

Результаты лечения острого миелобластного лейкоза у младенцев в Республике Беларусь

О.В. Алейникова¹, Ю.А. Баровская¹, Д.А. Василенко², О.И. Быданов¹

¹ГУ РНПЦ ДОГИ Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, 220116, Минск, просп. Дзержинского, 83

Контактные данные: Ольга Витальевна Алейникова aleinikova2004@mail.ru

Статья посвящена анализу клинико-биологических характеристик и результатов лечения детей первого года жизни с острым миелоидным лейкозом. В ретроспективное исследование вошли 18 пациентов в возрасте до 1 года, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь). Вероятность долгосрочной общей выживаемости составила 33 ± 11 %; бессобытийной – 28 ± 11 %; кумулятивная частота смертей, обусловленных лечением, – $66,7 \pm 11,7$ %; кумулятивная частота возникновения рецидива – $5,6 \pm 5,6$ %. Сделаны выводы о необходимости возрастной коррекции доз цитарабина.

Ключевые слова: дети первого года жизни, новорожденные, острый миелоидный лейкоз, лечение

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-27-34

Results of treatment of acute myeloid leukemia in infants in Belarus

O.V. Aleynikova¹, Yu.A. Barovskaya¹, D.A. Vasilenko², O.I. Bydanov¹

¹Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus; ²Belarusian State Medical University; 83 Prosp. Dzerzhinskogo, Minsk, 220116, Republic of Belarus

Article represents analysis of clinical and biological characteristics and results of treatment of children of first year of life with acute myeloid leukemia. Retrospective analysis included 18 patients under the first year of life received treatment in Republican research center of pediatric oncology, hematology and immunology (Minsk, Belarus Republic). Probability of long-term overall survival was 33 ± 11 %; event-free survival – 28 ± 11 %; cumulative frequency of deaths related to treatment – 66.7 ± 11.7 %; cumulative frequency of relapse – 5.6 ± 5.6 %. Conclusions on age-related correction of cytarabine required.

Key words: children of the first year of life, newborns, acute myeloid leukemia, treatment

Введение

Результаты лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей в последнее десятилетие значительно улучшились и достигли 70 % вероятности излечения, по данным ведущих исследовательских групп [1–5]. Это стало возможным в первую очередь за счет внедрения адаптированной терапии на основе стратификации по группам риска, базирующимся на специфических молекулярно-генетических особенностях лейкоэмических клеток и ответе на терапию. Немаловажным вкладом в улучшение результатов явилась и стандартизация сопроводительной терапии пациентов с ОМЛ. Исторически младенцы с ОМЛ относились к высокой группе риска за счет преобладания неблагоприятных молекулярно-генетических поломок, большинство из которых затрагивают ген *MLL/KMT2A*, а также вследствие повышенного риска смерти из-за высокой токсичности

проводимой полихимиотерапии (ПХТ) [6]. Однако в последнее время большинство исследовательских групп демонстрируют выживаемость младенцев с ОМЛ, сопоставимую с более старшей возрастной группой. Результаты терапии детей до года с ОМЛ показаны в табл. 1.

Целью нашего исследования явился ретроспективный анализ клинико-лабораторных характеристик и результатов лечения пациентов с ОМЛ в возрасте до 1 года в Республике Беларусь в период с мая 1999 по сентябрь 2016 г.

Материалы и методы

В исследование вошли 18 пациентов в возрасте до 1 года, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь)

Таблица 1. Результаты терапии детей с ОМЛ по данным различных исследовательских групп

Table 1. Results of therapy of children with AML according to different research groups

Исследование	Годы исследования	n	Выживаемость	Источник
AML-BFM-98	1998–2004	59	5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – $44 \pm 6\%$ 5-летняя общая выживаемость (ОБ) – $61 \pm 6\%$	[7]
AML-BFM-2004	2004–2010	66	5-летняя БСВ – $51 \pm 6\%$ 5-летняя ОБ – $75 \pm 6\%$	[7]
AIEOP AML 2002/01	2002–2011	63	8-летняя БСВ – $54,6 \pm 6,1\%$ 8-летняя ОБ – $73,7 \pm 5,7\%$	[1]
Бразилия (протокол AML-BFM-2004)	2000–2015	147	5-летняя ОБ – $34,6 \pm 4,9\%$	[8]
NOPHO-AML-2004	2004–2013	34	5-летняя БСВ – 66% 5-летняя ОБ – 83%	[9]
MRC AML12	1995–2002	130	10-летняя ОБ – 68%	[2]

Примечание. BFM – Berlin-Frankfurt-Munster; AIEOP – Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica; NOPHO – Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; MRC – Medical Research Council.

в период с мая 1999 по сентябрь 2016 г. У 4 детей был установлен синдром Дауна. Лечение проводилось по оригинальным протоколам ОМЛ-ММ-2000 ($n = 4$), ОМЛ-ММ-2006 ($n = 5$), ОМЛ-ММ-2014 ($n = 5$). Дети с синдромом Дауна получали терапию согласно протоколу ML Down Syndrome 2006 – 1 пациент; курс ADE (даунорубин, цитарабин, вепезид) согласно протоколу ОМЛ-ММ-2000 – 1 больной; профазу (вепезид и даунорубин) согласно протоколу ОМЛ-ММ-2014 – 1 ребенок; 1 пациент получал индивидуальную схему терапии (4 курса ADE). Дети с острым промиелоцитарным лейкозом, а также пациенты с транзитным миелолиферативным синдромом исключались из исследования. Медиана наблюдения составила 0,26 года, максимальный срок наблюдения – 12,2 года.

Диагноз ОМЛ устанавливали на основании морфоцитохимического и иммунофенотипического исследований бластных клеток и классифицировали согласно критериям Франко-Американо-Британской (FAB) группы. Цитогенетический анализ проводили общепринятым методом краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей дифференциальной G-окраской метафазных хромосом, а также методом флуоресцентной *in situ* гибридизации. Для выявления химерных онкогенов использовали метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [10].

Расчет доз химиопрепаратов проводился с учетом массы тела пациентов по формуле $100 \text{ мг/м}^2 = 3,3 \text{ мг/кг}$.

Протокол ОМЛ-ММ-2000

Согласно данному протоколу была предусмотрена стратификация пациентов на 2 прогностические группы: благоприятного и неблагоприятного прогноза. Критериями благоприятной прогностической группы

являлись $\text{inv}(16)$ и $\text{t}(8;21)$. Все остальные больные относились к неблагоприятной прогностической группе. Для пациентов благоприятного прогноза предполагалось проведение 5 курсов ПХТ, в то время как для детей с неблагоприятным прогнозом планировалось проведение 4 блоков ПХТ и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при наличии родственного донора либо аутологичной ТГСК – при его отсутствии. Всем пациентам, кроме тех, у кого обнаруживалась $\text{inv}(16)$, планировалось проведение 2 курсов индукционной терапии: ADE (цитарабин 100 мг/м^2 внутривенной инфузией каждые 12 ч в 1–7-й дни; вепезид 100 мг/м^2 внутривенной инфузией в 1–3-й дни; даунорубин 45 мг/м^2 внутривенной инфузией в 4–6-й дни) и НАМ (цитарабин 1000 мг/м^2 каждые 12 ч 4 дозы и митоксантрон 10 мг/м^2 дозы). Курс НАМ начинался на 14-й день от начала ADE, независимо от показателей периферической крови (интенсивный «тайминг»). Пилотная версия протокола ОМЛ-ММ-2000 подразумевала применение интенсивного «тайминга» во всех 3 блоках консолидирующей терапии; суммарная доза цитарабина в консолидации составляла 24 г/м^2 , антрациклинов – 120 мг/м^2 . Причиной отказа от интенсивного «тайминга» в 2 блоках консолидирующей терапии послужил высокий уровень летальности от инфекционных осложнений. Вторая версия отличалась от пилотной только дизайном – интенсивный «тайминг» использовался только во 2-м блоке консолидирующей терапии, суммарные дозы цитарабина и антрациклинов оставались прежними. Среди пациентов с $\text{t}(8;21)$, которые получали терапию согласно версиям II и III, у 19 % развился рецидив. Это было расценено как недостаточная эффективность терапии и принято решение об эскалации доз антрациклинов и цитарабина

для группы пациентов с $t(8;21)$: в окончательной версии в консолидирующей терапии суммарная доза цитарабина составила 38 г/м^2 , а антрациклинов — 240 мг/м^2 [11]. Пациенты с $inv(16)$ получали профилактическое краниальное облучение в суммарной дозе 18 Гр.

Протокол ОМЛ-ММ-2006

Согласно данному протоколу проводилась уточненная стратификация пациентов на 3 прогностические группы: благоприятную, промежуточную и неблагоприятную. К благоприятной прогностической группе относили пациентов с $inv(16)$; $t(8;21)$ с дополнительной потерей половой хромосомы ($-Y/X$) и без мутации *C-kit*. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: нормальный кариотип с внутренней тандемной дупликацией юкстамедулярного домена гена *FLT3 (FLT3-ITD)* и без мутации гена нуклеофосмина (*NPM1*); 11q23 аномалии; $inv(3)$, $t(3;3)$; $t(8;21)$ с *C-kit*; моносомия 7-й, 5-й хромосомы; сложные аномалии (более 3); М7, М6 по FAB-классификации. Все остальные пациенты входили в промежуточную группу прогноза. Терапевтический план для пациентов благоприятной прогностической группы не претерпел изменений в сравнении с окончательной версией протокола ОМЛ-ММ-2000 (для пациентов с $inv(16)$ — суммарно 5 курсов ПХТ в режиме стандартного «тайминга» и краниальное облучение; для пациентов с $t(8;21)$ — 5 курсов ПХТ, индукция в режиме интенсивного «тайминга»). Пациентам промежуточной прогностической группы при наличии совместимого родственного донора проводилась алло-ТГСК, при отсутствии родственного донора — ПХТ. Пациентам группы неблагоприятного прогноза было показано проведение алло-ТГСК от родственного или неродственного донора.

Протокол ОМЛ-ММ-2014

Согласно данному протоколу проводилась уточненная стратификация пациентов на 3 прогностические группы. К благоприятной прогностической группе относили пациентов с $inv(16)$, $t(16;16)$, $t(8;21)$ без мутации *C-kit*, нормальный кариотип с биаллельной мутацией *CEBPA*, нормальный кариотип с мутацией *NPM1*. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: нормальный кариотип с внутренней тандемной дупликацией юкстамедулярного домена гена *FLT3 (FLT3-ITD)* и без мутации гена *NPM1*, 11q23 аномалии, $inv(3)$, $t(3;3)$, $t(6;9)$, $t(8;21)$ с мутацией *C-kit*, моносомия 7-й, 5-й хромосом, сложные аномалии (более 5), М7, М6 по FAB-классификации, резистентный ОМЛ. Все остальные пациенты входили в промежуточную группу прогноза. Для пациентов с $inv(16)/t(16;16)$ предполагалось проведение 4 курсов ПХТ. Для остальных пациентов с благоприятным прогнозом — 5 курсов ПХТ. Для детей с неблагоприятным прогнозом планировалось проведение

3 или 4 блоков ПХТ и алло-ТГСК. Для пациентов промежуточного прогноза предусмотрено 2 варианта лечения в режиме рандомизации. Одним из вариантов лечения является проведение 5 курсов ПХТ. Пациенты 2-й ветви рандомизации получают ПХТ в сочетании с терапией естественными киллерными клетками от гаплоидентичного донора.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R-statistics 3.2.0. Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана–Майера. Различия выживаемости в группах оценивали с помощью log-rank теста [12]. Для расчета кумулятивных частот применяли метод конкурирующих рисков [13]. Различия кумулятивных частот в группах оценивали с помощью теста Грэя [14]. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводилось с помощью χ^2 теста. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Инициальная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

В исследуемой группе преобладали дети с М5-вариантом (44,4 %) ОМЛ. У большинства пациентов (55,6 %; 10/18) были обнаружены различные реаранжировки гена *KMT2A*. Следует отметить, что в группе детей до 1 года случаи с нормальным кариотипом отсутствовали. У 38,9 % (7 из 18) пациентов были обнаружены другие хромосомные aberrации, представленные в табл. 3.

Мы сравнили характеристики данной возрастной группы (до 1 года) с группой детей младшей возрастной группы (от 1 до 4 лет) (табл. 4).

Как видно из табл. 4, различий по половой структуре выявлено не было. В подгруппе до 1 года инициальный уровень лейкоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ встречался статистически значимо ($p = 0,0430$) реже, чем у старших детей (38,9 % и 66,7 % соответственно). Были выявлены различия в частоте встречаемости различных FAB-вариантов. В 16,7 % случаев у детей до 1 года обнаруживалась М4 морфология бластных клеток, что статистически значимо ($p = 0,0404$) чаще, чем в возрастной подгруппе от 1 до 4 лет — 20 % (9 из 45). При этом ни в одном случае у пациентов первого года жизни не выявлялся М2-вариант, тогда как в более старшей возрастной группе на долю этого варианта ОМЛ приходилось 24,4 % (11 из 45) случаев ($p = 0,0209$).

Статистически значимых различий в зависимости от цитогенетических особенностей между детьми первого года жизни и пациентами младшей возрастной группы (от 1 до 4 лет) выявлено не было.

Результаты лечения детей в возрасте до 1 года представлены в табл. 5.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ОМЛ в возрасте до 1 года

Table 2. Characteristics of patients with AML under the age of 1 year

Параметр	0–1 год		< 6 месяцев		> 6 месяцев		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	18	100	11	100	7	100	
Пол							
Мальчики	11	61,1	5	45,5	6	85,7	0,0876
Девочки	7	38,9	6	54,5	1	14,3	0,0876
Инициальный уровень лейкоцитов, 10⁹/л							
< 50	7	38,9	3	27,3	4	57,1	0,2050
50–100	6	33,3	5	45,5	1	14,3	0,1714
> 100	5	27,8	3	27,3	2	28,6	0,9522
Нейтролейкоз	5	27,8	1	9,1	4	57,1	0,0264
FAB-вариант							
M0	2	11,1	2	18,2	0	0	0,2315
M1	3	16,7	2	18,2	1	14,3	0,8288
M2	0	0	0	0	0	0	
M4	3	16,7	2	18,2	1	14,3	0,8288
M5	8	44,4	4	36,4	4	57,1	0,3870
M6	1	5,6	1	9,1	0	0	0,4117
M7	1	5,6	0	0	1	14,3	0,1971
Цитогенетика							
<i>CBF</i>	1	5,6	0	0	1	14,3	0,1971
<i>MLL/KMT2A</i> реаранжировки	10	55,6	6	54,5	4	57,1	0,9139
Нормальный кариотип	0		0	0	0	0	
Другие аномалии	7	38,9	5	45,5	2	28,6	0,4738
Синдром Дауна	4	16,7	3	27,3	1	14,3	0,5182

Таблица 3. Цитогенетическая характеристика пациентов (за исключением пациентов с *CBF*-лейкозом и реаранжировками *KMT2A*)

Table 3. Cytogenetic characteristics of patients (except for patients with *CBF*-leukemia and *KMT2A* rearrangements)

№ пациента	Молекулярно-генетическое исследование костного мозга
Без синдрома Дауна	
1	46,der(X)t(X;7)(p11;p22)Y,der(7)t(X;7)(p11;q11)inv(7)(p22q11)[14]
2	46,XX[11]; 46,XX, t(1;22)(p13;q13)[9]
3	47,t(X;3;6)(p11;p12;q27)Y,+6[15]/46,XY[1]
С синдромом Дауна	
4	49,XY,+8,+21,+21c[5] 47,XY,+21c[6]
5	47,XY,?inv(12)(q15q24),+21[4]
6	47,XX,+21[14]
7	47,XX,+21[20], найден онкоген <i>OTT-MAL</i> и мутация <i>GATA1</i>

Таблица 4. Характеристика пациентов в зависимости от возраста

Table 4. Characteristics of patients depending on age

Параметр	0–1 год		1–4 года		p
	n	%	n	%	
Всего	18	100	45	100	
Пол					
Мальчики	11	61,1	28	62,2	0,9346
Девочки	7	38,9	17	37,8	0,9346
Инициальный уровень лейкоцитов, 10⁹/л					
< 50	7	38,9	30	66,7	0,0430
50–100	6	33,3	6	13,3	0,0678
> 100	5	27,8	9	20	0,5023
Нейтролейкоз	5	27,8	5	11,1	0,1019
FAB-вариант					
M0	2	11,1	3	6,7	0,5554
M1	3	16,7	4	8,9	0,3748
M2	0	0	11	24,4	0,0209
M4	3	16,7	9	20	0,0404
M5	8	44,4	13	28,8	0,2367
M6	1	5,6	0	0	0,1109
M7	1	5,6	5	11,1	0,4973
Цитогенетика					
<i>CBF</i>	1	5,6	5	11,1	0,4973
<i>MLL/KMT2A</i> реаранжировки	10	55,6	19	42,2	0,3374
Нормальный кариотип	0	0	5	11,1	0,1405
Другие аномалии	7	38,9	16	35,5	0,8039
Синдром Дауна	3	16,7	2	4,4	0,0298

Таблица 5. Результаты лечения детей в возрасте до 1 года

Table 5. Results of treatment of children under the age of 1 year

Параметр	0–1 год		< 6 месяцев		> 6 месяцев		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	18	100	11	100	7	100	
Смерть в индукции	7	38,9	5	45,5	2	28,6	0,4738
Без ответа	0	0	0	0	0	0	
Полная ремиссия (ПР)	11	61,1	6	54,5	5	71,4	0,4738
Смерть в ремиссии	5	27,8	3	27,3	2	28,6	0,9522
Рецидив	1	5,6	1	9,1	0	0	0,4117
Продолжительная ПР (ППР)	5	27,8	2	18,2	3	42,9	0,2545

Для всей исследуемой группы доля детей, достигших ПР, составила 61,1 % (11 из 18). Случаев резистентности заболевания зарегистрировано не было. При проведении индукционной терапии погибли 7 (38,9 %) детей. Из 11 пациентов, достигших ремиссии, 5 (27,8 %) погибли от тяжелых инфекционных осложнений в период проведения консолидирующей терапии. Костномозговой рецидив зарегистрирован у 1 (5,6 %) больного. В ППР находятся 5 (27,8 %) детей.

Статистически значимых различий в результатах терапии детей в возрасте до 6 месяцев и старше выявлено не было.

В исследуемой группе детей до 1 года вероятность ОВ составила 33 ± 11 %, БСВ – 28 ± 11 %, кумулятивная частота смертей, обусловленных лечением (CI TRD), – $66,7 \pm 11,7$ %, кумулятивная частота возникновения рецидива (CI Relapse) – $5,6 \pm 5,6$ %.

Статистических различий в вероятности БСВ пациентов в группах до 6 месяцев и старше выявлено не было, однако у детей первого полугодия жизни данный показатель ниже, чем в подгруппе старше 6 месяцев (18 ± 12 % и 43 ± 18 % соответственно; $p = 0,2642$) (рис. 1).

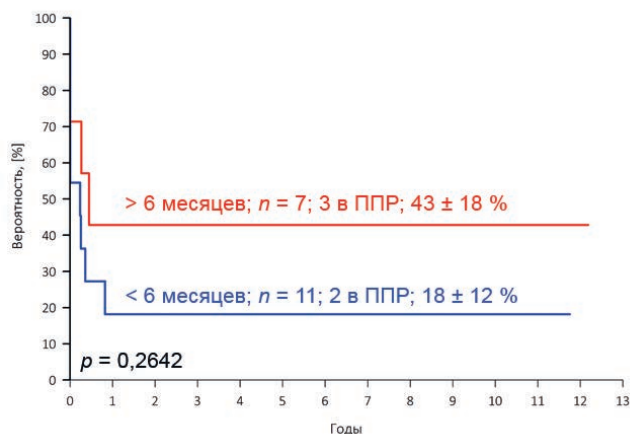


Рис. 1. БСВ пациентов с ОМЛ в возрасте до 1 года

Fig. 1. EFS of patients with AML under the age of 1 year

Учитывая невысокие показатели выживаемости в группе детей до года, мы проанализировали вероятность развития неблагоприятных событий. Как видно из рис. 2, превалировала кумулятивная частота смертей, обусловленных инфекцией, – $55,6 \pm 12,4$ % (инфекционная летальность как на этапе индукции, так и на этапе консолидации). Кумулятивная частота смертей, обусловленных синдромом лейкостаза, была меньше и составила $11,1 \pm 7,6$ %.

По данным исследователей группы VFM, несмотря на развитие более тяжелых инфекций и легочную токсичность в младшей возрастной группе,

CI TRD у данной когорты сопоставима с аналогичным показателем в группе более старших детей [7].

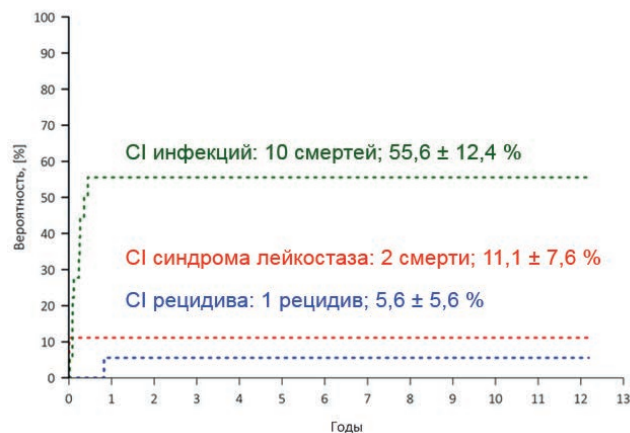


Рис. 2. Кумулятивная частота неблагоприятных событий у пациентов младше 1 года с ОМЛ

Fig. 2. Cumulative incidence of adverse events in patients younger than 1 year with AML

Мы сравнили результаты лечения детей первого года жизни с группой детей в возрасте от 1 до 4 лет (табл. 6).

Как видно из табл. 6, показатель индукционной летальности в группе детей до года статистически значимо выше, чем в группе детей в возрасте от 1 до 4 лет ($38,9$ % против $6,7$ %; $p = 0,0016$). В то же время количество рецидивов больше в старшей возрастной группе – $28,9$ % против $5,6$ % в группе детей до года ($p = 0,0442$).

Долгосрочная выживаемость детей в возрасте до 1 года статистически значимо ниже, чем в возрастных подгруппах от 1 до 4 лет и от 5 до 14 лет: БСВ – 28 ± 11 %, 40 ± 9 % и 51 ± 6 % соответственно ($p = 0,0017$) (рис. 3).

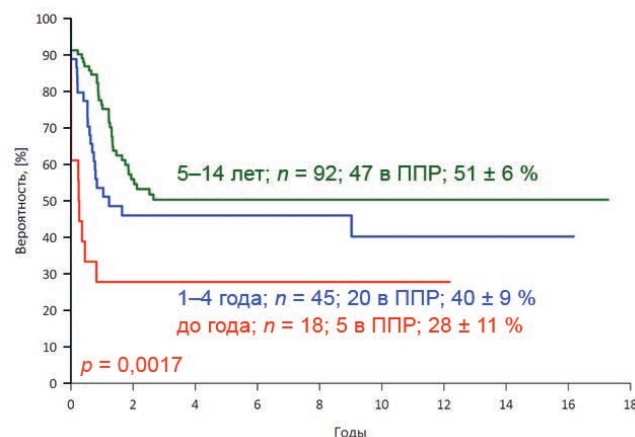


Рис. 3. БСВ пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста

Fig. 3. EFS of patients with AML depending on the age

Таблица 6. Результаты лечения пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста

Table 6. Results of treatment of patients with AML depending on age

Параметр	< 1 года		1–4 года		p
	n	%	n	%	
Всего	18	100	45	100	
Смерть в индукции	7	38,9	3	6,7	0,0016
Без ответа	0	0	2	4,44	0,3634
ПР	11	61,1	43	95,6	0,0004
Смерть в ремиссии	5	27,8	5	11,1	0,1020
Вторая опухоль	0	0	1	2,2	0,5238
Рецидив	1	5,6	13	28,9	0,0442
Без ответа	0	0	1	2,2	0,5238
ППР	5	27,8	20	44,4	0,2219

Сравнительный анализ CI TRD выявил более высокие показатели у детей до года по сравнению со старшей возрастной группой: $66,7 \pm 11,7\%$ и $18,2 \pm 5,9\%$; $p = 0,0002$ (рис. 4). В то же время CI Relapse была выше в подгруппе детей в возрасте от 1 до 4 лет по сравнению с аналогичным показателем у детей первого года жизни: $66,7 \pm 11,7\%$ против $5,6 \pm 5,6\%$ соответственно ($p = 0,0557$). Данные различия связаны с более высокой частотой индукционной летальности в группе детей до года и меньшим процентом достижения ремиссии (см. табл. 6).

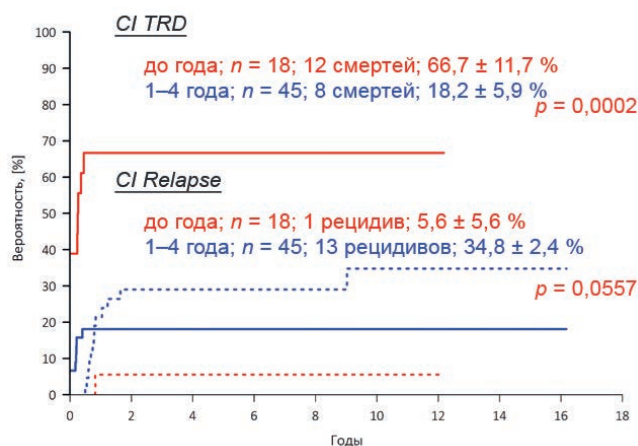


Рис. 4. CI TRD и CI Relapse у пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста

Fig. 4. CI TRD and CI Relapse in patients with AML depending on the age

При анализе показателей выживаемости в зависимости от возраста нами выявлено, что вероятность долгосрочной БСВ в группе детей от 6 месяцев до 1 года сопоставима с аналогичным показателем у де-

тей в возрасте от 1 до 4 лет ($43 \pm 18\%$ и $40 \pm 9\%$ соответственно), в то время как у детей в возрасте до 6 месяцев БСВ значительно ниже – $18 \pm 12\%$ ($p = 0,0404$) (рис. 5).

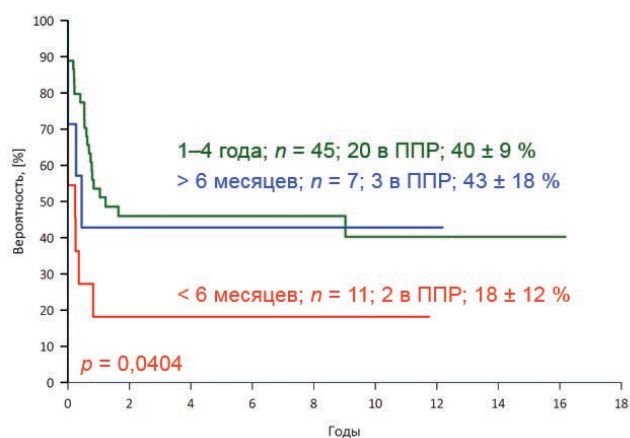


Рис. 5. БСВ пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста

Fig. 5. EFS of patients with AML on the age

Заключение

Данная работа представляет опыт нашей клиники в лечении ОМЛ у детей до 1 года. На основании проведенного анализа мы выявили преобладание в данной когорте пациентов с аномалиями региона 11q23 и М5-варианта по FAB-классификации, что согласуется с данными литературы [7]. Основной причиной неудач в лечении явился высокий показатель смертности, обусловленной лечением. Это может быть связано с достаточно интенсивным, особенно в отношении «тайминга», курсом двойной индукции в протоколах ОМЛ-ММ, а также недостаточной редукцией высо-

ких доз цитарабина. Как показано в исследовании A.P. Periclou (1996) [15], изучавшего фармакокинетику высоких доз цитарабина, клиренс цитозара у младенцев низкий и достигает значения взрослых только после 2 лет. С этим, по-видимому, связана высокая токсичность цитарабина у детей до 1 года, что требует дополнительной коррекции доз. Следует воспользоваться результатами итальянской группы AIEOP AML 2002/01, где высокие дозы цитарабина назначались в соответствии с возрастом младенца: менее 3 месяцев –

20 % ; 4–5 месяцев – 30 %; 6–7 месяцев – 40 %; 8–10 месяцев – 50 % и 11–12 месяцев – 60 % дозы [1].

Для будущих исследований перспективным является более пристальное внимание к возрастной коррекции доз цитарабина в целях снижения токсичности и улучшения качества сопроводительной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Masetti R., Rondelli R., Fagioli F. et al. Infants with acute myeloid leukemia treated according to the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica 2002/01 protocol have an outcome comparable to that of older children. *Haematologica* 2014;99(8):e127–9. doi: 10.3324/haematol.2014.106526.
- Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J. et al.; United Kingdom Childhood Leukemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011;155(3):366–76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.
- Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11(6):543–52. doi: 10.1016/S1473-2045(10)70090-5.
- Cooper T.M., Franklin J., Gerbing R.B. et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012;118(3):761–9. doi: 10.1002/cncr.26190.
- Abrahamsson J., Forestier E., Heldrup J. et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol* 2011;29(3):310–5. doi: 10.1200/JCO.2010.30.6829.
- Цаур Г.А. Молекулярно-биологическая диагностика и мониторинг минимальной остаточной болезни в лечении острых лейкозов у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2015. [Tsauro G.A. Molecular-biological diagnostics and monitoring of minimal residual disease in the treatment of acute leukemia in children of the first year of life. Thesis abstract of ... Ph. D. Med. Yekaterinburg, 2015. (In Russ.)].
- Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.-P. et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia* 2012;26(4):654–61. doi: 10.1038/leu.2011.267.
- Andrade F.G., Noronha E.P., Brisson G.D. et al.; Brazilian Study Group of Childhood Acute Myeloid Leukemia (IMol-AMLBSG) as co-authors. Molecular Characterization of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: Results of a Multicentric Study in Brazil. *Arch Med Res* 2016;47(8):656–67. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.015.
- Løhmann J.A., Abrahamsson J., Ha S.Y. et al. Effect of age and body weight on toxicity and survival in pediatric acute myeloid leukemia: results from NOPHO-AML 2004. *Haematologica* 2016;101(11):1359–67. doi: 10.3324/haematol.2016.146175
- van Dongen J.J., Macintyre E.A., Gabert J.A. et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999;13(12):1901–28. PMID: 10602411.
- Калинина И.И., Шнейдер М.М., Кирсанова Н.П. и др. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с t(8;21) у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000. *Онкогематология* 2011;6(1):11–8. [Kalinina I.I., Shneyder M.M., Kirsanova N.P. et al. Clinical and genetic characteristics of acute myeloid leukemia with t(8;21) in children and results of therapy according to protocol AML-MM-2000. *Onkogematologiya = Oncogematology* 2011;6(1):11–8. (In Russ.)].
- Kaplan E., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53(282):457–81.
- Gooley T.A., Leisenring W., Crowley J., Storer B.E. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18(6):695–706. PMID: 10204198.
- Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16(3):1140–54.
- Periclou A.P., Avramis V.I. NONMEM population pharmacokinetic studies of cytosine arabinoside after high-dose and after loading bolus followed by continuous infusion of the drug in pediatric patients with leukemias. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;39(1–2):42–50. PMID: 8995498.