

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.155.392.2-036.11-036.87-085:614.8.026.1
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-202-215>

Поступила в редакцию 04.12.2018
Received 04.12.2018

**Е. А. Столярова¹, Н. В. Мигаль¹, М. В. Белевцев¹, Л. В. Мовчан¹, О. И. Быданов¹,
А. М. Попов², Л. Г. Фечина³, О. В. Алейникова¹**

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

³Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург, Российская Федерация

ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ НА РИСК РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Аннотация. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) – наиболее значимый прогностический фактор риска развития рецидива у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Оценка МОБ необходима не только для прогноза рецидива заболевания, но и для дополнительной стратификации пациентов на группы риска с целью индивидуализации терапии и оценки ее качества. В данном исследовании проведен анализ показателей МОБ у пациентов с ОЛЛ на 15-й и 36-й день индукционной терапии, а также оценено их влияние на показатели выживаемости и риск развития рецидива у пациентов с ОЛЛ, получающих лечение согласно протоколу ОЛЛ-МБ 2008.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, клиренс лейкоэмических клеток, бессобытийная выживаемость, кумулятивная частота рецидива

Для цитирования: Влияние показателей минимальной остаточной болезни на риск развития рецидива у пациентов с острым лимфобластным лейкозом / Е. А. Столярова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 202–215. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-202-215>

**E. A. Stolyarova¹, N. V. Migal¹, M. V. Belevtsev¹, L. V. Movchan¹, O. I. Budanov¹, A. M. Popov²,
L. G. Fechina³, O. V. Aleinikova¹**

¹Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus

²National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev,
Moscow, Russian Federation

³Regional Children's Clinical Hospital no. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

INFLUENCE OF VALUE OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE AT RISK OF DEVELOPING RECURRENCE OF RELAPSE IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Abstract. Minimal residual disease (MRD) is the most significant predictor of the relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). MRD evaluation is necessary not only for the prediction of the relapse, but for additional stratification of patients by the risk groups in order to address the issue of the therapy individualization and to evaluate the therapy quality. This study analyzes the MRD parameters in patients with ALL at the stage of induction therapy and evaluates the effect of the value of the minimum residual disease on survival rates and the risk of relapse in patients with ALL treated according to protocol ALL-MB 2008.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, clearance of leukemic cells, event-free survival (EFS), cumulative incidence of relapse (CIR)

For citation: Stolyarova E. A., Migal N. V., Belevtsev M. V., Movchan L. V., Budanov O. I., Popov A. M., Fechina L. G., Aleinikova O. V. Influence of value of minimal residual disease at risk of developing recurrence of relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 202–215 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-202-215>

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в онкогематологической патологии в детском и подростковом возрасте [1, 2]. На долю ОЛЛ приходится до 20 % от всех злокачественных заболеваний и до 75 % от всех лейкозов у детей и подростков [3]. За период с 1960-х по 2000-е годы наблюдалось значительное повышение показателей общей выживаемости детей с ОЛЛ (от 10 до 90 %) [4]. Несмотря на значительные успехи в лечении, рецидив заболевания является основной причиной неудач и возникает примерно у 15–20 % пациентов с ОЛЛ [5, 6]. Лечение рецидива ОЛЛ требует комплексных и инновационных подходов. Дополнительные факторы прогноза рецидива заболевания позволят применять оптимизированную терапию с включением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в зависимости от риска рецидива ОЛЛ [7].

Благодаря изучению молекулярно-биологических и иммунологических особенностей заболевания многие инициальные клиничко-гематологические факторы риска рецидива, такие как возраст, уровень лейкоцитов, наличие органомегалии, опухолевой массы в средостении, были дополнены более надежными предикторами исхода заболевания, такими как иммунофенотип, наличие или отсутствие генетических аномалий лейкоэмических клеток, ответ на терапию [8, 9].

Традиционно для контроля ответа на лечение проводят морфологическое исследование периферической крови и/или аспирата костного мозга [10]. В течение десятилетий оценка морфологического ответа у детей с ОЛЛ на разных этапах терапии являлась критерием стратификации на группы риска рецидива заболевания [11]. Многочисленные исследования продемонстрировали прогностическую значимость быстрого морфологического ответа на начальных этапах полихимиотерапии [12, 13].

Поскольку морфологические методы оценки ответа на терапию у пациентов с ОЛЛ имеют ограниченные чувствительность и специфичность, за последние десятилетия были предприняты усилия для разработки более специфичных и чувствительных методов детекции остаточного пула лейкоэмических клеток, которые могли бы более достоверно выявлять детерминанты ответа на лечение [14, 15].

Такими методами стали определение показателей минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью проточной цитометрии и ПЦР в реальном времени для детекции реаранжировок генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора. Оба метода имеют как преимущества, так и недостатки. Так, основными достоинствами определения МОБ по реаранжировкам генов иммуноглобулинов и TCR являются высокая чувствительность (10^4 – 10^5) и высокая степень стандартизации. Использование ДНК в качестве аналитического материала дает возможность длительного хранения образцов для последующего ретроспективного анализа [16]. Однако метод ПЦР в реальном времени для определения показателей МОБ довольно трудоемкий и дорогостоящий, а кроме того, требует значительных затрат времени для выполнения. Метод определения МОБ с помощью проточной цитометрии менее трудоемкий и требует меньших затрат времени для выполнения, чем метод определения показателей МОБ по реаранжировкам генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора, что особенно важно на этапе индукционного лечения. Этот фактор является ключевым в тех случаях, когда осуществляется оптимизация терапии в зависимости от уровня МОБ [17, 18]. Чувствительность метода проточной цитометрии варьируется в зависимости от количества цветов, применяемых в проточном цитофлуориметре для определения МОБ: при использовании 3-цветовой проточной цитофлуориметрии чувствительность метода составляет 10^{-3} – 10^{-4} клеток, в случае применения 6–8-цветовой проточной цитофлуориметрии она составляет 10^{-4} – 10^{-5} клеток и сопоставима с чувствительностью метода ПРЦ в реальном времени [19–21].

Оценка показателей МОБ на разных этапах полихимиотерапии обладает определенной прогностической значимостью. Ранний ответ на терапию, детектируемый показателями МОБ в конце индукции, в настоящее время является самым важным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ [22]. H. Cavé с соавт. [23], а также J. van Dongen с соавт. [24] продемонстрировали высокую прогностическую значимость показателей МОБ после окончания консолидирующей терапии. Положительное значение МОБ после поддерживающей терапии может указывать на развитие рецидива заболевания [17]. Прогностическая значимость показателей МОБ, определяемых перед аллогенной ТГСК, продемонстрирована многими исследованиями, где значение

МОБ явилось предиктором исхода алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ [25, 26]. В основных крупных клинических исследованиях терапии ОЛЛ у детей рекомендуется мониторинг показателей МОБ в нескольких временных точках наблюдения для оценки элиминации лейкемических клеток и определения прогностического значения показателей МОБ на разных этапах терапии [11, 13, 27, 28].

Цель исследования – оценить прогностическое значение показателей минимальной остаточной болезни на 15-й день терапии и статус иммунофенотипической ремиссии на этапе окончания индукционной терапии на отдаленные результаты лечения пациентов с острым лимфобластным лейкозом согласно протоколу ОЛЛ-МБ 2008.

Объекты и методы исследования. В Республике Беларусь с февраля 2008 г. по ноябрь 2014 г. для лечения детей и подростков с ОЛЛ применялся протокол терапии ОЛЛ-МБ 2008. Данный протокол, представляющий собой результат работы кооперативной группы Москва–Берлин по исследованию острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков, применялся в 68 клиниках России, Республики Беларусь, Узбекистана и Армении [29]. Исследование предусматривало распределение пациентов на три группы: стандартного (SRG), промежуточного (ImRG) и высокого (HRG) риска. При распределении по группам риска использовали следующие критерии: инициальный лейкоцитоз, инициальные размеры селезенки, инициальное поражение центральной нервной системы, иммунофенотипический вариант ОЛЛ, наличие транслокаций $t(4; 11)$ и $t(9; 22)$ и достижение ремиссии на 36-е сутки терапии (рис. 1).

Определение МОБ у пациентов с ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-МБ 2008, носило исследовательский характер и выполнялось только в трех клинических гематологических центрах – Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь), учреждении здравоохранения Свердловской области РФ «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург, Российская Федерация), Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва, Российская Федерация). Клиническое исследование ALL-MB 2008 было успешно завершено в 2014 г.

В исследование было включено 517 пациентов с ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (возраст от 1 до 18 лет, медиана возраста 4,16 года), не имеющих транслокаций $t(9; 22)$, $t(4; 11)$ с известным значением МОБ на 15-й и 36-й день терапии.

Из всех обследуемых пациентов, получавших лечение в указанных выше учреждениях здравоохранения, 266 (51,45 %) детей были отнесены к SRG типу, 215 (41,59 %) – к ImRG, 36 (6,96 %) – к HRG.



Рис. 1. Критерии стратификации пациентов на группы риска согласно протоколу ОЛЛ-МБ 2008

Fig. 1. Criteria for stratification of patients into risk groups according to the ALL-MB 2008 protocol

Забор костного мозга для определения показателей МОБ выполняли на 15-й и 36-й день индукционной терапии. Значение МОБ определяли с помощью метода 4–6-цветовой проточной цитометрии. Статус иммунофенотипической ремиссии оценивали по количеству бластных клеток в костном мозге. Если показатель МОБ составлял менее 0,01 % на 36-й день терапии, это расценивали как отрицательное значение МОБ (иммунофенотипическая ремиссия), а если доля бластных клеток в костном мозге составляла 0,01 % и более – как положительное значение МОБ (отсутствие иммунофенотипической ремиссии).

На 15-й день индукционной терапии среди обследуемых пациентов у 122 (23,6 %) отмечалось отрицательное значение МОБ (МОБ < 0,01 %) в связи с отсутствием субстрата лейкемических клеток, детектируемых методом 4–6-цветовой проточной цитометрии, оценку клиренса во временной период с 15-го по 36-й день индукционной терапии у данных пациентов не проводили.

В зависимости от значения МОБ на 15-й день терапии и статуса иммунофенотипической ремиссии к окончанию индукционной терапии все пациенты были разделены на три основные группы.

Группа 1 – пациенты со значением МОБ от $\geq 0,01$ до <0,1 % на 15-й день индукционной терапии ($n = 101$). Среди детей с ОЛЛ со значением МОБ от $\geq 0,01$ до <0,1 % на 15-й день терапии 74 (73,27 %) пациента имели снижение данного показателя к 36-му дню до значения <0,01 %, у 27 (26,73 %) пациентов иммунофенотипическая ремиссия к окончанию индукционной терапии отсутствовала.

Группа 2 – пациенты со значением МОБ от $\geq 0,1$ до <1 % на 15-й день индукционной терапии ($n = 133$). Снижение данного показателя до отрицательного значения к 36-му дню индукционной терапии наблюдалось у 81 (60,90 %) пациента, у 52 (39,10 %) детей констатировано отсутствие иммунофенотипической ремиссии к окончанию индукционной терапии.

Группа 3 – пациенты со значением МОБ >1 % на 15-й день терапии ($n = 161$). Снижение данного показателя к 36-му дню до отрицательного значения (МОБ < 0,01 %) зарегистрировано у 43 (26,71 %) детей, у 118 (73,29 %) пациентов наблюдалось отсутствие иммунофенотипической ремиссии к окончанию индукционной терапии (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов с ОЛЛ в зависимости от значения МОБ на 15-й день терапии и статуса иммунофенотипической ремиссии к 36-му дню индукционной терапии согласно протоколу ОЛЛ-МБ 2008

Table 1. Distribution of ALL patients depending on the MRD value on the 15th day of therapy and the status of immunophenotypic remission on the 36th day of induction therapy according to the ALL-MB 2008 protocol

15-й день индукционной терапии ($n = 517$)		36-й день индукционной терапии		
Значение МОБ, %	n	Значение МОБ, %	n	%
<0,01	122	<0,01	119	97,54
		$\geq 0,01$	3	2,46
$\geq 0,01$ –<0,1	101	<0,01	74	73,27
		$\geq 0,01$	27	26,73
$\geq 0,1$ –<1	133	<0,01	81	60,90
		$\geq 0,01$	52	39,10
>1	161	<0,01	43	26,71
		$\geq 0,01$	118	73,29

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения R-Statistics версии 3.4.2. При сравнении по качественным признакам использовали критерий χ^2 . Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана–Майера. При расчете бессобытийной выживаемости (БСВ) под событиями понимали рецидив, смерть вследствие любой причины как первое событие. Уровень различий в выживаемости пациентов в группах оценивали с помощью log-rang теста. Кумулятивную частоту развития рецидивов (КЧР) рассчитывали методом конкурирующих рисков, различия в кумулятивных частотах – с помощью теста Gray.

Цензурирование наблюдений проведено 01.01.2018. Медиана периода наблюдения составила 5,57 года.

Результаты исследования. В группе пациентов со значением МОБ $<0,01$ % ($n = 122$) на 15-й день индукционной терапии в полной продолжительной ремиссии (ППР) находились 117 (95,90 %) детей, у 2 (1,64 %) пациентов развился рецидив заболевания. БСВ пациентов исследуемой группы составила 97 ± 2 %, КЧР – $2,0 \pm 1,4$ %.

Среди пациентов со значением МОБ от $\geq 0,01$ до $<0,1$ % на 15-й день индукционной терапии ($n = 101$) в ППР находились 94 (93,10 %) ребенка, зарегистрировано 5 (4,95 %) пациентов с рецидивом ОЛЛ. БСВ пациентов исследуемой группы составила 93 ± 3 %, КЧР – $6,1 \pm 2,7$ %.

В группе пациентов со значением МОБ от $\geq 0,1$ до <1 % на 15-й день индукционной терапии ($n = 133$) констатировано 9 (6,77 %) рецидивов ОЛЛ. В ППР находились 128 (90,98 %) пациентов, при этом показатель БСВ в данной группе составил 91 ± 3 %, КЧР – $8,0 \pm 2,8$ %.

Среди пациентов со значением МОБ от ≥ 1 до <10 % на 15-й день индукционной терапии ($n = 105$) в ППР находились 80 (76,19 %) детей с ОЛЛ, зарегистрировано 19 (18,09 %) пациентов с рецидивом заболевания. БСВ пациентов исследуемой группы составила 75 ± 5 %, КЧР – $21,5 \pm 5,0$ %.

Наиболее низкий показатель БСВ (71 ± 6 %) и высокий показатель КЧР ($24,0 \pm 5,9$ %) отмечались в группе пациентов с МОБ ≥ 10 % на 15-й день индукционной терапии. В данную группу было включено 56 пациентов с ОЛЛ, из них 40 (71,43 %) детей находились в ППР, у 13 (23,21 %) пациентов наблюдался рецидив ОЛЛ (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Результаты лечения пациентов с ОЛЛ ($n = 517$) по протоколу ОЛЛ-МБ 2008 в зависимости от значения МОБ на 15-й день индукционной терапии

Table 2. Results of treatment of ALL patients ($n = 517$) according to the ALL-MB 2008 protocol depending on the MRD value on the 15th day of induction therapy

Значение МОБ на 15-й день терапии, %	К-во пациентов	ППР	Рецидивы	Номер линии	БСВ, %	$p_{\log\text{-rank}}$	Номер линии	КЧР, %	p_{Gray}
$<0,01$	122	117	2	1	97 ± 2	$<0,0001$	6	$2,0 \pm 1,4$	$<0,0001$
$\geq 0,01 - <0,1$	101	94	5	2	93 ± 3		7	$6,1 \pm 2,7$	
$\geq 0,1 - <1$	133	121	9	3	91 ± 3		8	$8,0 \pm 2,8$	
$\geq 1 - <10$	105	80	19	4	75 ± 5		9	$21,5 \pm 5,0$	
≥ 10	56	40	13	5	71 ± 6		10	$24,0 \pm 5,9$	

На рис. 2 представлены показатели БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ОЛЛ-МБ 2008 в зависимости от значения МОБ на 15-й день индукционной терапии.

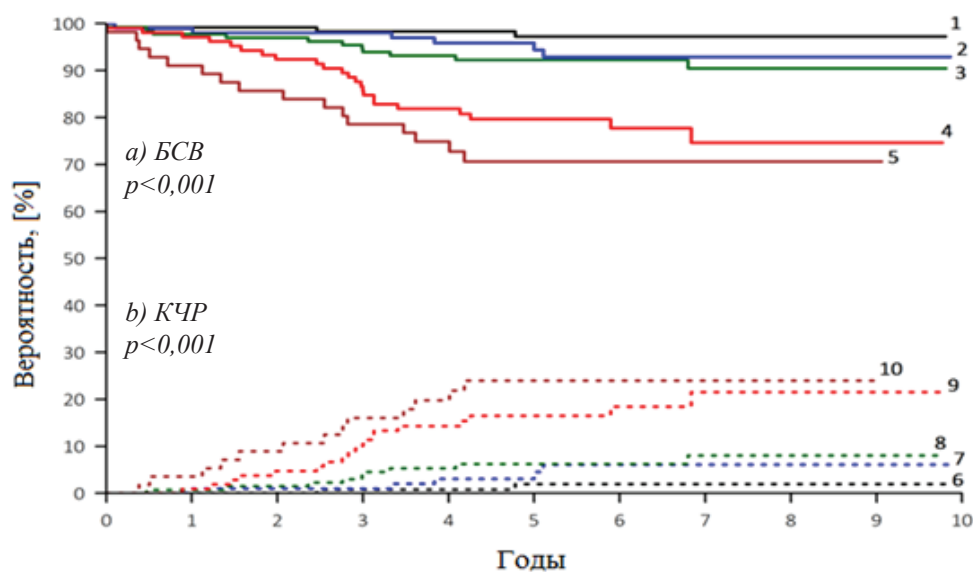


Рис. 2. БСВ (а) и КЧР (б) пациентов с ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-МБ 2008, в зависимости от значения МОБ на 15-й день индукционной терапии (номера линий приведены в табл. 2)

Fig. 2. Preexisting survival (a) and cumulative recurrence rate (b) of ALL patients receiving treatment according to the ALL-MB 2008 protocol depending on the MRD value on the 15th day of induction therapy

В группе пациентов со значением МОБ <0,01 % на 36-й день индукционной терапии ($n = 317$) в ППР находились 295 (93,10 %) детей, выявлено 12 (3,78 %) пациентов с рецидивом ОЛЛ. БСВ пациентов исследуемой группы составила 94 ± 2 %, КЧР – $4,6 \pm 1,3$ %. Среди пациентов ($n = 134$) со значением МОБ от $\geq 0,01$ до <0,1 % на 36-й день индукционной терапии 116 (86,57 %) находились в ППР, зарегистрировано 14 (10,45 %) детей с рецидивом ОЛЛ. БСВ пациентов исследуемой группы составила 85 ± 4 %, КЧР – $12,8 \pm 3,4$ %.

В группе пациентов ($n = 48$) со значением МОБ от $\geq 0,1$ до <1 % на 36-й день индукционной терапии выявлено 16 (33,33 %) детей с рецидивом ОЛЛ, в ППР находился 31 (64,58 %) пациент. БСВ пациентов данной группы составила 64 ± 7 %, КЧР – $34,1 \pm 7,1$ %.

Среди пациентов со значением МОБ от ≥ 1 до <10 % на 36-й день индукционной терапии ($n = 13$) в ППР находились 8 (61,54 %) детей с ОЛЛ, у 5 (38,46 %) детей зарегистрирован рецидив заболевания. БСВ пациентов исследуемой группы составила 52 ± 18 %, КЧР – $48,1 \pm 20,0$ %.

Наиболее низкий показатель БСВ (40 ± 22 %) и высокий показатель КЧР ($20,0 \pm 20,0$ %) констатированы у пациентов с МОБ ≥ 10 % на 36-й день индукционной терапии. В данную группу вошли 5 пациентов с ОЛЛ, из них 2 (40,0 %) детей находились в ППР, у 1 (20,0 %) пациента зарегистрирован рецидив ОЛЛ (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Результаты лечения пациентов с ОЛЛ ($n = 517$) по протоколу ОЛЛ-МБ 2008 в зависимости от значения МОБ на 36-й день индукционной терапии

Table 3. Results of treatment of ALL patients ($n = 517$) according to the ALL-MB 2008 protocol depending on the MRD value on the 36th day of induction therapy

Значение МОБ на 36-й день терапии, %	К-во пациентов	ППР	Рецидивы	Номер линии	БСВ, %	$p_{\log\text{-rank}}$	Номер линии	КЧР, %	p_{Gray}
<0,01	317	295	12	1	94 ± 2	<0,0001	6	$4,6 \pm 1,3$	<0,0001
$\geq 0,01$ –<0,1	134	116	14	2	85 ± 4		7	$12,8 \pm 3,4$	
$\geq 0,1$ –<1	48	31	16	3	64 ± 7		8	$34,1 \pm 7,1$	
≥ 1 –<10	13	8	5	4	52 ± 18		9	$48,1 \pm 20,0$	
≥ 10	5	2	1	5	40 ± 22		10	$20,0 \pm 20,0$	

На рис. 3 представлены показатели БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-МБ 2008 в зависимости от значения МОБ на 36-й день терапии.

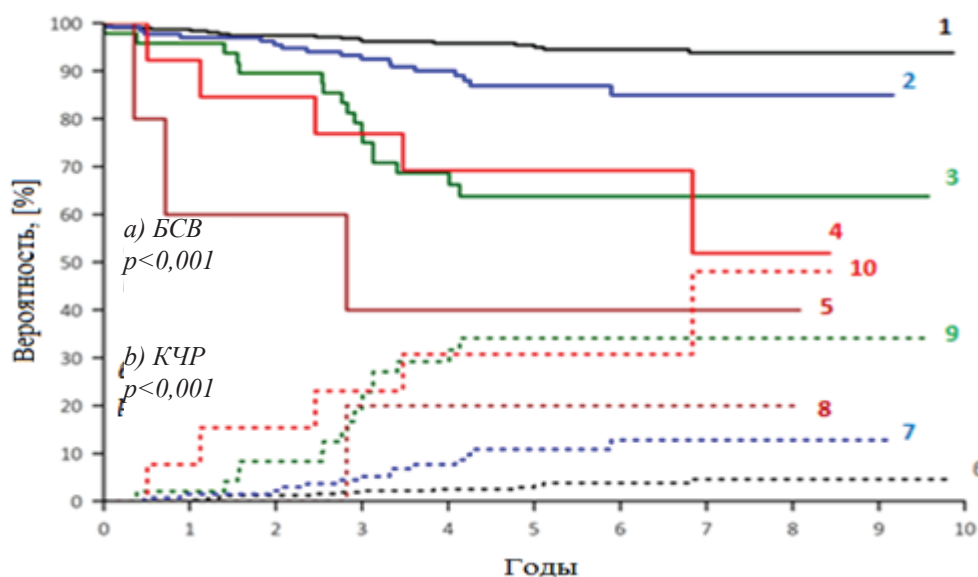


Рис. 3. БСВ (а) и КЧР (б) у пациентов с ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-МБ 2008, в зависимости от значения МОБ на 36-й день индукционной терапии (номера линий приведены в табл. 2)

Fig. 3. Event-free survival (a) and cumulative recurrence rate (b) of ALL patients receiving treatment according to the ALL-MB 2008 protocol depending on the MRD value on the 36th day of induction therapy

В группе 1 (пациенты со значением МОБ от $\geq 0,01$ до $< 0,1$ % на 15-й день терапии и отрицательным значением МОБ на 36-й день терапии ($n = 74$)) в ППР находились 68 (91,89 %) детей, зарегистрировано 4 (5,41 %) пациента с рецидивом ОЛЛ. БСВ пациентов исследуемой группы составила 93 ± 3 %, КЧР – $6,1 \pm 3,0$ %. У пациентов со значением МОБ от $\geq 0,01$ до $< 0,1$ % на 15-й день терапии и снижением исследуемого показателя на 36-й день терапии до $\geq 0,01$ % ($n = 27$) в ППР находились 26 (96,30 %) детей, зарегистрирован 1 (3,7 %) пациент с рецидивом ОЛЛ. БСВ составила 96 ± 4 %, КЧР – $4,3 \pm 4,3$ % (табл. 4).

Таблица 4. Результаты лечения пациентов с ОЛЛ группы 1 ($n = 101$) с МОБ от $\geq 0,01$ до $< 0,1$ % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии

Table 4. Treatment results of patients with ALL group 1 ($n = 101$) with MRD from ≥ 0.01 to < 0.1 % on the 15th day of therapy, depending on the status of immunophenotypic remission on the 36th day of induction therapy

Значение МОБ на 36-й день терапии, %	К-во пациентов	ППР	Рецидивы	БСВ, %	$p_{\log\text{-rank}}$	КЧР, %	p_{Gray}
$< 0,01$	74	68	4	93 ± 3	0,8081	$6,1 \pm 3,0$	0,9632
$\geq 0,01$	27	26	1	96 ± 4		$4,3 \pm 4,3$	

На рис. 4 представлены показатели БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ со значением МОБ от $\geq 0,01$ до $< 0,1$ % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии.

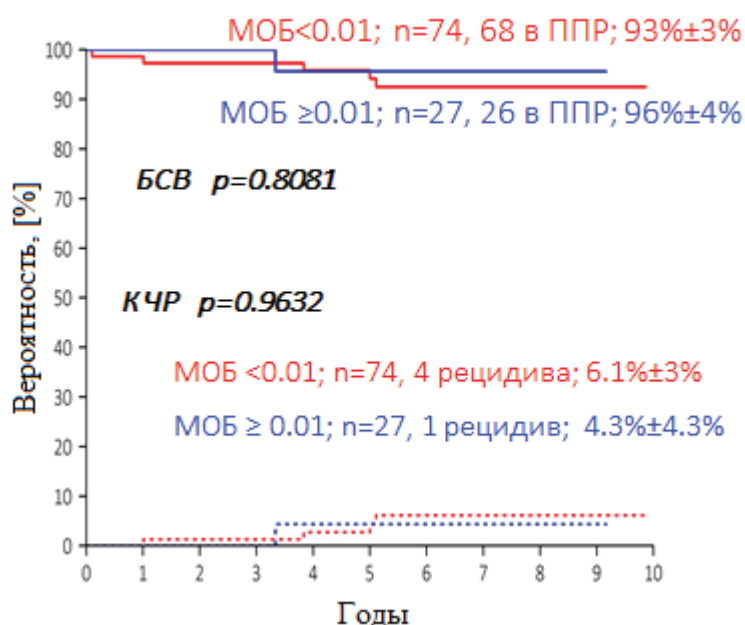


Рис. 4. БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ со значением МОБ от $\geq 0,01$ до $< 0,1$ % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии

Fig. 4. BSV and KCHR of ALL patients with the MRD value from ≥ 0.01 to < 0.1 % on the 15th day of therapy depending on the status of immunophenotypic remission on the 36th day of induction therapy

В группе 2 (пациенты со значением МОБ от $\geq 0,1$ до < 1 % на 15-й день индукционной терапии и отрицательным значением МОБ на 36-й день терапии ($n = 81$)) в ППР находились 76 (93,83 %) детей, зарегистрировано 3 (3,7 %) пациента с рецидивом заболевания. БСВ обследуемых составила 94 ± 3 %, КЧР – $5,0 \pm 3,1$ %. У пациентов со значением МОБ от $\geq 0,1$ до < 1 % на 15-й день терапии и снижением исследуемого показателя на 36-й день терапии до значения МОБ $\geq 0,01$ % ($n = 52$) в ППР находились 45 (86,54 %) детей, зарегистрировано 6 (11,54 %) пациентов с рецидивом заболевания. БСВ обследуемых составила 85 ± 5 %, КЧР – $12,6 \pm 4,9$ % (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Результаты лечения пациентов с ОЛЛ группы 2 ($n = 133$) с МОБ от $\geq 0,1$ до < 1 % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии

T a b l e 5. Results of treatment of ALL patients of group 2 ($n = 133$) with the MRD value from ≥ 0.1 to < 1 % on the 15th day of therapy depending on the status of immunophenotypic remission on the 36th day of induction therapy

Значение МОБ на 36-й день терапии, %	К-во пациентов	ППР	Рецидивы	БСВ, %	$p_{\log\text{-rank}}$	КЧР, %	p_{Gray}
$< 0,01$	81	76	3	94 ± 3	0,0575	$5,0 \pm 3,1$	0,055
$\geq 0,01$	52	45	6	85 ± 5		$12,6 \pm 4,9$	

На рис. 5 представлены показатели БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ со значением МОБ от $\geq 0,1$ до < 1 % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии.

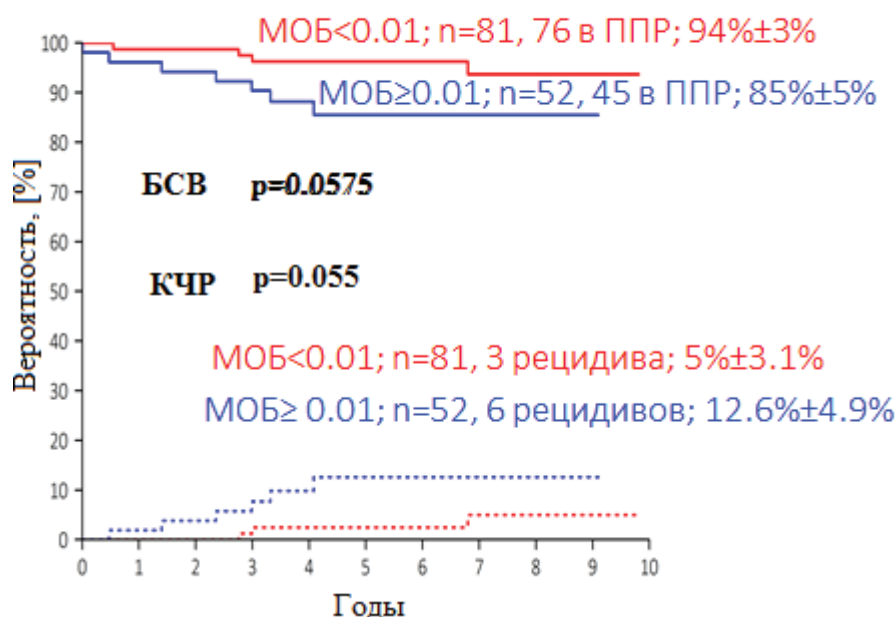


Рис. 5. БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ со значением МОБ от $\geq 0,1$ до < 1 % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии

Fig. 5. BSV and KCHR of ALL patients with the MRD value from ≥ 0.1 to < 1 % on the 15th day of therapy depending on the status of immunophenotypic remission on the 36th day of induction therapy

В группе 3 (пациенты с МОБ > 1 % на 15-й день терапии и отрицательным значением МОБ на 36-й день терапии ($n = 43$)) в ППР находились 37 (86,05 %) детей, констатировано 3 (6,98 %) рецидива ОЛЛ. БСВ пациентов исследуемой группы составила 88 ± 5 %, КЧР – $27,3 \pm 4,6$ %. У пациентов со значением МОБ ≥ 1 % на 15-й день терапии и снижением исследуемого показателя на 36-й день терапии до значения МОБ $\geq 0,01$ % ($n = 118$) в ППР находились 83 (70,34 %) ребенка, зарегистрировано 29 (24,58 %) детей с рецидивом заболевания. БСВ пациентов составила 68 ± 5 %, КЧР – $27,3 \pm 4,6$ % (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Результаты лечения пациентов с ОЛЛ в группе 3 ($n = 161$) с МОБ ≥ 1 % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии

T a b l e 6. Results of treatment of ALL patients of group 3 ($n = 161$) with the MRD value ≥ 1 % on the 15th day of therapy depending on the status of immunophenotypic remission on the 36th day of induction therapy

Значение МОБ на 36-й день терапии, %	К-во пациентов	ППР	Рецидивы	БСВ, %	$p_{\log\text{-rank}}$	КЧР, %	p_{Gray}
$< 0,01$	43	37	3	88 ± 5	0,0367	$7,0 \pm 3,9$	0,0186
$\geq 0,01$	118	83	29	68 ± 5		$27,3 \pm 4,6$	

На рис. 6 представлены показатели БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ со значением МОБ ≥ 1 % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии.

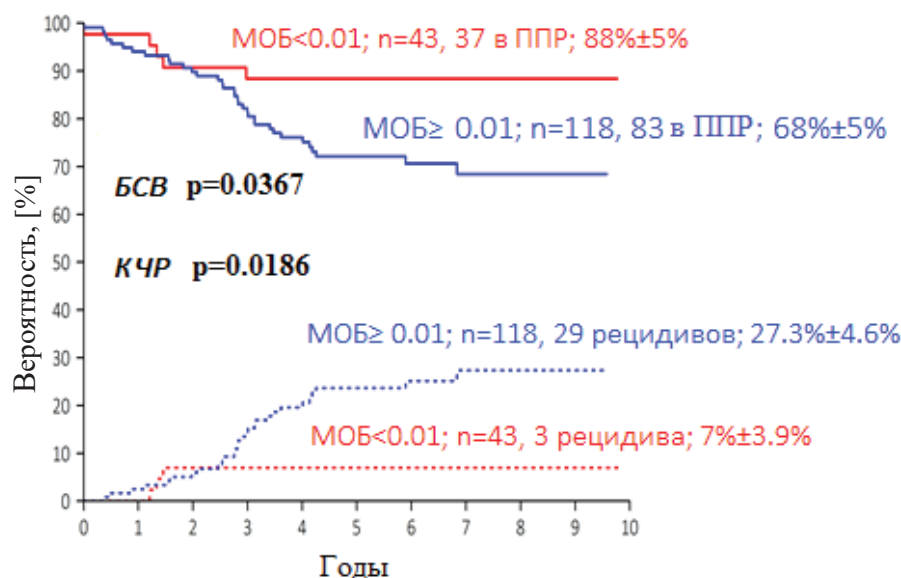


Рис. 6. БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ со значением МОБ ≥ 1 % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии

Fig. 6. BSV and KCHR of ALL patients with the MRD value ≥ 1 % on the 15th day of therapy, depending on the status of immunophenotypic remission on the 36th day of induction therapy

Обсуждение. Оценка показателей МОБ среди группы пациентов со значением МОБ от $\geq 0,01$ до $< 0,1$ % на 15-й день терапии показала отсутствие влияния статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день терапии на показатели БСВ и КЧР.

Для пациентов со значением МОБ от $\geq 0,01$ до $< 0,1$ % на 15-й день лечения и наличием иммунофенотипической ремиссии на 36-й день терапии БСВ составила 93 ± 3 %, КЧР – $6,1 \pm 3,0$ %. У пациентов со значением МОБ от $\geq 0,01$ до $< 0,1$ % на 15-й день лечения и отсутствием иммунофенотипической ремиссии к 36-му дню терапии БСВ составила 96 ± 4 %, КЧР – $4,3 \pm 4,3$ %. Статистически значимой разницы в показателях БСВ ($p = 0,8081$) и КЧР ($p = 0,9632$) у пациентов исследуемых групп не выявлено.

Таким образом, оценка показателей МОБ на 15-й день лечения, а также определение зависимости значений МОБ на 15-й день терапии и статуса иммунофенотипической ремиссии к окончанию индукционной терапии (36-й день терапии) позволили выделить группу пациентов с низким риском рецидива заболевания (LRG). Данную группу составили пациенты со следующими значениями МОБ на 15-й день терапии: $< 0,01$ %, $\geq 0,01$ – $< 0,1$ %.

Среди пациентов с низким риском рецидива заболевания ($n = 223$) в ППР находились 211 (94,62 %) детей, зарегистрировано 7 (3,14 %) пациентов с рецидивом ОЛЛ. БСВ пациентов исследуемой группы составила 95 ± 2 %, КЧР – $3,9 \pm 1,5$ %. Среди пациентов с показателем МОБ $> 0,1$ % на 15-й день терапии ($n = 294$) в ППР находился 241 (81,97 %) ребенок, зарегистрирован 41 (13,95 %) пациент с рецидивом заболевания. БСВ исследуемой группы пациентов составила 81 ± 3 %, КЧР – $15,8 \pm 2,4$ % (рис. 7).

Таким образом, пациенты LRG, имеющие пороговое значение МОБ $< 0,1$ % на 15-й день терапии, характеризуются статистически значимо более высокими показателями БСВ ($p < 0,001$) и более низкими показателями КЧР в сравнении с пациентами с МОБ $> 0,1$ % на 15-й день терапии ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ значений МОБ у пациентов группы LRG и у пациентов с МОБ $> 0,1$ % на 15-й день терапии показал статистически значимые различия в отношении показателей БСВ (95 % vs 81 %) и КЧР (3,9 % vs 15,8 %) (рис. 7).

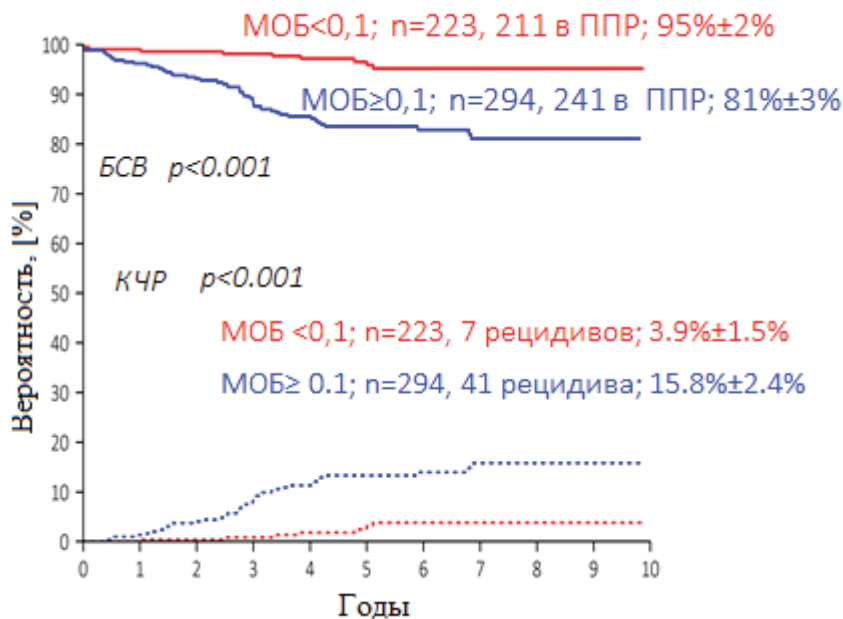


Рис. 7. БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-МВ 2008 в зависимости от значения МОБ на 15-й день индукционной терапии

Fig. 7. BSV and KChR of ALL patients who receive treatment according to the ALL-MV 2008 protocol depending on the MRD value on the 15th day of induction therapy

При анализе группы пациентов со значением МОБ $\geq 0,1$ % на 15-й день индукционной терапии выявлена зависимость показателей БСВ и КЧР от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день терапии. Так, у пациентов с МОБ $\geq 0,1$ % на 15-й день индукционной терапии и наличием иммунофенотипической ремиссии на 36-й день терапии статистически значимый показатель КЧР был более низким (КЧР – $6,1 \pm 2,7$ %), показатель БСВ – более высоким (91 ± 3 %), чем у пациентов исследуемой группы, которые не достигли иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии (КЧР – $23,3 \pm 3,7$ %, БСВ – 73 ± 4 %) (рис. 8).

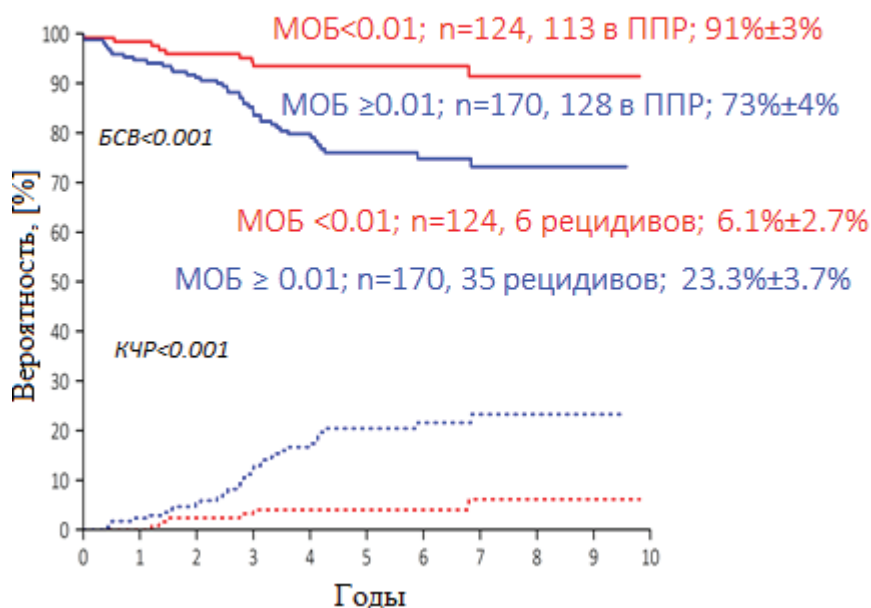


Рис. 8. БСВ и КЧР пациентов с ОЛЛ со значением МОБ от $\geq 0,1$ до < 1 % и МОБ ≥ 1 % на 15-й день терапии в зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии на 36-й день индукционной терапии

Fig. 8. BSV and KChR of ALL patients with the MRD value $\geq 0.1\% - < 1\%$ and $\geq 1\%$ on the 15th day of therapy depending on the status of immunophenotypic remission on the 36th day of induction therapy

Заключение. Таким образом, оценка зависимости значений МОБ на 15-й день терапии и статуса иммунофенотипической ремиссии к окончанию индукционной терапии (36-й день терапии) позволила выделить группу пациентов, которые характеризуются низким риском рецидива заболевания (пациенты со значением МОБ <0,1 % на 15-й день терапии), вне зависимости от статуса иммунофенотипической ремиссии к окончанию индукционной терапии.

Для пациентов с МОБ $\geq 0,1$ % на 15-й день терапии достижение иммунофенотипической ремиссии на 36-й день терапии определяет долгосрочную выживаемость и низкий риск рецидива заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. The childhood leukemia international consortium / C. Metayer [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2013. – Vol. 37, N 3. – P. 336–347. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.12.011>
2. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014 / E. Ward [et al.] // *CA: a Cancer J. Clin.* – 2014. – Vol. 64, N 2. – P. 83–103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>
3. Belson, M. Risk factors for acute leukemia in children: a review / M. Belson, B. Kingsley, A. Holmes // *Environ. Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115, N 1. – P. 138–145. <https://doi.org/10.1289/ehp.9023>
4. Cools, J. Improvements in the survival of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia / J. Cools // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97, N 5. – P. 635. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.068361>
5. Pui, C. H. Acute lymphoblastic leukemia / C.-H. Pui, W. E. Evans // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 9. – P. 605–615. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390907>
6. Cooper, S. L. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia / S. L. Cooper, P. A. Brown // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 62, N 1. – P. 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>
7. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia / F. Locatelli [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 120, N 14. – P. 2807–2816. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>
8. Lee, J. W. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia / J. W. Lee, B. Cho // *Korean J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 60, N 5. – P. 129–137. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.5.129>
9. Teachey, D. T. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia / D. T. Teachey, S. P. Hunger // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 162, N 5. – P. 606–620. <https://doi.org/10.1111/bjh.12442>
10. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia / G. Gaipa [et al.] // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2013. – Vol. 84, N 6. – P. 359–369. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21101>
11. 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) / K. R. Schultz [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, N 3. – P. 926–935. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-01-024729>
12. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia / M. Lauten [et al.] // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97, N 7. – P. 1048–1056. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.047613>
13. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90 / M. Schrappe [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 95, N 11. – P. 3310–3322.
14. Minimal residual disease in leukaemia patients / T. Szczeпаński [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2001. – Vol. 2, N 7. – P. 409–417.
15. Campana, D. Determination of minimal residual disease in leukaemia patients / D. Campana // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 121, N 6. – P. 823–838. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04393.x>
16. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies / J. J. van Dongen [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 125, N 26. – P. 3996–4009. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-580027>
17. Brüggemann, M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? / M. Brüggemann, T. Raff, M. Kneba // *Blood.* – 2012. – Vol. 120, N 23. – P. 4470–4481. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-379040>
18. Chatterjee, T. Minimal residual disease detection using flow cytometry: applications in acute leukemia / T. Chatterjee, R. S. Mallhi, S. Venkatesan // *Med. J. Armed Forces India.* – 2016. – Vol. 72, N 2. – P. 152–156. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.02.002>
19. Proposal for the standardization of flow cytometry protocols to detect minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia / M. R. V. Ikoma [et al.] // *Rev. Bras. de Hematol. Hemoter.* – 2015. – Vol. 37, N 6. – P. 406–413. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.07.012>
20. Campana, D. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia / D. Campana, C.-H. Pui // *Blood.* – 2017. – Vol. 129, N 4. – P. 1913–1918. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-725804>
21. Campana, D. Molecular determinants of treatment response in acute lymphoblastic leukemia / D. Campana // *Hematol. Am. Soc. of Hematol. Educ. Program.* – 2008. – Vol. 2008, N 1. – P. 366–373. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.366>
22. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study / M. J. Borowitz [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, N 12. – P. 5477–5485. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-132837>

23. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group / H. Cavé [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 9. – P. 591–598. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390904>
24. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood / J. J. van Dongen [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352, N 9142. – P. 1731–1738. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04058-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04058-6)
25. Level of minimal residual disease prior to haematopoietic stem cell transplantation predicts prognosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: a report of the Pre-BMT MRD Study Group / O. Krejci [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 32, N 8. – P. 849–851. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704241>
26. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group / P. Bader [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 377–384. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.6065>
27. UKALL 2003, a randomised trial investigating treatment intensification for children and young adults with minimal residual disease defined high risk acute lymphoblastic leukaemia / A. J. Vora [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 120, N 21. – P. 136.
28. 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 / V. Conter [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 115, N 16. – P. 3206–3214. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-248146>
29. Румянцев, А. Г. Результаты проспективных кооперированных исследований эффективности лечения рака у детей в России [Электронный ресурс] / А. Г. Румянцев // DOCPLAYER. – Режим доступа : <https://docplayer.ru/91149045-Rezultaty-prospektivnyh-kooperirovannyh-issledovaniy-effektivnosti-lecheniya-raka-u-detey-v-rossii.html>. – Дата доступа : 03.12.2018.

References

1. Metayer C., Milne E., Clavel J., Infante-Rivard C., Petridou E., Taylor M. [et al.]. The childhood leukemia international consortium. *Cancer Epidemiology*, 2013, vol. 37, no. 3, pp. 336–347. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.12.011>
2. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2014, vol. 64, no. 2, pp. 83–103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>
3. Belson M., Kingsley B., Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*, 2007, vol. 115, no. 1, pp. 138–145. <https://doi.org/10.1289/ehp.9023>
4. Cools J. Improvements in the survival of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2012, vol. 97, no. 5, pp. 635. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.068361>
5. Pui C.-H., Evans W. E. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 1998, vol. 339, no. 9, pp. 605–615. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390907>
6. Cooper S. L., Brown P. A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 2015, vol. 62, no. 1, pp. 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>
7. Locatelli F., Schrappe M., Bernardo M. E., Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2012, vol. 120, no. 14, pp. 2807–2816. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>
8. Lee J. W., Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean Journal of Pediatrics*, 2017, vol. 60, no. 5, pp. 129–137. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.5.129>
9. Teachey D. T., Hunger S. P. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2013, vol. 162, no. 5, pp. 606–620. <https://doi.org/10.1111/bjh.12442>
10. Gaipa G., Basso G., Biondi A., Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry Part B Clinical Cytometry*, 2013, vol. 84, no. 6, pp. 359–369. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21101>
11. Schultz K. R., Pullen D. J., Sather H. N., Shuster J. J., Devidas M., Borowitz M. J. [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, vol. 109, no. 3, pp. 926–935. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-01-024729>
12. Lauten M., Möricke A., Beier R., Zimmermann M., Stanulla M., Meissner B. [et al.]. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*, 2012, vol. 97, no. 7, pp. 1048–1056. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.047613>
13. Schrappe M., Reiter A., Ludwig W. D., Harbott J., Zimmermann M., Hiddemann W. [et al.]. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*, 2000, vol. 95, no. 11, pp. 3310–3322.
14. Szczepański T., Orfão A., van der Velden V. H., San Miguel J. F., van Dongen J. J. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncology*, 2001, vol. 2, no. 7, pp. 409–417.
15. Campana D. Determination of minimal residual disease in leukaemia patients. *British Journal of Haematology*, 2003, vol. 121, no. 6, pp. 823–838. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04393.x>
16. van Dongen J. J., van der Velden V. H., Brüggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*, 2015, vol. 125, no. 26, pp. 3996–4009. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-580027>
17. Brüggemann M., Raff T., Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood*, 2012, vol. 120, no. 23, pp. 4470–4481. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-379040>

18. Chatterjee T., Mallhi R. S., Venkatesan S. Minimal residual disease detection using flow cytometry: applications in acute leukemia. *Medical Journal Armed Forces India*, 2016, vol. 72, no. 2, pp. 152–156. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.02.002>
19. Ikoma M. R.V., Beltrame M. P., Ferreira S. I., Souto E. X., Malvezzi M., Yamamoto M. Proposal for the standardization of flow cytometry protocols to detect minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2015, vol. 37, no. 6, pp. 406–413. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.07.012>
20. Campana D., Pui C.-H. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2017, vol. 129, no. 4, pp. 1913–1918. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-725804>
21. Campana D. Molecular determinants of treatment response in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2008, no. 1, pp. 366–373. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1>
22. Borowitz M. J., Devidas M., Hunger S. P., Bowman W. P., Carroll A. J., Carroll W. L. [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, vol. 111, no. 12, pp. 5477–5485. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-132837>
23. Cavé H., van der Werff ten Bosch J., Suci S., Guidal C., Waterkeyn C., Otten J. [et al.]. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group. *New England Journal of Medicine*, 1998, vol. 339, no. 9, pp. 591–598. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390904>
24. Van Dongen J. J., Seriu T., Panzer-Grümayer E. R., Biondi A., Pongers-Willems M. J., Corral L. [et al.]. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*, 1998, vol. 352, no. 9142, pp. 1731–1738. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04058-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04058-6)
25. Krejci O., van der Velden V. H., Bader P., Kreyenberg H., Goulden N., Hancock J. [et al.]. Level of minimal residual disease prior to haematopoietic stem cell transplantation predicts prognosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: a report of the Pre-BMT MRD Study Group. *Bone Marrow Transplantation*, 2003, vol. 32, no. 8, pp. 849–851. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704241>
26. Bader P., Kreyenberg H., Henze G. H., Eckert C., Reising M., Willasch A. [et al.]. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no. 3, pp. 377–384. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.6065>
27. Vora A. J., Goulden N., Mitchell C. D., Hough R., Rowntree C., Richards S. M. UKALL 2003, a randomised trial investigating treatment intensification for children and young adults with minimal residual disease defined high risk acute lymphoblastic leukaemia. *Blood*, 2012, vol. 120, no. 21, pp. 136–136.
28. Conter V., Bartram C. R., Valsecchi M. G., 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, vol. 115, no. 16, pp. 3206–3214. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-248146>
29. Rummyantsev A. G. *Results of prospective cooperative studies of the effectiveness of cancer treatment in children in Russia*. Available at: <https://docplayer.ru/91149045-Rezultaty-prospektivnyh-kooperirovannyh-issledovaniy-effektivnosti-lecheniya-raka-u-detey-v-rossii.html> (accessed 7 February 2011) (in Russian).

Информация об авторах

Столярова Елена Александровна – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: EA.Stolyarova@yandex.ru

Мигаль Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: migaldanuta1@yandex.ru

Белевцев Михаил Владимирович – канд. биол. наук, доцент, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: belevtsev@mail.ru

Мовчан Людмила Викторовна – канд. биол. наук, врач-иммунолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: movchan-1@mail.ru

Information about the authors

Elena A. Stolyarova – Hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: EA.Stolyarova@yandex.ru

Nataliya V. Migal – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: migaldanuta1@yandex.ru

Mikhail V. Belevtsev – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Deputy Director. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus).

Ludmila V. Movchan – Ph. D. (Biol.), Immunologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus).

Oleg I. Budanov – Medical statistic. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: budanov@oncology.by

Буданов Олег Иванович – мед. статистик. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: budanov@oncology.by

Попов Александр Михайлович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ул. Саморы Машела, 1, 117997, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: uralcytometry@gmail.com

Фечина Лариса Геннадьевна – канд. мед. наук, руководитель отдела, заместитель глав. врача. Областная детская клиническая больница № 1 (ул. С. Дерябиной, 32, 620149, г. Екатеринбург, Российская Федерация). E-mail: childrens_oncology@mail.ru

Алейникова Ольга Витальевна – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: aleinikova2004@mail.ru

Aleksandr M. Popov – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev (1, Zamora Machel Str., 117997, Moscow, Russian Federation). E-mail: uralcytometry@gmail.com

Larisa G. Fechina – Ph. D. (Med.), Head of the Department, Deputy Chief Doctor. Regional Children's Clinical Hospital no. 1 (32, Serafima Deryabina Str., 620149, Yekaterinburg, Russian Federation). E-mail: childrens_oncology@mail.ru

Olga V. Aleinikova – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: aleinikova2004@mail.ru