

# РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПО ПРОТОКОЛУ «ОМЛ-ММ-2006»

Калинина И. И.<sup>\*</sup>, Венев Д. А., Горонкова О. В., Байдильдина Д. Д., Воронин К. А., Масчан М. А., Масчан А. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Рецидивы острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) развиваются у детей, получивших интенсивную химиотерапию и достигших первой полной ремиссии (ПР1). Излечение больных с рецидивом ОМЛ может быть достигнуто только после применения циторедуктивной химиотерапии с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

**Цель** — представить результаты лечения детей и подростков с рецидивами ОМЛ, инициально получавших терапию согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006».

**Материалы и методы.** В исследование включены дети с ОМЛ, у которых произошел рецидив после завершения лечения или при проведении терапии первой линии согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006». За период наблюдения (медиана — 4,6 года) среди 187 больных, достигших ПР1, кумулятивная вероятность рецидива составила 40 %. Всего было зарегистрировано 68 рецидивов (ранних — 36, поздних — 26; со сменой фенотипа на острый лимфобластный лейкоз — 6). Четверо (6 %) больных с рецидивом ОМЛ инициально относились к группе стандартного (*inv16*, *NPM1*), 33 (54 %) — промежуточного риска рецидива ОМЛ и 25 (40 %) — высокого риска. Одиннадцать (18 %) больных были с *CBF*-лейкозами (*inv16* — 3, *t(8;21)* — 8), 19 (31 %) — с реаранжировками *11q23* (гена *KMT2A*). Для индукции второй полной ремиссии (ПР2) у 41 (66 %) больного применяли флударабин, цитарабин и идарубицин — у 33 (80 %) или митоксантрон — у 8 (20 %) больных.

**Результаты.** У 30 (57 %) из 53 больных, получивших химиотерапию в качестве индукции второй ремиссии, была достигнута ПР2 (у 9 больных — при раннем, у 21 — при позднем рецидиве) после курсов химиотерапии. Двое больных умерли в течение 30 дней от начала химиотерапии; 21 больной оказался рефрактерным к химиотерапии. Алло-ТГСК после развития рецидива была выполнена у 51 (82 %) больного, в основном от гаплоидентичных доноров. В ПР2 алло-ТГСК проведена 25 больным, в статусе «активной болезни» — 26. Среди больных, которым была выполнена алло-ТГСК в ПР2, вероятность повторного рецидива составила 20 %, общая выживаемость (ОВ) — 80 %. Среди больных, которым была выполнена алло-ТГСК вне ПР2, вероятность достижения ПР2 составила 77 %, вероятность повторного рецидива — 50 %, ОВ — 58 %. Вероятность ОВ в группе в целом достигла 52 %. Наиболее значимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода были ранний рецидив, рефрактерное течение рецидива, *M7* вариант ОМЛ, сложный кариотип и перестройки гена *ETV6*, комбинированный («костный мозг + поражение ЦНС + негемопоэтическая ткань») рецидив и рецидив после алло-ТГСК, выполненной в ПР1.

**Заключение.** Почти половину больных с рецидивом ОМЛ возможно вылечить с помощью высокодозной химиотерапии и алло-ТГСК.

**Ключевые слова:** дети, подростки, рецидив острого миелоидного лейкоза, терапия рецидива ОМЛ, протокол «ОМЛ-ММ-2006»

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Калинина И.И., Венев Д.А., Горонкова О.В., Байдильдина Д.Д., Воронин К.А., Масчан М.А., Масчан А.А. Результаты терапии рецидивов острого миелоидного лейкоза у детей и подростков, получавших терапию первой линии по протоколу «ОМЛ-ММ-2006». Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 152–165. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-152-165>

# TREATMENT RESULTS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RELAPSED AML WHO WERE INITIALLY TREATED ACCORDING TO THE AML-MM-2006 PROTOCOL

Kalinina I. I., Venyov D. A., Goronkova O. V., Baydildina D. D., Voronin K. A., Maschan M. A., Maschan A. A.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Relapse of acute myeloid leukemia (AML) develops in children who received intensive chemotherapy and achieved the first complete remission (CR1). Only intensive anti-relapse chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HSCT) may lead to cure.

**Aim** — to present the results of treatment of children with AML who relapsed after completion of treatment or while on therapy according to the AML-MM-2006 protocol.

**Materials and methods.** The study included children with AML who relapsed after completion of treatment of the first-line therapy according to the AML-MM-2006 protocol. During the follow-up period (median — 4.6 years), 68 relapses were registered among 187 patients who reached CR1 (early — 36, late — 26; with a change of phenotype to ALL-6). The cumulative probability of relapse was 40 %. Four (6 %) patients with relapsed AML initially belonged to the group of standard, 33 (54 %) — of intermediate risk of relapse of AML and 25 (40 %) — to the group of high risk. Eleven (18 %) were patients with “CBF-leukemia”, 19 (31 %) — with rearrangements of the 11q23 (KMT2A gene). Fludarabine, high doses of cytarabine and idarubicin in 33 (80 %) or mitoxantrone in 8 (20 %) patients were used to induce the second complete remission (CR2) in 41 patients (66 %).

**Results.** Out of 53 patients who received chemotherapy as a second induction therapy, CR2 was achieved in 30 patients (57 %) (in 9 — with early, in 21 — with late relapse) after chemotherapy courses; 2 patients died within 30 days of the start of CT; 21 patients were refractory to chemotherapy. HSCT after relapse was performed in 51 patients, mainly from a haploidentical donor. Twenty-five patients underwent HSCT in CR2, 26 — in the status of “active disease”. Among patients transplanted into CR2, the probability of relapse was 20 %, and the overall survival rate was 80 %. Among patients transplanted outside of CR2, the probability of achieving CR2 was 77 %, the probability of relapse was 50 % and overall survival (OS) 58 %. The probability of OS in the group as a whole reached 52 %. The most significant prognostic factors of an unfavorable outcome were early relapse, refractory course of relapse, M7 variant of AML, complex karyotype and rearrangements of the *ETV6* gene, combined (“bone marrow + CNS damage + non-hematopoietic tissue”) relapse and relapse after HSCT performed in CR1.

**Conclusion.** About 50 % of patients with relapses of AML can be cured with the help of high-dose chemotherapy and allo-HSCT.

**Keywords:** children, adolescents, acute myeloid leukemia, relapse, AML-MM-2006 protocol

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Kalinina I.I., Venyov D.A., Goronkova O.V., Baydildina D.D., Voronin K.A., Maschan M.A., Maschan A.A. Treatment results of children and adolescents with relapsed AML who were initially treated according to the AML-MM-2006 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 152–165. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-152-165>

## Введение

Использование в терапии протоколов, основанных на применении стандартных доз цитарабина с антрациклинами в качестве индукционной терапии и курса цитарабином в высоких дозах с антрациклинами («вторая индукция»), позволило достигать первой полной ремиссии (ПР1) у 85–90 % детей с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [1–3]. Несмотря на дальнейшую интенсивную постремиссионную терапию, основанную на цитарабине в высоких дозах, рецидив заболевания развивается у 30–40 % больных; при этом вероятность развития рецидива строго зависит от инициальных цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик ОМЛ, варьируя в диапазоне от 10 до 90 % [2–5].

Прогноз при рецидиве ОМЛ существенно лучше при так называемых CBF-лейкозах (t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1* и inv(16)(p13.1;q22)/*CBFβ::MYH11*) [6]. Существенное значение имеет длительность интервала от достижения ПР1 до возникновения рецидива: при раннем рецидиве (в первые 12 месяцев после достижения ПР1) вероятность достижения второй ремиссии (ПР2) составляет около 50 %, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 10–15 %; в то время как при позднем рецидиве ( $\geq 1$  года после достижения ПР1) — 75 и 37 % соответственно. Комбинированные рецидивы (костномозговой + нейролейкоз и/или другое экстрамедуллярное поражение) имеют худший прогноз [1, 4].

Все больные с рецидивом ОМЛ нуждаются не только в проведении интенсивной противорецидивной химиотерапии, но и в своевременном (в течение 3–4 мес. от момента развития рецидива) выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). Без проведения алло-ТГСК больные с рецидивами ОМЛ неизлечимы, даже при проведении интенсивной химиотерапии с последующей алло-ТГСК ОВ не превышает 40 %.

**Цель** настоящей работы — представить результаты лечения детей и подростков с рецидивами ОМЛ, инициально получавших терапию согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006».

## Больные и методы

В исследование «ОМЛ-ММ-2006» были включены 233 больных в возрасте до 18 лет, наблюдавшихся с 2006 по 2018 гг., у которых был впервые диагностирован ОМЛ. Согласно протоколу, проведение алло-ТГСК планировали всем больным группы высокого риска, а также больным группы промежуточного риска при наличии геноидентичного родственного донора [3]. Результаты терапии по протоколу «ОМЛ-ММ-2006» описаны ранее [3]. ОВ в проведенном исследовании составила 68 %. Всего за период наблюде-

ния с медианой 4,6 года (1,4–12,7 года) из 187 больных, у которых после курса индукции была достигнута ПР1, зарегистрировано 68 рецидивов, кумулятивный риск рецидива составил 40 %, из них у 6 больных при развитии рецидива произошла смена иммунофенотипа на острый лимфобластный лейкоз (2 больных с перестройкой гена *KMT2A*, 2 — с *ETV6*, 1 — с комплексным кариотипом, у одного — нет данных об инициальном кариотипе), последние не включены в настоящий анализ. Таким образом, результаты терапии оценены у 62 больных (36 мальчиков, 26 девочек), медиана возраста на момент развития рецидива составила 10 лет (6 мес. — 17,3 года). Больных старше 14 лет было 15 (24 %).

Рецидив документировали при наличии в миелограмме более 10 % бластных клеток или лейкоемическом поражении центральной нервной системы (ЦНС), или изолированном экстрамедуллярном поражении [4, 5]. Всем больным с рецидивом проводили стандартное инициальное исследование, включавшее: подсчет гемограммы, ликворограммы, миелограммы с цитохимическими исследованиями, иммунофенотипирование бластной популяции, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования (кариотипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ*, полимеразную цепную реакцию). ПР2 регистрировали при содержании опухолевых клеток в миелограмме  $<5$  %, восстановлении гемопоэза (нейтрофилы  $> 1 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $> 100$  г/л), отсутствии поражения ЦНС, а также отсутствии любого экстрамедуллярного поражения [4, 5]. Данные определения «минимальной резидуальной болезни» не использовали для констатации ПР2.

Полностью завершили терапию первой линии по протоколу «ОМЛ-ММ-2006» 48 (77 %) из 62 больных с рецидивом ОМЛ, у 14 больных рецидив развился на фоне продолжения терапии. Всего химиотерапию в качестве терапии индукции второй ремиссии получили 53 из 62 больных (табл. 1). В основу терапии рецидива ОМЛ у 46 (74 %) больных легли курсы, содержащие высокие дозы цитарабина ( $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ , дни 1–5, 2-часовая инфузия), флударабин ( $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ , дни 1–5) и антрациклины (дни 1, 3, 5), согласно протоколу «AML 2001/01 REZ» [4, 5]. Пять больных получили терапию гипометилирующими препаратами, 7 больных — алло-ТГСК без предшествующей терапии «спасения», у 3 больных применяли другую терапию (табл. 1). Терапию, которая не соответствовала протоколу лечения рецидивов ОМЛ у детей, выбирали индивидуально для каждого больного на основании комплекса факторов. Родители одного больного отказались от дальнейшей терапии.

Всем больным проводили интратекальную терапию цитарабином, метотрексатом, дексаметазоном в возрастных дозировках (не менее 5 введений), а также

**Таблица 1.** Сводная таблица терапии рецидивов ОМЛ  
**Table 1.** Treatment options for relapse of AML

Терапия Therapy	Число больных Number of patients (n = 62)	Достижение ПР2 (%) Achievement of CR2 (%)
FLAG/FLAI/FLAM/FLAG+GO/CLAM	46	28 (61 %)
Гипометилирующая терапия / Hypomethylating therapy	5 (4 — децитабин, 1 — азацитидин) 5 (4 — decitabine, 1 — azacitidine)	1 (20 %)
Проведение алло-ТГСК (из них повторная алло-ТГСК)* Allo-HSCT (second HSCT)*	7 (2)	5 (71 %)
Другое** / Other**	3	1
Отказ от терапии / Therapy refusal	1	0

Примечание. \* — ТГСК проводилась без предшествующей химиотерапии, больные получали только кондиционирование; \*\* — отмена иммуносупрессивной терапии + DLI/6МП+LDARaC/Сорафениб; FLA-G — флударабин; GO — гемтузумаб озагомицин; I — идарубицин; M — митоксантрон; CLAM — кладрибин, цитарабин, митоксантрон.

Note. \* — HSCT was performed without previous chemotherapy, only conditioning; \*\* — discontinuation of immunosuppressive therapy + DLI/6-MP+LDARaC/Sorafenib; FLA-G — fludarabine, cytarabine; GO — gemtuzumab ozogamycin; I — idarubicin; M — mitoxantrone; CLAM — cladribine, cytarabine, mitoxantrone.

планировали проведение алло-ТГСК, согласно международному протоколу лечения рецидивов ОМЛ у детей [4, 5]. Больные, не достигшие ремиссии после «терапии спасения», квалифицировались как больные с «активным заболеванием», и у них применяли так называемое «расщепленное» кондиционирование, т. е. проводили блок циторедуктивной химиотерапии, а кондиционирование начинали при уменьшении количества лейкоцитов в периферической крови до  $0 \times 10^9/\text{л}$ , как правило, на 4–5-й день от окончания химиотерапии.

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения «XLSTAT» и электронной таблицы Excel. Оценивали вероятность ранней смерти, достижения второй клинико-гематологической ремиссии, повторного рецидива, смерти от других причин. Вероятность 5-летней ОВ рассчитывали по методу Каплана — Мейера. Сравнение выживаемости между группами выполнено при помощи log-rank-теста. Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда. Достоверность различий между исследуемыми группами исчисляли по методу Манна — Уитни,  $\chi^2$ , точного теста Фишера (при  $n < 5$ ). Оценивали доверительную вероятность  $p$ , различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . Пятилетнюю ОВ рассчитывали от момента установления диагноза рецидива ОМЛ до смерти от любой причины или последнего контакта. Живых больных цензурировали на момент статистической обработки данных на 01.10.2020.

## Результаты

### Развитие рецидивов у больных ОМЛ

Кумулятивный риск развития рецидива через 5 лет от достижения ПР1 по протоколу «ОМЛ-ММ-2006» составил 40 % (доверительный интервал (ДИ): 23–89 %).

Медиана продолжительности ПР1 у больных с рецидивом ОМЛ составила 10,1 (1,3–82,9) мес. Медиана инициального (при первичной диагностике ОМЛ) количества лейкоцитов в группе больных с рецидивом ОМЛ была  $11 \times 10^9/\text{л}$  ( $0,2\text{--}246 \times 10^9/\text{л}$ ), при этом инициальный гиперлейкоцитоз был у 9 (15 %) больных. Инициально поражение ЦНС было у 19 (31 %), экстрамедуллярное поражение — у 11 (18 %) больных.

У 11 (18 %) больных были СВФ-лейкозы  $t(8;21)$  ( $q22;q22.1$ )/ $RUNX1::RUNX1T1$ , без дополнительной мутации в гене *c-kit* — у 8 (13 %) и  $inv(16)(p13.1q22)$ /СВФ $β::MYH11$  — у 3 (5 %) больных. У 1 больной был нормальный кариотип (NK) с мутацией в гене *NPM1*, в связи с чем она была отнесена к группе стандартного риска. У 24 (38 %) больных инициально были хромосомные аномалии высокого риска ( $11q23$  — у 12 больных,  $t(7;12)$  — у 2, комплексный кариотип — у 2,  $FLT3$ -ITD, трисомия 3-й хромосомы,  $NUP98$ ,  $t(1;22)$ ,  $del(X)(p11)+der10$  — по 1 больному, 3 больных с нормальным кариотипом имели морфологические критерии высокого риска), у остальных 20 (32 %) — промежуточного риска, без  $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$  (NK без мутации в гене  $FLT3$ -ITD — у 8 больных,  $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$  — у 7, трисомия 8-й хромосомы — у 2 и  $t(16;21)$ ,  $del9q$ ,  $der5$  — по 1 больному). У 6 больных не было инициальных генетических данных (одна больная была стратифицирована в группу высокого риска из-за морфологического М7 варианта, 5 больных были отнесены к группе промежуточного риска).

У 52 (84 %) больных рецидив был изолированным (костномозговой — 50, ЦНС — 1, экстрамедуллярное поражение — 1), у 10 (16 %) больных — комбинированным («костный мозг + ЦНС» — 6, «костный мозг + другие локализации» — 4). Распределение больных в зависимости от инициальных данных (при первичной диагностике ОМЛ) и ОВ представлены в таблице 2.



**Таблица 2.** Инициальные характеристики и 5-летняя ОВ больных с рецидивом ОМЛ**Table 2.** Initial characteristics and 5-years OS of patients with relapses of AML

Характеристики / Parameters	n	%	5-летняя ОВ / 5-years OS	p
Вся группа / Whole group	62	100	52 %	–
Возраст (медиана — 10 лет) / Age (median — 10 years)				0,8
< 10 лет / y. o.	31	50 %	55 %	
> 10 лет / y. o.	31	50 %	50 %	
Пол / Sex				0,7
Мальчики / Boys	36	58 %	55,6 %	
Девочки / Girls	26	42 %	49 %	
Субвариант по FAB / FAB version				0,036
M1	3	5 %	33 %	
M2	11	18 %	55 %	
M4	11	18 %	82 %	
M5	21	33 %	38 %	
M7	7	11 %	29 %	
неклассифицируемый / unclassifiable	8	13 %	75 %	
эозинофильный / eosynophilic	1	2 %	100 %	
Вид рецидива / Type of relapse				0,5
Изолированный / Isolated	52		53 %	
КМ / BM	50		53 %	
ЦНС / CNS	1	84 %	100 %	
Экстрamedулярный / Extramedullary	1		0	
Комбинированный / Combined	10		50 %	
КМ + ЦНС / BM + CNS	5		75 %	
КМ + кожа / BM + Skin	2	16 %	100 %	
КМ + ЦНС + кожа / BM + CNS + Skin	1		0	
КМ + кожа + яички / BM + Skin + Testis	1		0	
КМ + кости черепа / BM + Skull Bones	1		0	
Инициальная группа риска / Initial risk group				0,005
Стандартный риск / Standard risk	4		100 %	
Промежуточный риск / Intermediate risk	33		62 %	
Высокий риск / High risk	25		32 %	
Продолжительность ПР1 / Duration of CR1				0,009
< 1 года / < 1 year	36	58 %	42 %	
> 1 года / > 1 year	26	42 %	68 %	
Инициальная цитогенетика / Initial cytogenetic:				–
- 11q23 (KMT2A):	19	31 %	49 %	
t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3	7	(11 %)	53 %	
- нормальный кариотип / normal karyotype	11	18 %	46 %	
- NK + NPM1	1	1,5 %	100 %	
- CBF:	11	18 %	91 %	
t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1	8	(13 %)	88 %	
inv(16)(p13.1q22)/CBFβ::MYH11	3	(5 %)	100 %	
- комплексный кариотип / complex karyotype	2	3 %	0	
- t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6	2	3 %	0	
- трисомия 8-й хромосомы (+8) / chromosome 8 trisomy	2	3 %	100 %	
- нет инициальных данных* / no initial data*	6	9,5 %	33 %	
- другие** / others**	8	13 %	42 %	

Примечание. n — количество больных; КМ — костный мозг; ЦНС — центральная нервная система; \* — в рецидиве у 1 — t(10;11), у 1 — моносомия 7 (-7), у 1 — t(7;12); \*\* — FLT3-ITD, трисомия 3-й хромосомы (+3), t(16;21), NUP98, del9q, der5, t(1;22), del(X)(p11)+der10 — по 1 больному.

Note. n — number of patients; BM — bone marrow; CNS — central nervous system; \* — in relapse in 1 patient — t(10;11), in 1 — monosomy 7 (-7), in 1 — t(7;12); \*\* — FLT3-ITD, trisomy of chromosome 3 (+3), t(16;21), NUP98, del9q, der5, t(1;22), del(X)(p11)+der10 — 1 patient per each.

**Таблица 3.** Сравнение групп раннего и позднего рецидивов — до (группа 1) и после алло-ТГСК (группа 2)  
**Table 3.** Comparison of groups of early and late relapses — before (group 1) and after allo-HSCT (group 2)

Вид рецидива Type of relapse	Ранний рецидив Early relapse (n = 36)	Поздний рецидив Late relapse (n = 26)	p*	Рецидив до алло-ТГСК в ПР1 (группа 1) Relapse before HSCT in CR1 (group 1) (n = 46)	Рецидив после алло-ТГСК в ПР1 (группа 2) Relapse after HSCT in CR1 (group 2) (n = 16)	p*
Медиана возраста на момент развития рецидива, лет (разброс) Median age, years (range)	8,1 (0,02–17,2)	9,4 (1,3–17,3)	0,16	8,9 (0,02–17,2)	6,4 (0,2–17,3)	0,6
Медиана продолжительности ПР1, мес. (разброс) Median duration of CR1, month (range)	6 (1,2–11,9)	14,5 (12–87)	0,3	10 (1,2–87)	11,7 (1,7–52,6)	0,2
Мальчики : девочки / Boys : Girls	20 : 16	16 : 10	0,6	27 : 19	9 : 7	0,8
Инициальный лейкоцитоз) медиана (разброс), × 10 <sup>9</sup> /л Initial WBC median (range), × 10 <sup>9</sup> /L	13,2 (1,6–246)	9,8 (0,25–101)	0,5	10,6 (0,2–165)	12,7 (0,8–246)	0,6
Инициальный гиперлейкоцитоз, n Initial hyperleukocytosis, n	7	2	0,2	4	0	0,56
Инициальное вовлечение ЦНС, n Initial CNS involvement, n	10	9	0,5	13	6	0,5
Экстрамедуллярное поражение n Extramedullary disease, n	10	1	0,015	5	6	0,017
Инициальная генетика NK / CBF / 11q23 Initial cytogenetics: NK / CBF / 11q23	6 / 8 / 8	5 / 3 / 11	0,27	9 / 11 / 11	2 / 0 / 8	0,03
Группа риска / Risk group:						
Стандартный риск / Standard risk	2	2	0,18	4	0	0,001
Промежуточный риск / Intermediate risk	16	17		32	1	
Высокий риск / High risk	18	7		7	15	
Рецидив изолированный/комбинированный Isolated/combined relapse	30 / 6	23 / 3	0,5	38 / 8	14 / 2	0,64
Отношение к алло-ТГСК в ПР1: до/после Relation to HSCT in CR1: before/after	28 / 8	18 / 8	0,4	–	–	–
Рецидив: ранний / поздний Relapse: early / late	–	–	–	28 / 18	8 / 8	0,4
Достижение ПР2 всего CR2 in total	n = 24	n = 24	0,018	n = 39	n = 9	0,019
Достижение ПР2 после ХТ/алло-ТГСК CR2 after CT/HSCT	11/13	22/2	0,001	28/11	5/4	0,3
Алло-ТГСК в рецидиве / HSCT in relapse	28 (78 %)	23 (88 %)	0,18	40 (87 %)	11 (69 %)**	0,03
Смерть до ПР2 / Death before CR2	3	0	0,3	3	7	0,001
Рефрактерность к ХТ / Refractoriness after CT	22 (61 %)	3 (11 %)	0,001	18	7	0,7
Повторный рецидив / живы Second relapse / alive	10/1	7/2	0,3	13/4	4/1	0,8
5-летняя ОВ / 5-years OS	0,41 ± 0,08	0,66 ± 0,09	0,013	0,62 ± 0,07	0,21 ± 0,1	0,003

Примечание. ХТ — химиотерапия; алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия; n — количество человек; \* — если применимо; \*\* — повторная алло-ТГСК.

Note. CT — chemotherapy; allo-HSCT — allogenic hematopoietic stem cell transplantation; CR — complete remission; n — number of people; \* — if applicable; \*\* — second allo-HSCT.

По интервалу до возникновения ранний рецидив был у 36 (58 %) из 62 больных, поздний — у 26 (42 %). Лишь у 5 (8 %) из 62 больных рецидив произошел по истечении 24 месяцев от начала терапии. В группе ранних рецидивов был более высокий инициальный лейкоци-

тоз, инициальный гиперлейкоцитоз также встречался чаще — у 19 % больных, экстрамедуллярное поражение и поражение ЦНС — по 28 % больных. Отмечено преобладание больных группы инициально высокого риска — 50 %, в отличие от больных с поздними ре-

цидивами ОМЛ, однако эти различия статистически не достоверны. При позднем рецидиве вероятность достижения ПР2 составила 92 %, при раннем — 67 %, ( $p = 0,018$ ).

Согласно протоколу, алло-ТГСК в ПР1 не была проведена 46 (74 %) больным, у 16 (26 %) из 62 больных рецидив развился после алло-ТГСК, проведенной в ПР1. У больных с рецидивом ОМЛ после алло-ТГСК в ПР1 чаще было инициальное экстрамедуллярное поражение, не было больных с СВФ-лейкозами, преобладали больные группы высокого риска с перестройкой гена *KMT2A*. Вероятность достижения ПР2 у больных, не получивших алло-ТГСК в ПР1 ( $n = 46$ , группа 1), составила 85 %, при этом лишь 56 % из больных с рецидивом ОМЛ после алло-ТГСК достигли ПР2 после «терапии спасения» ( $n = 16$ , группа 2). Сравнение групп раннего и позднего рецидивов, рецидивов до (группа 1) и после алло-ТГСК (группа 2) представлено в таблице 3.

### Результаты терапии рецидивов ОМЛ

Индукция второй ремиссии была проведена 61 больному с рецидивом ОМЛ, ПР2 была достигнута у 47 (77 %) больных: 30 (49 %) больных достигли ПР2 после проведения химиотерапии, 17 (28 %) больных — после проведения алло-ТГСК. Большинство больных получило противорецидивную терапию по модифицированному протоколу «AML-REZ 2000/2001» [4, 5] (табл. 1), 28 (61 %) из 46 больных достигли ПР2 после химиотерапии. Из 15 больных, получавших иную терапию, ПР2 достигли только 7 (25 %) ( $p = 0,04$ ).

Из 7 больных, которым была проведена алло-ТГСК в качестве лечения рецидива, ПР2 достигли 5 больных. К противорецидивной терапии был рефрактерен 21 больной: 15 — к блокам интенсивной химиотерапии,

4 — к гипометилирующей терапии, 1 больной с наличием *FLT3*-ITD не ответил на терапию сорафенибом, и 1 — на терапию донорскими лимфоцитами (табл. 1, рис. 1).

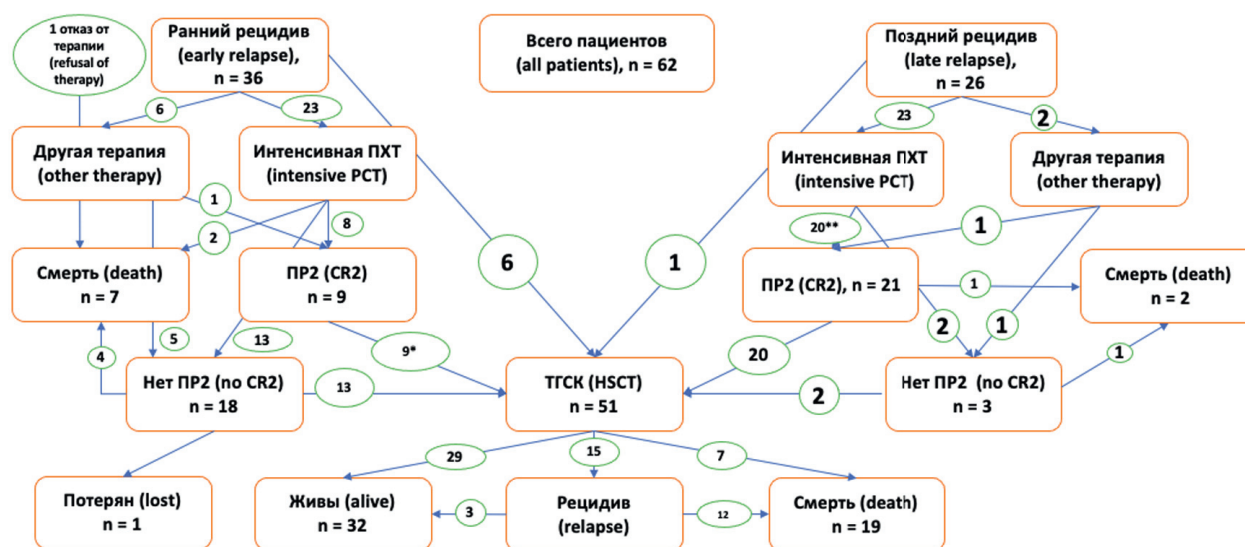
После блока интенсивной химиотерапии в состоянии аплазии умерли 2 больных, и 1 больной на момент статистической обработки данных находился на ранних сроках терапии и не подлежал оценке достижения ремиссии (рис. 1). Все 13 больных, у которых ПР2 не была достигнута ни после химиотерапии, ни после алло-ТГСК, умерли.

Все 11 больных с СВФ-лейкозами достигли ПР2. Из 25 больных с инициально промежуточным риском, исключая *t(8;21)* у 21 (84 %) и у 1 больной с нормальным кариотипом и мутацией в гене *NPM1*, также была достигнута ПР2. Из 15 больных инициально высокого риска, у которых рецидив развился после алло-ТГСК, ПР2 достигли 9 (60 %). Из 10 больных высокого риска, у которых рецидив развился в ранние сроки, до алло-ТГСК, ПР2 достигли 6 (60 %) больных.

### Анализ выживаемости

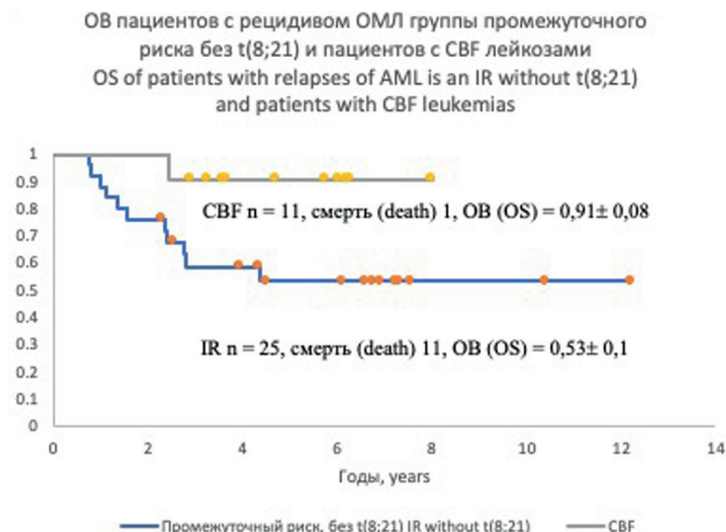
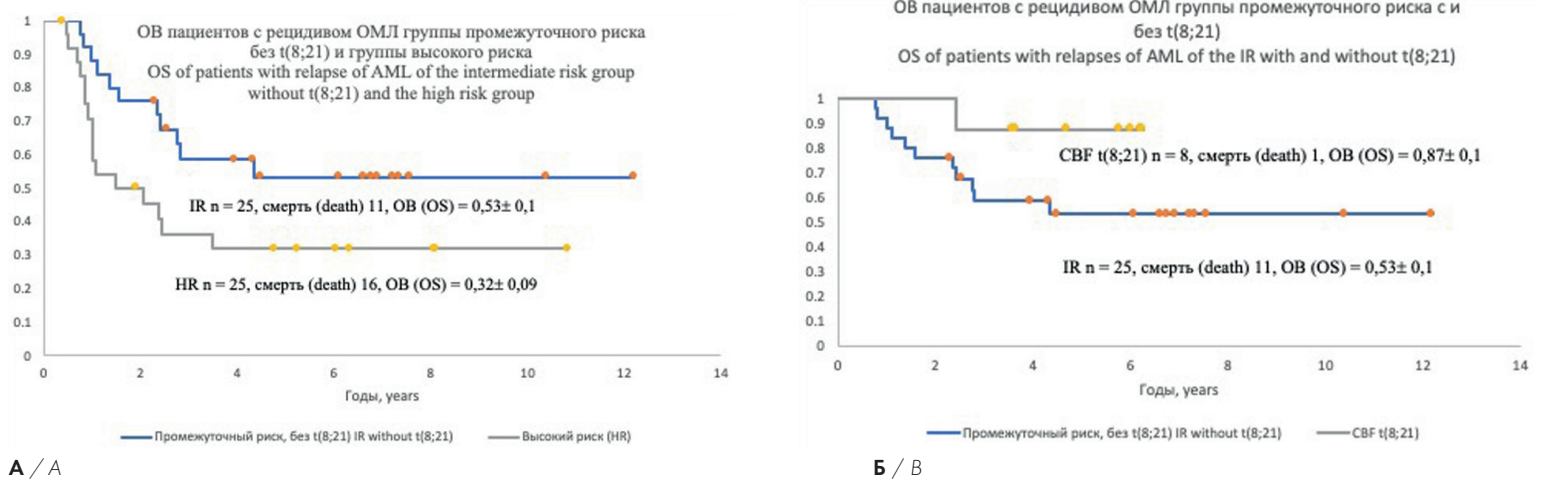
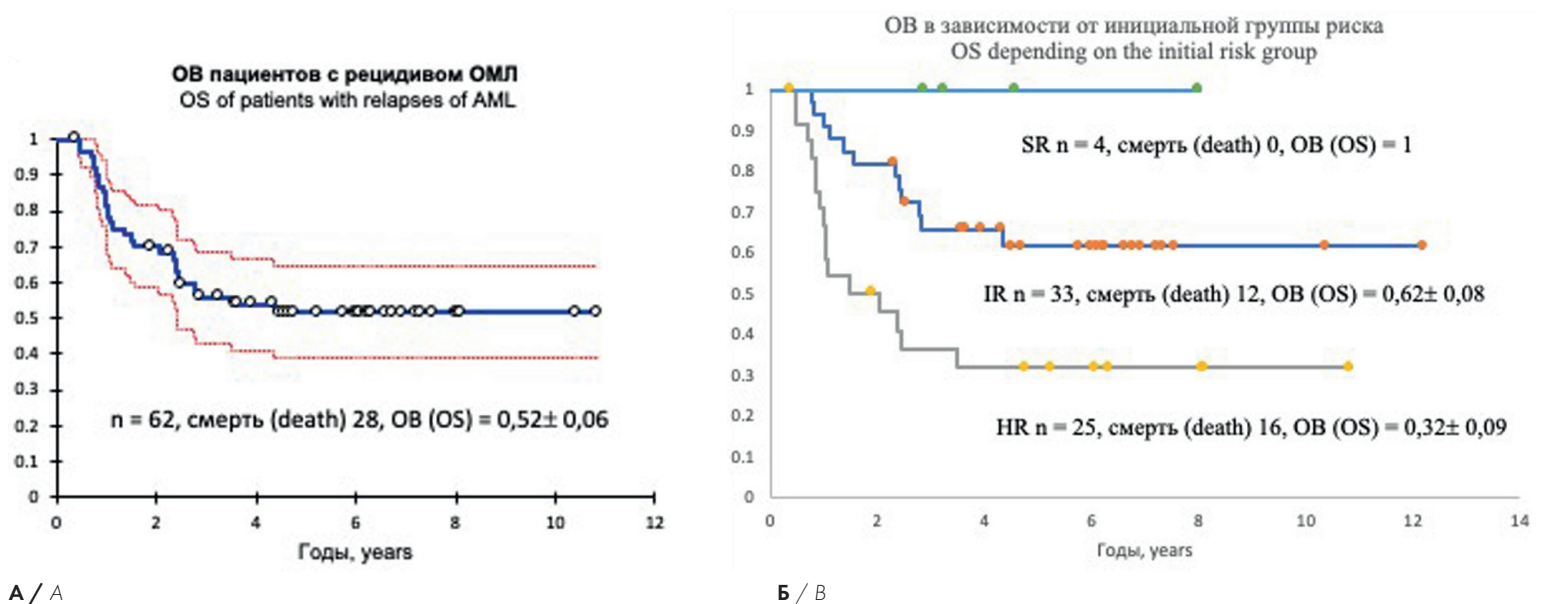
Во всей группе больных с рецидивом ОМЛ 5-летняя ОВ составила  $0,52 \pm 0,06$ , при медиане наблюдения 6,2 года (1,9–12,7 года) (рис. 2А).

Разница ОВ между группами промежуточного и высокого риска составила 30 % (рис. 2Б), однако при исключении из группы промежуточного риска больных с *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* эта разница стала не столь существенна, хотя статистически достоверна (рис. 3А). При сравнении группы инициально промежуточного риска больных с и без *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* достоверной разницы в различии ОВ не получено (рис. 3Б), но получена — при сравнении группы промежуточного риска со всеми СВФ-лейкозами (рис. 3В).



**Рисунок 1.** Блок-схема терапии и результатов лечения больных с рецидивом ОМЛ (ПР2 — вторая полная ремиссия; \* — 2 достигли ПР2 после химиотерапии, затем развился рецидив, и им была выполнена алло-ТГСК в активной фазе заболевания; \*\* — 1 ранние сроки терапии до оценки статуса ремиссии)

**Figure 1.** Flow chart of therapy and treatment results for patients with relapsed AML (CR2 — second complete remission; \* — 2 patients achieved CR2 after chemotherapy, then relapsed and underwent allo-HSCT in the active phase of the disease; \*\* — 1 early treatment before assessing remission status)





**Таблица 4.** Тип донора у больных, которым была выполнена алло-ТГСК при рецидиве ОМЛ  
**Table 4.** The type of donor in patients who received HSCT in relapse of AML

Статус заболевания на момент алло-ТГСК Status of the disease at the time of HSCT	Тип донора для первой алло-ТГСК Type of donor for the first HSCT	Тип донора для повторной алло-ТГСК Type of donor for the second HSCT
ПР2 / CR2 (n = 25)	неродственный / unrelated — 8 родственный / related — 3 гапло / haplo — 10	неродственный / unrelated — 1 родственный / related — 0 гапло / haplo — 3
Активное заболевание / Active disease (n = 26)	неродственный / unrelated — 4 родственный / related — 2 гапло / haplo — 13	неродственный / unrelated — 2 родственный / related — 0 гапло / haplo — 5

ОВ статистически значимо отличалась у больных с ранними и поздними рецидивами:  $0,41 \pm 0,08$  (смерть 20 из 36 больных) и  $0,66 \pm 0,09$  (смерть 8 из 26 больных) соответственно ( $p = 0,013$ ) (табл. 3).

Анализ алло-ТГСК

Всего 51 (82 %) из 62 больных с рецидивом ОМЛ получил алло-ТГСК: 40 — первую алло-ТГСК (в ПР2 — 21, в статусе «активного заболевания» — 19 больных) и 11 — повторную алло-ТГСК (в ПР2 — 4, в статусе «активного заболевания» — 7). Тип донора представлен в таблице 4. Общая схема больных, получивших ТГСК при рецидиве ОМЛ, представлена на рисунке 4. Из 26 больных, которые получили алло-ТГСК в статусе «активного заболевания», в аплазии после блока на момент начала кондиционирования были 19 больных (у 1 — была аплазия костного мозга, но имелась

и спленомегалия), у 6 были бластные клетки в костном мозге, из них у 2 больных дополнительно были бластные клетки в периферической крови, у 1 больного — бластные клетки в периферической крови и наличие экстрамедуллярного поражения, у 1 больного был обнаружен транскрипт (инверсия 16) и спленомегалия. Все больные были разделены на две группы: больные в группе 1 не получили алло-ТГСК в ПР1, в группе 2 — получили алло-ТГСК в ПР1.

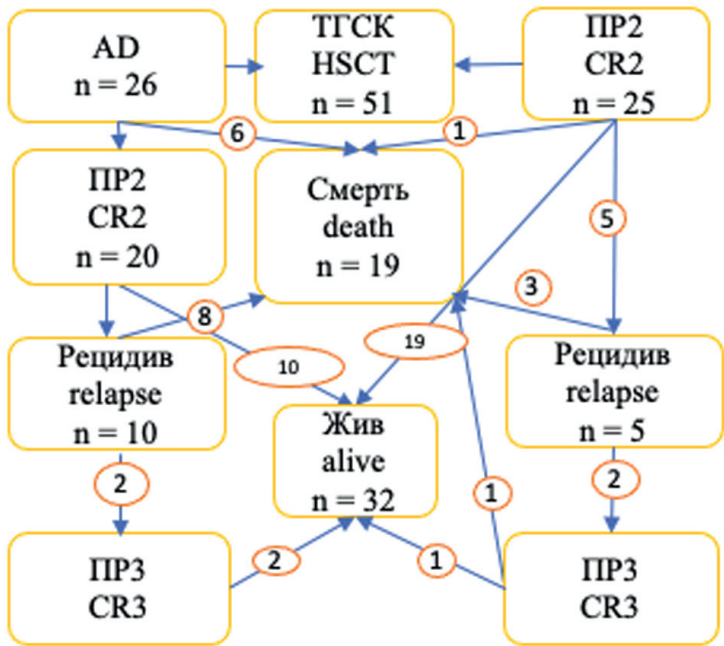
Результаты ТГСК в группе 1

Не получили алло-ТГСК в ПР1 46 (74 %) из 62 больных (алло-ТГСК была не предусмотрена протоколом у 37 больных, 9 — не успели получить алло-ТГСК в связи с ранним рецидивом). В последующем 40/46 (87 %) получили первую алло-ТГСК, из них в статусе ПР2 — 20, в статусе «активного заболевания» — 20 больных. Шесть больных не получили алло-ТГСК: ожидает на момент анализа данных — 1, отказ родителей — 1, умерли в аплазии после химиотерапии — 2, прогрессия ОМЛ — 2.

ОВ больных в группе 1 составила  $0,62 \pm 0,07$ , умерли 16 из 46 больных. ОВ больных группы 1 в зависимости от статуса ОМЛ на момент проведения алло-ТГСК представлена на рисунке 5.

Результаты алло-ТГСК в группе 2

У 16 (26 %) из 62 больных рецидив развился после алло-ТГСК, проведенной в ПР1. У 8 больных рецидив был ранним (время от момента алло-ТГСК до рецидива составило от 1 до 6 мес.). Несмотря на попытки достижения ПР2 у 7 больных (химиотерапия — 5, повторная алло-ТГСК — 3, введение донорских лимфоцитов с отменой иммуносупрессии — 1), все они умерли (3 больных достигли ПР2, но затем у них развился рецидив). У 8 больных рецидив был поздним. Интервал от алло-ТГСК до развития рецидива составил от 3 до 33 мес. Все больные этой группы получили противорецидивную терапию, 6 (75 %) из них достигли ПР2. Семь больных (6 — в ПР2 и 1 — в состоянии «активного заболевания») получили повторную алло-ТГСК. Трое больных из группы 2 живы в ПР2, 5 умерли (4 — от прогрессии, 1 — в ПР2 от осложнений кон-



**Рисунок 4.** Блок-схема для реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (AD — активное заболевание; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия)  
**Figure 4.** Flow chart for allo-HSCT patients (AD — active disease; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; CR — complete remission)

диционирования алло-ТГСК). ОВ больных в группе 2 составила  $0,21 \pm 0,1$ , умерли 12 из 16 больных (табл. 3).

Одним из значимых факторов, влиявших на исход рецидива ОМЛ, являлся ответ на первый курс противорецидивной химиотерапии (рис. 6). Больные, достигшие ПР2 после первого блока химиотерапии, имели лучшие показатели 5-летней ОВ.

### Анализ летальности

Двадцать восемь (45 %) из 62 больных с рецидивом ОМЛ умерли: 21 (75 % всех летальных исходов) — от прогрессии ОМЛ, 5 — от инфекций в аплазии после химиотерапии или при проведении кондиционирования, 2 — во второй и более ремиссии от осложнений алло-ТГСК. Таким образом, на момент анализа данных были живы 34 (53 %) из 62 больных, из них 29 больных были в ПР2, 3 — в ПР3, 1 — до оценки статуса ремиссии, 1 больной потерян из-под наблюдения.

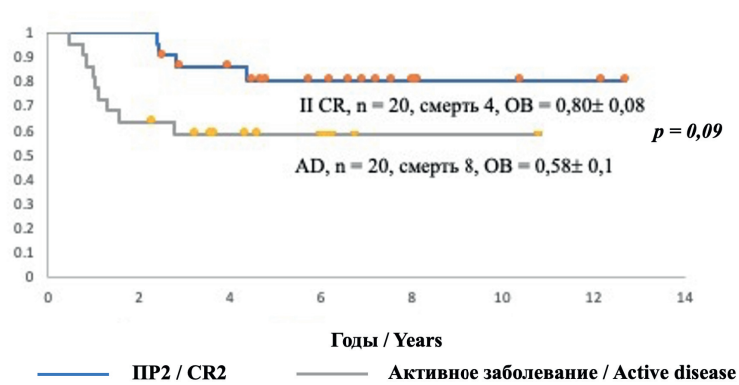
### Обсуждение

Рецидив ОМЛ, развившийся после проведения лечения, включая высокодозную химиотерапию и алло-ТГСК, является крайне неблагоприятным событием и оставляет шансы на излечение больным только при проведении противорецидивной терапии с кульминацией в виде алло-ТГСК.

В настоящее исследование было включено 62 ребенка с рецидивом ОМЛ, что составило 33 % от всех больных, у которых была достигнута ПР1 при лечении согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006» и которые подлежали оценке с точки зрения риска развития рецидива [3], что соответствует частоте развития рецидивов ОМЛ у детей по данным литературы [1, 7–11].

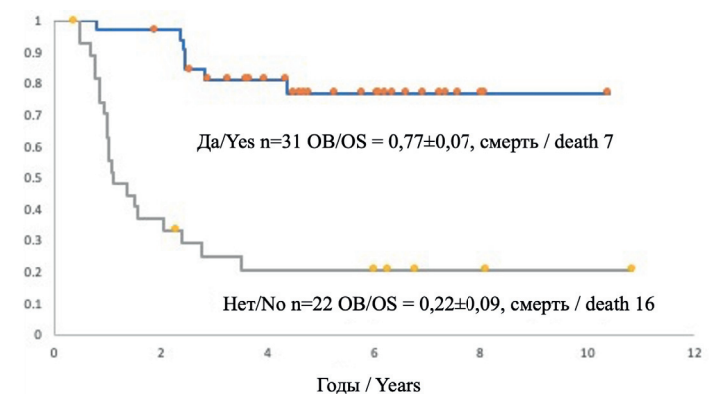
В исследовании «MRC AML-10» [9] было зарегистрировано 125 рецидивов у 359 включенных в исследование больных с ОМЛ, включая М3 вариант ОМЛ, что составило 35 %. Медиана наблюдения в данном исследовании была 6,5 года. Эти показатели сопоставимы с данными, полученными в настоящем исследовании. В исследовании BFM [10] из 1251 зарегистрированного больного рецидив развился у 379 (30 %), у 2 больных при развитии рецидива был диагностирован ОЛЛ. При анализе вероятности рецидива и немецкая (BFM), и британская (MRC) группы включали больных с острым промиелоцитарным лейкозом, риск рецидива у которых при современной терапии не превышает 10 %. Медиана возраста, минимальное преобладание мальчиков, так же как и М5 вариант ОМЛ, сроки развития рецидива в представленном исследовании соответствуют данным литературы [7, 10], хотя в японском исследовании [7] чаще встречался М2 вариант ОМЛ, что, возможно, связано с высокой частотой рецидивов в группе CBF-лейкозов у 32 (29 %) из 111 больных.

Вариант рецидива в настоящем исследовании также был сопоставим с данными других исследователей —



**Рисунок 5.** ОВ больных с рецидивом ОМЛ в зависимости от статуса ОМЛ на момент алло-ТГСК при рецидиве (больные группы 1),  $n = 40$

**Figure 5.** OS of patients with relapses of AML, depending on the status of AML at the time of HSCT with relapse (patients of group 1),  $n = 40$



**Рисунок 6.** ОВ больных с рецидивом ОМЛ в зависимости от ответа на первый курс противорецидивной терапии ( $n = 53$ ). Один ребенок не получал терапию в рецидиве, 7 — сразу получили алло-ТГСК без проведения химиотерапии, 1 — получал только трансфузии донорских лимфоцитов, без химиотерапии ( $p < 0,0001$ )

**Figure 6.** OS of patients with relapse AML depending on the response to the first course of anti-relapse therapy ( $n = 53$ ). One child did not receive therapy in relapse, 7 — immediately received allo-HSCT without chemotherapy, 1 — received only transfusions of donor lymphocytes, without chemotherapy ( $p < 0.0001$ )

наиболее часто (у 80 % больных) встречалось изолированное поражение костного мозга, комбинированный рецидив ОМЛ развился у 10 (18,6 %) больных, при этом у 6 (60 %) — комбинация «костный мозг + поражение ЦНС», и лишь у 1 больного (1,4 %) было изолированное экстрамедуллярное поражение, в то время как в группе BFM — 5,5 %, в AML 2001/01 — 3,8 % [5, 8, 9].

В настоящем исследовании не получили достоверной разницы в ОВ при сравнении групп изолированного и комбинированного рецидивов: ОВ при изолированном рецидиве составила  $0,53 \pm 0,07$ , при комбинированном —  $0,5 \pm 0,16$  ( $p = 0,5$ ).

В настоящем исследовании преобладали больные из инициально промежуточной группы риска, что обусловлено двумя факторами: 1) в промежуточную группу риска, согласно протоколу «ОМЛ-ММ-2006», относили больных с  $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$ , из 32 больных из 233 включенных в протокол рецидив зарегистрирован у 8 (25 %); 2) больным из группы промежуточного риска алло-ТГСК в ПР1 проводили толь-

ко при наличии родственного полностью совместимого донора — 14 из 106 больных. Эти данные совпадают с данными групп MRC12 [12] (34 % рецидивов — у больных стандартного риска (M3 вариант ОМЛ, inv16, t(8;21)) и 44 % — промежуточного) и LAME (29 % рецидивов с t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*) [8]. В исследовании группы BFM наблюдается обратная ситуация, с преобладанием рецидивов в группе больных изначально высокого риска — 280 из 379 рецидивов (всего в исследование включен 1251 больной) [10], что обусловлено малой долей больных, относившихся к группе высокого риска, которым алло-ТГСК была проведена в ПР1 (11,3 % суммарно, при этом 7 больных (1,8 %) получили ауто-ТГСК).

В настоящем исследовании чаще всего рецидивы встречались у больных с перестройкой гена *11q23*, t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*, также достаточно высок был процент рецидивов в группе больных с inv(16)(p13.1q22)/*CBFβ::MYH11* — у 3 больных из 10, зарегистрированных в протоколе. В группе больных с нормальным кариотипом частота рецидивов в настоящем исследовании была такой же, как в группе BFM [10] (17 % vs 21 % соответственно). Однако результаты лечения больных с нормальным кариотипом остаются неудовлетворительными, ОВ в этой группе составила 46 % (5 из 11 больных умерли от прогрессии ОМЛ, и 1 больной умер от инфекционных осложнений в состоянии аплазии кроветворения после проведенной алло-ТГСК).

Для больных с CBF-лейкозами результаты ОВ после развития рецидива сопоставимы с результатами терапии первичных больных. ОВ больных с CBF-лейкозами были лучше, чем ОВ для больных промежуточной группы риска (рис. 3В), что также соответствует данным международного исследования [4].

Основная часть (74 %) больных с рецидивом ОМЛ получила интенсивную химиотерапию с последующей алло-ТГСК, согласно концепции протокола «AML 2001/01 REZ» — курс «FLA» с антрациклином, при до-

стижении ПР2 — курс «FLA» с последующей алло-ТГСК [5].

Всего из 53 больных, получивших химиотерапию для индукции второй ремиссии, достигли ПР2 30 (57 %) человек, еще у 16 (30 %) ремиссия была достигнута после проведения алло-ТГСК в фазе «активного заболевания». Суммарно ПР2 была достигнута у 47 больных, что составило 77 %. Достижение ПР2 после первого блока противорецидивной химиотерапии и длительность ПР1 (больше или меньше 1 года) являлись наиболее важными факторами, влиявшими на прогноз заболевания, что подтверждено в ряде работ [8, 10, 13–15]. В настоящем исследовании эти данные также были подтверждены — ОВ больных, достигших ПР2 после первого курса химиотерапии, статистически достоверно была лучше у больных, не ответивших на первый курс терапии (рис. 6). Однако даже для этой группы больных есть шанс достигнуть ремиссии ОМЛ и выздороветь после проведения алло-ТГСК.

В настоящем исследовании также подтвердили, что ранние рецидивы имеют худший прогноз по сравнению с поздними рецидивами (табл. 3). Не получили различий при сравнении результатов ОВ для групп промежуточного риска (за вычетом t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*) и высокого риска (рис. 3).

Хотя применение ТГСК в качестве консолидации первой ПР значительно ухудшало прогноз больных с рецидивом ОМЛ (табл. 3, сравнение групп 1 и 2), что связано с рефрактерным течением рецидива после алло-ТГСК у большинства больных, ОВ составила 20 % при проведении повторной алло-ТГСК, что дает основание полагать, что некоторые больные могут быть спасены при проведении повторной алло-ТГСК. Это согласуется с данными современных исследований [13, 14]. В настоящем исследовании ухудшающими факторами были: M7 вариант ОМЛ, сложный кариотип, реарранжировки *ETV6* и ранний рецидив ОМЛ (табл. 2). Достижение ПР2 и ОВ больных с реци-

**Таблица 5.** Результаты терапии рецидивов ОМЛ по результатам различных исследовательских групп

**Table 5.** The results of AML relapse therapy according to the results of various research groups

Исследовательская группа Research group	Число больных с рецидивом ОМЛ Number of patients with relapse of AML	Достигли ПР2, % Achieved CR2, %	5-летняя ОВ* 5-year OS*	Ссылка Reference
ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	62	77 %	52 %	[3]
MRC	125	48,8 %	24 %	[9]
LAME	106	71 %	33 %	[8]
NORHO	146	66 %	34 %	[3]
St. Jude	60	65 %	23 %	[13]
AML-05R study	111	60,4 %	36,1 %	[7]
BFM	379	63,2 %	23 %	[10]

Примечание. \* — для больных с рецидивом ОМЛ.

Note. \* — for patients with AML relapse.



дивом ОМЛ в различных исследовательских группах представлено в таблице 5.

По всем показателям, главным из которых является долгосрочная ОВ (77 %), результаты лечения по протоколу «ОМЛ-ММ-2006» не уступает результатам международных исследований терапии рецидивов ОМЛ и, учитывая специфику больных с рецидивом ОМЛ, его одноцентровый характер ничуть не умаляет значения достигнутых результатов. Обнадеживающие ре-

зультаты получены при анализе статуса заболевания на момент проведения алло-ТГСК. ОВ для больных, которым алло-ТГСК выполнена в «активном заболевании», составила 58 %. Ни один ребенок с рецидивом ОМЛ не должен считаться кандидатом на паллиативную терапию, поскольку с помощью интенсивной химиотерапии и алло-ТГСК можно вылечить около 50 % больных, включая тех, у кого рецидив развился после проведения алло-ТГСК в ПР1.

## Литература

1. Campana D., Pui C.H. Childhood leukemia. In: Abeloff's Clinical Oncology: 5th ed. Saunders; 2013.
2. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. 2018; 32(10): 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7.
3. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В. 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.
4. Kaspers G.J.L., Zimmermann M., Reinhardt D., et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group. *J Clin Oncol*. 2013; 31(5): 599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384.
5. Creutzig U., Zimmermann M., Dworzak M.N., et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of the international study relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 2014; 99(9): 1472–8. DOI: 10.3324/haematol.2014.104182.
6. Klein K., Beverloo H.B., Zimmermann M., et al. Prognostic significance of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study of the Relapsed AML 2001/01 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(1): e29341. DOI: 10.1002/pbc.29341.
7. Moritake H., Tanaka S., Miyamura T., et al. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(1): e28736. DOI: 10.1002/pbc.28736.
8. Aladjidi N., Auvrignon A., Leblanc T., et al. Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucémie Aiguë Myéloïde Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4377–85. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.066.
9. Webb D.K.H., Wheatley K., Harrison G., et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. *Leukemia*. 1999; 13(1): 25–31. DOI: 10.1038/sj.leu.2401254.
10. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M., et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: Results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2010; 24(8): 1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127.
11. Nakayama H., Tomizawa D., Tanaka S., et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2017; 59(10): 1046–52. DOI: 10.1111/ped.13378.
12. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., et al. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011; 155(3): 366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.

## Reference

1. Campana D., Pui C.H. Childhood leukemia. In: Abeloff's Clinical Oncology: 5th ed. Saunders; 2013.
2. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. 2018; 32(10): 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7.
3. Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Y.V., et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2022; 21(1): 20–36. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35. (In Russian).
4. Kaspers G.J.L., Zimmermann M., Reinhardt D., et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group. *J Clin Oncol*. 2013; 31(5): 599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384.
5. Creutzig U., Zimmermann M., Dworzak M.N., et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of the international study relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 2014; 99(9): 1472–8. DOI: 10.3324/haematol.2014.104182.
6. Klein K., Beverloo H.B., Zimmermann M., et al. Prognostic significance of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study of the Relapsed AML 2001/01 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(1): e29341. DOI: 10.1002/pbc.29341.
7. Moritake H., Tanaka S., Miyamura T., et al. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(1): e28736. DOI: 10.1002/pbc.28736.
8. Aladjidi N., Auvrignon A., Leblanc T., et al. Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucémie Aiguë Myéloïde Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4377–85. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.066.
9. Webb D.K.H., Wheatley K., Harrison G., et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. *Leukemia*. 1999; 13(1): 25–31. DOI: 10.1038/sj.leu.2401254.
10. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M., et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: Results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2010; 24(8): 1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127.
11. Nakayama H., Tomizawa D., Tanaka S., et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2017; 59(10): 1046–52. DOI: 10.1111/ped.13378.
12. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., et al. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011; 155(3): 366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.



13. Rubnib J.E., Razzouk B.I., Lensing S., et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007; 109(1): 157–63. DOI: 10.1002/cncr.22385.
14. Abrahamsson J., Clausen N., Gustafsson G., et al. Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2006; 136(2): 229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06419.x.
15. Stahnke K., Boos J., Bender-Götze C., et al. Duration of first remission predicts remission rates and long-term survival in children with relapsed acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(10): 1534–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2401141.

## Информация об авторах

**Калинина Ирина Игоревна\***, кандидат медицинских наук, гематолог отделения детской гематологии/онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: burbir@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

**Венев Дмитрий Александрович**, гематолог отделения детской гематологии/онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dmitriy.venev@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

**Горонкова Ольга Владимировна**, гематолог отделения детской гематологии/онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: olga.goronkova@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

**Байдильдина Дина Дамировна**, кандидат медицинских наук, заместитель заведующего отделением, гематолог отделения детской гематологии/онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: Dina.Baydildina@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

**Воронин Кирилл Александрович**, ведущий инженер информационно-аналитического отдела (группа статистики и анализа данных), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: kirill.voronin@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

13. Rubnib J.E., Razzouk B.I., Lensing S., et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007; 109(1): 157–63. DOI: 10.1002/cncr.22385.
14. Abrahamsson J., Clausen N., Gustafsson G., et al. Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2006; 136(2): 229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06419.x.
15. Stahnke K., Boos J., Bender-Götze C., et al. Duration of first remission predicts remission rates and long-term survival in children with relapsed acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(10): 1534–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2401141.

## Information about the authors

**Irina I Kalinina\***, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: burbir@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

**Dmitriy A. Venyov**, Hematologist, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: dmitriy.venev@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

**Olga V. Goronkova**, Hematologist, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: olga.goronkova@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

**Dina D. Baydildina**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Head of the Department of Pediatric Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: Dina.Baydildina@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

**Kirill A. Voronin**, Leading Engineer of the Information and Analytical Department (Statistics and Data Analysis Group), Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: kirill.voronin@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

**Масчан Михаил Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: Michael.Maschan@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

**Масчан Алексей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научно-клинической работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 18.04.2023

Принята в печать: 19.05.2023

**Michael A. Maschan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Scientific Work, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: Michael.Maschan@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

**Alexei A. Maschan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, corresponding member of the RAS, Deputy Director, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

**\* Corresponding author**

Received 18.04.2023

Accepted 19.05.2023