

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 10.02.2022  
Принята к печати 28.02.2022

**Контактная информация:**  
Бойченко Эльмира Госмановна,  
д-р мед. наук, заведующая отделением  
онкогематологии СПб ГБУЗ «Детский  
городской многопрофильный  
клинический специализированный центр  
высоких медицинских технологий»,  
главный внештатный детский специалист  
гематолог Комитета по здравоохранению  
Санкт-Петербурга  
Адрес: 198205, Санкт-Петербург,  
ул. Авангардная, 14А  
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172

# Хронический миелолейкоз у детей: редкая и уникальная болезнь

Э.Г. Бойченко

СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является редким для детского возраста заболеванием и составляет 2–3% лейкозием у детей до 15 лет. Вследствие низкой частоты ХМЛ и недостаточного количества достоверных данных, полученных в ходе клинических исследований, практические стандарты оказания помощи детям и подросткам с данным заболеванием, в отличие от взрослых, не разработаны. В некоторых странах дети с ХМЛ лечатся взрослыми гематологами. Многие детские онкогематологи следуют руководствам по лечению ХМЛ, предназначенным для взрослых. Тем не менее существуют четкие различия между ХМЛ у взрослых и детей как в отношении клинических проявлений и динамики заболевания, так и в плане биологии этого процесса, а также факторов организма-хозяина, которые должны приниматься во внимание при пожизненном лечении детского ХМЛ. Цель настоящего обзора – представить основные сведения об эпидемиологии, патофизиологии и клинико-лабораторных характеристиках ХМЛ и изложить современные подходы к диагностике и лечению этого заболевания у детей и подростков.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз у детей и подростков, диагностические критерии, эпидемиология, патофизиология, лечение

Бойченко Э.Г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 156–172.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.02.2022  
Accepted 28.02.2022

**Correspondence:**  
Elmira G. Boychenko,  
Dr. Med. Sci., Head of the Department  
of Oncohematology at Saint Petersburg  
Children's City Multidisciplinary Clinical  
Specialized Center of High Medical  
Technologies, Chief Pediatric Hematologist  
of Saint Petersburg Healthcare Committee  
Address: 14A Avangardnaya St.,  
Saint-Petersburg, 198205, Russia  
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

## Chronic myeloid leukemia in children: a rare and unique entity

E.G. Boychenko

Saint Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg

Chronic myeloid leukemia (CML) rarely occurs in the first two decades of life, accounting for 2% to 3% of leukemias in children and adolescents. Because of a lack of robust clinical study evidence, management of CML in children is not standardized and often follows guidelines developed for adults. Children and young adults tend to have a more aggressive clinical presentation than older adults, and recent data indicate that some genetic differences exist in pediatric and adult CML. Because children with CML may receive tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy for many decades, and are exposed to TKIs during a period of active growth, the acute and long-term toxicities of this option should be carefully evaluated against the complications associated with lifelong use of TKIs. This review aims to outline the morphological, genetic and immuno-phenotypical findings of pediatric CML, and to recommend a uniform approach for the diagnostic procedures to be applied and for standardized treatment.

**Key words:** pediatric chronic myeloid leukemia, essential diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, treatment

Boychenko E.G. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 156–172.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172

**Х**ронический миелолейкоз (ХМЛ) является приобретенным клональным миелопролиферативным заболеванием, берущим начало от плюрипотентной стволовой клетки костного мозга (КМ). ХМЛ характеризуется аномальной пролиферацией гранулоцитарных клеток, приводящей к значительному повышению количества лейкоцитов и спленомегалии [1–3].

Лейкемический клеточный клон характеризуется цитогенетической аномалией – филадельфийской хромосомой (Philadelphia (Ph<sup>1</sup>) chromosome), представляющей собой реципрокную хромосомную транслокацию t(9;22)(q34.1;q11.2), которая генерирует слитный ген *BCR-ABL1* [4, 5].

### Эпидемиология

ХМЛ является редким заболеванием в детском возрасте и составляет 2–3% лейкозием у детей до 15 лет и 9% у подростков от 15 до 19 лет.

В соответствии с эпидемиологическими данными, частота ХМЛ варьирует от 0,6 до 1,2 на 1 000 000 детского населения в год и увеличивается по мере взросления: ХМЛ встречается исключительно редко в младенчестве (0,6–0,7 на 1 000 000 детского населения в год), у пациентов в возрасте от 1 до 14 лет составляет 1,2 на 1 000 000 детского населения в год, у подростков от 15 до 19 лет достигает 2,1 на 1 000 000 [1, 2, 6].

В нескольких опубликованных обзорах по детскому ХМЛ показано преобладание мальчиков по сравнению с девочками, соотношение девочки:мальчики составляет 1,3:1,7 [7].

### Этиология

Причины, приводящие к развитию ХМЛ у детей, неизвестны.

Поскольку частота детского ХМЛ не увеличивается у здоровых сиблингов и, что особенно

важно, у близнецов, нет данных о четкой семейной предрасположенности, и генетические факторы не имеют важного значения в этиологии ХМЛ [8–11].

Для взрослых фактором риска является ионизирующая радиация. Максимальное повышение частоты ХМЛ имело место у людей, переживших взрыв атомной бомбы в Хиросиме, по прошествии 6 лет, однако этого не наблюдалось после аварии на Чернобыльской АЭС. По-видимому, ХМЛ вызывает только экспозиция высокими дозами радиации [8, 9].

В фокус наиболее значимых этиологических факторов при детском ХМЛ с нарастающей частотой попадает роль мутированных так называемых миелоидных драйверных генов ("driver" genes: *ACD*,

*ANKRD26*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2*, *RUNX1*, *SRP72*, *TERC*, *TERT*, *TP53*) [12–14].

ХМЛ описан в качестве вторичного злокачественного заболевания у взрослых и детей, получивших химиолучевую терапию по поводу неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина [15–18].

### Патогенез

В основе патогенеза ХМЛ лежат молекулярные механизмы, инициирующиеся в результате образования Ph<sup>1</sup>-хромосомы, открытой Peter Nowell в 1960 г. (рисунки 1). Она возникает в результате транслокации гена тирозинкиназы *ABL1* (Abelson) с хромосомы 9 на хромосому 22 к гену *BCR* (breakpoint cluster region). Эта транслокация кодирует в гемопоэтических стволовых клетках химерный онкоген *BCR-ABL1*, который

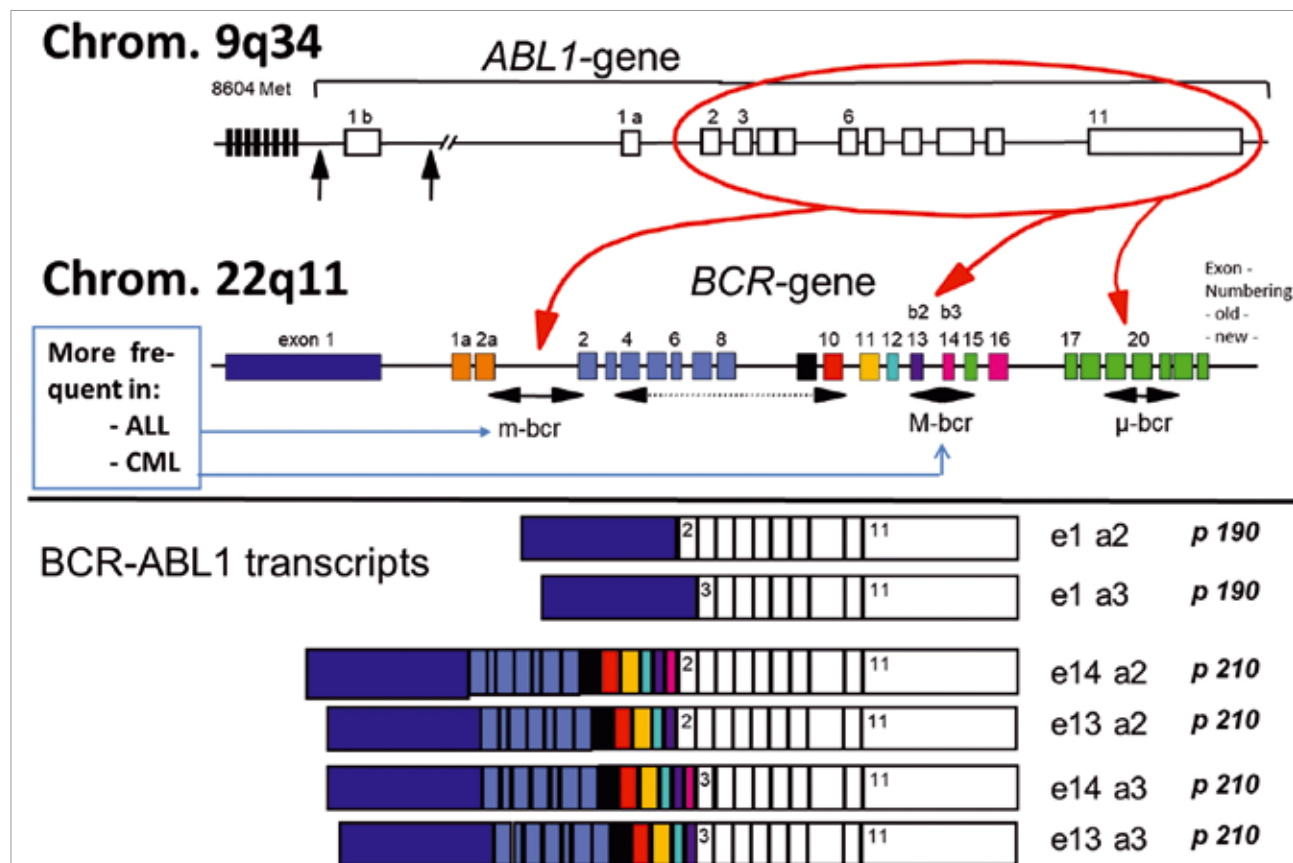
**Рисунок 1**

Механизм формирования слитного гена *BCR-ABL1*. Генные поломки и возникающие вследствие этого типы транскриптов

Указаны интронные разрывы (вертикальные черные стрелки) гена *ABL1* и гена *BCR* (горизонтальные черные стрелки), а также соответствующие слитные протеины (длина экзонов и интронов не соответствует шкале). Псевдоэкзоны 1a и 1b на гене *ABL1*, так же как и псевдоэкзоны 1a и 2a на гене *BCR*, отсекаются. При ХМЛ чаще всего геномные разрывы происходят в главном кластерном регионе (M-BCR), реже встречаются в малом регионе (m-BCR) и крайне редко – в микрорегионе (μ-BCR). Эти перестройки могут продуцировать 8 мРНК, которые транслируются в соответствующие протеины, вследствие альтернативного сплайсинга экзона 2 гена *ABL1* и 2 внутренних поломок в интронах 13 и 14 гена *BCR*. Дополнительные поломки (указаны точечными горизонтальными стрелками) описываются редко или только в единичных случаях

**Figure 1**

A mechanism of *BCR-ABL1* fusion gene formation. Genomic breakpoints and resulting transcript types. Intronic breakpoints of the *ABL1* gene (vertical black arrows) and of the *BCR* gene (black horizontal arrows) as well as the corresponding fusion proteins are shown (the length of exons and introns is not according to scale). Pseudoexons 1a and 1b on the *ABL1* gene as well as pseudoexons 1a and 2a on the *BCR* gene are spliced out. In chronic myeloid leukemia (CML), genomic breakpoints most commonly occur in the major breakpoint cluster region (M-BCR). They are found less frequently in the minor breakpoint cluster region (m-BCR) and only rarely observed within the micro breakpoint cluster region (μ-BCR). These rearrangements can produce eight different mRNAs which are translated into corresponding proteins because of alternate splicing of the *ABL1* gene exon 2 and because of two internal breakpoints in intron 13 and intron 14 of the *BCR* gene. Additional breakpoints (indicated by a dotted horizontal arrows) have been described rarely or only as single case



генерирует аномальный протеин с конституциональной тирозинкиназной активностью, лишенный домена аутоингибиции, являющийся патологическим драйвером, ответственным за пролиферативные и антиапоптотические сигналы, и способный инициировать и поддерживать заболевание. Приобретение гемопоэтической стволовой клеткой слитного гена *BCR-ABL1* приводит к ее полной автономности, независимости от внешних механизмов регуляции и трансформации в лейкоэмическую стволовую клетку (ЛСК) [19].

Подавляющее большинство (90–95%) детей с ХМЛ Ph<sup>1</sup>-позитивны, т. е. их гемопоэтические клетки несут характерную реципрокную транслокацию t(9;22)(q34;q11). Около половины оставшихся пациентов, несмотря на отсутствие при стандартном кариотипировании характерной Ph<sup>1</sup>-хромосомы, так же имеют слитный ген *BCR-ABL1* [5].

Независимо от изоформы, химерный протеин BCR-ABL1 оказывает прямое воздействие на онкогенные процессы вследствие дисрегуляции ABL1 и аномальной киназной активности, которая в физиологических условиях строго контролируется регулирующим N-терминальным регионом гена *ABL1*. Химерный ген *BCR-ABL1* теряет регуляторный регион, что наряду с потенцирующей активностью BCR приводит к активации *ABL1*.

В физиологических условиях ген *ABL1* выполняет множество функций, имеющих отношение к взаимодействию с другими протеинами, и участвует в ответах на многочисленные внеклеточные и внутриклеточные стимулы, играя ключевую роль в таких клеточных функциях, как регуляция клеточного цикла и апоптоз. Последствием формирования *BCR-ABL1* является повреждение клеточной адгезии к клеткам стромы и матриксу КМ, что приводит к активации основных митогенных путей наряду с ингибированием апоптоза [14].

Химерный ген *BCR-ABL1* активирует большое количество онкогенных сигнальных путей, включающих PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK и JAK/STAT [20], которые имеют отношение к трансформации здоровой клетки в неопластическую и принимают участие в патогенезе ХМЛ.

В целом многообразие *BCR-ABL1*-зависимых механизмов можно свести к следующим направлениям [21]:

- прерывание миелоидной дифференцировки;
- повышенная пролиферация;
- нестабильность генома;
- повреждение транскрипции и трансляции;
- активированное самообновление и самоподдержание;
- нарушение клеточной адгезии и подвижности;
- устойчивость к апоптозу;
- ингибирование опухолевой супрессии.

У всех пациентов, длительно получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), ЛСК персистируют, поскольку они резистентны к действию ИТК. Костномозговое микроокружение, которое генерирует сигналы, поддерживающие ЛСК, а также дополнительные автономные клеточные генетические изменения, не зависящие от *BCR-ABL1*, и эпигенетические повреждения вносят вклад в следующие события:

- персистенцию резервуара покоящихся ЛСК;
- первичную или приобретенную рефрактерность к ИТК;
- прогрессию в фатальную стадию бластного криза (БК) [22, 23].

### Подтипы хронического миелолейкоза

В гене *ABL1* на хромосоме 9q34 обнаружен 1 большой регион множественных разрывов ДНК (около 200 kb), в то время как на хромосоме 22q11 присутствуют 3 кластера геномных разрывов в гене *BCR* (breakpoint cluster region) (рисунки 1). При детском ХМЛ, как и у взрослых, подавляющее большинство геномных разрывов сосредоточено в главном (major) кластерном регионе *BCR* (M-BCR), в то время как альтернативные, менее часто встречаемые поломки сгруппированы в малом (minor) *BCR* (m-BCR) и очень редко в так называемом микро (micro) *BCR* (μ-BCR) [5, 14, 24–26]. Регионы M-BCR, m-BCR и μ-BCR ассоциированы с p190, p210 и p230 BCR-ABL1-слитными протеинами соответственно [27].

Эти 3 хорошо идентифицированных региона множественных геномных разрывов в гене *BCR* могут продуцировать как минимум 8 различных мРНК слитных транскриптов (M-BCR, p210: e14a2, e13a2, e14a3, e13a3; m-BCR, p190: e1a2, e1a3; μ-BCR, p230: e19a2, e19a3) вследствие альтернативного сплайсинга гена *ABL1* (сплайсинг к экзону 2 или экзону 3) и из-за того, что регион M-BCR состоит из 2 интронных областей (интрон 13 и интрон 14).

При хронической фазе (ХФ) ХМЛ типы транскриптов e13a2 и e14a2 присутствуют с частотой около 95%.

В моноцентровом исследовании по детскому ХМЛ ( $n = 146$ ) было установлено, что у 38% пациентов имел место транскрипт e13a2, у 36% – транскрипт e14a2, в то время как оставшиеся 26% экспрессировали оба транскрипта вследствие альтернативного сплайсинга [24].

Международный анализ пациентов всех возрастов ( $n = 45\,503$ ) показал, что транскрипт e13a2 определяется чаще у мужчин (39,2%), чем у женщин (36,2%) и коррелирует с возрастом, уменьшаясь с 39,6% у детей и подростков до 31,6% у пациентов старше 80 лет [28].

Точное определение изотипа транскрипта *BCR-ABL1* позволяет в последующем корректно проводить мониторинг ответа на проводимую терапию ИТК.

### Генетические различия хронического миелолейкоза у детей и взрослых

ХМЛ у взрослых и детей характеризуется наличием слитного гена *BCR-ABL1* с формированием зоны множественных разрывов ДНК в одном и том же главном кластерном регионе (М-BCR) гена *BCR* на хромосоме 22 и распространяется на ген *ABL1*. Тем не менее современные данные свидетельствуют о существовании генетических различий при ХМЛ у детей по сравнению со взрослыми [24, 29].

Известно, что онкоген *BCR-ABL1* функционирует не изолированно, но в содружестве с другими генами [30, 31].

Молекулярные исследования указывают на то, что при ХМЛ у детей имеет место более высокая пропорция мутированных опухолевых драйверных онкогенов [32].

Например, у 60% пациентов детского возраста выявляются мутации гена *ASXL1* по сравнению с 15% у взрослых [12].

Дополнительные биологические различия заключаются в характере распределения мутаций гена *BCR-ABL1*: дети с ХФ ХМЛ демонстрируют отличный от взрослых характер распределения мутаций. При ХМЛ у взрослых определяется одиночный кластер в первом центромерном регионе гена *BCR*, в то время как при детском ХМЛ имеет место бимодальное распределение поломок [14, 29]. Количество сайтов слияния ДНК в пределах региона М-BCR значительно повышено в области центромера при взрослом ХМЛ, в то время как при детском ХМЛ определяется второй кластер в теломерных областях. Последний паттерн подобен распределению, наблюдаемому при Ph<sup>+</sup> остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у взрослых [33, 34].

Бимодальное распределение поломок гена *BCR* сменяется на взрослый вариант в возрасте 13 лет, что, по-видимому, ассоциируется с началом полового созревания (рисунок 2).

Принимая во внимание разную частоту ХМЛ у детей и подростков по сравнению со взрослыми, можно предположить, что за инициирование транслокации в каждой возрастной когорте ответственны разные механизмы. Различия в мутационном профиле имеют отношение к факторам организ-

**Рисунок 2**

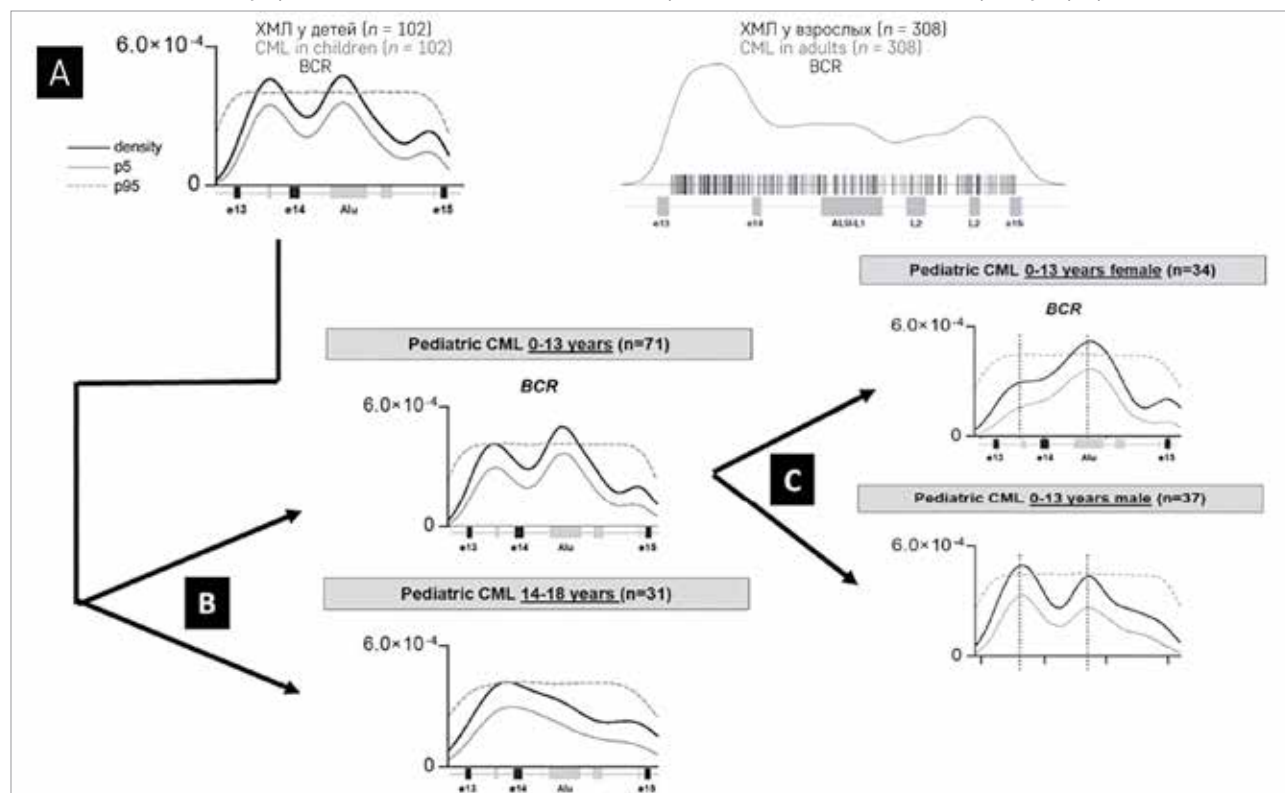
Распределение мутаций в гене *BCR* и анализ плотности по Kernel

При сравнении 102 образцов детского ХМЛ с 308 образцами взрослых пациентов с ХМЛ у детей установлено бимодальное распределение, которое также обнаружено при Ph<sup>+</sup> ОЛЛ (В). Бимодальный тип чаще обнаруживается у детей в препубертатном возрасте

**Figure 2**

An illustration showing the distribution of mutations in the *BCR* gene and Kernel density analysis

The pattern in 102 pediatric patients with CML is compared to 308 adult patients with CML. Pediatric CML shows a bimodal distribution which is also found in Ph<sup>+</sup> acute lymphoblastic leukemia (B). The bimodal breakpoint distribution is seen more frequently in prepubertal children



ма-хозяина и клеточной биологии ХМЛ, что может определять более агрессивные клинические характеристики детского ХМЛ и склонность к более быстрой прогрессии заболевания [1].

### Диагностика

Морфология и цитогенетика КМ являются абсолютной основой для установления диагноза ХМЛ [35, 36].

Морфологически ХМЛ характеризуется гиперцеллюлярным КМ и аномально высоким уровнем как морфологически достигших терминальной дифференцировки гранулоцитов, так и созревающих форм, что ассоциируется со спленомегалией у более 60% заболевших детей. Подсчет пропорции бластных клеток лежит в основе корректного определения стадии заболевания (ХФ, фаза акселерации (АФ), БК) [5].

Цитогенетическое исследование идентифицирует Ph<sup>1</sup>-хромосому. Кариотипирование также необходимо для определения дополнительных хромосомных аберраций, которые являются фактором более неблагоприятного прогноза [35, 37].

Трепанобиопсия КМ не является обязательным исследованием, хотя позволяет оценить степень фиброза, а также обнаружить очаговые скопления бластных клеток, которые не видны при просмотре мазка КМ. Оба признака имеют прогностическое значение [38–41].

Присутствие Ph<sup>1</sup>-хромосомы или транскрипта *BCR-ABL1* четко отграничивает ХМЛ от других миело-пролиферативных неоплазий [42].

Если при молекулярно-генетическом исследовании выявлен *BCR-ABL1*, но при цитогенетическом исследовании Ph<sup>1</sup>-хромосома не обнаружена, требуется проведение флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). На момент установления диагноза необходимо выполнить полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) для определения типа транскрипта *BCR-ABL1*. Идентификация соответствующих слитным транскриптам различных форм мРНК является основой для количественного мониторинга ответа на проводимую терапию ИТК [43, 44].

Около 5% пациентов могут иметь необычные типы транскрипта *BCR-ABL1* с потерей экзона 2 гена *ABL1* или с атипичной поломкой гена *BCR* [28].

Основополагающие клинические и лабораторные исследования при ХМЛ:

- измерение размеров селезенки, печени (в сантиметрах от края реберной дуги при спокойном дыхании);
- исключение экстрамедуллярных проявлений ХМЛ (лимфатические узлы, кожа, кости и т. д.);

- клинический анализ крови с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы в процентах (бласты, созревающие и зрелые формы гранулоцитов, эозинофилы и базофилы), который должен быть выполнен до начала любой терапии;

- пункция КМ;
- кариотипирование с выявлением Ph<sup>1</sup>-хромосомы, включая дополнительные хромосомные аберрации, потерю хромосом, дериваты хромосомы 9;
- молекулярно-генетическое исследование посредством RT-PCR в целях определения гена *BCR-ABL1* и типа транскрипта слитного гена.

Учет следующих критериев желателен при установлении диагноза ХМЛ *BCR-ABL1*:

1) для оптимального мониторинга ответа на терапию:

- пол, возраст, вес, рост в корреляции с назначенной дозой ИТК [45];
- идентификация мутаций в киназном домене *BCR-ABL1* у пациентов с ХМЛ в АФ и БК;
- идентификация мутации *BCR-ABL1* на геномном (ДНК) уровне [46–51];

2) для сравнения данных по детскому ХМЛ в международных исследованиях:

- трепанобиопсия (степень фиброза, бластные скопления);
- в связи с редкостью ХМЛ у детей все пациенты должны быть включены в международные исследования и в Международный педиатрический регистр ХМЛ [52];
- для сравнения уровней мРНК *BCR-ABL1* при подсчете ответа на терапию данные разных лабораторий должны соответствовать международному стандарту (International Standard) [53, 54].

### Клиника

Существует ряд исследований, демонстрирующих клинические признаки ХМЛ у детей [2, 7, 55], на основании которых высказывается предположение о том, что различия взрослого и детского ХМЛ имеют связь с факторами организма-хозяина и биологией лейкемической клетки [1].

Тем не менее имеются лишь немногочисленные данные, поддерживающие это предположение, и считается, что биология ХМЛ у детей и взрослых идентична. Очевидно, что детский организм, быстро развивающийся и растущий, может оказывать влияние на развитие ХМЛ, ответ на терапию и нежелательные эффекты лечения.

ХМЛ у детей, подростков и молодых взрослых имеет тенденцию к более агрессивному клиническому проявлению, чем у взрослых [1, 2, 7, 56].

Дети демонстрируют более выраженные признаки болезни, такие как большой размер селезенки в соотношении с массой тела, более высокие коли-



чества лейкоцитов и тромбоцитов, а также более частый дебют с продвинутых фаз заболевания [1, 5].

Исторически выделяют 3 фазы ХМЛ, отражающие агрессивность заболевания [14]. ХФ является самой частой, индолентной и клинически стабильной фазой ХМЛ, которая может продолжаться в течение нескольких лет. Миелоидные клетки дифференцированы, бластные клетки в КМ не превышают 10%, ответ на терапию хороший.

При отсутствии лечения ХФ обычно прогрессирует в АФ: прогрессивно нарастает количество клеток в КМ, доля бластных клеток составляет 10–19%. При кариотипировании помимо Ph<sup>1</sup>-хромосомы могут определяться дополнительные хромосомные аберрации. Ответ на терапию становится хуже. Из АФ лейкопения прогрессирует в фазу БК, когда количество бластных клеток в КМ превышает 20% и морфологическая картина не отличается от острого лейкоза. Бласты при БК могут иметь как миелоидный, так и лимфоидный иммунофенотип. Ответ на терапию неудовлетворительный.

Идентификация фазы ХМЛ определяет лечебную тактику.

Количественные и морфологические критерии разных фаз ХМЛ, установленные Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, WHO) и Европейской организацией European LeukemiaNet (ELN), представлены в таблице 1.

В критериях WHO и ELN существуют различия в определении АФ и БК:

WHO-критерии для БК: 20% бластных клеток в крови или КМ, экстрамедуллярная пролиферация бластов или крупные очаги или кластеры бластных клеток в КМ, в то время как ELN предлагает для БК порог в 30% бластных клеток.

ELN-критерии прежде были рекомендованы для детского ХМЛ международной группой BFM (Berlin–Frankfurt–Muenster), поскольку эти критерии использовались в подавляющем большинстве рандомизированных клинических исследований у взрослых. Недавно опубликованные рекомендации по диагностике и лечению ХМЛ Children's Oncology Group (COG) используют критерии National Comprehensive Cancer Network (NCCN), которые основаны на критериях WHO. В то же время следует отметить, что в отношении вероятности ответа на ИТК критерии ELN выглядят адекватнее.

### Дифференциальный диагноз

В случае подозрения на ХМЛ и отсутствия Ph<sup>1</sup>-хромосомы и транскрипта *BCR-ABL1* в первую очередь необходимо исключить незлокачественные гематологические заболевания, которые по клинической и гематологической картине могут напоминать ХМЛ.

Таблица 1

Сравнение критериев, установленных ELN и WHO для определения фазы ХМЛ

Table 1

A comparison of the criteria established by the European LeukemiaNet (ELN) and the World Health Organization (WHO) for the definition of CML

ELN	Фаза Phase	WHO
1) < 10% бластов в КМ или ПК; 2) нет совпадения с критериями для АФ и БК 1) < 10% blasts in BM or PB; 2) no criteria fulfilled for AP or BC	ХФ CP	1) < 10% бластов в КМ или ПК; 2) нет совпадения с критериями для АФ и БК 1) < 10% blasts in BM or PB; 2) no criteria fulfilled for AP or BC
1) Персистирующая тромбоцитопения < 100 × 10 <sup>9</sup> /л, не связанная с терапией; 2) > 20% базофилов в ПК; 3) 15–29% бластов в ПК и/или КМ; 4) сумма миелобластов и промиелоцитов > 30% в ПК или КМ с пропорцией бластов < 30% 1) Persistent thrombocytopenia < 100 × 10 <sup>9</sup> /L, unrelated to therapy; 2) > 20% basophils in PB; 3) 15–29% blasts in PB and/or BM; 4) the sum of myeloblasts and promyelocytes > 30% in PB or BM with the proportion of blasts < 30%	АФ AP	1) Персистирующее увеличение лейкоцитов > 10 × 10 <sup>9</sup> /л, не поддающееся терапии; 2) персистирующая или нарастающая спленомегалия, не поддающаяся терапии; 3) персистирующий тромбоцитоз > 1000 × 10 <sup>9</sup> /л, не поддающийся терапии; 4) персистирующая тромбоцитопения < 100 × 10 <sup>9</sup> /л, не связанная с терапией; 5) > 20% базофилов в ПК; 6) 10–19% бластов в ПК и/или КМ; 7) дополнительные хромосомные аномалии в Ph <sup>+</sup> клетках (трисомия 8, изохромосома 17q, трисомия 19, комплексный кариотип или аномалии 3q26.2); 8) любые новые клональные хромосомные аномалии в Ph <sup>+</sup> -клетках, которые появляются в процессе терапии 1) Persistent or increasing WBC count > 10 × 10 <sup>9</sup> /L, unresponsive to therapy; 2) persistent or increasing splenomegaly, unresponsive to therapy; 3) persistent thrombocytosis > 1000 × 10 <sup>9</sup> /L, unresponsive to therapy; 4) persistent thrombocytopenia < 100 × 10 <sup>9</sup> /L, unrelated to therapy; 5) > 20% basophils in PB; 6) 10–19% blasts in PB and/or BM; 7) additional chromosomal abnormalities in Ph <sup>+</sup> cells (trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19, complex karyotype, or abnormalities of 3q26.2); 8) Any new clonal chromosomal abnormality in Ph <sup>+</sup> cells that occurs during therapy
1) ≥ 30% бластов в ПК и/или КМ; 2) экстрамедуллярные инфильтраты бластными клетками (за исключением печени и селезенки) 1) ≥ 30% blasts in PB and/or BM; 2) extramedullary infiltrates of blast cells (with the exception of liver and spleen)	БК BC	1) ≥ 20% бластов в ПК и/или КМ; 2) присутствие экстрамедуллярных скоплений бластов (за исключением печени и селезенки) 1) ≥ 20% blasts in PB and/or BM; 2) the presence of an extramedullary accumulation of blasts (with the exception of liver and spleen)

Примечание. Здесь и в таблице 2: ПК – периферическая кровь.

Notes. Here and in Table 2: CP – chronic phase; BM – bone marrow; PB – peripheral blood; AP – accelerated phase; BC – blast crisis.

### **Лейкемоидная реакция**

Лейкемоидная реакция (ЛР) наблюдается у пациентов с лейкоцитозом  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  и значительным повышением количества зрелых нейтрофилов со сдвигом влево [57]. Отличить ЛР от ХМЛ позволяют такие лабораторные данные, как токсогенная зернистость гранулоцитов, тельца Деле в гранулоцитах, отсутствие базофилии, нормальная или повышенная щелочная фосфатаза в лейкоцитах [58]. При ЛР количество базофилов остается нормальным и редко наблюдается спленомегалия.

Анамнез и клинические данные помогают в установлении генеза ЛР, который отличается чрезвычайно гетерогенным спектром инициирующих агентов: инфекционные заболевания (*S. aureus*, *S. pneumoniae*), воспалительные синдромы (например, гломерулонефрит), злокачественные заболевания, лекарственные агенты (например, кортикостероиды могут вызвать продолжительную нейтрофилию с выраженным сдвигом влево), интоксикации (печеночная недостаточность), тяжелое кровотечение и острый гемолиз [59].

Без кариотипирования ХМЛ может быть трудно отличим от других классических миелопролиферативных заболеваний.

### **Истинная полицитемия**

Истинная полицитемия в ассоциации с дефицитом железа (например, девочки-подростки с гиперменоррагией) может манифестировать с лейкоцитоза и тромбоцитоза при нормальных показателях гемоглобина и гематокрита. Изолированная мегакариоцитарная гиперплазия с тромбоцитозом и спленомегалией может быть выявлена при эссенциальной тромбоцитемии. У таких пациентов имеет место минимальная или умеренно выраженная лимфаденопатия, уровень лейкоцитов ниже  $25,000 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствие Ph-аномалии. В таких случаях, принимая во внимание типичный для детских миелопролиферативных неоплазий мутационный профиль, показано определение мутаций гена *JAK2 V617F* и гена *CALR* [60].

### **Первичный, идиопатический миелофиброз**

Первичный, идиопатический миелофиброз (ПМФ/ИМФ) встречается крайне редко у детей [61], хотя в литературе описаны спорадические случаи ПМФ/ИМФ [62]. Существуют различия в морфологических характеристиках этого заболевания у детей по сравнению со взрослыми: частое присутствие эозинофилии в КМ, мегакариоцитарная дисплазия, характеризующаяся гиполобулированными мегакариоцитами с гиперхромными ядрами и микромегакариоцитами, а также исключительно низкая степень коллагенового фиброза КМ и отсутствие выражен-

ного остеосклероза. Обращает на себя внимание тот факт, что ни у одного из 40 описанных в мире детских случаев ПМФ/ИМФ не было идентифицировано ранее описанной мутации *JAK2 V617F* [63].

### **Миелодиспластический синдром**

Подавляющее большинство случаев детского миелодиспластического синдрома (МДС) на момент презентации характеризуются панцитопенией, вовлекающей все 3 линии гемопоэза, хотя в некоторых случаях могут иметь место цитопении в пределах одной линии или макроцитоз [42]. В отличие от ХМЛ лейкоцитоз для МДС, как правило, не характерен. У некоторых пациентов может определяться умеренная гепатоспленомегалия, хотя у большинства детей органомегалии нет. Цитогенетические аберрации (моносомия 7, трисомия 8, 5q-, трисомия 21) выявляются в 55–75% случаев МДС. При морфологическом исследовании КМ для детей характерна следующая картина: КМ гипо- или нормоклеточный, редко – гиперклеточный, наблюдаются макроцитарный эритропоэз, дизгранулопоэз, мегакариоцитарная дисплазия (при этом следует заметить, что мелкие мегакариоциты могут быть и при ХМЛ). Типичными признаками МДС, которых не бывает при ХМЛ, являются необычно крупные мегакариоциты и дизгранулопоэз.

### **Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз**

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) типично диагностируется у детей первого года жизни и далее до 5 лет с последующим спадом заболеваемости. Пациенты манифестируют лихорадкой, признаками инфекционного процесса, бледностью, кровоточивостью, гепато- или спленомегалией, лимфаденопатией и кожными высыпаниями [42]. Гемограмма характеризуется лейкоцитозом с абсолютным моноцитозом, анемией и тромбоцитопенией и часто даже более полезна для установления диагноза, чем миелограмма, для которой моноцитоз не является постоянной величиной. К дополнительным признакам ЮММЛ, не характерным для ХМЛ, относятся повышенный уровень фетального гемоглобина и нормальный кариотип [64]. ЮММЛ принадлежит к группе так называемых RAS-патий (RASopathies) – заболеваний, при которых мутации рецепторов RAS-каскада передачи сигнала обнаруживаются приблизительно у 90% пациентов [65].

### **Миелоидная гиперплазия**

Чрезвычайно редко дети могут поступать с миелоидной гиперплазией, которая вовлекает почти исключительно нейтрофильную, эозинофильную и базофильную клеточные линии. Эти пациенты описываются как больные с хронической нейтрофильной,

эозинофильной и базофильной лейкоемией, у них нет Ph<sup>1</sup>-хромосомы или гена *BCR-ABL1*. WHO относит миелопролиферативные заболевания с эозинофилией и активированными рецепторами фактора роста тромбоцитов и фактора роста фибробластов к отдельной категории [66]. Изредка эти миелоидные неоплазии манифестируют на первых годах жизни ребенка лейкоцитозом и органомегалией и требуют проведения дифференциального диагноза с ЮММЛ и ХМЛ с эозинофилией [64, 67, 68].

### Прогноз

Прогноз у взрослых пациентов может быть определен в соответствии с прогностическими шкалами Sokal, Hasford, EUTOS, основанными на клинических и биологических характеристиках заболевания на момент установления диагноза [69, 70].

Тем не менее их применение у детей с ХМЛ ограничено, и только шкала EUTOS Long Term Survival (ELTS) демонстрирует большее, чем другие шкалы, соответствие в отношении выживаемости без прогрессии (progression free survival), но не общей выживаемости (overall survival) и может быть инкорпорирована в терапевтическую стратегию при детском ХМЛ [71].

Кроме того, динамика снижения уровней специфических изоформ транскриптов в течение первых месяцев от начала терапии ИТК может идентифицировать детей, нуждающихся в применении альтернативной терапевтической стратегии [72].

### Лечение

Принимая во внимание редкость заболевания и скудность данных клинических исследований, современные рекомендации по лечению ХМЛ у детей основываются на исследованиях и практических рекомендациях для взрослых с ХМЛ [1, 2, 6, 7, 35, 56, 73].

Внедрение ИТК в лечебную практику за последние 20 лет драматически изменило терапевтические возможности при ХМЛ, увеличив продолжительность жизни взрослых до идентичной представителям их возраста в здоровой популяции [74]. Клиническое использование иматиниба также улучшило выживаемость и у детей [75–77]. ИТК на сегодняшний день являются стандартом терапии для пациентов с ХМЛ в ХФ [73, 78].

В настоящее время у взрослых в качестве терапии первой линии одобрены 4 ИТК: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб. Для детей Федеральным управлением лекарственных препаратов и продуктов питания США (FDA) и Европейским лекарственным агентством в качестве терапии первой линии одобрены помимо иматиниба также дазатиниб и нилотиниб (ИТК второго поколения, 2П-ИТК), что

расширило возможности лечения и сделало трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) терапией третьей линии [79, 80].

Дазатиниб был утвержден FDA для терапии первой и второй линий у детей с ХФ ХМЛ в 2017 г. [79], а нилотиниб – для детей старше 1 года в 2018 г. [80, 81], бозутиниб в настоящее время проходит клинические испытания у детей [82]. Появление новых ИТК расширяет терапевтические возможности в случае субоптимального ответа. 2П-ИТК у взрослых индуцируют более быстрый и глубокий молекулярный ответ, но не оказывают влияния на выживаемость без болезни (disease free survival) [83, 84].

Ограниченные данные по детям с ХМЛ демонстрируют, что при использовании 2П-ИТК молекулярный ответ через 6 и 12 мес более глубокий, но через 18 мес одинаков у иматиниба и 2П-ИТК [79, 80].

Несколько аспектов должны учитываться при выборе конкретного препарата ИТК. К ним относятся доступность препаратов, удобство назначения и профиль токсичности, кроме того, должны быть приняты во внимание и финансовые аспекты.

Например, иматиниб и дазатиниб назначаются 1 раз в день и их прием не зависит от приема пищи, в то время как нилотиниб назначается 2 раза в день натощак. Эти ограничения могут быть препятствием у детей и подростков в зависимости от их стиля жизни. Стоимость генерического иматиниба существенно ниже, чем оригинального [85], а стоимость 2П-ИТК значительно выше, чем иматиниба [86].

В педиатрии накоплено больше опыта в отношении эффективности, профиля токсичности и нежелательных эффектов иматиниба по сравнению с другими ИТК [75–77].

У взрослых 2П-ИТК демонстрируют более выраженную токсичность, включая умеренное количество серьезных сосудистых тромбозов [87, 88].

У детей не было зарегистрировано серьезных кардиоваскулярных осложнений ИТК [79, 80], и 2П-ИТК могут быть у них хорошей опцией для терапии первой линии. Тем не менее время наблюдения за отдаленными эффектами 2П-ИТК у детей ограничено несколькими годами и, возможно, что нежелательные эффекты манифестируют через несколько лет экспозиции этими лекарственными средствами. Пожизненное лечение ИТК может оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов, поэтому стратегии, направленные на минимизацию долговременной токсичности, даже более важны для детей, чем для взрослых.

Важным является вопрос о том, когда переходить на другой препарат ИТК. На сегодняшний день не существует специфичных для детей критериев оценки ответа на терапию и для этого могут быть использованы руководства NCCN или критерии ELN.



Ситуация, когда пациент через 12 мес от начала терапии демонстрирует уровень транскрипта *BCR-ABL1* 2,5%, расценивается как субоптимальный ответ на инициальную терапию ИТК и считается признаком резистентности к ним. В этой ситуации приемлемы следующие действия:

- оценка комплаенса;
- повторные цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования и исследование мутационного статуса *BCR-ABL1*;
- обсуждение поиска донора для аллогенной ТГСК (алло-ТГСК).

Резистентность к ИТК может быть вызвана мутациями в киназном домене *BCR-ABL1*, но также может быть обусловлена не-*BCR-ABL1*-зависимыми причинами [89].

Мутационный скрининг рекомендуется пациентам с плохим ответом (первичная рефрактерность), а также больным с потерей инициального ответа (вторичная резистентность) [90].

Резкое и внезапное повышение количества транскрипта *BCR-ABL1* должно всегда настораживать в отношении соблюдения комплаенса, потому что резистентность к ИТК, связанная с мутациями в киназном домене *ABL1*, характеризуется медленной экспансией мутированного клона. Каждый ИТК имеет специфический образец инактивирования определенных мутантных белков, вследствие чего при выборе ИТК необходимо учитывать индивидуальный профиль мутаций [91].

Понатиниб (Ponatinib) является единственным ИТК, эффективно работающим при мутации T315I гена *BCR-ABL1*, но для него не определена безопасная для детей доза, и он не зарегистрирован для использования у детей. В случае неэффективного ответа на терапию иматинибом без идентифицированной мутации рекомендуется переключение на терапию 2П-ИТК с ежемесячным мониторингом в течение первых 3 мес. В случае, если достигнут ответ (в соответствии с рекомендациями для взрослых), лечение может быть продолжено неограниченно с мониторингом 1 раз в 3 мес. Если в соответствии с критериями ELN/NCCN наблюдается субоптимальный ответ на 2П-ИТК, следует обсуждать алло-ТГСК.

Опыт лечения детей с продвинутыми стадиями ХМЛ (АФ, БК) очень ограничен в связи с крайней редкостью этих случаев. У 5 пациентов, достигших морфологической и цитогенетической ремиссии на фоне терапии ИТК до ТГСК, которым после ТГСК был возобновлен прием ИТК, была доложена 100% выживаемость при среднем периоде наблюдения 38 (14–51) мес [92]. Опубликованные данные Международного регистра ХМЛ у детей и подростков [93], которые включали 37 пациентов с АФ и БК ХМЛ, демонстрируют, что прогноз для БК у детей более

благоприятный, чем у взрослых, для них уровень общей выживаемости после ТГСК составляет только 30%.

Принимая во внимание расширенные возможности дазатиниба и нилотиниба у детей, рекомендуется использование 2П-ИТК в качестве терапии первой линии при впервые в жизни установленном ХМЛ в АФ [4].

#### **Показания к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с хроническим миелолейкозом**

До внедрения ИТК в клиническую практику ТГСК была единственным излечивающим подходом в лечении ХМЛ у детей. ТГСК может играть даже большую роль у детей, чем у взрослых, по нескольким причинам:

- дети потенциально нуждаются в пожизненной терапии ИТК (гораздо более длительной, чем у взрослых);
- ИТК имеют известные побочные эффекты, а также могут быть еще неизвестные нежелательные явления, обусловленные долгим, в течение нескольких десятилетий, применением ИТК, поэтому ТГСК позволяет детям избежать пожизненного лечения;
- в целом результаты ТГСК у детей гораздо более благоприятны, чем у взрослых.

В некоторых исследованиях показатель выживаемости после алло-ТГСК у детей с ХФ ХМЛ близок к 90% [94, 95].

Улучшение качества сопроводительной терапии за последние годы, а также применение трансплантации КМ с редуцированной токсичностью режимов кондиционирования (reduced-toxicity stem cell transplant) дополнительно может улучшить результаты ТГСК у детей. Тем не менее ранняя токсичность и летальность, ассоциированные с алло-ТГСК, могут быть значимыми факторами, которые делают терапию ИТК более привлекательной опцией, особенно принимая во внимание эффективность 2П-ИТК. Было показано, что 43% взрослых пациентов, резистентных к иматинибу, достигали большого молекулярного ответа при переключении на дазатиниб [96].

При ретроспективном анализе 27 педиатрических пациентов, которые из-за плохого ответа или непереносимости терапии были переведены с иматиниба на дазатиниб или нилотиниб, более глубокий молекулярный ответ был зарегистрирован у 63% и поддерживался у 37% пациентов [97].

В случае, если у пациента имеется неполный ответ на терапию 2П-ИТК, следует иметь в виду ТГСК.

Трансформация из ХФ в БК на фоне терапии ИТК наблюдается редко, но если это происходит, то выживаемость в этом случае очень низкая и даже

ниже, чем при первичном БК. В подобной ситуации у взрослых алло-ТГСК обеспечивает лучший исход, чем другие опции [98, 99]. Руководство NCCN рекомендует алло-ТГСК пациентам, у которых произошло прогрессирование в БК, она должна быть выполнена в пределах 3–6 мес от установления БК [100, 101].

При прогрессии заболевания из ХФ в АФ рекомендуется начать поиск донора. В этом случае для детей нет четких рекомендаций. Для взрослых решение об алло-ТГСК принимается при наличии совместимого сиблинга или полностью совместимого неродственного донора. Тем не менее, если на фоне применения 2П-ИТК удастся достичь молекулярного ответа, имеет смысл продолжить терапию и наблюдение, отложив ТГСК.

Остановка терапии ИТК у взрослых пациентов с длительным и глубоким молекулярным ответом представляется оправданной [102–104].

С точки зрения редукции нежелательных явлений, обусловленных приемом ИТК, у детей такой подход был бы даже более оправдан, но в настоящее время нет надежных данных об остановке терапии ИТК, основанных на клинических исследованиях. Существуют только частный опыт отмены препарата в случае отсутствия комплайенса и сведения о маленькой группе пациентов детского возраста, у которых отмена препаратов была успешной [75, 105].

Таким образом, цели терапии ХМЛ у детей и взрослых одинаковы: ремиссия заболевания, снижение риска прогрессии заболевания и выживаемость.

Тем не менее при лечении ребенка необходимо принимать во внимание необходимость достижения этих целей с минимальной токсичностью при постоянной терапии в течение 6–7 десятилетий [106].

И хотя излечение является идеальной целью для всех пациентов, для больных более старшего возраста поддержание статуса ХФ ХМЛ в течение продолжительного времени при помощи ИТК может быть достаточным. В исследовании GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie eMatologiche) [107] кумулятивная частота прогрессирования заболевания у молодых взрослых, получавших терапию ИТК, через 8 лет составила 16%, что было выше по сравнению со взрослыми и пожилыми (5% и 7% соответственно) [1, 2].

Длительная терапия ИТК имеет большой спектр потенциальных отдаленных эффектов, особенно у растущих и развивающихся детей. Кумулятивная частота нежелательных явлений при детском ХМЛ в случае пожизненного лечения ИТК будет нарастать.

Кроме того, у подростков в отличие от младших детей и взрослых нередко возникает проблема нарушения комплайенса. По этой причине пожизненный прием ИТК представляется непростой

опцией. При выборе ИТК очень важно учитывать выполнимость терапии и ее кумулятивную стоимость.

### **Рекомендации исследовательской группы Children's Oncology Group по диагностике и ведению детей и подростков с хроническим миелолейкозом**

В связи с тем, что в настоящее время не существует специфического evidence-based-руководства по диагностике и ведению детей и подростков с ХМЛ, рабочая группа по ХМЛ исследовательской кооперативной группы COG, определив существующие пробелы в ведении детей, разработала рекомендации, которые обеспечивают последовательный и единый подход к диагностике, лечению и наблюдению за пациентами детского возраста [36].

Эти рекомендации были основаны на описательных обзорах литературы (оригинальные клинические исследования, рукописи опийон-лидеров), а также на опубликованных руководствах, рекомендациях и стандартах оказания помощи взрослым пациентам с ХМЛ (Руководства NCCN, International BFM Study Group Chronic Myeloid Leukemia Committee) [1, 2, 12, 29, 32, 75–77, 79, 80, 93, 108–114].

Рекомендации COG по диагностике и ведению педиатрических пациентов с ХМЛ представлены в *таблице 2*, в которой сформулированы основные вопросы по ведению пациентов в разных фазах ХМЛ и соответствующие рекомендации.

### **Токсичность терапии хронического миелолейкоза**

Долговременные эффекты ИТК у детей недостаточно известны и, безусловно, отличаются от таковых у взрослых. Дети подвергаются воздействию самого заболевания и лекарственной экспозиции на фоне его лечения в течение периодов роста, развития и созревания. ИТК могут оказывать влияние на функции многих органов и систем, но самыми частыми являются эндокринные, гематологические и системные воздействия. Вследствие того, что дети активно растут на фоне лечения ИТК, они демонстрируют уникальные нежелательные эффекты, которые не регистрируются у взрослых [112–116].

В подавляющем большинстве случаев детям требуется проведение пожизненной терапии, т. е. они подвергаются значительно более длительному лечению по сравнению со взрослыми. В дополнение к целевому воздействию на *BCR-ABL1* ИТК могут оказывать “off-target”-ингибирование других тирозинкиназ, таких как PDGFR (platelet derived growth factor receptor), VEGFR (vascular endothelial growth factors receptors), c-KIT и др., которые принимают участие в процессах метаболизма, роста костной ткани и эндокринной регуляции [114, 117].

Таблица 2

Рекомендации COG по диагностике и ведению педиатрических пациентов с ХМЛ

Table 2

Recommendations from the Children's Oncology Group (COG) for diagnosis and management of CML in pediatric patients

Вопрос Question	Рекомендации Recommendations
<b>Диагностика ХМЛ у детей и подростков</b> Diagnosis of CML in children and adolescents	
Какая информация необходима на момент установления диагноза? What information is required at the time of diagnosis?	Анамнез и клинический осмотр; размеры селезенки (пальпация, от края реберной дуги (см)), гемограмма с подсчетом лейкоцитарной формулы; аспирация и трепанобиопсия КМ, необходимые тесты по аспирату КМ: морфология с долей бластов и базофилов, кариотип, FISH; Q-RT-PCR периферической крови и костного мозга на <i>BCR-ABL1</i> . Исследование ликвора у пациентов с ХФ ХМЛ не требуется History and physical examination; spleen size (palpation, centimeters below costal margin), complete blood count with differential; chemistry profile, BM aspirate and trephine biopsy, the required aspirate tests include morphology with percentage of blasts and basophils, karyotype, FISH; Q-RT-PCR for <i>BCR-ABL1</i> (PB and BM). Cerebrospinal fluid studies are not required in patients with CP CML
Каковы дополнительные исследования при диагностике ХМЛ? What further investigations are needed at CML diagnosis?	Регистрация точного веса, роста, индекса массы тела, степени полового созревания по Tanner, группы крови, костного возраста, коагуляционного профиля, почечной функции, кальция, фосфора, печеночной функции, липидного профиля, глюкозы, гликозилированного гемоглобина HbA1C, базовой тиреоидной функции (thyroid stimulating hormone, T4 свободный), HLA-типирование; базовая серология, сведения по вакцинированию Recording the exact height, weight, body mass index, Tanner stage, blood group, bone age, coagulation profile, renal functions, calcium, phosphate, liver functions, lipid profile, glucose, glycosylated hemoglobin HbA1C, baseline thyroid functions (free T4), HLA typing; baseline serology, vaccination records
Как определяется продвинутая фаза (АФ, БК) ХМЛ How is advanced stage (AP or BC) CML defined?	В соответствии с критериями WHO According to the WHO criteria
Какова польза существующих прогностических шкал для взрослых? What is the utility of existing prognostic scoring systems for adults?	Существующие шкалы не пригодны к применению у детей [16, 26]. Не использовать шкалы подсчета степени риска SOKAL, Hasford и EUTOS при принятии терапевтического решения для детей с ХМЛ Existing scoring systems are not applicable to pediatric patients [16, 26]. It is recommended not to use the SOKAL, Hasford, and EUTOS scores for taking treatment decisions for children with CML
<b>Ведение ХМЛ у детей и подростков</b> Management of CML in children and adolescents	
В каких случаях показан лейкоферез? When is leukapheresis indicated?	Решение о проведении лейкофереза, прежде всего, должно быть основано на симптомах лейкостаза (таких, как респираторный дистресс, приапизм, инсульт), а не на исходном уровне лейкоцитов. Может иметь преимущества у беременных. Раннее начало терапии гидроксимочевинной может помочь эффективно снизить уровень лейкоцитов и редуцировать риск лейкостаза без проведения лейкофереза The decision of leukapheresis should be based on the symptoms of leukostasis (such as respiratory distress, priapism, and stroke) rather than the presenting WBC count alone. Leukapheresis can be of benefit in pregnancy. Early initiation of hydroxyurea may help to lower WBC counts and reduce the risk of leukostasis without the need for apheresis
Какой из ИТК должен использоваться в качестве терапии первой линии у детей и подростков? What TKI should be used as frontline therapy in children and adolescents?	В зависимости от доступности препарата, в качестве терапии первой линии могут быть использованы: иматиниб (340 мг/м <sup>2</sup> /день, 1 раз в день, максимальная доза 600 мг), дазатиниб (60 мг/м <sup>2</sup> /день, 1 раз в день, максимальная доза 100 мг) или нилотиниб (460 мг/м <sup>2</sup> /день, натошак, делить на 2 приема, максимальная разовая доза 400 мг). Дозы ИТК должны рассчитываться на поверхность тела, но не превышать максимальных значений. Хотя некоторые европейские группы рекомендуют более низкую стартовую дозу иматиниба у детей с ХФ ХМЛ (260–300 мг/м <sup>2</sup> /день), основываясь на результатах COG Phase II study, продемонстрировавших удовлетворительную переносимость более высоких доз препарата, рекомендуемая доза иматиниба составляет 340 мг/м <sup>2</sup> /день. 2П-ИТК индуцируют более быстрый и глубокий ответ, но не влияют на показатель безрецидивной выживаемости Based on availability, imatinib (340 mg/m <sup>2</sup> /d once daily, maximum dose 600 mg), dasatinib (60 mg/m <sup>2</sup> /d once daily, maximum dose 100 mg), or nilotinib (460 mg/m <sup>2</sup> /d, fasted, in two divided doses, maximum single dose 400 mg) can be used as frontline therapy. TKI dose should be adjusted for body surface area but the maximum dose should not be exceeded. Although some European groups recommend a lower starting dose of imatinib in children with CP CML (260–300 mg/m <sup>2</sup> /d), based on the results of the COG Phase II study using a higher dose of imatinib that was well tolerated, the recommended dose of imatinib is 340 mg/m <sup>2</sup> /d. Second-generation TKIs are likely to induce faster and deeper response but do not impact disease-free survival
Как мониторировать ответ на терапию и статус заболевания? How to monitor therapy response and disease status?	Ответ на терапию ИТК определяется измерением гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов. Гематологический ответ определяется как нормализация уровня лейкоцитов в ПК и регрессия гепатоспленомегалии. Цитогенетический ответ: снижение количества Ph <sup>+</sup> -хромосом в КМ (анализ минимум 20 метафаз). Молекулярный ответ: снижение количества BCR-ABL1 химерной мРНК с использованием Q-RT-PCR (выражается как отношение транскриптов BCR-ABL1 мРНК к транскриптам ABL1 мРНК дикого типа). International BFM Study Group Chronic Myeloid Leukemia Committee рекомендует Q-RT-PCR на BCR-ABL1 из ПК каждые 3 мес. Они также рекомендуют исследование КМ каждые 3 мес до достижения полного цитогенетического ответа с последующим переходом на мониторинг ПК до потери ответа. Рекомендации NCCN: Q-RT-PCR ПК каждые 3 мес в течение 3 лет, далее 1 раз в 3–6 мес The response to TKI therapy is determined by measuring hematologic, cytogenetic and molecular responses. Hematologic response is defined as normalization of WBC counts in peripheral blood and regression of hepatosplenomegaly. Cytogenetic response is defined as a decrease in the Ph <sup>+</sup> chromosomes in BM (a minimum of 20 metaphases should be analyzed). Molecular response is defined as a decrease in the amount of BCR-ABL1 chimeric mRNA using Q-RT-PCR (expressed as a ratio of BCR-ABL1 mRNA transcripts to wild-type ABL1 mRNA transcripts). The International BFM Study Group Chronic Myeloid Leukemia Committee recommends Q-RT-PCR for BCR-ABL1 on peripheral blood every 3 months. They also recommend BM evaluations every 3 months until complete cytogenetic response is achieved, followed by peripheral blood surveillance as long as there is no loss of response. The NCCN recommendations: peripheral blood Q-RT-PCR every 3 months for 3 years and then every 3–6 months

Вопрос Question	Рекомендации Recommendations
Как определить ответ на терапию? How to define response to therapy?	Следовать модифицированным критериям NCCN и ELN (таблица 3) It is recommended to follow modified response criteria of the NCCN and ELN (table 3)
Когда останавливается терапия ИТК при хорошем ответе у педиатрических пациентов? When should TKI therapy be stopped in pediatric patients with good response?	Руководство NCCN рекомендует остановку терапии только для избранной популяции взрослых, которые соответствуют следующим критериям: - возраст $\geq 18$ лет с ХФ ХМЛ, получавших терапию ИТК минимум 3 года; - стойкий молекулярный ответ (MR4; $\leq 0,01\%$ IS), сохраняющийся как минимум 2 года; - отсутствие резистентности к ИТК, доступность надежной системы мониторинга (Q-RT-PCR с чувствительностью определения $\geq 4,5$ logs IS), тщательное мониторирование каждые 3–4 нед после остановки ИТК. В настоящее время нет данных клинических исследований, демонстрирующих целесообразность остановки терапии ИТК у детей NCCN guidelines recommend stopping TKI only for a select population of adult patients who fulfill the following criteria: - age $\geq 18$ years with CP CML receiving TKI therapy for at least 3 years; - stable molecular response (MR4; $\leq 0.01\%$ IS) maintained for at least 2 years; - no history of TKI resistance; - access to reliable Q-RT-PCR testing system (sensitivity of detection $\geq 4.5$ logs IS), close monitoring every 3–4 weeks after stopping TKI. So far, there are no data to show the feasibility of stopping TKI in children with CML
Каковы показания к ТГСК? What are the indications for HSCT?	ТГСК показана детям в следующих случаях: - пациенты, поступившие или прогрессирующие в состояние АФ или БК; - отсутствие ответа на терапию двумя ИТК; - наличие непереносимой токсичности на фоне терапии ИТК; - серьезные отклонения от комплаенса в терапии ИТК у пациентов с ХФ ХМЛ после детального обсуждения рисков процедуры HSCT is indicated in the following cases: - patients who either present with or progress to BC or develop AP; - lack of response after two TKIs; - presence of intolerable toxicity to TKI; - poor TKI compliance in patients with CP CML after a detailed discussion of risks of HSCT

Примечание. Здесь и в таблице 3: IS – международная шкала.

Notes. Here and in Table 3: TKI – tyrosine kinase inhibitors; IS – international scale; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 3

Критерии для определения ответа на терапию ИТК у детей и подростков с ХФ ХМЛ (U. Athale и соавт.)

Table 3

Criteria to define response to TKI therapy in children and adolescents with CP CML (U. Athale et al.)

Тип ответа Type of response	Градация Degree of response	Описание Description
Гематологический Hematologic	Полный ответ Complete response	Нет признаков и симптомов заболевания с исчезновением пальпируемой селезенки; полная нормализация показателей ПК с уровнем лейкоцитов, соответствующим возрастной норме; отсутствие в ПК незрелых клеток, таких как миелоциты, промиелоциты или бласты; количество тромбоцитов в нормальных пределах ( $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$ ) No signs and symptoms of disease with disappearance of palpable spleen; complete normalization of peripheral blood count with WBC count within age appropriate normal values; the absence of immature cells such as myelocytes, promyelocytes or blasts in PB; platelet count within the normal range ( $150\text{--}450 \times 10^9/\text{L}$ )
Цитогенетический (анализ минимум 20 метафаз) Cytogenetic response (analysis of a minimum of 20 metaphases)	Полный ответ Complete response	Отсутствие Ph <sup>+</sup> метафаз No Ph <sup>+</sup> metaphases
	Парциальный ответ Partial response	1–35% Ph <sup>+</sup> метафаз 1–35% Ph <sup>+</sup> metaphases
	Большой (полный + парциальный) ответ Major (complete + partial response)	0–35% Ph <sup>+</sup> метафаз 0–35% Ph <sup>+</sup> metaphases
	Малый ответ Minor response	> 35–65% Ph <sup>+</sup> метафаз > 35%–65% Ph <sup>+</sup> metaphases
Молекулярный Molecular response	Полный ответ Complete response	Отсутствие BCR–ABL1 мРНК, определяемой посредством Q-RT-PCR (IS) при использовании метода с чувствительностью минимум 4,5 log ниже стандартизированного исходного уровня No detectable BCR–ABL1 mRNA by Q-RT-PCR (IS) using an assay with a sensitivity of at least 4.5 logs below the standardized baseline
	Полный ответ Complete response	Отсутствие BCR–ABL1 мРНК, определяемой посредством Q-RT-PCR (IS) при использовании метода с чувствительностью минимум 4,5 log ниже стандартизированного исходного уровня No detectable BCR–ABL1 mRNA by Q-RT-PCR (IS) using an assay with a sensitivity of at least 4.5 logs below the standardized baseline
Рецидив Relapse		Любой признак потери ответа определяется как гематологический или цитогенетический рецидив. Прирост уровня транскрипта BCR–ABL1 на 1 log с потерей большого молекулярного ответа требует проведения оценки состояния КМ на предмет потери полного молекулярного ответа и мутационного анализа, но не определяется как рецидив Any sign of loss of response defined as hematologic or cytogenetic relapse. A 1-log increase in BCR–ABL1 transcript levels with a loss of major molecular response should prompt a BM evaluation for loss of complete molecular response and a mutational analysis but is not defined as relapse

Все ИТК могут нарушать рост у пациентов в препубертатном периоде. Недостаточный рост связан с ингибированием активности не-*BCR-ABL1*-ферментов, включая ингибирование PDGFR-beta-зависимой передачи сигнала, что приводит к снижению количества и активности хондроцитов в зонах роста и дисрегуляции костного ремоделирования в результате сниженной активности остеокластов.

ИТК вызывают вторичный гиперпаратиреозидизм, гипопаратиреоз с фосфатурией, снижение активности остеокластов [117].

ИТК повреждают метаболизм кальция и фосфора, что требует мониторинга показателей кальция, фосфора, паратгормона и витамина Д (через 6 нед от начала ИТК и в последующем каждые 6 мес). Aleman и соавт. рекомендовали пациентам на терапии иматинибом принимать адекватное количество кальция с витамином Д.

Влияние ИТК на половое созревание пока окончательно не установлено, поэтому с 8-летнего возраста рекомендуется проводить мониторинг маркеров полового созревания (гонадотропин и половые гормоны должны быть определены на момент начала терапии и далее каждые 6 мес).

Поскольку в настоящее время происходит поиск оптимальных терапевтических опций для детей, чрезвычайную важность приобретает определение безопасности и эффективности существующих ИТК, а также мониторинг токсических эффектов ИТК у пациентов детского возраста, получающих лечение ХМЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье суммированы современные сведения, касающиеся биологических, клинических и лабораторных характеристик ХМЛ, которые помогут установить диагноз этого редкого в детском возрасте злокачественного заболевания и выбрать правильную терапевтическую тактику.

Детский ХМЛ представляет собой болезнь, по биологическим характеристикам отличающуюся от

взрослого ХМЛ, в отношении более агрессивного течения заболевания. Тем не менее гистопатологические, генетические и иммунофенотипические данные сравнимы с таковыми у взрослых. Ph<sup>1</sup>-хромосома и возникающий вследствие этой хромосомной аберрации химерный ген *BCR-ABL1* являются главными признаками ХМЛ и четко ограничивают его от других состояний.

Принимая во внимание редкость этого заболевания и недостаточное количество достоверных данных, современные рекомендации по лечению ХМЛ у детей основываются на результатах клинических исследований и практических рекомендациях для взрослых с ХМЛ.

Отдаленные нежелательные эффекты продолжительной терапии ИТК, уникальные для детской популяции, требуют особого подхода к соблюдению правил приема препаратов и трактовке показаний к ТГСК. Кроме того, в выполнении необходимой и целесообразной терапии ИТК в детском возрасте ключевую роль играет наличие лекарственных форм, соответствующих возрасту ребенка.

Ограниченный опыт лечения ХМЛ у детей раннего возраста, перевод подростков во взрослую медицину и конечная цель достижения стойкой ремиссии с отменой ИТК (treatment-free remission) требуют дальнейшего клинического изучения. Для того, чтобы установить стандарты терапевтического ведения детей с ХМЛ, необходимо проспективно в рамках педиатрических клинических исследований подтвердить благоприятные исходы, достигнутые у взрослых пациентов, и оценить отдаленные нежелательные явления, индуцированные длительным (пожизненным) приемом ИТК.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Boychenko E.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2731-4531>

## Литература

1. Hijiya N., Schultz K.R., Metzler M., Millot F., Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016; 127 (4): 392–9. DOI: 10.1182/blood-2015-06-648667
2. Hijiya N., Millot F., Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: Clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (1): 107–19. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.008
3. Castagnetti F., Gugliotta G., Bacarani M., Breccia M., Specchia G., Levato L. et al. GIMEMA CML Working Party. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015; 26 (1):185–92. DOI: 10.1093/annonc/mdu490
4. Hijiya N., Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood* 2019; 133 (22): 2374–84. DOI: 10.1182/blood.2018882233
5. Борисевич М.В. Хронический миелоидный лейкоз у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (4): 51–6.
6. Mattano L., Nachman J., Ross J., Stock W. Leukemias. In: *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000*; Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L.A.G. (eds.); National Cancer Institute,



- NIH: Bethesda, MD, USA; 2006. Pp. 39–51.
7. Millot F., Traore P., Guilhot J., Nelken B., Leblanc T., Leverger G., et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005; 116 (1): 140–3. doi: 10.1542/peds.2004-2473
  8. Bizzozero O.J. Jr, Johnson K.G., Ciocco A. Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946–I. Distribution, incidence and appearance time. *N Engl J Med* 1966; 274 (20): 1095–101. DOI: 10.1056/NEJM196605192742001
  9. Corso A., Lazzarino M., Morra E., Merante S., Astori C., Bernasconi P., et al. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation – a retrospective study of 443 patients. *Ann Hematol* 1995; 70 (2): 79–82. DOI: 10.1007/BF01834384
  10. Finch S.C., Linet M.S. Chronic Leukaemias. *Baillieres Clin Haematol* 1992; 5 (1): 27–56. DOI: 10.1016/s0950-3536(11)80034-x
  11. Radivoyevitch T., Jankovic G.M., Tiu R.V., Sauntharajah Y., Jackson R.C., Hlatky L.R., et al. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53 (1): 55–63. doi: 10.1007/s00411-013-0507-4
  12. Ernst T., Busch M., Rinke J., Ernst J., Haferlach C., Beck J.F., et al. Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2018; 32 (9): 2046–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0157-2
  13. Togasaki E., Takeda J., Yoshida K., Shiozawa Y., Takeuchi M., Oshima M., et al. Frequent somatic mutations in epigenetic regulators in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2017; 7 (4): e559. DOI: 10.1038/bcj.2017.36
  14. Suttorp M., Millot F., Sembill S., Deutsch H., Metzler M. Definition, Epidemiology, Pathophysiology, and Essential Criteria for Diagnosis of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (4): 798. DOI: 10.3390/cancers13040798
  15. Alsop S., Sanger W.G., Elenitoba-Johnson K.S., Lim M.S. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy after ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Hum Pathol* 2007; 38 (10): 1576–80. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.05.018
  16. Bauduer F., Ducout L., Dastugue N., Marolleau J.P. Chronic myeloid leukemia as a secondary neoplasm after anticancer radiotherapy: A report of three cases and a brief review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (5): 1057–60. DOI: 10.1080/10428190290021533
  17. Millett R., Aggarwal A., Tabbara I., Nassereddine S. Chronic Myeloid Leukemia as Secondary Malignancy Following the Treatment of Hodgkin Lymphoma: A Case Series. *Anticancer Res* 2019; 39 (8): 4333–5. DOI: 10.21873/anticancer.13600
  18. Zahra K., Ben Fredj W., Ben Youssef Y., Zaghrouani H., Chebchoub I., Zaier M. et al. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy after lymphoma in a child. A case report and review of the literature. *Onkologie* 2012; 35 (11): 690–3. DOI: 10.1159/000343952
  19. Cortes J.E., Talpaz M., Beran M., O'Brien S.M., Rios M.B., Stass S., Kantarjian H.M. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer* 1995; 75 (2): 464–70. DOI: 10.1002/1097-0142(19950115)75:2<464::aid-cn-cr2820750209>3.0.co;2-e
  20. Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96 (10): 3343–56.
  21. Carofiglio F., Lopalco A., Lopodota A., Cutrignelli A., Nicolotti O., Denora N., et al. Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Pediatric CML. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (12): 4469 DOI: 10.3390/ijms21124469
  22. Holyoake T.L., Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: Stemming the tide of persistence. *Blood* 2017; 129 (12): 1160–95. DOI: 10.1182/blood-2016-09-696013
  23. Perrotti D., Silvestri G., Stramucci L., Yu J., Trotta R. Cellular and Molecular Networks in Chronic Myeloid Leukemia: The Leukemic Stem, Progenitor and Stromal Cell Interplay. *Curr Drug Targets* 2017; 18 (4): 377–88. DOI: 10.2174/1389450117666160615074120
  24. Adler R., Viehmann S., Kuhlisch E., Martiniak Y., Röttgers S., Harbott J., et al. Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients' characteristics in childhood chronic myeloid leukaemia. *Eur J Haematol* 2009; 82 (2): 112–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01170.x
  25. Mughal T.I., Radich J.P., Deininger M.W., Apperley J.F., Hughes T.P., Harrison C.J., et al. Chronic myeloid leukemia: Reminiscences and dreams. *Haematologica* 2016; 101 (5): 541–58. DOI: 10.3324/haematol.2015.139337
  26. Quintás-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113 (8): 1619–30. DOI: 10.1182/blood-2008-03-144790
  27. Barnes D.J., Melo J.V. Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2002; 108 (4): 180–202. DOI: 10.1159/000065655
  28. Baccarani M., Castagnetti F., Gugliotta G., Rosti G., Soverini S., Albeer A., Pfirrmann M. International BCR-ABL Study Group. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia* 2019; 33 (5): 1173–83. DOI: 10.1038/s41375-018-0341-4
  29. Krumbholz M., Karl M., Tauer J.T., Thiede C., Rascher W., Suttorp M., Metzler M. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51 (11): 1045–53. DOI: 10.1002/gcc.21989
  30. Branford S., Wang P., Yeung D.T., Thomson D., Purins A., Wadham C., et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood* 2018; 132 (9): 948–61. DOI: 10.1182/blood-2018-02-832253
  31. Shanmuganathan N., Branford S. The Hidden Pathogenesis of CML: Is BCR-ABL1 the First Event? *Curr Hematol Malig Rep* 2019; 14 (6): 501–6. DOI: 10.1007/s11899-019-00549-1
  32. Chae H.D., Murphy L.C., Donato M., et al. Comparison of the transcriptomic signature of pediatric vs. adult CML and normal bone marrow stem cells [abstract]. *Blood* 2018; 132 (Suppl 1). Abstract 4246.
  33. Branford S., Hughes T.P., Rudzki Z. Dual transcription of b2a2 and b3a2 BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukaemia is confined to patients with a linked polymorphism within the BCR gene. *Br J Haematol* 2002; 117 (4): 875–7.
  34. Meissner R.V., Dias P.M., Covas D.T., Job F., Leite M., Nardi N.B. A polymorphism in exon b2 of the major breakpoint cluster region (M-bcr) identified in chronic myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 1998; 103 (1): 224–6.
  35. De la Fuente J., Baruchel A., Biondi A., de Bont E., Dresse M.F., Suttorp M., Millot F.; International BFM Group (iBFM) Study Group. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br*

- J Haematol 2014; 167 (1): 33–47. DOI: 10.1111/bjh.12977
36. Athale U., Hijiya N., Patterson B.C., Bergsagel J., Andolina J.R., Bitencourt H., et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (9): e27827. DOI: 10.1002/pbc.27827
  37. Millot F., Dupraz C., Guilhot J., Suttorp M., Brizard F., Leblanc T., et al. Additional cytogenetic abnormalities and variant t(9;22) at the diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: The experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Cancer* 2017; 123 (18): 3609–16. DOI: 10.1002/cncr.30767
  38. Hussein K., Stucki-Koch A., Göhring G., Kreipe H., Suttorp M. Increased megakaryocytic proliferation, pro-platelet deposition and expression of fibrosis-associated factors in children with chronic myeloid leukaemia with bone marrow fibrosis. *Leukemia* 2017; 31 (7): 1540–6. DOI: 10.1038/leu.2017.73
  39. Buesche G., Hehlmann R., Hecker H., Heimpel H., Heinze B., Schmeil A., et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia – Prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia* 2003; 17 (12): 2444–53. DOI: 10.1038/sj.leu.2403172
  40. Buesche G., Ganser A., Schlegelberger B., von Neuhoff N., Gadzicki D., Hecker H., et al. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2007; 21 (12): 2420–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2404917
  41. Hidalgo-López J.E., Kanagal-Shamanna R., Quesada A.E., Gong Z., Wang W., Hu S., et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: Assessment of potential value. *Cancer* 2018; 124 (19): 3849–55. DOI: 10.1002/cncr.31663
  42. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 598–604. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.598
  43. Luu M.H., Press R.D. BCR-ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: Molecular diagnosis for targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13 (7): 749–62. DOI: 10.1586/14737159.2013.835573
  44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2019: National Comprehensive Cancer Network 2018. NCCN Guidelines Version 2. Chronic Myeloid Leukemia. Available online: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf) (accessed on 3 December 2020).
  45. Suttorp M., Bornhäuser M., Metzler M., Millot F., Schleyer E. Pharmacology and pharmacokinetics of imatinib in pediatric patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (3): 219–31. DOI: 10.1080/17512433.2018.1398644
  46. Krumbholz M., Goerlitz K., Albert C., Lawlor J., Suttorp M., Metzler M. Large amplicon droplet digital PCR for DNA-based monitoring of pediatric chronic myeloid leukaemia. *J Cell Mol Med* 2019; 23 (8): 4955–61. DOI: 10.1111/jcmm.14321
  47. Branford S., Kim D.D.H., Apperley J.F., Eide C.A., Mustjoki S., Ong S.T., et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2019; 33 (8): 1835–50. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y
  48. Cumbo C., Impera L., Minervini C.F., Orsini P., Anelli L., Zagaria A., et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoint characterization by a multi-strategy approach for “personalized monitoring” of residual disease in chronic myeloid leukemia patients. *Oncotarget* 2018; 9 (13): 10978–86. DOI: 10.18632/oncotarget.23971
  49. Machova Polakova K., Zizkova H., Zuna J., Motlova E., Hovorkova L., Gottschalk A., et al. Analysis of chronic myeloid leukaemia during deep molecular response by genomic PCR: A traffic light stratification model with impact on treatment-free remission. *Leukemia* 2020; 34 (8): 2113–24. DOI: 10.1038/s41375-020-0882-1
  50. Pagani I.S., Dang P., Kommers I.O., Gojny J.M., Nicola M., Saunders V.A., et al. BCR-ABL1 genomic DNA PCR response kinetics during first-line imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2018; 103 (12): 2026–32. DOI: 10.3324/haematol.2018.189787
  51. Soverini S., de Benedittis C., Mancini M., Martinelli G. Mutations in the BCR-ABL Kinase Domain and Elsewhere in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15 Suppl: S120–8. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.035
  52. Suttorp M., Metzler M., Millot F. Horn of plenty: Value of the international registry for pediatric chronic myeloid leukemia. *World J Clin Oncol* 2020; 11 (6): 308–19. DOI: 10.5306/wjco.v11.i6.308
  53. Branford S., Fletcher L., Cross N.C., Müller M.C., Hochhaus A., Kim D.W., et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008; 112 (8): 3330–8. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150680
  54. Müller M.C., Cross N.C., Erben P., Schenk T., Hanfstein B., Ernst T., et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 2009; 23 (11): 1957–63. DOI: 10.1038/leu.2009.168
  55. Millot F., Suttorp M., Guilhot J., Sedlacek P., Bont E., Li C., et al. The International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped-Study): objectives and preliminary results [abstract]. *Blood* 2012; 120 (21). Abstract 3741.
  56. Pemmaraju N., Kanarjian H., Shan J., Jabbour E., Quintas-Carcama A., Verstovsek S., et al. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2012; 97 (7): 1029–35. DOI: 10.3324/haematol.2011.056721
  57. Mandal P., Mukherjee S.B. Leukemoid Reaction – A Tale of Years. *Indian Pediatr* 2015; 52 (11): 973–4. DOI: 10.1007/s13312-015-0755-2
  58. Sakka V., Tsiodras S., Giamarellos-Bourboulis E.J., Giamarellos H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med* 2006; 17 (6): 394–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.04.004
  59. Hoofien A., Yarden-Bilavski H., Ashkenazi S., Chodick G., Livni G. Leukemoid reaction in the pediatric population: Etiologies, outcome, and implications. *Eur J Pediatr* 2018; 177 (7): 1029–36. DOI: 10.1007/s00431-018-3155-5
  60. Karow A., Nienhold R., Lundberg P., Peroni E., Putti, M.C., Randi M.L., Skoda R.C. Mutational profile of childhood myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2015; 29 (12): 2407–9. DOI: 10.1038/leu.2015.205
  61. Sekhar M., Prentice H.G., Popat U., Anderson D., Janmohammed R., Roberts I., Britt R.P. Idiopathic myelofibrosis in children. *Br J Haematol* 1996; 93 (2): 394–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.5051046.x

62. Ding N., Zhang Z., Yang W., Ren L., Zhang Y., Zhang J., et al. Transcriptome Analysis of Monozygotic Twin Brothers with Childhood Primary Myelofibrosis. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017; 15 (1):37–48. doi: 10.1016/j.gpb.2016.12.002
63. Mitton B., de Oliveira S., Pullarkat S.T., Moore T.B. Stem cell transplantation in primary myelofibrosis of childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35 (3): e120–2. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31828800cc
64. Niemeyer C.M. JMML genomics and decisions. *Hematol. Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018 (1): 307–12. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.307
65. Kratz C.P., Franke L., Peters H., Kohlschmidt N., Kazmierczak B., Finckh U., et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer* 2015; 112 (8): 1392–7. DOI: 10.1038/bjc.2015.75
66. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press: Lyon, France; 2017.
67. 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: 10.1182/blood-2014-03-300319
68. Locatelli F., Niemeyer C.M. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125 (7): 1083–90. DOI: 10.1182/blood-2014-08-550483
69. Egan D., Radich J. Making the diagnosis, the tools, and risk stratification: More than just BCR-ABL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016; 29 (3): 252–63. doi: 10.1016/j.beha.2016.10.015
70. Pfirrmann M., Laussek M., Hoffmann V.S., Hasford J. Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death. *Ann Hematol* 2015; 94 (Suppl 2): S209–18.
71. Millot F., Guilhot J., Suttrop M., Günes A.M., Sedlacek P., De Bont E., et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017; 102: 1704–8.
72. Millot F., Guilhot J., Baruchel A., Petit A., Bertrand Y., Mazingue F., et al. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood* 2014; 124: 2408–10.
73. Andolina J.R., Neudorf S.M., Corey S.J. How I treat childhood CML. *Blood* 2012; 119: 1821–30.
74. Bower H., Bjorkholm M., Dickman P.W., Hoglund M., Lambert P.C., Andersson T.M. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016; 34 (24): 2851–7.
75. Suttrop M., Schulze P., Glauche I., Göhring G., von Neuhoff N., Metzler M., et al. Frontline imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia* 2018; 32 (7): 1657–69.
76. Millot F., Baruchel A., Guilhot J., Petit A., Leblanc T., Bertrand Y., et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (20): 2827–32.
77. Champagne M.A., Fu C.H., Chang M., Chen H., Gerbing R.B., Alonzo T.A., et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (1): 56–62.
78. De la Fuente J., Baruchel A., Biondi A., de Bont E., Dresse M.-F., Suttrop M., Millot F.; International BFM Group (iBFM) Study Group Chronic Myeloid Leukaemia Committee. Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Brit J Haematol* 2014; 167: 33–47.
79. Gore L., Kearns P.R., de Martino M.L., Lee, De Souza C.A., Bertrand Y. et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (13): 1330–8.
80. Hijiya N., Maschan A., Rizzari C., Shimada H., Dufour C., Goto H., et al. Efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive (PH1) chronic myeloid leukemia (CML): results from a phase 2 trial [SIOP abstract]. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (S3): 22–23. Abstract number S22.
81. Hijiya N., Zwaan C.M., Rizzari C., Foà R., Abbink F., Lancaster D., et al. Nilotinib in Pediatric patients with Philadelphia chromosome positive (PH+) chronic myeloid leukemia (CML) or PH+ acute lymphoblastic leukemia (ALL): a pharmacokinetic study [ASPHO abstracts]. *Pediatr Blood Cancer* 2017; S34. Abstract number 315.
82. ITCC Bosutinib Study. Available online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002916-34/NL> (accessed on January 3, 2019).
83. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M., Baccarani M., Mayer J., Boqué C., et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2333–40.
84. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P., Larson R.A., Kim D.-W., Issaragrisil S., et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemias in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30: 1044–55.
85. Suttrop M., Metzler M., Millot F., Shimada H., Bansal D., Meral Günes A., et al. Generic formulations of imatinib for treatment of Philadelphia chromosome-positive leukemia in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (12): e27431.
86. Padula W.V., Larson R.A., Dusetzina S.B., Apperley J.F., Hehlmann R., Baccarani M., et al. Cost-effectiveness of tyrosine kinase inhibitor treatment strategies for chronic myeloid leukemia in chronic phase after generic entry of imatinib in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (7): 108–17.
87. Douxfils J., Haguet H., Mullier F., Chatelain C., Graux C., Dogne J.M. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2 (5): 625–32.
88. Barber M.C., Mauro M.J., Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 110–4.
89. Patel A.B., O'Hare T., Deininger M.W. Mechanisms of resistance to ABL kinase inhibition in chronic myeloid leukemia and the development of next generation ABL kinase inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31 (4): 589–612.

90. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F.E., Gruber F., Lange T., Saglio G., et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118 (5): 1208–15.
91. Branford S., Melo J.V., Hughes T.P. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009; 114 (27): 5426–35.
92. Shulman D.S., Lee M.A., Lehmann L.E., Margossian S.P. Outcomes following bone marrow transplantation in children with accelerated phase or blast crisis chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38 (8): 610–4.
93. Millot F., Guilhot J., Suttrop M., et al. Advanced phases at diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: the experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped Study) [abstract]. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1). Abstract 316.
94. Chaudhury S., Sparapani R., Hu Z.H., Nishihori T., Abdel-Azim H., Malone A., et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and young adults with chronic myeloid leukemia: a CIBMTR cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (6): 1056–64.
95. Suttrop M., Claviez A., Bader P., Peters C., Gadner H., Ebelt W., et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr* 2009; 221 (6): 351–7.
96. Shah N.P., Rousselot P., Schiffer C., Rea D., Cortes J.E., Milone J., et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016; 91 (9): 869–74.
97. Kurosawa H., Tanizawa A., Muramatsu H., Tono C., Watanabe A., Shima H., et al. Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: a report from the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (12): e27368.
98. Hehlmann R., Sauße S., Voskanyan A., Silver R.T. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016; 29 (3): 295–307.
99. Jain P., Kantarjian H.M., Ghorab A., Sasaki K., Jabbour E.J., Nogueras Gonzalez G., et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer* 2017; 123 (22): 4391–402.
100. Mukherjee S., Ralayo M. Accelerated phase CML: Outcomes in Newly Diagnosed vs. Progression From Chronic Phase. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11 (2): 86–93.
101. Nair A.P., Barnett M.J., Broady R.C., Hogge D.E., Song K.W., Toze C.L., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective salvage therapy for patients with chronic myeloid leukemia presenting with advanced disease or failing treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (8): 1437–44.
102. Saussele S., Richter J., Guilhot J., Gruber F.X., Hjorth-Hansen H., Almeida A., et al.; EURO-SKI investigators. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (6): 747–57.
103. Mahon F.X. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 102–9.
104. Sauße S., Richter J., Hochhaus A., Mahon F.X. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30 (8): 1638–47.
105. Giona F., Saglio G., Moleti M.L., Picocchi A., Rea M., Nanni M., et al. Treatment free remission after imatinib discontinuation is possible in paediatric patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2015; 168 (2): 305–8.
106. Mangiardi G.F., Alberga D., Altomare C.D., Carotti A., Catto M., Cellamare S., et al. Mind the gap! A journey towards computational toxicology. *Mol Inform* 2016; 35 (8–9): 294–308. DOI: 10.1002/minf.201501017
107. Castagnetti F., Gugliotta G., Baccarani M., Breccia M., Specchia G., Levato L., et al. A GIMEMA CML Working Party. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015; 26 (1): 185–92. DOI: 10.1093/annonc/mdl490
108. Sokal J.E., Gomez G.A., Baccarani M., Tura S., Clarkson B.D., Cervantes F., et al. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1988; 72 (1): 294–8.
109. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V., Guilhot J., Saussele S., Rosti G., et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118 (3): 686–92.
110. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluin-Nelemans J.C., et al; Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (11): 850–8.
111. Gurra Salas D., Glauche I., Tauer J.T., Thiede C., Suttrop M. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients? *Ann Hematol* 2015; 94 (8): 1363–71.
112. Shima H., Tokuyama M., Tanizawa A., Tono C., Hamamoto K., Muramatsu H., et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* 2011; 159 (4): 676–81. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.046
113. Bansal D., Shava U., Varma N., Trehan A., Marwaha R.K. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (3): 481–4.
114. Samis J., Lee P., Zimmerman D., Arceci R.J., Suttrop M., Hijiya N. Recognizing endocrinopathies associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (8): 1332–8.
115. Samis J., Lee P., Zimmerman D., Suttrop M., Hijiya N. The complexity of growth failure in children receiving tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12): e26703.
116. Millot F., Guilhot J., Baruchel A., Petit A., Leblanc T., Bertrand Y., et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer* 2014; 50 (18): 3206–11. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.007
117. Aleman J.O., Farooki A., Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies. *Endocrine Related Cancer* 2014; 21 (3): 247–9. DOI: 10.1530/ERC-12-0400