

ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 13-ЦИС-РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НИЗКИХ ДОЗ ЦИТОЗИН-АРАБИНОЗИДА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Л.А. Хачатрян¹, М.А. Масчан¹, Е.В. Самочатова², М.М. Шнейдер²,
Д.Д. Байдильдина¹, Г.Г. Солопова², Е.В. Сунцова¹, Л.И. Жарикова²,
У.Н. Петрова¹, В.В. Синицына¹, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан²

¹ФГУ «Российская детская клиническая больница», Москва; ²ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Росздрава, Москва

Прогноз пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ), не получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических клеток, остается неудовлетворительным. Одним из перспективных подходов является использование дифференцировочной терапии. В данной работе мы анализируем результаты лечения 14 пациентов с ЮММЛ, получивших лечение 13-цис-ретиновой кислотой (100 мг/м² ежедневный пероральный прием) и низкими дозами цитозин-арабинозида (25 мг/м² ежемесячные 10-дневные курсы) в качестве терапии первой линии. Семь пациентов (50%) достигли полной ремиссии (ПР) или клинико-гематологического улучшения (ГУ), у 7 — заболевание прогрессировало. ПР достигнута у 4 пациентов (средний возраст на момент дебюта заболевания 5 месяцев, средний уровень HbF — 6,2 %) в среднем после проведения 9 курсов терапии, ГУ — у 3 пациентов (возраст на момент дебюта ЮММЛ: 5; 6,5 и 46 мес, HbF — 4,2; 8 и 51,7%) через 2; 3 и 5 курсов терапии. Из 4-х пациентов с ПР трое продолжают находиться в состоянии ПР в течение 30, 17 и 10 мес от начала терапии, у одного — развился ОЛЛ через 84 месяца от достижения ПР. Из трех пациентов с ГУ двое живы и продолжают лечение через 10 мес от начала терапии, 1 умер от катетер-ассоциированного сепсиса. У остальных 7 пациентов (средний возраст на момент дебюта заболевания — 16,3 месяца, средний уровень HbF — 35,4%) отмечена прогрессия заболевания. Дифференцировочная терапия 13-цис-ретиновой кислотой и низкими дозами цитозин-арабинозида эффективна у пациентов раннего возраста с низкими уровнями HbF.

Ключевые слова: дети, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, 13-цис-ретиновая кислота, дифференцировочная терапия.

RESULTS OF DIFFERENTIAL TREATMENT OF CHILDREN WITH JUVENILE MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA WITH 13-CIS RETINOIC ACID AND LOW DOSE CYTOSINE-ARABINOSIDE

L.A. Khachatryan¹, M.A. Maschan¹, Ye.V. Samochatova², M.M. Schneider², D.D. Baidildina¹, G.G. Solopova²,
Ye.V. Suntzova¹, L.I. Zjarikova², U.N. Petrova¹, V.V. Sinitsina¹, G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan²

¹Federal State Enterprise «Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Russian Public Health»; ²Federal State Enterprise Russian Pediatric Clinical Hospital

Prognosis of patients with juvenile myelomonocytic leukemia not undergoing allogeneic hematopoietic cells transplantation (SCT) is dismal and not affected by any cytotoxic chemotherapy. Differentiating therapy is an attractive approach in JMML, due to ability of JMML cells to differentiate and die under influence of treatment with various agents in vitro. We report results of first-line treatment of 14 patients with JMML with 13-cis retinoic acid (RA) 100 mg/m² daily peroral intake and low dose Ara-C - 25 mg/m² daily for 10 days monthly. Complete remission (CR) or hematological improvement (HI) was obtained in 7 patients (50%). Four patients (median age at disease manifestation 5 months, median level of HbF — 6,2%) achieved CR after a median of 9 cycles of therapy; in 3 patients the best response was HI (age at disease manifestation - 5; 7 and 46 months, HbF — 4,2; 8,0 and 51,7%) after 2; 3 and 5 cycles. Three out of 4 patients with CR are alive and have been in CR for 10; 17 and 30 months after start of therapy, acute lymphoblastic leukemia developed in one patient after 84 months of CR. Two patients with HI are still receiving treatment and have been in stable condition for 10 months after the initiating therapy, while 1 patient died after 8 months of therapy from catheter-related sepsis. The progression of the disease despite the treatment was registered in 7 patients (median age at disease manifestation 16,3 months, median HbF — 35,4%). We conclude that 13-cis RA in combination with low dose AraC may be useful in the treatment of patients younger than 1 year with low level of HbF, although the general paradigm of treatment of JMML with SCT remains unchanged.

Key words: children, juvenile myelomonocytic leukemia, 13-cis retinoic acid, differential treatment

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) это клональное гемопоэтическое заболевание детского возраста, характеризующееся пролиферацией гранулоцитарной и моноцитарной клеточных линий. Также часто выявляются аномалии со стороны эритроидного и мегакариоцитар-

ного (МКЦ) ростков, что дает основание подтвердить тот факт, что ЮММЛ является заболеванием, исходящим из стволовых гемопоэтических клеток.

Согласно классификации ВОЗ (2001) ЮММЛ отнесен к группе миелодиспластических/миело-пролиферативных заболеваний (МД/МПЗ). Дейст-

вительно, при несомненном наличии признаков выраженной дисплазии всех линий кроветворения, клиническая картина ЮММЛ во многом определяется гиперпролиферацией и дисфункцией клеток миеломоноцитарной природы — кахексией, инфекциями, органомегалией, лихорадкой, лимфаденопатией.

Множество названий и классификаций создают определенные трудности в трактовке клинических случаев. К настоящему времени по сводным данным известно, что частота встречаемости ЮММЛ составляет в год приблизительно 1,2 на 1 млн детей от 1 года до 14 лет, что соответствует 18-30% от всех вариантов МД/МПЗ у детей младше 15 лет, а среди всех гематологических неоплазий детского возраста приблизительно 1,6-2,4% [1, 2]. Заболевание встречается преимущественно у детей младше 4 лет. Возраст на момент постановки диагноза варьирует от 1 мес до раннего подросткового периода, однако в 75% случаев диагноз ЮММЛ устанавливается у детей младше 3 лет. Отмечается четкое преобладание мальчиков, в среднем соотношение мальчики/девочки превышает 2 (от 1,7 до 4,8) [3].

Определенную роль в развитии ЮММЛ играет генетическая предрасположенность. Описаны различные синдромы у детей (помимо синдрома Дауна), ассоциированные и предрасполагающие к развитию ЮММЛ, включая конституциональные цитогенетические аномалии: синдром Блума, атаксия-телеангиэктазия, анемия Фанкони, конституциональные наследственные нейтропенические синдромы, такие как агранулоцитоз Костмана и синдром Швахмана-Даймонда [4-6]. Особо необходимо отметить такое наследственное заболевание, как нейрофиброматоз I типа, при котором риск развития злокачественных миелоидных неоплазий возрастает в 200-500 раз [5,7].

ЮММЛ является результатом многоступенчатого процесса аккумуляции генетических повреждений. У детей часто наблюдаются мутации в семействе *ras*-протоонкогенов, которые обнаруживаются приблизительно в 30% случаев ЮММЛ, главным образом при формах с длительным и тяжелым течением. Мутация генов, вовлеченных в *ras*-опосредованную передачу внутриклеточных сигналов, может привести к аномальной пролиферативной реакции.

Важную роль в патогенезе играет также утрата нормального аллеля гена *NF1* (нейрофибромин). У людей, имеющих мутантный аллель, развиваются многочисленные доброкачественные нейрофибромы, у некоторых - нейрофибросаркома. Именно мутации гена *ras* или инактивация гена *NF-1* лежат в основе патогенеза ЮММЛ у детей с нейрофиброматозом [3,5,8].

Патофизиология ЮММЛ тесно связана с цитогенетическими аномалиями, которые обнаруживаются у 30-40% пациентов [3,9], однако ни одна не

является специфической. Наиболее распространенными генетическими аномалиями при ЮММЛ являются моносомия и делеция длинного плеча 7-й хромосомы (с преимущественной встречаемостью у мальчиков), трисомия 8-й хромосомы и делеция короткого плеча 12-й хромосомы [9].

Клиническое течение ЮММЛ весьма вариабельно. Приблизительно у 1/3 пациентов заболевание прогрессирует быстро с развитием кахексии, выраженной органомегалии и осложнений, обусловленных цитопенией, которые могут привести к смерти в течение первого года от постановки диагноза, как при проведении лечения, так и без него [3,4]. Напротив, у трети больных заболевание развивается медленно с эпизодами клинических улучшений и с частичной или даже полной нормализацией анализов крови после минимального лечения или без такового. Известна возможность спонтанных ремиссий и длительного течения заболевания без терапии [1,10]. Медиана выживаемости при ЮММЛ варьирует от месяцев до нескольких лет [3,4]. Практически у всех пациентов развивается прогрессия заболевания в случае отсутствия терапии.

Неблагоприятными факторами прогноза является низкий уровень тромбоцитов и высокий уровень *HbF* [1,11]. Большинство авторов полагают, что дети, у которых заболевание развилось в первые 2 года жизни, имеют более длительную выживаемость. В то же время значимых отличий прогноза детей с презентацией болезни до 6 мес и с 6 до 12 мес нет [3,11]. Повышенное содержание бластных клеток коррелирует с худшим прогнозом.

В терапии ЮММЛ используются следующие подходы.

1. Низкодозная цитостатическая терапия в виде монотерапии или в комбинации: 6-меркаптопурин, цитозин-арабинозид (*Ara-C*), этопозид, гидроксимочевина. Целью таких режимов является «сдерживание» темпов развития заболевания и хотя бы минимальное улучшение гемопоэза. Применение данных препаратов может привести к клиническому и гематологическому ответам у некоторых пациентов [12], однако полных ремиссий у больных ЮММЛ ни в одном из проведенных исследований не достигнуто. У некоторых больных наблюдалась парциальная ремиссия. Достоверная разница в длительности выживания, у ответивших и не ответивших на терапию пациентов не отмечена.

2. Интенсивные химиотерапевтические протоколы, сходные с таковыми для лечения острых нелимфобластных лейкозов. Интерпретация публикуемых результатов противоречива [3,13,14]. Независимо от используемых режимов, химиотерапия не приводила к полной ремиссии, за исключением единичных случаев. Иногда удавалось достичь парциальной ремиссии. При сравнении ожидаемой выживаемости, результаты интенсивной химиотерапии оказались не лучше, чем таковые без химио-

терапии [8]. Однако эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью, так как ни одного рандомизированного исследования различных подходов к терапии ЮММЛ не проводилось.

3. Аллогенная трансплантация костного мозга.

Трансплантация гемопоэтических клеток (ТГСК) является единственным методом, позволяющим добиться полного излечения приблизительно у 30-50% детей с ЮММЛ [13, 15-19]. Недавно было показано, что более благоприятный исход ТГСК при ЮММЛ с бессобытийной выживаемостью отмечается приблизительно 60% у детей, получивших ТГСК от HLA-совместимого родственного донора, и 45% у детей, получивших от HLA-совместимого неродственного донора [20]. Многие основные вопросы, включая выбор наиболее оптимальных режимов кондиционирования для больных ЮММЛ, остаются пока без ответа. Обсуждается необходимость предварительной химиотерапии и/или спленэктомии, включения в режимы кондиционирования тотального облучения тела и способов модуляции реакции «трансплантат - против лейкемии», неизвестна роль спленэктомии перед проведением ТГСК [13, 21].

В последнее время большое внимание в лечении ЮММЛ уделяют 13-цис-ретиноевой кислоте (роаккутан, «Хоффманн-Ля Рош», Швейцария), которая ингибирует не только спонтанную пролиферацию лейкемических клеток предшественников *in vitro*, но также способна индуцировать длительный гематологический ответ [22]. В одном из сообщений приведены результаты лечения 13-цис-ретиноевой кислотой 10 пациентов ЮММЛ. Терапевтический эффект был достигнут у 6 пациентов (2 — полных, 3 - парциальных и 1 — минимальный ответ). Медиана длительности ответа составила 37 мес [22].

Целью нашей работы было изучение эффективности дифференцировочной терапии с использованием 13-цис-ретиноевой кислоты в комбинации с низкими дозами Ara-C у больных ЮММЛ.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 39 пациентов с диагнозом ЮММЛ (27 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 1 до 96 мес (медиана 11 мес), находившихся на лечении в гематологических отделениях ФГУ РДКБ г. Москвы с августа 1993 по сентябрь 2006 г. (длительность наблюдения - 13 лет). Семьдесят пять процентов составили дети в возрасте до 3 лет с четким преобладанием мальчиков (соотношение 2,25:1). Диагноз ЮММЛ устанавливался согласно критериям ВОЗ (2001). Для подтверждения диагноза в качестве дополнительных исследований оценивали уровень HbF, уровень сывороточных иммуноглобулинов, изучался спонтанный рост гранулоцитарно-макрофагальных колоний в полутвердой агаровой среде, проводилось цитогенетическое исследование костного мозга.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилось различное лечение (за исключением небольшой группы больных ЮММЛ, получивших дифференцировочную терапию роаккутаном - 100 мг/м², ежедневный прием и низкими дозами Ara-C — 25 мг/м² в сутки, п/к; 10 дней каждого месяца) в связи с отсутствием единых протоколов и схем терапии, используемых у больных ЮММЛ. В каждом конкретном случае руководствовались индивидуальным подходом при подборе терапии с учетом клинического статуса на момент постановки диагноза, а также наличия HLA-совместимого донора. Большинству пациентов последовательно проводили несколько видов лечения, направленных на различные механизмы патогенеза: дифференцировочную терапию, терапию, направленную на элиминацию патологического клона (химиотерапия, ТГСК). Из 39 пациентов, вошедших в исследование, дифференцировочную терапию получили 14 - 35,8% (табл.).

При оценке результатов терапии у больных ЮММЛ за основу взяты критерии, предложенные международной рабочей группой по стандартизации критериев ответа при МДС (B.D. Cheson, J.M. Bennett, H. Kantarjian et al., 2000).

- **ПР:** должна длиться по меньшей мере 2 мес.

Оценка костного мозга: в повторных миелограммах отмечается менее 5% миелобластов с нормальным созреванием клеток во всех ростках кроветворения без признаков дисплазии.

Оценка периферической крови: Hb больше 110 г/л, уровень лейкоцитов менее 10 × 10⁹/л при отсутствии абсолютного моноцитоза (уровень моноцитов менее 1 × 10⁹/л), уровень тромбоцитов свыше 100 × 10⁹/л, бластные клетки — 0%, отсутствие признаков дисплазии. Абсолютные значения должны сохраняться как минимум в течение 2 мес при купировании клинической симптоматики.

- **Клинико-гематологическое улучшение (ГУ):**

должно длиться по меньшей мере 2 мес при отсутствии проводимой цитотоксической терапии. Клиническое улучшение характеризуется уменьшением размеров печени и селезенки и выраженности лимфаденопатии. Гематологическое улучшение: повышение уровня Hb на 20 г/л; увеличение количества тромбоцитов на 50% от исходного уровня с увеличением количества на 10—30 × 10⁹/л; уровень лейкоцитов — менее 10 × 10⁹/л, абсолютный уровень моноцитов - менее 1 × 10⁹/л.

- **Стабилизация заболевания:** невозможность достижения ГУ даже при отсутствии признаков прогрессии заболевания в течение 2 мес.

- **Трансформация заболевания в острый лейкоз:** увеличение уровня бластных клеток до 20% и более в костном мозге и/или в периферической крови.

- **Прогрессия заболевания:**

- увеличение уровня бластных клеток в костном мозге на 50% по сравнению с исходным уровнем и/или

Основные характеристики больных, получавших терапию первой линии роаккутаном и малыми дозами цитозин-арабинозида

Ф.И., пол	Возраст на момент начала заболевания, мес × 10 ³ /л	Уровень лейкоцитов на момент начала заболевания,	Абсолютное количество моноцитов, мкл	Уровень НбF, %	Длительность дифференцировочной терапии, мес	Ответ	Скорость достижения ответа мес	Терапия второй линии	Интервал наблюдения, мес	Исход	Статус на момент окончания исследования
П.Н., ж.	1	42	7140	15,3	30	ПР	10	—	32,5	жив	ПР
К.Е., ж.	46	76	18240	51,7	6	ГУ	2	—	9	умер	Смерть
Т.М., м.	5	55,8	3360	4,2	8	ГУ	3	—	9	жив	ГУ
К.М., ж.	6,5	73,3	5131	8	9	ГУ	5	—	9,5	жив	ГУ
К.А., м.	6	25	1151	15	7	П	—	—	7	жив	П
К.Х., м.	3	46	2000	6,4	12	ПР	10	—	105	жив	ОЛЛ
С.Н., м.	7	14,2	1562	1,7	9	ПР	9	—	19	жив	ПР
В.А., м.	18	30	5100	52	3	С	—	—	3	жив	С
А.М., ж.	8	353	3900	1,7	10	ПР	8	—	12	жив	ПР
С.Д., м.	10	49,5	13416	57,3	11	Т	—	ПХТ (АДЕ); ТГСК	24	жив	П
Гл.Д., ж.	38	44	4400	77,6	2	П	—	ТГСК	7	умер	Смерть
Г.Д., м.	9	23	1000	19	2	Т	—	ПХТ (АДЕ); ТГСК	34	жив	ПР
Гр.Д., м.	5	27,2	4896	5,7	6	П	—	ПХТ	14	умер	Смерть
Б.А., м.	28	55,8	7812	21,2	1	С	—	ТГСК	9	жив	ПР→Р

Примечание: ПР — полная ремиссия, ГУ — клинико-гематологическое улучшение, П — прогрессия, С — стабилизация, Т — трансформация в острый лейкоз, ПР→Р (рецидив заболевания после достижения полной ремиссии), ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ПХТ — полихимиотерапия, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В дебюте заболевания у пациентов отмечались: гепатоспленомегалия (100%), лимфаденопатия (100%), геморрагический синдром у 8 (57%) пациентов, специфическая сыпь у 4 (28,6%) пациентов, у половины пациентов — поражение органов дыхания (редививирующие бронхиты, пневмонии), тонзиллит — у 2 (14,3%) пациентов, ларингит — у 2 (14,3%) пациентов.

- нарастание гепатомегалии и/или спленомегалия,
- в гемограмме стойкое увеличение количества лейкоцитов и моноцитов, усугубление цитопении,
- появление клинических и рентгенологических признаков вовлечения в патологический процесс некроветворных органов

Основные характеристики больных, получавших терапию первой линии роаккутаном и малыми дозами цитозин-арабинозида, представлены в таблице.

Результаты и обсуждение

Из 14 пациентов, получивших дифференцировочную терапию в первой линии, клинико-гематологический ответ был достигнут у 7 (50%).

- Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 4 пациентов (28,6%). Медiana возраста на момент начала заболевания составила 5 мес (от 1 до 8 мес). Медiana уровня НбF - 4,05% (от 1,7 до 15,3%). Ответ на терапию в среднем достигался через 9,25 мес (9 курсов) от начала терапии (минимально через 8

курсов, максимально через 10 курсов). На момент окончания исследования все 4 пациента были живы: у 3 пациентов сохранялась ПР (у 1 ребенка терапия закончена после 30 курсов, 2-й пациент получил 17 курсов, 3-й - 10 курсов терапии; на момент окончания исследования оба пациента продолжали терапию); у 4-го пациента отмечалось развитие Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) спустя 98 мес от начала заболевания и через 82 месяца от окончания дифференцирующей терапии. Длительность наблюдения за пациентами, ответившими на терапию, составила 32,5; 19; 12 и 105 мес.

- ГУ достигнуто у 3 пациентов (21,4%). Возраст на момент начала заболевания: 5, 6,5 и 46 мес, возраст на момент начала терапии: 15 мес, 15 мес и 48 мес. Уровень НбF у этих пациентов составил: 4,2,0; 8; 51,7%. Ответ на терапию в среднем наблюдался через 3 мес от начала терапии (минимально через 2 мес, максимально через 5 мес). Из 3 детей на момент окончания исследования были живы 2 (интервал наблюдения - 9 и 9,5 мес). Третий ребенок умер (возраст на момент начала

заболевания — 46 мес; НбF — 51,7%) в результате развития катетерного сепсиса (длительность наблюдения — 8 мес).

Из 14 пациентов, получивших данную терапию, на момент окончания исследования были живы 12 пациентов (85,7%); у 1 ребенка развился ОЛЛ спустя 98 мес от начала заболевания; 3 пациента (21,4%) умерли. Из 3 умерших пациентов только у 1 ребенка в результате терапии было достигнуто ГУ, в остальных случаях ответ на терапию не получен.

Таким образом, комбинированная терапия 13-цис-ретиноевой кислотой с цитозин-арабинозидом в низких дозах показала свою эффективность у больных ЮММЛ младше 1 года и с уровнем НбF менее 10% и может быть применена в качестве терапии первой линии у пациентов данной категории. У 7 из 9 пациентов (77,8%), получивших данную комбинацию в качестве единственной терапии, был получен ответ: у 4 пациентов достигнута ПР, у 3 - ГУ. Длительность ремиссии составила от 3 до 84 мес; 1 ребенок умер спустя 4 мес от достижения ГУ, у второго ребенка развился ОЛЛ через 84 мес после достижения ПР.

Несмотря на имеющиеся успехи в изучении данной нозологии, ЮММЛ по-прежнему остается сложной практической проблемой в детской онкогематологии как с точки зрения правильной своевременной диагностики, так и выбора адекватной эффективной терапии, и нуждается в серьезных разработках на основе современных фундаментальных достижений экспериментальной онкологии. Отсутствие крупных мультицентровых рандомизированных исследований не позволяют разрешить многие проблемы, касающиеся данного заболевания.

К сожалению, до настоящего времени диагноз ЮММЛ ассоциирован с крайне плохим прогнозом у большинства больных в связи с невозможностью успешного лечения при использовании стандартных методов противоопухолевой химиотерапии. Надежду на прогресс в этой области детской онкогематологии логично связать с улучшением методов ТГСК и развитием терапевтических направлений, основанных на иных, чем цитостатический, механизмах действия, в частности дифференцировочной терапии.

Л и т е р а т у р а

1. Castro-Malaspina H., Schaison G., Passe S. et al. Subacute and chronic myelomonocytic leukemia in children. Clinical and hematologic observations and identification of prognostic factors. *Cancer* 1984;54:675—86.
2. Freedman M.H., Estrov Z., Chan H.S.L. Juvenile chronic myelogenous leukemia. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1988;10:261—7.
3. Niemeyer C.M., Arico M., Basso G. et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia in Childhood: A Retrospective Analysis of 110 cases. *Blood* 1997;89(10): 3534—43.
4. Luna-Fineman S., Shannon K.M., Atwater S.K. et al. Myelodysplastic and Myeloproliferative Disorders of Childhood: A Study of 167 Patients. *Blood* 1999;93(2):459—66.
5. Arico, Biondi M.A. Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myeloproliferative Disorders in Childhood Leukemias Ed. by Ching-Hon Pui.
6. List A.F., Doll D.C. The Myelodysplastic Syndromes: in *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed. 1999;2: 2320—41.
7. Stiller C.A., Chesselles J.M., Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population based UKCCSC study. *Br J Cancer* 1994;70:969—72.
8. Arico M., Biondi A., Ching-Hon Pui. Juvenile myelomonocytic Leukemia. *Blood* 1997;90(4):479—85.
9. Harbott J., Haas O.A., Kerndrup G. et al. Cytogenetic evaluation of children with MDS and JMML. Results of the European working group of childhood MDS (EWOG-MDS). *Leukemia* 2000;14:961.
10. Hasle H., Aric? M., Basso G. et al. Myelodysplastic syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia associated with complete or partial monosomy 7. *Leukemia* 1999;13:376—85.
11. Passmore S.J., Hann I.M., Stiller C.A. et al. Pediatric myelodysplasia: A study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood* 1995;85:1742—50.
12. Lilleyman J.S., Harrison J.F., Black J.A. Treatment of juvenile chronic myeloid leukemia with sequential subcutaneous cytarabine and oral mercaptopurine. *Blood* 1977;49:559—62.
13. Lutz P., Zix-Kieffer I., Souillet G. et al. Juvenile myelomonocytic leukemia: analyses of treatment results in the EORTC Children's Leukemia Cooperative Group (CLCG). *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1111—6.
14. Woods W.G., Barnard D.R., Alonzo T.A. et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol* 2002;20:434—40.
15. Sanders J.E., Buckner C.D., Thomas E.D. et al. Allogeneic marrow transplantation for children with juvenile chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1988;71:1144—6.
16. Bunin N.J., Casper J.T., Lawton C. et al. Allogeneic marrow transplantation using T cell depletion for patients with juvenile chronic myelogenous leukemia without HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:119—22.
17. Donadieu J., Stepan J.L., Blanche S. et al. Treatment of juvenile chronic myelomonocytic leukemia by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:777—82.
18. Locatelli F., Niemeyer C., Angelucci E. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a report from the European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood. *J Clin Oncol* 1997;15:566—73.
19. Matthes-Martin S., Mann G., Peters C. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for juvenile myelomonocytic leukaemia: a single centre experience and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:377—82.
20. Locatelli F., Zecca M., Duffner U. et al. Busulfan, cyclophosphamide and melfalan as pretransplant conditioning regimen for children with MDS and JMML. Interim analysis of the EWOG-MDS/EBMT prospective study. *Leukemia* 2000.
21. Urban C., Schwinger W., Slave I. et al. Busulfan/cyclophosphamide plus bone marrow transplantation is not sufficient to eradicate the malignant clone in juvenile chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:353—6.
22. Castleberry R.P., Emanuel P.D., Zuckerman K.S. et al. A pilot study of isotretinoin in the treatment of juvenile chronic myelogenous leukemia. *N Engl Med* 1994;331:1680—4.