

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-20-29>

Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом в Российской детской клинической больнице

Е.Б. Мачнева¹, В.В. Константинова¹, Ю.В. Скворцова², А.Е. Буря¹, Н.В. Сидорова¹, Л.В. Ольхова¹,
А.В. Мезенцева¹, О.А. Филина¹, Е.А. Пристанскова¹, К.И. Киргизов^{1,2}, Е.В. Скоробогатова¹

¹Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Елена Борисовна Мачнева lena.machneva@yandex.ru

Актуальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным эффективным методом терапии для большинства пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ). Авторами статьи представлен опыт проведения ТГСК у пациентов с ЮММЛ в Российской детской клинической больнице.

Материалы и методы. Сорока двум пациентам с ЮММЛ выполнены 55 ТГСК за период с 2003 по 2019 г. Первичные ТГСК проведены 14 (33,3 %) пациентам от родственного HLA-идентичного донора, 1 (2,4 %) – от родственного 9/10 HLA-совместимого, 16 (38,1 %) – от неродственного HLA-идентичного, 6 (14,3 %) – от неродственного 9/10 HLA-совместимого, 5 (11,9 %) – от гаплоидентичного. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при первичных ТГСК для 22 (52,4 %) больных был костный мозг (КМ), для 13 (31,0 %) – периферические стволовые клетки крови (ПСКК), для 4 (9,5 %) – пуповинная кровь (ПК), для 3 (7,1 %) – КМ в сочетании с ПК. Двадцать два (52,4 %) пациента получили миелоаблативный бусульфан-содержащий режим кондиционирования, 20 (47,6 %) – тресульфан-содержащий.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) пациентов за все время наблюдения составила $53 \pm 8,3$ %; трансплантационная летальность (ТЛ) – $21,2 \pm 6,8$ %, безрецидивная выживаемость (БРВ) – $72,0 \pm 7,7$ %, бессобытийная выживаемость (БСВ) – $49,4 \pm 7,8$ %. Факторами, негативно влияющими на результаты ТГСК у пациентов с ЮММЛ, явились прогрессия основного заболевания на момент проведения ТГСК, неполная совместимость донора ГСК, использование ПК в качестве источника ГСК.

Заключение. Показатели ОВ, БСВ, БРВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК невысоки. Причинами неудач лечения являются ТЛ, неприживление трансплантата и рецидивы после трансплантации. Для улучшения результатов лечения пациентов с ЮММЛ необходим тщательный подбор донора и источника ГСК, максимально возможное снижение токсичности режимов кондиционирования.

Ключевые слова: ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кондиционирование, выживаемость, костный мозг, пуповинная кровь

Для цитирования: Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Скворцова Ю.В., Буря А.Е., Сидорова Н.В., Ольхова Л.В., Мезенцева А.В., Филина О.А., Пристанскова Е.А., Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом в Российской детской клинической больнице. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):20–9.

The results of hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia at the Russian Children's Clinical Hospital

E.B. Machneva¹, V.V. Konstantinova¹, Yu.V. Skvortsova², A.E. Burya¹, N.V. Sidorova¹, L.V. Olkhova¹,
A.V. Mezentseva¹, O.A. Filina¹, E.A. Pristanskova¹, K.I. Kirgizov^{1,2}, E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Relevance. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only effective treatment method for the majority of patients with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). The authors of the article presented the experience of conducting HSCT in patients with JMML in the Russian Children's Clinical Hospital.

Materials and methods. 55 HSCT for the period from 2003 to 2019 were performed in forty-two patients with JMML. 14 (33.3 %) patients from a related HLA-identical donor were given primary HSCT, 1 (2.4 %) from a related 9/10 HLA-compatible, 16 (38.1 %) – from unrelated HLA-identical, 6 (14.3 %) – from unrelated 9/10 HLA-compatible, 5 (11.9 %) – from haploidentical. The source of hematopoietic stem cells (HSC) in primary HSCT for 22 (52.4 %) patients was bone marrow (BM), for 13 (31.0 %) – peripheral blood stem cells (PBSC), for 4 (9.5 %) – cord blood (CB), for 3 (7.1 %) – BM in combination with CB. Twenty-two (52.4 %) patients received a myeloablative busulfan-containing conditioning regimen, 20 (47.6 %) – treosulfan-containing.

Results. The overall survival (OS) of patients for the entire observation period was 53 ± 8.3 %; transplantation lethality (TL) – 21.2 ± 6.8 %, relapse-free survival (RFS) – 72.0 ± 7.7 %, event-free survival (EFS) – 49.4 ± 7.8 %. The factors negatively influencing the results

of HSCT in patients with JMML were the progression of the underlying disease at the time of HSCT, incomplete compatibility of the HSC donor, the use of CB as a source of HSC.

Conclusion. Indicators of OS, RFS, EFS patients with JMML after HSCT are low. The reasons for treatment failure are TL, graft failure and relapse after transplantation. To improve the results of treatment of patients with JMML, careful selection of the donor and the source of HSC, the maximum possible reduction in the toxicity of conditioning regimens is necessary.

Key words: juvenile myelomonocytic leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, conditioning, survival, bone marrow, cord blood

For citation: Machneva E.B., Konstantinova V.V., Skvortsova Yu.V., Burya A.E., Sidorova N.V., Olkhova L.V., Mezentseva A.V., Filina O.A., Pristanckova E.A., Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. The results of hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia at the Russian Children's Clinical Hospital. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(2):20–9.

Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
 В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
 Ю.В. Скворцова: д.м.н., врач-гематолог, заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuscvo@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
 А.Е. Буря: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
 Н.В. Сидорова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
 Л.В. Ольхова: врач-онколог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>
 А.В. Мезенцева: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>
 О.А. Филина: к.м.н., врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
 Е.А. Пристанскова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
 К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
 Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
 V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
 Yu.V. Skvortsova: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2 Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuscvo@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
 A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
 N.V. Sidorova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
 L.V. Olkhova: Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>
 A.V. Mezentseva: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>
 O.A. Filina: Cand. of Sci. (Med.), Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
 E.A. Pristanckova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy № 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
 K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
 E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Вклад авторов

Е.Б. Мачнева: сбор материала и анализ полученных данных, статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 В.В. Константинова: сбор материала и анализ полученных данных, анализ научного материала, разработка дизайна статьи
 Ю.В. Скворцова: сбор материала и анализ полученных данных, научное редактирование статьи
 А.Е. Буря: анализ научного материала, разработка дизайна статьи
 Н.В. Сидорова: сбор материала и анализ полученных данных, анализ научного материала
 Л.В. Ольхова: анализ научного материала, разработка дизайна статьи
 А.В. Мезенцева: сбор материала, обзор публикаций по теме статьи
 О.А. Филина: анализ научного материала, статистическая обработка, разработка дизайна статьи
 Е.А. Пристанскова: сбор материала и анализ полученных данных, анализ научного материала
 К.И. Киргизов: сбор материала и анализ полученных данных, анализ научного материала, разработка дизайна статьи, литературное редактирование

Е. В. Скоробогатова: сбор материала и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

E. B. Machneva: collecting material and analyzing the data obtained, statistical processing, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, compiling a resume

V. V. Konstantinova: collecting material and analyzing the data obtained, analyzing scientific material, article design development

Yu. V. Skvortsova: collecting material and analyzing the data obtained, scientific editing of the article

A. E. Burya: analysis of scientific material, article design development

N. V. Sidorova: collecting material and analyzing the data obtained, analysis of scientific material

L. V. Olkhova: analysis of scientific material, article design development

A. V. Mezentseva: material collection, review of publications on the topic of the article

O. A. Filina: analysis of scientific material, statistical processing, article design development

E. A. Pristanskova: collecting material and analyzing the data obtained, analyzing scientific material

K. I. Kirgizov: collection of material and analysis of the data obtained, analysis of scientific material, article design development, literary editing

E. V. Skorobogatova: collection of material and analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article design development, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) является редким, часто фатальным заболеванием детей раннего возраста, которое, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), носит черты миелопролиферации и миелодисплазии [1, 2]. Клинически ЮММЛ характеризуется избыточной пролиферацией моноцитарных клеток, которые могут проникать в органы и ткани, включая селезенку, печень, желудочно-кишечный тракт и легкие. Заболеваемость ЮММЛ составляет примерно 1–2 на 100 000, средний возраст выявления заболевания – 1,8 года [3, 4].

Исторически диагностика ЮММЛ сложна, так как у пациентов могут присутствовать симптомы, характерные для других онкогематологических заболеваний или вирусных инфекций. За счет этого, а также вследствие редкой встречаемости ЮММЛ, всегда представлялся сложным выбор его наиболее точных диагностических критериев. В настоящее время почти полностью определен геномный ландшафт ЮММЛ, поэтому молекулярные исследования играют решающую роль в установлении диагноза. Обнаружение мутации в генах *NFI*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11* или *CBL* в большинстве случаев подтверждает диагноз ЮММЛ [3, 4].

Международные диагностические критерии ЮММЛ включают клинические и лабораторные признаки, а также молекулярные исследования (табл. 1).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) до настоящего времени остается единственным эффективным методом терапии для большинства пациентов с ЮММЛ. При этом 5-летние безрецидивная (БРВ) и общая (ОВ) выживаемости у детей с ЮММЛ после ТГСК невысокие – в среднем около 52 % и 64 % соответственно (в основном из-за рецидива после ТГСК) [5–7]. Различные центры публикуют собственные данные по результатам ТГСК у больных ЮММЛ, при этом приводятся различные по размеру когорты пациентов, а ОВ колеблется в широких пределах от 25 до 72 % [8]. Нет и единой системы стратификации риска для

пациентов с ЮММЛ как в момент установки диагноза, так и при проведении ТГСК. Несмотря на то, что были выявлены различные факторы, определявшие худшие результаты лечения ЮММЛ, они редко совпадали в разных исследованиях [8]. Так, более старший возраст на момент установления диагноза в большинстве исследований (по одним данным – старше 1,4 года, по другим – старше 2 или 4 лет) обуславливал худший прогноз [7, 9–12]. В отношении гендерных различий отдельные исследования указывают на неблагоприятный прогноз для пациентов женского пола [7], однако эти данные не подтверждены в большинстве других исследований. В части исследований показано влияние на неблагоприятный прогноз у больных с ЮММЛ наличия моносомии 7 и мутации в гене *PTPN11* [10, 11], однако в других исследованиях эти данные не подтвердились. Те же противоречивые результаты получены в отношении таких факторов риска, как совместимость донора, низкое содержание тромбоцитов и повышенное содержание фетального гемоглобина в крови на момент установления диагноза [7, 9–12]. Нет единых данных по выбору оптимального режима кондиционирования перед ТГСК, однако авторы публикаций, освещающих наиболее обширный опыт проведения трансплантаций у пациентов с ЮММЛ, отмечают целесообразность применения миелоаблативного режима, а также разработки методов по возможному снижению токсичности кондиционирования [8].

По мере улучшения методов молекулярной диагностики и появления новых лабораторных методов основной целью исследований в перспективе представляется разработка системы стратификации риска для пациентов с ЮММЛ на основе генетического ландшафта [8]. Кроме того, для создания единых диагностических и терапевтических подходов и улучшения показателей выживаемости пациентов с ЮММЛ необходимо дальнейшее накопление и объединение опыта различных центров.

В статье представлен 15-летний опыт проведения ТГСК у пациентов с ЮММЛ в Российской детской клинической больнице (РДКБ).

Таблица 1. Критерии диагностики ЮММЛ [1]

Первая группа критериев — основные действующие критерии ВОЗ (должны присутствовать все)	Вторая группа критериев (должен присутствовать хотя бы один)*	Третья группа критериев (должны присутствовать минимум 2 критерия, если отсутствуют критерии 2-й группы)*
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие транскрипта <i>BCR/ABL</i> Содержание моноцитов в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{мкл}$ Содержание бластов в костном мозге $< 20\%$ Спленомегалия (лишь у 7% больных ЮММЛ не определяется спленомегалия, но практически у всех пациентов она развивается в течение нескольких недель или месяцев после первоначальной презентации) 	<ul style="list-style-type: none"> Соматическая мутация в генах <i>RAS</i>, <i>PTPN11</i> или <i>CVL</i> Клинический диагноз нейрофиброматоз I типа или мутация в гене <i>NFI</i> Моносомия 7 	<ul style="list-style-type: none"> Количество лейкоцитов в периферической крови $> 10 \times 10^9/\text{мкл}$ Миелоидные предшественники в периферической крови Повышение содержания фетального гемоглобина Клональная цитогенетическая аномалия, за исключением моносомии 7 Гиперчувствительность к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору

Примечание. * — диагноз верифицируется в случае присутствия у пациентов всех критериев 1-й группы и хотя бы одного критерия 2-й группы. При отсутствии критериев 2-й группы необходимо присутствие всех критериев 1-й группы и хотя бы 2 критериев 3-й группы.

Table 1. Criteria for diagnosis JMML [1]

The first group of criteria — the main criteria of the current WHO (must attend all)	The second group of criteria (must be present at least one)*	The third group of criteria (must be present at least 2 criteria, if there are no criteria of the 2 nd group)*
<ul style="list-style-type: none"> No transcript <i>BCR/ABL</i> The content of monocytes in peripheral blood $> 1 \times 10^9/\mu\text{l}$ Blasts in the bone marrow $< 20\%$ Splenomegaly (only in 7% of patients with JMML, splenomegaly is not detected, but in almost all patients it develops within a few weeks or months after the initial presentation) 	<ul style="list-style-type: none"> Somatic mutation in genes <i>RAS</i>, <i>PTPN11</i> or <i>CVL</i> Clinical diagnosis of neurofibromatosis type I or mutation in the gene <i>NFI</i> Monosomy 7 	<ul style="list-style-type: none"> The number of leukocytes in the peripheral blood $> 10 \times 10^9/\mu\text{l}$ Myeloid progenitor cells in peripheral blood Increased fetal hemoglobin content Clonal cytogenetic anomaly, except for monosomy 7 Hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

Note. * — the diagnosis is verified if all criteria of the 1st group and at least one criterion of the 2nd group are present in patients. In the absence of criteria of the 2nd group, the presence of all criteria of the 1st group and at least 2 criteria of the 3rd group is necessary.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных наблюдения за пациентами с ЮММЛ после ТГСК, осуществленных в РДКБ за период с 2003 по 2019 г. В нашем исследовании мы проанализировали возможное влияние на показатели выживаемости больных после ТГСК таких факторов, как пол, режим кондиционирования (бусульфан-содержащий (Bu) против треоосульфана-содержащего (Treo)), совместимость донора, источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), наличие неблагоприятной мутации в гене *PTPN11*, статус основного заболевания на момент проведения ТГСК.

За весь период наблюдения 42 пациентам (31 мальчик и 11 девочек) проведены 55 алло-ТГСК: 42 первичных и 13 повторных (1 больному потребовалось выполнение 2 повторных трансплантаций). Возраст детей на момент ТГСК составил от 6 месяцев до 5 лет (медиана возраста — 2,5 года). Диагноз ЮММЛ всем пациентам был верифицирован в соответствии с международными критериями (см. табл. 1). Медиана наблюдения за больными после ТГСК составила 18 мес.

Среди 18 пациентов, которым проводилось молекулярное исследование, у 11 (61,1%) обнаружена мутация в гене *PTPN11*. Клинические признаки нейрофиброматоза выявлены у 4 детей, среди которых у 1 больного диагноз подтвержден генетически (выявлена мутация в гене *NFI*).

Все пациенты до трансплантации получали химиотерапию (ХТ), режим которой зависел от клинической ситуации и длительности предтрансплантационного периода; 7 больным была выполнена спленэктомия.

Девять пациентов получали только дифференцировочную терапию — 13-цис-Ретиноевую кислоту в дозе 100 мг/м²/сут ежедневно и низкие дозы цитозин-арабинозида (20 мг/м²/сут). Двенадцать пациентов помимо дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой и цитозин-арабинозидом получали циторедуктивную терапию препаратами гидроксимочевины, а также 6-меркаптопурин. Два больных получали только высокодозную ХТ, 19 пациентов — сочетание высокодозной ХТ и дифференцировочной терапии. Высокодозная терапия была представлена у большинства больных ($n = 17$) курсами FLAM (флударабин 30 мг/м²/сут № 5, цитозин-арабинозид 2000 мг/м²/сут № 5, митоксантрон 10 мг/м² № 3) и лишь у 2 — ADE (цитозин-арабинозид 200 мг/м²/сут № 7, этопозид 150 мг/м² № 3, даунорубин 45 мг/м² № 3).

На момент ТГСК у 13 (31,0%) пациентов констатирована прогрессия основного заболевания, у 29 (69,0%) — стабильное заболевание (отсутствие клинических и лабораторных критериев ЮММЛ). Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Первичные ТГСК от родственного полностью HLA-совместимого донора (СРД) были проведены 14 (33,3%) пациентам, от родственного 9/10 HLA-совместимого (9/10 СРД) — 1 (2,4%), от неродственного полностью HLA-совместимого (СНД) — 16 (38,1%), от неродственного 9/10 HLA-совместимого (9/10 СНД) — 6 (14,3%), от гаплоидентичного донора (ГИД) — 5 (11,9%) больным. Среди пациентов, которым была проведена ТГСК от ГИД, у 3 выполнялась CD3/CD19-деплеция, у 2 — посттрансплантационное введение циклофосамида. Источником ГСК при

Таблица 2. Характеристики пациентов с ЮММЛ

Table 2. Characteristics of patients with JMML

Характеристика Characteristic	Значение Value	
	абс. abs.	%
Всего Total	42	100
Пол: Gender:		
мужской male	31	73,8
женский female	11	26,2
Возраст на момент проведения ТГСК: Age at the time of HSCT:	6 мес – 5 лет 6 months – 5 years	
разброс scatter	2,5 года 2.5 years	
медiana median		
Статус основного заболевания на момент проведения ТГСК: The status of the underlying disease at the time of HSCT:		
прогрессия progression	13	31,0
стабильное заболевание stable disease	29	69,0
Пациенты с повторными ТГСК: Patients with repeated HSCT:		
1 повторная ТГСК 1 repeated HSCT	10	23,8
2 повторных ТГСК 2 repeated HSCT	1	2,4
Наличие мутации в гене RTPN11 (среди 18 обследованных пациентов) The presence of mutations in the gene RTPN11 (among 18 patients examined)	11	61,1

первичных ТГСК являлись: костный мозг (КМ) – для 22 (52,4 %) пациентов, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – для 13 (31,0 %), пуповинная кровь (ПК) – для 4 (9,5 %), КМ в сочетании с ПК – для 3 (7,1 %). Всем больным перед ТГСК проводились миелоаблативные режимы кондиционирования: Ви – в 22 (52,4 %) случаях, Трео – в 20 (47,6 %). Все пациенты получали терапию в целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в зависимости от вида ТГСК и клинической ситуации: циклоспорином А (монотерапия или в комбинации с метотрексатом или микофенолата мофетиллом) или сиролimusом, или такролимусом, а также применялось введение ритуксимаба на день –1. Стандартная профилактика инфекционных осложнений проводилась всем пациентам: назначение вориконазола в целях профилактики грибковых осложнений, сульфаметоксазола/триметоприма – для профилактики пневмоцистной инфекции, валацикловира для контроля герпетической инфекции, антибактериальных препаратов – в зависимости от клинической ситуации. Для профилактики веноокклюзивной болезни назначался гепарин до дня +21 в дозе 100 ЕД/кг/сут.

Период наблюдения за пациентами составил от 1 до 161 мес (медiana наблюдения – 18 мес). Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера, их сравнение выполняли при помощи критерия log-rank (Кокса–Мантела). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. ОВ рассчитывалась от даты ТГСК до смерти пациента по любой причине, бессобытийная выживаемость (БСВ) – от даты ТГСК до наступления любого из неблагоприятных событий (смерть по любой причине, рецидив основного заболевания, неприживление или отторжение трансплантата), цензурирование живущих на момент анализа данных больных проводилось 15.03.2019 г., пациенты, контакт с которыми был утерян, цензурированы датой последнего контакта. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS Statistics, версия 23.0.

Результаты

После первичной ТГСК у 36 (85,7 %) пациентов достигнуто первичное приживление трансплантата, у 6 (14,3 %) больных восстановления гемопоэза после ТГСК не зафиксировано (неприживление трансплантата). Медiana восстановления лейкопоэза составила 18 (8–36) дней. Среди пациентов, у которых констатировано первичное неприживление трансплантата, 2 были трансплантированы от 9/10 СНД, 3 – от ГИД (2 пациента после гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) с CD3/CD19-деплецией и 1 – после гапло-ТГСК с посттрансплантационным введением циклофосамида) и лишь 1 – от СРД. Один больной с отсутствием приживления трансплантата умер через месяц после ТГСК от тяжелой грибковой инфекции. Пяти пациентам с первичным неприживлением трансплантата были выполнены повторные ТГСК от альтернативного донора. Так, 1 больной с отсутствием функции трансплантата после первичной гаплоидентичной трансплантации КМ (с посттрансплантационным введением циклофосамида) от матери был повторно трансплантирован от гаплоидентичного отца (в качестве источника ГСК использовался КМ с посттрансплантационным введением циклофосамида). В результате у пациента зафиксировано восстановление гемопоэза и функционирование трансплантата без признаков прогрессии основного заболевания и тяжелых осложнений. Еще 1 больной с отсутствием восстановления гемопоэза после ТГСК от гаплоидентичной матери (ПСКК с выполнением CD3/CD19-деплеции) был повторно трансплантирован (кондиционирование перед 1-й ТГСК включало Ви, перед повторной – Трео) от СНД (КМ) – у пациента было зафиксировано восстановление гемопоэза и функционирование трансплантата, он жив без признаков прогрессии основного заболевания и тяжелых осложнений. Еще 1 больному с пер-

вичным неприживлением трансплантата после гаплогенной трансплантации ПСКК от сводного брата с CD3/CD19-деплецией была проведена повторная гаплогенная трансплантация ПСКК от матери с CD3/CD19-деплецией (режим кондиционирования перед 1-й ТГСК включал Bu, перед 2-й – Treo), после чего констатируется успешное функционирование трансплантата, однако пациент умер от тяжелых инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде. Два больных с неприживлением трансплантата после ТГСК от 9/10 СНД (у 1 – ПК, у другого – КМ) получили повторную ТГСК (в 1-м случае – от СНД, во 2-м – от ГИД с посттрансплантационным введением циклофосфида, кондиционирование перед 1-й ТГСК включало Treo, перед повторной – Bu), после чего было зафиксировано восстановление гемопоэза, однако оба пациента умерли от прогрессии основного заболевания в раннем посттрансплантационном периоде.

ОВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК за все время наблюдения составила $53 \pm 8,3 \%$ (рис. 1). Из всех пациентов умерли 18 (42,9 %): в 6 случаях причиной летального исхода стали инфекционные осложнения, в 10 случаях – рецидив и прогрессия основного заболевания, в 2 – тяжелая хроническая РТПХ. Таким образом, 8 больных умерли от причин, связанных с ТГСК (инфекционно-токсические осложнения, РТПХ), а трансплантационная летальность (ТЛ) составила $21,2 \pm 6,8 \%$ (см. рис. 1).

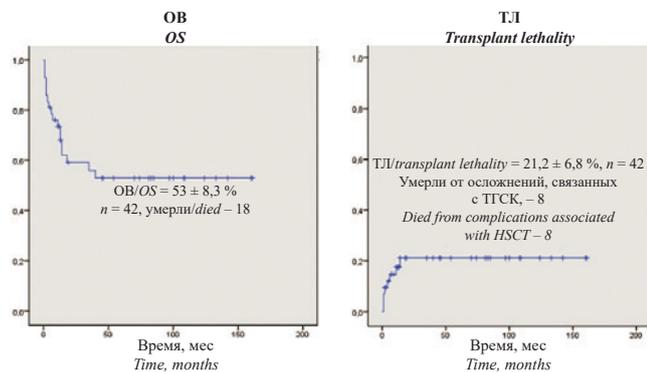


Рис. 1. ОВ и ТЛ пациентов с ЮММЛ после ТГСК

Fig. 1. OS and transplant lethality of patients with JMML after HSCT

БРВ пациентов за весь период наблюдения составила $72,0 \pm 7,7 \%$ (рис. 2). Рецидив (клинико-гематологический, гематологический или молекулярный) основного заболевания констатируется у 10 (23,8 %) пациентов после ТГСК: 1 из них жив после выполнения повторной трансплантации; 7 больных также в качестве терапии рецидива получили повторную ТГСК, но умерли в разные сроки от инфекционных осложнений или прогрессии основного заболевания; 1 пациент получил повторную трансплантацию дважды в целях терапии рецидива (молекулярного), однако умер вследствие рефрактерного течения ЮММЛ; 1 ребенок умер от рецидива основного заболевания без выполнения повторной ТГСК.

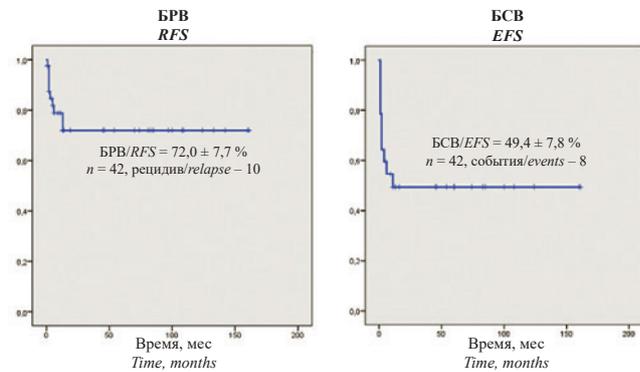


Рис. 2. БРВ и БСВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК

Fig. 2. RFS and EFS of patients with JMML after HSCT

Среди пациентов, получивших в качестве терапии рецидива основного заболевания повторную ТГСК, в большинстве случаев донор и источник ГСК отличались при первичной и повторной трансплантации. Так, 2 больных при первичной ТГСК получили ПСКК от СРД (сестры/брата), при повторной трансплантации в обоих случаях в качестве источника ГСК был использован КМ от гаплогенной матери (с посттрансплантационным введением циклофосфида), однако оба пациента умерли в разные сроки после повторной ТГСК от рецидива основного заболевания. Еще 2 больных в качестве терапии рецидива основного заболевания после трансплантации ПК (1 – от 9/10 HLA-совместимого, другой – от СНД) получили повторную трансплантацию КМ от СНД (режим кондиционирования у 1-го пациента перед первичной ТГСК включал Bu, перед повторной – Treo, у 2-го ребенка перед обеими ТГСК использовался Bu), однако оба пациента умерли через несколько месяцев после повторной трансплантации от рецидива основного заболевания. Один больной, получивший в качестве лечения рецидива основного заболевания после неродственной трансплантации КМ от HLA-идентичного донора гаплогенную трансплантацию (с посттрансплантационным введением циклофосфида) КМ от матери (режим кондиционирования перед первичной ТГСК включал Bu, перед повторной – Treo), жив без признаков прогрессии основного заболевания и тяжелых осложнений. Пациенту, у которого рецидив наступил как после первичной, так и после повторной трансплантации ПСКК от 1 СРД, была выполнена 3-я трансплантация КМ (режим кондиционирования во всех случаях включал Treo) от ГИД (с посттрансплантационным введением циклофосфида), однако рецидив основного заболевания, наступивший и после 3-й ТГСК, привел к летальному исходу.

БСВ пациентов составила $49,4 \pm 7,8 \%$ (см. рис. 2). Медиана наступления неблагоприятного события – 11 мес. В общей сложности после ТГСК без признаков неприживления, отторжения трансплантата или прогрессии основного заболевания жив 21 (50,0 %) пациент.

Оценка влияния факторов на результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом

Наиболее важным для нас представлялся анализ влияния режима кондиционирования на результаты ТГСК, в частности сравнение режима Вu с Treo. Однако проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в ОВ (рис. 3) между группами пациентов, получивших Вu – $48,7 \pm 11,7 \%$ и Treo – $56,5 \pm 11,8 \%$ ($p = 0,654$). Медиана выживаемости достигнута только в группе пациентов, получивших Вu, она составила 18 мес. Также не выявлено различий в БРВ ($p = 0,547$) между группами больных, получивших Вu ($67,9 \pm 11,0 \%$) и Treo ($76,3 \pm 10,6 \%$). Не выявлено значимых различий и в показателях БСВ ($p = 0,171$, см. рис. 3) между группами пациентов, получивших Вu ($40,9 \pm 10,5 \%$) и Treo ($58,9 \pm 11,2 \%$); медиана наступления неблагоприятного события достигнута только в группе больных, получивших Вu, она составила 6 мес.

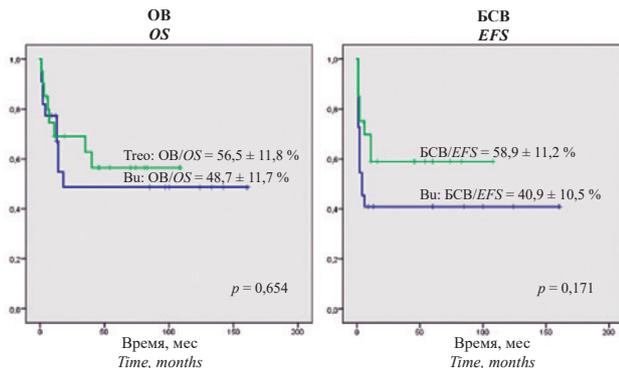


Рис. 3. ОВ и БСВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК, получивших Вu и Treo
Fig. 3. OS and EFS of patients with JMML after HSCT who received Bu and Treo

Также было проанализировано потенциальное влияние на выживаемость пациентов с ЮММЛ после ТГСК таких факторов, как пол, наличие мутации в гене *RTPN11*, совместимость донора, источник основного заболевания на момент ТГСК (табл. 3).

Не выявлено значимых различий в показателях выживаемости между пациентами мужского и женского пола ($p > 0,05$, см. табл. 3): из 11 девочек, получивших трансплантацию, живы 4 (36,4%), из 31 мальчика – живы 20 (64,5%). Влияние источника ГСК на выживаемость пациентов было статистически значимо лишь в отношении БРВ (рис. 4, см. табл. 3) – она была значимо выше в случае применения в качестве источника ГСК КМ (лучшие показатели БРВ) по сравнению с ПК (худшие показатели БРВ, $p = 0,008$). При этом оценить БРВ в группе больных, получивших КМ + ПК, не представлялось возможным из-за малого ее размера ($n = 3$) и отсутствия в ней случаев рецидива после ТГСК.

Значимых различий в ОВ и БСВ между группами пациентов, получивших различные источники ГСК, выявлено не было, хотя лучшие показатели выживаемости показаны в группе больных, получивших в качестве источника ГСК КМ (см. табл. 3).

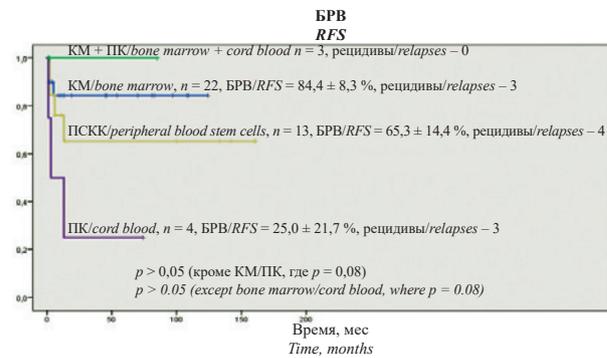


Рис. 4. БРВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК в зависимости от источника ГСК
Fig. 4. RFS of patients with JMML after HSCT depending on the source of hematopoietic stem cells

При оценке влияния HLA-совместимости донора на результаты ТГСК статистически значимо выше была БСВ пациентов в случае трансплантации от СнД ($68,8 \pm 11,6 \%$) по сравнению с ТГСК от ГИД ($20,0 \pm 17,9 \%$), $p = 0,037$ (см. табл. 3, рис. 5). БРВ была значимо выше в случае трансплантации от СнД ($92,3 \pm 7,4 \%$) по сравнению с трансплантацией от СРД ($53,6 \pm 14,5 \%$), $p = 0,024$.

Оценить выживаемость в группе пациентов, получивших ТГСК от 9/10 СРД, не представлялось возможным из-за малого размера группы ($n = 1$).

При анализе влияния на показатели выживаемости пациентов наличия или отсутствия неблагоприятной мутации в гене *RTPN11*, статистически значимых различий не получено (см. табл. 3).

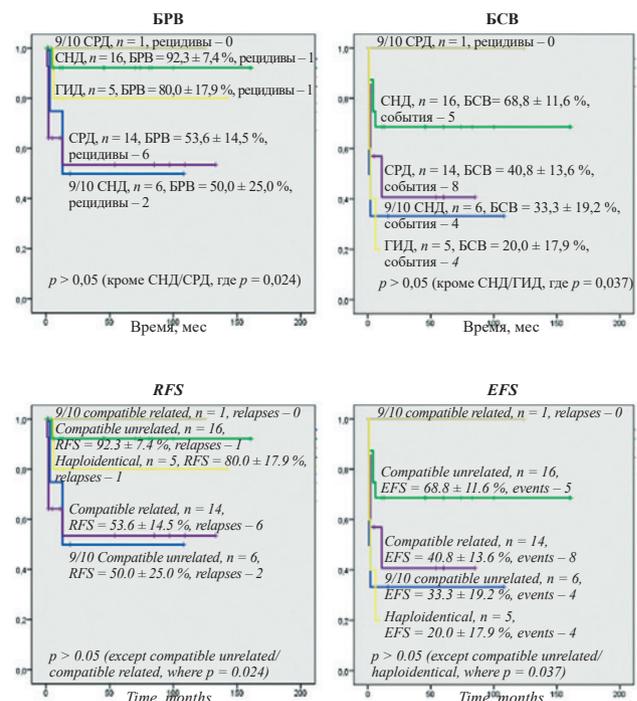


Рис. 5. БРВ и БСВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК в зависимости от совместимости донора
Fig. 5. RFS and EFS of patients with JMML after HSCT depending on the compatibility of the donor

Таблица 3. Анализ потенциальных факторов прогноза выживаемости пациентов с ЮММЛ после ТГСК за весь период наблюдения
Table 3. Analysis of the potential prognostic factors of survival of patients with JMML after HSCT for the entire observation period

Показатель Indicator	ОВ OS		БСВ EFS		БРВ RFS	
	ОВ, % OS	Log-rank, p	БСВ, % EFS	Log-rank, p	БРВ, % RFS	Log-rank, p
Пол: Gender:						
мужской male	60,6 ± 9,5	0,225	54,3 ± 9,0	0,418	75,3 ± 8,9	0,674
женский female	36,4 ± 14,5		36,4 ± 14,5		71,0 ± 8,8	
Источник ГСК: Source of hematopoietic stem cells:						
КМ bone marrow	71,8 ± 9,9	> 0,05	63,6 ± 10,3	> 0,05	84,4 ± 8,3	КМ/ПК = 0,008, в осталь- ных случаях > 0,05 bone marrow/ cord blood = 0.008, in other cases > 0.05
ПСКК peripheral blood stem cells	42,0 ± 14,3		34,6 ± 13,8		65,3 ± 14,4	
ПК cord blood	25,0 ± 21,7		25,0 ± 21,7		25,0 ± 21,7	
КМ + ПК bone marrow + cord blood	33,3 ± 27,2		33,3 ± 27,2		—	
Донор: Donor:						
СРД compatible related	40,8 ± 13,6	> 0,05	40,8 ± 13,6	9/10 СНД/ ГИД = 0,032, в остальных случаях > 0,05 9/10 compatible unrelated/ haploidentical = 0.032, in other cases > 0.05	53,6 ± 14,5	СНД/СРД = 0,024, в осталь- ных случаях > 0,05 compatible unrelated/ compatible related = 0.024, in other cases > 0.05
9/10 СРД 9/10 compatible related	—		—		—	
СНД compatible unrelated	68,8 ± 11,6		68,8 ± 11,6		92,3 ± 7,4	
9/10 СНД 9/10 compatible unrelated	33,3 ± 19,2		33,3 ± 19,2		50,0 ± 25,0	
ГИД haploidentical	33,3 ± 27,2		20,0 ± 17,9		80,0 ± 17,9	
Мутация в гене PTPN11: Mutation in the PTPN11 gene:						
есть there is	61,4 ± 19,7	0,210	63,6 ± 14,5	0,269	81,8 ± 11,6	0,507
нет not	25,7 ± 20,8		17,9 ± 16,0		41,7 ± 30,4	
Статус основного заболевания на момент проведения ТГСК: The status of the underlying disease at the time of HSCT:						
прогрессия progression	28,8 ± 13,1	0,014	23,1 ± 11,7	0,032	60,2 ± 16,8	0,42
стабильное заболевание stable disease	64,4 ± 9,7		61,9 ± 9,1		76,4 ± 8,5	

При анализе влияния статуса основного заболевания на выживаемость пациентов выявлены значимо лучшие показатели ОВ и БСВ в группе пациентов, у которых на момент проведения ТГСК констатировано стабильное заболевание по сравнению с группой детей, у которых отмечена прогрессия основного заболевания (см. табл. 3, рис. 6).

Обсуждение

Проблема получения достоверных данных по результатам лечения ЮММЛ, в том числе по результатам ТГСК у этих пациентов, связана, прежде всего, с редкостью данного заболевания. Вследствие этого чаще всего проводится ретроспективный анализ небольших по размеру когорт пациентов, а потому и уровень доказательности тех или иных выводов оказывается недостаточно высоким. Тем не менее за последние десятилетия многими центрами накоплен

определенный опыт проведения ТГСК у пациентов с ЮММЛ.

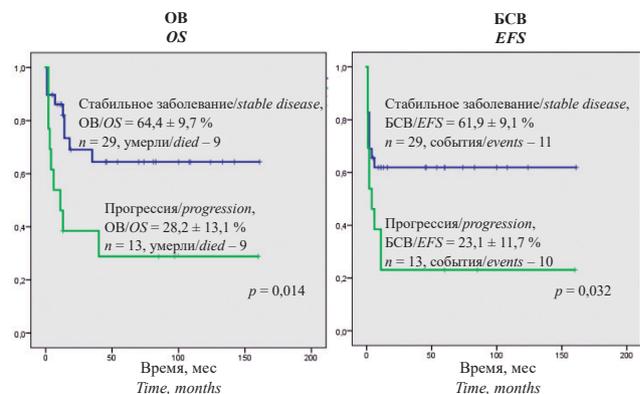


Рис. 6. ОВ и БСВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК в зависимости от статуса основного заболевания на момент проведения ТГСК

Fig. 6. OS and EFS of patients with JMML depending status of the underlying disease at the time of HSCT

В нашем исследовании продемонстрированы показатели ОВ, БРВ и БСВ, сходные с данными, полученными в крупных зарубежных исследованиях [8, 9].

Смертность от причин, связанных с трансплантацией (ТЛ), в нашем исследовании достаточно высока и составляет 21,2 %, однако она также аналогична данным, представленным другими центрами, в том числе и зарубежными. Так, по данным исследования F. Locatelli et al. (2013), включавшего 110 пациентов, ТЛ больных ЮММЛ после ТГСК составила также 22 % [9]. По нашим данным, смертность, связанная с трансплантацией, была обусловлена в большем числе случаев тяжелыми инфекционными осложнениями (75 % всей ТЛ), в меньшей степени – тяжелой РТПХ (25 % от ТЛ).

Несмотря на достаточно большое число рецидивов (23,8 %), БРВ в нашем исследовании оказалась относительно высокой ($72,0 \pm 7,7$ %) по сравнению с аналогичными исследованиями других центров, где БРВ составляла около 55 % [8, 9]. Рецидивы по-прежнему являются одной из основных причин неудач лечения у пациентов с ЮММЛ.

БСВ больных ЮММЛ после ТГСК остается низкой и составляет, по нашим данным, всего $49,4 \pm 7,8$ %, что обусловлено помимо высокой ТЛ и частоты рецидивов также значительным числом пациентов с первичным неприживлением трансплантата (14,3 %). Полученные цифры практически не уступают данным других центров, согласно которым БСВ остается на уровне 52 % [8, 9]. Частота первичного неприживления трансплантата в нашем исследовании, вероятнее всего, связана с неполной совместимостью донора: из 6 пациентов с неприживлением трансплантата 3 получили ТГСК от ГИД, 2 – от 9/10 СНД и лишь 1 – от СРД.

Относительно небольшое число пациентов ($n = 42$), включенных в исследование, связанное с редкой встречаемостью ЮММЛ, диктует необходимость осторожной трактовки результатов анализа влияния потенциально неблагоприятных факторов на результаты ТГСК у больных ЮММЛ.

Доказана значимость влияния статуса основного заболевания на момент ТГСК: значимо худшие показатели ОВ и БСВ получены в группе пациентов, у которых на момент трансплантации констатирована прогрессия основного заболевания.

При анализе влияния источника ГСК на результаты трансплантации при ЮММЛ продемонстрированы лучшие показатели БРВ у пациентов, получивших КМ, по сравнению с пациентами, получившими в качестве источника ГСК ПК. Данные результаты, возможно, связаны с недостаточным эффектом «трансплантат против лейкемии», который демонстрируют трансплантаты ПК. Однако к оценке полученных результатов следует подходить критично, так как группа пациентов, получивших в качестве ГСК ПК, крайне мала ($n = 4$), что может влиять на репрезентативность данных.

Лучшие результаты БСВ пациентов, получивших трансплантацию от СНД, по сравнению с больными, трансплантированными от ГИД, продемонстрированы при оценке влияния совместимости донора на результа-

ты ТГСК. Подобные результаты представляются логичными, так как при гаплоидентичных трансплантациях (2 пациента после гапло-ТГСК с CD3/CD19-деплецией и 1 – после гапло-ТГСК с посттрансплантационным введением циклофосамида) продемонстрировано и возрастание случаев первичного неприживления трансплантата, что, безусловно, повлияло на БСВ. Значимо более высокая БРВ, выявленная в группе больных, перенесших трансплантацию от СНД, по сравнению с трансплантацией от СРД, связана, вероятнее всего, с более выраженным эффектом «трансплантат против лейкемии» трансплантата от неродственного донора.

В настоящее время одним из наиболее важных вопросов при лечении пациентов с ЮММЛ является выбор оптимального режима кондиционирования, который бы обеспечивал высокую вероятность восстановления функции трансплантата и низкую вероятность рецидива и иммунных осложнений после ТГСК, и в то же время был бы минимально токсичным для больного. Нами не получено убедительных данных в пользу влияния режима кондиционирования (Vi против Treo) на результаты ТГСК. Однако следует отметить, что показатели ОВ и БСВ были выше у пациентов, получивших Treo, по сравнению с группой больных, получивших Vi. Возможно, статистически значимых различий в данном случае не получено за счет небольшого числа пациентов в сравниваемых группах.

В нашем исследовании, как и в ряде исследований других центров [8], не получено достоверных данных в пользу влияния на результаты лечения пациентов с ЮММЛ таких факторов, как пол и наличие мутации в гене *PTPN11*. Возможно, отсутствие различий в показателях выживаемости в группе детей с мутацией в гене *PTPN11* и в группе без нее связано с тем, что нами не были учтены другие неблагоприятные мутации, характерные для ЮММЛ, также значимо влияющие на показатели выживаемости пациентов.

Заключение

ТГСК является эффективным методом радикального лечения пациентов с ЮММЛ. Основными причинами неудач при проведении трансплантации у этих пациентов служат высокие показатели рецидивов основного заболевания после ТГСК, ТЛ, большое число случаев неприживления трансплантата.

Таким образом, для улучшения результатов трансплантации у пациентов с ЮММЛ важными факторами являются тщательный подбор донора (предпочтительны СНД или СРД) и источника ГСК, режима кондиционирования с возможно меньшей токсичностью. Учитывая научные достижения последних лет по расшифровке генетических основ ЮММЛ и увеличение опыта применения таргетных и иммунных препаратов в лечении онкогематологических заболеваний, целью научных исследований в ближайшее время может стать разработка методов предтрансплантационной терапии пациентов с ЮММЛ, приводящей к стабилизации основного заболевания, что значимо улучшит результаты трансплантации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Loh M.L. Childhood myelodysplastic syndrome: focus on the approach to diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:357–62. doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.357.
- Tasian S.K., Casas J.A., Posocco D., Gandre-Babbe S., Gagne A.L., Liang G., Loh M.L., Weiss M.J., French D.L., Chou S.T. Mutation-specific signaling profiles and kinase inhibitor sensitivities of juvenile myelomonocytic leukemia revealed by induced pluripotent stem cells. *Leukemia*. 2018;33(1):181–90. doi.org/10.1038/s41375-018-0169-y.
- Chang T.Y., Dvorak C.C., Loh M.L. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia. *Blood* 2014;124(16):2487–97. doi.org/10.1182/blood-2014-03-300319.
- Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):598–604. doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.598.
- Yabe M., Ohtsuka Y., Watanabe K., Inagaki J., Yoshida N., Sakashita K., Kakuda H., Yabe H., Kurosawa H., Kudo K., Manabe A. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol* 2015;101(2):184–90. doi.org/10.1007/s12185-014-1715-7.
- Woods W.G., Barnard D.R., Alonzo T.A., Buckley J.D., Kobrin N., Arthur D.C., Sanders J., Neudorf S., Gold S., Lange B.J. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2002;20(2):434–40. doi.org/10.1200/jco.2002.20.2.434.
- Locatelli F., Nollke P., Zecca M., Korthof E., Lanino E., Peters C., Pession A., Kabisch H., Uderzo C., Bonfim C.S., Bader P., Dilloo D., Stary J., Fischer A., Révész T., Führer M., Hasle H., Trebo M., van den Heuvel-Eibrink M.M., Fenu S., Strahm B., Giorgiani G., Bonora M.R., Duffner U., Niemeyer C.M.; European Working Group on Childhood MDS; European Blood and Marrow Transplantation Group. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105(1):410–9. doi.org/10.1182/blood-2004-05-1944.
- Dvorak C.C., Loh M.L. Juvenile myelomonocytic leukemia: molecular pathogenesis informs current approaches to therapy and hematopoietic cell transplantation. *Front Pediatr* 2014;2:25. doi.org/10.3389/fped.2014.00025.
- Locatelli F., Crotta A., Ruggeri A., Eapen M., Wagner J., Macmillan M., Zecca M., Kurtzberg J., Bonfim C., Vora A., Díaz de Heredia C., Teague L., Stein J., O'Brien T.A., Bittencourt H., Madureira A., Strahm B., Peters C., Niemeyer C., Gluckman E., Rocha V. Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study. *Blood* 2013;122(12):2135–41. doi.org/10.1182/blood-2013-03-491589.
- Yoshida N., Yagasaki H., Xu Y., Matsuda K., Yoshimi A., Takahashi Y., Hama A., Nishio N., Muramatsu H., Watanabe N., Matsumoto K., Kato K., Ueyama J., Inada H., Goto H., Yabe M., Kudo K., Mimaya J., Kikuchi A., Manabe A., Koike K., Kojima S. Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res* 2009;65(3):334–40. doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181961d2a.
- Bresolin S., Zecca M., Flotho C., Trentin L., Zangrando A., Sainati L., Stary J., de Moerloose B., Hasle H., Niemeyer C.M., Te Kronnie G., Locatelli F., Basso G. Gene expression-based classification as an independent predictor of clinical outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1919–27. doi.org/10.1200/jco.2009.24.4426.
- Passmore S.J., Chessells J.M., Kempski H., Hann I.M., Brownbill P.A., Stiller C.A. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 2003;121(5):758–67. doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04361.x.

Статья поступила в редакцию: 20.03.2019. Принята в печать: 05.04.2019.

Article was received by the editorial staff: 20.03.2019. Accepted for publication: 05.04.2019.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

• www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

• www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;

• www.akc.ru — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.