

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



EDN: PJGGLL

Контактная информация:

Васильева Мария Сергеевна,
врач-гематолог боксированного отделения
гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mariya.vasileva@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-14-25

Предварительные результаты терапии пациентов группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018

М.С. Васильева¹, И.И. Калинина¹, Д.А. Венёв¹, С.А. Лебедева¹, В.А. Банколе¹, З.А. Абашидзе¹,
О.В. Алейникова¹, Ю.В. Ольшанская¹, Е.А. Зеркаленкова¹, М.В. Гаськова¹, А.Б. Итов¹,
А.М. Попов¹, Е.В. Михайлова¹, С.А. Кашпор¹, С.А. Плясунова¹, М.Э. Дубровина¹, Т.В. Конюхова¹,
К.А. Воронин¹, Л.А. Хачатрян¹, Д.Д. Байдильдина¹, Г.А. Цаур², Л.Г. Фечина², А.В. Попа^{1,3},
А.А. Масчан¹, Г.А. Новичкова¹

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

²ГАОУ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей, что связано с внедрением более эффективных схем лечения, расширением показаний для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также улучшением сопроводительной терапии и профилактики инфекционных осложнений. Тем не менее улучшение результатов терапии остается важнейшей задачей. Одним из ключевых аспектов повышения эффективности терапии является стратификация пациентов на группы риска на основе молекулярно-генетических характеристик заболевания. В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России был разработан мультицентровый протокол лечения ОМЛ-MRD-2018. Исследование охватывает 525 пациентов из 54 медицинских организаций России, получавших терапию с ноября 2018 г. по декабрь 2023 г. К группе промежуточного риска по результатам рестратификации отнесены 205 пациентов с медианой возраста 8,9 года (1 месяц – 17,6 года). Общая и бессобытийная 3-летняя выживаемость для исследуемой группы составила 77% и 47% соответственно. Наиболее благоприятной оказалась группа пациентов с биаллельной мутацией в гене *CEBPA* (*dCEBPA*). Ранняя смерть до ремиссии в группе промежуточного риска составила 6%, смерть в первой ремиссии – 8% и смерть от прогрессии – 32% среди умерших пациентов. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, терапия, протокол ОМЛ-MRD-2018, группа промежуточного риска

Васильева М.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 14–25. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-14-25

Preliminary results of treatment of intermediate-risk patients according to the AML-MRD-2018 protocol

M.S. Vasileva¹, I.I. Kalinina¹, D.A. Venyov¹, S.A. Lebedeva¹, V.A. Bankole¹, Z.A. Abashidze¹, O.V. Aleinikova¹,
Yu.V. Olshanskaya¹, E.A. Zerkalnikova¹, M.V. Gaskova¹, A.B. Itov¹, A.M. Popov¹, E.V. Mikhailova¹, S.A. Kashpor¹,
S.A. Plyasunova¹, M.E. Dubrovina¹, T.V. Konyukhova¹, K.A. Voronin¹, L.A. Khachatryan¹, D.D. Baydildina¹,
G.A. Tsaur², L.G. Fechina², A.V. Popa^{1,3}, A.A. Maschan¹, G.A. Novichkova¹

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

²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

³The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

In the past decades, significant advancements have been made in the treatment of children with acute myeloid leukemia (AML) with the introduction of more effective treatment regimens, extended indications for hematopoietic stem cell transplantation as well as better supportive therapy and prophylaxis of infectious complications. Nevertheless, an improvement in treatment outcomes is still an important goal. One of the key ways to enhance treatment effectiveness is risk stratification of AML patients based on molecular and genetic characteristics of the disease. A multicenter treatment protocol (the AML-MRD-2018 protocol) was developed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Our study includes 525 patients from 54 Russian hospitals who underwent treatment from November 2018 to December 2023. A total of 205 patients with a median age of 8.9 years (1 month – 17.6 years) were re-stratified to the intermediate-risk group. The 3-year overall and event-free survival for this group was 77% and 47%, respectively. The patients with biallelic *CEBPA* (*dCEBPA*) mutations had the most favorable prognosis. In the intermediate-risk group, early death before remission occurred in 6% of the patients; 8% of the patients died in first remission. Death of progressive disease occurred in 32% of all the deceased patients. 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.

Key words: children, acute myeloid leukemia, therapy, AML-MRD-2018 protocol, intermediate-risk group

Vasileva M.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 14–25.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-14-25

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.01.2025

Accepted 25.02.2025

Correspondence:

Maria S. Vasileva,

a hematologist at the Hematology/Oncology
Isolation Unit of the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: mariya.vasileva@dgoi.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой разнородную группу заболеваний миелоидного ростка кроветворения, характеризующуюся неконтролируемой пролиферацией аномальных миелоидных клеток в костном мозге (КМ) [1, 2]. Заболеваемость ОМЛ составляет порядка 20% всех случаев острых лейкозов у детей [3]. Новые случаи ОМЛ у детей в России составляют приблизительно 0,7–1,2 на 100 тыс человек в год [4]. По сравнению с 90-ми годами прошлого века произошло значимое улучшение результатов терапии, как за счет оптимизации протоколов интенсивной химиотерапии, расширения показаний для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), так и за счет улучшения сопроводительной терапии и профилактики и лечения инфекционных осложнений [5–10]. Но несмотря на достигнутые успехи в лечении ОМЛ, бессобытийная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость в ведущих детских мировых центрах онкологии/гематологии по-прежнему не превышают 55–75% [9]. Улучшение результатов терапии ОМЛ остается одной из актуальных задач.

Важным аспектом в улучшении результатов терапии ОМЛ является стратификация пациентов на группы риска для выбора оптимальных терапевтических стратегий. Современные подходы к терапии и стратификация основаны в первую очередь на молекулярно-генетических характеристиках ОМЛ [11–15].

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 2018 г. был создан мультицентровый протокол лечения детей с ОМЛ в России ОМЛ-MRD-2018 (NCT03846362), в который были включены пациенты из 48 регионов. Протокол основан на выделении групп стандартного, промежуточного и высокого риска, определении минимальной остаточной болезни (МОБ) после терапии индукции и консолидации и выполнении ТГСК всем пациентам высокого риска в первой линии терапии. Стандартные генетические и молекулярно-генетические исследования и иммунофенотипирование при первичной диагностике проводились в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) или в Областной детской клинической больнице №1 (Екатеринбург). Референс-контроль морфологического и цитохимического исследований КМ и определение МОБ проводились только в лабораториях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Целью данной работы являлся анализ предварительных результатов терапии для пациентов группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В протокол ОМЛ-MRD-2018 были включены 525 пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ из 54 медицинских организаций России, получавших терапию с ноября 2018 г. по декабрь 2023 г. Критериями включения являлись впервые выявленный ОМЛ, возраст с 0 до 18 лет. Из исследования исключались пациенты со вторичными лейкозами, дети с синдромом Дауна, острым промиелоцитарным лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, бифенотипическим лейкозом, а также пациенты с летальными исходами до начала терапии и без подписанного информированного согласия.

Диагноз устанавливался на основании морфологической характеристики бластных клеток, молекулярно-генетического исследования и результатов проточной цитометрии.

Диагностическое иммунофенотипирование опухолевых клеток в КМ пациентов с ОМЛ проводилось централизованно, в соответствии со стандартами российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей [16]. Определение МОБ производилось методом 10-цветной проточной цитометрии по технологии группы FlowCluster [17, 18]. Количество опухолевых клеток выражалось в процентном соотношении их числа к числу ядросодержащих клеток КМ. Пороговым уровнем для уверенного определения МОБ-позитивности была установлена относительно стандартная величина в 0,1% [18].

Основным критерием первичной стратификации пациентов на группы риска являлась цитогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика бластных клеток.

Всем пациентам было выполнено стандартное кариотипирование методом G-banding с описанием в соответствии с критериями Международной цитогенетической номенклатуры хромосом человека [19]. Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization) с коммерческими ДНК-зондами для выявления t(15;17)(q24;q21)/PML::RARA, inv(16)(p13.1q22)/CBFb::MYH11, t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1, t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1, t(6;9)(p22;q34)/DEK::NUP214, inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)/RPN1::MECOM(EVI1), t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3, t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG, t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6, перестроек генов KMT2A, ETV6, NUP98 проводилось последовательно, опираясь на данные кариотипирования. Химерные транскрипты определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, сопряженной с обратной транскрипцией с моноплекс-

ными или мультиплексными системами праймеров и TaqMan-проб [20]. Для поиска внутренних tandemных дупликаций в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD), инсерций экзона 12 в гене *NPM1* и малых инсерций/делеций в гене *CEBPA* использовали метод фрагментного анализа. Мутации в генах, значимых в патогенезе миелоидных неоплазий, выявляли методом секвенирования по Сэнгеру и высокопроизводительного секвенирования с панелью Qiagen Human Myeloid Neoplasms (Qiagen, ФРГ).

Критерии стратификации пациентов на группы риска представлены в таблице 1.

Таблица 1

Критерии распределения пациентов по группам риска

Table 1

Criteria for risk group assignment

Группа стандартного риска Standard-risk group
Inv(16)(p13;q22)/CBFb::MYH11, t(16;16)(p13;q22)/CBFb::MYH11
Группа промежуточного риска Intermediate-risk group
t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 без трисомии по 4-й хромосоме t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 without trisomy 4
t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3 только с морфологией М5 t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3 with M5 morphology only
t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLLT11
NPM1 ^{mut} без дополнительных молекулярных аномалий или с <i>FLT3</i> -ITD с аллельным соотношением < 0,5 NPM1 ^{mut} without additional molecular abnormalities or with <i>FLT3</i> -ITD with allelic ratio < 0.5
Нормальный кариотип без <i>FLT3</i> -ITD Normal karyotype without <i>FLT3</i> -ITD
Мегакариобластный вариант ОМЛ с t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1 Megakaryoblastic acute myeloid leukemia (AML) with t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1
Биаллельные мутации в гене <i>CEBPA</i> Biallelic mutations in the <i>CEBPA</i> gene
Отсутствие других кариотипических и молекулярно-биологических критериев высокого риска Absence of other karyotypic and molecular and biological criteria of high risk
Группа высокого риска High-risk group
11q23 аномалии кроме t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLLT11 и t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3 с морфологией М5 11q23 abnormalities except t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLLT11 and t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3 with M5 morphology
Inv(3)(q21.3;q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM
Сложные аномалии кариотипа (> 3 аномалий) Complex karyotypic abnormalities (> 3 abnormalities)
t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 с трисомией по 4-й хромосоме t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 with trisomy 4
t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG
Моносомия по 7-й хромосоме Monosomy 7
Моносомия по 5-й хромосоме, делеция длинного плеча 5-й хромосомы Monosomy 5, deletion of the long arm of chromosome 5
Нормальный кариотип с активирующими мутациями <i>FLT3</i> (<i>FLT3</i> -ITD) Normal karyotype with <i>FLT3</i> -activating mutations (<i>FLT3</i> -ITD)
Мегакариобластный вариант ОМЛ без t(1;22)(p13;q13.3)/RBM15::MKL1 Megakaryoblastic AML without t(1;22)(p13;q13.3)/RBM15::MKL1
M6
t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6
ОМЛ с мультилинейной дисплазией AML with multilineage dysplasia
Транслокации с участием <i>NUP98</i> Translocations with <i>NUP98</i> involvement
Мутации в гене <i>TP53</i> Mutations in the <i>TP53</i> gene
t(10;11)(p12;q21)/PICALM::MLLT10
Мутации в гене <i>RUNX1</i> Mutations in the <i>RUNX1</i> gene
Мутации в гене <i>PTPN11</i> Mutations in the <i>PTPN11</i> gene
t(6;9)(p22;q34)/DEK/NUP214
Мутации в гене <i>CBFA2T3-GLIS2</i> Mutations in the <i>CBFA2T3-GLIS2</i> gene

Рестратификация проводилась на основании количественной оценки МОБ с помощью метода проточной цитометрии после блока индукции (AM₄₂E) и по завершении консолидации I (HAM₃₀). Пациенты, не достигшие ремиссии после индукции (наличие МОБ методом проточной цитометрии ≥ 5%), а также имеющие уровень МОБ в КМ ≥ 0,1%, после HAM были переведены в группу высокого риска.

Первично к группе стандартного риска были отнесены 57 детей, к группам промежуточного и высокого риска 235 и 233 пациента соответственно.

Необходимо отметить, что в отличие от многих исследовательских групп когорта пациентов с $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$ в нашем протоколе отнесена к промежуточной группе риска, исключая пациентов с сочетанием $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$ с трисомией 4, которые были включены в группу высокого риска с учетом данных о неблагоприятном прогнозе [21–24]. Пациенты с $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$ также были отнесены в нашем исследовании к промежуточной группе риска, однако лишь в случае морфологического варианта М5.

Пациенты получали терапию по протоколу ОМЛ-MRD-2018, схема представлена на рисунке 1 [4].

Статистический анализ

Анализ данных проводился у пациентов, включенных в протокол ОМЛ-MRD-2018 в период с ноября 2018 г. по конец декабря 2023 г. Для создания базы данных использовалось программное обеспечение Redcar v9.5.22. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Microsoft Excel и R 4.0.2. ОВ определялась как время от постановки диагноза до смерти от любой причины или цензури-

рования на дату последнего наблюдения. БСВ определялась как время от постановки диагноза до первого события (рефрактерность, рецидив любой локализации, смерть от любой причины) или цензурирования на дату последнего наблюдения. Для оценки ОВ и БСВ применялся метод Каплана–Майера с 95% доверительным интервалом [25]. Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда.

Характеристика пациентов

К группе промежуточного риска изначально отнесены 235 пациентов: 127 (54%) мальчиков и 108 (46%) девочек. Общие характеристики пациентов инициальной группы промежуточного риска представлены в таблице 2.

Согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018 пациентам проводилась терапия индукции ремиссии по схеме $AM_{42}E$, которая состояла из цитарабина, митоксантирона и этопозиды, а также эндолумбальной терапии в зависимости от инициального статуса центральной нервной системы (ЦНС) и возраста [4].

По результатам индукционной терапии у 20 пациентов не было достигнуто ремиссии по данным морфологического исследования и определения МОБ. После консолидации еще у 4 пациентов уровень МОБ по данным проточной цитометрии составлял $\geq 0,1\%$, все они были рестратифицированы в группу высокого риска. Еще 6 детей были переведены в группу высокого риска по решению протокольной группы: нарастание экспрессии химерного транскрипта по данным полимеразной цепной реакции после 2 блоков химиотерапии у пациентов с $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$ и $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$ ($n = 2$), массивное поражение ЦНС, сохраняющееся после проведенных 3 блоков химиотерапии ($n = 1$), а также выявленные множественные молекулярно-генетические аномалии по результатам NGS ($n = 3$), такие как мутации в генах *PTPN11*, *CHEK2*, *DNMT3A*, *PTEN*.

Таким образом, после рестратификации в группе промежуточного риска остались 205 (106 мальчиков и 99 девочек) детей, что составило 39% среди всех пациентов с ОМЛ за исследуемый период. В анализируемой группе медиана возраста пациентов составила 8,9 года (1 месяц – 17,6 года). Медиана числа лейкоцитов на момент установления диагноза – $17,2 (0,63\text{--}408) \times 10^9/\text{л}$. Гиперлейкоцитоз был выявлен в 53 (25,8%) случаях, из них выше $200 \times 10^9/\text{л}$ – у 12 пациентов. Инициальная клинико-лабораторная характеристика пациентов «истинно» промежуточной группы риска представлена в таблице 3.

Наиболее часто встречались варианты ОМЛ М2 (34%) и М5 (24%). Варианты М1 и М4 встречались

Рисунок 1
Общая схема протокола ОМЛ-MRD-2018
CR – полная ремиссия

Figure 1
Flow chart of the AML-MRD-2018 protocol
HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; CR – complete remission

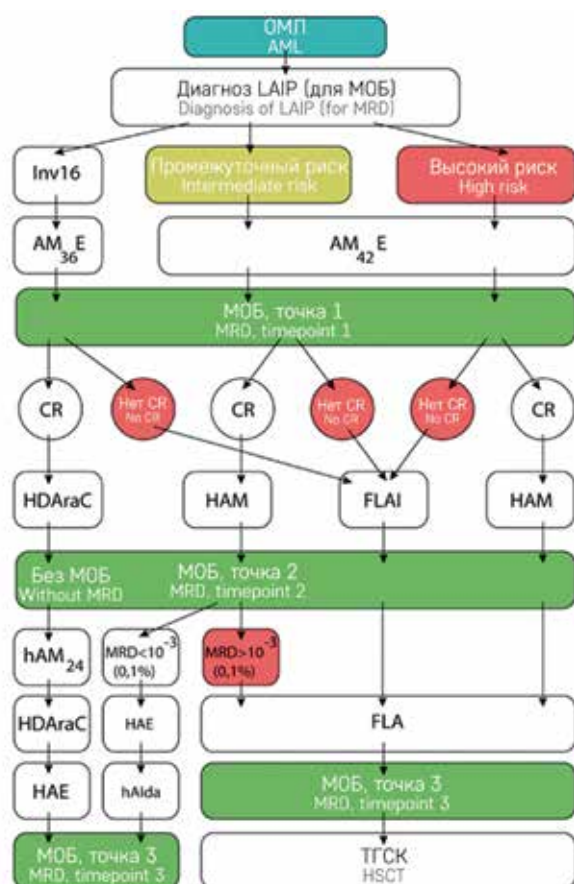


Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов инициально промежуточной группы риска

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of the patients who were initially assigned to the intermediate-risk group

Показатель Parameter	IR (n = 235)	t(8;21) (n = 79)	t(9;11) + M5 (n = 41)	dCEBPA (n = 21)	NPM1+ (n = 22)	NK (n = 31)	Другое (n = 41) Other (n = 41)
Соотношение по полу (мальчики:девочки), n Male:female ratio, n	127:108	49:30	20:21	8:13	12:10	19:12	19:22
Медиана возраста Median age	8,9 года (1 месяц – 17,6 года) 8.9 years (1 month – 17.6 years)	8,9 (1,38–17,5) года 8.9 (1.38–17.5) years	2,4 года (3 месяца – 16,9 года) 2.4 years (3 months – 16.9 years)	10,7 (2,8–16,9) года 10.7 (2.8–16.9) years	13,7 (2,37– 17,6) года 13.7 (2.37–17.6) years	13,6 года (6 месяцев – 17,1 года) 13.6 years (6 months – 17.1 years)	3,1 года (1 месяц – 17,5 года) 3.1 years (1 month – 17.5 years)
Медиана лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Median leukocyte count, $\times 10^9/\text{L}$	16,5 (0,6–408)	13,9 (2,8–131,1)	20,9 (1,1–345)	19,8 (2,7–379)	21,3 (1,3–408)	10,9 (1,1–197,3)	19,7 (0,6–304)
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	59 (25)/235	7 (8,8)/79	16 (39)/41	9 (42)/21	6 (27)/22	10 (32)/31	11 (26,8)/41
Поражение ЦНС, n (%) Central nervous system (CNS) involvement, n (%)	43 (22)/195	17 (23,9)/71	9 (29)/31	2 (12)/14	4 (23,5)/17	3 (12,5)/24	8 (21)/38
Экстрамедуллярное поражение, n (%) Extramedullary involvement, n (%)	27 (11,5)/235	17 (21,5)/79	8 (19,5)/41	0/21	0/22	1 (3,2)/31	1 (2,4)/41

Таблица 3

Клинико-лабораторная характеристика пациентов «истинно» промежуточной группы риска

Table 3

Clinical and laboratory characteristics of the patients from the “true” intermediate-risk group

Показатель Parameter	IR (n = 205)	t(8;21) (n = 71)	t(9;11) + M5 (n = 37)	dCEBPA (n = 21)	NPM1+ (n = 21)	NK (n = 23)	Другое (n = 32) Other (n = 32)
Соотношение по полу (мальчики:девочки), n Male:female ratio, n	106:99	44:27	17:20	8:13	11:10	13:10	13:19
Медиана возраста Median age	8,9 года (1 месяц – 17,6 года) 8.9 years (1 month – 17.6 years)	9,0 (1,4–17,5) года 9.0 (1.4–17.5) years	2,4 года (3 месяца – 17 лет) 2.4 years (3 months – 17 years)	10,7 (2,8–16,9) года 10.7 (2.8–16.9) years	13,5 (2,4–17,6) года 13.5 (2.4– 17.6) years	12,2 года (6 месяцев – 17,1 года) 12.2 years (6 months – 17.1 years)	2,2 года (1 месяц – 16,5 года) 2.2 years (1 month – 16.5 years)
Медиана лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Median leukocyte count, $\times 10^9/\text{L}$	17,2 (0,6–408)	14,7 (2,8–131,1)	20,9 (1,1–345)	19,8 (2,7–379)	20,6 (1,3–408)	5,3 (1,1–197,3)	20,6 (0,6–304)
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	53 (25,8)/205	7 (9,8)/71	15 (40)/37	9 (42)/21	6 (28)/21	6 (26)/23	10 (31,2)/32
Поражение ЦНС, n (%) CNS involvement, n (%)	36 (21,3)/169	17 (22)/63	8 (28,5)/28	2 (12)/14	4 (25)/16	1 (5)/18	7 (23)/30
Экстрамедуллярное поражение, n (%) Extramedullary involvement, n (%)	24 (11,5)/205	15 (21,1)/71	7 (18,9)/37	0/21	0/22	1 (4)/23	1 (3,1)/32

практически в равных количествах: 12% и 11% соответственно. В 11% случаев морфологический вариант не был дифференцирован по FAB-классификации ОМЛ и был обозначен как Мх, что было связано с недостаточной диагностикой в регионах без полного спектра инициальных цитохимических исследований и отсутствием референс-контроля. Распределение пациентов по вариантам ОМЛ согласно FAB-классификации представлено на рисунке 2.

Распределение цитогенетических и молекулярно-генетических подгрупп представлено на рисунке 3. Наиболее многочисленной ($n = 71$; 35%) является группа пациентов с $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$, 18% ($n = 37$) составили пациенты с $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$ только с морфологией М5. Приблизительно одинаковые группы составили пациенты с нормальным кариотипом

($n = 23$; 11%), мутацией в гене *NPM1* без дополнительных молекулярных аномалий или с *FLT3*-ITD с аллельным соотношением $< 0,5$ ($n = 21$; 10%) и пациенты с биаллельной мутацией в гене *CEBPA* ($n = 21$; 10%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

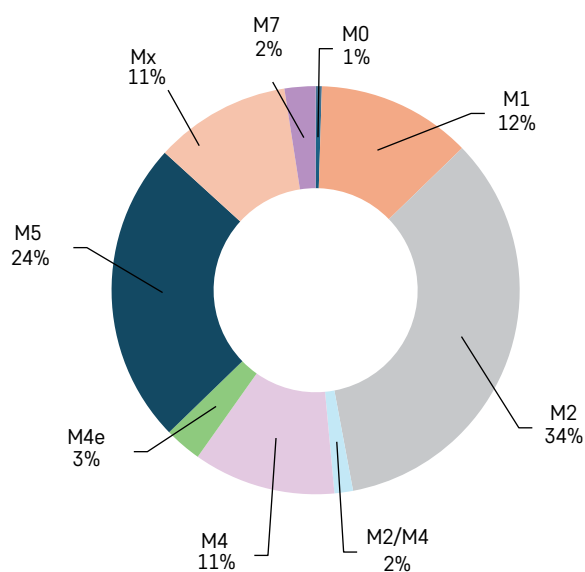
Индукционную терапию согласно протоколу начали 235 пациентов, 42 пациента нуждались в проведении циторедуктивной терапии ввиду инициального гиперлейкоцитоза. Полный курс индукции завершили 230 пациентов, 5 умерли: 3 на этапе циторедукции и 2 на индукционной терапии. Еще 9 человек умерли после индукции от инфекционных осложнений до оценки статуса ремиссии. Клинико-гематологическая ремиссия после блока индукции

Рисунок 2

Распределение пациентов «истинно» промежуточной группы риска согласно FAB-классификации

Figure 2

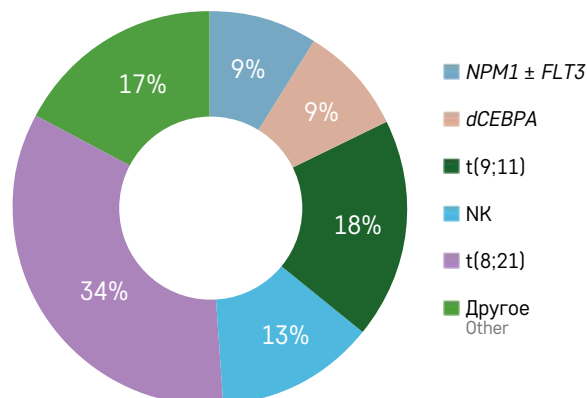
The distribution of the “true” intermediate-risk patients according to the FAB classification

**Рисунок 3**

Распределение пациентов «истинно» промежуточной группы риска по молекулярно-генетическим подгруппам

Figure 3

The distribution of the “true” intermediate-risk patients by molecular and genetic subgroups



была достигнута у 200 пациентов (85,1% от начавших терапию), при этом у 145 (72,5%) из них зафиксирована МОБ-негативная ремиссия, а 20 человек были рестратифицированы в связи с первичной рефрактерностью (бластоз > 15% в КМ, МОБ > 5%).

До оценки статуса ремиссии умерли 14 пациентов (4 – лейкостаз, 10 – инфекционные осложнения). Один ребенок умер в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями до начала курса консолидации.

По окончании индукции из исследования были исключены 8 пациентов в связи с невозможностью дальнейшего проведения интенсивной терапии ввиду инфекционных осложнений. Дальнейшая терапия у данных пациентов проводилась по индивидуальным

программам, включающим в себя применение эпигенетических агентов (венетоклакс). Девять пациентов на момент анализа находились в постиндукционном периоде.

Курс консолидации I (НАМ) получили 184 пациента. Химиотерапия включала в себя цитарабин, митоксантрон. После консолидации I 10 пациентов рестратифицированы в группу высокого риска: 4 в связи с сохранением МОБ ≥ 0,1%, 6 по решению протокольной группы. У 1 пациента из подгруппы нормального кариотипа после консолидации I зафиксирован ранний изолированный ЦНС-рецидив. Шесть детей умерли из-за инфекционных осложнений. Тринадцать пациентов ожидают начала проведения консолидации II.

Консолидацию II (НАЕ) и III (hAla) согласно протоколу получили 152 и 148 пациентов соответственно. После блока НАЕ 3 ребенка умерли из-за инфекционных осложнений. У 1 пациента из подгруппы t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3 с морфологией M5 зафиксирован ранний комбинированный рецидив (КМ + ЦНС). После блока hAla из-за инфекционных осложнений умерли 6 человек.

Общая схема терапии представлена на рисунке 4.

Трехлетняя ОВ для пациентов исследуемой группы составила 77%, БСВ – 47% (рисунок 5).

ОВ и БСВ в зависимости от генетических перестроек представлена в таблице 4 и на рисунке 6. Наиболее благоприятной является подгруппа пациентов с dCEBPA, ОВ – 81%, БСВ – 60%, что коррелирует с данными международных групп по изучению ОМЛ [26–28].

В ноябре 2021 г. в протокол внесены правки, согласно которым всем больным группы промежуточного риска показано проведение ТГСК в первой клинико-гематологической ремиссии при наличии HLA-идентичного родственного донора. Аллогенная ТГСК в первой ремиссии проведена 4 пациентам: 3 имели полностью совместимого родственного донора, 1 выполнена ТГСК от гаплоидентичного донора по решению трансплантационного центра. Еще 1 пациент, имеющий полностью совместимого родственного донора, в настоящее время ожидает ТГСК. Все 4 пациента, получившие трансплантацию, живы и находятся в полной ремиссии.

Рецидивы

Рецидивы ОМЛ были зарегистрированы в 28% (59/205) случаев. У 35 (59%) пациентов рецидивы были ранними, развившимися в течение 12 мес от достижения первой ремиссии, из них 7 человек рецидивировали во время лечения. Из цитогенетических перестроек при рецидивах ОМЛ чаще всего встречались t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 (n = 23), t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3 (n = 11) и

Figure 4
Flow chart of treatment for the intermediate-risk patients

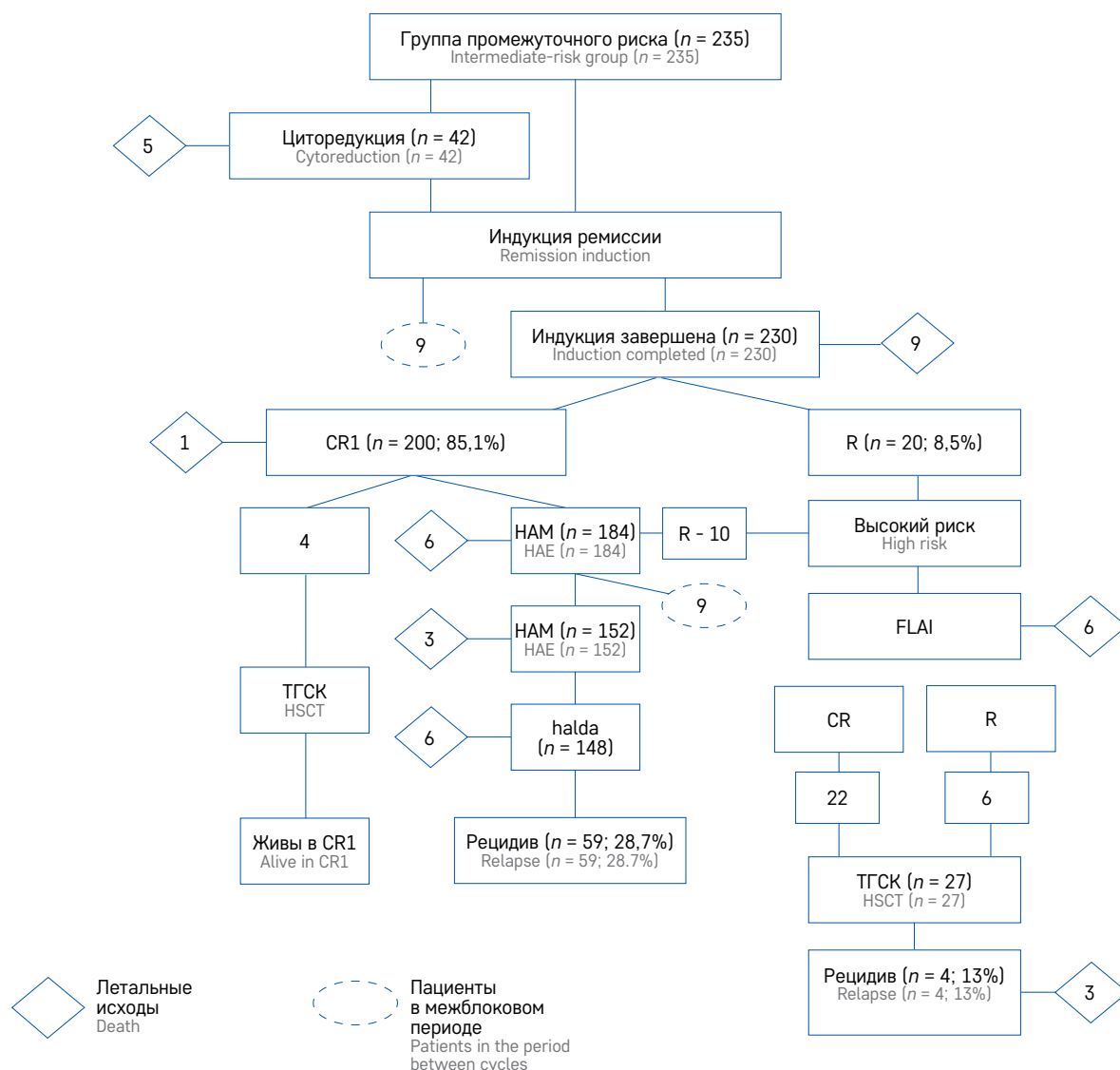
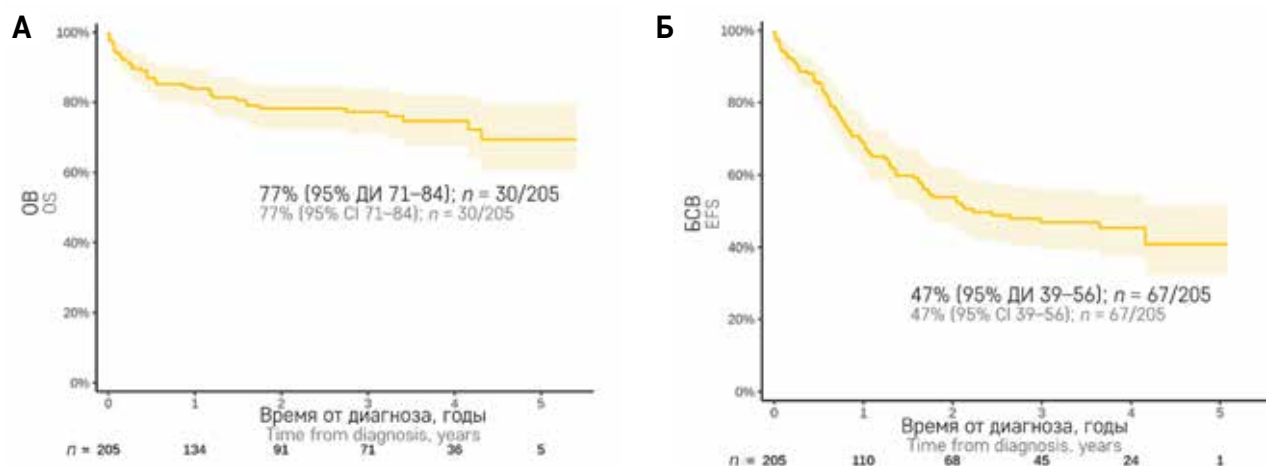


Figure 5
The 3-year OS (A) and EFS (B) of the intermediate-risk patients
CI – confidence interval



нормальный кариотип ($n = 9$). Общая характеристика рецидивов по цитогенетическим подгруппам представлена в таблице 5.

В настоящее время в России нет единого протокола лечения рецидивов ОМЛ. Все пациенты с рецидивами получают блоки, основанные на режимах терапии флударабином, высокими дозами цитарабина и антрациклинами. После проведения противорецидивной терапии второй ремиссии достигли 39 (66%) из 59 пациентов, 35 из них в дальнейшем выполнена ТГСК, 3 ожидают ее, у 1 зафиксирован второй

рецидив до проведения трансплантации. У 18 пациентов ремиссия не была достигнута на фоне противорецидивной химиотерапии, 13 из них получили ТГСК, в 9 из 13 случаев была достигнута вторая ремиссия: 6 живы, 3 умерли от прогрессии заболевания. Два пациента на момент анализа данных получают курс противорецидивной терапии. Таким образом, согласно данным нашего исследования, выполнимость ТГСК у пациентов с рецидивом ОМЛ составила 81%.

Всего в исследуемой группе пациентов с рецидивами живы 44/59 (74%), в 15 случаях развился второй

Таблица 4
ОВ и БСВ пациентов в зависимости от цитогенетической подгруппы

Table 4
The overall (OS) and event-free (EFS) survival of the patients according to cytogenetic subgroups

Показатель Parameter	t(8;21)	t(9;11) + M5	dCEBPA	NPM1+	NK	Другое Other
Количество рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)	23 (32)/71	9 (24)/37	3 (14,2)/21	5 (23,8)/21	9 (39)/23	10 (31,2)/32
Трехлетняя ОВ, % The 3-year OS, %	78 (68–91)	66 (52–84)	81 (66–100)	69 (48–98)	90 (77–100)	81 (66–98)
Трехлетняя БСВ, % The 3-year EFS, %	49 (37–64)	45 (30–67)	60 (40–90)	47 (26–86)	49 (31–77)	35 (18–66)

Рисунок 6
Показатели 3-летней ОВ (А) и БСВ (Б) у пациентов группы промежуточного риска в зависимости от цитогенетической подгруппы

Figure 6
The 3-year OS (A) and EFS (B) of the intermediate-risk patients according to cytogenetic subgroups

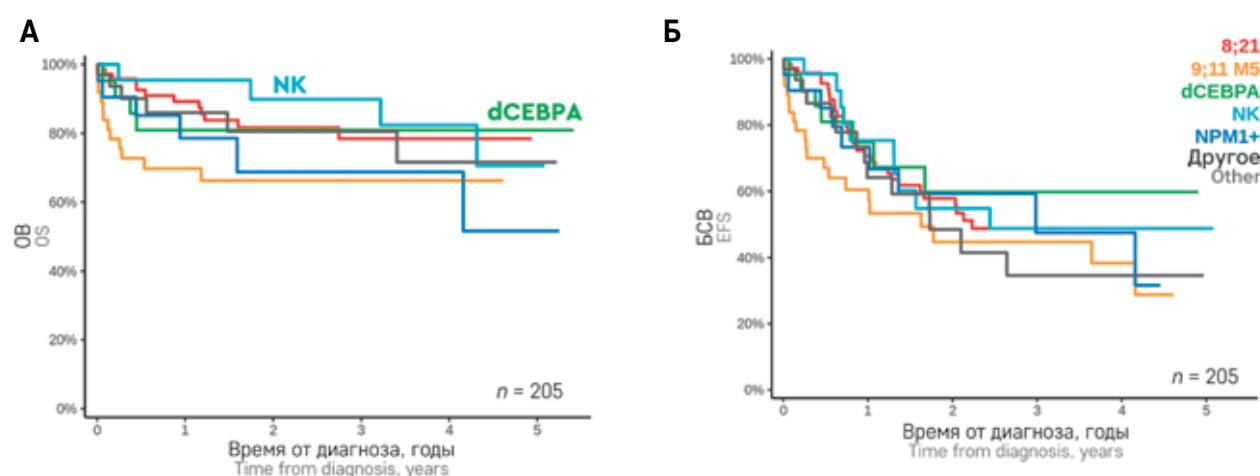


Таблица 5
Характеристика рецидивов по цитогенетическим подгруппам

Table 5
Relapse characteristics by cytogenetic subgroups

Показатель Parameter	IR	t(8;21)	t(9;11) + M5	dCEBPA	NPM1+	NK	Другое Other
Количество рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)	59 (28,7)/205	23 (32)/71	9 (24)/37	3 (14,2)/21	5 (23,8)/21	9 (39)/23	10 (31,2)/32
Ранний рецидив, n Early relapse, n	35	14	5	2	3	5	6
Поздний рецидив, n Late relapse, n	24	9	4	1	2	4	4
Костномозговой рецидив, n Bone marrow relapse, n	43	17	5	2	4	6	9
МОБ, n Minimal residual disease, n	3	1	–	–	–	2	–
ЦНС-рецидив, n CNS relapse, n	2	–	–	–	–	1	1
Комбинированный рецидив, n Combined relapse, n	11	5	4	1	1	–	–

рецидив (у 14 после проведенной ТГСК, у 1 до трансплантации). Третья ремиссия достигнута в 4 случаях, 8 пациентов умерли в связи с прогрессией основного заболевания, 3 – получают терапию по поводу второго рецидива.

Обращает на себя внимание группа пациентов с нормальным кариотипом: из 23 человек после первичной терапии было зафиксировано 9 (39%) рецидивов, 5 из которых являлись ранними. Всем 9 пациентам проведена аллогенная ТГСК. Второй МОБ-негативной клинико-гематологической ремиссии достигли все пациенты: 6 после противорецидивной химиотерапии, 3 после ТГСК. У 5 пациентов в дальнейшем зафиксирован второй рецидив основного заболевания. На момент анализа данных живы в ремиссии 6 пациентов, 2 из них в третьей клинико-гематологической ремиссии после 2 аллогенных ТГСК.

Терапия и исходы рецидивов представлены на рисунке 7.

Анализ летальности

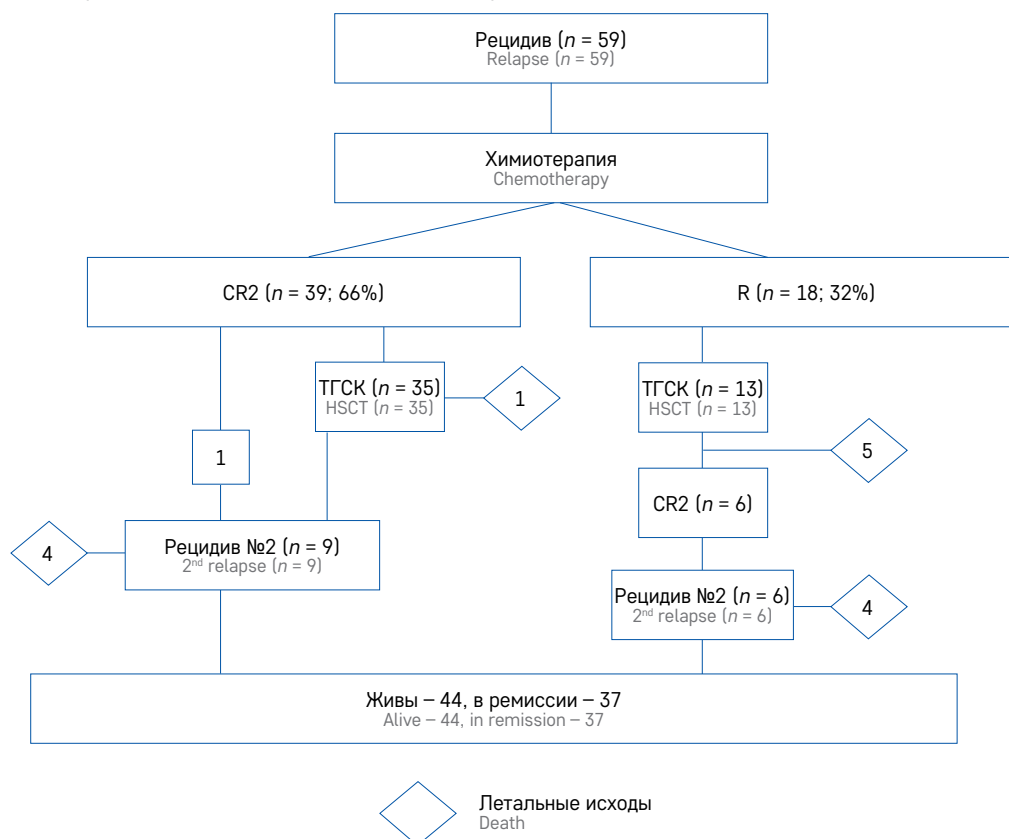
Всего к моменту проведения данного анализа в группе промежуточного риска умерли 44 пациента, что составляет 21,4%. Из них 14 умерли до оценки статуса ремиссии (у 4 смерть связана с развитием лейкостаза, у 10 – с инфекционными осложнениями), 16 – в первой ремиссии, 14 – в прогрессии/рецидиве.

Рисунок 7

Общая схема терапии рецидивов пациентов группы промежуточного риска

Figure 7

Flow chart of relapse treatment for the intermediate risk patients



У всех 16 пациентов, умерших в ремиссии, причиной смерти были инфекционные осложнения. Так, после блока индукции по достижении ремиссии от инфекционных осложнений умер 1 пациент, после блока консолидации I (HAM) – 6 пациентов, после блоков консолидации II (HAE) и III (hAla) еще 3 и 6 пациентов соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратификация пациентов на группы риска является ключевым элементом в современной тактике лечения ОМЛ у детей. Современная диагностика, включающая глубокое молекулярно-генетическое профилирование, позволяет проводить первичную стратификацию, а определение МОБ после блоков индукции и консолидации – дальнейшую рестратификацию для более точного распределения пациентов по группам риска [29–31]. Согласно нашим результатам, рестратификация пациентов с учетом МОБ позволила выделить «истинную» группу промежуточного риска, в которой ОВ оказалась относительно высокой – 77%, а БСВ по-прежнему низкой – 47%, что говорит о необходимости дальнейшего совершенствования критериев стратификации и внедрения дополнительных терапевтических опций в терапию детей с ОМЛ. Частота развития первичной

рефрактерности и рецидивов в группе промежуточного риска в нашем исследовании не отличается от международных данных ведущих групп лечения ОМЛ [14, 15, 32]. Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на низкие показатели БСВ, обусловленные частым развитием рецидивов, проведение «терапии спасения» с кульминацией в виде аллогенной ТГСК во второй ремиссии приводит к улучшению ОВ. Возможно, полученные данные в дальнейшем позволят расширить показания для ТГСК у детей группы промежуточного риска.

К сожалению, в рамках мультицентрового исследования зарегистрирована высокая летальность – около 10%, вызванная инфекциями, особенно тревожной является летальность пациентов, уже достигших клинко-гематологической ремиссии – 16/191 (8,3%).

Полученные нами результаты показывают, что эффективность проведения химиотерапии по протоколу ОМЛ-MRD-2018 для группы промежуточного риска сопоставима с результатами международных групп по изучению ОМЛ у детей.

Принимая во внимание гетерогенность цитогенетических подгрупп, очевидной является необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетических особенностей лейкоемического пула для поиска новых прогностических маркеров и определения дальнейшей тактики терапии.

Следует еще раз подчеркнуть, что существенное улучшение нынешних результатов терапии ОМЛ возможно только с появлением новых эффективных препаратов и их комбинаций. Уже опубликованы работы, показывающие снижение риска рецидива ОМЛ при добавлении к терапии гемтузумаба озогамидина для ОМЛ с перестройками гена *KMT2A* и *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* [33–35]. Ожидают соответствующих исследований у детей комбинации интенсивной химиотерапии с венетоклаксом и поддерживающая терапия пероральными гипометилирующими агентами. Очень важными являются дальнейшие молекулярные исследования пациентов

с рецидивами ОМЛ для понимания отличий их заболевания от пациентов, оставшихся в первой ремиссии.

В целом полученные нами результаты показывают, что эффективность протокола ОМЛ-MRD-2018 у пациентов группы промежуточного риска сопоставима с результатами международных групп по изучению ОМЛ у детей, что является особенно важным в контексте проспективного истинно мультицентрового исследования, в которое включено 54 клиники из разных регионов России. Создание эффективно работающей мультицентральной исследовательской группы является необходимой базой и залогом дальнейшего прогресса в лечении ОМЛ у детей в нашей стране.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Vasilyeva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9335-5286>

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

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

Lebedeva S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1719-1726>

Bankole V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>

Abashidze Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2132>

Aleynikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

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

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

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

Itov A.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-919X>

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

Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>

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

Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

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

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

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

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

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

Tsaur G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Popa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

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

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

Литература / References

- Reinhardt D., Antoniou E., Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia – Past, Present, and Future. *J Clin Med* 2022; 11 (3): 504.
- Elgarten C.W., Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: Updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32 (1): 57–66.
- Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., Ma X., Zeidan A.M. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019; 36: 70–87.
- Калинина И.И., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В. и др. Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза у детей: учебное пособие. М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 2021. 104 с. [Kalinina I.I., Maschan A.A., Olshanskaya Yu.V., et al. Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children: a study guide. M.: D. Rogachev NMRCPhOI of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2021. 104 p. (In Russ.).]

5. Czogała M., Balwierz W., Pawińska-Wąsikowska K., Książek T., Bukowska-Strakova K., Czogała W., et al. Advances in the first line treatment of pediatric acute myeloid leukemia in the polish pediatric leukemia and lymphoma study group from 1983 to 2019. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (18): 4536.
6. Bonaventure A., Harewood R., Stiller C.A., Gatta G., Clavel J., Stefan D.C., et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol* 2017; 4 (5): e202–17.
7. Burnett A.K., Hills R.K., Russell N. Twenty five years of UK trials in acute myeloid leukaemia: what have we learned? *Br J Haematol* 2020; 188 (1): 86–100.
8. Rasche M., Zimmermann M., Steidel E., Alonzo T., Aplenc R., Bourquin J.-P., et al. Survival following relapse in children with acute myeloid leukemia: A report from AML-BFM and COG. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (10): 2336.
9. Egan G., Chopra Y., Mourad S., Chiang K.-Y., Hitzler J. Treatment of acute myeloid leukemia in children: A practical perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (7): e28979.
10. 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.)].
11. Khoury J.D., Solary E., Abal O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1703–19.
12. Vujkovic M., Attiyeh E.F., Ries R.E., Goodman E.K., Ding Y., Kavcic M., et al. Genomic architecture and treatment outcome in pediatric acute myeloid leukemia: A Children's Oncology Group report. *Blood* 2017; 129 (23): 3051–8.
13. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.-M., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140 (11): 1200–28.
14. Rubnib J.E., Razzouk B.I., Lensing S., Pounds S., Pui C.-H., Ribeiro R.C. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109 (1): 157–63.
15. Kelly M.J., Horan J.T., Alonzo T.A., Eapen M., Gerbing R.B., He W., et al. Comparable survival for pediatric acute myeloid leukemia with poor-risk cytogenetics following chemotherapy, matched related donor, or unrelated donor transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (2): 269–75.
16. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (1): 165–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177 [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A., et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian-Belarusian multicenter group for pediatric leukemia studies. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (1): 165–77. (In Russ.)].
17. Buldini B., Maurer-Granofszky M., Varotto E., Dworzak M.N. Flow-Cytometric Monitoring of Minimal Residual Disease in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances and Future Strategies. *Front Pediatr* 2019; 7: 412.
18. Михайлова Е.В., Дагестани А.Н., Кашпор С.А., Плясунова С.А., Конюхова Т.В., Дубровина М.Э. и др. Цитометрическое и цитоморфологическое определение достижения ремиссии у детей с острым миелоидным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 73–85. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-73-85 [Mikhailova E.V., Dagestani A.N., Kashpor S.A., Plyasunova S.A., Konyukhova T.V., Dubrovina M.E., et al. Flow cytometric and cytomorphological definition of remission achievement in children with acute myeloid leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (1): 73–85. (In Russ.)].
19. ISCN 2024 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024). *Cytogenet Genome Res* 2024; 164 (Suppl 1): 1–224.
20. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H.J., Bi W., Grimwade D., Pallisgaard N., et al. Standardization and quality control studies of “real time” quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer Program. *Leukemia* 2003; 17 (12): 2318–57.
21. Sendker S., Awada A., Domagala S., Sendker M., Orhan E., Hoffmeister L.M., et al. RUNX1 mutation has no prognostic significance in paediatric AML: a retrospective study of the AML-BFM study group. *Leukemia* 2023; 37 (7): 1435–43.
22. Döhner K., Paschka P. Intermediate-risk acute myeloid leukemia therapy: current and future. *Hema-*

- tology Am Soc Hematol Educ Program 2014; 2014 (1): 34–43.
23. 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.
 24. Qiu K.-Y., Liao X.-Y., Li Y., Huang K., Xu H.-G., Fang J.-P., Zhou D.-H. Outcome and prognostic factors of CBF pediatric AML patients with t(8;21) differ from patients with inv(16). *BMC Cancer* 2023; 23 (1): 476.
 25. Слинин А.С., Быданов О.И., Карачунский А.И. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (3): 34–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-34-39 [Slinin A.S., Bydanov O.I., Karachunskiy A.I. Analysis of survival and possibility of certain events in patients with acute leucosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016; 15 (3): 34–9. (In Russ.)].
 26. de Moraes R.V., de Souza M.V., de Souza Silva K.A., Pablo S., Cunha Lorenzoni M., Fernandes Lorea C., et al. Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *J Pediatr (Rio J)* 2021; 97 (2): 204–10.
 27. Tseng S., Lee M.E., Lin P.C. A Review of Childhood Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Novel Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16 (11): 1614.
 28. Ho P.A., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Pollard J., Stirewalt D.L., Hurwitz C., et al. Prevalence and prognostic implications of *CEBPA* mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2009; 113 (26): 6558–66.
 29. Loken M.R., Alonzo T.A., Pardo L., Gerbing R.B., Raimondi S.C., Hirsch B.A., et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with *de novo* acute myeloid leukemia: A report from Children's Oncology Group. *Blood* 2012; 120 (8): 1581–8.
 30. Семченкова А.А., Илларионова О.И., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Зеркаленкова Е.А., Захарова Е.С. и др. Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (4): 186–205. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-186-205 [Semchenkova A.A., Illarionova O.I., Demina I.A., Mikhailova E.V., Zerkalenkova E.A., Zakharova E.S., et al. Guidelines for the use of flow cell sorting in diagnosis and monitoring of acute leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (4): 186–205. (In Russ.)].
 31. Steinbach D., Bader P., Willasch A., Bartholomae S., Debatin K.-M., Zimmermann M., et al. Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (6): 1353–9.
 32. Christakopoulos G.E., Walker K.N., Smith J., Takemoto C.M., Zheng Y., Pui C.-H., et al. Clinical characteristics and outcomes of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis managed with different cytoreductive methods. *Cancer* 2023; 129 (12): 1873–84.
 33. Pollard J.A., Guest E., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Loken M.R., Eidschink Brodersen L., et al. Gemtuzumab Ozogamicin Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse in Pediatric *KMT2A*-Rearranged AML: Results From the Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2021; 39 (28): 3149–60.
 34. Lambert J., Pautas C., Terré C., Raffoux E., Turlure P., Caillot D., et al. Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: Final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019; 104 (1): 113–9.
 35. Fenwarth L., Fournier E., Cheok M., Boyer T., Gonzales F., Castaigne S., et al. Biomarkers of gemtuzumab ozogamicin response for acute myeloid leukemia treatment. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (16): 5626.