

# Роль минимальной остаточной болезни в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей

Ю.С. Коркина<sup>✉1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** За последние 50 лет произошел значительный прогресс в понимании природы острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, разработаны эффективные схемы химиотерапии, появились новые методы диагностики и оценки результатов лечения. Так, определение минимальной остаточной болезни (МОБ) стало важнейшим фактором стратификации пациентов для выбора риск-адаптированного лечения в протоколе ALL IC-BFM 2009.

**Цель.** Оценить результаты выживаемости детей с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2009.

**Материалы и методы.** В исследовании оценки эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 приняли участие 136 человек: 69 мальчиков и 67 девочек (соотношение 1,03:1). Медиана возраста – 4 года и 10 мес. Период наблюдения – с 26.01.2010 по 06.11.2022.

**Результаты.** Достигнуты высокие показатели благоприятного исхода у детей с впервые диагностированным ОЛЛ: общая выживаемость (ОВ) составляет 91,2%, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 82,4%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 88,6%. Наилучшие показатели получены среди больных стандартной группы риска: ОВ, БСВ и БРВ достигают 96,6%. В средней группе риска: ОВ – 96,2%, БСВ – 84,8% и БРВ – 88,3%. Хуже результаты выживаемости отмечены в высокой группе риска, где ОВ – 76,9%, БСВ – 65,4% и БРВ – 80,7%. Анализ исхода заболевания в зависимости от иммуноподварианта ОЛЛ выявил статистически незначимую разницу в показателях выживаемости (для В-линейного иммунологического подварианта: ОВ – 92,4%, БСВ – 83,1% и БРВ – 89,5%, для Т-линейного: ОВ – 83,3%, БСВ – 77,8% и БРВ – 83,3%), что определяет тенденцию к улучшению прогноза у детей с Т-ОЛЛ за счет оптимизации стратификации больных, основанной на показателях МОБ, и проведения им оптимальной ветви протокола лечения.

**Заключение.** Полученные данные о выживаемости пациентов с ОЛЛ подтверждают высокую эффективность лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009. Именно уровень МОБ на 15-й день позволяет провести стратификацию пациентов для выбора оптимальной риск-адаптированной терапии.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, дети, минимальная остаточная болезнь, эффективность, выживаемость, ALL IC-BFM 2009

**Для цитирования:** Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Роль минимальной остаточной болезни в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Современная Онкология. 2023;25(1):73–77. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202154

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## ORIGINAL ARTICLE

# The role of minimal residual disease in therapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective cohort study

Yulia S. Korkina<sup>✉1</sup>, Timur T. Valiev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** During last 50 years there was a significant progress in understanding the nature of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). There were developed effective chemoradiotherapy regimens, new methods of diagnosis and emerged evaluation of treatment results. Determination of minimal residual disease (MRD) has become the most important factor in the patient's stratification for risk-adapted treatment in the ALL IC-BFM 2009.

**Aim.** To evaluate the survival rates of children with ALL according to the ALL IC-BFM 2009 protocol.

**Materials and methods.** There were 136 people in the study of evaluating the effectiveness of therapy according to the ALL IC-BFM 2009 protocol: 69 boys and 67 girls (ratio 1.03:1). The median age is 4 years and 10 months. The observation period is from 26.01.2010 to 06.11.2022.

**Results.** High survival rates of children with newly diagnosed ALL are achieved: overall survival (OS) is 91.2%, event-free (EFS) – 82.4%, relapse-free (RFS) – 88.6%. The best results are among patients of the standard risk group: OS, EFS and RFS reach 96.6%. In the intermediate group OS – 96.2%, EFS – 84.8% and RFS – 88.3%. Worse results of survival are in the high risk group: OS – 76.9%, EFS – 65.4% and RFS – 80.7%. Outcome analysis depending on the linear reveals a statistically insignificant difference in survival rates (for B-ALL OS – 92.4%, EFS – 83.1% and RFS – 89.5%, for T-ALL OS – 83.3%, EFS – 77.8% and RFS – 83.3%). It determines the tendency of improving the prognosis of pediatric T-ALL by optimizing the stratification of patients based on the indicators of MRD and the best direction of protocol.

**Conclusion.** Results of survival rates of patients with ALL confirm high effectiveness of treatment according to the ALL IC-BFM 2009 protocol. MRD level on day 15 makes it possible to stratify patients and choose the optimal risk-adapted therapy.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, children, minimal residual disease, effectiveness, survival, ALL IC-BFM 2009

**For citation:** Korkina YuS, Valiev TT. The role of minimal residual disease in therapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective cohort study. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):73–77. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202154

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Коркина Юлия Сергеевна** – аспирант каф. детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8482-1863

**Валиев Тимур Теймуразович** – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

✉ **Yulia S. Korkina** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8482-1863

**Timur T. Valiev** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Несмотря на то что острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самым распространенным злокачественным заболеванием у детей и вносит вклад в показатели смертности у лиц до 18 лет, современные протоколы противоопухолевого лечения позволяют получить многолетнюю выживаемость более чем у 90% больных. Высокие результаты излечения пациентов стали возможны благодаря как оптимизации химиолучевого лечения, активному использованию таргетных препаратов, появлению дополнительных данных о генетических основах лейкозогенеза, так и внедрению новых способов оценки эффективности лечения [1].

К В-линейному иммунологическому подварианту ОЛЛ (В-ОЛЛ) относится 85% случаев ОЛЛ, к Т-линейному (Т-ОЛЛ) – до 15%. Новые данные о молекулярных и генетических особенностях опухолевых бластов позволяют выделять все новые молекулярно-биологические подтипы ОЛЛ. Так, в 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения определен лейкоз из ранних предшественников Т-клеток (ЕТР-ОЛЛ, early T-cell precursor) как отдельный вариант Т-ОЛЛ [2, 3].

Этиология ОЛЛ остается неизвестной, однако существуют данные о генетической предрасположенности при наличии редких конституциональных синдромов (синдром Дауна, атаксия-телеангиэктазия), у людей с синдромом семейного рака (синдром Ли-Фраумени), при наличии полиморфизмов некодирующей ДНК или мутаций в гене *TP53*, гиподиплоидном наборе хромосом, ETV6-перестройках, которые обуславливают повышенный риск спорадического возникновения ОЛЛ [4].

При В-ОЛЛ наиболее распространенными генетическими перестройками, имеющими прогностическое значение, являются гипердиплоидный набор хромосом, встречающийся в 25% случаев,  $t(12;21)(p13;q22)$  также в 25%,  $t(1;19)(q23;p13)$  в 5%, транслокации с участием гена *MLL* в 5% и  $t(9;22)(q34;q11)$  в 3%. Гиподиплоидный набор хромосом встречается только в 1% случаев. Некоторые генетические aberrации ассоциированы с показателями выживаемости больных, например, среди пациентов с ETV6-RUNX1 –  $t(12;21)(p13;q22)$  – и с гипердиплоидным набором показатели общей выживаемости (ОВ) достигают 93% при использовании менее интенсивных схем лечения и достижении раннего ответа на терапию индукции ремиссии [5]. У больных с гиподиплоидным набором хромосом, который является предиктором крайне плохого ответа на терапию, с неблагоприятным исходом заболевания, показатели ОВ составляют лишь 64% [5]. Полногеномный анализ при помощи секвенирования транскриптома позволил определить дополнительные подтипы генетических перестроек, такие как ETV6-RUNX1-подобные или BCR-ABL1-подобные мутации, которые невозможно было ранее идентифицировать при стандартном цитогенетическом анализе [4].

Т-ОЛЛ у детей в большинстве случаев (90%) связан с мутациями энхансеров *TAL1*, *TAL2*, *TLX1*, *TLX*, *HOXA*, *LMO1/LMO2*, *LMO2/LYL1* или *NKX2-1*, а также *NOTCH1*, делецией локусов супрессоров опухолей *CDKN2A/CDKN2B*, *CDKN1B*, *RB1* или *CCND3* и нарушением дополнительных регуляторов транскрипции *MYB*, *LEF1* и *BCL11B*. Несмотря на то что всесторонние цитогенетические и молекулярные исследования дополнили данные об особенностях злокачественных клеток при Т-ОЛЛ, изученные мутации в настоящее время не являются риск-стратифицирующими и не определяют подходы в лечении больных [1, 2, 6–8].

Помимо появления новых цитогенетических данных об ОЛЛ у детей ключевым методом в оценке эффективности терапии является минимальная остаточная болезнь (МОБ) – популяция бластных клеток, которая находится за пределами светооптического уровня диагностики и оценивается методами проточной цитофлуориметрии и/или полимеразной цепной реакции – ПЦР (табл. 1). Оценка уровня МОБ в фиксированные дни лечения является общепринятым современным критерием стратификации на группы риска [9, 10].

Таблица 1. Основные характеристики методов определения МОБ (проточная цитометрия, ПЦР)		
Table 1. Main characteristics of methods for minimal residual disease measurement (flow cytometry, polymerase chain reaction)		
Характеристика	Проточная цитометрия	ПЦР
Объект исследования	Бластные клетки с aberrантным иммунофенотипом	Опухольспецифический транскрипт, реаранжировки генов Ig и Т-клеточного рецептора
Чувствительность	$10^3$ – $10^5$	$10^4$ – $10^6$
Преимущества	1. Возможность применения в большинстве случаев 2. Быстрота выполнения 3. Возможность получения дополнительных данных о злокачественной или доброкачественной популяции клеток	1. Наиболее высокая чувствительность 2. Стабильность ДНК 3. Достигнут высокий уровень стандартизации 4. Большое количество опубликованных данных, на которые можно опираться в выборе тактики лечения
Недостатки	1. На результат может повлиять увеличение пула клеток-предшественников в процессе регенерации, низкая клеточность исследуемых образцов во время/после индукции, изменения иммунофенотипа 2. Ограниченная чувствительность при использовании 3–4-цветного аппарата	1. Длительность выполнения 2. Дороговизна исследования 3. На результат может повлиять феномен клональной эволюции

Таблица 2. Показатели выживаемости у детей с ОЛЛ, получивших лечение по протоколам ведущих международных групп				
Table 2. Survival rates in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated according to the protocols of leading international groups				
Протокол	Возраст, лет	Достижение полной ремиссии, %	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %
AIEOP BFM ALL 2000	1–17	97,8	90,3–90,5	80,8–83,9
COG AALL0331	1–9	98,0	95,5	88,9
DFCI ALL Consortium Protocol 05-001	1–18	95,5	91,0	85,0
DCOG ALL10	1–18	98,0	91,9	87,0
SJCRH Total XVI	0–18	98,7	94,1	88,2
ALL IC-BFM 2002	1–18	97,0	90,4	82,5

Все международные программы лечения сформированы на основании предшествующего опыта, данные о котором могут быть получены только при регулярном подведении итогов терапевтических протоколов. В табл. 2 отображены показатели ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ), а также частота достижения полной ремиссии среди детей, получавших химиотерапию по современным программам ведущих международных групп [8, 11].

В НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2010 г. для лечения детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ используется протокол ALL IC-BFM 2009. Основное отличие данной программы от предшествующей версии протокола – определение МОБ на 15-й день терапии как ключевого фактора стратификации пациентов и новая стратифицирующая генетическая аномалия (гиподиплоидный набор хромосом), а для снижения токсичности исключен этап лучевой терапии у пациентов с В-ОЛЛ высокой группы риска, стратифицированных в нее только на основании ответа на 8-й день, и с Т-ОЛЛ при инициальном лейкоцитозе менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  без поражения центральной нервной системы.

В исследовании оценки эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 приняли участие 136 человек: 69 мальчиков и 67 девочек (соотношение 1,03:1). Медиана возраста – 4 года и 10 мес. Чаще всего в дебюте заболевания отмечались лихорадка – у 105 (77,2%) детей, гепато- и спленомегалия – у 98 (72,1%) и 67 (49,3%) пациентов соответственно, периферическая лимфаденопатия – у 65 (47,8%), геморрагический синдром – у 77 (56,6%) больных. Инициальный лейкоцитоз выше  $20 \times 10^9/\text{л}$ , являющийся пороговым значением для стратификации пациентов в среднюю группу риска, отмечен у 86 (63,2%) детей. Выраженная анемия при значении гемоглобина менее 8,0 г/дл обращала на себя внимание только у 1/3 наблюдаемых пациентов. У преобладающего большинства детей – 123 (90,4%) – отмечался бластоз периферической крови. Первичное поражение центральной нервной системы зафиксировано только у 1 (0,74%) пациента.

В исследуемой группе у 118 (86,8%) детей диагностирован В-линейный иммунологический подвариант: про-В – у 5 (3,7%), пре-пре-В – у 112 (82,4%), пре-В – у 1 (0,7%) человека и Т-линейный – у 18 (13,2%), про-Т – у 1 (0,7%) и пре-Т – у 17 (12,5%) больных. Гипердиплоидный набор хромосом и транслокация t(12;21)(p13;q22) наиболее часто встречались среди исследуемых случаев ОЛЛ – у 15 (25,9%) и 11 (19,0%) больных соответственно; цитогенетическое исследование проводилось 58 (42,6%) пациентам. По результатам стратификации к 33-му дню в стандартную группу риска отнесены 29 (21,3%) человек, в среднюю – 79 (58,1%) и высокую – 26 (19,1%); 2 (1,5%) не стратифицированы из-за смерти в связи с панкреонекрозом до 33-го дня и с подтвержденным рефрактерным течением ОЛЛ.

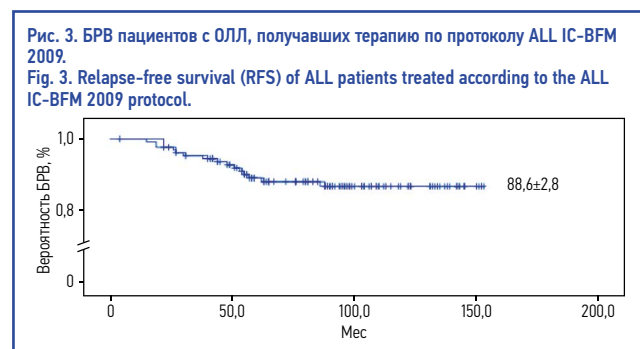
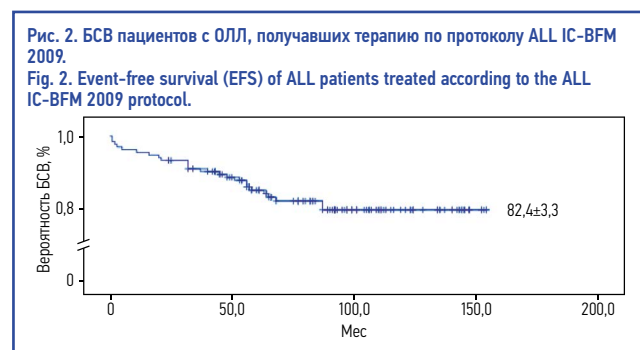
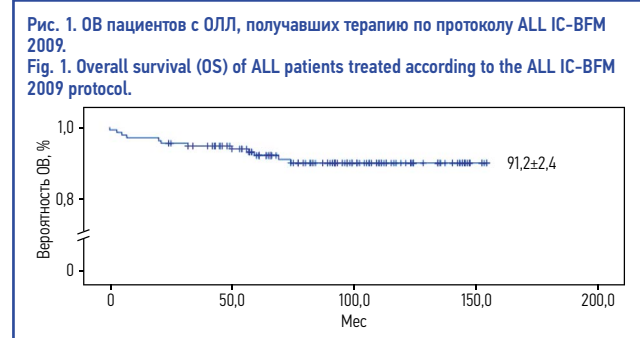
При оценке эффективности терапии на 8-й день фазы индукции ремиссии по данным абсолютного количества бластов периферической крови у 124 (91,2%) детей получен «хороший» ответ. На 15-й день ответ M1 (менее 5% бластов в костном мозге) зафиксирован у 105 (77,2%) больных, M2 (5–25% бластов в костном мозге) – у 24 (17,6%) и M3 (более 25%) – у 7 (5,2%). Однако, несмотря на достижение морфологической ремиссии у большинства пациентов, МОБ-позитивный статус (количество бластов в костном мозге, определенное методом проточной цитофлуориметрии, более 0,01%) сохранялся у 120 (89,6%) человек, т.е. отсутствовала иммунологическая ремиссия. Полученные данные по МОБ стали решающими в стратификации пациентов по группам риска и выборе дальнейшей тактики лечения на 15-й день фазы индукции ремиссии.

На 33-й день ответ M1 зафиксирован у 133 (98,5%) больных, и у 2 (1,5%) пациентов – M2 и M3. Иммунологическая ремиссия (МОБ-негативный статус) выявлена у 80 (59,3%) детей, МОБ-позитивный статус сохранялся у 55 (40,7%) пациентов.

Принимая во внимание результаты анализа ответа на терапию, можно сделать вывод, что достижение клинико-гематологической и морфологической ремиссии не всегда сопряжено с иммунологической. Эти данные определяют МОБ как основной критерий выбора риск-адаптированной терапии для достижения высоких результатов выживаемости.

Для всех 136 пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009, ОВ составила  $91,2 \pm 2,4\%$  при медиане наблюдения  $92 \pm 3,3$  мес (рис. 1). Двенадцать случаев завершились летальным исходом в связи с неудачей в лечении рецидива заболевания (7 человек), вторых опухолей – 1 (0,74%) ребенок с острым миелоидным лейкозом и 1 (0,74%) с глиобластомой, а также из-за развившейся токсичности во время терапии впервые установленного ОЛЛ – 3 (2,2%) пациента.

БСВ составила  $82,4 \pm 3,3\%$  при медиане наблюдения  $87 \pm 3,4$  мес (рис. 2). К 24 (17,6%) событиям отнесено 15 (11,0%) рецидивов, 2 (1,5%) случая ОЛЛ с МОБ-позитивным статусом на протяжении всей программной терапии, 3 (2,2%) летальных исхода из-за инфекционных осложнений и панкреонекроза, 3 (2,2%) вторых опухоли (острый миелоидный лейкоз,



глиобластома и ОЛЛ) и 1 случай кардиотоксичности 3-й степени, в связи с которой пациент исключен из протокола.

Безрецидивная выживаемость (БРВ), проанализированная среди детей с МОБ-негативным статусом (132 человека; 97,1%), составила  $88,6 \pm 2,8\%$  при медиане наблюдения  $89 \pm 3,3$  мес (рис. 3). Рецидивы ОЛЛ выявлены у 15 (11,4%) больных, 7 (5,3%) из которых завершились прогрессией заболевания и летальным исходом.

При сравнении показателей выживаемости в разных группах риска наиболее высокие результаты получены у 29 (21,6%) пациентов стандартной группы: ОВ, БСВ и БРВ составили  $96,6 \pm 3,4\%$  при медиане наблюдения  $90 \pm 5,8$ ,  $90 \pm 5,9$  и  $88 \pm 5,8$  мес соответственно. Для детей средней группы: ОВ –  $96,2 \pm 2,2\%$  при медиане наблюдения  $93,0 \pm 4,1$  мес, БСВ –  $84,8 \pm 4,17\%$  при медиане наблюдения  $91 \pm 4,4$  мес, БРВ –  $88,3 \pm 3,7\%$  при медиане наблюдения  $92 \pm 4,3$  мес. Наиболее низкие показатели выживаемости получены в группе высокого риска развития рецидива (26 больных; 19,4%): ОВ –  $76,9 \pm 7,9\%$  при медиане наблюдения  $76 \pm 8,4$  мес, БСВ –  $65,4 \pm 9,5\%$  при медиане наблюдения  $65 \pm 8,3$  мес, БРВ –  $80,7 \pm 7,9\%$  при медиане наблюдения  $66 \pm 8,1$  мес (рис. 4–6).

Анализ выживаемости в зависимости от иммунологического подварианта показал: несмотря на то что результаты исхода заболевания среди пациентов с В-ОЛЛ (ОВ –  $92,4 \pm 2,4\%$ , БСВ –  $83,1 \pm 3,5\%$  и БРВ –  $89,5 \pm 2,9\%$  при медиане наблюдения  $92 \pm 3,5$ ,  $83 \pm 3,6$  и  $84 \pm 3,4$  мес соответственно) оказались выше, чем при Т-ОЛЛ (ОВ –  $83,3 \pm 9,0\%$ , БСВ –  $77,8 \pm 10,1\%$  и БРВ –  $83,3 \pm 9,0\%$  при медиане наблюдения  $105 \pm 9,6$ ,  $105 \pm 10,3$  и  $105 \pm 10,2$  мес соответственно), статистически достоверной разницы в показателях не получено (рис. 7–9).

Рис. 4. ОВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – стандартная группа, 2 – средняя группа, 3 – высокая группа риска).  
Fig. 4. OS of ALL patients depending on the risk group treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol (1 – standard-risk group; 2 – moderate-risk group; 3 – high-risk group).

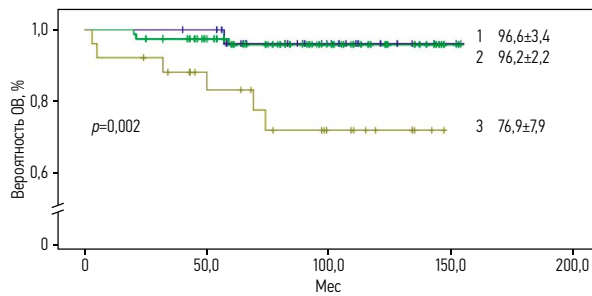


Рис. 5. БСВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – стандартная группа, 2 – средняя группа, 3 – высокая группа риска).  
Fig. 5. EFS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the risk group (1 – standard-risk group; 2 – moderate-risk group; 3 – high-risk group).

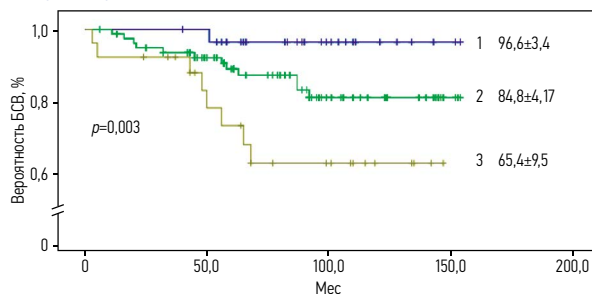
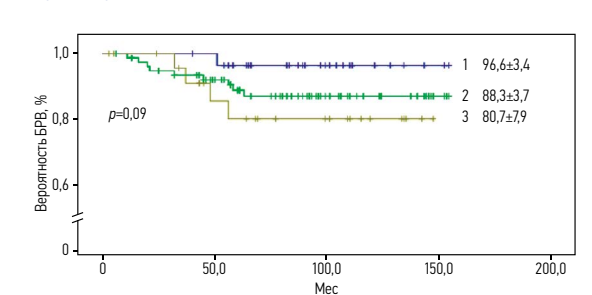


Рис. 6. БРВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – стандартная группа, 2 – средняя группа, 3 – высокая группа риска).  
Fig. 6. RFS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the risk group (1 – standard-risk group; 2 – moderate-risk group; 3 – high-risk group).



Таким образом, полученные данные о выживаемости пациентов с ОЛЛ подтверждают высокую эффективность лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009, которая основана на проведении риск-адаптированной терапии. Именно уровень МОБ на 15-й день позволяет провести оптимальную стратификацию пациентов для выбора наилучшей тактики лечения, дополняя данные о наличии или отсутствии иммунологической ремиссии, а также о необходимости проведения интенсификации химиотерапии для пациентов высокой группы риска и снижения интенсивности лечения для больных стандартной и средней. Отсутствие достоверной статистической разницы между показателями выживаемости больных В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ определяет тенденцию к улучшению прогноза у детей с Т-линейным иммуноподвариантом за счет оптимизации стратификации данных больных, основанной на показателях МОБ, и проведению им оптимального лечения.

Рис. 7. ОВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от иммуноподварианта, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – ОВ для В-ОЛЛ, 2 – ОВ для Т-ОЛЛ).  
Fig. 7. OS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the immune subtype (1 – OS for B-ALL; 2 – OS for T-ALL).

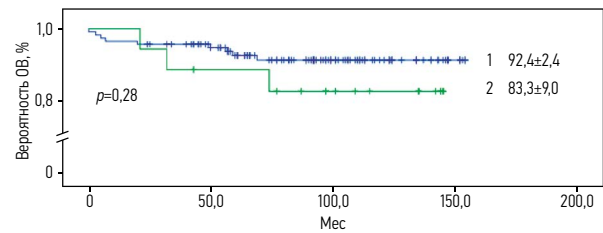


Рис. 8. БСВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – БСВ для В-ОЛЛ, 2 – БСВ для Т-ОЛЛ).  
Fig. 8. EFS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the risk group (1 – EFS for B-ALL; 2 – EFS for T-ALL).

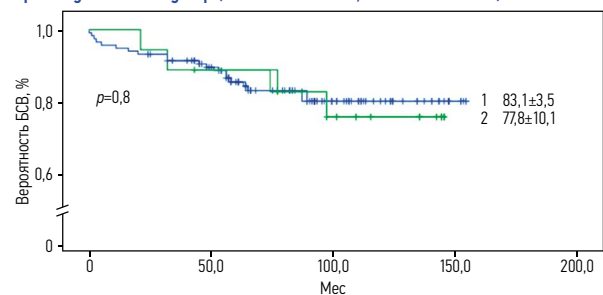
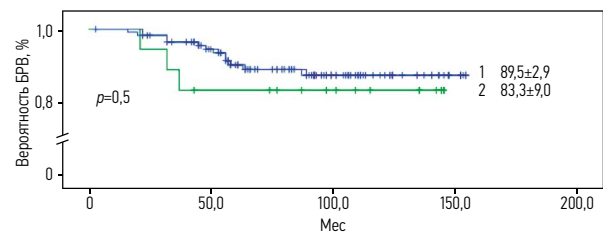


Рис. 9. БРВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от группы риска, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 (1 – БРВ для В-ОЛЛ, 2 – БРВ для Т-ОЛЛ).  
Fig. 9. RFS of ALL patients treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol depending on the risk group (1 – RFS for B-ALL; 2 – RFS for T-ALL).



**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ю.С. Коркина – разработка дизайна статьи, сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание резюме, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи; Т.Т. Валиев – разработка дизайна статьи, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. YuS Korkina – article design development, data collection, review of publications on the topic of the article, data analysis, composing a resume, writing the text of the article, final approval of the article; TT Valiev – article design development, data analysis, writing the text of the article, scientific edition of the article, final approval of the article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

**Consent for publication.** The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №1 от 18 января 2022 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №1 dated 18.01.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):975-83. DOI:10.1200/JCO.2016.70.7836
2. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):47-60. DOI:10.1016/j.pcl.2014.09.004
3. Детская онкология. Национальное руководство под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Изд. Группа РОНЦ, 2012 [Detskaja onkologija. Natsionalnoie rukovodstvo pod red. MD Alieva, VG Poliakova, GL Mentkevicha, SA Maiakovoi. Moscow: Izd. Gruppy RONC, 2012 (in Russian)].
4. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524-39. DOI:10.3324/haematol.2020.247031
5. Ольшанская Ю.В., Солдаткина О.И., Никитин Е.Н., и др. Гиподиплоидный кариотип при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2021;20(2):97-110 [Olshanskaya YuV, Soldatkina OI, Nikitin EN, et al. A hypodiploid karyotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2021;20(2):97-110 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2021-20-2-97-110
6. Bardelli V, Arniani S, Pierini V, et al. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness. *Genes (Basel).* 2021;12(8):1118. DOI:10.3390/genes12081118
7. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):580-8. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.580
8. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524-39. DOI:10.3324/haematol.2020.247031
9. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология.* 2020;15(3):12-26 [Shervashidze MA, Valiev TT. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkogematology.* 2020;15(3):12-26 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
10. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1054. DOI:10.3390/ijms21031054
11. Алескерова Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002: дис. ... канд мед. наук. М., 2018 [Aleskerova GA. Lechenie detey s ostrym limfoblastnym leykozom po programme ALL IC-BFM 2002: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2018 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023