

# Прогностическое значение минимальной резидуальной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом

Н.В.Мигаль, М.В.Белевцев, Л.В.Мовчан, О.И.Быданов, О.В.Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Целью исследования явилась оценка прогностического значения минимальной резидуальной болезни (МРБ) у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получающих лечение по протоколу ALL-MB 2008. МРБ определяли у 233 из 238 пациентов с ранним В-линейным ОЛЛ. Распределение по группам риска было следующим: 120 (51,5%) пациентов были отнесены к группе стандартного риска (SRG), 88 (37,8%) пациентов – к группе промежуточного риска (ImRG), 25 пациентов (10,7%) – к группе высокого риска (HRG). МРБ в образцах костного мозга определяли методом 6-цветной проточной цитофлуориметрии на 36-й день индукции ремиссии. Количество бластных клеток в костном мозге, определяемое методом иммунофенотипирования, менее 0,01% на 36-й день терапии расценивали как полную молекулярную ремиссию (ПРм), количество бластных клеток в костном мозге 0,01% и более – как отсутствие ПРм. Морфологическая ремиссия (количество бластных клеток менее 5%) к 36-му дню индукционной терапии была достигнута у 232 (99,6%) из 233 пациентов. ПРм была достигнута у 143 (61,4%) из 233 пациентов с В-линейным ОЛЛ (МРБ-отрицательные пациенты), у 90 (38,6%) пациентов ПРм не достигнута (МРБ-положительные пациенты). Общее количество рецидивов составило 22, из них 19 у МРБ-положительных пациентов. Кумулятивный риск развития рецидивов у МРБ-отрицательных пациентов был статистически значимо меньше ( $3,2 \pm 1,9\%$ ), чем у МРБ-положительных пациентов ( $38,4 \pm 11,3\%$ ;  $p = 0,0178$ ). Статистически значимых различий в показателях бессобытийной выживаемости (event-free survival – EFS) пациентов SRG в зависимости от МРБ-статуса на 36-й день терапии не получено: 6-летняя EFS МРБ-отрицательных пациентов составила  $93 \pm 3\%$ , МРБ-положительных пациентов –  $90 \pm 6\%$  ( $p = 0,5042$ ). 6-Летняя EFS МРБ-отрицательных пациентов, отнесенных к ImRG ( $96 \pm 3\%$ ), оказалась статистически значимо лучше, чем МРБ-положительных пациентов ( $43 \pm 19\%$ ;  $p = 0,0014$ ). Причиной неудач в лечении МРБ-положительных пациентов, отнесенных к ImRG, были только рецидивы ОЛЛ, которые развились у 9 (27,3%) пациентов. 6-Летняя EFS МРБ-отрицательных пациентов, отнесенных к HRG, была статистически значимо лучше (100%), чем МРБ-положительных пациентов ( $46 \pm 14\%$ ;  $p = 0,0561$ ). Введение ПЭГ-аспарагиназы способствовало достижению ПРм у пациентов с В-линейным ОЛЛ: при использовании препарата ПРм была достигнута у 60 (76,9%) пациентов SRG и у 33 (76,7%) пациентов ImRG. МРБ-статус используется для стратификации на группы риска в новой версии протокола ALL-MB 2015.

*Ключевые слова:* дети, острый лимфобластный лейкоз, минимальная резидуальная болезнь, проточная цитофлуориметрия, рецидивы

## Prognostic value of minimal residual disease in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia

N.V.Migal, M.V.Belevtsev, O.I.Bydanov, O.V.Aleinikova

Republican Center of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Belarus Republic

The prognostic value of minimal residual disease (MRD) was studied in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated by ALL-MB 2008 protocol. The MRD was detected in 233 of 238 patients with B-precursor ALL. The risk group distribution was as follows: 120 (51.5%) patients were referred to the standard risk group (SRG), 88 (37.8%) to intermediate risk group (ImRG), and 25 (10.7%) to high risk group (HRG). The MRD was evaluated in bone marrow specimens by 6-color flow cytofluorometry on day 36 of induction therapy. Blast cell level in bone marrow below 0.01%, evaluated by the immunophenotyping method on day 36 of therapy, was regarded as complete molecular remission (CRm), while blast cell level of 0.01% and higher in bone marrow was regarded as the absence of CRm. Morphological remission (blast cell level below 5%) was attained by day 36 in 232 (99.6%) of 233 patients. CRm was attained in 143 (61.4%) of 233 patients with B-precursor ALL (MRD-negative patients) and not attained in 90 (38.6%) patients (MRD-positive patients). Total number of relapses was 22, 19 of these developed in MRD-positive patients. The cumulative incidence of relapse was significantly lower in MRD-negative patients ( $3.2 \pm 1.9\%$ ) than in MRD-positive ones ( $38.4 \pm 11.3\%$ ;  $p = 0.0178$ ). Event-free survival (EFS) of SRG patients, who had different MRD status on day 36 of therapy, was virtually the same: 6-year EFS of MRD-negative patients was  $93 \pm 3\%$ , of MRD-positive patients –  $90 \pm 6\%$  ( $p = 0.5042$ ). 6-Year EFS of MRD-negative patients, referred to ImRG, was significantly better than of MRD-positive patients ( $96 \pm 3\%$  vs.  $43 \pm 19\%$ ;  $p = 0.0014$ ). The only cause of failure in therapy of MRD-positive patients referred to ImRG were ALL relapses, which developed in 9 (27.3%) patients. 6-Year EFS of MRD-negative patients, referred to HRG, was significantly better (100%) than of MRD-positive patients ( $46 \pm 14\%$ ;  $p = 0.0561$ ). Treatment with PEG-asparaginase promoted CRm in patients with B-precursor ALL: CRm was attained in 60 (76.9%) of SRG patients and in 33 (76.7%) of ImRG patients. MRD status was used for risk group stratification in the new version of the ALL-MB 2015 protocol.

*Key words:* children, acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, flow cytofluorometry, relapses

**О**стрый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – одно из самых курабельных злокачественных новообразований в детском возрасте, однако около 30% детей с ОЛЛ имеют риск возникновения рецидива [1]. По данным многочисленных исследований, после завершения интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) в костном мозге (КМ) пациентов с ОЛЛ может сохраняться до 1% остаточных лейкоэмических клеток, которые могут служить субстратом возникновения рецидива [1, 2]. Поэтому разработка методов выявления, клиническая интерпретация и определение прогностической значимости минимальной резидуальной (остаточной) болезни (МРБ) при ОЛЛ являются актуальными задачами современной лейкологии [3–5].

Основными методами выявления МРБ являются оценка aberrантных иммунофенотипических характеристик лейкоэмических клеток с использованием проточной цитофлюориметрии (иммунофенотипирование – ИФТ) и детекция химерных онкогенов и перестроек легких и тяжелых цепей рецептора иммуноглобулина с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [6–8]. Считают, что применение указанных методов позволяет идентифицировать опухолевые клетки более чем у 90% больных ОЛЛ с чувствительностью  $10^{-3}$ – $10^{-5}$  [9–13]. При выборе метода определения МРБ необходимо учитывать такие параметры, как чувствительность, специфичность, универсальность, трудоемкость и стоимость исследования, поскольку каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и ограничения [14, 15]. «Золотым стандартом» определения МРБ признают ПЦР как наиболее чувствительный (предел чувствительности до  $10^{-6}$ ), но в то же время наиболее длительный и трудоемкий метод. Определение МРБ путем исследования лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа, т.е. специфичного для опухоли сочетания экспрессии антигенов, позволяет идентифицировать опухолевые клетки более чем у 90% пациентов с ОЛЛ в считанные часы. Несмотря на высокую чувствительность ИФТ ( $10^{-4}$ ), возможны ложноотрицательные результаты, обусловленные изменением экспрессии одного или более иммунофенотипических маркеров лейкоэмических клеток вследствие их эволюции уже на ранних этапах терапии.

Результаты многих завершенных и продолжающихся клинических исследований по использованию различных методов контроля МРБ позволяют очертить практическую область применения данной технологии. Наиболее перспективным направлением следует считать определение МРБ для прогнозирования возникновения рецидива, стратификации больных на группы риска, а также для принятия оптимального решения о целесообразности и времени проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [16–19].

С биологических позиций наибольшее значение имеет оценка МРБ после завершения индукционной терапии, от-

ражающая клиренс и чувствительность бластных клеток к начальному воздействию на них глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов (так называемый ранний ответ на терапию) [20, 21]. В ряде крупных исследований было убедительно доказано, что наличие или отсутствие МРБ через 4–6 нед интенсивной индукционной терапии (во всех современных клинических протоколах продолжительность индукции не превышает 6 нед) является значимым прогностическим фактором [7, 22–24]. Так, W.Roberts и соавт. [25], G.Cazzaniga и соавт. [26] в своих работах доказали, что именно определение МРБ после завершения индукционной терапии позволяет выявить группы пациентов с низкой (менее 5%) и высокой (75% и более) вероятностью возникновения рецидива.

Важным практическим приложением мониторинга МРБ является клиническое исследование как новых противоопухолевых препаратов, так и новых комбинаций препаратов [27–30]. Для доказательства эффективности нового препарата у пациентов с первичным ОЛЛ на основании стандартных критериев оценки, таких как выживаемость, потребуются нереалистично большая выборка и длительные сроки наблюдения. Использование МРБ в качестве маркера эффективности терапии представляется более перспективным и, возможно, позволит в более короткие сроки оценить потенциал новых лекарственных средств в лечении ОЛЛ у детей [29, 30].

В протоколе ALL-MB 2008 стратификация пациентов на группы риска проводилась без учета МРБ из-за отсутствия технических возможностей в большинстве клиник-участниц кооперированной группы. В Республике Беларусь исследование по определению МРБ (протокол ALL-MB 2002) было инициировано в 2005 г. [31, 32], что позволило в дальнейшем продолжить изучение МРБ у детей с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB 2008.

Цель данного исследования – оценка отдаленных результатов терапии ОЛЛ в зависимости от МРБ-статуса после завершения индукции ремиссии по протоколу ALL-MB 2008 в различных группах риска.

## Пациенты и методы

Обследованы 238 детей с впервые выявленным ранним В-линейным ОЛЛ, получавших интенсивную ПХТ в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Минздрава Республики Беларусь (Минск) в период с 02.02.2008 по 01.11.2014. Медиана возраста составила 4 года (от 1,1 до 17,8 года). Лечение проводили по протоколу ALL-MB 2008. Подробное описание терапевтического плана и критерии распределения на группы риска представлены в статье А.И.Карачунского и соавт. [33].

В соответствии с условиями протокола пациенты на момент постановки диагноза были разделены на три терапевтические группы – группу стандартного (SRG), промежуточного (ImRG) и высокого риска (HRG). В проведенном нами исследовании 123 (51,7%) больных были отнесены к SRG, 90 (37,8%) больных – к ImRG и 25 (10,5%) больных – к HRG.

Рандомизацию пациентов SRG и ImRG до начала индукции и консолидации проводили методом случайных чисел. В своей работе мы оценивали результаты индукционной

### Для корреспонденции:

Мигаль Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая онкологическим (гематологическим) отделением №4 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь  
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
Телефон: (375-017) 265-4269  
Факс: (375-017) 265-4222  
E-mail: migaldanuta1@yandex.ru

Статья поступила 13.03.2015 г., принята к печати 20.03.2015 г.

терапии, которая отличалась в зависимости от применения/неприменения пегилированной формы L-аспарагиназы (PEG-asparaginase, 1000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 2-часовой инфузии на 3-й день терапии) и рубомицина (DNR, 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, в виде 6-часовой инфузии на 8-й день терапии). Таким образом, для пациентов SRG использовали три «рукава»: PEG-asparaginase<sup>+</sup>/DNR<sup>+</sup>, PEG-asparaginase<sup>+</sup>/DNR<sup>-</sup> и PEG-asparaginase<sup>-</sup>/DNR<sup>-</sup>, для пациентов ImRG – только два «рукава»: PEG-asparaginase<sup>+</sup>, PEG-asparaginase<sup>-</sup>.

Забор КМ для определения МРБ выполняли на 36-й день индукционной терапии. МРБ оценивали с помощью 6-цветовой проточной цитофлюориметрии (чувствительность составляет 10<sup>-4</sup>–10<sup>-5</sup>). Мишенью при определении МРБ была клоносцифическая характеристика бластных клеток, позволяющая достоверно выявить и количественно охарактеризовать небольшую опухолевую массу на фоне избытка нормальных форменных элементов КМ. Использовали следующую панель моноклональных антител: Syto16/CD20 PE/CD45 ECD/CD10 PE-Cy5/CD19 PE-Cy7, Syto16/CD58 PE/CD45 ECD/CD10 PE-Cy/CD19 PE-Cy7, Syto16/CD34 PE/CD45 ECD/CD10 PECy5/CD19 PE-Cy7, Syto16/CD11a PE/CD45 ECD/CD10 PE-Cy5/cd19 PE-Cy7, Syto16/CD38 PE/CD45 ECD/CD10 PE-Cy5/CD19 PE-Cy7 (“Beckman Coulter”, США). Учет и анализ результатов выполняли на аппарате FS500 (“Beckman Coulter”, США) в программе CXP.

Морфологический статус (М-статус) пациентов с ОЛЛ определяли цитоморфологическим методом в зависимости от количества бластных клеток в КМ на 15-й и 36-й дни ПХТ: менее 5% бластных клеток – М1-статус, от 5 до 25% бластных клеток – М2-статус, более 25% бластных клеток – М3-статус.

В данной статье мы обсуждаем значение МРБ на 36-й день как точки оценки морфологической ремиссии в момент окончания индукционной терапии согласно протоколу ALL-MB 2008. Количество бластных клеток по данным ИФТ менее 0,01% на 36-й день терапии расценивали как полную молекулярную ремиссию (ПРМ), а количество бластных клеток 0,01% и более – как отсутствие ПРМ. Пациенты, у которых была достигнута ПРМ, относились к группе МРБ-отрицательных, а пациенты, у которых ПРМ не достигнута, – к группе МРБ-положительных.

В табл. 1 представлены результаты лечения пациентов с В-линейным ОЛЛ. На этапе индукции умерли 3 детей из SRG и 2 ребенка из ImRG, поэтому данные МРБ на 36-й день терапии у этих пациентов не получены. Таким образом, общее число пациентов, у которых можно было оценить значение МРБ на 36-й день терапии, составило 233, из них 120 детей относились к SRG, 88 детей – к ImRG, 25 детей – к HRG.

Компьютерную обработку полученных данных проводили с помощью статистической программы Statistica for Windows, версия 6.0. Для оценки выживаемости пациентов применяли

**Таблица 2. Распределение пациентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от группы риска и МРБ-статуса на 36-й день терапии**

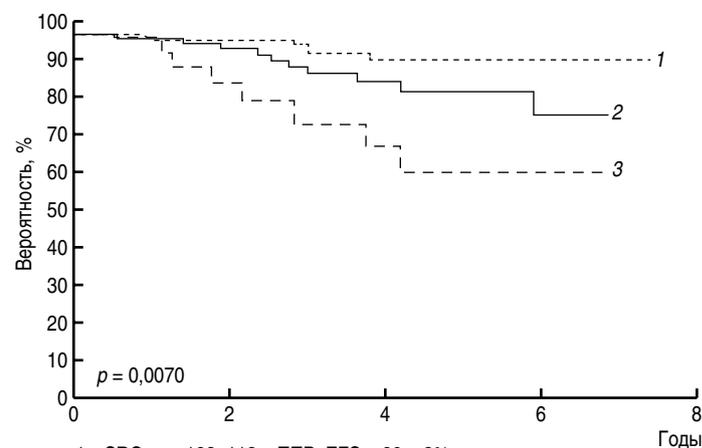
Группа риска	МРБ-статус			
	МРБ-отрицательные пациенты (n = 143)		МРБ-положительные пациенты (n = 90)	
	абс.	%	абс.	%
SRG (n = 120)	81	56,6	39	43,3
ImRG (n = 88)	55	38,5	33	36,7
HRG (n = 25)	7	4,9	18	20

метод Каплана–Майера. Кумулятивный риск развития рецидивов (cumulative incidence of relapse – CIR) рассчитывали методом конкурирующих рисков. Различия выживаемости в группах оценивали с помощью log-rank теста. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при p ≤ 0,05. Цензурирование наблюдений проведено на 20.02.2015. Медиана длительности наблюдения составила 3 года и 5 мес.

### Результаты исследования и их обсуждение

ПРМ к 36-му дню индукционной терапии была достигнута у 232 (99,6%) из 233 пациентов. У одного ребенка, изначально отнесенного к ImRG, не получено ответа на индукционную терапию (non-responder) и он был переведен в HRG. В ремиссии от инфекционных осложнений умерли двое больных (1 больной из ImRG и 1 больной из HRG). Основной причиной неудач в лечении пациентов явились рецидивы заболевания, которые развились у 22 (9,4%) пациентов, из них у 16 (72,7%) пациентов, отнесенных к HRG и ImRG. В полной продолженной ремиссии (ППР) находились 206 (86,6%) пациентов: 113 (91,9%) пациентов, отнесенных к SRG, 77 (85,6%) пациентов, отнесенных к ImRG, и 16 (64%) пациентов, отнесенных к HRG. 6-Летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) пациентов с В-линейным ОЛЛ, отнесенных к SRG, ImRG и HRG, составила 90 ± 3, 75 ± 8 и 60 ± 11% соответственно (рис. 1).

На 36-й день ПХТ у 143 (61,4%) из 233 пациентов была достигнута ПРМ (МРБ-отрицательные пациенты), у 90 (38,6%) пациентов ПРМ не достигнута (МРБ-положительные пациенты). В табл. 2 представлено распределение детей с В-линей-

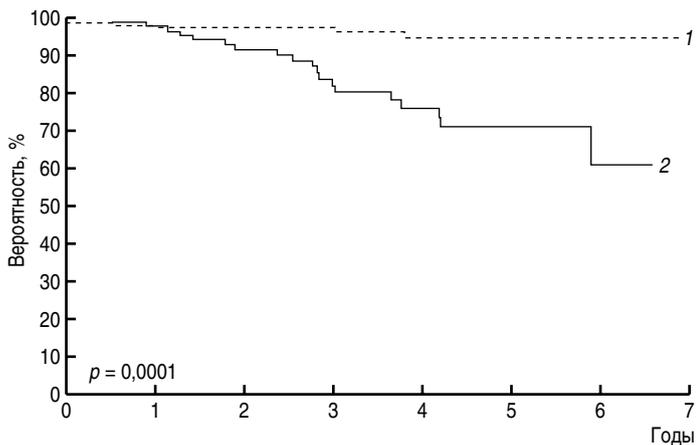


1 – SRG, n = 123, 113 в ППР, EFS = 90 ± 3%;  
2 – ImRG, n = 90, 77 в ППР, EFS = 75 ± 8%;  
3 – HRG, n = 25, 16 в ППР, EFS = 60 ± 11%.

**Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от группы риска.**

**Таблица 1. Результаты лечения пациентов с В-линейным ОЛЛ по протоколу ALL-MB 2008 в зависимости от группы риска**

Событие	SRG (n = 123)		Группа риска ImRG (n = 90)		HRG (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смерть в индукции	3	2,4	2	2,2	0	0
Смерть в ремиссии	1	0,8	2	2,2	1	4
Рецидив	6	4,9	9	10	7	28
Потеря из-под наблюдения	0	0	0	0	1	4
ППР	113	91,9	77	85,6	16	64



1 – MRB-отрицательные пациенты,  $n = 143$ , 137 в ППР, EFS =  $95 \pm 2\%$ ;  
2 – MRB-положительные пациенты,  $n = 90$ , 69 в ППР, EFS =  $61 \pm 11\%$ .

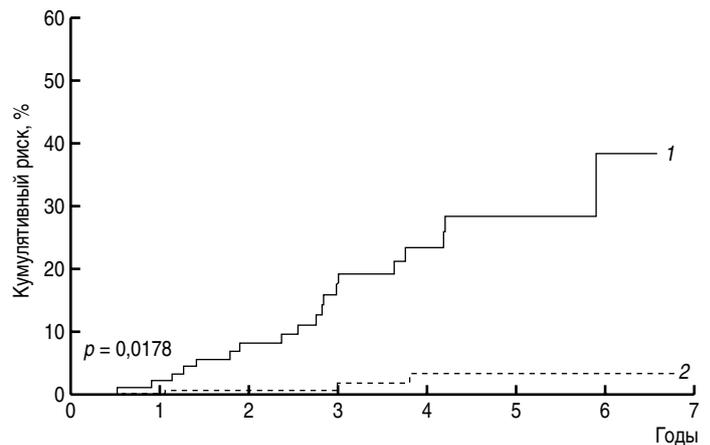
Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от MRB-статуса на 36-й день терапии.

ным ОЛЛ в зависимости от группы риска и наличия MRB. Среди MRB-отрицательных более половины (56,6%) пациентов относились к SRG и только 4,9% пациентов – к HRG.

На рис. 2 представлены кривые EFS пациентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от MRB-статуса на 36-й день индукции. EFS у детей с наличием MRB на 36-й день терапии была статистически значимо хуже ( $p = 0,0001$ ), чем у пациентов без MRB. При этом наибольший вклад в снижение EFS в группе MRB-положительных пациентов внесли рецидивы.

На рис. 3 представлен кумулятивный риск развития рецидивов (CIR) у пациентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от MRB-статуса на 36-й день терапии. У MRB-отрицательных пациентов кумулятивный риск развития рецидивов был статистически значимо ( $p = 0,0178$ ) меньше, чем у MRB-положительных пациентов. По данным M.Brüggenmann и соавт. [7] и M.Borowitz и соавт. [16], именно MRB-статус после завершения индукционной терапии позволяет выявить группу пациентов с высокой вероятностью возникновения рецидива.

Остановимся более подробно на результатах терапии пациентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от группы риска.



1 – MRB-положительные пациенты,  $n = 90$ , 22 рецидива, CIR =  $38,4 \pm 11,3\%$ ;  
2 – MRB-отрицательные пациенты,  $n = 143$ , 3 рецидива, CIR =  $3,2 \pm 1,9\%$ .

Рис. 3. Кумулятивный риск развития рецидивов у пациентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от MRB-статуса на 36-й день терапии.

В исследовании мы сделали акцент на пациентов с В-линейным ОЛЛ, относящихся к SRG, поскольку эта группа пациентов является самой неоднозначной в плане отдаленных результатов лечения и, возможно, самой перспективной в плане дополнительной стратификации на группы риска для снижения вероятности развития рецидива. При сравнении кривых EFS пациентов с В-линейным ОЛЛ, относящихся к SRG, статистически значимых различий в зависимости от MRB-статуса на 36-й день терапии не получено ( $p = 0,5042$ ; см. рис. 3). Количество рецидивов также статистически значимо не отличалось у MRB-отрицательных и MRB-положительных пациентов ( $p = 0,3477$ ; табл. 3).

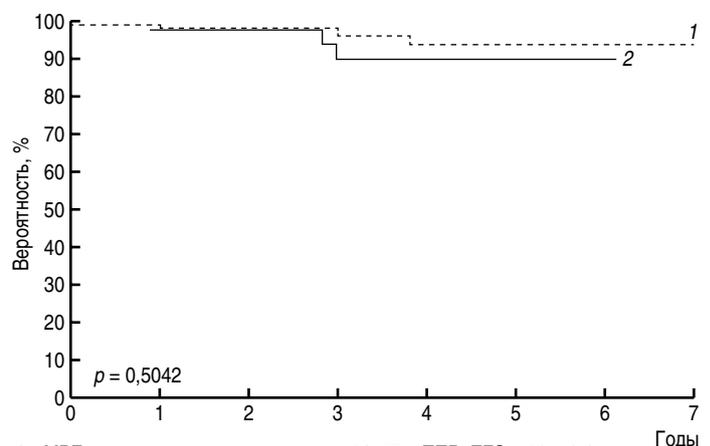
У всех пациентов SRG на 36-й день терапии была достигнута ПРМ. Мы проанализировали и сравнили результаты морфологического и иммунофенотипического методов, т.е. M-статус на 15-й день терапии и MRB-статус на 36-й день терапии. Оказалось, что у 68 (83,9%) MRB-отрицательных пациентов на 15-й день терапии было менее 5% бластных клеток в КМ (M1-статус), в то время как у MRB-положительных пациентов M1-статус регистрировался у 19 (48,7%) пациен-

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с В-линейным ОЛЛ, отнесенных к SRG, по протоколу ALL-MB 2008 в зависимости от MRB-статуса на 36-й день терапии

Событие	MRB-статус				$p$
	MRB-отрицательные пациенты ( $n = 81$ )		MRB-положительные пациенты ( $n = 39$ )		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть в ремиссии	1	1,2	0	0	0,48593
Рецидив	3	3,7	3	7,7	0,3477
ППР	77	95,1	36	92,3	0,5465

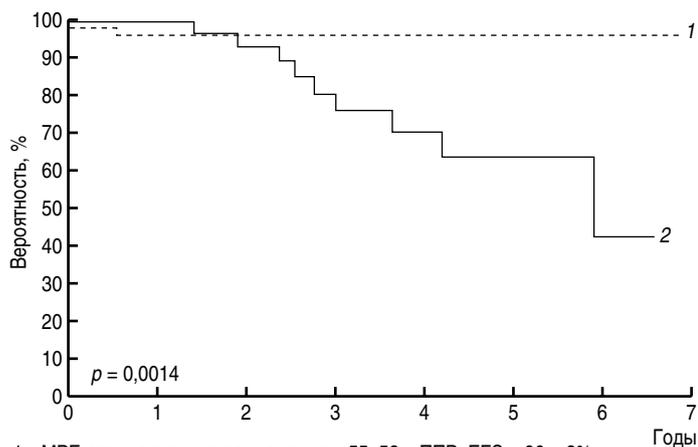
Таблица 4. Распределение пациентов с В-линейным ОЛЛ, отнесенных к SRG, в зависимости от MRB-статуса на 36-й день терапии и M-статуса на 15-й день терапии

Статус в зависимости от количества бластных клеток в КМ на 15-й день терапии	MRB-статус				$p$
	MRB-отрицательные пациенты ( $n = 81$ )		MRB-положительные пациенты ( $n = 39$ )		
	абс.	%	абс.	%	
M1	68	83,9	19	48,7	0,0001
M2–M3	13	16,1	20	51,3	



1 – MRB-отрицательные пациенты,  $n = 81$ , 77 в ППР, EFS =  $93 \pm 3\%$ ;  
2 – MRB-положительные пациенты,  $n = 39$ , 36 в ППР, EFS =  $90 \pm 6\%$ .

Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с В-линейным ОЛЛ, отнесенных к SRG, в зависимости от MRB-статуса на 36-й день терапии.



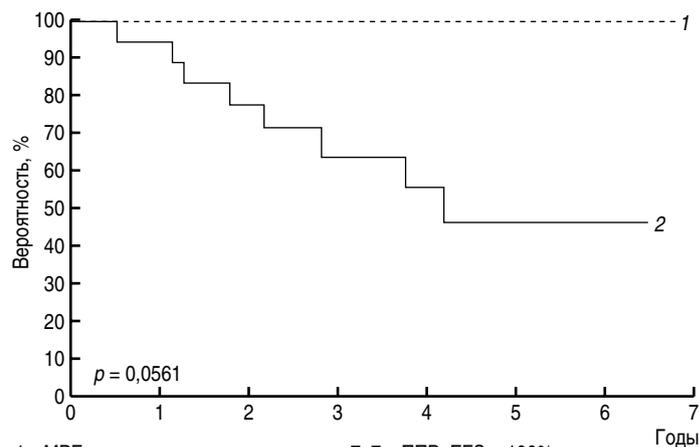
1 – МРБ-отрицательные пациенты,  $n = 55$ , 53 в ППР, EFS =  $96 \pm 3\%$ ;  
2 – МРБ-положительные пациенты,  $n = 33$ , 24 в ППР, EFS =  $43 \pm 19\%$ .

Рис. 5. Бессобытийная выживаемость пациентов с В-линейным ОЛЛ, отнесенных к ImRG, в зависимости от МРБ-статуса на 36-й день терапии.

тов ( $p = 0,0001$ ; табл. 4). Несмотря на то, что быстрый клиренс бластных клеток (по М-статусу) наступал к 15-му дню терапии у большего числа МРБ-отрицательных пациентов, это не повлияло на частоту рецидивов: рецидив развился у 3 (4,4%) МРБ-отрицательных пациентов и у 2 (10,5%) МРБ-положительных пациентов ( $p = 0,7145$ ).

Мы не выявили статистически значимых различий между временем возникновения и локализацией рецидивов у пациентов SRG в зависимости от МРБ-статуса.

Также как и ранний ответ на терапию, МРБ-статус является интегральным отражением биологических особенностей бластных клеток, их чувствительности к проводимой ПХТ, а также индивидуальных вариаций метаболизма цитостатических препаратов. Во многих публикациях активно обсуждается прогностическое значение молекулярно-биологических характеристик лейкоэмических клеток (мутаций генов *IKZF1*, *JAK*, *CRLF2* и др.) и их влияние на быстроту молекулярного ответа и вероятность развития рецидива [34–36]. В настоящее время в РНПЦ ДОГИ Минздрава Республики Беларусь проводят подобные исследования. И, вероятно, в ближайшее время мы сможем ответить на поставленные



1 – МРБ-отрицательные пациенты,  $n = 7$ , 7 в ППР, EFS = 100%;  
2 – МРБ-положительные пациенты,  $n = 18$ , 10 в ППР, EFS =  $46 \pm 14\%$ .

Рис. 6. Бессобытийная выживаемость пациентов с В-линейным ОЛЛ отнесенных к HRG, в зависимости от МРБ-статуса на 36-й день терапии.

вопросы. Таким образом, по нашим данным SRG неоднородна по ответу на проводимую ПХТ при оценке последнего с помощью исследования МРБ: встречаются пациенты, которые имеют большое количество бластных клеток по данным ИФТ на 36-й день индукционной терапии, однако это не влияет на вероятность развития рецидива.

Интерес представляют результаты анализа пациентов ImRG. 6-Летняя EFS МРБ-отрицательных пациентов с В-линейным ОЛЛ, отнесенных к ImRG, составила  $96 \pm 3\%$ , МРБ-положительных пациентов –  $43 \pm 19\%$  ( $p = 0,0014$ ; рис. 5).

Основными событиями у МРБ-отрицательных пациентов были инфекционные осложнения на этапе консолидации, которые и привели к летальному исходу (табл. 5). Ни одного рецидива в данной группе не зарегистрировано. И наоборот, причиной неудач у МРБ-положительных пациентов были только рецидивы заболевания, которые развились у 27,3% пациентов.

Таким образом, МРБ-статус после окончания индукционной терапии может служить хорошим прогностическим фактором в отношении рецидивов ОЛЛ у пациентов ImRG, получающих лечение по протоколу ALL-MB 2008.

Наши данные полностью согласуются с результатами, полученными международными исследовательскими группами [7, 16, 20].

Особого внимания заслуживают пациенты HRG, которые в связи с заведомо плохим ответом на проводимую ПХТ являются потенциальными кандидатами для проведения ТГСК в 1-й линии терапии. Полученные нами результаты свидетельствуют о неоднородности данной группы в отношении долгосрочного прогноза в зависимости от МРБ-статуса после завершения индукционной терапии (рис. 6). Так, все МРБ-отрицательные пациенты ( $n = 7$ ) живы и находятся в морфологической и молекулярной ремиссии. 6-Летняя EFS МРБ-отрицательных пациентов, отнесенных к HRG, при лечении по протоколу ALL-MB 2008 составила 100%, МРБ-положительных пациентов –  $46 \pm 14\%$  ( $p = 0,0561$ ).

Из МРБ-положительных пациентов, отнесенных к HRG, рецидив развился у 7 (38,8%) пациентов и 1 (5,6%) пациент умер от инфекционного осложнения на этапе консолидации (табл. 6).

Таблица 5. Результаты лечения пациентов с В-линейным ОЛЛ, отнесенных к ImRG, по протоколу ALL-MB 2008 в зависимости от МРБ-статуса на 36-й день терапии

Событие	МРБ-статус				$p$
	МРБ-отрицательные пациенты ( $n = 55$ )		МРБ-положительные пациенты ( $n = 33$ )		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть в ремиссии	2	3,6	0	0	0,26781
Рецидив	0	0	9	27,3	0,0004
ППР	53	96,4	24	72,7	0,00117

Таблица 6. Результаты лечения пациентов с В-линейным ОЛЛ, отнесенных к HRG, по протоколу ALL-MB 2008 в зависимости от МРБ-статуса на 36-й день терапии

Событие	МРБ-статус				$p$
	МРБ-отрицательные пациенты ( $n = 7$ )		МРБ-положительные пациенты ( $n = 18$ )		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть в ремиссии	0	0	1	5,6	0,52447
Рецидив	0	0	7	38,8	0,05184
ППР	7	100	10	55,6	0,03243

Таблица 7. Распределение пациентов SRG и ImRG в зависимости от МРБ-статуса на 36-й день терапии и использования PEG-asp

МРБ-статус	SRG (n = 120)				p	ImRG (n = 88)				p
	PEG-asp <sup>-</sup> (n = 42)		PEG-asp <sup>+</sup> (n = 78)			PEG-asp <sup>-</sup> (n = 45)		PEG-asp <sup>+</sup> (n = 43)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
МРБ-отрицательные пациенты	21	50	60	76,9	0,0026	22	48,9	33	76,7	0,0069
МРБ-положительные пациенты	21	50	18	23,1		23	51,1	10	16,3	

Установлено, что все МРБ-отрицательные пациенты, отнесенные к HRG, не имели прогностически неблагоприятных транслокаций. Причиной стратификации этих пациентов в HRG был гиперлейкоцитоз на момент постановки диагноза.

В протоколе ALL-MB 2008 одним из новых элементов по отношению к предыдущей версии протокола было введение PEG-asp на 3-й день индукции. Проведенный нами анализ показал, что введение PEG-asp положительно повлияло на достижение ПРм как у пациентов SRG, так и у пациентов ImRG: ПРм на 36-й день терапии была достигнута у 76,9% пациентов SRG и у 76,7% пациентов ImRG (табл. 7). В то же время 12 из 15 рецидивов развились у пациентов, не получивших PEG-asp на 3-й день индукции, и с положительным МРБ-статусом на момент завершения индукции.

Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что МРБ-статус после окончания индукционной терапии может служить показателем для стратификации на группы риска. Исходя из наших результатов, пациентам ImRG, у которых достигнута как морфологическая ремиссия, так и ПРм на 36-й день терапии, возможно проведение консолидации как для пациентов SRG. Аналогична тактика возможна и в отношении пациентов HRG, у которых, несмотря на инициальный гиперлейкоцитоз, достигнута морфологическая ремиссия и ПРм на момент завершения индукции. Вероятнее всего, для данной категории пациентов в последующем нет необходимости ужесточения ПХТ с использованием блоков, а достаточно проведения консолидации, как для пациентов ImRG. Данная стратегия для пациентов HRG предложена в новом варианте протокола ALL-MB 2015. Двойная стратификация (на момент диагностики и после завершения индукции) используется во многих протоколах лечения ОЛЛ у взрослых, тем самым реализуется принцип риск-адаптированной терапии.

### Литература

- Mörcke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, 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.
- Campana D. Monitoring minimal residual disease in acute leukemia: expectations, possibilities and initial clinical results. *Int J Clin Lab Res*. 1994;24(3): 132-8.
- Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood*. 1995;85(6):1416-34.
- Campana D. Determination of minimal residual disease in leukemia patients. *Br J Haematol*. 2003;121(6):823-38.
- Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(8):2691-6.
- Denys B, van der Sluijs-Gelling AJ, Homburg C, van der Schoot C.E, de Haas V, Philippé J, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(3):635-41.

- Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood*. 2012;120(23):4470-81.
- van der Velden VH, Boeckx N, van Wering ER, van Dongen JJ. Detection of minimal residual disease in acute leukemia. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2004;18(2):146-54.
- van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia*. 1999;13(12):1901-28.
- Dworzak MN, Panzer-Grümaer ER. Flow cytometric detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1445-55.
- Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, van der Velden V, Fischer S, 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.
- van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grümayer ER, et al. European Study Group on MRD detection in ALL (ESG-MRD-ALL). 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.
- van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26(9):1908-75.
- Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui CH, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004;18(5):934-8.
- Basso G, Buldini B, De Zen L, Orfao A. New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias. *Haematologica*. 2001;86(7):675-92.
- Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-85.
- Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, 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.
- Rabin KR, Gramatges MM, Borowitz MJ, Palla SL, Shi X, Margolin JF, et al. Absolute lymphocyte counts refine minimal residual disease-based risk stratification in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):468-74.
- Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, Dworzak MN, Ratei R, Silvestri D, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5168-74.
- Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116-23.
- Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gadner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;95(3):790-4.

22. Stow P, Key L, Chen X, Pan Q, Neale GA, Coustan-Smith E, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(23):4657-63.

23. zur Stadt U, Harms DO, Schlüter S, Jorch N, Spaar HJ, Nürnberger W, et al. Minimal residual disease analysis in acute lymphoblastic leukemia of childhood within the framework of COALL Study: results of an induction therapy without asparaginase. *Klin Padiatr*. 2000;212(4):169-73.

24. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-14.

25. Roberts WM, Estrov Z, Ouspenskaia MV, Johnston DA, McClain KL, Zipf TF. Measurement of residual leukemia during remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1997;336(5):317-23.

26. Cazzaniga G, Gaipa G, Rossi V, Biondi A. Minimal residual disease as a surrogate marker for risk assignment to ALL patients. *Rev Clin Exp Hematol*. 2003;7(3):292-323.

27. Davies SM, Borowitz MJ, Rosner GL, Ritz K, Devidas M, Winick N, et al. Pharmacogenetics of minimal residual disease response in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(6):2984-90.

28. Brüggemann M, Gökbuget N, Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Semin Oncol*. 2012;39(1):47-57.

29. Kwok CS, Kham SK, Ariffin H, Lin HP, Quah TC, Yeoh AE. Minimal residual disease (MRD) measurement as a tool to compare the efficacy of chemotherapeutic drug regimens using *Escherichia Coli*-asparaginase or *Erwinia*-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(3):299-304.

30. Davies SM, Borowitz MJ, Rosner GL, Ritz K, Devidas M, Winick N, et al. Pharmacogenetics of minimal residual disease response in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(6):2984-90.

31. Мигаль НВ, Савва НН, Белевцев МВ, Савицкий ВП, Петина ОВ, Быданов ОИ и др. Оценка эффективности полихимиотерапии путем определения минимальной резидуальной болезни у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2009;8(1):33-8.

32. Савва НН, Красько ОВ, Белевцев МВ, Савицкий ВП, Мигаль НВ, Алейникова ОВ. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни для безрецидивной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом на протоколе ОЛЛ-МБ-2002 (однофакторный и многофакторный анализ). *Онкогематология*. 2009;2:17-21.

33. Карачунский АИ, Румянцева ЮВ, Румянцев АГ. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011;10(2):15-31.

34. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-14.

35. Chen IM, Harvey RC, Mullighan CG, Gastier-Foster J, Wharton W, Kang H, et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2012;119(15):3512-22.

36. Kang H, Chen IM, Wilson CS, Bedrick EJ, Harvey RC, Atlas SR, et al. Gene expression classifiers for relapse-free survival and minimal residual disease improve risk classification and outcome prediction in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(7):1394-405.

## References

1. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, 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.

2. Campana D. Monitoring minimal residual disease in acute leukemia: expectations, possibilities and initial clinical results. *Int J Clin Lab Res*. 1994;24(3):132-8.

3. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood*. 1995;85(6):1416-34.

4. Campana D. Determination of minimal residual disease in leukemia patients. *Br J Haematol*. 2003;121(6):823-38.

5. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(8):2691-6.

6. Denys B, van der Sluijs-Gelling AJ, Homburg C, van der Schoot C.E, de Haas V, Philippé J, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(3):635-41.

7. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood*. 2012;120(23):4470-81.

8. van der Velden VH, Boeckx N, van Wering ER, van Dongen JJ. Detection of minimal residual disease in acute leukemia. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2004;18(2):146-54.

9. van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia*. 1999;13(12):1901-28.

10. Dworzak MN, Panzer-Grümaer ER. Flow cytometric detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1445-55.

11. Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, van der Velden V, Fischer S, 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.

12. van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grümayer ER, et al. European Study Group on MRD detection in ALL (ESG-MRD-ALL). 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.

13. van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26(9):1908-75.

14. Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui CH, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004;18(5):934-8.

15. Basso G, Buldini B, De Zen L, Orfao A. New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias. *Haematologica*. 2001;86(7):675-92.

16. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-85.

17. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, 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.

18. Rabin KR, Gramatges MM, Borowitz MJ, Palla SL, Shi X, Margolin JF, et al. Absolute lymphocyte counts refine minimal residual disease-based risk stratification in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):468-74.
19. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, Dworzak MN, Ratei R, Silvestri D, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5168-74.
20. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116-23.
21. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gadner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;95(3):790-4.
22. Stow P, Key L, Chen X, Pan Q, Neale GA, Coustan-Smith E, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(23):4657-63.
23. zur Stadt U, Harms DO, Schlüter S, Jorch N, Spaar HJ, Nürnberger W, et al. Minimal residual disease analysis in acute lymphoblastic leukemia of childhood within the framework of COALL Study: results of an induction therapy without asparaginase. *Klin Padiatr*. 2000;212(4):169-73.
24. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-14.
25. Roberts WM, Estrov Z, Ouspenskaia MV, Johnston DA, McClain KL, Zipf TF. Measurement of residual leukemia during remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1997;336(5):317-23.
26. Cazzaniga G, Gaipa G, Rossi V, Biondi A. Minimal residual disease as a surrogate marker for risk assignment to ALL patients. *Rev Clin Exp Hematol*. 2003;7(3):292-323.
27. Davies SM, Borowitz MJ, Rosner GL, Ritz K, Devidas M, Winick N, et al. Pharmacogenetics of minimal residual disease response in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(6):2984-90.
28. Brüggemann M, Gökbuget N, Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Semin Oncol*. 2012;39(1):47-57.
29. Kwok CS, Kham SK, Ariffin H, Lin HP, Quah TC, Yeoh AE. Minimal residual disease (MRD) measurement as a tool to compare the efficacy of chemotherapeutic drug regimens using *Escherichia Coli*-asparaginase or *Erwinia*-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(3):299-304.
30. Davies SM, Borowitz MJ, Rosner GL, Ritz K, Devidas M, Winick N, et al. Pharmacogenetics of minimal residual disease response in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(6):2984-90.
31. Migal NV, Savva NN, Belevtsev MV, Savitsky VP, Petina OV, Bydanov OI, et al. Evaluation of polychemotherapy efficiency by detection of the minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2009;8(1):33-8. (In Russian).
32. Savva NN, Kras'ko OV, Belevtsev MV, Savitskiy VP, Migal NV, Aleinikova OV. Minimal residual disease prognostic value for relapse-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia treating according to ALL-MB-2002 protocol (monofactorial and multifactorial analysis). *Onkogematologiya*. 2009;2:17-21. (In Russian).
33. Karachunsky AI, Romyantseva YuV, Romyantsev AG. Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: Critical use of experience, gained in the World, in Russia. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2011;10(2):15-31. (In Russian).
34. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-14.
35. Chen IM, Harvey RC, Mullighan CG, Gastier-Foster J, Wharton W, Kang H, et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2012;119(15):3512-22.
36. Kang H, Chen IM, Wilson CS, Bedrick EJ, Harvey RC, Atlas SR, et al. Gene expression classifiers for relapse-free survival and minimal residual disease improve risk classification and outcome prediction in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(7):1394-405.

---

**Информация о соавторах:**

Белевцев Михаил Владимирович, кандидат биологических наук, доцент, заместитель директора по науке Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
 Телефон: (375-017) 265-4861  
 Факс: (375-017) 265-4222  
 E-mail: belevtsev@mail.ru

Мовчан Людмила Викторовна, врач-иммунолог лаборатории иммунологии Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
 Телефон: (375-017) 265-40-89  
 Факс: (375-017) 265-42-22  
 E-mail: movchan-1@mail.ru

Бьданов Олег Иванович, медицинский статистик автоматизированной системы управления Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
 Телефон: (375-017) 265-4222  
 Факс: (375-017) 265-4222  
 E-mail: budanov@oncology.by

Алейникова Ольга Витальевна, член-корреспондент Национальной академии Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
 Телефон: (375-017) 265-4049  
 Факс: (375-017) 265-4222  
 E-mail: aleinikova2004@mail.ru