

Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь

М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мери Алексеевна Шервашидзе shervashidze85@gmail.com

Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей за последние 50 лет претерпело существенные изменения, что позволило повысить выживаемость больных с 10–15 % в начале 1960-х годов до 80–85 % к середине 2000-х. Подобных результатов удалось добиться благодаря развитию новых режимов полихимиотерапии, введению профилактики нейролейкоза, усилению стандартной химиотерапии путем увеличения дозы и/или частоты введения химиопрепаратов, а также определению критериев стратификации больных на прогностические группы риска и разработке принципов риск-адаптированной терапии.

Несмотря на общий успех терапии, при отдельных вариантах острого лимфобластного лейкоза прогноз заболевания остается плохим, что особенно показательно при обнаружении BCR-ABL1 и MLL. Кроме этого, длительная персистенция минимальной остаточной болезни также является неблагоприятным прогностическим фактором, требующим интенсификации терапии.

В настоящей статье представлены основные этапы эволюции программной химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей, большое внимание уделено современным риск-стратифицирующим критериям с акцентом на минимальную остаточную болезнь.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лечение, минимальная остаточная болезнь, дети

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология 2020;15(3):12–26.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26



Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease

M.A. Shervashidze, T.T. Valiev

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children during the last 50 years has changed significantly, which has increased the survival of patients from 10–15 % in the early 60s to 80–85 % by the mid-2000s. Such results have been achieved through the development of new polychemotherapy regimens, the introduction of neuroleukemia prophylaxis, the strengthening of standard chemotherapy by increasing the dose and/or frequency of chemotherapeutic drugs administration, and the definition of criteria for patient stratification into prognostic risks groups and the development of principles of risk-adopted therapy.

However, in spite of the overall success of pediatric acute lymphoblastic leukemia therapy, some variants of acute lymphoblastic leukemia associated with poor prognosis, especially acute lymphoblastic leukemia with BCR-ABL1 and MLL rearrangements.

Besides the prolonged persistence of minimal residual disease is also an unfavorable prognostic factor requiring therapy intensification.

In the current issue we present the main steps in the evolution of programmed chemotherapy of children with acute lymphoblastic leukemia. Great attention was paid for modern risk-stratifying criteria with an emphasis on minimal residual disease.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, treatment, minimal residual disease, children

For citation: Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):12–26. (In Russ.).

В 2018 г. в России было зарегистрировано 1840 новых случаев острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) среди взрослого и детского населения. В детском возрасте ОЛЛ является одним из наиболее частых злокачественных новообразований, а среди всех лейкозов на долю ОЛЛ приходится до 80 % случаев.

По мере совершенствования методов исследования ОЛЛ произошло расширение представлений о лейкозогенезе, сформировалось более глубокое понимание молекулярно-биологических, цитогенетических и иммунологических механизмов опухолевой трансформации клетки-предшественницы лимфопоэза. Несмотря

на то что точные причины возникновения ОЛЛ пока неизвестны, достижения в области анализа структуры хромосом позволили сделать 2 важных вывода: во-первых, ОЛЛ у детей является результатом многоступенчатого процесса, связанного с возникновением генетических изменений в бластных клетках (например, соматических изменений); во-вторых, ОЛЛ представляет собой биологически и клинически гетерогенное заболевание, при котором множество генетических повреждений приводят к развитию нескольких биологических подтипов лейкоза [1].

Большой интерес представляют работы, указывающие на внутриутробное происхождение ОЛЛ у детей [2–7]. Косвенные данные, подтверждающие этот факт, получены в исследованиях ОЛЛ близнецов раннего возраста, у которых конкордантность составила более 50 %, что позволяет предположить наличие первичного генетического события, произошедшего внутриутробно и не связанного с наследственной предрасположенностью [4, 8].

Первые классификации ОЛЛ основаны на морфоцитохимических характеристиках опухолевой клетки (реакции с миелопероксидазой или суданом черным, а также с неспецифической эстеразой). Франко-американско-британская (FAB) классификация по цитоморфологическим признакам позволила выделить варианты ОЛЛ L1, L2, L3. Однако, бесспорно, выделяемые таким образом варианты ОЛЛ могут быть неточными, например L2-вариант ОЛЛ бывает морфологически неотличим от M1-варианта острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и только цитохимическая реакция бластных клеток с миелопероксидазой (положительной при ОМЛ) уточняет диагноз. При M0- и M7-вариантах ОМЛ активность миелопероксидазы может отсутствовать, что требует проведения иммунофенотипирования бластных клеток. Кроме этого, в практической работе выделяют варианты L1/L2, L2/L1, для уточнения которых ведется подсчет 100 бластных клеток. Если количество микроформ варьирует от 75 до 90 %, диагностируется L1/L2-вариант, при количестве микроформ 50–75 % – L2/L1-вариант. У большинства пациентов встречается именно сочетание морфологических вариантов.

В 1995 г. Европейская группа иммунодиагностики лейкозов предложила иммунологическую классификацию острых лейкозов на основании результатов иммунофенотипирования. В соответствии с данной классификацией были выделены критерии ОМЛ, ОЛЛ (Т- и В-линейного) и бифенотипического лейкоза [9]. Также представлены критерии для дифференциальной диагностики бифенотипического лейкоза и ОМЛ с aberrантной экспрессией лимфоидных антигенов, а также ОЛЛ с aberrантной экспрессией миелоидных антигенов. Тем не менее чисто иммунологическая классификация имеет некоторые недостатки. Например, один и тот же лейкоз из-за трудностей диагностики может попадать сразу в несколько категорий. Так, некоторые случаи ОМЛ FAB M2 с транслокацией t(8;21) одним

исследователем будут классифицироваться как ОМЛ миеломоноцитарной линии, а другой отнесет их к ОЛЛ с экспрессией CD19 в зависимости от наличия или отсутствия aberrантной экспрессии CD19.

Примерно 85 % случаев ОЛЛ имеют В-линейное происхождение, о чем свидетельствует экспрессия HLA-DR, TdT, CD34, CD19, CD20, CD22, CD24 и CD79a. Самые ранние маркеры В-линии – CD19, CD22 (цитоплазма) и CD79a. Положительная реакция на любые 2 из этих 3 маркеров позволяет отнести ОЛЛ к иммунологическому подварианту про-В (пример иммунофенотипа про-В ОЛЛ: HLA-DR⁺, TdT⁺, CD34⁺, CD19⁺, cytCD22⁺, CD79a⁺). Присутствие CD10-антигена (CALLA) определяет common (пре-пре-В) подвариант ОЛЛ. Случаи с дополнительной экспрессией цитоплазматических IgM наряду с HLA-DR, TdT, CD34 (редко), CD10, CD19, CD20 (редко), CD22, CD79a характерны для пре-В ОЛЛ.

Т-линейный ОЛЛ составляет примерно 15 % всех случаев ОЛЛ и характеризуется экспрессией CD1a, CD2, CD3 (мембрана и цитоплазма), CD4, CD5, CD7 и CD8. К наиболее ранним маркерам, свидетельствующим о Т-линейной дифференцировке, относятся CD2, CD5 и CD7, но ни один из них не является абсолютно специфичным, поэтому однозначный диагноз Т-линейного ОЛЛ основывается на определении мембранного/цитоплазматического CD3.

У 5 % больных ОЛЛ либо бифенотипические, либо недифференцированные. В случаях недифференцированных лейкозов отсутствует экспрессия поверхностных и цитоплазматических антигенов, ассоциированных с В-, Т- и миелоидной дифференцировкой. Возможна экспрессия бластными клетками CD9, CD34, CD38, CD45, CD71, HLA-DR.

Полученные данные об иммунологической гетерогенности ОЛЛ позволили выделить факторы, определяющие прогноз заболевания. Так, долгое время считалось, что Т-линейный ОЛЛ прогностически менее благоприятный, чем В-линейный, но разработанный группой BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) дифференцированный подход в лечении (больные Т-линейным ОЛЛ в протоколе М получают метотрексат в дозе 5000 мг/м², а В-линейным – 2000 мг/м²) позволил нивелировать неблагоприятное влияние Т-линейного иммунофенотипа на выживаемость пациентов. Более детальные характеристики иммунофенотипа ОЛЛ (пре-пре-В, пре-В, про-В, пре-Т и про-Т) в настоящее время не являются достоверно подтвержденными факторами прогноза и не вошли в современные риск-стратифицирующие критерии.

Всемирная организация здравоохранения в 2016 г. предложила комплексный подход в диагностике ОЛЛ, учитывающий морфоцитохимические, иммунологические и цитогенетические особенности бластных клеток. В соответствии с данной классификацией выделены В-лимфобластные лейкозы/лимфомы из клеток-предшественников неспецифицированные, В-лимфобластные

лейкозы/лимфомы с неслучайными цитогенетическими аномалиями и Т-лимфобластные лейкозы/лимфомы из клеток-предшественников. К неслучайным цитогенетическим аномалиям при В-лимфобластных лейкозах/лимфомах из клеток-предшественников относят:

- t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1;
- t(v;11q23.3); KMT2A(MLL)-rearranged;
- t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1;
- t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1;
- t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH-IL3;
- iAMP21;
- BCR-ABL1-like;
- гиподиплоидия;
- гипердиплоидия.

Определяемые цитогенетические aberrации при ОЛЛ являются прогностически значимыми и входят в критерии групп риска современных протоколов лечения (ALL-IC BFM 2002/2009, COG AALL 08B1, DCOG ALL-10, SJCRH Total Therapy XVI). При анализе числа хромосом в бластных клетках было показано, что в 42 % случаев определяется псевдодиплоидия, при которой при нормальном количестве хромосом (46) определяются различные аномалии. Группа больных с количеством хромосом >50 (высокая гипердиплоидия) составляет 27 %. Только 8 % пациентов имеют диплоидный набор хромосом без каких-либо других аномалий. В 15 % случаев число хромосом составляет от 47 до 50 (гипердиплоидный набор). У 6 % больных в бластных клетках определяется гиподиплоидный кариотип (<46 хромосом).

Цитогенетический анализ основан на выдвинутой Vovetii гипотезе, в соответствии с которой за злокачественный фенотип опухолевых клеток ответственен аномальный хромосомный кариотип [10, 11]. У больных с иммуноподвариантом ОЛЛ пре-В или пре-пре-В наиболее часто встречается транслокация t(12;21) с участием гена *TEL-AML-1* (22 %). Эта транслокация приводит к «слиянию» транскрипта между ETV6 и RUNX1. Важно отметить, что t(12;21) является прогностически благоприятной.

Дети с ОЛЛ в возрасте до года имеют достаточно плохой прогноз, в 80 % случаев у них обнаруживается транслокация с участием гена *MLL*, расположенного в 11q23. *MLL* может участвовать во множестве других генных aberrаций, но t(4;11) (*MLL-AF4*) является наиболее распространенной у больных ОЛЛ в младенческом возрасте. Наиболее значимые цитогенетические аномалии представлены в табл. 1.

В 2000-х годах применение иматиниба мезилата позволило значительно увеличить выживаемость больных с Rh⁺ ОЛЛ. Использование новых методов стратификации больных (иммунологические и цитогенетические характеристики бластных клеток, ответ на лечение и определение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ)) позволило максимально оптимизировать терапию для каждого больного [12].

Пилотная версия протокола AIEOP-BFM ALL 2000 была запущена летом 2000 г. Ключевым вопросом исследования была оценка возможности стратификации больных на прогностические группы риска с учетом ответа на терапию, а также уменьшение токсичности путем регулирования интенсивности лечения. Ввиду того что исследование предполагало длительный сбор информации, другие члены I-BFM-SG разработали пробную версию ALL-IC BFM 2002 с аналогичной системой групп риска.

Таблица 1. Прогностическое значение цитогенетических аномалий при остром лимфобластном лейкозе

Table 1. Prognostic value of cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia

Цитогенетическое изменение Cytogenetic abnormality	Больные Patients	Прогноз Prognosis
t(12;21)(p13.2;q22.1) ETV6-RUNX1	Дети Children	Хороший Good
t(v;11q23.3) KMT2A (MLL)	Дети, взрослые Children, adults	Плохой Poor
t(4;11)(q21;q23)	Новорожденные Neonate	Очень плохой Extremely poor
t(1;19)(q23; p13.3) TCF3-PBX1	Дети Children	Промежуточный, выше риск рецидива в центральной нервной системе Intermediate, higher risk of central nervous system relapse
t(9;22)(q34;q21) BCR-ABL1	Дети, взрослые Children, adults	Плохой Poor
iAMP21	Дети, взрослые Children, adults	Плохой Poor
t(17;19)(q22;p13.3) (TCF3-HLF)	Дети, взрослые Children, adults	Плохой Poor
t(12;p13) ZNF384		Неизвестен Unknown
Гипердиплоидность (>50 хромосом) Hyperdiploidy (>50 chromosomes)	Дети Children	Хороший Good
Гиподиплоидность (<46 хромосом) Hypodiploidy (<46 chromosomes)	Дети, взрослые Children, adults	Очень плохой Extremely poor

Наиболее изученной структурной хромосомной аномалией при ОЛЛ является t(9;22), при которой ABL-протоонкоген переносится с хромосомы 9 на 22 в район гена *BCR*, в результате чего образуется ген *BCR-ABL*. Эта транслокация определяется у 5 % детей с ОЛЛ. Исторически сложилось так, что наличие филадельфийской хромосомы ассоциировалось с плохим прогнозом. Несмотря на агрессивную химиотерапию,

выживаемость больных не превышала 40 %. С включением в программную полихимиотерапию иматиниба мезилата общая выживаемость пациентов с Ph⁺ ОЛЛ превысила 65 %.

Если возникновение транслокации t(9;22) лежит в основе развития Ph⁺ ОЛЛ, то существуют инициальные генетические синдромы у детей, способствующие развитию ОЛЛ. Например, синдром Дауна ассоциирован с повышенным риском развития В-линейного ОЛЛ; результаты лечения больных с данным синдромом несколько хуже таковых при терапии стандартного ОЛЛ, однако благодаря современному лечению удалось увеличить выживаемость пациентов до 75 % [3, 13].

Для того чтобы в настоящее время показатели выживаемости детей с ОЛЛ превысили 90 %, должна была пройти длительная эволюция терапевтических подходов.

История лечения ОЛЛ началась в конце 40-х годов XX века, когда по мере изучения биологии лейкоза ученые инициировали интенсивный поиск путей улучшения состояния больных. В 1948 г. S. Farber и L.K. Diamond описали «временную ремиссию», вызванную аминоптерином, антагонистом фолиевой кислоты, у 5 детей с острым лейкозом [14]. В 1951 г. J.H. Burchenal и соавт. продемонстрировали противолейкемический эффект 6-меркаптопурина [15]. Это открытие было подтверждено в 1961 г., когда E. Frei и соавт., используя комбинацию меркаптопурина и метотрексата, смогли добиться общей 2-летней выживаемости у 20 % больных [16]. Противоопухолевое действие гидрокортизона и адренкортикотропного гормона при ОЛЛ у детей было убедительно показано в 1950-х годах в работах Pearson и Farber. Однако, несмотря на введение нескольких новых химиопрепаратов, ОЛЛ для большинства пациентов по-прежнему приводил к летальному исходу. Для того чтобы справиться с этой задачей, D. Pinkel и соавт. в клинике St. Jude в 1962 г. предложили новый подход («тотальная терапия») к лечению ОЛЛ: индукцию ремиссии, облучение центральной нервной системы (ЦНС) и интратекальное введение метотрексата, интенсификационную (консолидационную) и поддерживающую терапию [17, 18]. Ответ на одну из этих схем лечения (Total Therapy Study V, 1967–1968) был значительным, излечения достигли около половины из 35 пациентов, включенных в исследование. Полученный успех стимулировал проведение аналогичных клинических работ во всем мире.

Группа BFM разработала программу, которая представляла собой фазу повторной индукции, так называемый протокол II (по существу, повторение начальной индукционной терапии). В это же время S.E. Sallan и соавт. в онкологическом центре Dana-Farber в индукционный курс включили L-аспарагиназу [19].

Большое количество осложнений лучевой терапии вызвало необходимость поиска альтернативных методов профилактики и лечения нейролейкоза, в результате чего был разработан триплет для интратекально-

го введения (метотрексат, гидрокортизон и цитарабин), а также применялось внутривенное введение метотрексата. В 1980-х годах P. Littman и соавт. в своих работах показали необходимость дозирования препаратов для эндолюмбального введения на основании возраста, а не площади поверхности тела [20]. Интратекальная терапия наряду с высокодозным метотрексатом, проникающим через гематоэнцефалический барьер, позволила снизить суммарные очаговые дозы лучевой терапии и обеспечить эффективную профилактику ЦНС-поражения при ОЛЛ у детей, а также снизить частоту комбинированных и изолированных рецидивов ОЛЛ [21–23].

Еще одним ключевым этапом в эволюции терапии ОЛЛ стало обнаружение дозозависимого эффекта метотрексата, который коррелировал с результатами лечения. Это открытие стало основой рандомизированного исследования, результаты которого показали, что индивидуальное назначение высоких доз метотрексата, тенипозиды и цитарабина, основанное на переносимости лечения, может увеличить выживаемость, что явилось доказательством принципа «персонализированной дозировки» в лечении ОЛЛ. Полученные данные убедительно продемонстрировали, что некоторые пациенты не были излечены не из-за первичной резистентности опухоли, а в связи с воздействием на лейкозные клетки субоптимальных концентраций химиопрепаратов. Не менее важным условием достижения выздоровления больных ОЛЛ стало строгое соблюдение интервалов введения химиопрепаратов. Тайминг терапии препятствует формированию резистентных к лечению опухолевых субклонов и направлен на максимально быструю редукцию опухоли.

Создание мультицентровых кооперированных групп по лечению ОЛЛ у детей в 1980-х годах позволило обобщать и анализировать данные большого числа больных, что делало выводы, получаемые в ходе исследования, более достоверными. Кроме этого, внедрение единых подходов способствовало созданию единых условий в организации лечебного процесса и стандартизации исследования. Все это привело к повышению выживаемости детей с ОЛЛ в 1980-е годы и достижению общей выживаемости в 70 % случаев.

Протоколы одной из ведущих мировых исследовательских групп по лечению ОЛЛ у детей – BFM – в числе первых стали использоваться в нашей стране с начала 90-х годов XX века. Основная стратегия программы BFM – скорейшая редукция популяции бластных клеток для предупреждения развития лекарственной резистентности. Результаты исследований группы BFM показали, что ранний ответ на лечение, в частности преднизолоном (абсолютное число бластных клеток периферической крови на 8-й день, после 7 дней приема преднизолона и 1 интратекального введения метотрексата), является важным прогностическим фактором [10, 24]. Из-за высокой доступности анализа определение снижения количества бластных клеток

в периферической крови большинство групп ввели в свои системы стратификации. Полученные достижения в терапии ОЛЛ у детей заставили задуматься о возможности снижения интенсивности лечения с учетом прогностической группы риска. Так, в протоколе ALL-BFM 90 оказалось оправданным снижение суммарной очаговой дозы краниального облучения до 12 Гр при условии терапии метотрексатом в высоких дозах. Модификации программного лечения наряду с совершенствованием сопроводительной терапии позволили в 1990-е годы получить у детей с ОЛЛ бессобытийную выживаемость (БСВ) 79,6 %.

Следующим этапом в разработке риск-стратифицирующих критериев стало определение числа бластных клеток в костном мозге на 15-й, а затем 33–36-й дни терапии.

В 1991 г. исследовательские группы AIEOP, BFM, DCLSG, EORTC начали оценивать ответ на терапию, измеренный с помощью более чувствительных методов: обнаружение реаранжировок генов *TCR* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты показали, что уровень МОБ на определенных этапах терапевтического протокола может обеспечить весьма специфическую прогностическую информацию [25]. Основным недостатком такого подхода была существенная материально-техническая нагрузка при использовании у большого числа пациентов.

Протоколы групп AIEOP и BFM в 1998 г. стратифицировали больных на прогностические группы риска с учетом ответа на преднизолон на 8-й день терапии и уровня МОБ на 5-й и 12-й неделях лечения, при этом не принимая во внимание группы риска, основанные на инициальных факторах (возраст, лейкоцитоз, иммунофенотип). С течением времени ряд инициальных факторов риска, таких как пол, расовая принадлежность, поражение ЦНС, T-линейный иммунофенотип, утратил самостоятельное прогностическое значение благодаря дифференцированной риск-адаптированной терапии [1].

Пробная версия AIEOP-BFM ALL 2000 была запущена летом 2000 г. Ключевой вопрос этого исследования, может ли новая базирующаяся на ответе на терапию стратификация улучшить общий результат, а также уменьшить токсичность путем регулирования интенсивности лечения. Во всех группах риска модификации лечения были введены на контролируемой основе. Ввиду того что данное исследование предполагало длительный сбор информации, другие члены I-BFM-SG разработали пробную версию, ALL-IC BFM 2002, с аналогичной стратификацией и распределением групп риска на основании ответа на лечение, но без необходимости использования дорогостоящих методов определения МОБ. Одним из выводов в ходе проведения исследования стало положение о том, что сочетание оценки ответа на 8, 15 и 33-й дни может быть стратифицирующим критерием, определяющим интенсивность лечения. Такой подход позволил комби-

нировать полученные по 2 программам (AIEOP-BFM ALL 2000 и ALL-IC BFM 2002) результаты [26]. Основные достижения в лечении ОЛЛ у детей приведены в табл. 2

Несмотря на значительный прогресс в понимании биологии ОЛЛ, за последние 40 лет к стандартной химиотерапии не было добавлено практически ни одного уникального, принципиально нового лекарственного средства. В основном клинические исследования были сфокусированы на совершенствовании лечения ОЛЛ с использованием уже известных химиотерапевтических агентов и подборе оптимальной риск-ориентированной терапии для различных групп больных. Полученные результаты демонстрируют, что применение большинства современных программ позволяет добиться высокого уровня выживаемости детей, больных ОЛЛ (табл. 3).

Следовательно, большинство современных протоколов лечения позволяют получить высокие показатели многолетней выживаемости больных. Несмотря на существование различных терапевтических программ и большой прогресс в лечении ОЛЛ, цель всех протоколов одна – снижение токсичности и максимальная редукция опухолевого клона [27]. В настоящее время проводится поиск новых стратифицирующих критериев, основанных на МОБ, что позволяет продолжать разработку индивидуализирующих стратегий терапии. Примером МОБ-ориентированного стратифицирующего терапевтического подхода является протокол ALL-IC BFM 2009, в котором оценка ответа на лечение проводится на основании результатов уровня МОБ на 15-й и 33-й дни в сочетании с морфологической оценкой пунктата костного мозга.

Оценка МОБ – мировой стандарт при определении ответа на лечение и прогноза заболевания. В связи с тем, что морфологически бластные клетки могут быть неотличимы от нормальных гемопоэтических клеток-предшественников, необходимо выделение опухолевой популяции клеток на основании aberrантного иммунофенотипа и/или обнаружения опухолеспецифических транскриптов (*BCR-ABL1*, *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*). Основными методами определения МОБ являются проточная цитометрия и ПЦР. Ключевые характеристики этих методов представлены в табл. 4.

Химерный транскрипт *BCR-ABL* – важный диагностический маркер Ph⁺ ОЛЛ. Обнаружение *BCR-ABL* с помощью ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) имеет значение не только для диагностических целей, но и для количественного мониторинга МОБ [28]. В ряде исследований было показано, что оценка уровня МОБ в костном мозге пациентов с Ph⁺ ОЛЛ с помощью ПЦР-РВ после индукции и консолидации является важным индикатором прогноза.

Преимущества использования ПЦР-РВ для оценки МОБ при Ph⁺ ОЛЛ включают высокую чувствительность, быстроту выполнения анализа, а также его относительно низкую стоимость. Тем не менее есть

Таблица 2. Успехи в терапии ОЛЛ у детей

Table 2. Advances in childhood ALL treatment

Год Year	Достижение терапии Therapy advances
1948	«Временная ремиссия», вызванная аминоптерином “Temporary remission” caused by aminopterin
1971	Комбинированная химиотерапия и эффективная ЦНС-направленная терапия излечивают приблизительно 50 % больных Approximately 50 % of patients are cured with combination chemotherapy and effective CNS-targeted therapy
1981	Введение протокола реиндукции увеличивает выживаемость Introduction of the re-induction protocol increases survival
1982	Инtrateкальное применение триплетов (метотрексат, гидрокортизон и цитарабин) способно эффективно заменить краниальное облучение у некоторых групп больных Intrathecal administration of triplets (methotrexate, hydrocortisone and cytarabine) can effectively replace cranial irradiation for some patients subgroups
1983	Еженедельное введение L-аспарагиназы после достижения ремиссии увеличивает выживаемость Weekly L-asparaginase administration after remission improves survival
1991	Дексаметазон более эффективен, чем преднизолон, в предотвращении ЦНС-рецидивов Dexamethasone is more effective in preventing CNS relapse than prednisone
1990–е 1990s	Применение метотрексата в дозе 5000 мг/м ² и L-аспарагиназы на этапе консолидации улучшает результаты лечения при T-линейном ОЛЛ The use of 5000 mg/m ² methotrexate and L-asparaginase during consolidation improves the treatment results in T-ALL
2000–е 2000s	Интенсивная риск-адаптированная терапия позволяет излечить около 90 % детей с ОЛЛ. Нивелировано неблагоприятное прогностическое значение T-клеточного иммунофенотипа на прогноз ОЛЛ Intensive risk-adapted therapy can cure about 90 % of children with ALL. The unfavorable prognostic value of T-cell immunophenotype has been eliminated
2009	Иматиниб улучшает результаты лечения при Ph ⁺ ОЛЛ. Эффективная системная и инtrateкальная химиотерапия может быть альтернативой профилактическому облучению ЦНС у некоторых групп пациентов Imatinib improves treatment results for Ph ⁺ -ALL. Effective systemic and intrathecal chemotherapy may be an alternative to prophylactic CNS irradiation in some patients subgroups
2005– 2010	Минимальная остаточная болезнь как фактор стратификации на прогностические группы риска Minimal residual disease as a factor of risk groups stratification
2015	Использование блинатумомаба в лечении B-линейного ОЛЛ у детей The use of blinatumomab in the treatment of B-cell-precursor ALL in children

Примечание. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз;

ЦНС – центральная нервная система.

Note. ALL – acute lymphoblastic leukemia; CNS – central nervous system.

Таблица 3. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза по современным протоколам терапии [10, 26, 29–33]

Table 3. Treatment results of acute lymphoblastic leukemia according to modern therapy protocols [10, 26, 29–33]

Протокол Protocol	Бессобытийная выживаемость, % Event-free survival, %
CCSG L 95-14	78,5
DFCI ALL 95-01	79,0
AIEOP-2000	75,9
POG 2001	73,0
ALL-MB-2002	78,3
CCG 2002	76,0
ALL-IC BFM 2002	82,5
UKALL 2003	87,3
COALL 07	83,5
NOPHO ALL 2008	85,1
DCLSG	82,6

Примечание. Срок наблюдения от 5 до 10 лет.

Note. 5–10 years follow-up.

различные технические проблемы, которые могут повлиять на результаты ПЦР-РВ-анализа транскриптов BCR-ABL. Для данной методики особое значение имеет качество образца. Так, недостаточное количество клеток и/или длительная транспортировка могут значительно повлиять на результат. С клинической точки зрения, максимально возможная чувствительность имеет первостепенное значение, но, как и любой ПЦР-метод, несет в себе риск ложноположительных результатов, возникающих, например, из-за перекрестного загрязнения образцов [34]. Несмотря на то что ПЦР – высокочувствительный метод для определения химерного транскрипта BCR-ABL, главным ограничением является отсутствие этой мишени в большинстве случаев ОЛЛ [35]. Следовательно, подобная техника неприменима при необходимости стратификации большого числа пациентов. Однако для больных с наличием данной хромосомной аберрации ПЦР-анализ транскриптов BCR-ABL – наиболее предпочтительный метод диагностики уровня МОБ. Кроме мониторинга BCR-ABL1, при ОЛЛ методом ПЦР возможен мониторинг MLL-AFF1, TCF3-PBX1 и ETV6-RUNX1.

Значительно чаще ПЦР проводится для определения реаранжировок генов *Ig* и *TCR*. Узловые области перестроенных генов *Ig* и *TCR* сродни отпечатку пальца и могут использоваться в качестве клон-специфических мишеней в большинстве случаев для B-линейных ОЛЛ [34, 36–38]. Клон-специфическая *Ig/TCR* ПЦР достигает чувствительности 10⁻⁴–10⁻⁵, что требует высокой точности в стандартизации метода по иден-

Таблица 4. Основные характеристики методов проточной цитометрии и ПЦР при оценке минимальной остаточной болезни

Table 4. Main characteristics of flow cytometry and PCR methods in the minimal residual disease assessment

Характеристика Characteristic	ПЦР-анализ реаранжировок генов Ig и TCR PCR analysis of Ig and TCR gene rearrangements	ПЦР-анализ транскриптов BCR-ABL PCR analysis of BCR-ABL transcripts	Проточная цитометрия Flow cytometry
Чувствительность Sensitivity	ПЦР в режиме реального времени: 10^{-4} – 10^{-5} Real-time PCR: 10^{-4} – 10^{-5}	10^{-4} – 10^{-6}	3–4-цветная: 10^{-3} – 10^{-4} 6–9-цветная: 10^{-4} – 10^{-5} (зависит от клеточности материала) 3–4-color: 10^{-3} – 10^{-4} 6–9-color: 10^{-4} – 10^{-5} (depending on the material cellularity)
Применение Application	В-линейный ОЛЛ: 90–95 % Т-линейный ОЛЛ: 90–95 % В-precursor ALL: 90–95 % Т-ALL: 90–95 %	Ph ⁺ ОЛЛ (5–8 % случаев среди детей с В-линейным ОЛЛ, 30–35 % случаев среди взрослых с В-линейным ОЛЛ) Ph ⁺ ОЛЛ (5–8 % of cases among children with B-precursor ALL, 30–35 % of cases among adults with B-precursor ALL)	В-линейный ОЛЛ: 80–95 % Т-линейный ОЛЛ: 90–95 % (зависит также от количества цветов) В-precursor ALL: 80–95 % Т-ALL: 90–95 % (also depends on the colors number)
Преимущества Advantage	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая чувствительность • Достигнут высокий уровень стандартизации • Признанный метод стратификации в различных протоколах • Наибольшее количество опубликованных данных, на которые можно опираться в выборе тактики лечения • Применение в большинстве случаев ОЛЛ • Стабильность ДНК • High sensitivity • A high standardization level has been achieved • Recognized method of stratification in various protocols • Most published data to rely on in the treatment choice • Use in most ALL cases • DNA stability 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая чувствительность • Стабильность мишени на протяжении всего курса лечения • Быстрота выполнения • Относительная дешевизна • High sensitivity • Target stability throughout the treatment course • Fast execution • Relatively low cost 	<ul style="list-style-type: none"> • Применение в большинстве случаев ОЛЛ • Быстрота выполнения • Количественный метод • Дополнительная информация о доброкачественной популяции клеток • Дополнительная информация о злокачественных клетках • Все более стандартизируется в Европе • Use in most ALL cases • Fast execution • Quantitative method • Additional information about benign cell population • Additional information about malignant cells • More and more standardized in Europe
Недостатки Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> • Длительность выполнения • На этапе первичной диагностики требуется выделение пациент-специфического диагностического клона • Потенциальная нестабильность мишеней (феномен клональной эволюции) • Для интерпретации результатов требуется высокая квалификация • Относительная дороговизна • Long-term execution • At primary diagnosis, selection of patient-specific diagnostic clone is required • Potential target instability (clonal evolution phenomenon) • High qualifications are required to interpret the results • Relative high cost 	<ul style="list-style-type: none"> • Применим только к Ph⁺ ОЛЛ • Нестабильность РНК • Необходимость стандартизации • Риск ложноположительного результата из-за примесей • Only in Ph⁺ ALL • RNA instability • Need of standardization • The risk of false positive results due to impurities 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменения иммунофенотипа • Увеличение пула предшественников В-клеток в процессе регенерации • Низкая клеточность исследуемых образцов во время/после индукции • Относительная дороговизна (зависит от количества маркеров/цветов) • Ограниченная чувствительность/применимость при использовании 3–4-цветного аппарата • При использовании ≥ 6-цветного аппарата для интерпретации требуются высокая квалификация и опыт по чувствительности и стандартизации анализа • Changes in immunophenotype • Increase of B-cell precursors during regeneration • Low cellularity of the test samples during/after induction • Relative high cost (depends on the number of markers/colors) • Limited sensitivity/applicability when using a 3–4 color cytometer • When using a ≥ 6-color cytometer, interpretation requires high qualifications and experience in sensitivity and assay standardization

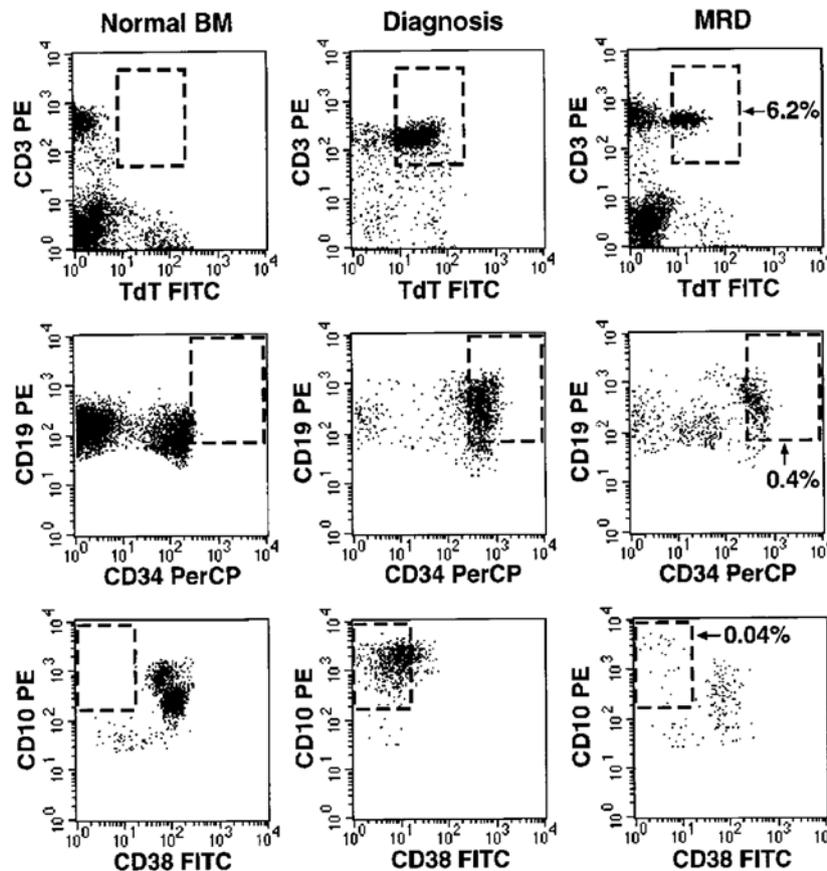
Примечание. Здесь и в табл. 5: ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Note. Here and in the table 5: PCR – polymerase chain reaction.

тификации последовательностей соединительных областей генов *Ig* и *TCR* в каждом случае ОЛЛ, так как эти последовательности необходимы для разработки клонов специфических олигонуклеотидов. К сожалению, подобная точность часто недостижима вне крупных исследовательских центров [8]. Одно из основных преимуществ метода количественной ПЦР-РВ – использование в качестве аналитического образца ДНК, которая чрезвычайно устойчива даже в случае длительного времени доставки. Кроме этого, данный метод применим для подавляющего большинства Т- и В-линейных ОЛЛ [32]. Чувствительность метода может быть точно определена для каждой целевой области (участка гена) и в настоящее время, как правило, несколько выше, чем при использовании проточной цитометрии для оценки МОБ. Однако и эта методика имеет свои недостатки, главным из которых является возникновение дополнительных генетических событий в ходе клональной эволюции ОЛЛ, развивающейся на фоне лечения опухоли. Возможны варианты клональной эволюции, при которой минимальный опухолевый субклон, существовавший в дебюте заболевания, становится преобладающим в ходе проводимой терапии. Данный факт может лежать в основе ложноотрицательных результатов ПЦР [32, 34, 39]. Кроме этого, сохранение субклонов, существующих на этапе первичной диагно-

стики, может привести к завышению или занижению значений МОБ [40]. Поэтому предпочтительно иметь 2 генные мишени *Ig/TCR* для надежного обнаружения МОБ. Также в большинстве исследований рекомендуется параллельно проводить контроль уровня МОБ методом проточной цитометрии для получения более достоверных результатов, поскольку нельзя полностью исключить ложноположительный результат (массовое восстановление нормальных лимфоидных клеток-предшественников может привести к очень низкому уровню неспецифической амплификации) [34].

Определение МОБ методом проточной цитометрии в настоящее время имеет наибольшее распространение в нашей стране. Как известно, лейкоэмические лимфоциты отличаются от физиологических лимфоидных предшественников по качественному и количественному характеру экспрессии антигенов. Кроме этого, появление незрелых фенотипов вне их нормальных тканей (например, вилочковой железы) может быть использовано, в частности, при диагностике Т-линейного ОЛЛ. Такие связанные с лейкозом иммунофенотипы присутствуют при подавляющем большинстве лейкозов и обнаруживаются при проточной цитометрии с применением по крайней мере 6–8 маркеров. Различия в экспрессии антигена между нормальными и лейкоэмическими клетками при проточной цитометрии показаны на рисунке.



Различия в экспрессии антигенов между нормальными и лейкоэмическими клетками (Campana, Coustan-Smith 2000). Описание в тексте
 Antigen expression differences between normal and leukemic cells (Campana, Coustan-Smith 2000). Description in text

Точечные диаграммы иллюстрируют окрашивание нормальных мононуклеаров костного мозга (ВМ) и клеток от пациентов с Т-линейным (верхняя панель) и В-линейным (средняя и нижняя панели) ОЛЛ с CD3 PE и anti-TdT FITC, CD19 PE и CD34 PerCP, и CD10 PE и CD38 FITC соответственно. В пунктирных прямоугольниках заключены области, которые чисты в нормальных образцах костного мозга. В 3 случаях ОЛЛ на момент постановки диагноза большинство бластных клеток попали в эти области. Остаточные лейкозные клетки были обнаружены у всех 3 пациентов во время клинико-гематологической ремиссии, через 6 нед после установления диагноза (панель справа).

Использование данной методики насчитывает более 20 лет, когда на ранних этапах развития применялись 2- и 3-цветные техники. Такой подход в настоящее время достигает чувствительности 10^{-3} – 10^{-4} , что примерно на 1 порядок меньше, чем у молекулярных методов. Проточная цитометрия не может определить МОБ-статус на уровне одной клетки, и для того чтобы результат был однозначным, необходим анализ достаточного количества клеток с аналогичной лейкозной характеристикой [6, 41–44]. Затем при анализе образца лейкозные клетки сравнивают напрямую с другими клетками в пробе без необходимости использования внешних калибраторов. Внедрение 4-, а затем и 8-цветных исследований увеличило специфичность и чувствительность метода и позволило одновременное определение расширенных фенотипов на уровне одной клетки [6, 45]. Дальнейшее появление новых панелей антител, инновации в области флуорохромии, а также новые программные средства, позволяющие оптимизировать сбор данных и автоматическое распознавание образцов, привели к тому, что в настоящее время многоцветная проточная цитометрия занимает важное место среди методик определения МОБ [2, 6, 41, 44, 46]. Главное достоинство проточной цитометрии – быстрота выполнения и получение результата в течение 1 дня, что чрезвычайно важно, когда результаты МОБ требуются для быстрой коррекции плана терапии [47, 48]. Кроме этого, проточная цитометрия позволяет провести оценку мишени для использования таргетных препаратов (CD19, CD20, CD22) [4, 5, 18, 39]. Наиболее актуальной задачей в области проточно-цитометрической иммунодиагностики МОБ представляется необходимость применения стандартизованных международных критериев [49, 50].

При включении оценки МОБ в прогностические критерии каждого конкретного протокола необходимо определение порогового значения МОБ с учетом метода ее оценки (проточная цитометрия и/или ПЦР), схемы терапии, прогностической стратификации пациентов и целей протокола лечения [39, 51]. Пороговое значение, используемое в большинстве исследований для определения положительности МОБ, составляет 0,01 % [38, 39, 52]. В исследовании D. Bhojwani и соавт. проведен анализ показателей выживаемости 2143 па-

циентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от уровня МОБ в периферической крови на 8-й день терапии. В группе пациентов с уровнем МОБ $\leq 0,01$ % 5-летняя БСВ составила 90 ± 2 %, а при уровне МОБ > 10 % – 54 ± 7 % [53].

В работе L. V. Silverman и соавт. сравнивались результаты анализа МОБ в костном мозге на 15-й день (данные проточной цитометрии) с результатами цитоморфологии и ПЦР-анализа МОБ в конце индукционной терапии (33-й день) и на этапе консолидации (78-й день). Уровень МОБ на 15-й день терапии достоверно коррелировал с риском рецидива. Так, при МОБ $< 0,1$ % на 15-й день терапии рецидивы отмечены у $8 \pm 1,7$ % больных В-линейным ОЛЛ и у $3,3 \pm 3,3$ % больных Т-линейным ОЛЛ [24]. Достижение раннего МОБ-отрицательного статуса выявлено в 43,0–45,5 % случаев В-линейного ОЛЛ, в 34 % случаев Т-линейного ОЛЛ и ассоциировалось с хорошим прогнозом в дальнейшем, что отражает высокую чувствительность лейкоэмических клеток к проводимому лечению [54, 55]. В обоих вариантах ОЛЛ была установлена отдельная группа высокого риска с уровнем МОБ ≥ 10 % на 15-й день, в которой рецидив в первые 5 лет развился у $45,5 \pm 6,8$ % пациентов с В-линейным ОЛЛ и у $55,6 \pm 11,7$ % с Т-линейным ОЛЛ. В исследовании I-BFM вероятность развития рецидива при МОБ $> 0,1$ % как на 15-й, так и на 33-й день терапии составила 75 % [56].

В ходе проведения корреляционного анализа между сроками достижения МОБ-отрицательного статуса (МОБ $< 0,01$ %) и выявляемыми цитогенетическими aberrациями ОЛЛ было показано, что в 55–65 % случаев МОБ-отрицательный статус к 15-му дню терапии возможно получить у больных ОЛЛ с гипердиплоидией (> 50 хромосом), ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1. Практически не было больных ОЛЛ с ранним МОБ-отрицательным статусом при обнаружении BCR-ABL, ETP-ALL, IKZF1 del. К 6-й неделе терапии МОБ-отрицательный статус был отмечен в 80–90 % случаев ОЛЛ с гипердиплоидией, ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, тогда как при наличии BCR-ABL, ETP-ALL – в 15–30 % [54].

Пражская исследовательская группа представила данные о специфическом прогностическом значении уровня МОБ в периферической крови у больных В-линейным ОЛЛ на 15-й день терапии по протоколам ВФМ. Оценка уровня МОБ проводили методом ПЦР. У 35 (44,9 %) из 78 больных был получен МОБ-отрицательный статус (менее 10^{-4}) в периферической крови на 15-й день, и безрецидивная выживаемость составила 100 %. На 8-й день терапии такой же низкий уровень МОБ также был соотнесен с отсутствием рецидива, однако эта группа пациентов была значительно меньше. По этой причине 15-й день был установлен в качестве контрольной точки в плане информативности уровня МОБ при проведении терапии по протоколам ВФМ [2, 24, 34, 57].

В объединенном исследовании с участием пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ группы АIEOP

и VFM использовали уровень МОБ для стратификации групп риска, проведя ПЦР-диагностику 3184 пациентам с В-линейным ОЛЛ и 464 пациентам с Т-линейным ОЛЛ. Все пациенты получали одинаковую химиотерапию в первые 9 нед лечения. Была установлена большая разница в уровнях БСВ в зависимости от МОБ-статуса на 33-й и 78-й дни терапии. При В-линейном ОЛЛ 5-летняя БСВ составила $92,3 \pm 0,9$ % для группы стандартного риска, $77,6 \pm 1,3$ % для группы среднего риска и $50,1 \pm 4,1$ % для группы высокого риска; при Т-линейном ОЛЛ – $93,0 \pm 3,0$; $80,6 \pm 2,3$ и $49,8 \pm 5,1$ % соответственно. Было показано, что при Т-линейном ОЛЛ из ранних клеток-предшественников достижение МОБ-отрицательного статуса происходило медленнее, что стало основанием для перевода таких больных в группу с максимально интенсивной программой терапии. Среди пациентов с В-линейным ОЛЛ неблагоприятное значение персистенции МОБ отмечено даже при наличии таких факторов, как TEL/AML1⁺ и гиперплоидный набор хромосом. В рамках данного исследования сделаны важные выводы: 1) МОБ-статус на 33-й день терапии является более информативным фактором для В-линейного ОЛЛ и на 78-й день – для Т-линейного; 2) персистенция МОБ при В-линейном ОЛЛ коррелировала с риском костномозгового рецидива, тогда как при Т-линейном ОЛЛ – костномозгового и экстрамедуллярного; 3) все пациенты с уровнем МОБ >10 % (по данным проточной цитометрии) на 15-й день терапии должны быть отнесены к группе высокого риска; 4) все больные В-линейным ОЛЛ с уровнем МОБ >0,1 % на 33-й день терапии и с МОБ-положительным статусом на 78-й день лечения должны продолжить терапию по программе группы высокого риска; 5) все пациенты с В-линейным ОЛЛ при уровне МОБ <0,1 % на 15-й день переводятся в группу стандартного риска, если по данным ПЦР (при наличии хотя бы 1 высокоинформативной мишени) результат составляет менее 10^{-4} на 33-й день и отрицательный на 78-й день.

В исследовании Aghia Sophia' Children's Hospital (Афины, Греция) были ретроспективно проанализированы результаты оценки МОБ методом проточной цитометрии у 133 детей с ОЛЛ на 15-й и 33-й дни терапии. Для всей группы 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $87,4 \pm 3,2$ %. При этом у пациентов с уровнем МОБ >0,1 % на 15-й день – $79,6 \pm 5,2$ %, тогда как у пациентов с низким или отрицательным уровнем МОБ (<0,1 %) – $97,3 \pm 2,7$ % ($p = 0,004$). На 33-й день терапии пациенты с уровнем МОБ >0,1 % демонстрировали 5-летнюю БСВ $60,0 \pm 12,8$ % по сравнению с $91,3 \pm 3,0$ % у больных с уровнем МОБ <0,1 % ($p < 0,001$). Если МОБ-положительный статус отмечался на 15-й день, но к 33-му дню индукционного лечения становился отрицательным, то 5-летняя БСВ была $85,8 \pm 5,5$ %, тогда как при МОБ-положительном статусе и на 15-й, и на 33-й дни – $65,9 \pm 10,6$ % (МОБ-положительным считалось значение >0,01 %) [58].

Доказанное влияние МОБ на показатели выживаемости больных стало основанием для рестратификации групп риска и раннего перевода больного в группу более высокого риска. В ряде исследований подтверждено, что у больных, рестратифицированных в группу высокого риска, при МОБ $\geq 10^{-4}$ в конце индукционной терапии 5-летние БСВ и ОВ были выше, чем в стандартной группе (89,6 % против 82,8 % и 92,9 % против 88,9 % соответственно). Предполагается, что при сохранении МОБ-положительного статуса (≥ 1 %) к 42-му дню терапии увеличение показателей выживаемости возможно при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В то же время МОБ является значимым критерием для выявления больных с низким риском развития рецидива, которые могут получать менее интенсивную терапию в целях снижения токсичности. При ранней элиминации опухолевого клона и достижении МОБ-отрицательного статуса возможно снижение интенсивности последующей терапии без ухудшения выживаемости больных. Так, в исследовании UKALL 2003 были случайным образом отобраны пациенты с неопределяемой МОБ на 11-й неделе, которым в дальнейшем проводились 1 ($n = 260$) или 2 ($n = 261$) курса отсроченной интенсификации. Не отмечено значимых различий в показателях 5-летней БСВ между группами пациентов, получавших 1 (94,5 %) или 2 (95,5 %) курса отсроченной интенсификации ($p = 0,99$). Результатом исследования стал важный вывод о возможности деэскалации терапии при ранней элиминации МОБ без снижения БСВ [2, 58–60].

В работах V. Conter и соавт. (группа COG) было убедительно показано, что МОБ-отрицательный статус к окончанию индукционного этапа лечения является независимым благоприятным прогностическим фактором. Дополнительное определение уровня МОБ после выхода в ремиссию проводилось в нескольких клинических исследованиях (в том числе AIEOP-VFM ALL 2000), в которых все пациенты с уровнем МОБ $\geq 10^{-3}$ на 78-й день были отнесены к группе высокого риска [61].

В связи с доказанной прогностической ролью МОБ ее использование в стратификации групп риска и определении дальнейшей интенсивности терапии в настоящее время изучается в мультицентровых протоколах во всем мире. Модификации прогностических групп риска с учетом МОБ-статуса в соответствии с критериями ведущих исследовательских групп представлены в табл. 5.

Следует отметить, что к факторам группы высокого риска в протоколе AIEOP-VFM ALL 2009 относят плохой ответ на преднизолон, отсутствие морфологической ремиссии на 33-й день терапии, наличие MLL-AF4, t(4;11) или гиподиплоидии <46 хромосом.

В протоколе COG AALL 08V1 неблагоприятные факторы включают ЦНС-статус 3 (поражение головного мозга/оболочек мозга по данным магнитно-резонансной томографии; клиничко-инструментальные

Таблица 5. Критерии прогностических групп риска в современных протоколах терапии острого лимфобластного лейкоза у детей

Table 5. Risk group criteria in current treatment protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia

Протокол Protocol	Точка контроля Control time points	Группы риска Risk groups		
AIEOP-BFM ALL 2009	15, 33, 78-й дни Days 15, 33, 78	Стандартный риск • МОБ-отрицательный статус на 33-й и 78-й дни (ПЦР) и отсутствие факторов группы высокого риска • МОБ <0,1 % на 15-й день (проточная цитометрия) и не определяется с помощью ПЦР Standard risk • MRD negative status on days 33 and 78 (PCR) and absence of high-risk factors • MRD <0.1 % on day 15 (flow cytometry) and not detected by PCR	Средний риск Все клинические ситуации, не включенные в группы высокого и стандартного риска Medium risk All clinical situations not included in high and standard risk groups	Высокий риск • Факторы группы высокого риска, или МОБ ≥ 10 % на 15-й день (проточная цитометрия), или МОБ $\geq 0,05$ % на 78-й день (ПЦР) • При В-линейном остром лимфобластном лейкозе на 33-й день МОБ $\geq 0,05$ % и на 78-й день МОБ-положительный статус, но <0,05 % (ПЦР) High risk • High-risk factors, or MRD ≥ 10 % on day 15 (flow cytometry), or MRD ≥ 0.05 % on day 78 (PCR) • For B-precursor ALL MRD ≥ 0.05 % on day 33 and MRD-positivity on day 78, but <0.05 % (PCR)
COG AALL 08B1	8-й, 29-й дни Days 8 and 29	Низкий риск Благоприятная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ <0,01 % на 8-й день, МОБ <0,01 % на 29-й день Low risk Favorable genetics, no adverse prognostic factors and MRD <0.01 % on day 8, MRD <0.01 % on the day 29	Промежуточный риск • Благоприятная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ $\geq 0,01$ % на 8-й день, МОБ <0,01 % на 29-й день • Прогностически нейтральная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ <1 % на 8-й день, МОБ <0,01 % на 29-й день Intermediate risk • Favorable genetics, no adverse prognostic factors and MRD ≥ 0.01 % on day 8, MRD <0.01 % on day 29. • Prognostically neutral genetics, no adverse prognostic factors and MRD <1 % on day 8, MRD <0.01 % on the day 29	Высокий риск • Благоприятная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ $\geq 0,01$ % на 29-й день • Нейтральная генетика, нет неблагоприятных факторов и МОБ ≥ 1 % на 8-й день, МОБ <0,01 % на 29-й день Очень высокий риск • Наличие неблагоприятных факторов, нейтральная генетика, МОБ $\geq 0,01$ % на 29-й день • Возраст 13 лет и старше High risk • Favorable genetics, no adverse prognostic factors and MRD ≥ 0.01 % on the day 29 • Neutral genetics, no adverse prognostic factors and MRD ≥ 1 % on day 8, MRD <0.01 % on day 29 Very high risk • Presence of adverse prognostic factors, neutral genetics, MRD ≥ 0.01 % on the day 29 • Age 13 and older
DCOG ALL-10	33-й, 79-й дни Days 33 and 79	Стандартный риск • Отсутствие неблагоприятных факторов • МОБ на 33-й и 79-й дни не определяется (ПЦР) Standard risk • The absence of unfavorable prognostic factors • MRD on days 33 and 79 not detectable (PCR)	Средний риск Все клинические ситуации, не включенные в группы высокого и стандартного риска Medium risk All clinical situations not included in high and standard risk groups	Высокий риск Наличие неблагоприятных факторов МОБ $\geq 0,05$ % на 33-й и 79-й дни терапии (ПЦР) High risk The presence of unfavorable prognostic factors MRD ≥ 0.05 % on days 33 and 79 (PCR)
UKALL 2011	29-й день, 14-я неделя Day 29; week 14	Низкий риск МОБ <0,005 % на 29-й день Low risk MRD <0.005 % on day 29	Промежуточный риск Наличие неблагоприятных факторов или МОБ <0,005 % на 29-й день и МОБ <0,5 % на 14-й неделе терапии Intermediate risk The presence of unfavorable prognostic factors or MRD <0.005 % on day 29 and MRD <0.5 % on week 14 of therapy	Высокий риск МОБ $\geq 0,5$ % на 14-й неделе терапии High risk MRD ≥ 0.5 % on week 14 of therapy

Окончание табл. 5
End of the table 5

Протокол Protocol	Точка контроля Control time points	Группы риска Risk groups		
SJCRH Total Therapy XVI	15-й, 42-й дни, 15-я неделя Days 15 and 42; week 15	<p>Низкий риск Благоприятные факторы, МОБ <1 % на 15-й день и МОБ <0,01 % на 42-й день Low risk Favorable prognostic factors, MRD <1 % on day 15 and MRD <0.01 % on day 42</p>	<p>Средний риск • Благоприятные факторы, МОБ ≥1 % на 15-й день и МОБ <1 % на 42-й день • Неблагоприятные факторы и МОБ <1 % на 42-й день Medium risk • Favorable prognostic factors, MRD ≥1 % on day 15 and MRD <1 % on day 42 • Unfavorable prognostic factors and MRD <1 % on day 42</p>	<p>Высокий риск МОБ ≥1 % на 42-й день, МОБ ≥0,1 % на 15-й неделе терапии High risk MRD ≥1 % on day 42, MRD ≥0.1 % on week 15 of therapy</p>

Примечание. МОБ – минимальная остаточная болезнь.
Note. MRD – minimal residual disease.

изменения, свидетельствующие о поражении черепно-мозговых нервов; цитоз в ликворе >5 кл/мкл и большинство клеток бластные), поражение яичек, гиподиплоидию <46 хромосом, индекс ДНК <0,81, амплификации внутри хромосомы 21, М3-статус костного мозга (>25 % бластных клеток) на 29-й день, BCR-ABL и реаранжировки MLL. К благоприятным генетическим факторам относят сочетания трисомий 4 и 10 хромосом или обнаружение ETV6-RUNX1.

В исследовании DCOG ALL-10 неблагоприятными факторами считались реаранжировки MLL-AF4, плохой ответ на преднизолон, ЦНС-статус 3, поражение яичек и отсутствие полной цитологической ремиссии по костному мозгу на 33-й день терапии.

В протоколе UKALL 2011 к неблагоприятным факторам были отнесены реаранжировки MLL, гиподиплоидия <46 хромосом, t(17;19)(q23;p13) и амплификации внутри хромосомы 21.

Протокол SJCRH Total Therapy XVI определял благоприятными факторами обнаружение ETV6-RUNX1, индекс ДНК ≥1,16, неблагоприятными – ЦНС-статус 3, поражение яичек, BCR-ABL1, E2A-PBX1, реаранжировки MLL и гиподиплоидию <46 хромосом.

Следовательно, по данным современных протоколов, нет единых критериев и методов контроля МОБ. При выявлении BCR-ABL1, E2A-PBX1, MLL большинство исследователей склоняются к использованию ПЦР для определения МОБ, тогда как aberrантный иммунофенотип успешно обнаруживается современными методами проточной цитометрии. Оценка уровня МОБ на 15-й и 33-й дни не вызывает сомнений, тогда как персистенция МОБ на постиндукционном этапе терапии, возможно, станет обоснованием применения блинату-момаба или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [62]. Также оценка МОБ может использоваться в качестве инструмента наблюдения для лучшего контроля за пациентами с высоким риском

рецидива. Однако необходимость оценки МОБ на момент окончания лечения дискуссионна [63, 64].

Таким образом, совершенствование программ терапии ОЛЛ у детей прошло длительный путь от редких частичных ремиссий до выздоровления подавляющего числа больных. Основа успешного лечения ОЛЛ – строгое соблюдение принципов протокола терапии. Несмотря на большое количество высокоэффективных протоколов терапии, все они состоят из индукции ремиссии, консолидации, интенсификации и поддерживающей терапии. Цель любого протокола состоит в том, чтобы с помощью индукционной терапии добиться максимальной эрадикации лейкозных клеток (достичь полной ремиссии), а затем на этапах консолидации и интенсификации сохранить и закрепить это состояние последующей терапией [22, 25, 65]. Реализация принципов протокола строится на основании клинических, молекулярно-биологических, цитогенетических и иммунологических особенностей ОЛЛ [28, 61, 66, 67]. Однако если инициальные характеристики опухолевого клона важны для выбора первичной прогностической группы риска, то мониторинг ответа на лечение лежит в основе рестратификации и перевода больных в терапевтическую группу, требующую более интенсивного лечения. Рестратификация в более высокую группу риска необходима при неудовлетворительном ответе на проводимое лечение, свидетельствующем о признаках рефрактерности ОЛЛ. Определение МОБ позволяет максимально точно оценить персистенцию опухолевого клона и вовремя интенсифицировать терапию [8, 53, 68]. Определение МОБ в настоящее время стало одним из мощных диагностических инструментов для оценки эффективности проводимой терапии ОЛЛ и несет в себе огромный, еще не до конца раскрытый диагностический потенциал, требующий продолжения изучения в клинической практике [69–71].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Attarbaschi A., Panzer-Grümayer E.R., Mann G. et al. Minimal residual disease-based treatment is adequate for relapse-prone childhood acute lymphoblastic leukemia with an intrachromosomal amplification of chromosome 21: the experience of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin Padiatr* 2014;226(6–7):338–43. DOI: 10.1055/s-0034-1387795.
- Brüggemann M., Schrauder A., Raff T. et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010;24(3):521–35. DOI: 10.1038/leu.2009.268.
- Brüggemann M. Standardized MRD monitoring in european all trials. *Annal Hematol* 2013;(92):33–6.
- Buitenkamp T.D., Izraeli S., Zimmermann M. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123(1):70–7. DOI: 10.1182/blood-2013-06-509463.
- Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(5):1083–98. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.07.010.
- Campana D. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2012;19(4):313–8. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3283543d5c.
- Chatterjee T., Somasundaram V. Flow cytometric detection of minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia by using “MRD lite” panel. *Med J Armed Forces India* 2017;73(1):54–7. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.10.006.
- Chen X., Wood B.L. Monitoring minimal residual disease in acute leukemia: Technical challenges and interpretive complexities. *Blood Rev* 2017;31(2):63–75. DOI: 10.1016/j.blre.2016.09.006.
- Steinherz P.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Encyclopedia of Cancer*. 2nd edn (vol. 1). Pp.11–18.
- Kliman D., Barnett M., Broady R. et al. Comparison of a pediatric-inspired treatment protocol versus standard-intensity chemotherapy for young adults with standard-risk BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017;58(4):909–15. DOI: 10.1080/10428194.2016.1222376.
- Zhang R., Yang J.Y., Sun H.Q. et al. Comparison of minimal residual disease(MRD) monitoring by WT1 quantification between childhood acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(14):2679–88.
- Essig S., Li Q., Chen Y. et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2014;15(8):841–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70265-7.
- Arico M., Ziino O., Valsecchi M.G. et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 2008;113(3):515–21. DOI: 10.1002/cncr.23587.
- Farber S., Diamond L.K. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948;238(23):787–93. DOI: 10.1056/NEJM194806032382301.
- Burchenal J.H., Karnofsky D.A., Kingsley-Pillers E.M. et al. The effects of the folic acid antagonists and 2,6-diaminopurine on neoplastic disease, with special reference to acute leukemia. *Cancer* 1951;4(3):549–69. DOI: 10.1002/1097-0142(195105).
- Frei E., Freireich E.J., Gehan E. et al. Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia: 6-mercaptopurine and methotrexate. *Blood* 1961;18:431–54.
- Pigneux A., Montesinos P., Cong Z. et al. Testing for minimal residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a clinician survey. *BMC Cancer* 2018;18(1):1100. DOI: 10.1186/s12885-018-5002-5.
- Pinkel D. Five-year follow-up of “total therapy” of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA* 1971;216(4):648–52.
- Sallan S.E., Hitchcock-Bryan S., Gelber R. et al. Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1983;43(11):5601–7.
- Littman P., Coccia P., Bleyer W.A. et al. Central nervous system (CNS) prophylaxis in children with low risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987;13:1443–9. DOI: 10.1016/0360-3016(87)90308-7.
- Gupta S., Devidas M., Loh M.L. et al. Flow-cytometric vs. -morphologic assessment of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Oncology Group (COG). *Leukemia* 2018;32(6):1370–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0039-7.
- Pui C.H., Pei D., Coustan-Smith E. et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):465–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70082-3.
- Wilejto M., Di Giuseppe G., Hitzler J. et al. Treatment of young children with CNS-positive acute lymphoblastic leukemia without cranial radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(11):1881–5. DOI: 10.1002/pbc.25620.
- Silverman L.B., Stevenson K.E., O’Brien J.E. et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000). *Leukemia* 2010;24(2):320–34. DOI: 10.1038/leu.2009.253.
- Borowitz M.J., Wood B.L., Devidas M. et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children’s Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015;126(8):964–71. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633685.
- Schrapppe M., Bleckmann K., Zimmermann M. et al. Reduced-intensity delayed intensification in standard-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by undetectable minimal residual disease: results of an international randomized trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J Clin Oncol* 2018;36(3):244–53. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.4946.
- Winkel M.L., Pieters R., Hop W.C. et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4143–50. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3217.
- Eckert C., Hagedorn N., Sramkova L. et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 2015;29(8):1648–55. DOI: 10.1038/leu.2015.59.
- Vora A., Goulden N., Wade R. et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):199–209. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70600-9.
- Schramm F., Zur Stadt U., Zimmermann M. et al. Results of COALL 07-03 study childhood ALL based on combined risk assessment by in vivo and in vitro pharmacosensitivity. *Blood Adv* 2019;3(2):3688–99. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000576.
- Бойченко Э.Г., Румянцева Ю.В., Пономарева Н.И. и др. Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-2002 и соall-st. *Онкогематология* 2010;(2): 25–35. [Boychenko E.G., Rummyantseva Yu.V., Ponomareva N.I. et al. Comparative analysis of therapy results in children with acute lymphoblastic leukemia receiving ALL-MB-2002 and COALL-St.Petersburg-92 protocols.

- Onkologematologiya = Oncohematology 2010;(2):25–35. (In Russ.)).
32. Toft N., Birgens H., Abrahamsson J. et al. Results of NOPHO ALL 2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2018;32(3):606–15. DOI: 10.1038/leu.2017.265.
 33. Sancho J.M., Ribera J.M., Xicoy B. et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2007;78(2):102–10. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00778.x.
 34. Denys B., van der Sluijs-Gelling A.J., Homburg C. et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27(3):635–41. DOI: 10.1038/leu.2012.231.
 35. Kandeel E., Madney Y., Amin R., Kamel A. Role of Minimal Residual Disease in the Clinical Course of T cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Patients. *J Leukemia* 2019;7(1):256.
 36. Bartram C.R., Schrauder A., Köhler R., Schrappe M. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(40):652–8. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0652.
 37. Eckert C., von Stackelberg A., Seeger K. et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – long-term results of trial ALL-REZ BFM 95/96. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1346–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.010.
 38. Hoelzer D. Monitoring and managing minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;290–3. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.290.
 39. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):61–73. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.006.
 40. Van der Velden V.H., Cazzaniga G., Schrauder A. et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* 2007;21(4):604–11. DOI: 10.1038/sj.leu.2404586.
 41. Fielding A.K., Rowe J.M., Buck G. et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(6):843–50. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529008.
 42. Huang Y.J., Coustan-Smith E., Kao H.W. et al. Concordance of two approaches in monitoring of minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Fusion transcripts and leukemia-associated immunophenotypes. *J Formos Med Assoc* 2017;116(10):774–81. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.12.002.
 43. Ratei R., Schabath R., Karawajew L. et al. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:S34–9. DOI: 10.1055/s-0033-1337961.
 44. Schultz K.R., Pullen D.J., Sather H.N. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children’s Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109(3):926–35. DOI: 10.1182/blood-2006-01-024729.
 45. Mussolin L., Pillon M., Conter V. et al. Prognostic role of minimal residual disease in mature B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5254–61. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.3159.
 46. Rocha J.M., Xavier S.G., de Lima Souza M.E. et al. Current strategies for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016024. DOI: 10.4084/MJHID.2016.024.
 47. Ikoma M.R., Beltrame M.P., Ferreira S.I. et al. Proposal for the standardization of flow cytometry protocols to detect minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37(6):406–13. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.07.012.
 48. Shaver A.C., Greig B.W., Mosse C.A., Seegmiller A.C. B-ALL minimal residual disease flow cytometry: an application of a novel method for optimization of a single-tube model. *Am J Clin Pathol* 2015;143(5):716–24. DOI: 10.1309/AJCP00JRAVUN75GD.
 49. Coustan-Smith E., Song G., Clark C. et al. New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;117(23):6267–76. DOI: 10.1182/blood-2010-12-324004.
 50. Тупицын Н.Н., Гривцова Л.Ю., Купрышина Н.А. Проточная цитометрия в онкогематологии. Часть I. Основы и нововведения в диагностике острых лейкозов. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2012;5(1):42–7. [Tupitsyn N.N., Grivtsova L.Yu., Kupryshina N.A. Flow cytometry in oncohematology. Part I. Fundamentals and innovations in the diagnosis of acute leukemia. *Klinicheskaya onkologematologiya. Fundamental’nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2012;5(1):42–7. (In Russ.)].
 51. Roberts K.G., Pei D., Campana D. et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3012–20. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.4105.
 52. Beldjord K., Chevret S., Asnafi V. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(24):3739–49. DOI: 10.1182/blood-2014-01-547695.
 53. Bhojwani D., Yang J.J., Pui C.H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):47–60. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.004.
 54. Campana D. Molecular determinants of treatment response in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;366–73. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.366.
 55. Panzer-Grümayer E.R., Schneider M., Panzer S. et al. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;95(3):790–4.
 56. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(4):771–82. DOI: 10.1038/leu.2008.5.
 57. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50(3):185–96. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.007.
 58. Ampatzidou M., Paterakis G., Vasdekis V. et al. Prognostic significance of flow cytometry MRD log reduction during induction treatment of childhood ALL. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):258–61. DOI: 10.1080/10428194.2018.1471603.
 59. Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118(8):2077–84. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707.
 60. van der Velden V.H., Panzer-Grümayer E.R., Cazzaniga G. et al. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia* 2007;21(4):706–13. DOI: 10.1038/sj.leu.2404535.
 61. Conter V., Valsecchi M.G., Parasole R. et al. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood* 2014;123(10):1470–8. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532598.
 62. Health Quality Ontario. Minimal residual disease evaluation in childhood acute lymphoblastic leukemia: a clinical

- evidence review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16(7):1–52.
63. Sarrawi T.H., Zayyat I., Barakat F. et al. End of therapy minimal residual disease (MRD) measurement in children with ALL does not predict relapse. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018;11(1):41–3. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.033.
 64. Chen X., Wood B.L. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: Treatment and prognosis? *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(3):237–48. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.002.
 65. Tsuchida M., Ohara A., Manabe A. et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984–1999. *Leukemia* 2010;24(2):383–96. DOI: 10.1038/leu.2009.260.
 66. Badell I., Muñoz A., Estella J. et al. Long-term results of two consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia performed by the Spanish Cooperative Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SHOP) from 1989 to 1998. *Clin Transl Oncol* 2008;10(2):117–24. DOI: 10.1007/s12094-008-0165-1.
 67. Rawstron A.C., Fazi C., Agathangelidis A. et al. A complementary role of multi-parameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia* 2016;30(4):929–36. DOI: 10.1038/leu.2015.313.
 68. An Q., Fan C.H., Xu S.M. Recent perspectives of pediatric leukemia - an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(4 Suppl):31–6.
 69. Kamps W.A., Veerman A.J., van Wering E.R. et al. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Group (Study DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984–1991. *Leukemia* 2000;14(12):2240–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2401964.
 70. Möricke A., Zimmermann M., Reiter A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265–84. DOI: 10.1038/leu.2009.257.
 71. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020;(2):15–22. [Shervashidze M.A., Valiev T.T., Tupitsyn N.N. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;(2):15–22. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.А. Шервашидзе: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Т.Т. Валиев: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.A. Shervashidze: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, final approval of the manuscript;

T.T. Valiev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, article editing, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.