

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2025
Принята к печати 25.02.2025



EDN: VERVXH

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

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-26-38

Результаты регистрационного исследования острого миелоидного лейкоза у детей в России

И.И. Калинина¹, Д.А. Венёв¹, М.Н. Садовская¹, Ю.В. Старичкова², К.А. Воронин¹,
Ю.В. Ольшанская¹, Е.А. Зеркаленкова¹, М.В. Гаскова¹, А.М. Попов¹, М.Э. Дубровина¹,
А.И. Манджиева¹, В.В. Лебедев³, Р.Н. Супрун³, А.П. Шапочник⁴, В.Ю. Шапиро⁵,
Т.Г. Кадричева⁶, Э.В. Якупова⁷, Л.В. Моисеева⁸, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹, М.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва

³ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

⁴ГБУЗ «Областная детская клиническая больница», Оренбург

⁵ГБУЗ «Детская республиканская больница Минздрава Республики Татарстан», Казань

⁶ГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск

⁷ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

⁸ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

На базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России впервые было проведено проспективное регистрационное наблюдательное исследование, посвященное оценке терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и ее исходов у детей в региональных онкогематологических центрах Российской Федерации (РФ). Цель – представить результаты регистрационного исследования ОМЛ у детей в РФ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 380 пациентов (205 мальчиков и 175 девочек) с впервые диагностированным ОМЛ с медианой возраста 6,6 года (52 дня – 18 лет) и медианой уровня лейкоцитов в дебюте $17,7 (0-540) \times 10^9/\text{л}$. Гиперлейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$ был зарегистрирован у 52 (13,6%) пациентов, нейрорлейкоз – у 55 (14%), экстрамедуллярное поражение – у 60 (16%). Все пациенты были разделены на 3 группы риска: стандартный риск – 92, промежуточный риск – 99, и высокий риск – 189. Первой клинко-гематологической ремиссии (ПР1) достигли – 324 (85%) пациента, ранняя летальность составила 8,4%. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 8,3 года (1,5 мес – 11,5 лет). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) во всей группе составила $0,60 \pm 0,025$, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – $0,42 \pm 0,025$, кумулятивный риск рецидива (КРР) – $0,37 \pm 0,027$. Ухудшающим прогноз ОМЛ было наличие инициального экстрамедуллярного поражения (ОВ $0,47 \pm 0,06$ и БСВ $0,37 \pm 0,06$) и гиперлейкоцитоза (ОВ $0,47 \pm 0,07$ и БСВ $0,25 \pm 0,06$), но на КРР данные факторы влияния не оказали. Наиболее низкая ОВ была среди пациентов с моносомией 7-й хромосомы и $t(10;11)(p11-15;q21)/PICALM::MLLT10$ и составила $0,2 \pm 0,2$ и $0,14 \pm 0,1$ соответственно. Проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в ПР1 существенно улучшило показатели ОВ ($0,84 \pm 0,05$), БСВ ($0,77 \pm 0,06$) и КРР ($0,18 \pm 0,05$) у пациентов группы высокого риска. Большинство аллогенных ТГСК было выполнено от гаплоидентичного донора – 51%, от неродственного – 25%, от геноидентичного – 18%. У 50 пациентов, кто получил ТГСК в статусе активного заболевания, ОВ составила 50%. Из 189 пациентов группы высокого риска лишь 67 (35%) получили ТГСК в ПР1. ОВ и БСВ региональных пациентов составили $0,51 \pm 0,033$ и $0,38 \pm 0,032$ соответственно, КРР – $0,36 \pm 0,04$. Рецидивы были зарегистрированы у 37% пациентов из тех, кто достиг ПР1. Всего за время исследования умерли 157 (41%) пациентов, 112 из региональных центров. ОВ для детей с ОМЛ в РФ составила 60%. Основными неудачами терапии были токсическая летальность, которая составила 16%, и рецидивы – 37%. В 2018 г. специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был разработан протокол ОМЛ-MRD-2018, применимый в региональных клиниках, который направлен на снижение токсической (инфекционной) летальности, что позволит увеличить ОВ минимум на 10%, а также на обеспечение ТГСК всем пациентам группы высокого риска.

Ключевые слова: дети, регистрационное исследование острого миелоидного лейкоза, терапия острого миелоидного лейкоза

Калинина И.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 26–38. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-26-38

The results of a registry study on acute myeloid leukemia in Russian children

I.I. Kalinina¹, D.A. Venyov¹, M.N. Sadovskaya¹, Yu.V. Starichkova², K.A. Voronin¹, Yu.V. Olshanskaya¹,
E.A. Zerkalenskova¹, M.V. Gaskova¹, A.M. Popov¹, M.E. Dubrovina¹, A.I. Mandzhieva¹, V.V. Lebedev³,
R.N. Suprun³, A.P. Shapochnik⁴, V.Yu. Shapiro⁵, T.G. Kadriчева⁶, E.V. Yakupova⁷, L.V. Moiseeva⁸,
G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹, M.A. Maschan¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²MIREA – Russian Technological University, Moscow

³Regional Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Krasnodar

⁴Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg

⁵The Republican Children's Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan

⁶Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk

⁷The Republican Children's Clinical Hospital, Ufa

⁸Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk

We conducted a prospective observational registry study at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center aiming to evaluate acute myeloid leukemia (AML) treatment and its outcomes in children in regional oncology/hematology centers of Russia as well as to report the results. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We enrolled a total of 380 patients (205 boys and 175 girls) with newly diagnosed AML with the median age of 6.6 years (52 days to 18 years) and the median white blood cell count at disease onset equaling $17.7 (0-540) \times 10^9/L$. Fifty-two patients (13.6%) had WBC count greater than $100 \times 10^9/L$ (hyperleukocytosis), 55 patients (14%) presented with neuroleukemia, and 60 (16%) had extramedullary lesions. The enrolled patients were stratified into a standard risk (92 patients), intermediate risk (99) or high risk (189) group. The first clinical and hematological remission (CR1) was achieved in 324 patients (85%), with early mortality rate reaching 8.4%. The median follow-up of the survivors was 8.3 years (1.5 months to 11.5 years). The 5-year overall survival (OS) in the entire cohort was 0.60 ± 0.025 , the 5-year event-free survival (EFS) – 0.42 ± 0.025 , and the cumulative incidence of relapse (CIR) – 0.37 ± 0.027 . Initial extramedullary lesions (OS 0.47 ± 0.06 and EFS 0.37 ± 0.06) and hyperleukocytosis (OS 0.47 ± 0.07 and EFS 0.25 ± 0.06) led to a poorer prognosis in the AML patients, but CIR was not affected by these factors. The lowest OS rate was observed in the patients with monosomy 7 and with $t(10;11)(p11-15;q21)/PICALM::MLLT10$, totaling 0.2 ± 0.2 and 0.14 ± 0.1 , respectively. Hematologic stem cell transplantation (HSCT) performed in CR1 significantly improved OS (0.84 ± 0.05), EFS (0.77 ± 0.06) and CIR (0.18 ± 0.05) in the high-risk patients. The majority of allogeneic HSCTs were performed using cells from haploidentical (51%), unrelated (25%) and genoidentical donors (18%). In the 50 patients treated with HSCT while in active disease, the OS was 50%. Out of 189 high-risk patients, only 67 (35%) underwent HSCT in CR1. The OS and EFS of the patients from regions were 0.51 ± 0.033 and 0.38 ± 0.032 , respectively. The CIR was 0.36 ± 0.04 . Relapses were reported in 37% of the patients who had achieved CR1. A total of 157 (41%) patients died during the study, out of which 112 patients had been treated at regional hospitals. The OS in the AML pediatric patients in Russia was 60%. The main treatment failures were toxic deaths (16%) and relapses (37%). In 2018, healthcare professionals of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology developed the AML-MRD-2018 protocol that could also be implemented in regional clinics, aiming to reduce toxic (infectious) death rates and thus increase the OS by at least 10% as well as to ensure HSCT accessibility for all high-risk patients.

Key words: children, acute myeloid leukemia registry study, acute myeloid leukemia treatment

Kalinina I.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 26–38.

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-26-38

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является пятым по частоте злокачественным заболеванием у педиатрических пациентов и занимает значимое место в структуре детской смертности. В отличие от острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), в отношении которого с начала 1990-х годов проводятся проспективные мультицентровые исследования эффективности последовательных поколений протоколов «Москва–Берлин», направленных на улучшение результатов и снижение токсичности химиотерапии, крупных кооперативных исследований в лечении ОМЛ в Российской Федерации (РФ) не проводилось до 2018 г., хотя общая стратегия терапии, заимствованная из протоколов немецкой группы BFM 1993, 1998 и 2004 гг., использовалась практически повсеместно. Также в отличие от ОЛЛ проведение мультицентровых исследований по ОМЛ не являлось насущной потребностью, поскольку отсутствовали ключевые компоненты точной диагностики и успешной риск-адаптированной терапии, а именно доступность цитогенетических и молекулярно-генетических исследований, оценка минимальной остаточной болезни (МОБ), возможность своевременной аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (ТГСК). Кроме того, арсенал терапевтических средств при ОМЛ не пополнялся в течение практически 30 лет, что также являлось важным демотивирующим фактором для создания лечебных протоколов, обоснованно претендующих на существенное улучшение результатов.

В связи с появлением технической базы, кадрового ресурса и отработкой логистики проведения инициального морфологического, цитогенетического

исследований и иммунофенотипирования лейкоэмической популяции, дающих определяющую прогностическую информацию, встала необходимость проведения «аудита» основных параметров технологии терапии ОМЛ и ее исходов в онкогематологических центрах в регионах РФ.

Эта цель была реализована в рамках регистрационного исследования, основными задачами которого были изучение генетического профиля ОМЛ в репрезентативной выборке пациентов детского возраста в РФ, анализ протоколов и основных показателей эффективности и токсичности терапии.

Кроме того, в рамках исследования была осуществлена попытка оптимизации сроков аллогенной ТГСК у пациентов высокого риска (high risk, HR) (неблагоприятные инициальные цитогенетические аномалии).

Регистрационное исследование было призвано заложить основу для создания национального протокола лечения ОМЛ и проведения первого в РФ истинно мультицентрового проспективного исследования, свободного от селекции пациентов.

Цель настоящей работы – представить результаты регистрационного исследования ОМЛ у детей в РФ, проведенного в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Регистрационное проспективное наблюдательное исследование ОМЛ в РФ было проведено на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2013 по 2018 г., за данный период времени были исследо-

Correspondence:

Irina I. Kalinina,
Cand. Med. Sci., a hematologist
at the Department of Pediatric Hematology/
Oncology of the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 117 bldg. 1, Leninsky prospekt,
119571, Moscow, Russia
E-mail: burbir@mail.ru

ваны образцы костного мозга (КМ), полученные от 694 пациентов с подозрением на ОМЛ в возрасте 0 до 18 лет из клиник РФ, которые подписали соглашение на участие в исследовании. Всего в исследовании приняли участие 67 клиник. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Все исследования проведены в лабораториях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Диагноз первичного ОМЛ был установлен 492 (71%) пациентам на основании выявления $\geq 20\%$ бластных клеток миелоидной линии дифференцировки в КМ или любого содержании бластных клеток при наличии патогномоничной цитогенетической или молекулярно-генетической аномалии. Морфологический вариант устанавливали согласно франко-американо-британской (French-American-British, FAB) классификации [1]. Пациенты с ОМЛ в исходе клональной эволюции незлокачественных гематологических заболеваний, ювенильного миело-моноцитарного лейкоза, после предшествующей химиотерапии по поводу другой опухоли или ОЛЛ, с острыми лейкозами со смешанным иммунофенотипом, с хроническим миелолейкозом не включались в данное исследование.

Имунофенотипирование выполняли методом многоцветной (6–10-цветной) проточной цитометрии с использованием стандартных наборов антител к поверхностным и внутриклеточным маркерам. При помощи имунофенотипирования подтверждали диагноз ОМЛ, а также диагностировали мегакарио-бластный и эритроидный варианты ОМЛ [2–5].

Цитогенетическое исследование – кариотипирование клеток КМ проводили после краткосрочного культивирования согласно общепринятым методикам [6]. Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization) с коммерческими ДНК-зондами для выявления $t(15;17)(q24;q21)/PML::RAR\alpha$, $inv(16)(p13.1q22)/CBF\beta::MYH11$, $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$, $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$, $t(6;11)(q27;q23)/KMT2A::AFDN$, $t(6;9)(p22;q34)/DEK::NUP214$, $inv(3)(q21.3q26.2)$ или $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ с перестройкой гена *MECOM* (*EVI1*), $t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG$, $t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6$, перестроек генов *KMT2A*, *ETV6*, *NUP98*, *GLIS2* проводили последовательно, опираясь на данные кариотипирования. Гибридизацию проводили согласно инструкциям фирм-производителей. Все цитогенетические данные описывали в соответствии с критериями Международной цитогенетической номенклатуры ISCN 2016 [7].

Химерные транскрипты определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, сопряженной с обратной транскрипцией с

моноплексной (для $t(1;22)(p13.3;q13.3)/RBM15::MKL1$) либо мультиплексными (для $t(10;11)(p12;q23)/KMT2A::MLLT10$ и $t(10;11)(p12;q21)/PICALM::MLLT10$) системами праймеров и Taqman-проб. Для детекции химерного транскрипта *RBM15::MKL1* использовали систему праймеров S. Dolz и соавт. [8] с Taqman-пробой собственного дизайна (не опубликована). Для детекции различных вариантов химерного транскрипта *KMT2A::MLLT10* использовали мультиплексную систему, состоящую из прямых праймеров и Taqman-проб к гену *KMT2A* [9] и обратных праймеров к гену *MLLT10* собственного дизайна [10]. Для детекции различных вариантов химерного транскрипта *PICALM::MLLT10* применяли мультиплексную систему, состоящую из прямых праймеров [11] и Taqman-проб (собственный дизайн, не опубликован) к гену *PICALM* и обратных праймеров к гену *MLLT10* [10].

Для данного исследования была разработана уникальная база данных [12, 13].

Определения

Полная клиничко-гематологическая ремиссия (ПР) констатировалась при отсутствии клинических проявлений лейкемии (в том числе гепато- и спленомегалии по данным пальпации), $< 5\%$ бластных клеток в нормоклеточном КМ и восстановлении гранулоцитов, тромбоцитов и гемоглобина в гемограмме $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, $> 100 \times 10^9/\text{л}$ и 100 г/л соответственно; отсутствии экстрамедуллярного поражения (ЭМП). Оценка достижения первой ПР (ПР1) проводилась по восстановлению гемопоэза после курса индукционной терапии и не позднее 42-го дня от начала лечения при отсутствии или частичном восстановлении гемопоэза. Критерием первичной рефрактерности являлось отсутствие ПР1 после блока индукции. Рецидив определялся как выявление более 10% лейкемических бластов в КМ или ЭМП и/или любого количества бластных клеток в КМ с однозначными морфологическими признаками злокачественности (например, палочки Ауэра) не менее чем через 1 мес после установления ПР1. Гиперлейкоцитоз определялся как инициальный уровень лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ по данным гемограммы. Нейролейкоз устанавливали на основании обнаружения любого количества бластов в цитопрепарате цереброспинальной жидкости либо ≥ 5 моноклеаров в 1 мкл цереброспинальной жидкости и/или при симптомах поражения черепно-мозговых или иных нервов.

Пациенты были стратифицированы на 3 группы риска согласно критериям протокола ОМЛ-ММ-2006 с адаптацией по международной классификации ELN [14, 15]. В группу стандартного риска (standard risk, SR) вошли пациенты с $inv(16)(p13.1q22)$ или $t(16;16)(p13.1;q22)/CBF\beta::MYH11$; $t(8;21)(q22;q22.1)/$

RUNX1::RUNX1T1; биаллельными мутациями *CEBPA*. К группе промежуточного риска (intermediate risk, IR) были отнесены пациенты с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3-ITD* с аллельным соотношением $< 0,5$; нормальным кариотипом (normal karyotype, NK), *t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3*; с генетическими поломками, не относящимися к SR и HR. В группу HR были отнесены пациенты, имеющие другие перестройки гена *KMT2A*, *t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*, *inv(3)(q21.3q26.2)* или *t(3;3)(q21.3;q26.2)* с перестройкой гена *MECOM (EVI1)*, моносомию 5 или *del(5q)*, моносомию 7, моносомию 17 или *del(17p)*, *t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214*, *t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG*, комплексный кариотип, мутации в гене *RUNX1*, *FLT3-ITD*, варианты М6 и М7 ОМЛ.

Терапия ОМЛ проводилась по протоколам, принятым в клинике, где лечился пациент. Ремиссия оценивалась после индукции – 1 или 2 курсов химиотерапии (согласно протоколу). Подробный анализ и сравнение блоков терапии, доз химиопрепаратов и результатов различных протоколов терапии не проводились.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения XLSTAT и электронной таблицы Excel. Вероятность 5-летней общей (ОВ) и 5-летней бессобытийной (БСВ) выживаемости рассчитана по методу Каплана–Майера и приведена со стандартной ошибкой, рассчитанной по методу Гринвуда. ОВ определяли как продолжительность жизни от даты постановки диагноза ОМЛ до смерти независимо от причины, БСВ – как продолжительность от даты постановки диагноза ОМЛ до первого события (рефрактерность, рецидив, вторая опухоль, смерть). Кумулятивный риск рецидива (КРР) считали от даты достижения ремиссии до развития рецидива, конкурирующее событие – смерть в ремиссии, рассчитывалось на 5 лет от достижения ПР1 и приведено со стандартной ошибкой. Живые пациенты цензурировались на момент статистической обработки данных 22.11.2024. Сравнение выживаемости между группами выполнено при помощи log-rank-теста, КРР – при помощи теста Грея. Для количественных данных определяли медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда. Достоверность различий между исследуемыми группами определялась методами Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса для непрерывных переменных, χ^2 и точного теста Фишера (при $n < 5$) для категориальных переменных. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Анализировались инициальные биологические характеристики опухоли (количество лейкоцитов, наличие ЭМП и нейрорлейкоза, морфологические и генетические особенности) их влияние на ОВ, БСВ и КРР заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 492 пациентов, включенных в исследование, у 38 был синдром Дауна, у 68 – острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), у 6 – изолированная миелосаркома без поражения костного мозга: эти подтипы ОМЛ были исключены из анализа. Таким образом, в статье анализируются результаты терапии у 380 пациентов (205 мальчиков и 175 девочек) с первичным ОМЛ.

Медиана возраста во всей группе составила 6,6 года (52 дня – 18 лет). Медиана уровня лейкоцитов в дебюте – $17,7 (0–540) \times 10^9/\text{л}$, содержание бластных клеток в костном мозге – 63% (0–100%). Гиперлейкоцитоз был зарегистрирован у 52 (14%) пациентов, возраст детей с гиперлейкоцитозом не отличался от пациентов без гиперлейкоцитоза – медиана 7 лет (3 месяца – 17,8 года).

Нейрорлейкоз в дебюте заболевания был зарегистрирован у 55 (14%) пациентов. Медиана показателей инициального лейкоцитоза в группе пациентов с нейрорлейкозом составила $24 (0–428) \times 10^9/\text{л}$, у 7 пациентов был гиперлейкоцитоз, медиана возраста – 5,8 года (4,8 месяца – 17,6 года). Из генетических перестроек у пациентов с инициальным нейрорлейкозом наиболее часто встречались *CBF* – у 19 (35%), *KMT2A* – у 15 (27%), NK – у 7 (12%). У 20 пациентов нейрорлейкоз сочетался с ЭМП.

Всего ЭМП на момент диагностики ОМЛ было зарегистрировано у 60 (16%) из 380 пациентов, медиана их возраста составила 7 лет (51 день – 17,5 лет), инициального лейкоцитоза – $22 (0–428) \times 10^9/\text{л}$; у 8 пациентов был гиперлейкоцитоз. Основными генетическими перестройками у пациентов с ЭМП были аномалии генов *CBF* – 22 (37%) и *KMT2A* – 15 (25%), NK встречался в 7 (12%) случаях.

Исходя из результатов генетического обследования согласно стратификации, пациенты были разделены на 3 группы риска: SR – 92, IR – 99, и HR – 189. Восемнадцать пациентов из группы IR (протокол ОМЛ-ММ-2006) ретроспективно рестратифицированы в группу HR в связи с выявлением у них генетических аномалий высокого риска, таких как перестройки генов *NUP98* ($n = 6$), *KMT2A* ($n = 3$), *ETV6* ($n = 1$), комплексные перестройки ($n = 3$), *t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214* ($n = 2$), моносомия 5-й и 7-й хромосом и *t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG* (по 1 пациенту). В таблице 1 представлены инициальные клинико-лабораторные характеристики пациентов с ОМЛ, включенных в регистр. У 12 (3%) пациентов встречалась мутация *FLT3-ITD* и у 1 пациента – *FLT3-TKD*.

Двадцати пяти пациентам инициальная люмбальная пункция не была проведена в связи

с гиперлейкоцитозом и/или наличием признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Терапия, проводимая пациентам с ОМЛ, представлена в таблице 2.

Результаты терапии

Три (0,8%) пациента умерли до начала терапии и 33 (8%) – до точки оценки ремиссии (т. е. в течение 28 дней от окончания курса индукции ремиссии). ПР1 после курса индукции достиг 291 (77%) из 377 пациентов, получивших хотя бы 1 введение химиопрепаратов. Первично-рефрактерное течение

было зарегистрировано у 49 (11%) пациентов, нет данных о достижении ПР1 у 4 (1%). Из 49 пациентов, не достигших ПР1 после блока индукции, 33 достигли ПР1 в последующем (14 после химиотерапии и 19 после аллогенной ТГСК). Таким образом, суммарно ПР1 достигли 324 (86%) пациентов. В ПР1 умерли 26 (8%).

Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 8,3 года (2,5 мес – 11,5 лет). На момент окончания исследования у 121 пациента развился рецидив ОМЛ, что составило 32% от всех включенных в исследование и 37% от тех, кто достиг ПР1.

Таблица 1

Инициальные клинико-лабораторные характеристики детей с ОМЛ, включенных в регистрационное исследование

Table 1

Initial clinical and laboratory characteristics of the children with acute myeloid leukemia (AML) included in the registry study

Показатель Parameter	Всего Total	Группа риска Risk group			p*
		SR	IR	HR	
Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	380	92 (24)	99 (26)	189 (50)	
Мальчики/девочки Male/female	205:175	49:43	48:51	108:81	0,37
Возраст, медиана (разброс), годы: Median age (range), years:	6,6 (0,14–18)	7,0 (0,68–17)	8,0 (0,4–17,8)	4,1 (0,14–18)	0,003
≤ 2, n (%)	95	9 (10)	21 (21)	65 (34)	
2–10, n (%)	148	47 (51)	36 (36)	65 (34)	
≥ 10, n (%)	137	36 (39)	42 (43)	59 (32)	
Лейкоциты, медиана (разброс), × 10 ⁹ /л: White blood cells, median (range), × 10 ⁹ /L:	17,7 (0–540)	23,5 (0–347)	11,4 (0,6–540)	18 (0–462)	0,16
≤ 20, n (%)	182 (48)	39 (42)	51 (52)	92 (49)	
20–50, n (%)	68 (18)	22 (24)	15 (15)	30 (16)	
50–100, n (%)	48 (12)	12 (13)	12 (12)	25 (13)	
≥ 100, n (%)	52 (14)	13 (14)	12 (12)	27 (14)	
нет данных, n (%) no data, n (%)	30 (8)	6 (7)	9 (9)	15 (8)	
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	52 (14)	13 (14)	12 (12)	27 (14)	0,82
Нейролейкоз, n (%) Neuroleukemia, n (%)	55 (14)	18 (20)	11 (11)	26 (14)	0,35
Нет данных, n (%) No data, n (%)	40 (11)	6 (7)	12 (12)	22 (12)	
ЭМП, n (%) Extramedullary lesion, n (%)	60 (16)	22 (24)	9 (9)	29 (15)	0,019
Нет данных, n (%) No data, n (%)	40 (11)	9 (10)	10 (10)	21 (11)	
Вариант по FAB-классификации, n (%): Subtype according to the FAB classification, n (%):					
M0	3 (0,8)	0 (0)	0 (0)	3 (1,5)	
M1	37 (9,2)	13 (14)	10 (10)	14 (7,5)	
M2	78 (21)	38 (41)	22 (22)	18 (9)	
M4	56 (15)	17 (18)	14 (14)	24 (13)	
M4эоз	10 (2)	8 (9)	1 (1)	1 (0,5)	
M5	112 (30)	10 (11)	36 (37)	66 (35)	
M6	11 (3)	0 (0)	0 (0)	11 (6)	
M7	39 (10)	0 (0)	1 (1)**	38 (20)	
Mx	34 (9)	6 (7)	15 (15)	14 (7,5)	
Цитогенетика, n: Cytogenetics, n:					
inv(16)/t(8;21)	33/61	33/58	0/0	0/3****	
t(9;11)/11q23 кроме t(9;11)	34/54		25/1	8/54	
t(9;11)/11q23 except t(9;11)					
Complex/normal	29/60	0/1***	0/36	29/25	
+8/-7 /+21	6/5/6		3/0/4	3/7/2	
Перестройка NUP98/перестройка ETV6	15/5		0/0	15/5	
NUP98 rearrangement/ETV6 rearrangement					
t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1	6		0	6	
CBFA2T3::GLIS2	4		0	4	
t(10;11)(p11-15; q21)/PICALM::MLLT10	7		0	7	
t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG	3		0	3	
t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214	2		0	2	
Другие/нет митозов	30 / 20		16/14	12/4	
Others/no mitosis					

Примечание. Mx – невозможность установить вариант ОМЛ по FAB-классификации; * – где применимо; ** – с мутацией в гене GATA1 и трисомией 21-й хромосомы; *** – CBPA; **** – 2 пациента с дополнительной мутацией в гене c-Kit и у 1 – брат с ОЛЛ.

Notes. SR – standard risk; IR – intermediate risk; HR – high risk. Mx – AML subtype according to the FAB classification cannot be determined; * – where applicable; ** – with GATA1 mutation and trisomy 21; *** – CBPA; **** – 2 patients with an extra mutation in the c-Kit gene and 1 patient whose brother was affected by acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Основные результаты исследования отражены на рисунке 1.

Анализ выживаемости

Пятилетняя ОВ во всей группе составила $0,60 \pm 0,025$, 5-летняя БСВ – $0,42 \pm 0,025$, КРР на

5 лет – $0,36 \pm 0,027$. Различия ОВ, БСВ, КРР по группам риска представлены на рисунке 2. ОВ в зависимости от выявленных генетических аномалий представлена в таблице 3.

Инициальными факторами, влияющими на выживаемость, были наличие ЭМП и гиперлейкоцитоз

Таблица 2
Протоколы терапии, используемые в России для лечения детей с ОМЛ

Table 2
Treatment protocols for children with AML used in Russia

Инициальный протокол терапии Initial protocol	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Не проводилась Was not carried out	3 (0,8)
Непрограммная терапия Non-protocol treatment	5 (1,3)
Нет данных No data	9 (2,4)
НИИ ДОГ ОМЛ 2012 [16, 17] NII DOG AML 2007, 2012 [16, 17]	24 (6,3)
BFM 98 или BFM 2004 [18, 19] BFM 98 or BFM 2004 [18, 19]	132 (34,7)
ОМЛ-ММ-2000 [20] AML-MM-2000 [20]	10 (2,5)
ОМЛ-ММ-2006 [15] AML-MM-2006 [15]	182 (48)
ОМЛ-MRD-2018, пилотная версия [21] AML-MRD-2018, a pilot protocol [21]	15 (4)

Рисунок 1

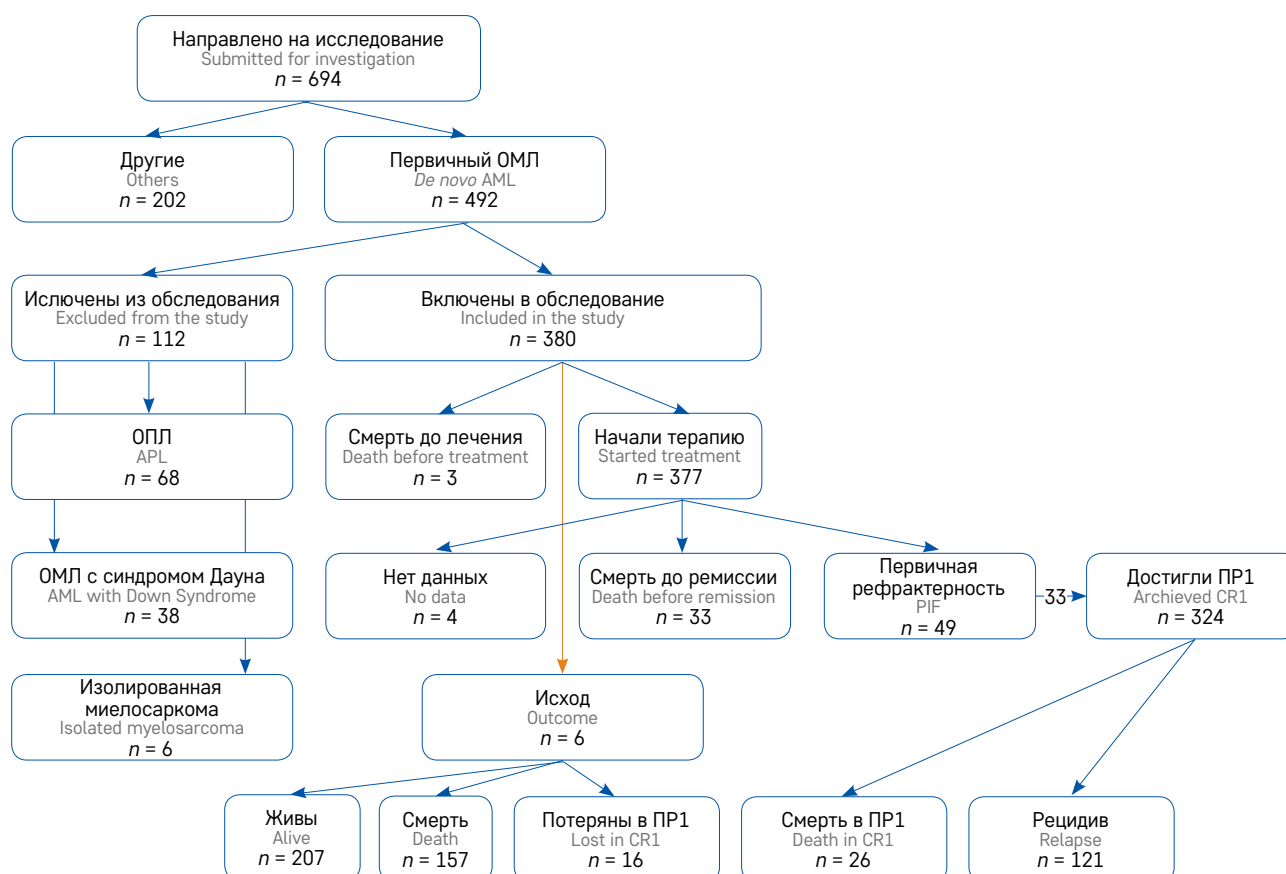
Блок-схема результатов исследования

* – пациенты с ОЛЛ, хроническим миелолейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, вторичным ОМЛ, острыми лейкозами со смешанным иммунофенотипом

Figure 1

A flowchart showing the research results

* – the patients with ALL, chronic myeloid leukemia, juvenile myelomonocytic leukemia, secondary AML, mixed-phenotype acute leukemia



в дебюте заболевания, но они не влияли на КРР. Наличие инициального нейрорлейкоза не оказывало отрицательного влияния на исход ОМЛ. Проведение ТГСК в ПР1 для пациентов группы HR улучшило ОВ и БСВ, снизило КРР (таблица 4).

Анализ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток во всей группе пациентов

Показания к ТГСК определяли согласно критериям протокола ОМЛ-ММ-2006 [15] – всем пациентам групп HR и IR, у которых был родственный полностью совместимый донор, проведение трансплантации планировалось в ПР1. Для анализа ТГСК в ПР1 в группе HR был проведен landmark-анализ [22].

Рисунок 2

А – ОВ; Б – БСВ и В – КЧР в зависимости от группы риска у пациентов с ОМЛ, включенных в регистрационное исследование

Figure 2

A – overall survival (OS); Б – event-free survival (EFS) and В – cumulative incidence of relapse (CIR) in the enrolled AML patients according to the risk group

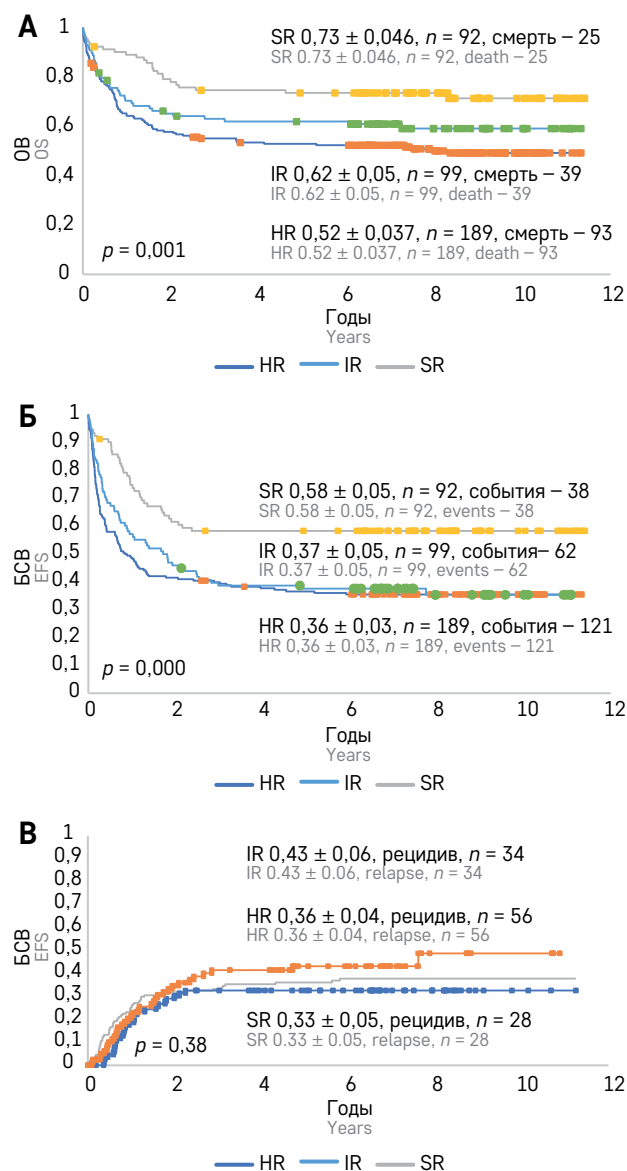


Таблица 3

ОВ в зависимости от генетических аномалий

Table 3

OS rates according to chromosomal abnormalities

Генетическая аномалия (n = 360)* Chromosomal abnormalities (n = 360)*	ОВ OS
+21 (n = 6)	0,83 ± 0,1
t(8;21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1 (n = 61)	0,75 ± 0,06
inv16/CBFB::MYH11 (n = 33)	0,72 ± 0,08
Complex (n = 29)	0,68 ± 0,08
NK (n = 60)	0,67 ± 0,06
t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1 (n = 6)	0,66 ± 0,28
Другие (n = 30) Other (n = 30)	0,63 ± 0,08
t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6 (n = 5)	0,60 ± 0,17
t(9;11)(p21;q23)/KMT2A::MLLT3 (n = 34)	0,55 ± 0,09
KMT2A (11q23) кроме t(9;11)(p21;q23) (n = 54) KMT2A (11q23) except t(9;11)(p21;q23) (n = 54)	0,50 ± 0,07
t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214 (n = 2)	0,50 ± 0,35
+8 (n = 6)	0,50 ± 0,20
NUP98 (n = 15)	0,29 ± 0,10
-7 (n = 5)	0,20 ± 0,20
t(10;11)(p11-15; q21)/PICALM::MLLT10 (n = 7)	0,14 ± 0,10
CBFA2T3::GLIS2 (n = 4)	0
t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG (n = 3)	0

Примечание. * – у 20 пациентов не было митозов.

Notes. * – mitosis was not observed in 20 patients.

Таблица 4

Инициальные факторы, влияющие на ОВ, БСВ и КЧР

Table 4

Initial factors affecting OS, EFS and CIR

Показатель Parameter	Да Yes	Нет No	p
Проведение ТГСК в ПР1 в группе HR HSCT in CR1 in the HR group			
n	57	64	–
ОВ OS	0,84 ± 0,05	0,70 ± 0,05	0,010
БСВ EFS	0,77 ± 0,06	0,56 ± 0,06	0,002
КРР CIR	0,18 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,002
Инициальное ЭМП Initial extramedullary lesions			
n	60	280	–
ОВ OS	0,47 ± 0,06	0,64 ± 0,03	0,014
БСВ EFS	0,37 ± 0,06	0,44 ± 0,03	0,2
КРР CIR	0,35 ± 0,07	0,36 ± 0,03	0,22
Инициальный нейрорлейкоз Initial neuroleukemia			
n	55	260	–
ОВ OS	0,67 ± 0,06	0,62 ± 0,03	0,3
БСВ EFS	0,40 ± 0,06	0,46 ± 0,03	0,5
КРР CIR	0,4 ± 0,07	0,35 ± 0,03	0,4
Инициальный гиперлейкоцитоз Initial hyperleukocytosis			
n	52	298	–
ОВ OS	0,47 ± 0,07	0,62 ± 0,02	0,009
БСВ EFS	0,25 ± 0,06	0,45 ± 0,03	0,001
КРР CIR	0,47 ± 0,09	0,36 ± 0,03	0,35

Мы выбрали пациентов группы HR, находившихся в ремиссии на момент 7 мес от даты постановки диагноза ($n = 121$) и разделили их на 2 группы: получивших ТГСК в указанный срок ($n = 57$) и не получивших или получивших ее позже ($n = 64$). Из 189 пациентов группы HR ТГСК в ПР1 получили лишь 67 (35%) пациентов. Всего ТГСК проведена 153 (40%) пациентам: из группы SR – 19, IR – 33, HR – 101. В качестве донора у 27 пациентов использовался геноидентичный сиблинг, у 90 – гаплоидентичный родственник, у 26 – неродственный донор, 2 пациентам проведена трансплантация неродственной пуповинной крови. У 8 пациентов нет данных о типе донора, 7 из них живы.

Результаты ТГСК представлены в таблице 5 и на рисунках 3, 4.

На момент ТГСК статус заболевания неизвестен у 3 пациентов, все эти пациенты живы.

Анализ летальности

Всего за время исследования умерли 157 (41%) пациентов. На рисунке 5 представлена структура летальных исходов у пациентов с ОМЛ, включенных в регистрационное исследование. В аплазии умерли 5 пациентов от инфекционной токсичности: до установления статуса ПР1 (1 больной с первично-рефрактерным течением) и ПР2 (4 пациента с рецидивом).

Анализ терапии в региональных центрах

Одной из главных задач исследования было проанализировать результаты терапии в региональных центрах, в которых начали лечение 228 пациентов.

При анализе летальности было выявлено, что из 112 (49%) умерших пациентов большинство ($n = 53$; 47%) умерли из-за токсичности (26 до оценки статуса ремиссии (8 от лейкостаза) и 25 в ремиссии (20 в ПР1), без проведения ТГСК ($n = 19$), все от инфекционных осложнений) и 2 в аплазии после выполнения противорецидивного блока, также от инфекционных осложнений. И 59 (53%) пациентов умерли от прогрессии ОМЛ.

ОВ и БСВ региональных пациентов составили $0,51 \pm 0,033$ и $0,38 \pm 0,032$ соответственно, KPP – $0,36 \pm 0,04$.

Важной задачей настоящего исследования было проанализировать доступность и сроки выполнения ТГСК для пациентов группы HR из региональных центров. Из 105 региональных пациентов группы HR ТГСК была проведена лишь в 30 (29%) случаях. Основной причиной непроведения ТГСК было отсутствие показаний в выбранном клиникой протоколе терапии – 58 (55%) пациентов; 11 (10%) умерли до срока запланированной ТГСК. Родители 6 (6%) пациентов отказались от проведения ТГСК в ПР1 – все они живы на момент анализа данных. Всего ТГСК

Таблица 5
Виды и результаты ТГСК

Table 5
HSCT types and outcomes

Вид ТГСК HSCT type	Всего (n = 153) Total (n = 153)	Живы (n = 106; 69%) Alive (n = 106; 69%)	Группа риска Risk group					
			HR		IR		SR	
			Всего (n = 101) Total (n = 101)	Живы (n = 68; 67%) Alive (n = 68; 67%)	Всего (n = 33) Total (n = 33)	Живы (n = 26; 78%) Alive (n = 26; 78%)	Всего (n = 19) Total (n = 19)	Живы (n = 12; 63%) Alive (n = 12; 63%)
ПР1 CR1								
Всего Total	75	63 (84%)	65	53 (82%)	9	9 (100%)	1	1 (100%)
Родственная Related	19	18	12	11	7	7	–	–
Неродственная* Unrelated*	17	11	16	10	1	1	–	–
Гаплоидентичная Haploidentical	35	30	33	28	1	1	1	1
ПР2 CR2								
Всего Total	25	19 (76%)	4	2 (50%)	14	13 (93%)	7	4 (57%)
Неродственная Unrelated	4	3	1	0	2	2	1	1
Гаплоидентичная Haploidentical	21	16	3	2	12	11	6	3
Активное заболевание Active disease								
Всего Total	50	21 (42%)	30	11 (37%)	10	4 (40%)	10	6 (60%)
Родственная Related	8	4	5	3	1	0	2	1
Неродственная* Unrelated*	6	2	5	1	0	–	1	1
Гаплоидентичная Haploidentical	34	14	18	6	9	4	7	4

Примечание. * – по 1 пациенту получили в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток неродственную пуповинную кровь.
Notes. * – 1 patient in each group received unrelated umbilical cord blood as a source of hematopoietic stem cells.

была проведена в 51 случае: 15 в ПР1, 11 в ПР2, 22 в статусе активного заболевания и у 3 пациентов статус ОМЛ на момент выполнения трансплантации неизвестен. Медиана ожидания ТГСК от момента установления показаний до момента ее проведения составила 3,4 мес (от 15 дней при активном заболевании до 21 мес).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на значительное улучшение результатов терапии детей с ОМЛ на момент организации регистрационного исследования в РФ наблюдался ряд серьезных проблем, связанных как с невозможностью проведения в полном объеме инициальной диагностики, так и с ограниченной доступностью ТГСК пациентам группы HR в оптимальные сроки.

За 5 лет проведения исследования было зарегистрировано 492 пациента с первичным ОМЛ (около 100 первичных пациентов в год), однако это не в

полной мере отражает эпидемиологию ОМЛ в РФ, учитывая, что участие в исследовании было добровольным и охватывало не все клиники, в которых лечились пациенты с данным заболеванием. Тем не менее, несмотря на то что исследование не является популяционным (по расчетам ОМЛ, включая ОПЛ и исключая ОМЛ у пациентов с синдромом Дауна, в России должно заболевать около 200 детей в год), оно представляет собой наиболее репрезентативную выборку ОМЛ у детей в доступной отечественной литературе.

Распределение по полу, возрасту, FAB-классификации, инициальным клиническим характеристикам (лейкоцитоз, нейрорлейкоз, ЭМП) в основном не отличается от данных показателей крупных зарубежных исследовательских групп, таких как BFM (Германия), MRC (Великобритания), LAME (Франция) и др. Распределение по цитогенетическим подгруппам также соответствует мировым данным с преобладанием *CBF*-лейкозов и лейкозов с перестройкой гена *KMT2A*.

Рисунок 3
ОВ пациентов группы HR в зависимости от проведения ТГСК в ПР1

Figure 3
OS of the HR patients according to the HSCT status in CR1

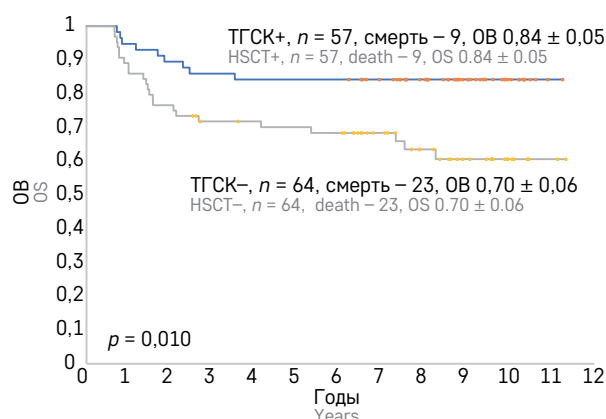
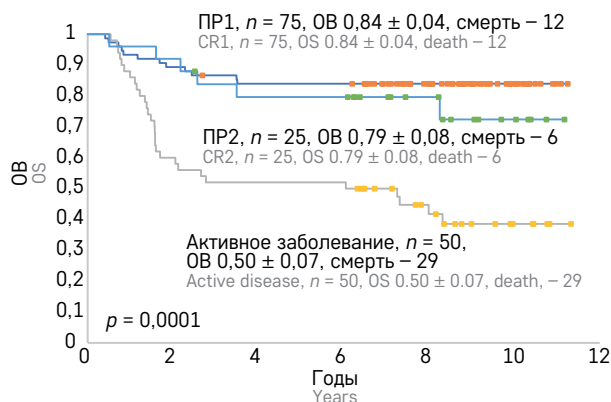


Рисунок 4
ОВ пациентов с ОМЛ в зависимости от статуса заболевания на момент ТГСК

Figure 4
OS of the AML patients according to disease status at the time of HSCT

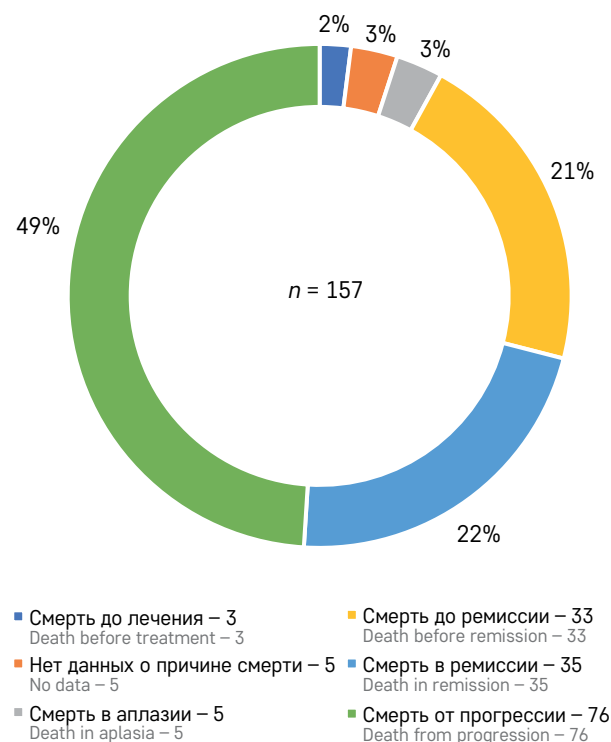


Основные результаты терапии

В настоящем исследовании доля пациентов, достигших ремиссии после курса индукционной терапии, составила 77%, а всего ремиссии (с учетом эффективности «терапии спасения») достигли 86% пациентов, что несколько ниже показателей, полу-

Рисунок 5
Структура летальности пациентов с ОМЛ, включенных в регистр (в % от всех умерших пациентов)

Figure 5
The distribution of mortality among the enrolled AML patients (% of all the deceased patients)



ченных ведущими мировыми группами по изучению терапии ОМЛ, а также в сравнении с пациентами, получавшими терапию в одноцентровом исследовании ОМЛ-ММ-2006, в котором ремиссия достигнута в 87% случаев. Вероятная причина относительно меньшей эффективности индукции – более высокий показатель смертности до ремиссии, который составил 8% (таблица 6).

Токсическая, практически исключительно инфекционная летальность (ранняя смерть 8% и особенно смерть в ремиссии 8%) остаются по настоящее время наиболее актуальной проблемой в лечении ОМЛ у детей в РФ, ее снижение является одним из главных резервов быстрого улучшения результатов терапии.

Основные результаты выживаемости в сравнении с другими исследовательскими группами представлены в таблице 6.

Рефрактерность к терапии индукции была зарегистрирована у 11% пациентов, что в целом соответствует мировым данным.

Основными факторами, оказавшими влияние на ОВ и БСВ при ОМЛ в нашем исследовании, были непроведение ТГСК в ПР1 в группе HR, а также инициальные ЭМП и гиперлейкоцитоз (таблица 4). Наличие нейрорлейкоза в дебюте заболевания не оказало статистически значимого влияния на выживаемость и КРР. У пациентов с инициальным нейрорлейкозом ОВ была несколько лучше, что, вероятнее всего, связано с преобладанием в этой группе пациентов с благоприятными цитогенетическими перестройками (CBF-лейкемиями) и, с другой стороны, с проведением ТГСК в ПР1 пациентам с перестройкой гена *KMT2A*, у которых чаще встречался инициальный нейрорлейкоз. Этими же факторами обусловлена более низкая БСВ, учитывая высокую частоту событий в группе CBF и *KMT2A*.

Таблица 6

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

Table 6

AML treatment outcomes in children as reported by different research groups over the last 20 years

Протокол Protocol	Годы включения Years of inclusion	Число пациен- тов Number of patients	Дости- жение ПР1, % CR1 achievement, %	Ранняя смерть (до ПР1), % Early death (before CR1), %	Смерть в ПР1, % Death in CR1, %	Рецидив, % Relapse, %	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %	Источник Reference
AIEOP AML 2002/01	2002–2011	482	87	2,7	5	24	55	68	A. Pession et al. 2013 [23]
AML-BFM 2004	2004–2010	611	89	2	2	24	55	74	U. Creutzig et al. [18]
JACSG AML99	2000–2002	240	95	1,7	3,5	32	62	76	I. Tsukimoto et al. [24] T. Imamura et al. [25]
MRC AML12	1995–2002	529	92	4*	6**	32	54	64	B.E.S. Gibson et al. [26]
NORHO AML2004	2004–2009	151	92	1,3	3,3	30	57	69	J. Abrahamsson et al. [27] A. Tierens et al. [28]
SJCRH AML02	2002–2008	216	94	0,9	8,7	21	63	71	J.E. Rubnitz et al. [29]
ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	2006–2018	233	87	4	5	36	43	68	I.I. Kalinina et al. [15]
Регистр ОМЛ AML registry	2013–2018	380	86	8	8	37	42	60	

Примечание. * – с учетом ОПЛ; ** – без учета ТГСК.

Notes. * – including APL; ** – without HSCT.

Наихудшие результаты 5-летней ОВ получены в группе пациентов с моносомией 7-й хромосомы и *t(10;11)(p11-15;q21)/PICALM::MLLT10*, *CBFA2T3::GLIS2*, *t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG*.

Выполнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой клинико-гематологической ремиссии пациентам из группы высокого риска

Для проведения статистического анализа показателя к ТГСК определялись согласно протоколу ОМЛ-ММ-2006 [15]. Из 189 пациентов группы HR лишь 67 (35%) получили ТГСК в ПР1, что было связано как с ограниченной доступностью ТГСК в период проведения регистрационного исследования, так и с установками отдельных терапевтических протоколов, в которых проведение ТГСК в ПР1 не предусмотрено.

Большинство аллогенных ТГСК выполнено от гаплоидентичного донора – 33 (51%), от неродственного – 16 (25%), от геноидентичного донора – 12 (18%), в 4 (6%) случаях донор неизвестен.

Результаты проведения ТГСК для больных HR в ПР1 выглядят обнадеживающе, ОВ составила 84%.

Особо необходимо подчеркнуть, что в группе пациентов, получивших ТГСК в статусе активного заболевания, живы 21 из 50, и расчетная 5-летняя ОВ в данной подгруппе составила 50% (рисунок 4).

Рецидивы

Доля пациентов, у которых развился рецидив заболевания после достижения ПР1, составила 37%, что превышает литературные данные (таблица 6), и основной причиной такой высокой частоты развития рецидива, возможно, является непроведение ТГСК в ПР1 пациентам группы HR.

Целью данной работы не было сравнение результатов различных протоколов, применяемых в региональных клиниках, учитывая то, что в целом результаты терапии ОМЛ практически соответствуют международным данным, специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2018 г. был разработан протокол ОМЛ-MRD-2018, применимый в региональных клиниках с обеспечением проведения ТГСК всем пациентам группы HR в запланированные сроки.

Хотя анализ больных с синдромом Дауна и ОПЛ не являлся задачей данной работы, нельзя не обозначить проблему относительно низкой ОВ в данных подгруппах: $0,60 \pm 0,082$ и $0,81 \pm 0,049$ соответственно по результатам регистрационного исследования, что связано в большей степени с проблемами сопроводительной терапии для пациентов с ОПЛ (из 12 умерших пациентов 10 погибли до оценки статуса ремиссии) в регионах РФ и, к сожалению, с социальной проблемой нежелания лечить детей с синдромом Дауна (из 15 умерших пациентов 3 не получали терапии, 2 проводилась непрограммная терапия, часть детей получали значительно сниженные дозы химиопрепаратов), что предстоит преодолеть в дальнейших мультицентровых исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что ОВ для больных ОМЛ в РФ составляет 60%, основными причинами неудач были смерть в индукции, инфекционная летальность в ремиссии заболевания и рецидивы, зарегистрированные у 8%, 8% и 37% пациентов, включенных в исследование, соответственно. На наш взгляд, при решении вполне выполнимой задачи резкого снижения токсической (инфекционной) летальности реалистично рассчитывать на улучшение выживаемости примерно на 10%. В то же время проблема увеличения показателя вероятности достижения ПР1 и снижения вероятности рецидива не имеет решения в рамках прошлой терапевтической парадигмы и может быть решена только с помощью внедрения новых препаратов, улучшающих как вероятность достижения ПР, так и качество полученной ремиссии.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность коллегам из специализированных медицинских учреждений:

ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (Архангельск);
ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» (Астрахань);
ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» (Балашиха);

КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (Барнаул);
ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (Белгород);
ГБУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (Благовещенск);
ГБУЗ «Брянская областная детская больница» (Брянск);
ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1» (Владивосток);
ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО – Аляния (Владикавказ);
ГБУЗ ВО «Областная детская клиническая больница» (Владимир);
ГУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (Волгоград);
БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (Воронеж);
БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики (Ижевск);
ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск);
ГБУ РМЭ «Июшкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» (Июшкар-Ола);
ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области» (Калининград);
ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» (Калуга);
ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (Киров);
ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» (Махачкала);
ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);
Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);
ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики (Нальчик);
ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского» (Новокузнецк);
БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр им. З.И. Круглой» (Орел);
ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер» (Пенза);
ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (Пермь);
ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» (Ростов-на-Дону);
ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону);
ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» (Самара);
Университетская клиническая больница №3 им. В.Я. Шустова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов);
СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Санкт-Петербург);
ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница» (Симферополь);
ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» (Ставрополь);
ГУ «Республиканская детская клиническая больница» (Сыктывкар);
ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск);
ГБУЗ РТ «Республиканская детская больница» (Кызыл);
ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» (Улан-Удэ);
ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева» (Ульяновск);
КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» (Хабаровск);
БУ ЧР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики (Чебоксары);
БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2» (Череповец);
ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (Чита);
ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» (Ярославль);
ГБУЗ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (Якутск).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

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

Starichkova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1804-9761>

Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

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

Zerkalenskova 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: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

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

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

Lebedev V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8797-4956>

Suprun R.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6966-5180>

Shapochnik A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

Shapiro V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6318-1003>

Iakupova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8940-2177>

Kadricheva T.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9697-806X>

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

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

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

Литература / References

- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., Gralnick H.R., Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33 (4): 451–8.
- Алексенко М.Ю., Илларионова О.И., Вержбицкая Т.Ю., Зеркаленкова Е.А., Новикова И.А., Панферова А.В. и др. Иммунофенотипическая характеристика острого мегакариобластного лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (3): 35–40. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-35-40 [Alexenko M.Yu., Illarionova O.I., Verzhbitskaya N.Yu., Zerkalenskova E.A., Novikova I.A., Panferova A.V., et al. Immunophenotypic characterization of acute megakaryoblastic leukaemia in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019; 18 (3): 35–40. (In Russ.)].
- Новикова И.А., Вержбицкая 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. [Novikova I.A., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Tsaur G.A., Belevtsev M.V., Popov A.M. Russian-belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. *Oncohematology* 2018; 13 (1): 73–82. (In Russ.)].
- [Electronic resource]. URL: https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2020/1/12305219820_20011090 (accessed 20.07.2021).
- Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G., Ratei R., Hrusak O., Luria D., et al. AIEOP-BFM Consensus Guidelines 2016 for Flow Cytometric Immunophenotyping of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cytom Part B Clin* 2018; 94 (1): 82–93.
- Human cytogenetics: a practical approach. Ed. by D.E. Rooney, B.H. Czepulkowski. IRL Press; 1992.
- [Electronic resource]. URL: https://www.amazon.com/ISCN-2016-International-Cytogenomic-Nomenclature-dp-3318058572/dp/3318058572/ref=mt_other?encoding=UTF8&me=&qid= (accessed: 20.07.2021).
- 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.
- 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. *Leukemia* 2005; 19 (11): 2016–8.
- Zerkalenskova 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.
- 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.
- Старичкова Ю.В., Калинина И.И., Павлюк А.В., Зеркаленкова Е.А., Данилкин Ю.А., Фоминых А.М. и др. Эффективность информационной системы «Управление данными регистрационного исследования острого миелоидного лейкоза у детей». *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 144–51. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-144-151 [Starichkova Yu.V., Kalinina I.I., Pavlyuk A.V., Zerkalenskova E.A., Danilkin Yu.A., Fominykh A.M., Maschan M.A., Novichkova G.A. The effectiveness of the information system for managing data from a registration study of acute myeloid leukemia in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019; 18 (1): 144–51. (In Russ.)].

13. Салимова Т.Ю., Калинина И.И., Горонкова О.В., Павлюк А.В., Старичкова Ю.В., Ольшанская Ю.В. и др. Управление эпидемиологическими и клиническими данными мультицентрового исследования в области острых миелоидных лейкозов у детей. Патент на изобретение RU 2015662790; 01.12.2015. Заявка от 09.10.2015. [Salimova T.Yu., Kalinina I.I., Goronkova O.V., Pavlyuk A.V., Starichkova Yu.V., Olshanskaya Yu.V. et al. The management of epidemiological and clinical data in a multicenter study on acute myeloid leukemia in children. Patent RU 2015662790; 01.12.2015. Application submitted on 09.10.2015. (In Russ.)].
14. 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.
15. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В., Садовская М.Н., Горонкова О.В., Салимова Т.Ю., и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35 [Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Yu.V., Sadovskaya M.N., Goronkova O.V., Salimova T.Yu., et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML–MM-2006 protocol. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022; 21 (1): 20–35. (In Russ.)].
16. Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. *Онкогематология* 2020; 15 (2): 19–28. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28 [Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratichik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020; 15(2): 19–28. (In Russ.)].
17. Попа А.В., Горохова Е.В., Флейшман Е.В., Сокова О.И., Серебрякова И.Н., Немировченко В.С. Эпигенетическая терапия – важная составляющая в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом. *Клиническая онкогематология* 2011; 4 (1): 20–6. [Popa A.V., Gorokhova E.S., Fleishman E.V., Sokova O.I., Serebryakova I.N., Nemirovchenko V.S. Epigenetic therapy is an important component in treating children with acute myeloid leukemia. *Clinical oncohematology* 2011; 4 (1): 20–6. (In Russ.)].
18. 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.
19. 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.
20. 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. [Kalinina I.I., Shneider M.M., Kirsanova N.P., Baydildina D.D., Suntsova E.V., Goronkova O.V. et al. Clinical and genetic features of acute myeloid leukemia with t(8;21) in children and outcomes of treatment according to the AML-MM-2000 protocol. *Oncohematology* 2011; (1): 11–9. (In Russ.)].
21. Калинина И.И., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В. и др. Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза у детей. М.; 2021. 104 p. [Kalinina I.I., Maschan A.A., Olshanskaya Yu.V. et al. The diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children. М.; 2021. 104 p. (In Russ.)].
22. Morgan C.J. Landmark analysis: A primer. *J Nucl Cardiol* 2019; 26 (2): 391–3.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., De Graaf S.S.N., Harrison C.J., Wheatley K.; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011; 155 (3): 366–76.
27. Abrahamsson J., Forestier E., Helldrup 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.
28. Tierens A., Bjørklund E., Siitonen S., Vibeke Marquart H., 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.
29. 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.