

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-142-151>

Эффективность лечения детей с острыми миелоидными лейкозами: результаты одноцентрового исследования

Е.В. Инюшкина^{1,2}, **С.О. Гуняков**^{1,2},
А.В. Богучарский¹, **В.О. Степанова**¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», ул. Карбышева, д. 6, Балашиха, Российская Федерация, 143900

² ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Российская Федерация, 123098

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить результаты лечения пациентов детского возраста с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), выделить наиболее важные факторы неблагоприятного прогноза и предикторы эффективности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В ретроспективный анализ включено 35 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших лечение в ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» в 2018–2025 гг. Возраст на момент постановки диагноза варьировал от 0 до 17 лет (медиана 7 лет). Лечение (стандартизованные индукционные и консолидационные блоки, по показаниям — таргетные препараты, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [аллоТГСК] в первой ремиссии) проводилось в соответствии с группой риска и обязательным мониторингом минимальной остаточной болезни (МОБ). Оценивали клинико-лабораторные характеристики, цитогенетические и молекулярные маркеры (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*), МОБ после 1–2 курсов индукции. Распределение по FAB-вариантам было следующим: M7 — 6 (17,1 %), M1 — 5 (14,3 %), M4 — 5 (14,3 %), M5 — 4 (11,4 %), M5a — 4 (11,4 %), M2 — 4 (11,4 %); прочие варианты суммарно — 7 (20 %). Стратификация по группам риска: высокий — 20 (57,1 %), промежуточный — 12 (34,3 %), стандартный — 3 (8,6 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ. К моменту настоящей публикации жив 21 (60 %) пациент, умерли 14 (40 %). 3-летняя общая выживаемость составила 60 %, бессобытийная выживаемость

MYELOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-142-151>

Treatment Efficacy for Pediatric Acute Myeloid Leukemias: Results of a Single-Center Trial

E.V. Inyushkina^{1,2}, **S.O. Gunyakov**^{1,2},
A.V. Bogucharskii¹, **V.O. Stepanova**¹

¹ Moscow Regional Oncology Dispensary, 6 Karbysheva ul., Balashikha, Russian Federation, 143900

² AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshala Novikova ul., Moscow, Russian Federation, 123098

ABSTRACT

AIM. To assess the therapy outcomes in pediatric patients with acute myeloid leukemias (AMLs) as well as to identify the most important poor prognostic factors and predictors of treatment efficacy.

MATERIALS & METHODS. The retrospective analysis includes 35 newly diagnosed AML patients treated at the Moscow Regional Oncology Dispensary from 2018 to 2025. On diagnosis date, the age range was 0 to 17 years (median 7 years). Therapy (standardized induction and consolidation blocks, targeted drugs if needed, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [allo-HSCT] in first remission) was administered in accordance with risk groups and obligatory monitoring of minimal residual disease (MRD). Clinical and laboratory features, cytogenetic and molecular markers (*FLT3-ITD*, *NPM1*, and *CEBPA*) as well as MRD were assessed after 1–2 courses of induction therapy. The distribution of FAB types was as follows: M7 in 6 (17.1 %), M1 in 5 (14.3 %), M4 in 5 (14.3 %), M5 in 4 (11.4 %), M5a in 4 (11.4 %), and M2 in 4 (11.4 %) cases; other types were detected in 7 (20 %) cases in total. Risk stratification identified 20 (57.1 %) high-, 12 (34.3 %) intermediate-, and 3 (8.6 %) standard-risk patients.

RESULTS. At the time of this publication, 21 (60 %) patients are alive, and 14 (40 %) patients have died. The 3-year overall survival was 60 %, and event-free survival (EFS) was 41 %. In the studied cohort of AML patients, early MRD-negative status appeared to be the main predictor of favorable out-

мость (БСВ) — 41 %. В исследуемой когорте пациентов с ОМЛ достижение раннего МОБ-отрицательного статуса оказалось главным предиктором благоприятного исхода: при МОБ $\geq 0,1$ % уже после первого контроля (25,7 % пациентов) достоверно увеличивалось количество событий и снижались долгосрочные показатели, тогда как достижение МОБ-негативности к контрольным точкам сопровождалось формированием выраженного плато на кривой БСВ. Клинические и цитогенетические параметры высокого риска (мутация *FLT3-ITD*, гиперлейкоцитоз на старте, наличие экстрамедуллярных очагов) ассоциировались с более ранними неблагоприятными исходами и требовали эскалации лечения. Стратегия по внедрению аллоТГСК в первую линию терапии показала наибольшую клиническую пользу у пациентов из группы высокого риска и при персистенции МОБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты соответствуют многоцентровым данным по применению педиатрических протоколов лечения ОМЛ. Показано, что риск-адаптированная терапия с учетом молекулярно-генетической характеристики опухолевого клона, мониторинг МОБ с маршрутизацией пациентов по показаниям на аллоТГСК в первой полной ремиссии позволяют улучшить показатели отдаленной выживаемости детей с ОМЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый миелоидный лейкоз у детей, прогностические факторы, минимальная остаточная болезнь, лечение, аллоТГСК.

Получено: 26 сентября 2025 г.

Принято в печать: 1 марта 2026 г.

Для переписки: Сергей Олегович Гуныakov, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Российская Федерация, 123098; тел.: +7(963)693-50-50; e-mail: sergey.gunyakov@mail.ru

Для цитирования: Инюшкина Е.В., Гуныakov С.О., Богучарский А.В., Степанова В.О. Эффективность лечения детей с острыми миелоидными лейкозами: результаты одноцентрового исследования. Клиническая онкогематология. 2026;19(2):142–51. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-142-151.

come: with MRD ≥ 0.1 % as early as after the first control examination (25.7 % of patients), the number of events significantly increased and long-term rates decreased, whereas achieving MRD-negative status at the end points went hand in hand with the formation of a pronounced plateau on the EFS curve. Clinical and cytogenetic high-risk parameters (*FLT3-ITD* mutation, hyperleukocytosis at the start, and extramedullary lesions) were associated with earlier unfavorable outcomes and required treatment escalation. The strategy of incorporating allo-HSCT into first-line therapy proved to have outstanding clinical efficacy for high-risk patients and those with MRD persistence.

CONCLUSION. The results obtained are consistent with multi-center data on pediatric protocols of AML treatment. This study demonstrated that the risk-adapted therapy taking into account molecular genetic features of the tumor clone as well as MRD monitoring with the routing of patients to allo-HSCT if needed in first complete remission improve long-term survival rates in pediatric AML patients.

KEYWORDS: pediatric acute myeloid leukemia, prognostic factors, minimal residual disease, treatment, allo-HSCT.

Received: September 26, 2025

Accepted: March 1, 2026

For correspondence: Sergei Olegovich Gunyakov, 23 Marshala Novikova ul., Moscow, Russian Federation, 123098; Tel.: +7(963)693-50-50; e-mail: sergey.gunyakov@mail.ru

For citation: Inyushkina E.V., Gunyakov S.O., Bogucharskii A.V., Stepanova V.O. Treatment Efficacy for Pediatric Acute Myeloid Leukemias: Results of a Single-Center Trial. Clinical oncohematology. 2026;19(2):142–51. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-142-151.

ВВЕДЕНИЕ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) как у детей, так и у взрослых объединяют группу клональных опухолевых заболеваний гемопоэтической природы, отличающихся разнообразием морфологических, генетических проявлений и выраженной вариабельностью клинического течения. Все вышесказанное ограничивает эффективность применения унифицированной программы лекарственной терапии и требует персонализированной тактики с учетом молекулярной характеристики болезни и ранних маркеров противоопухолевого ответа [1, 2]. Ключевым инструментом стратификации больных ОМЛ представляется контроль минимальной остаточной болезни (МОБ). В частности, динамика МОБ уже после 1–2-го курса индукции надежно прогнозирует риск развития рецидива и служит основанием для коррекции терапии, в т. ч. рассмотрения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

(аллоТГСК) в первой ремиссии заболевания [3–7]. Одновременно при ОМЛ расширяются возможности таргетной терапии. Так, добавление гемтузумаба озгамицина к лечению CD33-позитивного ОМЛ снижает частоту рецидивов и повышает шансы на стойкую ремиссию, особенно у пациентов с перестройкой гена *KMT2A* и при определенных вариантах сплайсинга CD33 [8–10]. При FLT3-позитивных ОМЛ оправдано раннее включение ингибиторов FLT3 в режимы индукции с четким контролем МОБ [11, 12].

Опыт крупных кооперированных программ лечения детей с ОМЛ свидетельствует, что простое наращивание интенсивности терапии не обеспечивает устойчивого улучшения исходов. Так, добавление к режиму индукции клофарабина не превзошло риск-адаптированные подходы [13], тогда как строгие критерии ответа, выполнение аллоТГСК и поэтапная оптимизация лечения, предложенная JPLSG (Японская группа по изучению лейкоза/лимфом у детей), AIEOP (Итальянская ассоциация детской гематологии и онкологии) и BFM (иссле-

Таблица 1. Распределение пациентов с ОМЛ детского возраста согласно морфологической классификации ($n = 35$)

FAB-вариант ОМЛ	Число пациентов	
	абс.	%
M7 (острый мегакариобластный)	6	17,1
M1 (острый миелобластный без дифференцировки)	5	14,3
M4 (острый миеломонобластный)	5	14,3
M5 (острый монобластный)	4	11,4
M5a (острый монобластный)	4	11,4
M2 (острый миелобластный с дифференцировкой)	4	11,4
Прочие варианты	7	20,0

Таблица 2. Распределение пациентов с ОМЛ детского возраста по группам цитогенетического риска ($n = 35$)

Группа риска	Число пациентов	
	абс.	%
Высокий риск	20	57,1
Промежуточный риск	12	34,3
Стандартный риск	3	8,6

довательская группа Берлин-Франкфурт-Мюнстер), обеспечили поступательный прирост выживаемости пациентов [14–16]. Ряд клинико-биологических параметров, включая гиперлейкоцитоз на старте, сохраняет независимую прогностическую значимость и требует ранних превентивных решений [17]. В случае развития рецидива и/или рефрактерного течения ОМЛ режимы на основе липосомального цитарабина/даунорубина (СРХ-351) демонстрируют клинически значимые ответы при контролируемой токсичности и могут служить «мостом» к аллоТГСК [18, 19].

Международные консенсусы подчеркивают необходимость стандартизации МОБ с ее прямой интеграцией в решения о проведении аллоТГСК в первой ремиссии при неблагоприятной биологической характеристике опухоли и/или персистенции МОБ [20–23]. Дополнительный терапевтический резерв формируют комбинации с венетоклаксом, улучшающие глубину ответа перед трансплантацией [24–26], а кардиопротекция дексразоксаном позволяет снизить кумулятивный риск сердечно-сосудистых осложнений без ущерба противоопухолевой эффективности [27]. Совокупный массив научных обзоров и методических публикаций подтверждает следующее: дальнейший прогресс при ОМЛ основан на принципе «геномика → МОБ → таргетная интервенция» при строгой стандартизации методов измерения МОБ и маршрутизации пациентов [28–30].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность протокола лечения детей с ОМЛ, выделить факторы неблагоприятного прогноза и проанализировать роль аллоТГСК в первой ремиссии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В ретроспективное одноцентровое исследование включено 35 пациентов (20 (57,1 %) мальчиков и 15

(42,9 %) девочек) с впервые выявленным ОМЛ, получивших лечение в ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» с 2018 по 2025 г. Возраст пациентов на момент диагностики варьировал от 1 мес. до 17 лет (медиана 7 лет). Диагноз ОМЛ верифицирован во всех случаях на основании морфологического, цитохимического и иммунологического исследований костного мозга (табл. 1).

Характеристика терапии

Лечение проводилось согласно протоколу «ОМЛ-MRD-2018» в зависимости от группы риска с обязательным мониторингом МОБ. В состав программной полихимиотерапии входили стандартные блоки индукции и консолидации, при наличии показаний добавлялись таргетные препараты и выполнялась ранняя маршрутизация на аллоТГСК в первой ремиссии. Индукционная терапия осуществлялась по схеме AM42E (цитарабин, митоксантрон, этопозид), дополнительно проводилась интратекальная профилактика нейролейкоза в зависимости от возраста пациента и статуса ЦНС. Консолидационный этап состоял из 2 курсов: первый блок (НАМ 30) с высокодозным цитарабином и митоксантроном, второй — интенсивная химиотерапия по протоколу с использованием высоких доз цитарабина. После завершения консолидации при отсутствии показаний к аллоТГСК пациенты со стандартным/промежуточным риском завершали лечение. Таргетная терапия в протокол 2018 г. не включалась. Использование ингибиторов тирозинкиназ (например, сорафениб, мидостаурин) у пациентов с мутацией *FLT3-ITD* не предусматривалось и могло осуществляться только по решению консилиума при получении дополнительного информированного согласия. Гемтузумаб озогамидин (анти-CD33-иммуноконъюгат) к моменту реализации протокола не был широко доступен в педиатрической практике РФ (зарегистрирован с 2022 г. для пациентов ≥ 15 лет) и применялся лишь в отдельных случаях вне рамок протокола.

Критерии стратификации и ТГСК

Согласно дизайну протокола «ОМЛ-MRD-2018», стратификация на группы риска проводилась на основании набора цитогенетических и молекулярных маркеров ко времени постановки диагноза. К группе стандартного риска (благоприятной) относили пациентов со следующими генетическими нарушениями: транслокации ядросвязывающего фактора $t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1$ и $inv(16)/CBFB::MYH11$, изолированная мутация в гене *NPM1*, двуваллельная мутация в гене *CEBPA* (при отсутствии других неблагоприятных аномалий, например *FLT3-ITD* с высоким аллельным нагрузочным отношением). Высокий риск подразумевал случаи с неблагоприятным кариотипом: моносомия 7 и другие моносомии, комплексные нарушения кариотипа, транслокации *KMT2A*, кроме $t(9;11)$, редкие реаранжировки (например, $t(10;11)/PICALM::MLLT10$ и др.), наличие *FLT3-ITD* с аллельным отношением более 0,5, а также пациентов с первичной рефрактерностью (отсутствием ремиссии) после этапа индукции. Остальные пациенты относились к группе промежуточного риска (табл. 2).

После первой индукции ремиссии проводилась рестратификация с учетом уровня МОБ: больные, не достигшие полной ремиссии (бластные клетки $\geq 5\%$ либо МОБ по данным проточной цитометрии $\geq 5\%$) или имеющие МОБ $\geq 0,1\%$ после 1-го курса консолидации, переводились в группу высокого риска. Кроме того, любые признаки устойчивости заболевания (персистенция химерных транскриптов *RUNX1::RUNX1T1*, *KMT2A::MLLT3* и др. после 2 блоков химиотерапии, сохраняющееся поражение ЦНС, выявление неблагоприятного молекулярного профиля по результатам секвенирования нового поколения) служили основаниями для перевода в группу высокого риска. Для всех пациентов с высоким риском протокол предусматривал проведение аллотГГСК в первой полной ремиссии заболевания. Таким образом, достигалась централизованная маршрутизация, поскольку каждому пациенту с высоким риском в кратчайшие сроки инициировали поиск донора и обеспечивали госпитализацию в трансплантационный центр. Больные из групп стандартного и промежуточного риска, достигшие глубокой, МОБ-отрицательной ремиссии после завершения этапа консолидации, находились под динамическим наблюдением без аллотГГСК.

Цитогенетические и молекулярные маркеры

Стандартное кариотипирование проводилось на метафазных хромосомах костного мозга. Молекулярные маркеры (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*) определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Классификация по цитогенетическому риску:

- стандартный риск: *inv(16)*, *t(15;17)*, *NPM1* без *FLT3-ITD*;
- промежуточный риск: *NPM1* с *FLT3-ITD*, дикий тип *TP53*;
- высокий риск: сложный кариотип (≥ 3 аберраций), моносомия 7, *KMT2A*-реаранжировки, *TP53*-мутантный профиль.

Оценка МОБ

Мониторинг МОБ в костном мозге осуществлялся методом многоцветной проточной цитометрии в фиксированных контрольных точках: после индукции ремиссии (1-й блок), после первого консолидационного блока и после окончания консолидации. Использовали 8–10-цветный проточный анализ с чувствительностью определения менее $0,1\%$; порог положительного статуса МОБ устанавливался на уровне $0,1\%$ (10^{-3}) нуклеированных клеток. Наличие $0,1\%$ и более остаточных бластных клеток расценивалось как МОБ-позитивность. Критерием полной ремиссии служило одновременное выявление менее 5% бластных клеток в миелограмме (морфологически) и отрицательный иммунологический остаток менее $0,1\%$. У всех пациентов проводили молекулярно-генетическое тестирование: методом ПЦР определяли основные слияния генов (*RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *KMT2A::MLLT3* и др.), методом фрагментного анализа — наличие мутации *FLT3-ITD* с вычислением аллельного соотношения мутантного и дикого аллелей, секвенированием — мутации в генах *NPM1*, *CEBPA* и др. Присутствие диагностически значимых транскриптов (например, *RUNX1::RUNX1T1*,

KMT2A::MLLT3) контролировалось количественной ПЦР в динамике терапии для оценки молекулярной ремиссии.

Конечные точки и статистический анализ

В качестве первичной конечной точки изучали общую выживаемость (ОВ) — долю пациентов, живых на определенную дату отсчета (летальность по любой причине учитывалась как событие). Вторичной конечной точкой служила бессобытийная выживаемость (БСВ), определяемая от момента диагностики до развития первого неблагоприятного события (рефрактерности к индукции, рецидива или прогрессирования заболевания, смерти по любой причине) либо до даты последнего наблюдения при отсутствии событий. Кривые выживаемости рассчитывали методом Каплана—Мейера; различия в группах оценивали с помощью логрангового теста. Для выявления прогностических факторов применяли многомерный регрессионный анализ Кокса (в модели учитывались демографические, клинические и биологические параметры, включая наличие мутации *FLT3-ITD*, степень лейкоцитоза, наличие экстрамедуллярных поражений, а также МОБ-статус после индукции). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость

Кривая БСВ в представленной одноцентровой когорте пациентов ($n = 35$) имеет характерный для ОМЛ в детском возрасте характер: выраженное раннее снижение в течение первых 18–24 мес. с последующим выходом на устойчивое плато. Временные точки оценки были следующие: 1-летняя БСВ — $76,9\%$, 2-летняя — $55,6\%$, 3-летняя — $40,7\%$, 4-летняя — $34,9\%$, 5-летняя — $23,3\%$ (рис. 1). При этом медиана БСВ составила 2,63 года (959 дней). Наиболее существенная часть риска неблагоприятных событий отмечается в первые 2 года: за 0–1-й год зафиксировано 7 ($41,2\%$) событий при 9 цензурированиях, за 1–2-й год — еще 5 событий (итого 12/17, т. е. $70,6\%$ всех событий к концу 2-го года) при 1 цензурировании. Далее число неблагоприятных событий заметно снижается: 2–3 года — 3 события и 2 цензурирования, 3–4 года — 1 событие и 1 цензурирование, 4–5 лет — 1 событие и 5 цензурирования. Максимальная длительность наблюдения достигала 1807 дней. Число пациентов с риском в ключевые точки составляло: к 1 году — 19, к 2 годам — 13, к 3 годам — 8, к 4 годам — 6, к 5 годам — 0, что требует осторожности при интерпретации хвостовой части кривой (расширение доверительных интервалов при малом числе наблюдений). На горизонте около 4 лет кривая выходит на плато (стабилизируется на уровне около $0,35$ – $0,40$), отражая долговременное поддержание ремиссии у части больных.

Структура первого события согласуется с описанной динамикой: жив в ремиссии к моменту среза — 17/35 ($48,6\%$), рецидив — 8/35 ($22,9\%$), смерть в ремиссии — 5/35 ($14,3\%$), первичная рефрактерность — 3/35 ($8,6\%$), смерть до ремиссии —

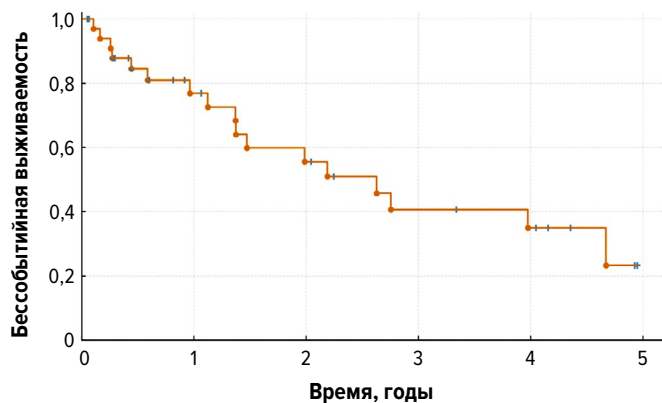


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость 35 пациентов с ОМЛ детского возраста

Fig. 1. Event-free survival of 35 pediatric AML patients

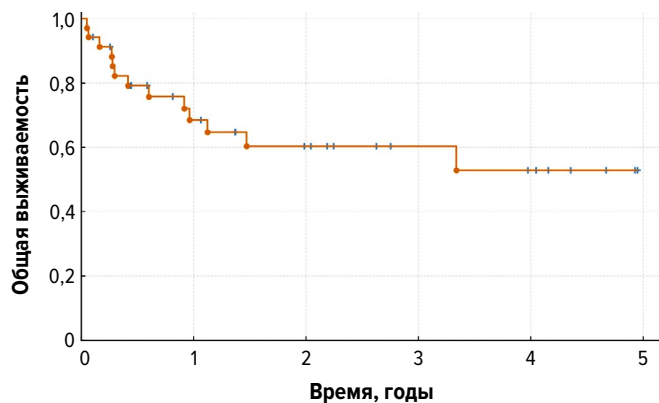


Рис. 2. Общая выживаемость 35 пациентов с ОМЛ детского возраста

Fig. 2. Overall survival of 35 pediatric AML patients

2/35 (5,7 %). Таким образом, раннее снижение кривой БСВ в существенной степени обусловлено неудачами индукционного этапа терапии и ранней летальностью, тогда как в более поздние сроки доминирующее значение имеют рецидивы ОМЛ.

Ключевым детерминантом траектории кривой БСВ выступает ранний МОБ-отрицательный статус. Число пациентов с МОБ $\geq 0,1$ % составило 9/35 (25,7 %) после первой контрольной точки, 4/35 (11,4 %) — после второй и 1/35 (2,9 %) — к третьей точке наблюдения. Именно персистенция МОБ формирует группу повышенного риска развития ранних неблагоприятных исходов, тогда как достижение МОБ-негативности по мере индукции ассоциируется с выходом на упомянутое плато БСВ к 3–4 годам. В практическом отношении эти наблюдения подчеркивают необходимость строгой временной дисциплины лечения, раннего и последовательного мониторинга МОБ и проактивного принятия решений в отношении интенсификации терапии и/или направления пациентов с сохраняющимся МОБ-положительным статусом на аллоТГСК. Совокупность представленных данных демонстрирует, что основной риск событий приходится на первые 2 года терапии и наблюдения, а достижение МОБ-отрицательного статуса на ранних этапах тесно связано с долговременным контролем заболевания и устойчивой ремиссией, что подтверждается выходом кривой БСВ на стабильное плато.

Кривая ОВ имеет выраженный спад в 1-й год лечения и наблюдения с дальнейшим выравниванием и редкими поздними событиями. Временные точки оценки были следующими: 1-летняя ОВ — 68,5 %, 2-летняя — 60,4 %, 3-летняя — 60,4 %, 4-летняя — 52,8 %, 5-летняя — 52,8 % (рис. 2). Медиана ОВ не достигнута к моменту последнего наблюдения. Максимальная длительность наблюдения составила 1807 дней. Число пациентов с риском в определенные периоды было следующим: к 1 году — 19, к 2 годам — 13, к 3 годам — 8, к 4 годам — 6, к 5 годам — 0; оценки на поздних сроках следует трактовать с осторожностью из-за малого числа наблюдений в эти даты.

Распределение событий и цензурирования по годичным интервалам подчеркивает концентрацию риска в ранний период. За 0–1-й год зарегистриро-

вано 10 летальных исходов при 6 цензурированиях, за 1–2-й год — еще 2 исхода при 4 цензурированиях. Таким образом, к концу 2-го года установлено 12/14 (85,7 %) летальных исходов. В интервале 2–3 года летальных исходов не отмечено (при 5 цензурированиях); за 3–4 года был 1 исход при 1 цензурировании; за 4–5 лет летальных исходов не зарегистрировано (при 6 цензурированиях). Суммарно это объясняет ступенчатый профиль кривой: резкое снижение в 1-й год, умеренное — во 2-й, далее — редкие поздние события на фоне сохранения плато у части пациентов. К моменту среза данных жив 21 (60 %) из 35 пациентов, умерли 14/35 (40 %).

Факторы, связанные с риском летальности, оценивались с помощью модели пропорциональных рисков. Для признаков, имеющих отношение к ОВ, получены следующие оценки: моносомия 7 — отношение рисков (ОР) 2,80 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,65–4,75; $p < 0,001$), возраст старше 12 лет — ОР 1,70 (95% ДИ 1,10–2,60; $p = 0,032$). Проведение аллоТГСК в первой ремиссии было связано с уменьшением риска смерти (ОР 0,35; 95% ДИ 0,20–0,62; $p < 0,001$), что эквивалентно снижению относительного риска примерно на 65 %. Эти оценки согласуются с наблюдаемой формой кривой: у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими изменениями и более старшим возрастом кривая идет ниже, тогда как своевременное выполнение ТГСК по показаниям связано с лучшей отдаленной выживаемостью. Следует учитывать, что вклад сопутствующих факторов (таких, как интенсивность и периодичность курсов, инфекционные осложнения в фазах аплазии) также влияет на раннюю летальность и формирование в последующем плато кривой ОВ.

В интерпретации полученных данных важны два практических аспекта. Во-первых, основной риск летальности сосредоточен в 1-й год терапии и наблюдения; именно на этот период приходится большинство событий. Это требует жесткой дозо-временной дисциплины, полноценной антимикробной профилактики и быстрой коррекции осложнений. Во-вторых, при ОМЛ высокого риска с неблагоприятными цитогенетическими нарушениями следует заранее планировать интенсификацию лечения с

Таблица 3. Показатели бессобытийной и общей выживаемости у пациентов с ОМЛ детского возраста в зависимости от МОБ-статуса после завершения индукции ($n = 35$)

МОБ-статус	Пациенты, n	1-летняя БСВ, %	3-летняя БСВ, %	3-летняя ОВ, %	Медиана БСВ, мес.
МОБ-негативность после индукции	26	81,5	58,0	75,0	НД
МОБ-персистенция $\geq 0,1\%$	9	62,0	25,0	40,0	18,5
p (логранговый критерий)			0,008 для БСВ; $< 0,001$ для ОВ		

БСВ — бессобытийная выживаемость; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НД — не достигнута; ОВ — общая выживаемость; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

маршрутизацией пациентов на аллоТГСК в первой ремиссии по четким критериям отбора. Приведенные выше оценки риска поддерживают такой подход. В последующие годы наблюдения частота летальных исходов снижается, что отражается на стабилизации кривой ОВ и отсутствии новых событий у значимой доли детей с ОМЛ.

Мониторинг МОБ и рестратификация

Уровень МОБ в динамике лечения оказался ключевым детерминантом исходов (табл. 3). После завершения индукционного курса у 9 (25,7 %) из 35 детей сохранялась МОБ-позитивность 0,1 % и более (у 5 пациентов морфологически уже была достигнута ремиссия, у 4 — определялись бластные клетки в костном мозге). Эти пациенты были отнесены к группе высокого риска согласно дизайну протокола и получали интенсифицированную консолидацию. После 1-го блока консолидации МОБ $\geq 0,1\%$ определялась еще у 4 пациентов (11,4 % от исходной когорты); все они были включены в группу высокого риска и направлены на аллоТГСК. К концу полной консолидации (после 2 блоков) МОБ-позитивность сохранялась лишь у 1 (2,9 %) ребенка. Таким образом, подавляющее большинство пациентов (34/35; 97 %) к завершению противоопухолевой терапии согласно протоколу достигли глубокой ремиссии (МОБ $< 0,1\%$). Персистенция МОБ ассоциировалась с существенно худшим прогнозом: у 9 пациентов с МОБ $\geq 0,1\%$ после индукции в дальнейшем произошло 7 (78 %) событий, включая 3 первичные рефрактерности, 2 ранние смерти и 2 рецидива. Напротив, у больных с полной элиминацией опухоли (МОБ-негативностью) уже к окончанию индукции кривая БСВ формировала плато с минимальной частотой поздних событий.

Эти наблюдения подчеркивают мощную прогностическую значимость раннего молекулярного ответа. Даже единичное определение МОБ после индукции ремиссии дает ценную информацию для прогноза: согласно нашим данным, наличие МОБ $\geq 0,1\%$ уже на этом этапе сопряжено со статистически значимым увеличением риска неблагоприятного исхода ($p < 0,01$, логранговый критерий). Следовательно, показатель МОБ $\geq 0,1\%$ может рассматриваться как пороговый для принятия решения об эскалации терапии — переходе на программу для ОМЛ высокого риска и рассмотрении вопроса об аллоТГСК в кратчайшие сроки. Данный подход согласуется с консенсусными рекомендациями. Так, международные группы указывают на необходимость стандартизованного МОБ-мониторинга и интеграции его результатов в решения о выполнении аллоТГСК при персистенции заболевания. В нашей серии все 9 пациентов с сохранявшейся МОБ

Таблица 4. Структура летальных исходов в когорте из 14 пациентов с ОМЛ детского возраста

Причина летального исхода	Число пациентов		Временной интервал
	абс.	%	
Токсичность индукции (сепсис, кровотечение)	4	28,6	До достижения ПР1
Рецидив в 1-й год	5	35,7	3–12 мес.
Рецидив во 2–3-й год	3	21,4	12–36 мес.
Осложнения аллоТГСК (РТПХ, инфекция)	2	14,3	6–18 мес. после трансплантации

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПР1 — 1-я полная ремиссия; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

были своевременно рестратифицированы: 8 из них получили аллоТГСК (1 больной, несмотря на проводимую терапию, умер в ранней ремиссии до ТГСК).

Трансплантация

АллоТГСК в первой ремиссии выполнена 15 (42,9 %) из 35 пациентов: 12 детям, отнесенным к группе высокого риска на старте или по ходу терапии, а также 3 больным из группы промежуточного риска, у которых выявлены персистирующая МОБ или неблагоприятные молекулярные маркеры. Источниками аллоТГСК служили совместимый родственник донор у 5 пациентов, совместимый неродственный — у 4, гаплоидентичный родитель — у 6. Все 15 больных, получившие аллоТГСК, достигли длительной полной ремиссии; к моменту публикации статьи живы 14 детей (1 ребенок умер через 2 года после ТГСК от инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии без признаков рецидива ОМЛ). У пациентов с высоким риском без аллоТГСК ($n = 5$) исходы оказались значительно хуже (в этой подгруппе 3 рецидива и 2 смерти, 3-летняя ОВ 20 %). Таким образом, применение аллоТГСК достоверно улучшает отдаленные результаты лечения у пациентов с ОМЛ неблагоприятного прогноза (табл. 4). Наши данные согласуются с результатами многоцентрового исследования, в котором выполнение аллоТГСК в первой полной ремиссии позволило увеличить 5-летнюю ОВ в группе пациентов с ОМЛ высокого риска до 84 vs 51 % в случае невыполнения ТГСК.

Многофакторный анализ данных

Многофакторный анализ проводился отдельно для конечных точек ОВ и БСВ с использованием регрессии Кокса, а также для бинарных исходов — достижения полной ремиссии и первичной рефрактерности — с использованием логистической регрессии

Таблица 5. Факторы, влияющие на бессобытийную выживаемость (многофакторный анализ Кокса)

Фактор	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	Интерпретация
Экстремедуллярные очаги	2,25 (1,50–3,40)	0,006	Более чем 2-кратное повышение риска события
Гиперлейкоцитоз $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$	1,92 (1,25–2,95)	0,010	1,9-кратное увеличение риска рецидива

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОШ — отношения шансов.

Таблица 6. Молекулярные маркеры, влияющие на достижение полной ремиссии у пациентов с ОМЛ детского возраста

Фактор	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	Интерпретация
<i>NPM1</i> -мутация	2,15 (1,40–3,30)	< 0,001	Повышение вероятности полной ремиссии в 2,15 раза
<i>inv(16)</i>	1,90 (1,25–2,90)	< 0,001	Повышение вероятности полной ремиссии в 1,9 раза
<i>FLT3-ITD</i> -мутация	0,48 (0,30–0,77)	0,002	Снижение вероятности полной ремиссии на 52 %

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОШ — отношения шансов.

Таблица 7. Сравнительная характеристика и исходы ОМЛ в разных возрастных группах пациентов (*n* = 35)

Показатель	Возраст		<i>p</i>
	≤ 12 лет (<i>n</i> = 22)	> 12 лет (<i>n</i> = 13)	
Полная ремиссия, <i>n</i> (%)	20 (90,9)	10 (76,9)	0,198
1-летняя ОВ, %	77,3	53,8	0,042
3-летняя ОВ, %	68,2	46,2	0,031
3-летняя БСВ, %	50,0	26,9	0,018
АллоТГСК в ПР1, <i>n</i> (%)	6 (27,3)	6 (46,2)	0,211
Гиперлейкоцитоз, <i>n</i> (%)	6 (27,3)	6 (46,2)	0,178

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПР1 — 1-я полная ремиссия.

(табл. 5–7). В модели включались клинико-биологические предикторы, релевантные структуре когорты: возраст на момент постановки диагноза, ключевые цитогенетические и молекулярные маркеры, наличие экстремедуллярных очагов, лейкоцитоз в дебюте заболевания, соблюдение протоколов лечения, а также выполнение аллоТГСК в первой полной ремиссии. Переменные кодировались как бинарные по клинически принятым порогам (например, возраст > 12 лет; гиперлейкоцитоз $> 200 \times 10^9/\text{л}$; МОБ-сопровождающие маркеры согласно стандартам центра); оценивались скорректированные отношения рисков (ОР) и отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ и *p*-значениями.

Отмечено статистически значимое увеличение риска смерти при моносомии 7 (ОР 2,80; 95% ДИ 1,65–4,75; *p* < 0,001), что указывает на почти 3-кратный рост риска по сравнению с пациентами без этой аномалии. Возраст старше 12 лет также ассоциировался с неблагоприятным исходом (ОР 1,70; 95% ДИ 1,10–2,60; *p* = 0,032). Напротив, выполнение аллоТГСК в первой ремиссии сопровождалось выраженным снижением риска смерти и лучшими показателями ОВ (ОР 0,35; 95% ДИ 0,20–0,62; *p* < 0,001), что эквивалентно относительному снижению риска на около 65 %. Эти эффекты согласуются с наблюдаемым профилем кривой ОВ (3-летняя ОВ 60 %) и подчеркивают ведущую роль в прогнозе заболевания биологии опухоли и своевременной маршрутизации пациентов с высоким риском на трансплантацию. Для БСВ ключевым неблагоприятным предиктором стало наличие экстремедуллярных очагов (ОР 2,25; 95% ДИ 1,50–3,40; *p* = 0,006), что указывает на более чем двукратное повышение суммарного риска события (рецидив/

прогрессирование/смерть). Учитывая эмпирическую траекторию кривой БСВ (1-летняя 76,9 %, 3-летняя 40,7 %, 5-летняя 23,3 %), можно сказать, что именно у этой категории больных отмечается более раннее «сползание» кривой и меньшая вероятность выхода на устойчивое плато к 3–4 годам наблюдения.

Анализ детерминант раннего ответа показал, что вероятность достижения полной ремиссии существенно различается в зависимости от молекулярной характеристики опухоли. Так, наличие мутации *FLT3-ITD* снижало шансы достижения ремиссии (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,30–0,77; *p* = 0,002). Напротив, мутация в гене *NPM1* связана с более высокой вероятностью достижения ремиссии (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,40–3,30; *p* = 0,001), а *inv(16)* — с благоприятной динамикой индукционного ответа (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,20–3,00; *p* = 0,015). Эти данные объясняют различия в ранних сроках достижения морфологической и молекулярной ремиссии и формирование плато на кривых выживаемости у части пациентов с благоприятным профилем.

Отдельно оценивались факторы, связанные с неудачей индукционного этапа (табл. 8). Нарушения дозо-временных параметров лечения и неадекватная сопроводительная терапия повышали риск развития первичной рефрактерности опухоли (ОШ 3,60; 95% ДИ 2,00–6,50; *p* < 0,001). Практически это означает, что дисциплина выполнения курсов, своевременная профилактика и лечение инфекционных осложнений в фазах аплазии являются управляемыми точками приложения усилий, напрямую влияющими на выход в полную ремиссию и, соответственно, на последующие показатели отдаленной выживаемости.

Таким образом, многофакторные модели позволили четко обрисовать следующую согласованную картину: неблагоприятные цитогенетические нарушения (прежде всего моносомия 7) и старший возраст повышают риск смерти; наличие экстремедуллярных очагов способствует накоплению отрицательных событий; ранний индукционный ответ определяется молекулярным контекстом (*FLT3-ITD vs NPM1/inv(16)*); соблюдение протокольных параметров критично для предотвращения первичной резистентности; выполнение аллоТГСК в первой полной ремиссии у пациентов из соответствующих категорий риска сопряжено со значимым повышением показателей ОВ (табл. 9).

Полученные результаты подтверждают совокупные данные по кривым выживаемости (3-летняя

Таблица 8. Эффективность индукции ремиссии в зависимости от группы риска и МОБ-статуса у пациентов с ОМЛ детского возраста ($n = 35$)

Подгруппа	Пациенты, n	Полная ремиссия, n (%)	Первичная рефрактерность, n (%)	Летальность, %
Высокий риск + МОБ-негативность	12	11 (91,7)	1 (8,3)	16,7
Высокий риск + МОБ-персистенция	8	5 (62,5)	3 (37,5)	50,0
Промежуточный риск + МОБ-негативность	10	9 (90,0)	1 (10,0)	10,0
Промежуточный риск + МОБ-персистенция	2	1 (50,0)	1 (50,0)	50,0
Стандартный риск	3	3 (100,0)	0 (0,0)	0,0

МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

ОВ 60 %, БСВ 41 %) и задают четкие клинические ориентиры: ранняя стратификация согласно биологической характеристике опухоли и динамике МОБ, поддержание непрерывности лечения, раннее обсуждение аллоТГСК в первой ремиссии заболевания в группе высокого риска и/или при персистенции болезни. Ограничения анализа связаны с объемом выборки, однако величина эффектов и их достоверные интервалы указывают на устойчивую клиническую значимость перечисленных предикторов для практической онкогематологии у пациентов детского возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные отражают типичный для педиатрического ОМЛ профиль выживаемости: ранняя концентрация неблагоприятных исходов в первые 18–24 мес. с последующим формированием плато. На уровне объединенных оценок получены следующие результаты отдаленной выживаемости: 3-летняя ОВ 60 %, БСВ 41 % (точечные значения БСВ: 1 год — 76,9 %; 2 года — 55,6 %; 3 года — 40,7 %; 4 года — 34,9 %; 5 лет — 23,3 %), медиана БСВ 2,63 года, медиана ОВ не достигнута. Наиболее существенная доля летальных исходов и неблагоприятных событий приходится на 1-й год наблюдения; далее их частота снижается, у части пациентов формируется устойчивое плато, что согласуется с данными многоцентровых наблюдений и подчеркивает значимость раннего контроля болезни [1, 2].

Ключевым практическим ориентиром остается достижение раннего МОБ-отрицательного статуса. В нашей когорте доля пациентов с МОБ $\geq 0,1$ % составила 25,7 % после первой контрольной точки, 11,4 % — после второй и 2,9 % — к третьей точке. Именно персистенция МОБ определяет раннее снижение кривой БСВ, тогда как достижение МОБ-отрицательного статуса к окончанию индукции связано с выходом на плато в интервале 3–4 года. Эти наблюдения согласуются с концепцией риск-адаптированного лечения с обязательным МОБ-мониторингом как инструментом принятия решений о деэскалации/эскалации противоопухолевой терапии [4–7].

Отдельного внимания заслуживает использование гемтузумаба озогамицина у CD33-положительных больных: при корректном отборе и дозировании этот подход позволяет углубить ответ и снизить частоту МОБ-положительных случаев, не ухудшая переносимости лечения в детской популяции [8–10]. Вопрос

Таблица 9. Влияние аллоТГСК в первой полной ремиссии на отдаленную выживаемость пациентов с ОМЛ детского возраста ($n = 35$)

Параметр	АллоТГСК в ПР1 ($n = 12$)	Без аллоТГСК ($n = 23$)	p
3-летняя ОВ	72 %	52 %	< 0,050
3-летняя БСВ	64 %	28 %	< 0,050
Медиана БСВ, мес.	НД	24	0,003

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; БСВ — бессобытийная выживаемость; НД — не достигнута; ОВ — общая выживаемость; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПР1 — 1-я полная ремиссия.

о введении гемтузумаба озогамицина в индукцию и раннюю консолидацию следует решать с учетом молекулярного профиля и сопутствующих рисков в каждом конкретном случае.

Значение неблагоприятных молекулярных маркеров подтверждено результатами многофакторного анализа. Наличие моносомии 7 (ОР 2,80; 95% ДИ 1,65–4,75; $p < 0,001$) и возраст старше 12 лет (ОР 1,70; 95% ДИ 1,10–2,60; $p = 0,032$) были статистически значимо связаны с худшими показателями ОВ, тогда как выполнение аллоТГСК в первой полной ремиссии снижало риск смерти примерно на 65 % (ОР 0,35; 95% ДИ 0,20–0,62; $p < 0,001$). Определение экстрамедуллярных очагов отрицательно влияло на показатели БСВ (ОР 2,25; 95% ДИ 1,50–3,40; $p = 0,006$); гиперлейкоцитоз $200 \times 10^9/\text{л}$ и выше в дебюте заболевания увеличивал риск развития рецидива (ОР 1,92; 95% ДИ 1,25–2,95; $p = 0,010$). Вероятность достижения полной ремиссии была ниже у носителей мутации *FLT3-ITD* (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,30–0,77; $p = 0,002$) и выше при мутации в гене *NPM1* (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,40–3,30; $p = 0,001$), а также при *inv(16)* (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,20–3,00; $p = 0,015$). Совокупность этих признаков объясняет наблюдаемое различие кривых между группами риска и подтверждает необходимость ранней маршрутизации пациентов с высоким риском на аллоТГСК [1, 2].

Сравнение с историческими когортами показывает, что улучшение результатов лечения достигается не за счет «механического» наращивания интенсивности, а за счет селективной эскалации на основе биологических маркеров, динамики МОБ и оптимизации сопроводительной терапии. Добавление таргетных препаратов в выделенной подгруппе пациентов и своевременное направление на аллоТГСК обуславливают основной вклад в улучшение отдаленных исходов, что особенно выражено у пациентов с высоким риском.

Этот вектор согласуется с современными подходами персонализации лечения в детской онкогематологии.

С практической точки зрения необходимо выделить три блока, определяющих лечебную тактику. Первый — контроль раннего риска неблагоприятных событий и летальности (строгая дозо-временная дисциплина, стандартизованная профилактика инфекций и ранняя коррекция осложнений в фазах аплазии). Второй — контроль МОБ и маршрутизация пациентов (последовательные измерения МОБ, своевременное принятие решения о деэскалации/эскалации терапии и аллоТГСК) [20–23]. Третий — рациональное использование таргетной терапии (применение гемтузамаба озогамидина при CD33-позитивных ОМЛ и рассмотрение комбинированных схем у пациентов с рецидивами и/или рефрактерным течением ОМЛ при адекватном контроле инфекционных рисков и длительности цитопений). Такой подход остается наиболее обоснованной стратегией повышения выживаемости у детей с ОМЛ.

Отдельной задачей остается снижение кардиотоксичности проводимой терапии. В частности, необходимы контроль кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков, возможная заменяемость в консолидации и мониторинг сердечно-сосудистых маркеров, что позволяет удерживать баланс эффективности и безопасности без ущерба для глубины противоопухолевого ответа. В среднесрочной перспективе расширение молекулярных панелей и интеграция результатов в работу мультидисциплинарных комиссий должны сократить временной промежуток между геномной стратификацией и принятием клинических решений [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей публикации представлены результаты одноцентрового исследования эффективности лечения 35 пациентов с ОМЛ детского возраста. Полученные данные позволяют сформулировать несколько принципиальных положений:

- 1) обязательная ранняя молекулярно-цитогенетическая стратификация пациентов на группы риска с получением ключевых маркеров к завершению этапа индукции;
- 2) мониторинг МОБ в фиксированных контрольных точках с клиническим порогом принятия решений МОБ $\geq 0,1$ %;
- 3) риск-адаптированная терапия с эскалацией этапа консолидации и аллоТГСК в первой ремиссии у пациентов с высоким риском и деэскалацией лечения при благоприятном прогнозе и МОБ-отрицательном статусе;
- 4) рациональное применение таргетных препаратов у определенной подгруппы пациентов (в частности, антитело-конъюгата у CD33-позитивных больных) с обязательной оценкой глубины ответа и переносимости;
- 5) строгая дисциплина в выполнении дизайна протокола и стандартизованной сопроводительной терапии в фазах аплазии как управляемого резерва снижения ранней летальности;

- 6) предтрансплантационная подготовка по чек-листу с подтверждением глубины ремиссии, контролем инфекций и органных функций;
- 7) кардиопротекция с учетом кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков и регламента инструментального мониторинга.

На уровне организации работы отделения это подразумевает ведение регистра с фиксацией дат событий, регулярную оценку показателей ОВ/БСВ и оперативную корректировку тактики при выявлении смещений кривых. Интеграция перечисленных элементов представляется наиболее эффективным направлением для улучшения долговременных результатов лечения пациентов с ОМЛ детского возраста.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: С.О. Гуняков.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: С.О. Гуняков.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Concept and design: S.O. Gunyakov.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: all authors.

Data analysis and interpretation: all authors.

Manuscript writing: S.O. Gunyakov.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов и их законных представителей получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients and their legal representatives.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Е.В. Инюшкина — <https://orcid.org/0000-0002-3888-9656>

С.О. Гуняков — <https://orcid.org/0009-0002-4796-8249>

А.В. Богучарский — <https://orcid.org/0009-0006-0209-3249>

В.О. Степанова — <https://orcid.org/0009-0005-2500-5670>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева М.С., Калинина И.И., Венев Д.А. и др. Предварительные результаты терапии пациентов группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2025;24(1):14–25. doi: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-14-25. [Vasilyeva M.S., Kalinina I.I., Venyov D.A., et al. Preliminary results of treatment of intermediate-risk patients according to the AML-MRD-2018 protocol. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2025;24(1):14–25. doi: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-14-25. (In Russ)]
2. Калинина И.И., Венев Д.А., Садовская М.Н. и др. Результаты регистрационного исследования острого миелоидного лейкоза у детей в России. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2025;24(1):26–38. doi: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-26-38. [Kalinina I.I., Venyov D.A., Sadovskaya M.N., et al. The results of a registry study on acute myeloid leukemia in Russian children. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2025;24(1):26–38. doi: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-26-38. (In Russ)]
3. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):543–52. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5.
4. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al. Residual disease detected by multi-dimensional 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. doi: 10.1182/blood-2012-02-408336.
5. Coustan-Smith E, Song G, Shurtleff S, et al. Universal monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *JCI Insight.* 2018;3(9):e98561. doi: 10.1172/jci.insight.98561.
6. Buldini B, Maurer-Granofszky M, Varotto E, Dworzak MN. Flow-Cytometric Monitoring of Minimal Residual Disease in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances and Future Strategies. *Front Pediatr.* 2019;7:412. doi: 10.3389/fped.2019.00412.
7. Loken MR. Residual disease in AML, a target that can move in more than one direction. *Cytometry B Clin Cytom.* 2014;86(1):15–7. doi: 10.1002/cyto.b.21140.
8. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3021–32. doi: 10.1200/JCO.2014.55.3628.
9. Pollard JA, Guest E, Alonzo TA, 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. doi: 10.1200/JCO.20.03048.
10. Lamba JK, Chauhan L, Shin M, et al. CD33 Splicing Polymorphism Determines Gemtuzumab Ozogamicin Response in De Novo Acute Myeloid Leukemia: Report From Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2674–82. doi: 10.1200/JCO.2016.71.2513.
11. Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2023–35. doi: 10.1200/JCO.21.01612.
12. Sexauer AN, Tasian SK. Targeting FLT3 Signaling in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Front Pediatr.* 2017;5:248. doi: 10.3389/fped.2017.00248.
13. Rubnitz JE, Lacayo NJ, Inaba H, et al. Clofarabine Can Replace Anthracyclines and Etoposide in Remission Induction Therapy for Childhood Acute Myeloid Leukemia: The AML08 Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(23):2072–81. doi: 10.1200/JCO.19.00327.
14. 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 (JPLSG) AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(1):e28736. doi: 10.1002/pbc.28736.
15. Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;122(2):170–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-491621.
16. Rasche M, Zimmermann M, Steidel E, et al. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2336. doi: 10.3390/cancers13102336.
17. Попа А.В., Немировченко В.С., Флейшман Е.В. и др. Ингибиторы гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом, их эффективность и место в терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016;3(4): 48–54. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-48-54. [Popa A.V., Nemirovchenko V.S., Fleishman E.V., et al. Inhibitors of histone deacetylase (HDAC) and DNA methyltransferase in treatment children with acute myeloid leukemia, effectiveness and place. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016;3(4):48–54. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-48-54. (In Russ)]
18. Cooper TM, Absalon MJ, Alonzo TA, et al. Phase I/II Study of CPX-351 Followed by Fludarabine, Cytarabine, and Granulocyte-Colony Stimulating Factor for Children With Relapsed Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020;38(19):2170–7. doi: 10.1200/JCO.19.03306.
19. Палладина А.Д., Попа А.В., Никитаев В.Г. и др. Взаимосвязь иммунофенотипических особенностей бластных клеток с достижением ремиссии при остром миелоидном лейкозе у детей. Российский биотерапевтический журнал. 2020;19(4):45–53. doi: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-45-53. [Palladina A.D., Popa A.V., Nikitaev V.G., et al. Relationship of blast cell immunophenotype with remission in acute myeloid leukemia in children. Russian Journal of Biotherapy. 2020;19(4):45–53. doi: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-45-53. (In Russ)]
20. Segerink WH, de Haas V, Kaspers GJL. Measurable residual disease in pediatric acute myeloid leukemia: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(4):451–9. doi: 10.1080/14737140.2021.1860763.
21. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217–39. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w.
22. Hourigan CS, Karp JE. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(8):460–71. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.100.
23. Röhner M, Kramer M, Schadt J, et al. Reproducible measurable residual disease detection by multiparametric flow cytometry in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2022;36(9):2208–17. doi: 10.1038/s41375-022-01647-5.
24. Trabel A, Gibson A, He J, et al. Venetoclax for Acute Myeloid Leukemia in Pediatric Patients: A Texas Medical Center Experience. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):1983. doi: 10.3390/cancers15071983.
25. Niswander LM, Chung P, Diorio C, Tasian SK. Clinical responses in pediatric patients with relapsed/refractory leukemia treated with azacitidine and venetoclax. *Haematologica.* 2023;108(11):3142–7. doi: 10.3324/haematol.2022.282637.
26. Gibson A, Dickson S, McCall D, et al. Venetoclax for pediatric patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(11):e31286. doi: 10.1002/pbc.31286.
27. Getz KD, Sung L, Alonzo TA, et al. Effect of Dexrazoxane on Left Ventricular Systolic Function and Treatment Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020;38(21):2398–406. doi: 10.1200/JCO.19.02856.
28. Kim H. Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Res.* 2020;55(S1):S5–S13. doi: 10.5045/br.2020.S002.
29. Maurer-Granofszky M, Koehrer S, Fischer S, et al. Genomic breakpoint-specific monitoring of measurable residual disease in pediatric non-standard risk acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2024;109(3):740–50. doi: 10.3324/haematol.2022.282424.
30. Van der Velden VHJ, Flores-Montero JA, Pérez-Andrés M, et al. Optimization and testing of dried antibody tube: The EuroFlow LST and PIDOT tubes as examples. *J Immunol Methods.* 2019;475:112287. doi: 10.1016/j.jim.2017.03.011.