для первично-рефрактерных пациентов; отсутствие профилактического краниального γ -облучения (кроме пациентов с *inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11*) и поддерживающей низкодозной терапии.

Терапевтические особенности протокола: для пациентов с гиперлейкоцитозом (число лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ в случае М4–М5-варианта ОМЛ по FAB-классификации и более $100 \times 10^9/\text{л}$ для всех других вариантов) циторедуктивную фазу начинали с введения даунорубицина ($22,5 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{с}$) и этопозида (VP) ($50 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{с}$) продленной инфузией в течение 3 дней без цитарабина; интратекальные введения цитарабина для профилактики нейролейкемии (вводили в стандартных возрастных дозировках перед каждым блоком ПХТ). При наличии нейролейкоза дозы цитарабина были увеличены как для интратекального введения, так и при второй консолидации. Перерасчет дозы всех препаратов пациентам младше 1 года и/или с массой тела менее 10 кг производили на 1 кг массы тела с использованием формулы: $100 \text{ мг}/\text{м}^2 = 3,3 \text{ мг}/\text{кг}$.

Лечению согласно протоколу подлежали все дети с первичным ОМЛ в возрасте до 18 лет включительно за исключением пациентов с синдромом Дауна, М3-вариантом с *t(15;17)* и вторичными ОМЛ в результате эволюции предлейкемических синдромов, таких как анемия Фанкони, тяжелая врожденная нейтропения, миелодиспластический синдром, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, приобретенная апластическая анемия.

Схема протокола и дозовый режим препаратов представлены на *рисунке 1* и в *таблице 1*.

Рисунок 1

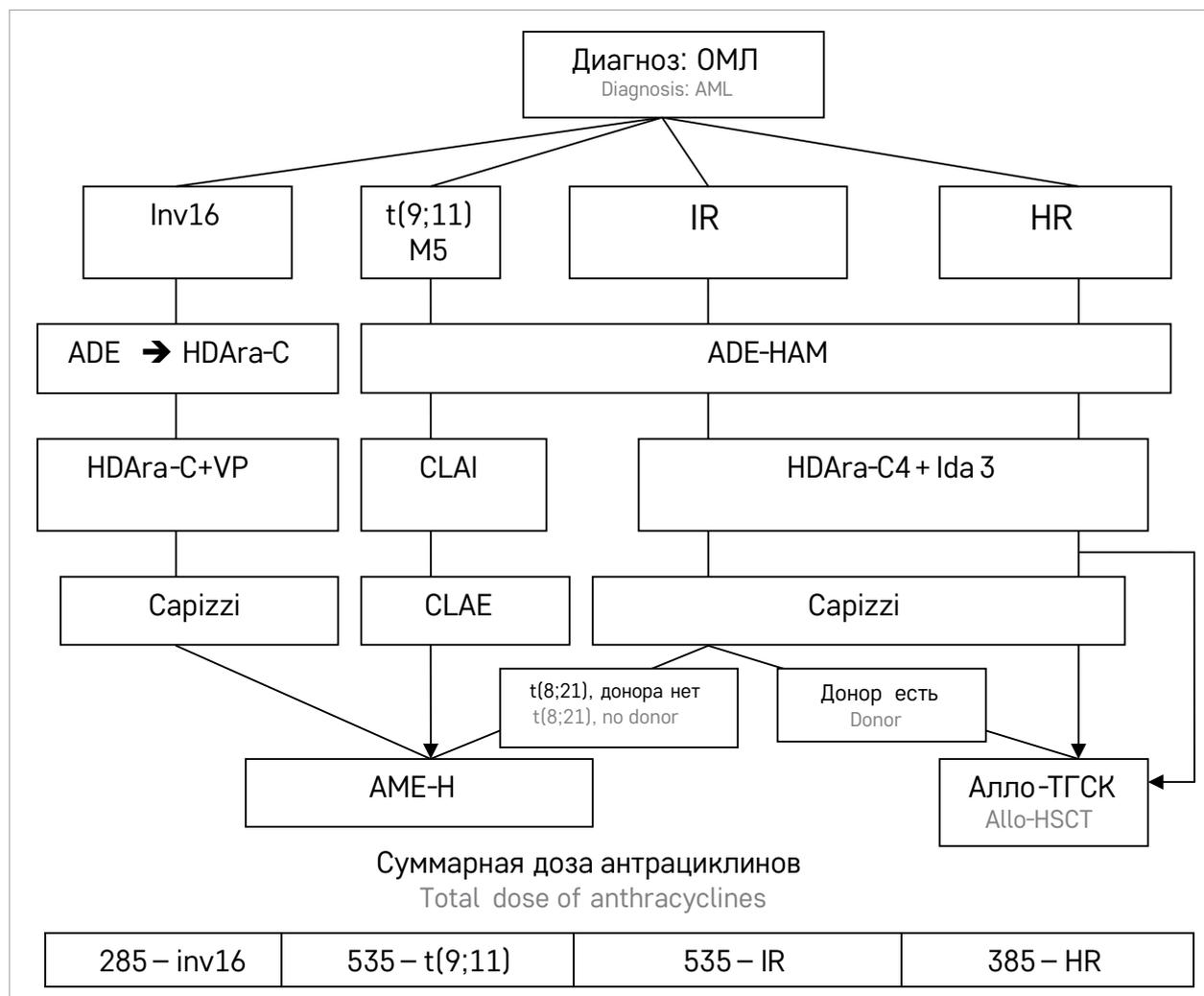
Дизайн протокола

Ara-C – цитозин-арабинозид; Ida – идарубицин

Figure 1

The design of the protocol

AML – acute myeloid leukemia; IR – intermediate risk; HR – high risk; Ara-C – cytosine-arabinoside; VP – etoposide; Ida – idarubicin; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation



Диагноз ОМЛ, согласно протоколу, устанавливали на основании выявления более 20% бластных клеток миелоидной линии дифференцировки в костном мозге (КМ) или при любом содержании бластных клеток при наличии патогномоничной цитогенетической или молекулярно-генетической аномалии. Морфологический вариант ОМЛ определяли согласно FAB-классификации.

Нейролейкоз устанавливали на основании обнаружения любого количества бластов в препарате цереброспинальной жидкости или 5 мононуклеаров и более в 1 мкл препарата, и/или при симптомах поражения черепно-мозговых или иных нервов. В протоколе введена 4-ступенчатая градация инициального статуса центральной нервной системы (ЦНС): I – отсутствие бластных клеток независимо от цитоза; II – наличие бластов, цитоз менее 5 мононуклеаров в 1 мкл ликвора; III – наличие бластов, цитоз 5–10 моно-

нуклеаров в 1 мкл ликвора; IV – наличие бластов, цитоз более 10 мононуклеаров в 1 мкл ликвора.

Определение понятий

ПР – отсутствие клинических проявлений лейкемии (в том числе гепато- и спленомегалии по данным пальпации), менее 5% бластов в нормоклеточном КМ и восстановление гранулоцитов, тромбоцитов и гемоглобина в гемограмме более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, $100 \times 10^9/\text{л}$ и 100 г/л соответственно, отсутствие экстрамедуллярного поражения (ЭМП).

Оценка достижения первой ПР (ПР1) проводилась при восстановлении гемопоэза после курса ADE-HAM. Критерием рефрактерности являлось отсутствие ПР после блока индукции.

Рецидив определялся как выявление более 5% лейкемических бластов в КМ или ЭМП и/или любого количества бластных клеток в КМ с однозначными

Таблица 1
Дозовый режим препаратов, применяемых в протоколе

Table 1
Dosage regimens of drugs used in the protocol

Блок Course	Препарат Drug	Дозировка Dosage	Дни введения Days of administration
ADE	Ara-C	100 мг/м ² , №14 100 mg/m ² , 14 doses	1–7
	VP	100 мг/м ² , №3 100 mg/m ² , 3 doses	1–3
	Даунорубин Daunorubicin	45 мг/м ² , №3 45 mg/m ² , 3 doses	4–6
HAM	Ara-C	1000 мг/м ² , №4 1000 mg/m ² , 4 doses	14–15
	Mit	10 мг/м ² , №2 10 mg/m ² , 2 doses	
CLAI	2-Cda	9 мг/м ² , №5 9 mg/m ² , 5 doses	1–5
	Ara-C	2000 мг/м ² , №5 2000 mg/m ² , 5 doses	1–5
	Ida	10 мг/м ² , №3 10 mg/m ² , 3 doses	3–5
CLAE	2-Cda	9 мг/м ² , №5 9 mg/m ² , 5 doses	1–5
	Ara-C	2000 мг/м ² , №5 2000 mg/m ² , 5 doses	1–5
	VP	100 мг/м ² , №3 100 mg/m ² , 3 doses	1–3
HDAra-C + VP	Ara-C	1000 мг/м ² , №8 1000 mg/m ² , 8 doses	1–4
	VP	100 мг/м ² , №4 100 mg/m ² , 4 doses	
HDAraC	Ara-C	3000 мг/м ² , №6 3000 mg/m ² , 6 doses	1–3
Capizzi	Ara-C	1000 мг/м ² , №8 1000 mg/m ² , 8 doses	1–2, 8–9
	L-Asp	6000 МЕ/м ² , №2 6000 IU/m ² , 2 doses	3 и 10 3 and 10
HDAra-C + Ida	Ara-C	3000 мг/м ² , №4 3000 mg/m ² , 4 doses	1–4
	Ida	10 мг/м ² , №3 10 mg/m ² , 3 doses	2–4
AME-H	Ara-C	2000 мг/м ² , №8 2000 mg/m ² , 8 doses	1–4
	VP-16	500 мг/м ² , №1 500 mg/m ² , 1 dose	1
	Mit	15 мг/м ² , №2 15 mg/m ² , 2 doses	3–4

Примечание. 2-Cda – кладрибин; L-Asp – L-аспарагиназа.
Notes. Mit – mitoxantrone; 2-Cda – cladribine; L-Asp – L-asparaginase.

морфологическими признаками злокачественности (например, палочки Ауэра) через 1 мес после установления ПР1.

Пятилетняя ОВ рассчитывалась как продолжительность жизни от даты постановки диагноза ОМЛ до смерти; 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – как интервал от даты постановки диагноза ОМЛ до развития события: смерти от любых причин, рецидива, рефрактерности после курса индукции. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) определялась как интервал от достижения ПР1 до развития рецидива. Кумулятивный риск развития

рецидива (cumulative incidence of relapse, CIR) – вероятность развития рецидива от даты достижения ремиссии до развития рецидива, конкурирующее событие (смерть в ремиссии) рассчитывалось на 3 года от достижения ПР1.

Стратификация пациентов на группы риска

Стандартный риск (standard risk, SR):

- 1) inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11;
- 2) нормальный кариотип (normal karyotype, NK) с мутацией в гене *NPM1* без дополнительных молекулярных аномалий.

IR:

- 1) t(9;11)(p21.3;q23.3), *KMT2A-MLLT3* при M1-, M2-, M4- и M5-вариантах ОМЛ по FAB-классификации;
- 2) t(8;21)(q22;q22.1), *RUNX1-RUNX1T1* без активирующей мутации в гене *KIT*;
- 3) NK без FLT3-ITD;
- 4) отсутствие цитогенетических и молекулярно-биологических критериев HR.

HR:

- 1) NK с FLT3-ITD без мутаций в гене *NPM1*;
- 2) перестройки гена *KMT2A* (11q23) кроме t(9;11)(p21.3;q23.3), *KMT2A-MLLT3*;
- 3) inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2), *RPN1-MECOM (ETV1)*;
- 4) сложный кариотип (наличие 3 перестроек и более);
- 5) t(8;21)(q22;q22.1), *RUNX1-RUNX1T1* с активирующей мутацией в гене *KIT*;
- 6) моносомия 7, моносомия 5;
- 7) ОМЛ с мультилинейной дисплазией;
- 8) M7-, M6-варианты ОМЛ по FAB-классификации.

В ПР1 алло-ТГСК (родственная, неродственная совместимая, гаплоидентичная) предлагалась всем пациентам из группы HR и больным из группы IR при наличии совместимого родственного донора (рисунки 1).

Пациенты

В анализ включены 233 пациента (107 девочек и 126 мальчиков), получавших терапию в Москве с декабря 2006 г. по август 2018 г. Пациенты из Республики Беларусь (г. Минск) не включены в данный анализ. Тридцать пять пациентов получали терапию в Российской детской клинической больнице (с 2006 г. по 2012 г.) и 198 – в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (с 2012 г. по 2018 г.). Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 4,6 (1,4–12,7) года.

Методы исследования

Имунофенотипирование выполнялось методом многоцветной (6–10-цветной) проточной цитометрии

с использованием наборов стандартных антител к поверхностным и внутриклеточным маркерам. При помощи иммунофенотипирования подтверждалось наличие ОМЛ, а также диагностировался М7-вариант ОМЛ [15–18].

Кариотипирование клеток КМ проводили после краткосрочного культивирования согласно общепринятым методикам [19, 20]. Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с коммерческими ДНК-зондами для выявления $t(15;17)(q24;q21)/PML-RAR\alpha$, $inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11$, $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1-RUNX1T1$, $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A-MLL2$, $t(6;11)(q27;q23)/KMT2A-AFDN$, $t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214$, $inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)/RPN1-MECOM(EVI1)$, $t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG$, $t(7;12)(q36;p13)/MNX1-ETV6$, перестроек генов *KMT2A*, *ETV6*, *NUP98* проводили последовательно, опираясь на данные кариотипирования. Гибридизацию выполняли согласно рекомендациям фирм-производителей, все цитогенетические данные описывали в соответствии в критериями Международной цитогенетической номенклатуры ISCN-2016 [16, 17].

Химерные транскрипты определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, сопряженной с обратной транскрипцией с моноплексной (для $t(1;22)(p13.3;q13.3)/RBM15-MKL1$) или мультиплексными (для $t(10;11)(p12;q23)/KMT2A-MLL10$ и $t(10;11)(p12;q21)/PICALM-MLL10$) системами праймеров и TaqMan-проб. Для детекции химерного транскрипта *RBM15-MKL1* использовали систему праймеров S. Dolz и соавт. [17] с TaqMan-пробой собственного дизайна (не опубликована). Для детекции различных вариантов химерного транскрипта *KMT2A-MLL10* использовали мультиплексную систему, состоящую из прямых праймеров и TaqMan-проб к гену *KMT2A* [18] и обратных праймеров к гену *MLL10* собственного дизайна [19]. Для детекции различных вариантов химерного транскрипта *PICALM-MLL10* использовали мультиплексную систему, состоящую из прямых праймеров [20] и TaqMan-проб (собственный дизайн, не опубликованы) к гену *PICALM* и обратных праймеров к гену *MLL10* [19].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения XLSTAT и электронной таблицы Excel. Вероятность ОБ и БСВ рассчитана по методу Каплана–Майера. Сравнение выживаемости между группами выполнено при помощи log-rank-теста. Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также максимум (max) и минимум (min) вариационного ряда. Достоверность различий между исследуемыми группами исчислялась по методу χ^2 , точного теста Фишера,

критерию Крускала–Уоллиса. Оценивалась доверительная вероятность (p), различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Живые пациенты цензурировались на момент статистической обработки данных 01.04.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во всей когорте пациентов с ОМЛ медиана возраста составила 6,5 года (7 дней – 18 лет). Возрастной состав пациентов отражен на рисунке 2.

Медиана числа лейкоцитов на момент установления диагноза составила $13,4 \times 10^9/\text{л}$ ($0,2\text{--}428 \times 10^9/\text{л}$), количество бластных клеток в периферической крови – 23% (0–100%), в КМ – 61% (12,5–100%). Гиперлейкоцитоз был зарегистрирован в 39 (16,7%) случаях, данная группа пациентов была описана нами ранее [21].

Инициальная клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Распределение пациентов по вариантам ОМЛ согласно FAB-классификации представлено на рисунке 3.

Наиболее часто встречался моноцитарный вариант ОМЛ ($n = 72$; 31%). Варианты М2 и М4 встречались практически в равных долях 18% и 21% соответственно. За 11,5 года исследования только у 1 пациента зарегистрирован эозинофильный вариант ОМЛ без $inv(16)(p13q22)$, с наличием 2 клональных генетических перестроек. Большое количество недифференцированных по FAB-классификации вариантов (Mx), вероятнее всего, связано с первичной диагностикой в регионах, где не всегда было возможно провести полную цитохимическую диагностику.

Экстремедуллярное поражение

Поражение центральной нервной системы

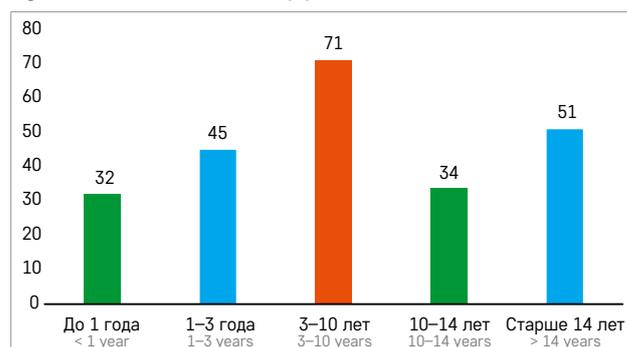
ЦНС-статус был определен у 226 пациентов: ЦНС I – у 164 (73%), ЦНС II – у 39 (17%), ЦНС III – у 5 (2%), ЦНС IV – у 18 (8%). У 7 (3%) пациентов ЦНС-статус

Рисунок 2

Распределение пациентов с ОМЛ по возрасту

Figure 2

Age distribution of the study patients



не был определен при диагностике ОМЛ, так как люмбальная пункция не проводилась из-за гиперлейкоцитоза у 6 пациентов и течения ДВС-синдрома у 1 пациента. Таким образом, инициальный нейролейкоз был зарегистрирован у 62 (27%) пациентов.

Миелосаркома

ЭМП в виде миелосаркомы (МС) было зарегистрировано у 37 (15,8%) пациентов. У 15/37 (40%)

Рисунок 3

Распределение пациентов по вариантам ОМЛ согласно FAB-классификации

Figure 3
The distribution of patients with different AML subtypes according to the FAB classification

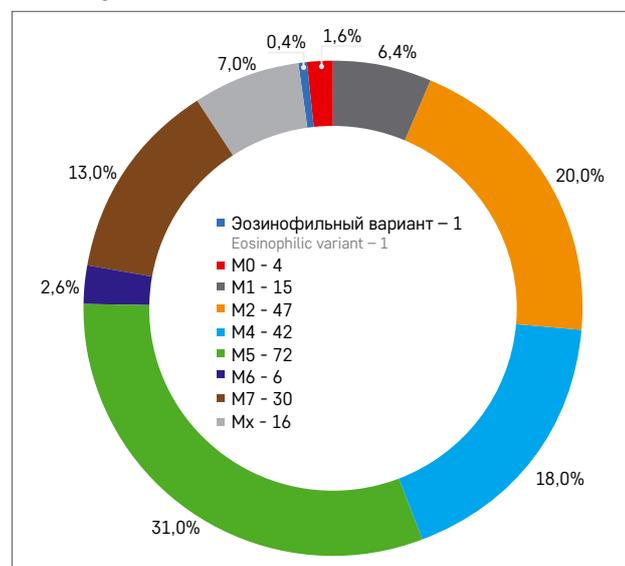


Таблица 2

Инициальные клинические характеристики пациентов с ОМЛ

Table 2

Initial clinical characteristics of the study patients

Показатель Parameter	Всего Total	SR	IR	HR	p (где применимо) p (if applicable)
Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	233 (100)	12 (5)	106 (45)	115 (50)	0,001
Мальчики/девочки, n Male/female, n	126/107	6/6	59/47	61/54	0,889
Возраст, Me (min-max), годы Age, Me (min-max), years	6,5 (7 дней – 18 лет) 6.5 (7 days – 18 years)	9,7 (1,3 – 15,6)	8,9 (0,4–17,9)	3,1 (0,02–18)	0,0001
Лейкоциты, Me (min-max), × 10 ⁹ /л White blood cell, Me (min-max), × 10 ⁹ /L	13,4 (0,2–428)	33 (3,8–160)	9,8 (0,25–428)	15 (0,8–350)	0,013
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	39 (14)	4 (33)	11 (10)	24 (21)	0,03
Гепатомегалия, n (%) Hepatomegaly, n (%)	172 (74)	10 (83)	73 (69)	89 (74)	0,264
Размеры печени, Me (min-max), см Size of the liver, Me (min-max), cm	2 (0,5–12)	1,75 (1–6)	2 (0,5–7)	3 (1–12)	0,08
Спленомегалия, n (%) Splenomegaly, n (%)	108 (46)	7 (58)	42 (40)	59 (51)	0,153
Размеры селезенки, Me (min-max), см Size of the spleen, Me (min-max), cm	2 (1–15)	2 (1–8)	2 (1–9)	3 (1–15)	0,32
Нейролейкоз, n (%) Neuroleukemia, n (%)	62 (26)	8 (67)	26 (24,5)	28 (24)	0,006
Экстрамедуллярное поражение, n (%) Extramedullary involvement, n (%)	37 (15,8)	0	11 (10)	26 (22,6)	0,014
KMT2A/CBFB/NK	61/42/43	0/10/2	20*/29/28	41/3**/15	

Примечание. * – пациенты с t(9;11); ** – пациенты с t(8;21) с активирующей мутацией гена KIT.
Notes. * – patients with t(9;11); ** – patients with t(8;21) with an activating KIT mutation.

больных был М5-вариант ОМЛ. У 12/37 (32%) пациентов выявлена перестройка гена KMT2A, у 5 (13%) – t(8;21)(q22;q22). У пациентов с inv(16)(p13q22) экстрамедуллярных очагов зарегистрировано не было, однако у 7/10 имел место нейролейкоз. Медиана числа лейкоцитов у пациентов с ЭМП составила 17 × 10⁹/л (2,3–428 × 10⁹/л). Инициальный нейролейкоз был зафиксирован у 15 (40%) пациентов с ЭМП: ЦНС II – у 6 и ЦНС IV – у 9. Очаги поражения МС были множественными у 23/37 (62%) пациентов. Поражение кожи было у 10 пациентов, мягких тканей – у 9, костей (в основном черепа) – у 15, яичек – у 3, подкожно-жировой клетчатки – у 2, плевры – у 2, глаз (увеит) – у 1 пациента. У 12/37 (32%) пациентов ЭМП было зафиксировано в различных органах и тканях. Подробная информация о пациентах с ЭМП представлена в работе А.К. Игнатовой и соавт. [22].

Хромосомный и молекулярно-генетический анализ

Структура генетических аномалий представлена на рисунке 4, распределение внутри группы KMT2A(11q23) – на рисунке 5. Кариотипирование и флуоресцентная гибридизация *in situ* были проведены 207/233 (89%) пациентам. Молекулярно-генетическое исследование было выполнено для 217/233 (93,2%) больных, значимые аномалии обнаружены у 111/217 (51%) детей. Для 193/233 (82,8%) пациентов были доступны данные обоих исследований. Стратифицирующие aberrации/мутации не были исследованы у 23 (9,8%) пациентов, из которых

7 были отнесены к группе HR согласно морфологическому варианту (M6- и M7-варианты ОМЛ).

Согласно стратификации протокола ОМЛ-ММ-2006, пациенты были разделены на 3 группы риска: SR – 12 (5%), IR – 106 (46%) и HR – 115 (49%) человек. Наиболее многочисленной была группа HR с неблагоприятными генетическими перестройками, пациенты из этой группы определялись как «нуждающиеся в проведении ТГСК» в ПР1. У 10/12 пациентов группы SR была выявлена *inv(16)(p13q22)* и у 2 – NK с мутацией в гене *NPM1*.

Инициальные клинические характеристики пациентов с ОМЛ представлены в таблице 2.

Рисунок 4
Структура генетических аномалий ($n = 213$)

Figure 4
The distribution of cytogenetic abnormalities ($n = 213$)

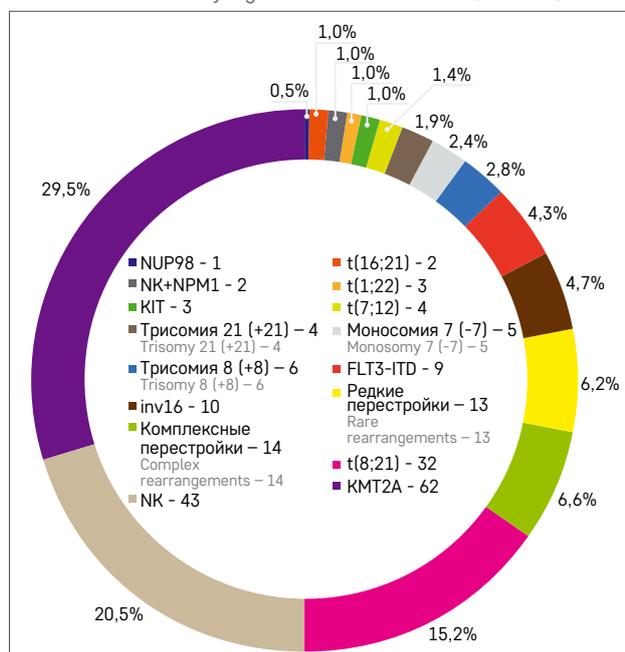
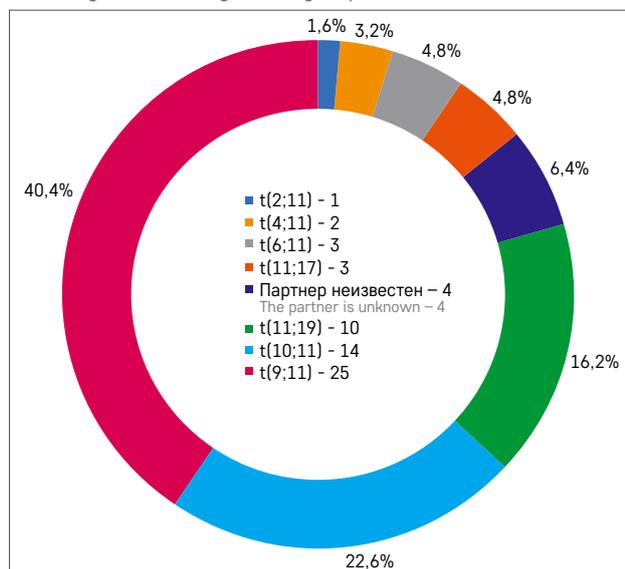


Рисунок 5
Группа с реаранжировкой гена *KMT2A* ($n = 62$)

Figure 5
KMT2A gene rearrangement group ($n = 62$)



Терапия

Индукция ремиссии включала в себя 2 блока ПХТ в режиме интенсивного тайминга. Противопоказаниями к началу блока НАМ являлись жизнеугрожающие осложнения: сепсис, тяжелый нейтропенический энтероколит, внутричерепное кровоизлияние и др. Блок ADE проведен 232 пациентам, 1 больной умер во время циторедуктивной фазы. Блок НАМ не был выполнен 35/223 (16%) пациентам, которым его проведение предписывалось протоколом: 6/223 (2,7%) умерли от инфекций до 14-го дня от начала терапии, у 26 (11,6%) НАМ не проведен из-за жизнеугрожающих, главным образом инфекционных, осложнений и у 3 (1,3%) – в связи с тяжелыми геморрагическими осложнениями. Таким образом, выполнимость двойной индукции, согласно протоколу, составила 84% (187/223 пациентов, кому она была показана), и главным препятствием для ее выполнения у большинства больных являлись инфекционные осложнения. После достижения ПР1 пациенты продолжили получать терапию согласно протоколу (рисунок 1). Результаты терапии группы пациентов с M5-вариантом ОМЛ и/или *t(9;11)(p21;q23)*, соответствующей критериям ПР1, получивших в качестве консолидирующей терапии по 2 блока с кладрибином, была описана нами ранее [23].

Анализ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

ТГСК проведена 145/233 (62%) пациентам. Результаты ТГСК представлены в таблице 3. Медиана ожидания ТГСК от момента установления показаний до проведения процедуры составила 4,8 мес (27 дней – 14 мес) для всей когорты пациентов, получивших данный вид терапии, и 5,1 (2,8–10) мес для тех, кто получил ТГСК в ПР1 ($n = 84$).

Согласно протоколу, ТГСК в ПР1 была запланирована 134/233 (57,5%) пациентам, из них проведена 81 (60%), 3 ребенка из группы IR получили ТГСК в ПР1 после противорефрактерного блока, изначально ТГСК им не планировалась. ТГСК не проведена в ПР1 53 (40%) пациентам из тех, кому она изначально была показана, по следующим причинам: смерть до ТГСК – 12 (ранняя летальность на этапе индукции – 7, смерть от прогрессии – 2, в ПР1 – 1, в аплазии – 2), отказ родителей – 10, рефрактерное течение – 22 (8 – не получили ТГСК, 14 получили в статусе активного заболевания), рецидив до ТГСК – 9 пациентов.

Анализ выживаемости

Для всей когорты пациентов с ОМЛ ОВ составила $0,68 \pm 0,032$, БСВ – $0,43 \pm 0,04$ (рисунок 6). ОВ в зависимости от возраста, инициальной группы риска представлена на рисунках 7, 8.

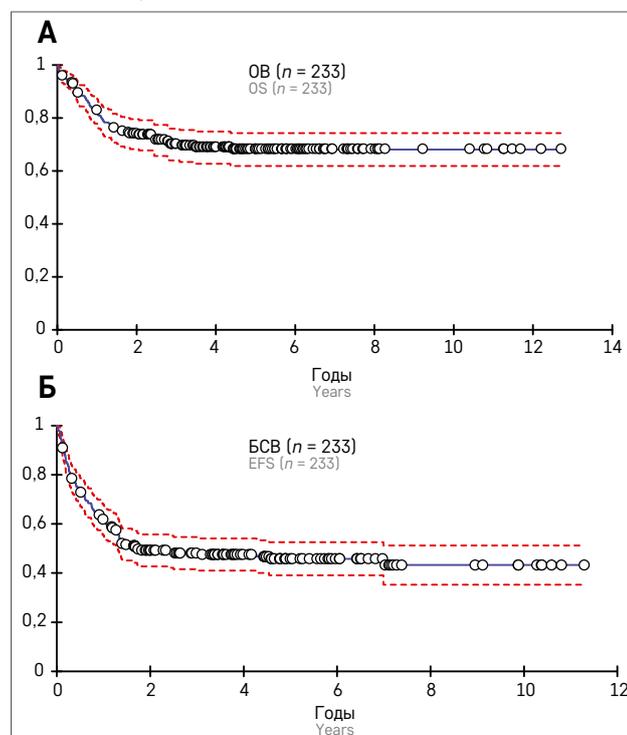
Таблица 3
Результаты ТГСК

Table 3
The results of HSCT

Статус заболевания/вид ТГСК Disease status/type of HSCT	Всего пациентов (n = 145) Total number of patients (n = 145)	Число выживших пациентов (n = 104) The number of surviving patients (n = 104)
ПР1: Complete remission 1 (CR1): родственная/неродственная/гаплоидентичная алло-ТГСК related/unrelated/haploidentical allo-HSCT	84 24/28/32	67 20/19/28
Вторая ПР (ПР2): Complete remission 2 (CR2): родственная/неродственная/гаплоидентичная алло-ТГСК related/unrelated/haploidentical allo-HSCT	22 3/8/11	18 3/5/10
Активное заболевание: Active disease: родственная/неродственная/гаплоидентичная алло-ТГСК related/unrelated/haploidentical allo-HSCT	39 6/8/25	19 4/3/12

Рисунок 6
ОВ (А) и БСВ (Б) у детей с ОМЛ

Figure 6
Overall survival (OS) (A) and event free survival (EFS) (B) of the study patients



ОВ в зависимости от генетических перестроек представлена на *рисунке 9*, исключены пациенты с *inv(16)(p13q22)* ($n = 10$), трисомией хромосомы 8 ($n = 6$), НК и мутациями в гене *NPM1* ($n = 2$). Все эти пациенты ($n = 18$) живы на момент анализа данных. Также из анализа ОВ исключены дети, у которых генетический анализ не был проведен изначально ($n = 23$).

Наилучшие показатели ОВ были в группе пациентов с *t(8;21)(q22;q22)*, дети с моносомией 7 и *t(7;12)* имели наихудшие показатели ОВ.

CIR в зависимости от проведения ТГСК в ПР1 представлена на *рисунке 10*.

ОВ в зависимости от статуса заболевания на момент проведения ТГСК представлена на *рисунке 11*.

Рисунок 7
ОВ в зависимости от возраста на момент установления диагноза ($p = 0,01$)

1 – дети до 1 года, ОВ – $0,49 \pm 0,08$; 2 – дети от 1 года до 3 лет, ОВ – $0,63 \pm 0,1$; 3 – дети от 3 до 10 лет, ОВ – $0,71 \pm 0,06$; 4 – дети от 10 до 14 лет, ОВ – $0,6 \pm 0,1$; 5 – дети от 14 до 18 лет, ОВ – $0,71 \pm 0,06$

Figure 7
OS according to age at diagnosis ($p = 0.01$)
1 – children <1 year old, OS: 0.49 ± 0.08 ; 2 – children 1 to 3 years old, OS: 0.63 ± 0.1 ; 3 – children 3 to 10 years old, OS: 0.71 ± 0.06 ; 4 – children 10 to 14 years old, OS: 0.6 ± 0.1 ; 5 – children 14 to 18 years old, OS: 0.71 ± 0.06

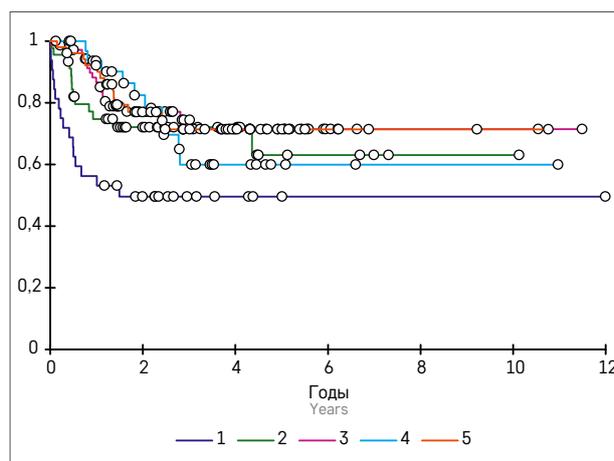
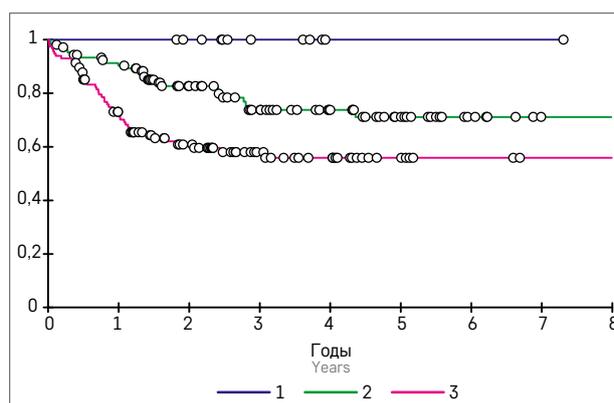


Рисунок 8
ОВ в зависимости от инициальной группы риска ($p = 0,001$)

1 – SR ($n = 12$), ОВ – 1,0; 2 – IR ($n = 106$), ОВ – $0,7 \pm 0,05$; 3 – HR ($n = 115$), ОВ – $0,55 \pm 0,05$

Figure 8
OS according to initial risk group ($p = 0.001$)
1 – SR ($n = 12$), OS: 1.0; 2 – IR ($n = 106$), OS: 0.7 ± 0.05 ; 3 – HR ($n = 115$); OS: 0.55 ± 0.05



CIR через 3 года от достижения ремиссии для всей группы пациентов с ОМЛ составила более 40% (95% ДИ 23–89) (рисунок 12) и лишь незначительно различалась в зависимости от группы риска.

Наличие гиперлейкоцитоза, как и ЭМП, существенно ухудшало прогноз заболевания. ОВ у больных с гиперлейкоцитозом и без него составила $0,55 \pm 0,08$ и $0,71 \pm 0,034$ соответственно ($p = 0,01$), с наличием ЭМП и без такового – $0,39 \pm 0,09$ и $0,69 \pm 0,04$ соответственно ($p = 0,0001$).

Поражение ЦНС достоверно не влияло на показатели ОВ: при ЦНС I ОВ составила $0,65 \pm 0,04$, при ЦНС II – $0,71 \pm 0,08$, при ЦНС III – $0,83 \pm 0,15$, при ЦНС IV – $0,47 \pm 0,12$, $p = 0,083$.

Среди пациентов со спленомегалией ($n = 108$) увеличение селезенки более 2 см ($n = 69$) существенно влияло на показатели ОВ по сравнению с больными, у которых селезенка была увеличена, но менее чем на 2 см ($n = 39$): $0,056 \pm 0,06$ и $0,81 \pm 0,064$ соответственно ($p = 0,003$). БСВ при спленомегалии менее 2 см составила $0,59 \pm 0,09$, более 2 см – $0,14 \pm 0,1$ ($p = 0,001$). Наличие спленомегалии не оказало влияние на ОВ ($p = 0,1$) и БСВ ($p = 0,8$) во всей группе пациентов.

Оценка токсичности

Гематологическая токсичность после блока индукции оценена у 226 пациентов, у 7 детей не было данных (индукция проведена по месту жительства). Медиана времени до достижения числа гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ составила 31 (11–75) день, более $1 \times 10^9/\text{л}$ – 34 (15–80) дня, тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ – 24 (8–96) дня. Восстановления гранулоцитарного роста (к 42-му дню, согласно протоколу) не было у 25 (11%) пациентов, тромбоцитарного – у 24 (10,6%). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) после курса ПХТ назначался 28/232 (12%) пациентам. До восстановления гемопоэза от инфекционных осложнений умерли 8 пациентов, 1 больной – на этапе циторедукции, 1 ребенок с рефрактерным течением – после блока FLAI без восстановления гемопоэза. Сравнение гематологической токсичности в зависимости от варианта индукции (ADE или ADE-HAM) представлено в таблице 4.

Тяжелые кровотечения во время индукционной терапии зарегистрированы у 8/233 (3,4%) пациентов: с локализацией в желудочно-кишечном тракте – у 2, в головном мозге – у 2, в легких – у 2 (оба – летальный исход); у 1 пациента отмечалась метроррагия и у 1 – тотальная кровоточивость.

Результаты терапии после блока индукции представлены в таблице 5.

Рисунок 9

ОВ в зависимости от данных генетических исследований ($n = 192$, $p = 0,012$)
 t(9;11)(p21;q23) ($n = 24$), ОВ – $0,64 \pm 0,1$; NK ($n = 44$), ОВ – $0,64 \pm 0,07$; перестройка гена *KMT2A* (11q23) ($n = 37$), ОВ – $0,58 \pm 0,08$; FLT3-ITD ($n = 10$), ОВ – $0,65 \pm 0,1$; t(8;21)(q22;q22) ($n = 32$), ОВ – $0,96 \pm 0,03$; –7 ($n = 5$), ОВ – $0,4 \pm 0,2$; комплексные перестройки ($n = 14$), ОВ – $0,64 \pm 0,1$; редкие перестройки ($n = 18$), ОВ – $0,58 \pm 0,1$; трисомия 21 (+21) ($n = 4$), ОВ – $0,75 \pm 0,2$; t(7;12) ($n = 4$), ОВ – $0,25 \pm 0,2$

Figure 9

OS rates according to chromosomal abnormalities ($n = 192$, $p = 0,012$)
 t(9;11)(p21;q23) ($n = 24$), OS: 0.64 ± 0.1 ; normal karyotype (NK) ($n = 44$), OS: 0.64 ± 0.07 ; *KMT2A* gene rearrangement (11q23) ($n = 37$), OS: 0.58 ± 0.08 ; FLT3-ITD ($n = 10$), OS: 0.65 ± 0.1 ; t(8;21)(q22;q22) ($n = 32$), OS: 0.96 ± 0.03 ; –7 ($n = 5$), OS: 0.4 ± 0.2 ; complex rearrangements ($n = 14$), OS: 0.64 ± 0.1 ; rare rearrangements ($n = 18$), OS: 0.58 ± 0.1 ; trisomy 21 (+21) ($n = 4$), OS: 0.75 ± 0.2 ; t(7;12) ($n = 4$), OS: 0.25 ± 0.2

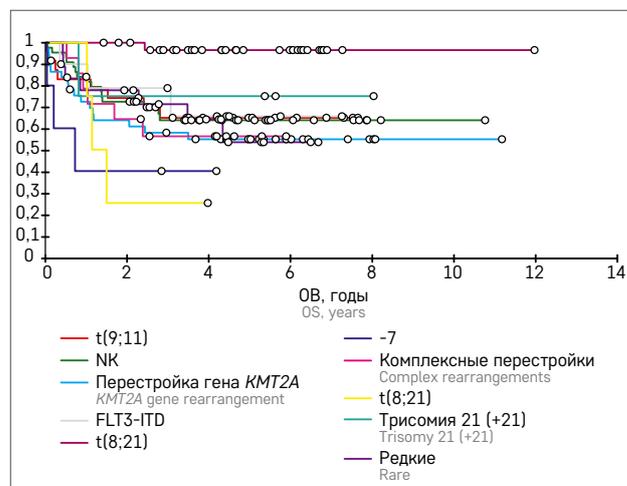


Рисунок 10

CIR для пациентов, которым ТГСК была показана по протоколу изначально ($n = 134$). У пациентов, получивших ТГСК в ПР1 ($n = 81$), CIR 0,21 (95% ДИ 0,14–0,33); у детей, не получивших ТГСК в ПР1 ($n = 53$), CIR 0,78 (95% ДИ 0,68–0,91); $p < 0,0001$ Конкурирующее событие – смерть без признаков заболевания. ДИ – доверительный интервал

Figure 10

Cumulative risk of relapse (CIR) in patients who had an initial indication for HSCT according to the protocol ($n = 134$). In patients who underwent HSCT in CR1 ($n = 81$), the CIR was 0.21 (95% CI 0.14–0.33), whereas in patients who did not receive HSCT in CR1 ($n = 53$), the CIR was 0.78 (95% CI 0.68–0.91); $p < 0.0001$ A competing event is death without signs of disease. CI – confidence interval

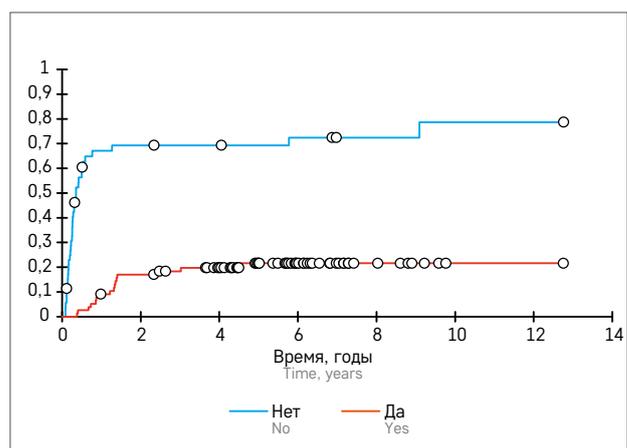


Рисунок 11

ОВ в зависимости от статуса заболевания на момент проведения ТГСК во всей группе пациентов с ОМЛ ($n = 233$)
 ОВ – $0,67 \pm 0,05$ для пациентов без ТГСК ($n = 87$, умерли – 28); ОВ – $0,47 \pm 0,08$ для детей вне ремиссии ($n = 39$, умерли – 20); ОВ – $0,74 \pm 0,05$ для больных в ПР1 ($n = 84$, умерли – 21); ОВ – $0,81 \pm 0,08$ для пациентов в ПР2 ($n = 23$, умерли – 4)

Figure 11

OS according to disease status at the time of HSCT in the entire cohort of patients ($n = 233$)
 OS was 0.67 ± 0.05 for patients without HSCT ($n = 87$, 28 died), 0.47 ± 0.08 for patients with active disease ($n = 39$, 20 died), 0.74 ± 0.05 for patients in CR1 ($n = 84$, 21 died) and 0.81 ± 0.08 for patients in CR2 ($n = 23$, 4 died)

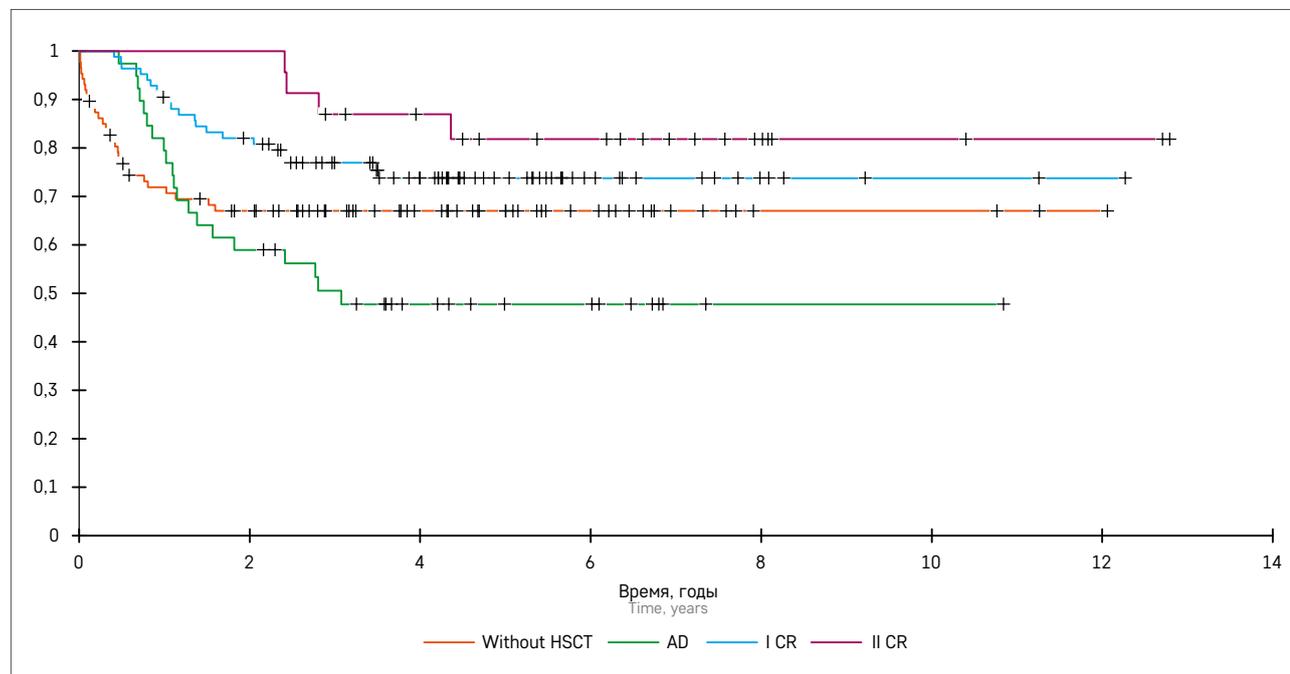
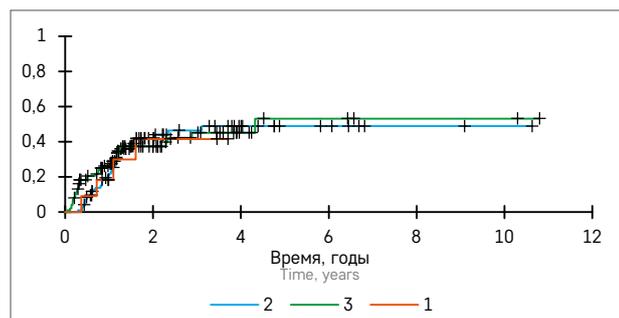


Рисунок 12

CIR через 3 года от достижения ремиссии в различных группах риска ($p = 0,9$)
 1 – SR, 42% (95% ДИ 19–86); 2 – IR, 49% (95% ДИ 38–62);
 3 – HR, 45% (95% ДИ 34–59)

Figure 12

CIR 3 years after remission for different risk groups ($p = 0.9$)
 The CIR at 3 years was 42% (95% CI 19–86), 49% (95% CI 38–62), and 45% (95% CI 34–59) in SR, IR and HR groups, respectively



Все пациенты ($n = 10$) с $inv(16)(p13.1q22)$ достигли ПР1 после блока ADE.

При сравнении пациентов с количеством blasts в КМ на 14-й день более 5% ($n = 58$) и менее 5% ($n = 163$) различий в вероятности достижения ПР1 не выявлено, кумулятивный риск достижения ПР1 составил $0,54$ (95% ДИ $0,41-0,71$) и $0,47$ (95% ДИ $0,38-0,54$) соответственно ($p = 0,49$).

Введение G-CSF после курса индукции оказало влияние на ОВ: группа G-CSF(+) $0,53 \pm 0,09$ и группа G-CSF(-) $0,7 \pm 0,03$, $p = 0,03$, причем

Таблица 4

Сравнение гематологической токсичности при вариантах индукции ADE и ADE-HAM

Table 4

A comparison of hematologic toxicity profiles in patients who underwent ADE vs ADE-HAM induction therapy

Показатель Parameter	ADE	ADE-HAM	p
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	45 (19) (inv16, n = 10)	187 (81)	
Время до достижения числа гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, Me (min-max), дни Time to granulocyte recovery $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$, Me (min-max), days	24 (11–75)	32 (16–63)	0,0001
Время до достижения числа гранулоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$, Me (min-max), дни Time to granulocyte recovery $> 1 \times 10^9/\text{L}$, Me (min-max), days	28 (15–80)	36 (20–66)	0,0001
Время до достижения числа тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, Me (min-max), дни Time to platelet recovery $> 50 \times 10^9/\text{L}$, Me (min-max), days	20 (8–96)	24 (12–60)	0,03
Гемопоз не восстановился No recovery of hematopoiesis	15 (33%)	26 (14%)	0,003

10 пациентов, получивших G-CSF, умерли в последующем от прогрессии ОМЛ, 3 – от инфекционных осложнений. Анализ БРВ и БСВ не показал статистически значимых различий в зависимости от применения G-CSF.

События у больных, включенных в наше исследование, представлены в таблице 6. Потерины для последующего наблюдения 4 пациента (3 после полного завершения протокола и 1 потерян сразу после достижения ПР1).

Общая схема пациентов, включенных в протокол, представлена на *рисунке 13*.

Один пациент потерян после констатации рецидива. Один больной с рефрактерным течением ОМЛ достиг ПР1, однако затем рецидивировал и умер от прогрессии без проведения ТГСК.

Таблица 5
Эффективность курса индукции

Table 5
The effectiveness of the induction regimens

Показатель Parameter	Всего Total	ADE	ADE-HAM	p
Число пациентов, n Number of patients, n	233	45	187	
Достигли ПР1 CR1	187 (80%)	31 (68%)	156 (83,5%)	0,027
Смерть до ремиссии Death before remission	9 (4%)*	7 (15,5%)	1 (0,5%)	< 0,001
Рефрактерность Refractory disease	37 (15,8%)	7 (15,5%)	30 (16%)	0,5

Примечание. * – 1 пациент умер до ADE на этапе циторедукции.
Notes. * – 1 patient died before ADE during cytoreduction.

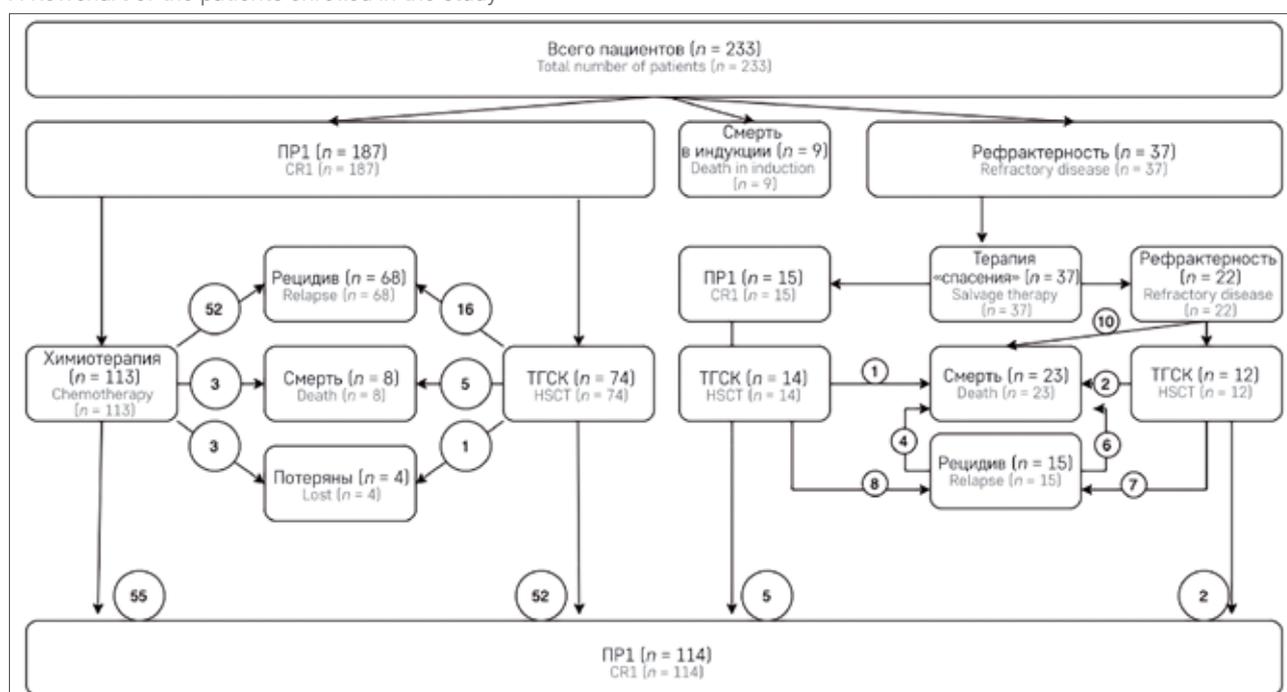
Таблица 6
События у пациентов с ОМЛ

Table 6
Events observed in the study patients

Показатель Parameter	Всего (n = 233) Total (n = 233)		SR (n = 12)	IR (n = 106)	HR (n = 115)	p
	n	%				
Рефрактерность Refractory disease	37	15,8	0	12	25	0,033
Рецидивы Relapse	68	29	4	36	28	0,27
Смерть Death	17	7,2	0	4	13	0,061

Рисунок 13
Блок-схема пациентов, включенных в протокол

Figure 13
A flowchart of the patients enrolled in the study



Рефрактерность была констатирована у 37/233 (16%) пациентов: у 25 (22%) из группы HR и у 12 (33%) из группы IR. Наиболее часто в качестве генетического маркера встречалась перестройка гена *KMT2A* – у 7/37 (19%) пациентов, у 12/37 (32%) был NK. Все пациенты получили терапию «спасения», в 90% случаев это были флударабин-/цитозар-/антрациклин-содержащие блоки. Эффективность терапии «спасения» составила 40%, ПР1 была достигнута у 15/37 пациентов, из них 10 получили ТГСК в ПР1, 4 рецидивировали и получили ТГСК в статусе АД. Из 22 пациентов, не достигших ремиссии после терапии «спасения», ТГСК проведена 12, из них 10 (83%) достигли ремиссии после ее выполнения, 2 умерли от прогрессии ОМЛ. Все 10 пациентов, которым ТГСК не была проведена, погибли от прогрессии заболевания. ОВ составила $0,33 \pm 0,08$.

Рецидивы ОМЛ были зарегистрированы у 84/187 (36%) пациентов, достигших ПР1. У 68 больных рецидив был первым событием и у 16 рефрактерных пациентов – после терапии индукции. Медиана времени до развития рецидива составила 10,3 (1,3–82,9) мес, при этом лишь у 6 (9%) пациентов рецидив произошел по истечении 24 мес. Из цитогенетических перестроек наиболее часто встречалась перестройка гена *KMT2A* – у 21/68 (32%) пациента, у 11 человек был NK, у 8 – $t(8;21)(q22;q22)$, у 3 – $inv(16)(p13q22)$. ПР2 была достигнута у 52/68 пациентов, что составило 76%. Двадцать девять пациентов (44%) с рецидивом заболевания умерли, 20 из них от прогрессии ОМЛ. У 16 детей из группы рефрактерных

пациентов рецидивы развились после проведения ТГСК. ПР2 достигли 8 пациентов, живы из них только 4 ребенка. В группе больных с рецидивом ОМЛ ОВ составила $0,54 \pm 0,06$.

Структура летальных исходов

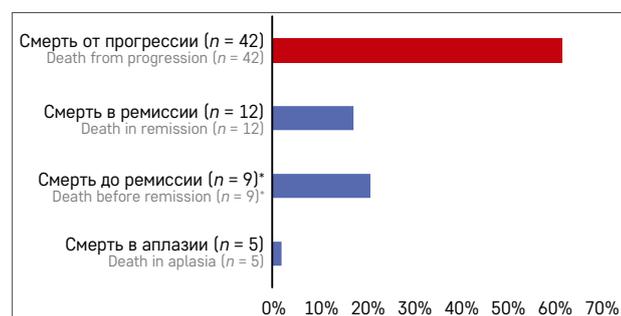
Всего за время исследования умерли 69/233 (30%) пациентов. На рисунке 14 представлена струк-

Рисунок 14

Структура летальности у пациентов с ОМЛ ($n = 69$)
* – 1 пациент умер до ремиссии после блока второй индукции

Figure 14

The structure of mortality in the study patients ($n = 69$)
* – 1 patient died before remission after the second cycle of induction



тура летальных исходов у пациентов с ОМЛ, получавших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006.

До достижения ПР1 умерли 10 (4%) пациентов: у 5 смерть была связана с лейкостазом, у 4 – с сепсисом в период аплазии кроветворения, 1 больной с рефрактерным ОМЛ умер после курса второй индукции и от сепсиса. Пять пациентов умерли до достижения ПР2 (из них 3 после ТГСК до приживания и оценки статуса ремиссии). В ПР1 умерли 9 пациентов (6 после ТГСК), в ПР2 – 2, и 1 больной – в третьей ПР (ПР3). От прогрессии ОМЛ погибли 42 пациента.

Таким образом, на сегодняшний день живы 159/233 (68%) детей, в ПР1 – 119 пациентов, в ПР2 – 35, в ПР3 – 3, в рецидиве – 2. Потерины из-под наблюдения 5 (2%) пациентов.

Сводные результаты терапии по протоколу представлены в таблице 7.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной терапевтической стратегией при ОМЛ у детей в развитых странах является индукция ремиссии стандартными дозами цитарабина и антра-

Таблица 7

Результаты терапии ОМЛ у детей, получающих терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006

Table 7

The outcomes of the study patients treated according to the AML-MM-2006 protocol

Показатель Parameter	Всего ($n = 233$) Total ($n = 233$)	Группа риска Risk group			p (где применимо) p (where applicable)
		SR ($n = 12$)	IR ($n = 106$)	HR ($n = 115$)	
ПР1 после индукции, n (%) CR1 after induction, n (%)	187 (81)	12 (100)	90 (85)	83 (72)	0,006
Рефрактерность, n (%) Refractory disease, n (%)	37 (15)	0	14 (13)	25 (22)	0,046
Время от окончания ADE до достижения ремиссии, Me (min–max), дни Time from the end of ADE to remission, Me (min–max), days	42 (16–110)	35 (22–68)	43 (16–110)	42 (18–84)	0,1
Продолжительность ремиссии, Me (min–max), мес Duration of remission, Me (min–max), months	52 (0,16–152)	35 (4,4–95)	55 (0,16–138)	52 (0,7–152)	0,8
Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	84 (36)	4 (33)	40 (38)	40 (35)	0,883
Получили ТГСК в ПР1, n (%) Received HSCT in CR1, n (%)	81 (34)	0	11 (10)	70 (61)	
Жив, n (%): Alive, n (%):					
ПР1 CR1	114 (49)	8 (66)	55 (52)	51 (44)	0,241
ПР2 и более CR2 and more	41	4	25	12	0,002
Смерть, n (%): Death, n (%):	69	0	24 (23)	46 (40)	0,002
прогрессия progressive disease	42 (18,5%)	0	14 (13)	29 (25)	0,017
до ремиссии/+ в аплазии ³ before remission/+ in aplasia ³	9 (4%) (+5)	0	2/+3 (2)	7/+2 (6)	0,370
в ремиссии in remission	12 (5%)	0	4 (3,7)	8 (7)	0,401
БСВ EFS	$0,43 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,14$	$0,49 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,05$	0,14
БРВ RFS	$0,57 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,1$	$0,52 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,059$	0,91
ОВ OS	$0,68 \pm 0,032$	1,0	$0,7 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,05$	0,001

Примечание. ¹ – через 2 нед после достижения ремиссии ребенок потерял из-под наблюдения (по желанию родителей покинули стационар); ² – смерть в ПР1, через 3 нед; ³ – смерть в аплазии; ³ – осложнения после ТГСК до приживания, ² – от инфекционных осложнений после терапии рецидива.
Notes. ¹ – 2 weeks after reaching remission, one child was lost to follow-up (the child's parents refused further care and the child left the hospital); ² – death in first remission, 3 weeks after; ³ – death in aplasia; 3 patients died of HSCT-related complications before engraftment, 2 patients died of infectious complications after treatment of relapse.

циклинов и постремиссионная терапия высокими дозами цитарабина и антрациклинами/VP в сочетании с алло-ТГСК у пациентов группы HR рецидива. При этом попытки добавления к базовому лечению первой линии дополнительных препаратов – флударабина, кладрибина, клофарабина – не позволило добиться сколь-нибудь значимого снижения вероятности развития рецидива в отличие от добавления гемтузумаба озагомицина [24]. Результаты терапии ОМЛ, полученные различными кооперативными группами, представлены в таблице 8.

Результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2006 в основном совпадают с данными основных исследовательских групп. Хотя наше исследование было одноцентровым, включавшим 233 пациента (такое число больных включается кооперативными группами за 2–3 года) и проводилось в течение 12 лет (в крупных кооперативных группах 6–7 лет), его результаты представляются валидными, поскольку по распределению пациентов по возрасту, группам инициального риска и по пропорции детей с инициальным гиперлейкоцитозом, которые имеют повышенный риск ранней летальности, наши пациенты полностью соответствовали данным больных других исследовательских групп, за исключением существенного преобладания пациентов группы HR.

Согласно цитогенетическим данным наши пациенты были стратифицированы на 3 группы риска (адаптировано из ELN 2017 г. [32]), получавшие разные рукава риск-адаптированной терапии. Группа MRC (Великобритания) также стратифицирует пациентов на 3 группы риска в зависимости от цитогенетических находок: SR (t(15;17)(q24;q21), inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22)), HR (моносомия 7, моносомия 5/del(5q), inv(3)

(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), комплексные перестройки и IR (все остальные), без учета FAB-варианта [33].

Группа BFM делит пациентов на 2 группы: SR (пациенты с ОМЛ и синдромом Дауна, острым промиелоцитарным лейкозом, inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22), M4-вариант с эозинофилией, M1- и M2-варианты с палочками Ауэра) и HR (все остальные) [25]. Группа госпиталя St. Jude (США) стратифицирует больных на 3 группы риска: SR (inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22), t(9;11)(p21;q23)); HR (моносомия 7, NK с мутацией FLT3-ITD, t(6;9)(p22;q34), M7-вариант по FAB-классификации, вторичный ОМЛ) и IR (все остальные) [31].

Некоторые группы, например JCACSG AML99, делят пациентов на 3 группы, но после проведения курса индукции, NOPHO стратифицируют больных на 15-й день терапии на 2 группы [29, 30] в зависимости от количества бластов в миелограмме. В нашем исследовании значимых различий в частоте достижения ремиссии в зависимости от количества бластов на 14-й день получено не было, в связи с чем мы считаем, что проведение данной костномозговой пункции является нецелесообразным.

Интересно, что в возрасте до 1 года в нашем исследовании нет пациентов с CBF-лейкозами, что совпадает с данными группы MRC [34]. В нашем исследовании частота встречаемости t(8;21)(q22;q22) составила 15,2%, что соответствует литературным данным [6, 25–27, 34, 35].

В нашей когорте не было ни одного пациента с t(8;21)(q22;q22) и трисомией 4, что рассматривается как неблагоприятная группа риска [35]. Несмотря на то, что все пациенты с t(8;21)(q22;q22) достигли ремиссии после курса индукции, 8/32 пациентов рецидивировали, что составило 25% и совпадает с данными M. Zampini с соавт., где доля рецидивов

Таблица 8

Результаты терапии ОМЛ у детей разных исследовательских групп за последние 20 лет

Table 8

Treatment outcomes of children with AML obtained by different research groups over the past 20 years

Протокол Protocol	Годы включения Years of inclusion	Число пациентов Number of patients	ПР1, %* CR1, %*	Рецидивы, % Relaps, %	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %	Источник Reference
AIEOP AML 2002/01	2002–2011	482	87	24	55	68	A. Pession et al. [6]
AML-BFM 2004	2004–2010	611	89	24	55	74	U. Creutzig et al. [25]
JCACSG AML99	2000–2002	240	95	32	62	76	I. Tsukimoto et al. [26] T. Imamura et al. [27]
MRC AML12	1995–2002	529	92	32	54	64	B.E.S. Gibson et al. [28]
NOPHO AML2004	2004–2009	151	92	30	57	69	J. Abrahamsson et al. [29] A. Tierens et al. [30]
SJCRH AML02	2002–2008	216	94	21	63	71	J.E. Rubnitz et al. [31]
ОМЛ-ММ-2006	2006–2018	233	87	36	43	68	

Примечание. * – доля всех пациентов, достигших ремиссии.
Notes. * – the percentage of all patients who achieved remission.

составила 30% [36], в связи с этим прогноз при $t(8;21)(q22;q22)$ можно считать благоприятным лишь относительно группы HR.

Самой частой среди наших пациентов была генетическая перестройка гена *KMT2A* (30% случаев), $t(9;11)(p21;q23)$ обнаружена в 12% случаев, что также соответствует данным групп NOPHO и MRC [28, 29, 33]. NK был у 20% пациентов, включенных в наше исследование, что также характерно для детской популяции [37].

В нашем исследовании частота достижения ПР1 после индукции составила 81%, еще 6% пациентов достигли ремиссии после терапии «спасения», что дает общую вероятность достижения ремиссии в результате химиотерапии 87% – показатель, полностью соответствующий данным других исследовательских групп (таблица 8). Следует отметить, что мы исключали пациентов с синдромом Дауна и М3-вариантом ОМЛ, которые легко достигают ремиссии при применении адаптированной терапии и дают существенный вклад в формальные показатели достижения ремиссии в протоколах, не исключая таких больных из анализа.

В то же время следует отметить, что высокая частота достижения ПР1 не реализуется в снижении риска рецидива ОМЛ, это свидетельствует в пользу того, что вторая фаза индукции в режиме интенсивного тайминга не оказывает существенного влияния на финальные результаты терапии и, учитывая значительное удлинение периода миелосупрессии, может быть без ущерба отменена при условии оптимальных дозировок и длительности введения цитарабина и антрациклинов в индукции. Частота рецидивов в 36% случаев также соответствует международным данным (таблица 8), еще раз подтверждая, что никакая интенсификация терапии и никакой интенсивный тайминг не могут улучшить прогноз в рамках существующей терапевтической парадигмы.

Интересно, что анализ CIR (рисунок 12) среди групп риска статистически значимых различий не выявил, в том числе неожиданной оказалась частота рецидивов (3/10) у пациентов с $inv(16)(p13q22)$.

Вероятность БСВ среди наших пациентов во всей когорте составила $0,43 \pm 0,04$, что несколько ниже, чем в других исследовательских группах (таблица 8), при этом существенных различий между преддетерминированными группами риска не было. В группе SR ($n = 12$) вероятность БСВ составила $0,64 \pm 0,14$, в группе IR ($n = 106$) – $0,49 \pm 0,05$; в группе HR ($n = 115$) – $0,43 \pm 0,05$ ($p = 0,14$). В группе HR полученная нами БСВ соответствует данным литературы [38].

Следует отметить, что вероятность ОВ ($0,68 \pm 0,032$) в исследуемой группе соответствует лучшим мировым результатам (таблица 8), прежде

всего за счет эффективного лечения рефрактерных и рецидивировавших пациентов. Очевидно также, что отсутствие различий в вероятности БСВ в группах IR и HR обусловлено более широким применением ТГСК в ПР1: 11/106 (10%) пациентов группы IR и 70/115 (61%) больных группы HR. Также, согласно полученным нами данным, очевидно благоприятное влияние ТГСК в ПР1 на прогноз заболевания.

К интерпретации влияния G-CSF на результаты ОВ необходимо подходить с большой осторожностью, поскольку основаниями для назначения G-CSF в нашем исследовании являлись тяжелые инфекции на фоне значительной задержки восстановления гранулоцитопозеза, которое при ОМЛ чаще всего связано с резистентностью лейкоэмических клеток.

Статистически значимыми оказались различия в ОВ при анализе инициальных групп риска (рисунок 8). Самые неудовлетворительные результаты ОВ получены в группе пациентов с моносомией 7 и $t(7;12)$ (рисунок 9). Как видно из рисунка 9, ОВ при $t(8;21)(q22;q22)$ составила $0,96 \pm 0,03$, что значительно выше, чем в предыдущей версии протокола ОМЛ-ММ-2000, где ОВ для данной группы составила $0,67 \pm 0,08$ [39], что в первую очередь обусловлено достижением ПР2 и проведением ТГСК.

Основной причиной смерти пациентов с ОМЛ была смерть от прогрессии ОМЛ (рисунок 14), которая составила 62% всех летальных исходов. Смерть в ПР1 в нашем исследовании составила 3,8%, что соответствует данным группы LAME [8], но общая доля смерти в ПР1, ПР2 и ПР3 достигает 5% (за счет токсической летальности). Смерть до ремиссии в нашей когорте составила 4%, что аналогично данным других исследовательских групп [6, 8, 33], но значительно выше в сравнении с данными из госпиталя St. Jude (США) (0,9% из 210 пациентов) [31] и с японскими исследователями (индукционная смертность составила 1,7%) [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что общая эффективность протокола ОМЛ-ММ-2006 сопоставима с результатами международных исследовательских групп, что в первую очередь обусловлено высоким уровнем достижения ПР2 у пациентов с рецидивами и выполнением ТГСК для группы рефрактерных больных и пациентов в рецидиве. Низкая БСВ, особенно в группе IR, требует дальнейшего изучения. Высокая частота рецидивов в группе IR, мы надеемся, будет уменьшена путем стратификации по уровню минимальной остаточной болезни после 2 курсов ПХТ в новом протоколе ОМЛ-MRD-2018.

Применение таргетных препаратов при первичной терапии дискуссионно, мы использовали данный вид терапии только у рефрактерных больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Sadovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>

Goronkova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

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

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

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

Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

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

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

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

Khamin I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>

Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>

Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Kashpor S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-7412>

Mandzhieva A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4039-430X>

Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>

Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

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

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

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

Литература

- Campana D., Pui C.H. Childhood Leukemia. *Abeloff's Clin. Oncol.* 5th Ed., 2013. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2865-7.00096-5
- Rubnitz J.E. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Drugs* 2017; 19 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s40272-016-0200-6
- Leung W., Campana D., Yang J., Pei D., Coustan-Smith E., Gan K., et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011; 118 (2): 223–30. DOI: 10.1182/blood-2011-01-333070
- Saber W., Opie S., Rizzo J.D., Zhang M.J., Horowitz M.M., Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 2012; 119 (17): 3908–16. DOI: 10.1182/blood-2011-09-381699
- Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2949–62. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8289
- Pession A., Masetti R., Rizzari C., Putti M.C., Casale F., Fagioli F., et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 122 (2): 170–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491621
- Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., Bourquin J.P., Dworzak M., Klingebiel T., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia* 2018; 32 (10): 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7
- Perel Y., Auvrignon A., Leblanc T., Michel G., Reguerre Y., Vannier J.P., et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: Dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit - Multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2082–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2403867
- Tan R.M., Thuan C.Q., Aung L. Le, Liang S., Kirk R.C., Yeoh A.E.J. Improved outcome in childhood acute myeloid leukemia in Singapore with the MRC AML 10 protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (3): 262–7. DOI: 10.1002/pbc.20834
- Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukemia need stem cell procedures. *Br J Haematol* 2014; 166 (1): 23–33. DOI: 10.1111/bjh.12900
- Niewerth D., Creutzig U., Bierings M.B., Kaspers G.J.L. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116 (13): 2205–14. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261800
- Horan J.T., Alonzo T.A., Lyman G.H., Gerbing R.B., Lange B.J., Ravindranath Y., et al. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (35): 5797–801. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5244
- Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A., Hingorani S., Sorrow M.L., Boeckh M., et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363 (22): 2091–101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383
- Horan J.T., Logan B.R., Agovi-Johnson M.A., Lazarus H.M., Bacigalupo A.A., Ballen K.K., et al. Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: How much progress has been made? *J Clin Oncol* 2011; 29 (7): 805–13. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5001
- Новикова И.А., Верхбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (1): 73–82.
- Rooney D.E., Czepulkowski B.H. *Human cytogenetics: a practical approach.* IRL Press; 1992.
- Dolz S., Barragán E., Fuster Ó., Llop M., Cervera J., Such E., et al. Novel real-time polymerase chain reaction assay for simultaneous detection of recurrent fusion genes in acute myeloid leukemia. *J Mol Diagn* 2013; 15 (5): 678–86. DOI: 10.1016/J.JMOLDX.2013.04.003
- Jansen M., van der Velden V., van Dongen J. Efficient and easy detection of MLL-AF4, MLL-AF9 and MLL-ENL fusion gene transcripts by multiplex real-time quantitative RT-PCR in TaqMan and LightCycler. *Leu-*

- kemia 2005; 19 (11): 2016–8. DOI: 10.1038/SJ.LEU.2403939
19. Zerkalenkova E., Lebedeva S., Kazakova A., Tsaur G., Starichkova Y., Timofeeva N., et al. Acute myeloid leukemia with t(10;11)(p11-12;q23.3): Results of Russian Pediatric AML registration study. *Int J Lab Hematol* 2019; 41 (2): 287–92. DOI: 10.1111/IJLH.12969
 20. Ben Abdelali R., Asnafi V., Petit A., Micol J.B., Callens C., Villarese P., et al. The prognosis of CALM-AF10-positive adult T-cell acute lymphoblastic leukemias depends on the stage of maturation arrest. *Haematologica* 2013; 98 (11): 1711–7. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2013.086082
 21. Калинина И.И., Захаров Н.В., Венёв Д.А., Салимова Т.Ю., Петрова У.Н., Горонкова О.В. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом и инициальным гиперлейкоцитозом по протоколу ОМЛ-ММ-2006. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 9–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-9-17
 22. Игнатова А.К., Калинина И.И., Венёв Д.А., Салимова Т.Ю., Евсеев Д.А., Садовская М.Н. и др. Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом. *Онкогематология* 2021; 16 (1): 10–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-10-22
 23. Венёв Д.А., Калинина И.И., Салимова Т.Ю., Евсеев Д.А., Матвеев В.Е., Антонова К.С. и др. Результаты использования кладрибина у детей с острым миелоидным лейкозом при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (1): 40–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-40-45
 24. Gams A.S., Alonzo T.A., Meshinchi S., Sung L., Gerbing R.B., Raimondi S.C., et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3021–32. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3628
 25. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., Dworzak M.N., Fleischhack G., Graf N., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: Results from study AML-BFM 2004. *Blood* 2013; 122 (1): 37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097
 26. Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K., Tabuchi K., Kigasawa H., Tsuchida M., et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: The AML99 trial from the Japanese childhood AML cooperative study group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (24): 4007–13. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7948
 27. Imamura T., Iwamoto S., Kanai R., Shimada A., Terui K., Osugi Y., et al. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003–06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol* 2012; 159 (2): 204–10. DOI: 10.1111/bjh.12030
 28. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., de Graaf S.S.N., Harrison C.J., Wheatley K. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011; 155 (3): 366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x
 29. Abrahamsson J., Forestier E., Heldrup J., Jahnukainen K., Jónsson O.G., Lausen B., et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol* 2011; 29 (3): 310–5. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.6829
 30. Tierens A., Bjørklund E., Siitonen S., Marquart H.V., Wulff-Juergensen G., Pelliniemi T.T., et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *Br J Haematol* 2016; 174 (4): 600–9. DOI: 10.1111/bjh.14093
 31. Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G., Ribeiro R.C., Bowman W.P., Taub J., et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: Results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (6): 543–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5
 32. Döhner H., Estey E., Grimwade D., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
 33. Gibson B.E.S., Wheatley K., Hann I.M., Stevens R.F., Webb D., Hills R.K., et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2130–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403924
 34. Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V., Grimwade D.J., Hann I., Webb D.K.H., et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010; 28 (16): 2674–81. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.8997
 35. Klein K., Kaspers G., Harrison C.J., Berna Beverloo H., Reedijk A., Bongers M., et al. Clinical impact of additional cytogenetic aberrations, cKIT and RAS mutations, and treatment elements in pediatric t(8;21)-AML: Results from an international retrospective study by the International Berlin–Frankfurt–Münster Study Group. *J Clin Oncol* 2015; 33 (36): 4247–58. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1947
 36. Zampini M., Tregnago C., Bisio V., Simula L., Borella G., Manara E., et al. Epigenetic heterogeneity affects the risk of relapse in children with t(8;21)RUNX1-RUNX1T1-rearranged AML. *Leukemia* 2018; 32 (5): 1124–34. DOI: 10.1038/s41375-017-0003-y
 37. De Rooij J., Zwaan C., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med* 2015; 4 (1): 127–49. DOI: 10.3390/jcm4010127
 38. Creutzig U., Zimmermann M., Lehrnbecher T., Graf N., Hermann J., Niemeyer C.M., et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: Results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4499–506. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5037
 39. Калинина И.И., Шнейдер М.М., Кирсанова Н.П., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В., Горонкова О.В. и др. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с t(8;21) у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000. *Онкогематология* 2011; 1: 11–9.