

*На правах рукописи*



ПОПОВ  
Александр Михайлович

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ  
БОЛЕЗНИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С В-ЛИНЕЙНЫМ ОСТРЫМ  
ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

3.1.28. Гематология и переливание крови

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
в виде научного доклада

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор

**Карачунский Александр Исаакович**

**Новичкова Галина Анатольевна**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение.....	5
2. Содержание работы.....	13
2.1 Материалы и методы исследования.....	13
2.1.1 Характеристика пациентов.....	13
2.1.2 Определение минимальной остаточной болезни (МОБ).....	15
2.1.3 Статистическая обработка данных.....	16
2.2 Результаты определения МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008».....	17
2.2.1 Определение МОБ методом многоцветной проточной цитометрии .....	17
2.2.2 Контроль качества определения МОБ в рамках лабораторной группы «Москва-Берлин».....	19
2.2.3 Результаты определения МОБ в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008».....	22
2.2.3.1 Прогностическое значение величины МОБ на 15-й день терапии .....	23
2.2.3.2 Прогностическое значение величины МОБ на 36-й день терапии.....	25
2.2.3.3 Прогностическое значение величины МОБ на 85-й день терапии.....	28
2.2.3.4 Прогностическое значение МОБ в комбинации с различными инициальными прогностическими факторами.....	29
2.2.3.5 Прогностическое значение МОБ в группе стандартного риска «ОЛЛ-МБ 2008».....	31
2.2.3.6 Прогностическое значение МОБ в группе промежуточного риска «ОЛЛ-МБ 2008».....	33
2.2.3.7 Прогностическое значение МОБ в группе высокого риска «ОЛЛ-МБ 2008».....	33
2.2.3.8 Определение быстрого и медленного МОБ-ответа .....	35
2.2.3.9 Влияние состава индукционной терапии на клиренс и прогностическое значение МОБ в «ОЛЛ-МБ 2008».....	37
2.2.3.10 Возможности применения последовательного определения МОБ на 15-й и 36-й дни терапии в «ОЛЛ-МБ 2008».....	41
2.2.3.11 Прогностическое значение определения МОБ с учетом цитогенетических характеристик В-линейного ОЛЛ.....	42
2.2.3.12 Результаты лечения пациентов с крайне высокой МОБ на 36-й день терапии.....	45
2.2.3.13 Включение величины МОБ на 36-й день терапии в стратификацию пациентов с В-линейным ОЛЛ.....	46
2.3 Результаты определения МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015».....	47
2.3.1 Организация мониторинга МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015».....	47
2.3.2 Совершенствование методики определения МОБ методом многоцветной проточной цитометрии .....	48
2.3.3 Контроль качества определения МОБ в рамках исследования «ОЛЛ-МБ 2015».....	49
2.3.4 Адаптация технологии мониторинга МОБ к применению CD19-направленной	

иммунотерапии .....	49
2.3.5 Оценка воспроизводимости прогностического значения МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015».....	51
2.3.6 Прогностическое значение крайне низких величин МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015».....	53
2.3.7 Применение CD19-направленной иммунотерапии для улучшения результатов лечения у пациентов с медленным МОБ-ответом в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015».....	55
2.4 Выводы.....	57
2.5 Практические рекомендации.....	59
3. Заключение.....	60
Список сокращений.....	61
Библиографический список.....	62
Список работ, опубликованных по теме диссертации.....	68

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на существенные успехи в терапии В-линейного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, достигнутые за последние десятилетия (бессобытийная выживаемость (БСВ) в большинстве крупных исследований превышает 90%) [1-4], основной формой неудач терапии по-прежнему остаются рецидивы ОЛЛ [5], лечение которых имеет худшие результаты даже при применении высокодозной химиотерапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и иммунотерапевтических препаратов [6-8]. Поэтому предотвращение рецидивов в настоящее время является ключевым направлением развития противолейкемической химиотерапии у детей. С другой стороны, повышение интенсивности химиотерапии, не снижая существенно количество рецидивов, увеличивает и токсичность лечения, приводя как к краткосрочным, так и к долгосрочным осложнениям даже у успешно вылеченных пациентов [9-12]. Долгосрочные побочные эффекты имеют особое значение при лечении ОЛЛ у детей, поскольку дальнейшее качество жизни является одним из ключевых результатов проводимого лечения [11, 13].

Наряду с развитием терапевтических возможностей [14], одним из основных путей улучшения результатов терапии ОЛЛ является усовершенствование стратификации пациентов на группы риска, для максимально точного подбора необходимой интенсивности химиотерапии и/или применения других вариантов лечения (иммунотерапии, ТГСК и др.). Традиционные факторы риска [5, 14], такие как возраст пациентов, инициальный лейкоцитоз, органомегалия, поражение ЦНС и наличие прогностически важных генетических aberrаций, дополняются параметрами, характеризующими чувствительность опухолевых клеток к проводимой терапии [15]. В последние десятилетия к наиболее распространённым способам оценки ответа на терапию при ОЛЛ, таким как т.н. «стероидный ответ» (количество опухолевых клеток в периферической крови после первой недели проводимого лечения) [16] и количество бластов в миелограмме на разных этапах лечения [17], добавилось так же определение минимальной остаточной болезни (МОБ). Под МОБ понимается сохранение опухолевых клеток в количестве ниже предела чувствительности стандартного цитоморфологического исследования, но определяемое при помощи более чувствительных методов, таких как проточная цитометрия и молекулярно-генетические технологии [18, 19].

### **Степень разработанности темы исследования**

Неблагоприятное прогностическое значение сохранения МОБ во время лечения ОЛЛ у детей было неоднократно показано для различных протоколов терапии [20]. Более того, уже в течение многих лет именно уровень МОБ используется как основной фактор риска для стратификации пациентов [21-24]. Чаще всего, применяется сложная система последовательной оценки МОБ, в том числе и разными методами, на разных этапах терапии

[21, 22]. По результатам этого мониторинга выделяется группа пациентов с быстрым ответом на терапию и группа пациентов с медленным ответом. Остальные пациенты оказываются в группе промежуточного риска. Такое применение определения МОБ для стратификации пациентов с ОЛЛ не является оптимальным. Для пациентов с быстрой элиминацией МОБ обычно предусмотрено снижение интенсивности дальнейшей химиотерапии, однако степень такого снижения и доступный временной интервал (чаще всего уже после окончания консолидации, или, как минимум, после индукции) представляются недостаточными для действительно серьезного уменьшения токсичности лечения [25-27]. Относительно раннее определение МОБ в одной точке наблюдения для разделения пациентов сразу на три группы риска [28] не стало стандартом стратификации пациентов, а лишь было включено в общую систему разделения на группы риска. Появляются работы, посвященные применению протоколов со сниженной интенсивностью и оценкой ответа на ранних этапах индукции, однако в рамках опубликованных исследований доля пациентов, получающих такое лечение, невелика [29, 30]. Некоторые исследовательские группы в наиболее современных протоколах терапии комбинируют инициальные клинические факторы риска (чаще всего, в формате, предложенном NCI [31]) и генетические характеристики пациентов с динамическим определением МОБ [22-24, 32-35], однако в этом случае системы стратификации становятся очень сложными [36, 37] и все равно не позволяют существенно снизить интенсивность химиотерапии относительно большому количеству детей. Интенсификация терапии пациентам с медленным клиренсом МОБ не приводит к значимому улучшению результатов лечения, а группа высокого риска оказывается относительно большой [38-40]. В то же время, большинство рецидивов происходит в очень существенной по размеру группе промежуточного риска, для которой не предусмотрено серьезных изменений в последующей терапии [21].

С самого основания группы «Москва-Берлин», предложенные протоколы отличались сниженной интенсивностью терапии, что было необходимо во время проведения первого исследования «ОЛЛ-МБ 91» в силу особенностей работы системы здравоохранения РФ того времени [41-43]. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что высокий уровень БСВ может быть достигнут и при применении химиотерапии с существенно сниженной (по сравнению с европейскими и американскими протоколами) интенсивностью. Соответственно основным направлением дальнейшего развития протоколов группы «Москва-Берлин» стало использование терапии низкой и умеренной интенсивности для большого числа пациентов, а улучшение работы детской онкологической службы позволило при этом достичь высоких результатов [41, 44, 45]. Одним из важных достижений группы стало совершенствование стратификации пациентов, для которой использовались, прежде всего, инициальные факторы риска. Используемая стратификация позволила существенно

уменьшить размер группы высокого риска, а преобладающей сделать группу стандартного риска, то есть для большинства пациентов была предусмотрена терапия сниженной интенсивности [41]. Однако, отсутствие в системе разделения на группы риска оценки МОБ лимитировало возможности дальнейшего улучшения результатов терапии. При этом, отсутствие централизации иммунофенотипирования в России, а также сложности гармонизации работы цитометрических лабораторий в России и Республике Беларусь ввиду различий в приборном парке и доступе к многоцветной цитометрии, существенно осложняло интеграцию МОБ в систему стратификации пациентов в исследованиях «ОЛЛ-МБ 2002» и «ОЛЛ-МБ 2008». Тем не менее, создание в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» лабораторной группы, состоящей из двух лабораторий в России и одной в Республике Беларусь, позволило начать разработку методики определения МОБ, применимой в исследованиях группы «Москва-Берлин». В то же время, появление и широкое внедрение в лечебную практику иммунотерапевтических препаратов, прежде всего направленных на пан-В-клеточный антиген CD19 [46, 47], открыло новые возможности в лечении пациентов с медленным клиренсом МОБ [48], вместо интенсификации терапии и проведения ТГСК.

Создание и валидация гармонизированной методики цитометрического определения МОБ, изучение прогностического значения мониторинга МОБ и его потенциальной интеграции в систему стратификации протоколов группы «Москва-Берлин» с целью возможной оптимизации риск-адаптированной терапии является крайне существенным направлением развития лечения ОЛЛ у детей в Российской Федерации и Республике Беларусь.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения детей с В-линейным ОЛЛ при сниженной интенсивности химиотерапии за счет более точной стратификации пациентов, основанной на цитометрическом мониторинге минимальной остаточной болезни и клинических факторах риска.

### **Задачи исследования**

1. Разработать гармонизованную технологию высокочувствительного определения МОБ методом многоцветной проточной цитометрии у детей с В-линейным ОЛЛ для применения в рамках лабораторной группы «Москва-Берлин».

2. Провести внутригрупповой и внешний контроль качества для валидации разработанной методики и объединения всех полученных данных в общую группу пациентов пилотного исследования значения МОБ в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008».

3. Оценить результаты определения МОБ и прогностическое значение различных величин МОБ при В-линейных ОЛЛ у детей на 15-й, 36-й и 85-й дни терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008».

4. Оценить прогностическое значение МОБ в комбинации с инициальными прогностическими факторами.

5. Оценить прогностическое значение МОБ у пациентов в разных группах риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008».

6. Исследовать влияние генетических характеристик В-линейного ОЛЛ и различий в проводимой терапии на результаты определения МОБ и прогностическое значение МОБ в различных группах риска исследования «ОЛЛ-МБ 2008».

7. Разработать алгоритм применения комбинации инициальных прогностических факторов и МОБ для оптимизации стратификации пациентов с В-линейным ОЛЛ.

8. Оценить воспроизводимость результатов и эффективность применения разработанного алгоритма в рамках мультицентрового исследования «ОЛЛ-МБ 2015».

9. Исследовать прогностическое значение и возможности клинического применения крайне низких величин МОБ (<0,01%).

10. Оценить эффективность применения блинатумомаба у пациентов с медленным МОБ ответом на терапию.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые в России был разработан и внедрен в рутинную лабораторную практику алгоритм применения проточной цитометрии для мониторинга МОБ, применимый в многоцентровых клинических исследованиях в лабораториях с различиями в приборном парке и доступности многоцветной цитометрии.

Впервые был проведен комплексный анализ результатов определения МОБ в двух последовательных протоколах группы «Москва-Берлин» и определено прогностическое значение разных величин МОБ в различных точках наблюдения в сопоставлении с другими факторами риска в рамках стратификационной системы протоколов. Показано, что с учетом сниженной интенсивности химиотерапии протоколов группы «Москва-Берлин», наиболее информативной точкой наблюдения для оценки МОБ является окончание индукционной терапии (36-й день).

Впервые была продемонстрирована ускоренная элиминация опухоли по данным клиренса МОБ после одного введения ПЭГ-аспарагиназы в относительно низкой дозе (1000 ед/м<sup>2</sup>) на 3-й день индукции.

Впервые был разработан алгоритм применения комбинации инициальных факторов риска и всего одного определения МОБ (с дифференцированными пороговыми значениями, в зависимости от инициальной группы риска) для максимально точной окончательной стратификации пациентов на группы риска, что позволяет проводить лечение с относительно редуцированной интенсивностью и оптимизировать протокол терапии в зависимости от уровня МОБ на 36-й день.

Впервые в России было предложено определение клинико-гематологической ремиссии, основанное не только на данных цитоморфологического исследования костного мозга, но и на обязательном использовании проточной цитометрии.

Впервые была показана высокая эффективность применения CD19-направленной иммунотерапии (блинатумомаба) для снижения частоты рецидивов у пациентов с медленным МОБ-ответом.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведенная гармонизация технологии иммунофенотического лабораторного мониторинга МОБ и осуществление дальнейшей стандартизации метода, позволило получить высокую воспроизводимость результатов иммунофенотипирования и довести чувствительности определения МОБ методом проточной цитометрии до 0,001%.

Проведен детальный анализ прогностического значения различных уровней МОБ на этапах индукции ремиссии в разных группах риска и в зависимости от проводимой химиотерапии. При этом, для группы стандартного риска даже сохранение низких уровней МОБ (менее 0,1%) на момент окончания индукции не приводит к существенному ухудшению прогноза, в то время как для групп промежуточного и высокого риска только достижение МОБ негативности на момент окончания индукции приводит к высоким значениям бессобытийной выживаемости за счет крайне низкой (менее 5%) частоты рецидивов. Полученные результаты позволили не просто подтвердить значение МОБ как независимого прогностического фактора при В-линейном ОЛЛ у детей, но интегрировать определение МОБ в окончательную стратификацию пациентов на группы риска в комбинации с другим прогностическими факторами.

Разработанный алгоритм комбинирования инициальных прогностических факторов и всего лишь одного определения МОБ на момент окончания индукционной терапии позволяет планировать лечение с относительно редуцированной химиотерапией и по скорости ответа на 36-й день с использованием дифференцированных пороговых уровней МОБ для разных групп риска выявлять более 75% пациентов, для которых относительно такой химиотерапии достаточно для достижения высокого уровня бессобытийной выживаемости (около 95%), в то время как для детей с медленным МОБ ответом должны быть предусмотрены другие терапевтические опции. Было показано, что ключевым элементом улучшения результатов в этой группе пациентов с неблагоприятным прогнозом может стать CD19-направленная иммунотерапия.

Эффективность разработанного алгоритма позволяет считать перспективным его использование для улучшения результатов лечения В-линейных ОЛЛ у детей.

### **Методология и методы исследования**

Многоцветная проточная цитометрия является одним из основных методов

мониторинга МОБ [18, 19]. Характеризующаяся высокой чувствительностью (определение до одной опухолевой клетки среди 10000-100000 нормальных) и относительно высокой воспроизводимостью [18], многоцветная проточная цитометрия стала ключевым способом оценки МОБ в протоколах американских исследовательских групп [49, 50]. Именно этот метод был принят к использованию в рамках российско-белорусской кооперативной группы «Москва-Берлин» как технически наиболее выполнимый. Кроме того, была проведена работа по созданию гармонизованного алгоритма анализа данных иммунофенотипирования при определении МОБ при В-линейных ОЛЛ, применимого для использования в наиболее оснащенных и опытных лабораториях кооперативной группы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработка и валидация гармонизованного подхода для мониторинга МОБ методом многоцветной проточной цитометрии позволяет проводить высокочувствительное определение остаточной опухолевой популяции в многоцентровых клинических исследованиях по лечению В-линейного ОЛЛ у детей.

2. Величина МОБ в ключевых точках наблюдения ( $\geq 1\%$  на 15-й и  $\geq 0,1\%$  36-й день терапии) является ключевым независимым неблагоприятным прогностическим фактором при В-линейном ОЛЛ у детей, лечившихся по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008».

3. Быстрый ответ на терапию, определяемый на 36-й день по  $\text{МОБ} < 0,1\%$  для группы стандартного риска и  $\text{МОБ} < 0,01\%$  для остальных пациентов, позволяет добиться 95% бессобытийной выживаемости у 77,6% детей с В-линейным ОЛЛ, лечившихся по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008», без изменения терапии. Пациенты с медленным МОБ ответом требуют усиления постиндукционной терапии.

4. Предложенный алгоритм выбора постиндукционной терапии на основе определения МОБ на 36-й день менее 0,1% для группы стандартного риска и  $\text{МОБ} < 0,01\%$  для остальных пациентов полностью подтвердил свою эффективность в многоцентровом формате исследования «ОЛЛ-МБ 2015», позволив достигнуть 90% бессобытийной выживаемости у 86,2% пациентов

5. Наиболее перспективным средством улучшения выживаемости пациентов с медленным МОБ-ответом является интеграция в терапевтический протокол CD19-направленной иммунотерапии блинатумомабом.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад состоит в детальном планировании научной работы, тщательном анализе научной литературы, посвященной проблеме мониторинга МОБ при ОЛЛ у детей. Автор принимал непосредственное участие в подборе панелей антител, а также разработке методологии и алгоритмов применения проточной цитометрии для определения МОБ. Автором были сформированы базы данных по каждому из направлений диссертационной

работы, проведены статистическая обработка полученных данных, обобщение и интерпретация полученных результатов, сформулированы научно обоснованные выводы, а также положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации, написаны текст научного доклада, основные публикации.

### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности полученных результатов основана на достаточном количестве выполненных исследований с использованием современных методов клинической лабораторной диагностики, применении коммерчески доступных калибраторов и контрольных материалов, участии в международных системах контроля качества, а также на использовании адекватных сформулированным задачам методов статистической обработки данных с применением специального программного обеспечения.

### **Апробация результатов**

Материалы работы были представлены на VI Межрегиональном совещании НОДГО «Перспективы детской гематологии-онкологии – мультидисциплинарный подход» (Москва, 2015), Международной конференции «Острые лейкозы высокой группы риска у детей. Диагностика и лечение» (Екатеринбург, 2016), IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018), Первой мультицентровой встрече "Российской группы ВФМ" (Москва, 2021), XVI Научно-практической конференции с международным участием «Современная гематология. Проблемы и решения» (Москва, 2022), III объединенном Конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022» (Москва, 2022), конференции «Новые горизонты в детской онкологии и гематологии» (Москва, 2023), VI Международном форуме онкологии и радиотерапии «Ради Жизни – For Life», V Юбилейной Научно-практической конференции «Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных» (Обнинск, 2023), Международной научно-практической конференции «Современные лечебные и диагностические технологии в детской онкологии и гематологии» (Алматы, 2023), Всероссийском конгрессе с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» (Москва, 2023), конференции «Кооперированные исследования в области детской гематологии/онкологии» (Москва, 2024), XXIX Всероссийской научно-практической конференции «Интерпретация результатов лабораторных исследований» (Москва, 2024), 4 и 6 симпозиумах Европейской школы по лабораторной гематологии, посвященных развитию технологий определения МОБ (Цюрих, 2015; Лейден, 2017), 59 ежегодной конференции Американского общества гематологов (Атланта, 2017), 15 конгрессе Международного общества детской онкологии (подразделение «Азия») (Ереван, 2023).

Апробации диссертации проведена на совместном расширенном заседании секций

«Лабораторная диагностика и фундаментальные исследования» и «Гематология, иммунология, педиатрия» экспертной комиссии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от 31.05.2024.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанный алгоритм применения проточной цитометрии для мониторинга МОБ при В-линейных ОЛЛ у детей лег в основу стратификации пациентов на группы риска в протоколах «ALL-Baby 2021», «ОЛЛ-МБ 2019 Пилот» и «ОЛЛ-МБ 2015 (версия 2024)». Также в данных протоколах терапии приняты критерии определения ремиссии, предложенные в данной работе.

Результаты исследования внедрены в работу лабораторий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Областной детской клинической больницы №1 (г. Екатеринбург), Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Министерства Здравоохранения Республики Беларусь.

Основные положения и выводы диссертации используются в курсе лекций и семинаров при подготовке врачей клинической лабораторной диагностики на кафедрах клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования за последние 10 лет опубликована 61 полнотекстовая статья в рецензируемых научных изданиях, отнесенных к категориям К1 и К2 Перечня рецензируемых научных изданий, либо научных изданиях из Q-1, Q-2, индексируемых международными базами данных, в том числе 43 статьи в журналах, отнесенных к категории К1 Перечня рецензируемых научных изданий, входящих в перечень RSCI, либо научных изданиях из Q-1, индексируемых международными базами данных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация выполнена в виде научного доклада. Материал диссертации изложен на 80 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 30 рисунков. Библиография включает 3 источника отечественной и 56 источников иностранной литературы. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, материалы и методы исследования, результаты с обсуждением, выводы, практические рекомендации, заключение, список сокращений, библиографический список.

## 2. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 2.1 Материалы и методы исследования

#### 2.1.1 Характеристика пациентов

В работе проанализированы данные 2034 пациента в возрасте от 1 до 17 лет с установленным диагнозом В-линейного ОЛЛ в период с 01.04.2008 по 16.08.2023 гг., получавших лечение Российской Федерации и Республики Беларусь. Всего в исследование было включено 1039 (51,1%) мальчиков и 995 (48,9%) девочек; медиана возраста составила 4 г. 11 мес. Из этого числа 551 пациент получали терапию с января 2008 г. по ноябрь 2014 г. по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» и были включены в пилотное исследование по мониторингу МОБ, так как лечились в клиниках Российской Федерации и Республики Беларусь, аффилированных с лабораториями, составляющими российско-белорусскую кооперативную группу по диагностике острых лейкозов у детей [A1-A7]. 1483 пациента получали терапию в клиниках Российской Федерации по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015» с января 2015 по август 2023.

Определение групп риска в обоих протоколах базировалось на системе стратификации, принятой в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» [51]. Пациенты с В-линейным ОЛЛ стратифицировались в группу стандартного риска при соблюдении всех следующих условий: инициальный лейкоцитоз менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ , размер селезенки менее 4 см от края реберной дуги, нет поражения ЦНС (ЦНС-3 статуса), отсутствие транслокаций  $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$ , или  $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ . Пациенты с инициальным лейкоцитозом менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , не имеющие данных цитогенетических aberrаций, но не соответствующие критериям группы стандартного риска, были стратифицированы в группу промежуточного риска. Наконец, дети с лейкоцитозом более  $100 \times 10^9/\text{л}$ , или с указанными цитогенетическими aberrациями получали терапию по программе группы высокого риска. В эту группу также рестратифицировались по окончании индукции все пациенты, не достигшие клинко-гематологической ремиссии [51]. В протоколе «ОЛЛ-МБ 2015» не было как таковой стратификации на группы риска, пациенты разделялись на несколько так называемых терапевтических групп, однако данное разделение для В-линейного ОЛЛ было практически полностью основано на системе стратификации протокола «ОЛЛ-МБ 2008», с выделением в отдельную группу детей старше 15 лет и пациентов с транслокацией  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  [51]. Распределение исследованных пациентов по протоколам и группам риска представлено в Таблице 1.

Индукционная и последующая терапия протоколов «ОЛЛ-МБ 2008» и «ОЛЛ-МБ 2015» детально описаны ранее [51]. В протоколе «ОЛЛ-МБ 2008» пациенты групп стандартного и промежуточного риска были рандомизированы в зависимости от добавления однократного введения на 3-й день терапии ПЭГ-аспарагиназы (ПЭГ) в дозе  $1000 \text{ ед}/\text{м}^2$  и введения  $45 \text{ мг}/\text{м}^2$  даунорубицина (ДНР) на 8-й день терапии [51]. В группе стандартного риска выделялись три

рукава рандомизации: замена ДНР на ПЭГ (рукав ПЭГ+ДНР-), добавление ПЭГ к «классической» индукции с ДНР (рукав ПЭГ+ДНР+), а также, собственно, «классической» индукционной терапии протоколов группы «Москва-Берлин» (рукав ПЭГ-ДНР+). В группе промежуточного риска выделялись два рукава рандомизации, предусматривающие добавление или не добавление введения ПЭГ к «классической» индукции (рукава ПЭГ+ и ПЭГ-, соответственно). В исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» для пациентов групп стандартного и промежуточного риска было предусмотрено два типа индукционной терапии: схема с перерывом в приеме дексаметазона между 15-м и 22-м днями лечения и более традиционная схема с приемом дексаметазона на протяжении всей индукционной терапии [А8].

Таблица 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по терапевтическим протоколам и группам риска (согласно стратификации «ОЛЛ-МБ 2008»)

Протокол	Группа стандартного риска	Группа промежуточного риска	Группа высокого риска	Всего
ОЛЛ-МБ 2008	295	227	29	551
ОЛЛ-МБ 2015	771	583	129	1483
Всего	1066	810	158	2034

В пилотное исследование прогностического значения МОБ в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008» было включено 551 пациентов, удовлетворявших следующим критериям:

- терапия по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008»;
- получали терапию в клиниках Российской Федерации и Республики Беларусь, аффилированных с лабораториями, составляющими российско-белорусскую кооперативную группу по диагностике острых лейкозов у детей (ОДКБ №1, Екатеринбург; РДКБ, далее ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва; РНПЦ ДОГИ, Минск);
- соблюдение всех правил участия в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» (исследуемые пациенты);
- отсутствие хромосомных aberrаций высокого цитогенетического риска, по критериям данного протокола (транслокаций  $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$ , или  $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ );
- достижение клинко-гематологической ремиссии по критериям данного протокола к окончанию индукционной терапии (36-й день)
- определение МОБ в точках наблюдения, предусмотренных дизайном исследования (Рисунок 1).

Полученные результаты и созданный алгоритм применения определения МОБ для стратификации пациентов были протестированы на группе из 1431 пациента исследования «ОЛЛ-МБ 2015», соответствовавших следующим критериям:

- терапия по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015» в клиниках Российской Федерации
- соблюдение всех правил участия в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» (исследуемые пациенты);
- отсутствие хромосомных aberrаций высокого цитогенетического риска, по критериям данного протокола (транслокаций  $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$ , или  $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ );
- начало лечения до 31.12.2021 г. включительно;
- достижение клинико-гематологической ремиссии по критериям протокола «ОЛЛ-МБ 2015» к окончанию индукционной терапии (36-й день);
- определение МОБ на 36-й день терапии в лабораториях, составляющих российско-белорусскую кооперативную группу по диагностике острых лейкозов у детей (ГАУЗ СО ОДКБ, Екатеринбург и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва);
- отсутствие иммунотерапии на постиндукционном этапе до развития первого негативного события.

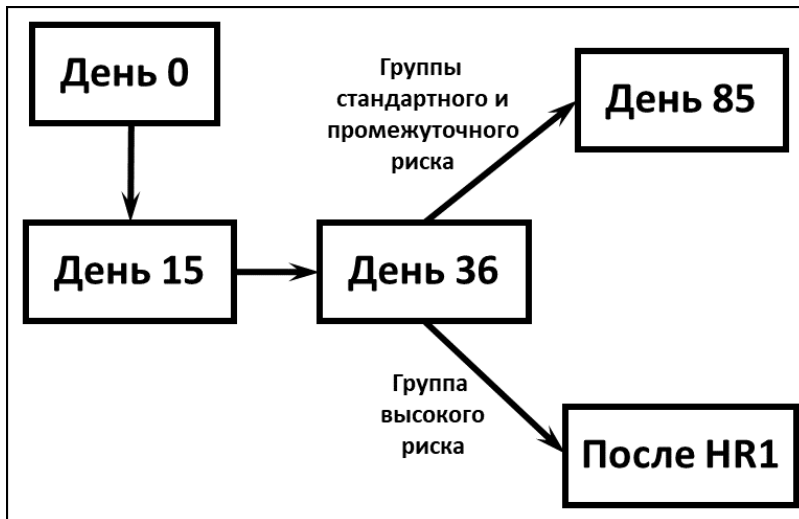


Рисунок 1. Алгоритм мониторинга МОБ в пилотном исследовании в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008»

Возможности улучшения результатов лечения у пациентов с медленным ответом на терапию при помощи добавления в протокол 28-дневного курса CD19-направленной иммунотерапии (блинатумомаб) оценивалась у 52 детей с медленным клиренсом МОБ, соответствующих критериям участия в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» (см. выше), но получивших курс блинатумомаба по причине сохранения МОБ выше установленного порогового уровня на 36-й день терапии [A9].

### 2.1.2 Определение минимальной остаточной болезни (МОБ)

Минимальную остаточную болезнь (МОБ) определяли в образцах костного мозга (КМ) методом многоцветной проточной цитометрии. Для мониторинга результатов стандартной

химиотерапии использовались первично-меченные антитела к антигенам CD19, CD10, CD34, CD20, CD38, CD45, CD58, CD11a, CD11b. 4-10-цветная проточная цитометрия проводилась на приборах “FACS Calibur”, “FACS Canto”, “FACS Canto II”, “FACS Aria”, “FACS Celesta” (все – производства Becton & Dickinson (BD), США), “FC500” и “Navios” (оба – Beckman Coulter (BC), США). Для оптимизации работы прибора и проведения контроля качества использовались рекомендации группы EuroFlow [52] и стандартные калибровочные материалы обоих производителей. Конструирование панелей антител и алгоритм анализа цитометрических данных базировались на рекомендациях группы I-BFM Flow Network [53] с последующими модификациями, учитывающими особенности иммунофенотипа различных групп В-линейного ОЛЛ [A4, A7, A10]. Образцы КМ считали МОБ-позитивными при величине  $МОБ \geq 0,01\%$  [A4]. Величина МОБ выражалась как процентное содержание опухолевых бластов среди всех ядродержащих клеток (ЯСК) клеток КМ [A4, A7]. Количественно величины МОБ разделялись по 10-кратной шкале:  $\geq 0,01\%$ ,  $\geq 0,1\%$ ,  $\geq 1\%$ ,  $\geq 10\%$ . Соответственно, МОБ-негативные образцы обозначались также как  $< 0,01\%$ . Для пациентов, получавших терапию в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2015» чувствительность определения МОБ была доведена до  $0,001\%$  [A7], с соответствующим добавлением одной категории ранжирования величин МОБ ( $\geq 0,001\%$ , но  $< 0,01\%$ ).

Для мониторинга результатов CD19-направленной иммунотерапии применялся специально разработанный подход [A11-A12], учитывающий возможную потерю таргетируемого антигена CD19 на опухолевых клетках [A13-A15], и показавший высокую эффективность при мониторинге МОБ у детей после применения различных вариантов CD19-направленной иммунотерапии [A11, A16-A22]. Сомнительные результаты определения МОБ проверялись путем выделения «подозрительных» клеток при помощи проточной сортировки клеток для дальнейших молекулярно-генетических исследований [A23-A26].

### *2.1.3 Статистическая обработка данных*

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение «R-statistics v3.4.2» и «XLSTAT v2020.4.1». В зависимости от величины групп пациентов при сравнении по качественным признакам использовался точный критерий Фишера, либо критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для выявления порогового значения, с наибольшей диагностической эффективностью разделяющей пациентов на группы с разными результатами терапии, был использован метод характеристических кривых (receiver operator characteristic, ROC-кривых) [54]. Результаты терапии оценивали по кривым бессобытийной выживаемости (БСВ), построенным по методу Каплана–Майера [55], а также по кумулятивной частоте развития рецидива (КЧР). Стандартную ошибку рассчитывали по формуле Гринвуда [55]. БСВ определялась как время от диагностики ОЛЛ до первого события (рецидив, смерть

вследствие любой причины как первое событие, вторая опухоль), либо последнего контакта с пациентом, если неблагоприятное событие не было зарегистрировано. Для сравнения кривых использовали непараметрический критерий log-rank [55]. КЧР определяли путем оценки конкурирующих рисков согласно методике J.Kalbfleisch, R.Prentice [55], для сравнения кривых использовали критерий Грея [55]. Расчет отношения опасности с 95% доверительным интервалом (ДИ) был проведен по методу Кокса в многофакторной модели [55]. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## **2.2 Результаты определения МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008»**

### *2.2.1 Определение МОБ методом многоцветной проточной цитометрии*

На основании опыта определения МОБ в рамках исследования «ОЛЛ-МБ 2002» был разработан гармонизованный алгоритм применения проточной цитометрии для мониторинга МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» [A4, A7, A10]. Данный алгоритм базировался на рекомендациях группы AIEOP-BFM, но был специально разработан с учетом доступности разных вариантов проточной цитометрии в рамках лабораторной группы «Москва-Берлин» [A4], для которой и предполагалось проведение пилотного исследования значения МОБ в протоколе «ОЛЛ-МБ 2008». Так как на тот момент три участвовавшие в исследовании лаборатории обладали различным приборным парком, предлагалось использование не фиксированных панелей антител, а 4-8-цветных панелей, включающих рекомендованные маркеры в определенных сочетаниях, адаптированных к возможностям каждой лаборатории [A4].

Были разработаны, утверждены и опубликованы рекомендации по проведению иммунофенотипирования КМ с целью определения МОБ в рамках терапии по протоколам группы «Москва-Берлин» [A4, A7, A10]. В данных рекомендациях были четко сформулированы требования к типу и качеству исследуемого материала, особенностям транспортировки материала в лабораторию, этапам пробоподготовки и используемым для этого реагентам, настройке приборов и мониторингу стабильности их работы [A4]. Подбор флуорохрома для каждого конкретного антитела также являлся критически важным. Ключевые антитела, по которым происходило выделение клеток, среди которых далее производится поиск МОБ (см. ниже), должны были быть мечены яркими флуорохромами с хорошим разделением позитивного и негативного сигналов (APC, PE, PE-Cy7 и др.) [A7]. В то же время антитела к антигенам, экспрессируемым с разной интенсивностью различными клетками КМ (CD45, CD38), должны были быть мечены флуорохромами с промежуточной интенсивностью свечения (PerCP, APC-Cy7, APC-Alexa750, BV510 и др.), чтобы было возможно получить хорошее разделение популяций среди всех позитивных клеток. Отдельно

был сформулирован алгоритм анализа цитометрических данных, также отраженный в рекомендациях группы [A4, A7, A10]. Данный алгоритм представлен на Рисунке 2.

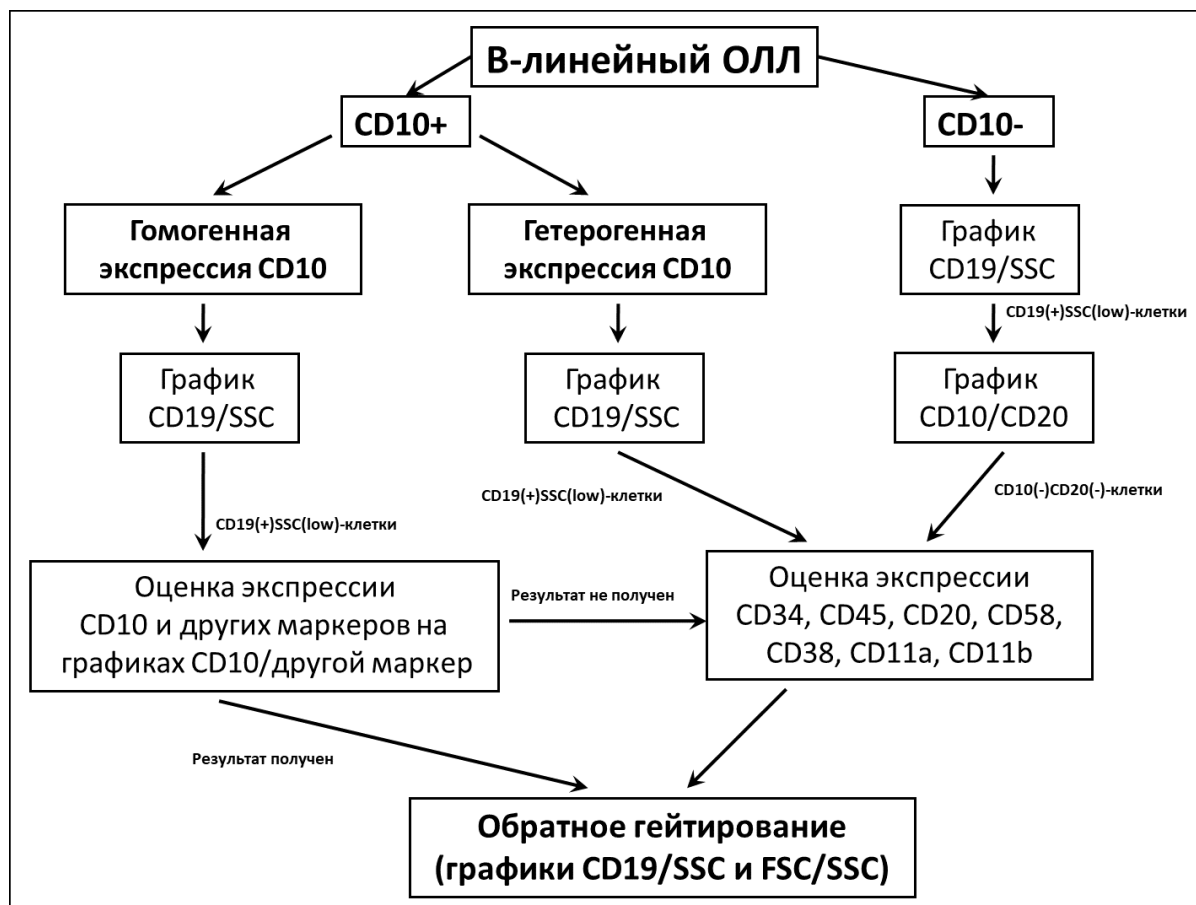


Рисунок 2. Принципиальный алгоритм анализа данных проточной цитометрии для мониторинга минимальной остаточной болезни при CD10-положительном и CD10-негативном вариантах В-линейного ОЛЛ; FSC – прямое светорассеяние, SSC – боковое светорассеяние

В качестве основного объекта анализа исследовались все CD19-положительные В-клетки КМ. Сначала выделялись все ЯСК КМ при помощи ДНК-тропного красителя (Syto16, или Syto41), с учетом значения параметров прямого и бокового светорассеяния (forward scatter и side scatter, FSC и SSC), косвенно отражающих размер клетки и развитость внутриклеточных структур соответственно. Затем CD19-положительные клетки выделялись среди ЯСК на основании экспрессии данного пан-В-линейного антигена и значения SSC. В этот регион, кроме, собственно, гипотетически присутствующих остаточных опухолевых клеток, попадают зрелые В-лимфоциты, нормальные В-клеточные предшественники, плазматические клетки и, в небольшом количестве, результаты неспецифического связывания антитела к CD19 [A4, A7, A10]. Дальнейший анализ зависел от экспрессии антигена CD10 (Рисунок 2), так как антигенный профиль опухолевых клеток различен при CD10-положительном и CD10-негативном В-линейном ОЛЛ [A7, A27]. При этом, в случае CD10-положительного В-линейного ОЛЛ, составляющего подавляющее большинство всех случаев ОЛЛ у детей, сочетание экспрессии данного антигена с другими дополнительными маркерами зачастую является наиболее

информативным способом выделения опухолевых клеток [A7]. В качестве дополнительных маркеров использовались антигены CD20, CD45, CD34, CD38, CD58, CD11a, CD11b, а также, в части случаев, пациент-специфические антигены [A4, A28-A34].

Выявление остаточных лейкоэмических бластов базировалось на двух основных принципах: выявлении клеток с инициально диагностированным иммунофенотипом и выявлении клеток, отличающихся по иммунофенотипу от нормальных клеток КМ [A7]. При этом, учитывая возможные изменения профиля экспрессии антигенов лейкоэмическими бластами под действием противоопухолевой терапии, ключевым все же являлось отличие опухолевых клеток от их нормальных аналогов. Именно такие отличия учитывались прежде всего при оценке инициального иммунофенотипа, поскольку в дальнейшем именно они были использованы в поиске МОБ. Специально был описан антигенный профиль нормальных В-лимфоидных клеток КМ и четко идентифицированы типичные отличия опухолевых клеток от нормальных и возможные места расположения остаточной лейкоэмической популяции на двухпараметрических точечных графиках [A27]. Для точного выявления и количественной оценки МОБ всегда использовался анализ сочетаний нескольких маркеров, зачастую сводящийся к последовательному исключению различных популяций нормальных элементов В-клеточного развития в соответствии с особенностями их иммунофенотипа [A4, A7, A27].

Выделенные по соответствующему антигенному профилю опухолевые клетки обязательно анализировались при помощи т.н. «обратного гейтирования», то есть проверки правомочности включения всех выделенных клеток как в регион CD19-позитивных клеток, так и вообще в совокупность клеток, не находящихся в апоптозе. Это делалось на графиках CD19/SSC и FSC/SSC соответственно [A4, A7]. Примеры полного анализа цитометрических данных для выявления МОБ на 36й день терапии (окончание индукционной терапии протокола ОЛЛ-МБ 2008) у детей с CD10(+) и CD10(-) В-линейными ОЛЛ представлены на Рисунках 3 и 4, соответственно.

Разработка столь детального алгоритма анализа цитометрических данных, принятого всеми участниками многоцентровой группы, позволила использовать гармонизованный подход к мониторингу МОБ для получения максимально стандартизованных результатов мониторинга МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008».

### *2.2.2 Контроль качества определения МОБ в рамках лабораторной группы «Москва-Берлин»*

Оценка воспроизводимости разработанной методики определения МОБ в лабораториях, включенных в пилотное исследование в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008», проводилась во внутригрупповом формате [A4] и в формате участия лабораторий во внешних системах контроля качества [A35].

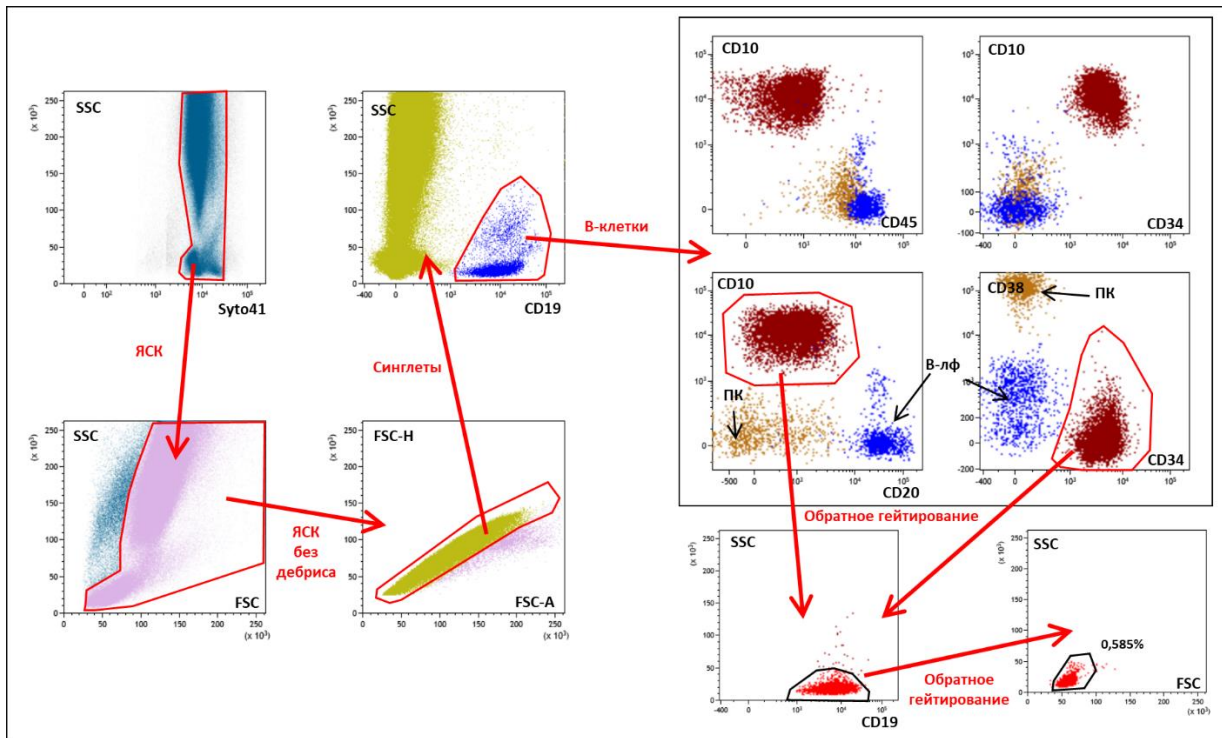


Рисунок 3. Пример полного анализа цитометрических данных для выявления МОБ на 36й день терапии (окончание индукционной терапии протокола ОЛЛ-МБ 2008) у пациента с CD10(+) В-линейным ОЛЛ. Популяции клеток при последовательном выделении показаны разными цветами, финальная опухолевая популяция показана красным. Отдельно цветами показаны зрелые В-лимфоциты (В-лф) и плазматические клетки (ПК). FSC – прямое светорассеяние, SSC – боковое светорассеяние. График, отображающий разные способы измерения FSC (площадь пика, А, против высоты пика, Н) служит для исключения из анализа склеившихся клеток, т.н. дуплетов.

Результаты участия лабораторий группы «Москва-Берлин» в первом внешнем контрольном исследовании по определению МОБ, которое проводилось в декабре 2007 г. группой AIEOP-BFM, представлены на Рисунке 5. Результаты, полученные в каждой из лабораторий, показали очень высокую сопоставимость с референсными значениями. В дальнейшем, все лаборатории стабильно принимали участие в контролях качества, проводимых группами AIEOP-BFM и UK NEQAS [A35].

Распределение всех пациентов исследования «ОЛЛ-МБ 2008», которым определялась МОБ (n=551), по количеству остаточных опухолевых клеток представлено на Рисунке 6. Существенных различий в распределении получено не было, что также подтверждает высокий уровень гармонизации методики цитометрического определения МОБ и воспроизводимости получаемых результатов между разными лабораториями, включенными в лабораторную группу [A4].

Высокий уровень воспроизводимости результатов позволил объединить все полученные данные в общую группу пациентов пилотного исследования значения МОБ в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008» для дальнейшего анализа прогностического значения и возможного клинического применения определения остаточной опухолевой популяции.

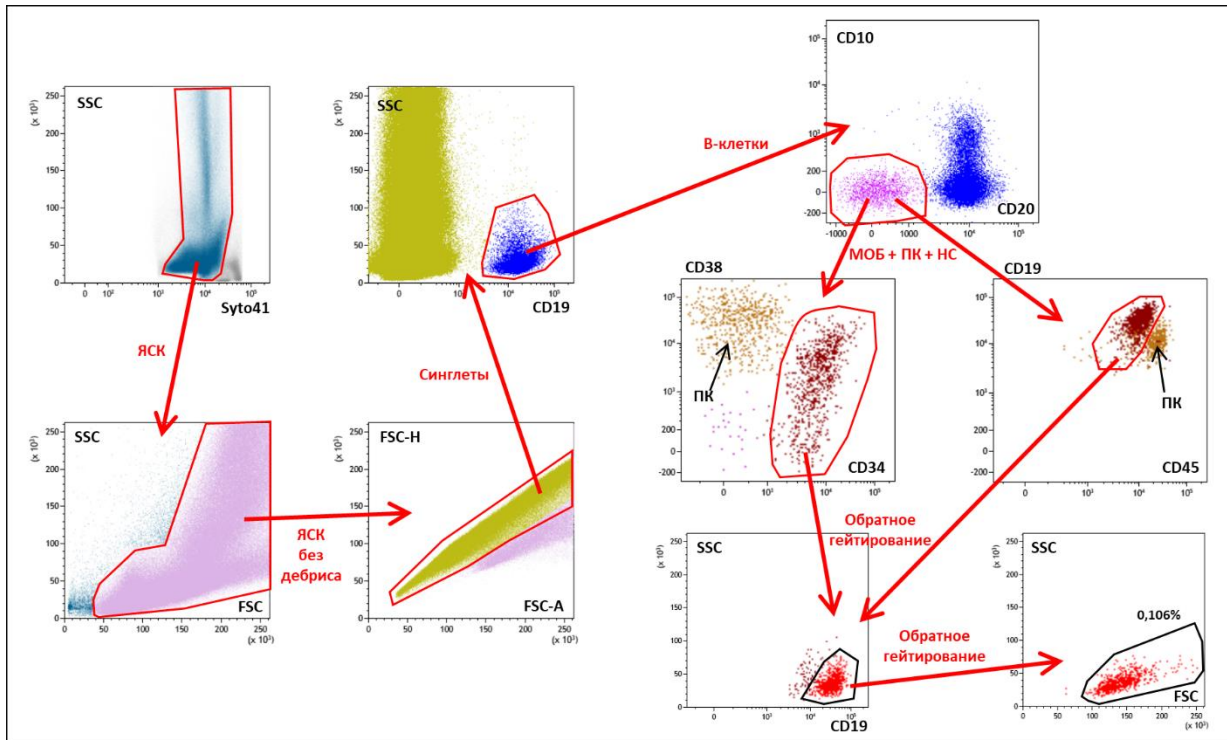


Рисунок 4. Пример полного анализа цитометрических данных для выявления МОБ на 36й день терапии (окончание индукционной терапии протокола ОЛЛ-МБ 2015) у пациента с CD10(-) В-линейным ОЛЛ. Популяции клеток при последовательном выделении показаны разными цветами, финальная опухолевая популяция показана красным. Отдельно цветом показаны плазматические клетки (ПК). НС – результаты неспецифического связывания антител. FSC – прямое светорассеяние, SSC – боковое светорассеяние. График, отображающий разные способы измерения FSC (площадь пика, А, против высоты пика, Н) служит для исключения из анализа склеившихся клеток, т.н. дуплетов

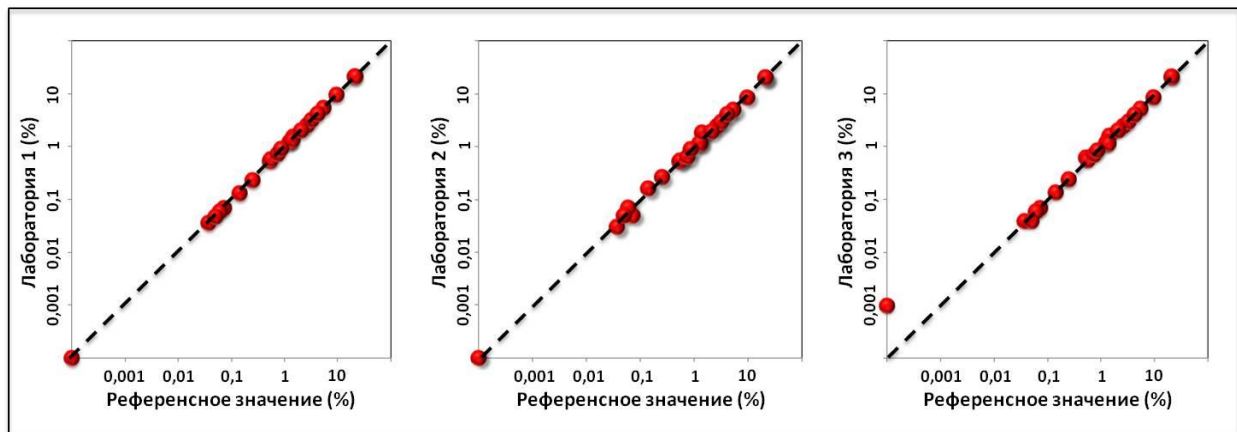


Рисунок 5. Результаты участия лабораторий рабочей группы в круговом исследовании, проводившемся группой АЕОР-ВФМ. Результаты определения МОБ на 15-й день терапии, полученные в каждой лаборатории, сравнивались с референсными значениями, представляющими собой медиану результатов 4 наиболее опытных лабораторий группы АЕОР-ВФМ

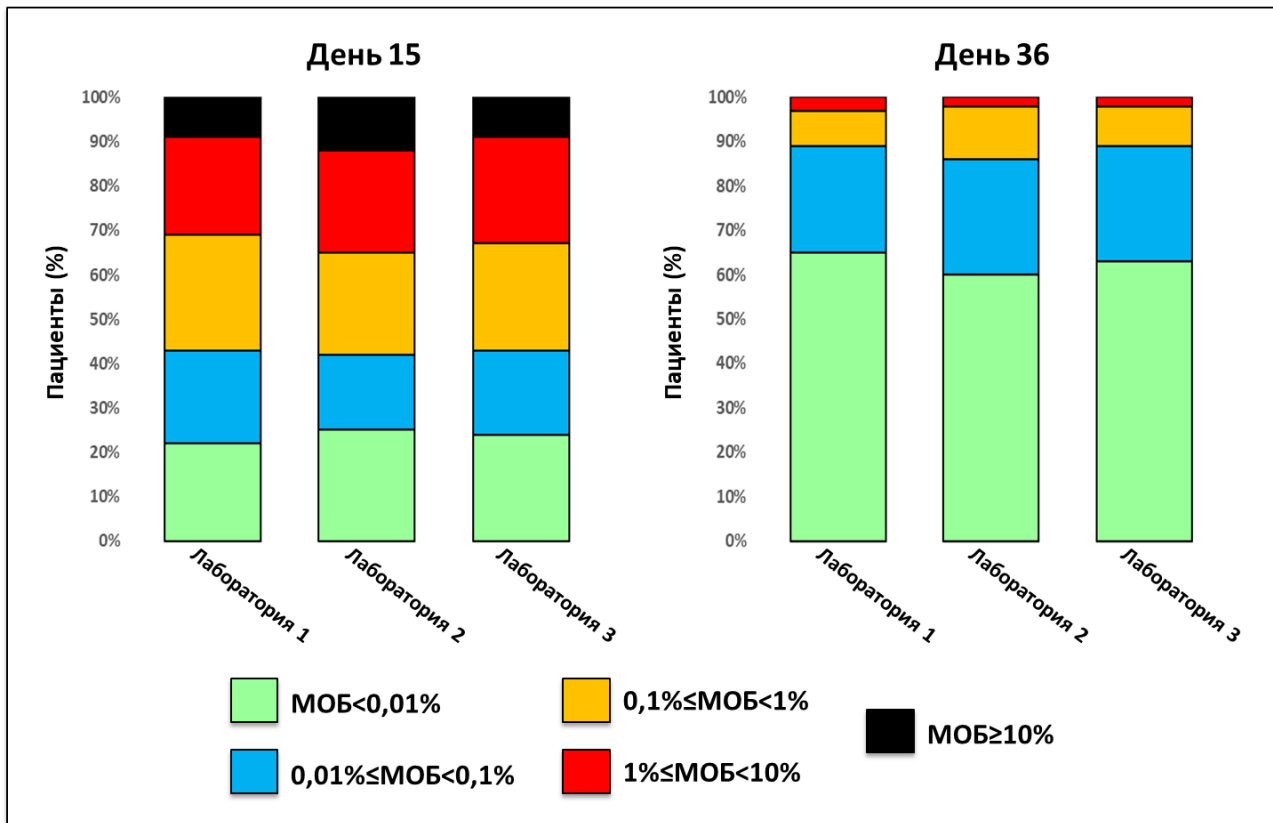


Рисунок 6. Распределение по величинам МОБ результатов, полученных в лабораториях лабораторной группы «Москва-Берлин» при мониторинге МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» (n=551)

### 2.2.3 Результаты определения МОБ в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008»

Распределение пациентов и образцов, проанализированных на 15-й и 36-й дни терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008», в зависимости от группы риска и проводившей анализ лаборатории, представлено в Таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов и образцов, проанализированных на 15-й и 36-й дни терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008», в зависимости от группы риска и проводившей анализ лаборатории (Лаб.)

		Лаб. 1	Лаб. 2	Лаб. 3	Всего
Группа стандартного риска	<b>Всего пациентов</b>	<b>72</b>	<b>161</b>	<b>62</b>	<b>295</b>
	День 15	71	159	57	287
	День 36	72	143	58	273
Группа промежуточного риска	<b>Всего пациентов</b>	<b>72</b>	<b>105</b>	<b>50</b>	<b>227</b>
	День 15	70	99	48	217
	День 36	72	101	47	220
Группа высокого риска	<b>Всего пациентов</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>29</b>
	День 15	9	13	7	29
	День 36	9	13	7	29
<b>Всего пациентов</b>		<b>153</b>	<b>279</b>	<b>119</b>	<b>551</b>

Определение МОБ на этапе консолидации (85-й день терапии) считалось дополнительным исследованием и было выполнено ограниченному количеству пациентов.

Основной анализ прогностического значения МОБ базировался на результатах иммунофенотипирования КМ на 15-й и 36-й дни терапии. Среди 551 пациентов с В-линейным ОЛЛ, включенных в пилотное исследование в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008», результаты определения МОБ на 15-й день индукции были доступны у 533 детей, на 36-й день терапии – у 522 человек, на 85-й день терапии – у 169 человек.

### 2.2.3.1 Прогностическое значение величины МОБ на 15-й день терапии

На 15-й день 130 пациентов (24,4%) достигли МОБ-негативности (МОБ<0,01%), у остальных 403 человек были выявлены различные величины МОБ. У 105 больных (19,7%) уровень МОБ был между 0,01% и 0,1%, у 130 (24,4%) – между 0,1% и 1%, у 118 (22,1%) величина МОБ была  $\geq 1\%$ , но <10%, в то время как у 50 пациентов (9,4%) были выявлены крайне высокие величины МОБ ( $\geq 10\%$ ). Распределение пациентов в зависимости от величины МОБ на 15-й день в группах стандартного, промежуточного и высокого риска представлено на Рисунке 7.

Больные с более высоким риском развития рецидива, определенным по инициальным клиническим параметрам, продемонстрировали более медленный ответ на начальную фазу индукции [А36]. У пациентов группы стандартного риска была отмечена более быстрая элиминация МОБ к данной точке наблюдения, по сравнению с группой промежуточного риска ( $p=0,002$ ), в то время как пациенты группы промежуточного риска отвечали на терапию в целом быстрее, по сравнению с группой высокого риска ( $p=0,053$ ).

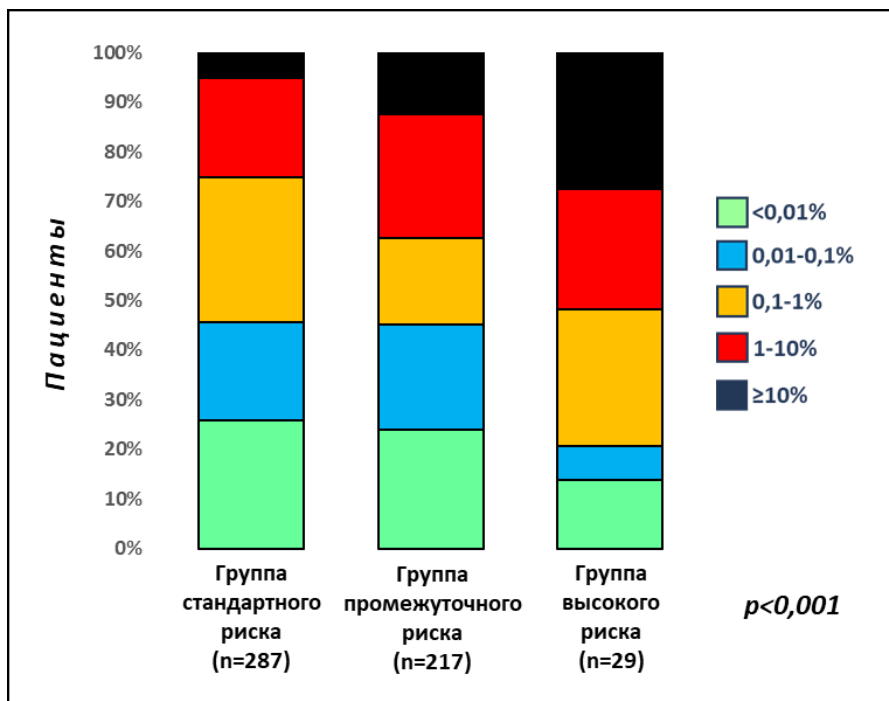


Рисунок 7. Распределение количества пациентов с разными уровнями МОБ на 15-й день терапии в группах стандартного, промежуточного и высокого риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008»

Результаты терапии пациентов в зависимости от величины МОБ на 15-й день индукции [А36] представлены на Рисунке 8. Наилучшие результаты лечения отмечались группе детей,

достигших МОБ-негативности ( $\text{МОБ} < 0,01\%$ ) уже к данной точке наблюдения. С повышением уровня МОБ величина БСВ снижалась, а частота рецидивов, наоборот, возрастала, и худший прогноз был отмечен у пациентов с крайне высокими величинами МОБ ( $\text{МОБ} \geq 10\%$ ).

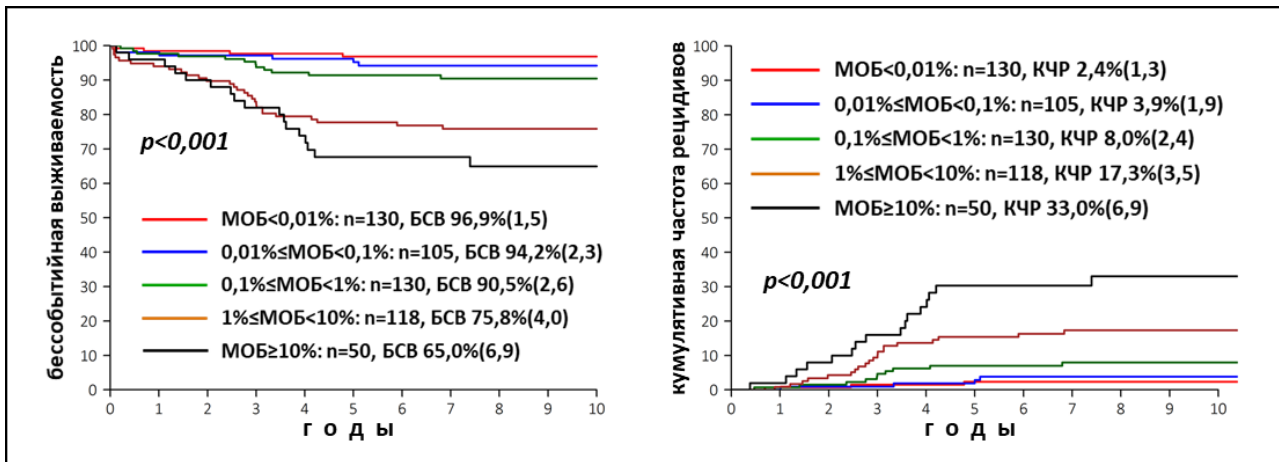


Рисунок 8. Бессобытийная выживаемость (БСВ, левый график) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, правый график) в зависимости от уровня МОБ на 15й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 533 детей с В-линейным ОЛЛ. Стандартная ошибка указана в скобках

При анализе кривых БСВ и КЧР, представленных на Рисунке 8, очевидно, что все три наиболее «благоприятные» группы пациентов мало отличались между собой, с точки зрения исхода заболевания. БСВ и КЧР у МОБ-негативных пациентов не отличались статистически от таковых в группе с низкими величинами МОБ ( $\text{МОБ} \geq 0,01\%$ , но  $< 0,1\%$ ):  $p=0,470$  и  $p=0,521$ , соответственно. В свою очередь, данная группа также имела практически такой же прогноз, как и группа пациентов с несколько более высокой МОБ ( $\text{МОБ} \geq 0,1\%$ , но  $< 1\%$ ):  $p=0,301$  и  $p=0,197$ , соответственно для БСВ и КЧР. С другой стороны, БСВ была схожая и в двух группах больных с высокими ( $\text{МОБ} \geq 1\%$ , но  $< 10\%$ ) и крайне высокими ( $\text{МОБ} \geq 10\%$ ) величинами МОБ:  $p=0,211$  и  $p=0,032$  для БСВ и КЧР, соответственно.

Разделение пациентов на три группы риска уже в данной точке наблюдения по методике группы АIEOP-BFM, предложенной G. Basso и соавт. [28], также оказалось статистически достоверным (Рисунок 9), позволяя выделить наиболее быстро отвечающих пациентов ( $\text{МОБ} < 0,1\%$ ) и пациентов с наиболее высоким риском развития рецидивов ( $\text{МОБ} \geq 10\%$ ). Однако, в группу «промежуточного» риска попали пациенты из двух групп ( $\text{МОБ} \geq 0,1\%$ , но  $< 1\%$  и  $\text{МОБ} \geq 1\%$ , но  $< 10\%$ ), имевших достоверно различный прогноз:  $p=0,002$  и  $p=0,027$  для БСВ и КЧР, соответственно. Каждая из этих подгрупп больных, с точки зрения результатов терапии, была ближе к подгруппам с более низкими и более высокими величинами МОБ, соответственно (см. выше).

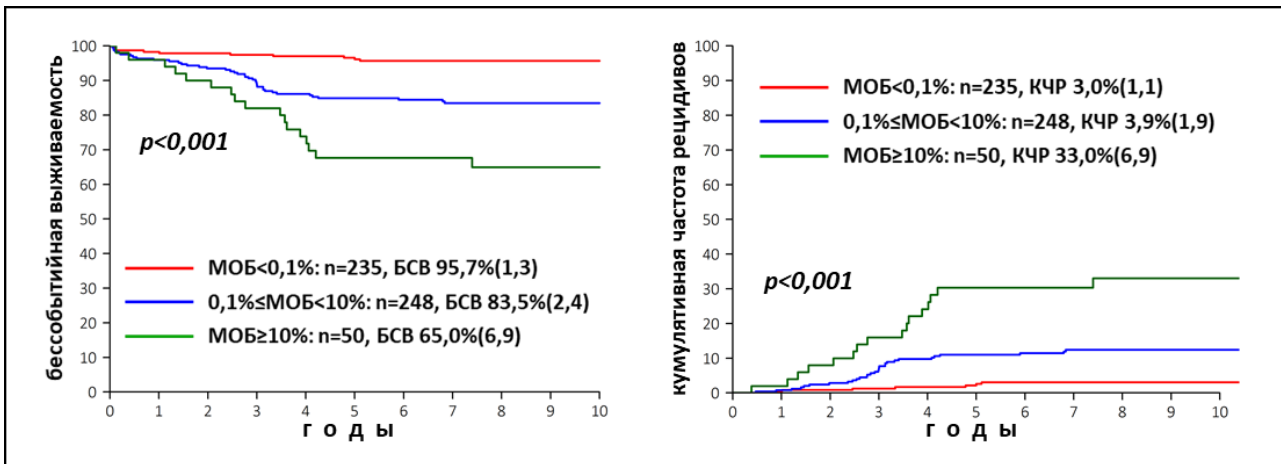


Рисунок 9. Бессобытийная выживаемость (БСВ, левый график) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, правый график) при разделении по алгоритму группы АЕОР-ВФМ [28] в зависимости от уровня МОБ на 15й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 533 детей с В-линейным ОЛЛ. Стандартная ошибка указана в скобках

Наиболее целесообразным оказалось разделение пациентов по величине МОБ на 15-й день терапии не на три, а на две группы [А36-А37] с пороговой величиной МОБ в 1% (Рисунок 10). Такое разделение позволило четко идентифицировать пациентов с быстрым ответом на терапию, составляющих две третьих всей исследуемой группы и продемонстрировавшей крайне высокую величину БСВ и частоту рецидивов менее 5%, и пациентов, продемонстрировавших медленный ответ в данной точке наблюдения (одна треть исследуемой группы) с существенно худшим прогнозом.

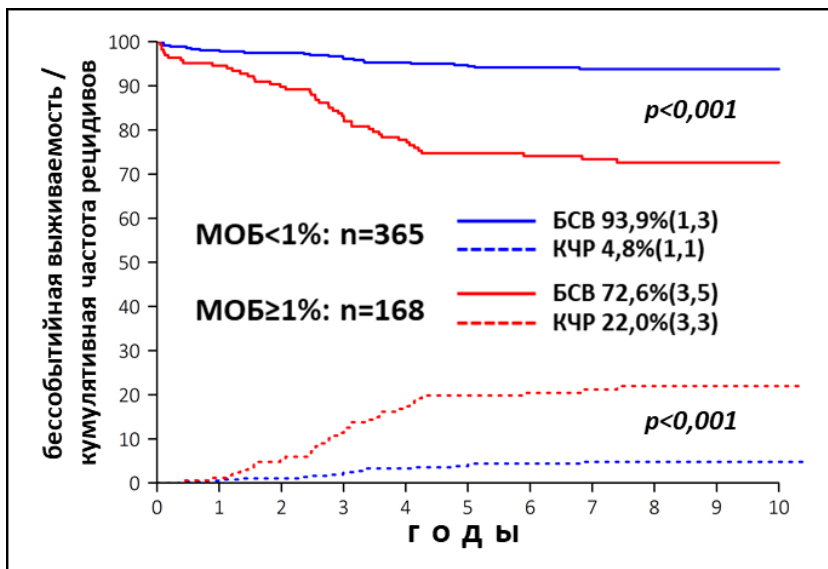


Рисунок 10. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативного порогового уровня МОБ (1%) на 15й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 533 детей с В-линейным ОЛЛ. Стандартная ошибка указана в скобках

### 2.2.3.2 Прогностическое значение величины МОБ на 36-й день терапии

На 36-й день 327 пациентов (62,6%) достигли МОБ-негативности (МОБ < 0,01%), у остальных 195 человек были выявлены различные величины МОБ. У 134 больных (25,7%) уровень МОБ был между 0,01% и 0,1%, у 49 (9,4%) – между 0,1% и 1%, а у 12 человек (2,3%) величина МОБ превышала 1%. Пациентов с крайне высокой МОБ (МОБ ≥ 10%) среди больных,

достигших к окончанию индукционной терапии полной клинико-гематологической ремиссии (согласно критериям протокола «ОЛЛ-МБ 2008»), выявлено не было. Распределение пациентов в группах стандартного, промежуточного и высокого риска, в зависимости от величины МОБ на 36-й день [А36], представлено на Рисунке 11.

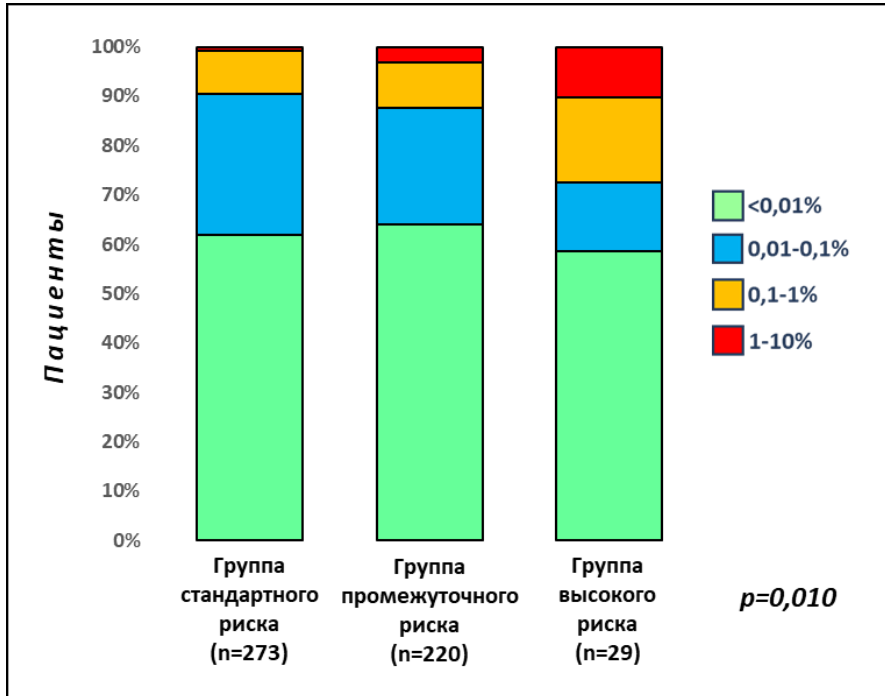


Рисунок 11. Распределение количества пациентов с разными уровнями МОБ на 36-й день терапии в группах стандартного, промежуточного и высокого риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008»

Несмотря на достоверные различия при сравнении распределения пациентов с разным уровнем МОБ во всех трех группах, в данной точке наблюдения клиренс МОБ значимо не отличался в двух основных группах, стандартного и промежуточного риска ( $p=0,155$ ).

Результаты терапии пациентов в зависимости от величины МОБ на 36-й день представлены на Рисунке 12.

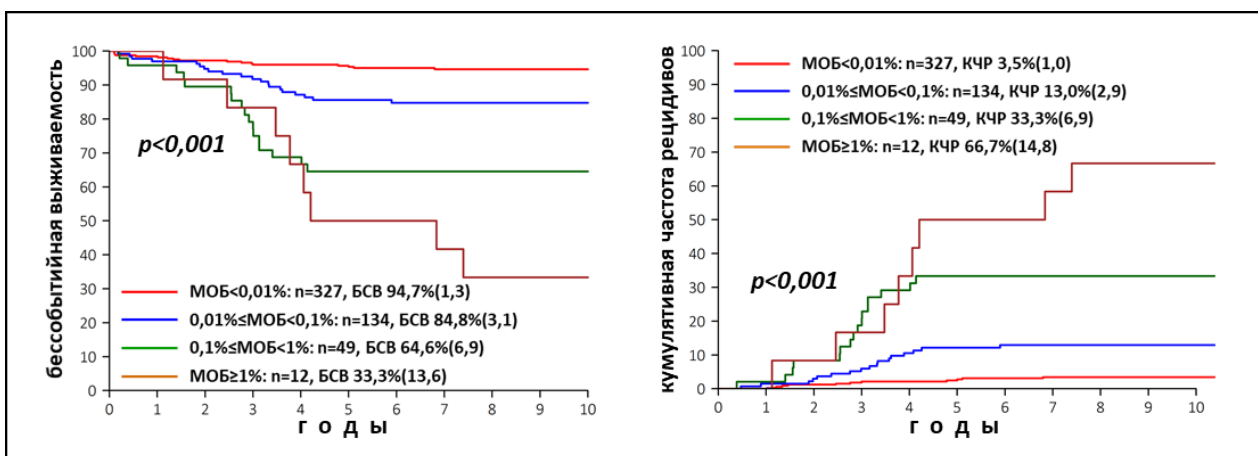


Рисунок 12. Бессобытийная выживаемость (БСВ, левый график) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, правый график) в зависимости от уровня МОБ на 36-й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 522 пациентов с В-линейным ОЛЛ. Стандартная ошибка указана в скобках

И в данной точке наблюдения наилучшие результаты лечения отмечались у детей, достигших МОБ-негативности (МОБ<0,01%). С повышением уровня МОБ величина БСВ снижалась, а частота рецидивов, наоборот, возрастала, и наихудший прогноз был отмечен у пациентов с высокими величинами МОБ (МОБ≥1%).

Как и при анализе результатов определения МОБ на 15-й день терапии, в данной точке наблюдения в двух наиболее неблагоприятных группах (пациенты с МОБ≥0,1%, но <1% и пациенты с МОБ≥1%) БСВ и КЧР не отличались существенно:  $p=0,143$  и  $p=0,099$ , соответственно. В то же время, БСВ и КЧР у МОБ-негативных пациентов (МОБ<0,01%) и пациентов с низким уровнем МОБ (МОБ≥0,01%, но <0,1%) были различны:  $p=0,002$  и  $p=0,001$  для БСВ и КЧР, соответственно. Однако, для мониторинга МОБ методом проточной цитометрии окончание индукционной терапии не является точкой наблюдения, в которой предусмотрено разделение пациентов на три группы риска, поскольку в большинстве протоколов терапии подавляющее большинство больных к этому этапу достигают МОБ-негативности (почти две трети исследуемой группы в данном исследовании). Соответственно возможности дополнительной де-эскалации терапии для такой большой и гетерогенной группы существенно ограничены. Для разделение всех пациентов на две группы (с медленным и быстрым ответом на терапию), наиболее информативным пороговым уровнем МОБ на момент окончания индукции была величина в 0,1% [A36-A37] (Рисунок 13).

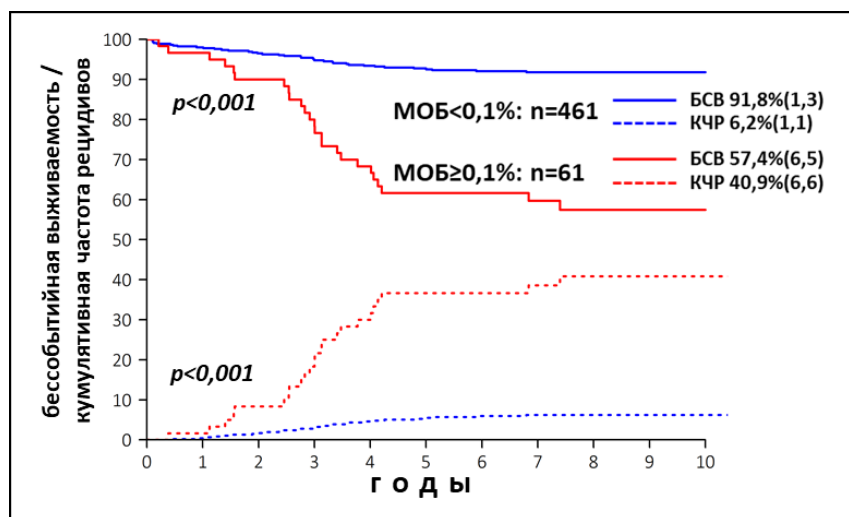


Рисунок 13. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативного порогового уровня МОБ (0,1%) на 36й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 522 пациентов с В-линейным ОЛЛ. Стандартная ошибка указана в скобках

Такое разделение позволило четко идентифицировать пациентов с медленным ответом на терапию, составивших всего лишь 11,7% от всей исследуемой группы, но демонстрировавших крайне низкую для современных протоколов терапии ОЛЛ величину БСВ за счет очень высокой частоты рецидивов. В то же время, пациентов с низким уровнем МОБ (МОБ<0,1%), нельзя было признать группой с безусловно хорошим прогнозом, так как величина КЧР в 6,2% в достаточно большой и гетерогенной группе детей с В-линейным ОЛЛ оставляла возможности для уточнения критериев стратификации пациентов.

### 2.2.3.3 Прогностическое значение величины МОБ на 85-й день терапии

У детей с В-линейным ОЛЛ постиндукционный мониторинг МОБ методом проточной цитометрии применяется относительно редко, поскольку крайне малое количество пациентов сохраняют МОБ-позитивность после даже первого курса консолидации [56]. В данном исследовании лишь 10 из 169 исследованных пациентов (5,9%) групп стандартного и промежуточного риска сохранили  $\text{МОБ} \geq 0,01\%$  на 85-й день терапии [А36, А38]. В этой группе было зарегистрировано 6 рецидивов, что обусловило крайне низкую БСВ и высокую КЧР, по сравнению со 159 детьми, достигшими МОБ-негативности к данной точке наблюдения (Рисунок 14).

В то же время, большинство рецидивов (10 из 16) произошло у МОБ-негативных пациентов, а все 6 детей с рецидивами, МОБ-позитивные на 85-й день, имели также высокую МОБ ( $\geq 0,1\%$ ) на 36-й день терапии [А38]. Кроме того, пациенты с определяемой МОБ на 36-й день терапии ( $\text{МОБ} \geq 0,01\%$ ), но достигшие МОБ-негативности в следующей точке наблюдения, имели БСВ 86,7% (СО 6,2%) и КЧР 13,3% (СО 6,3%), что было очевидно хуже, чем у пациентов, достигших МОБ-негативности уже к 36-му дню терапии (в данной группе  $n=129$ , БСВ 95,2% (СО 1,9%), КЧР 4,8% (СО 1,9%). Таким образом, несмотря на то, что сохранение МОБ-позитивности ( $\text{МОБ} \geq 0,01\%$ ) на 85-й день терапии обуславливало крайне неблагоприятный прогноз, по сравнению с определением МОБ по окончании индукции, эта точка наблюдения позволила получить гораздо меньше прогностически важной информации, выявляя лишь относительное меньшинство рецидивирующих пациентов, и лишь ограниченно уточняла группу пациентов с медленным ответом на терапию, выявляемую на 36-й день [А38]. С учетом этого, а также крайне низкого количества МОБ-позитивных пациентов на 85-й день терапии, весь дальнейший анализ полученных результатов включал величины МОБ, полученные только на 15-й и 36-й дни индукционной терапии.

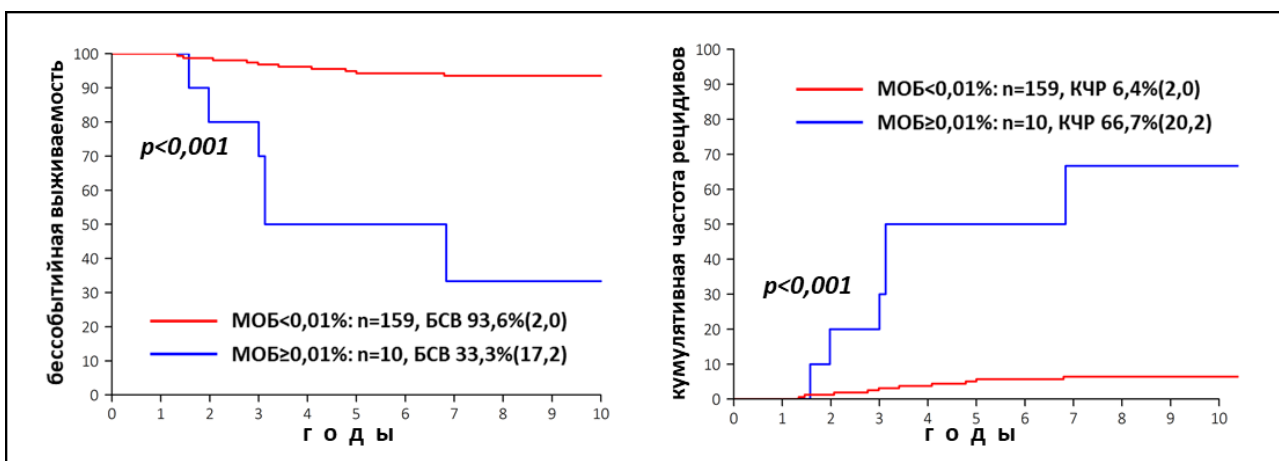


Рисунок 14. Бессобытийная выживаемость (БСВ, левый график) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, правый график) в зависимости от выявления МОБ на 85й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 169 детей с В-линейным ОЛЛ. Стандартная ошибка указана в скобках

2.2.3.4 Прогностическое значение МОБ в комбинации с различными инициальными прогностическими факторами

В большинстве терапевтических протоколов пациенты с В-линейным ОЛЛ стратифицируются на группы риска с учетом инициальных прогностических факторов, дополняемых в дальнейшем характеристиками ответа опухоли на проводимую терапию.

Результаты включения величины МОБ на 15-й день терапии в многофакторный анализ влияния различных инициальных характеристик В-линейного ОЛЛ на БСВ представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа (регрессия по методу Кокса) влияния на риск развития неблагоприятных событий при В-линейном ОЛЛ у детей различных прогностических факторов с включением величины МОБ на 15-й день терапии

Параметр	Отношение опасности	95% ДИ	p
<b>Пол</b>			
Мужской	1		0,544
Женский	1,176	0,696-1,986	
<b>Возраст</b>			
<10 лет	1		0,177
≥10 лет	1,569	0,816-3,016	
<b>Инициальный лейкоцитоз</b>			
<50×10 <sup>9</sup> /Л	1		0,688
≥50×10 <sup>9</sup> /Л	0,833	0,342-2,031	
<b>Поражение ЦНС (ЦНС-3 статус)</b>			
нет	1		0,512
есть	1,487	0,454-4,875	
<b>Ответ на дексаметазон*</b>			
хороший	1		0,013
плохой	3,034	1,266-7,270	
<b>Группа риска</b>			
Стандартного	1		
Промежуточного	1,374	0,753-2,506	0,301
Высокого	2,217	0,584-8,411	0,242
<b>МОБ на 15-й день терапии</b>			
<1%	1		<0,001
≥1%	4,318	2,471-7,546	
<b>t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1</b>			
есть	1		0,989
нет	1,004	0,510-1,976	

Примечание: \* Плохой ответ на дексаметазон: ≥1000 бластов в 1 мкл периферической крови на 8й день терапии

Величина МОБ≥1% на 15-й день терапии не только являлась независимым неблагоприятным прогностическим фактором, но и существенно снижала значимость инициальных характеристик опухоли, в то время как более ранний показатель медленного ответа на терапию (т.н. «плохой» ответ на стероидную профазу) оставался независимым фактором прогнозирования рецидива [A36, A39-A40].

Результаты включения величины МОБ на 36-й день терапии в подобную же многофакторную модель представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа (регрессия по методу Кокса) влияния на риск развития неблагоприятных событий при В-линейном ОЛЛ у детей различных прогностических факторов с включением величины МОБ на 36-й день терапии

Параметр	Отношение опасности	95% ДИ	p
<b>Пол</b>			
Мужской	1		0,428
Женский	1,246	0,724-2,144	
<b>Возраст</b>			
<10 лет	1		0,212
≥10 лет	1,520	0,788-2,931	
<b>Инициальный лейкоцитоз</b>			
<50×10 <sup>9</sup> /Л	1		0,604
≥50×10 <sup>9</sup> /Л	0,773	0,293-2,042	
<b>Поражение ЦНС (ЦНС-3 статус)</b>			
нет	1		0,384
есть	1,699	0,516-5,593	
<b>Ответ на дексаметазон</b>			
хороший	1		0,022
плохой	2,971	1,174-7,519	
<b>Группа риска</b>			
Стандартного	1		
Промежуточного	1,567	0,852-2,883	0,149
Высокого	2,708	0,669-10,964	0,163
<b>МОБ на 36-й день терапии</b>			
<0,1%	1		<0,001
≥0,1%	4,834	2,760-8,465	
<b>t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1</b>			
есть	1		0,954
нет	1,021	0,505-2,065	

*Примечание:* \* Плохой ответ на дексаметазон: ≥1000 бластов в 1 мкл периферической крови на 8й день терапии

Для данной точки наблюдения многофакторный анализ также привел к аналогичным результатам. Сохранение МОБ≥0,1% к окончанию индукционной терапии являлось наиболее значимым фактором риска рецидива В-линейного ОЛЛ [А36, А40-А42].

Несмотря на то, что МОБ, определённая в каждой из указанных точек наблюдения, являлась независимым прогностическим фактором, стратификация пациентов на группы риска с использованием только результатов мониторинга МОБ не представляется возможной. Пациенты начинают получать терапию до определения МОБ, поэтому инициально должны быть стратифицированы по клиническим характеристикам, а затем уже выбранная группа риска может быть подтверждена, или изменена по результатам мониторинга МОБ. Кроме того, в основе протоколов группы «Москва-Берлин» всегда лежит применение химиотерапии низкой (для группы стандартного риска) или умеренной (для группы промежуточного риска)

интенсивности. В протоколах серии «ОЛЛ-МБ» группа стандартного риска аккумулирует большинство пациентов, а в группу высокого риска попадает очень маленький процент детей. Поэтому, как и в других протоколах, предусматривающих общее снижение интенсивности химиотерапии, в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» оказалось необходимым делать акцент на выявлении пациентов, для которых получаемой терапии достаточно для достижения максимально хороших результатов лечения (вероятность рецидива менее 5%) и пациентов с существенно большей частотой рецидивов, которым терапию должна быть изменена.

С учетом того, что основной целью исследования «ОЛЛ-МБ 2008» являлось улучшение результатов лечения при одновременном снижении интенсивности химиотерапии, основной задачей включения МОБ в стратификацию пациентов на группы риска является использование наиболее информативных пороговых величин МОБ в разных точках наблюдения в рамках инициально определенных групп риска для выявления как можно большей по размеру группы с быстрым ответом на терапию и максимально хорошими результатами лечения, и как можно меньшей группы детей с медленным ответом и неблагоприятным прогнозом, для которых исходно запланированная химиотерапия низкой или умеренной интенсивности должна быть заменена на более интенсивную [A37, A43-A46].

#### *2.2.3.5 Прогностическое значение МОБ в группе стандартного риска «ОЛЛ-МБ 2008»*

Среди 295 пациентов группы стандартного риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008», включенных в исследование, результаты определения МОБ на 15-й и 36-й дни терапии были доступны у 287 и 273 детей соответственно.

С учетом основной задачи комбинирования инициальных прогностических факторов и данных мониторинга МОБ, определялись пороговые уровни МОБ для каждой из точек наблюдения, позволяющих наиболее эффективно разделить пациентов на группы с различным прогнозом [A43-A44]. Результаты сравнения представлены в Таблице 5.

Оказалось, что для 15-го дня терапии наиболее эффективно разделял пациентов пороговый уровень МОБ в 1%. Такое разделение идентифицировало 25% больных, у которых происходило более половины всех рецидивов, в то время как быстро отвечающие на терапию дети имеют очень низкий уровень рецидивов (Рисунок 15А). В то же время, для 36-го дня терапии наиболее информативным оказался пороговый уровень в 0,1%, выделяющий совсем небольшую группу медленно отвечающих пациентов (9,5%). Несмотря на то, что эта группа аккумулирует лишь 45% всех рецидивов, результаты терапии в группе с  $МОБ < 0,1\%$  достаточно хороши (Рисунок 15Б), чтобы считать такой ПУ наиболее информативным [A43-A44].

Таблица 5. Показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, БСВ, и кумулятивная частота рецидивов, КЧР) в группе стандартного риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008», в зависимости от разных пороговых величин МОБ на 15-й и 36-й дни терапии

МОБ	n	% от всей группы	рецидивы	% от рецидивов	БСВ (СО), %	$p_{БСВ}$	КЧР (СО), %	$p_{КЧР}$
День 15 (n=287)								
Пороговый уровень МОБ: 0,01%								
<0,01%	74	25,8	2	9,5	97,3 (1,9)	0,029	2,7 (1,9)	0,081
≥0,01%	213	74,2	19	90,5	88,4 (2,2)		9,2 (2,0)	
Пороговый уровень МОБ: 0,1%								
<0,1%	131	45,6	4	19,0	96,9 (1,5)	0,001	3,1 (1,5)	0,012
≥0,1%	156	54,4	17	81,0	85,5 (2,9)		11,3 (2,6)	
Пороговый уровень МОБ: 1%								
<1%	215	74,9	10	47,6	94,7 (1,5)	<0,001	4,8 (1,5)	0,003
≥1%	72	25,1	11	52,4	78,6 (4,9)		15,8 (4,5)	
День 36 (n=273)								
Пороговый уровень МОБ: 0,01%								
<0,01%	169	61,9	6	30,0	95,7 (1,6)	0,002	3,7 (1,5)	0,002
≥0,01%	104	38,1	14	70,0	85,0 (3,6)		14,1 (3,5)	
Пороговый уровень МОБ: 0,1%								
<0,1%	247	90,5	11	55,0	95,0 (1,4)	<0,001	4,6 (1,4)	<0,001
≥0,1%	26	9,5	9	45,0	60,7 (9,8)		35,4(9,8)	

Примечание: СО – стандартная ошибка

Также можно сделать вывод о том, что в группе стандартного риска величина МОБ на 36-й день терапии более предпочтительна для применения в окончательной стратификации пациентов, чем величина МОБ, определенная на 15-й день терапии.

С учетом инициального распределения пациентов по группам риска (группа стандартного риска составляет в данном исследовании 53,5% пациентов), полученные результаты позволили утверждать, что у половины всех детей с В-линейным ОЛЛ можно достичь БСВ в 95% с использованием относительно низкодозной химиотерапии при правильном комбинировании инициальных факторов риска и всего одного определения МОБ на 36-й день терапии [А43-А44].

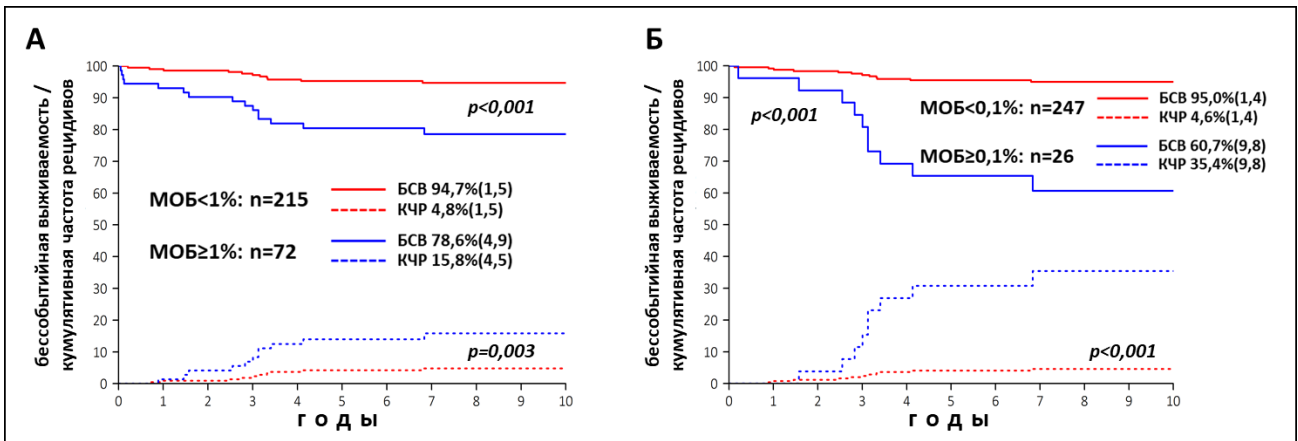


Рисунок 15. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативных пороговых уровней МОБ на 15й (А) и 36й (Б) дни терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 295 пациентов группы стандартного риска. Стандартная ошибка указана в скобках

#### 2.2.3.6 Прогностическое значение МОБ в группе промежуточного риска «ОЛЛ-МБ 2008»

Среди 227 пациентов группы промежуточного риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008», включенных в исследование, результаты определения МОБ на 15-й и 36-й дни терапии были доступны у 217 и 220 детей соответственно. Несмотря на то, среди детей с В-линейным ОЛЛ промежуточного риска выявить относительно большую группу пациентов с частотой рецидивов менее 5% представлялось достаточно сложным, именно такая задача осталась основной, как и в группе стандартного риска [A46]. Сравнение различных ПУ для двух точек наблюдения представлено в Таблице 6.

Как и для группы стандартного риска, наиболее информативным ПУ в группе промежуточного риска для 15-го дня терапии оказалась величина МОБ в 1% (Рисунок 16А). Для 36-го дня терапии, в отличие от группы стандартного риска, наиболее информативным оказался ПУ в 0,01% (Рисунок 16Б), поскольку использование более высокого ПУ (0,1%) приводило к недостаточно хорошим результатам терапии у пациентов с быстрым МОБ ответом [A46].

Как и для группы стандартного риска, у пациентов группы промежуточного риска результаты определения МОБ на момент окончания индукции оказались более применимы, по сравнению с данными 15-го дня. Выделенные в обоих случаях группы пациентов с быстрым и медленным ответом на терапию были сопоставимы по размеру, однако результаты терапии в этих группах различались гораздо более существенно, если деление происходило относительно величины МОБ в 0,01% на 36-й день терапии [A46] (Рисунок 16).

#### 2.2.3.7 Прогностическое значение МОБ в группе высокого риска «ОЛЛ-МБ 2008»

Поскольку в данное исследование не включались ни больные с наличием цитогенетических aberrаций высокого риска (транслокаций  $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$ ,

или  $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ ) ни пациенты, не достигшие полной клинико-гематологической ремиссии к окончанию индукционной терапии, группа высокого риска в данной работе была представлена пациентами с В-линейным ОЛЛ и инициальным гиперлейкоцитозом ( $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ).

Таблица 6. Показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, БСВ, и кумулятивная частота рецидивов, КЧР) в группе промежуточного риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008», в зависимости от разных пороговых величин МОБ на 15-й и 36-й дни терапии

МОБ	n	% от всей группы	рецидивы	% от рецидивов	БСВ(СО), %	$p_{БСВ}$	КЧР(СО), %	$p_{КЧР}$
День 15 (n=217)								
Пороговый уровень МОБ: 0,01%								
<0,01%	52	24,0	1	3,9	96,0(2,8)	0,024	2,0(2,0)	0,011
$\geq 0,01\%$	165	76,0	25	96,1	80,8(3,1)		15,6(2,9)	
Пороговый уровень МОБ: 0,1%								
<0,1%	98	45,2	3	11,5	93,7(2,5)	0,002	3,2(1,8)	<0,001
$\geq 0,1\%$	119	54,8	23	88,5	76,7(3,9)		19,9(3,8)	
Пороговый уровень МОБ: 1%								
<1%	136	62,7	7	26,9	91,8(2,4)	<0,001	5,3(2,0)	<0,001
$\geq 1\%$	81	37,3	19	73,1	72,4(4,9)		23,9(4,8)	
День 36 (n=220)								
Пороговый уровень МОБ: 0,01%								
<0,01%	141	64,1	5	19,2	95,7(1,6)	<0,001	3,7(1,5)	<0,001
$\geq 0,01\%$	79	35,9	21	80,8	85,0(3,6)		14,1(3,5)	
Пороговый уровень МОБ: 0,1%								
<0,1%	193	87,7	16	61,5	88,4(2,3)	<0,001	8,5(2,0)	<0,001
$\geq 0,1\%$	27	12,3	10	38,5	61,9(9,6)		38,1(9,8)	

Примечание: СО – стандартная ошибка

Несмотря на терапию группы высокого риска, результаты лечения у таких пациентов в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» остались недостаточно хорошими (БСВ 59,8% (СО 4,1%) и КЧР 26,8% (СО 3,7%) [A45]). Кроме того, данная группа была крайне гетерогенна, и, возможно, часть пациентов не нуждалась в столь интенсивной химиотерапии для достижения высоких показателей выживаемости. Поэтому основной задачей стало выявление именно быстро отвечающих пациентов, которые могут быть по результатам индукции переведены на терапию курсами консолидации вместо блоков высокого риска. В данном исследовании у

пациентов группы высокого риска результаты определения МОБ на 15-й и 36-й дни терапии были доступны у 29 детей. Сравнение различных ПУ для двух точек наблюдения представлено в Таблице 7.

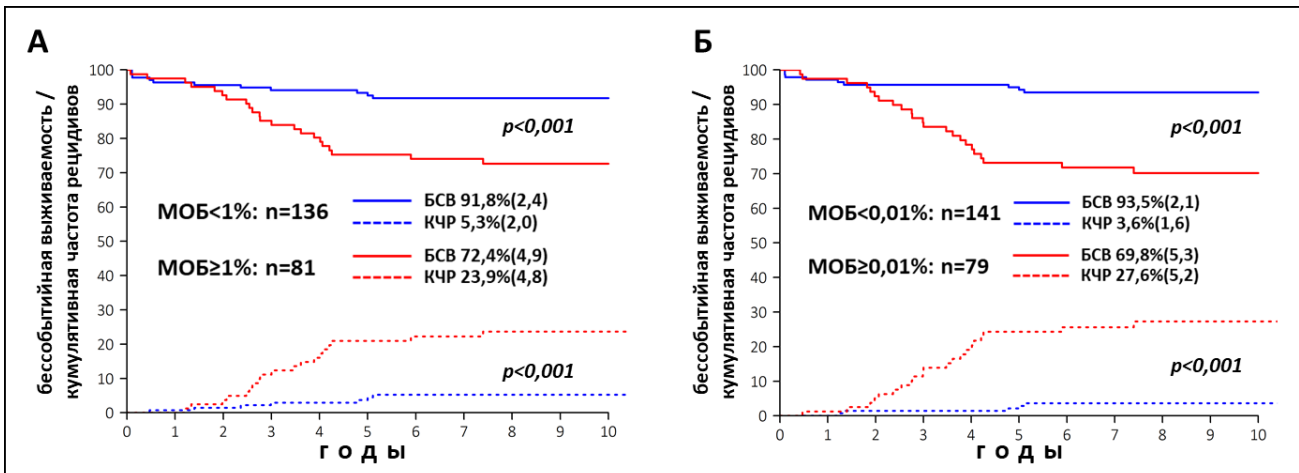


Рисунок 16. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативных пороговых уровней МОБ на 15й (А) и 36й (Б) дни терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 227 пациентов группы промежуточного риска. Стандартная ошибка указана в скобках

Так как пациенты группы высокого риска отвечали на терапию медленнее остальных (Рисунки 7 и 11), для 15-го дня проводилось сравнение значимости более высоких ПУ, чем это делалось для групп стандартного и промежуточного риска. Тем не менее, наиболее информативным ПУ вновь оказалась величина МОБ в 1% (Рисунок 17А), выделявшая почти половину пациентов, у которых не было зарегистрировано ни одного рецидива [А45].

И в данном случае МОБ, определенная на 36-й день с ПУ 0,01% оказалась более эффективна в выделении группы пациентов с благоприятным прогнозом (Рисунок 17Б). Оказалось, что все рецидивы произошли у МОБ-положительных (МОБ ≥ 0,01%) детей, которые составляли 41,4% исследуемой группы, в то время как БСВ у МОБ-негативных пациентов составила более 90%. С одной стороны, полученные результаты указывают на то, что даже при инициальном гиперлейкоцитозе пациенты, быстро отвечающие на проводимую терапию, имеют хороший прогноз и, вероятно, могут получать терапию по протоколу для группы промежуточного риска [А45]. С другой стороны, очевидно, что даже максимально интенсивная химиотерапия у детей с В-линейным ОЛЛ и гиперлейкоцитозом не способна улучшить результаты лечения в случае медленного ответа на индукционную терапию.

### 2.2.3.8 Определение быстрого и медленного МОБ-ответа

Во всех трёх группах риска наиболее применимой для окончательной стратификации точкой оценки МОБ оказалось окончание индукционной терапии. Именно это единственное

определение МОБ позволило очень точно выявить пациентов, которые могут быть успешно вылечены при простом продолжении химиотерапии, определенной по инициальным характеристикам опухоли.

Таблица 7. Показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, БСВ, и кумулятивная частота рецидивов, КЧР) у пациентов с гиперлейкоцитозом ( $\geq 100 \times 10^9/\text{Л}$ ), лечившихся в группе высокого риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008», в зависимости от разных пороговых величин МОБ на 15-й и 36-й дни терапии

МОБ	n	% от всей группы	рецидивы	% от рецидивов	БСВ(СО), %	$p_{БСВ}$	КЧР(СО), %	$p_{КЧР}$
День 15 (n=29)								
Пороговый уровень МОБ: 0,1%								
<0,1%	6	20,7	0	0	100	0,089	0,0	0,133
$\geq 0,1\%$	23	79,3	7	100	60,9(10,2)		30,9(9,9)	
Пороговый уровень МОБ: 1%								
<1%	14	48,3	0	0	100	<0,001	0,0	0,004
$\geq 1\%$	15	51,7	7	100	40,0(12,6)		46,7(13,6)	
Пороговый уровень МОБ: 10%								
<10%	21	72,4	2	28,6	85,7(7,6)	<0,001	9,5(6,6)	0,002
$\geq 10\%$	8	27,6	5	71,4	25,0(15,3)		62,5(19,7)	
День 36 (n=29)								
Пороговый уровень МОБ: 0,01%								
<0,01%	17	58,6	0	0	94,1(5,7)	<0,001	0,0	<0,001
$\geq 0,01\%$	12	41,4	7	100	33,3(13,6)		58,3(15,4)	
Пороговый уровень МОБ: 0,1%								
<0,1%	21	72,4	2	28,6	85,7(7,6)	<0,001	9,5(6,6)	0,001
$\geq 0,1\%$	8	27,6	5	71,4	25,0(15,3)		62,5(19,7)	

Примечание: СО – стандартная ошибка

С учетом относительно низкой интенсивности химиотерапии у пациентов группы стандартного риска и умеренно интенсивной у пациентов группы промежуточного риска, можно сделать вывод о том, что при правильном комбинировании инициальных прогностических факторов и одного определения МОБ на 36-й день терапии около половины всех детей могут быть успешно вылечены с использованием низкодозной химиотерапии, а еще четверть – с использованием протокола умеренной интенсивности. Более того, большая часть пациентов с гиперлейкоцитозом не нуждается в терапии высокого риска, а вероятно может

быть вылечена при помощи протокола для группы промежуточного риска. Таких результатов можно добиться, лишь используя дифференцированные ПУ для МОБ на 36-й день терапии: 0,1% для группы стандартного риска [A37, A43-A46], и 0,01% для групп промежуточного и высокого риска.

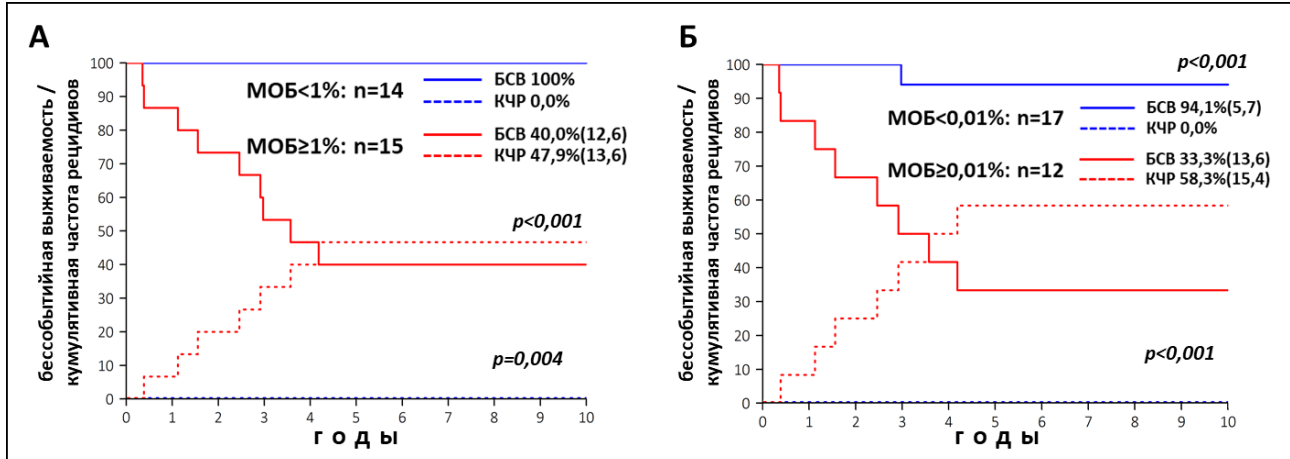


Рисунок 17. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативных пороговых уровней МОБ на 15й (А) и 36й (Б) дни терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» у 29 пациентов с гиперлейкоцитозом ( $\geq 100 \times 10^9/\text{Л}$ ), лечившихся в группе высокого риска. Стандартная ошибка указана в скобках

По результатам данного исследования была выделена группа пациентов с быстрым МОБ ответом, состоящая из [A37]:

- пациентов группы стандартного риска с МОБ < 0,1% на 36-й день терапии;
- пациентов группы промежуточного риска с МОБ < 0,01% на 36-й день терапии;
- пациентов с инициальным гиперлейкоцитозом ( $\geq 100 \times 10^9/\text{Л}$ ) с МОБ < 0,01% на 36-й день терапии.

Наоборот, группа пациентов с медленным МОБ-ответом состояла из:

- пациентов группы стандартного риска с МОБ  $\geq 0,1\%$  на 36-й день терапии;
- пациентов группы промежуточного риска с МОБ  $\geq 0,01\%$  на 36-й день терапии;
- пациентов с инициальным гиперлейкоцитозом ( $\geq 100 \times 10^9/\text{Л}$ ) с МОБ  $\geq 0,01\%$  на 36-й день терапии.

В итоге (Рисунок 18), в группу с быстрым МОБ-ответом попали 405 пациентов (77,6%) с БСВ 94,3% (СО 1,2%) и КЧР 4,1% (СО 1,0%), в то время как в группу с медленным МОБ-ответом – 117 детей (22,4%) с БСВ 64,6% (СО 4,6%) и КЧР 32,0% (СО 4,5%).

### 2.2.3.9 Влияние состава индукционной терапии на клиренс и прогностическое значение МОБ в «ОЛЛ-МБ 2008»

Распределение пациентов, рандомизированных на три (в зависимости от сочетаний

применения ПЭГ и ДНР для группы стандартного риска) или два (в зависимости от дополнительного введения ПЭГ для группы промежуточного риска) рукава в индукции протокола «ОЛЛ-МБ 2008», у которых МОБ определяли на 15-й и/или 36-й дни терапии, представлено в Таблице 8.

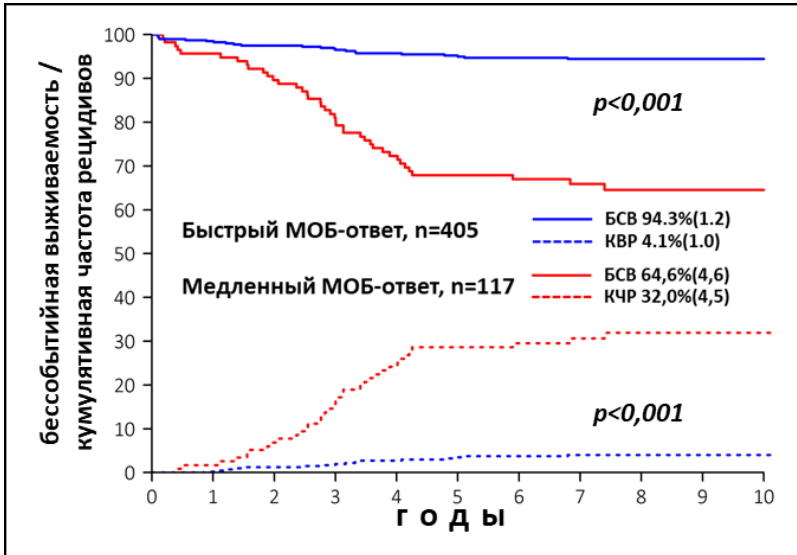


Рисунок 18. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативных пороговых уровней МОБ на 36й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» с учетом инициальных групп риска (0,1% для группы стандартного риска и 0,01% для остальных пациентов). Стандартная ошибка указана в скобках

Распределение количества пациентов с разными уровнями МОБ на 15-й и 36-й дни терапии в зависимости от состава индукционной терапии (сочетаний применения ПЭГ и ДНР в группе стандартного риска и в группе промежуточного риска [A47]) представлено на Рисунке 19.

Таблица 8. Количество пациентов, рандомизированных в индукции протокола «ОЛЛ-МБ 2008», у которых МОБ определялась на 15-й и/или 36-й дни терапии

Группа стандартного риска			Группа промежуточного риска		
	15-й день	36-й день		15-й день	36-й день
ПЭГ-ДНР+	100	93	ПЭГ-	98	95
ПЭГ+ДНР-	85	81	ПЭГ+	106	112
ПЭГ+ДНР+	95	92			
Всего	280	266	Всего	204	207

Примечание: ПЭГ – ПЭГ-аспарагиназа, ДНР – даунорубин

В группе стандартного риска в рукаве ПЭГ-ДНР+ на 15-й день терапии чаще была определена МОБ-позитивность ( $МОБ \geq 0,01\%$ , 92,0% пациентов), в то время как в рукавах ПЭГ+ДНР- и ПЭГ+ДНР+ количество МОБ-позитивных пациентов было существенно ниже (68,2% и 60,0% соответственно,  $p < 0,001$  для обоих сравнений). Данная тенденция сохранялась и при сравнении количества пациентов с высоким уровнем МОБ ( $МОБ \geq 1\%$ ): 43,0% в группе ПЭГ-ДНР+ против 20,0% в группе ПЭГ+ДНР- ( $p = 0,001$ ) и 10,5% в группе ПЭГ+ДНР+ ( $p < 0,001$ ). В то же время, существенной разницы между двумя рукавами с ПЭГ выявлено не



риска количество МОБ-позитивных (МОБ $\geq$ 0,01%) пациентов было существенно выше в ПЭГ-рукаве: 44,2% против 25,0%,  $p=0,004$ .

Несмотря на то, что в ПЭГ+ рукавах было существенно меньше пациентов с медленным МОБ-ответом, в этих крайне маленьких группах сохранялась высокая частота рецидивов, как в группе стандартного [A44] (Таблица 9), так и в группе промежуточного [A46] (Таблица 10) риска.

Таблица 9. Показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, БСВ, и кумулятивная частота рецидивов, КЧР) в зависимости от прогностически наиболее информативных уровней МОБ на 15й и 36й дни терапии в разных рукавах рандомизации в индукции группы стандартного риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008» (ПЭГ+ДНР- и ПЭГ+ДНР+ рукава объединены)

А	День 15 (n=280)					
	МОБ	n	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
ПЭГ-	<1%	57	91,0(3,8)	0,150	7,2(3,5)	0,145
	$\geq$ 1%	43	80,7(6,2)		17,3(6,0)	
ПЭГ+	<1%	153	95,9(1,6)	<0,001	4,1(1,6)	0,022
	$\geq$ 1%	27	73,9(8,5)		15,0(7,1)	
Б	День 36 (n=266)					
	МОБ	n	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
ПЭГ-	<0,1%	76	92,0(3,1)	<0,001	6,7(2,9)	0,001
	$\geq$ 0,1%	17	57,5(12,3)		36,6(12,6)	
ПЭГ+	<0,1%	164	96,2(1,5)	<0,001	3,8(1,5)	<0,001
	$\geq$ 0,1%	9	66,7(15,7)		33,3(16,8)	

Примечание: ПЭГ – ПЭГ-аспарагиназа, СО – стандартная ошибка

Таблица 10. Показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, БСВ, и кумулятивная частота рецидивов, КЧР) в зависимости от прогностически наиболее информативных уровней МОБ на 15й и 36й дни терапии в разных рукавах рандомизации в индукции группы промежуточного риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008»

А	День 15 (n=205)					
	МОБ	n	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
ПЭГ-	<1%	45	88,8(4,7)	0,029	8,9(4,3)	0,022
	$\geq$ 1%	53	69,3(6,4)		28,8(6,4)	
ПЭГ+	<1%	86	93,9(2,6)	0,342	3,7(2,1)	0,264
	$\geq$ 1%	21	85,7(7,6)		9,5(6,6)	
Б	День 36 (n=207)					
	МОБ	n	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
ПЭГ-	<0,01%	53	94,3(3,2)	<0,001	3,8(2,7)	0,001
	$\geq$ 0,01%	42	63,3(7,6)		36,7(7,8)	
ПЭГ+	<0,01%	84	95,1(2,4)	0,014	2,5(1,8)	0,003
	$\geq$ 0,01%	28	78,1(7,9)		18,3(7,6)	

Примечание: ПЭГ – ПЭГ-аспарагиназа, СО – стандартная ошибка

Из представленных данных видно, что однократное введение ПЭГ на 3-й день терапии в относительно низкой дозе 1000 ед/м<sup>2</sup> ускорило элиминацию МОБ и в группе стандартного,

и в группе промежуточного риска [A47]. При этом существенно уменьшалось количество пациентов с медленным МОБ-ответом, однако прогностическое значение высокой МОБ сохранялось.

Полученные результаты оказались крайне важными, так как за основу индукции следующего протокола «ОЛЛ-МБ 2015» были взяты схемы с введением ПЭГ.

#### *2.2.3.10 Возможности применения последовательного определения МОБ на 15-й и 36-й дни терапии в «ОЛЛ-МБ 2008»*

Несмотря на то, что с учетом инициальных факторов риска предпочтительной точкой определения МОБ для окончательной стратификации пациентов оказалось окончание индукции, возможное использование данных 15-го дня терапии для получения прогностически важной информации также было важным вопросом. У 507 из 551 пациентов исследования «ОЛЛ-МБ 2008» были доступны результаты определения МОБ в обеих точках наблюдения. Было рассмотрено несколько вариантов динамического мониторинга МОБ [A37], то есть сочетания данных, полученных на 15-й и 36-й дни терапии для определения быстрого, промежуточного и медленного МОБ-ответа (Таблица 11). В случае разделения пациентов на 3 группы по МОБ-негативности ( $МОБ < 0,01\%$ ) на 15-й день и МОБ-позитивности ( $МОБ \geq 0,01\%$ ) на 36-й день (Вариант 1), не было выявлено существенного различия между группами с быстрым и промежуточным МОБ-ответом, а пациенты с медленным ответом все равно выделялись по МОБ на 36-й день [A37]. В случае с использованием наиболее информативных ПУ МОБ для 15-го (1%) и 36-го (0,1%) дней терапии (вариант 2) удавалось добиться четкого разделения пациентов на 3 группы с существенно разным прогнозом, однако клиническая ценность такого разделения оказалась существенно ниже, чем использование для стратификации на группы риска инициальных характеристик и одного определения МОБ. Пациенты с медленным МОБ-ответом вновь выделялись исключительно по данным 36-го дня терапии, а группа с быстрым ответом оказалась относительно небольшой, при тех же величинах БСВ и КЧР, как и при использовании только данных 36-го дня. Группа промежуточного ответа была достаточно большой и гетерогенной, при этом результаты лечения были недостаточно хороши, чтобы терапия была признана успешной, но существенно лучше, чем у пациентов, однозначно нуждающихся в существенной интенсификации лечения [A37]. Наконец, оценка логарифмической редукции размера остаточной опухоли (Вариант 3) также позволила разделить пациентов на три группы с разным исходом, но разделение оказалось менее эффективным, чем при применении Варианта 2, в то время как все недостатки такой системы стратификации сохранились [A37].

Таблица 11. Показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, БСВ, и кумулятивная частота рецидивов, КЧР) в группах с быстрым, медленным и промежуточным МОБ-ответом в зависимости от варианта определения скорости МОБ-ответа при помощи последовательного анализа МОБ на 15й и 36й дни терапии

<b>Вариант 1. Быстрый МОБ-ответ: МОБ&lt;0,01% на День 15. Медленный МОБ-ответ: МОБ≥0,01% на День 36. Промежуточный МОБ-ответ: остальные пациенты</b>					
МОБ-ответ	n	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
быстрый	119	97,4(1,5)	0,108 <0,001	1,7(1,2)	0,123 <0,001
промежуточный	195	92,2(1,9)		5,2(1,6)	
медленный	193	75,8(3,2)		21,6(3,1)	
<b>Вариант 2. Быстрый МОБ-ответ: МОБ&lt;1% на День 15 и МОБ&lt;0,1% на День 36. Медленный МОБ-ответ: МОБ≥0,1% на День 36. Промежуточный МОБ-ответ: остальные пациенты</b>					
МОБ-ответ	n	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
быстрый	344	94,0(1,3)	<0,001 <0,001	4,8(1,2)	<0,001 <0,001
промежуточный	103	82,4(3,8)		12,8(3,3)	
медленный	60	57,4(6,5)		39,2(6,5)	
<b>Вариант 3. Быстрый МОБ-ответ: МОБ&lt;0,1% на День 15. Промежуточный МОБ-ответ: сокращение МОБ к Дню 36 не менее, чем на 2 порядка, по сравнению с Днем 15. Медленный МОБ-ответ: остальные пациенты.</b>					
МОБ-ответ	n	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
быстрый	223	95,4(1,4)	0,002 <0,001	3,2(1,3)	0,002 <0,001
промежуточный	199	86,2(2,5)		10,7(2,2)	
медленный	85	67,7(5,3)		30,0(5,3)	

Примечание: СО – стандартная ошибка

Таким образом, для финальной стратификации детей с В-линейным ОЛЛ на группы риска с учетом применения терапевтического протокола умеренной интенсивности, наиболее эффективной точкой мониторинга МОБ являлось окончание индукционной терапии, в то время как более раннее определение МОБ не несло дополнительной клинически важной информации [А37].

### 2.2.3.11 Прогностическое значение определения МОБ с учетом цитогенетических характеристик В-линейного ОЛЛ

Важной характеристикой ОЛЛ, ограниченно используемой в стратификации на группы риска в протоколах группы «Москва-Берлин», является наличие определенных цитогенетических aberrаций, зачастую определяющих биологические свойства опухоли. Довольно часто в финальной стратификации на группы риска генетические характеристики опухоли могут комбинироваться с результатами определения МОБ [А40, А42, А48-А52].

Для того, чтобы оценить, насколько разработанный алгоритм комбинирования инициальных факторов риска и скорости МОБ-ответа воспроизводим в разных цитогенетических подгруппах, все включенные в исследование пациенты, у которых было проведено инициальное генетическое исследование, были разделены по методике,

предложенной А. Moorman и соавт. [57]. Так как пациенты с абберациями группы высокого цитогенетического риска (транслокации  $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$ ,  $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ ,  $t(17;19)(q22;p13)/TCF3::HLF$  [35]) из данного исследования были исключены, все больные были разделены на две группы. В группу низкого цитогенетического риска были отнесены дети с высокой гипердиплоидией и больные с  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ , в то время как все остальные пациенты попали в группу промежуточного цитогенетического риска. Для каждой из этих групп был проведен анализ характеристических кривых (ROC-анализ) для выявления ПУ МОБ, определенной на 36-й терапии, позволяющих максимально точно разделить пациентов с разными исходами [A53]. Результаты ROC-анализа и анализа выживаемости относительно выявленных ПУ представлены на Рисунке 20.

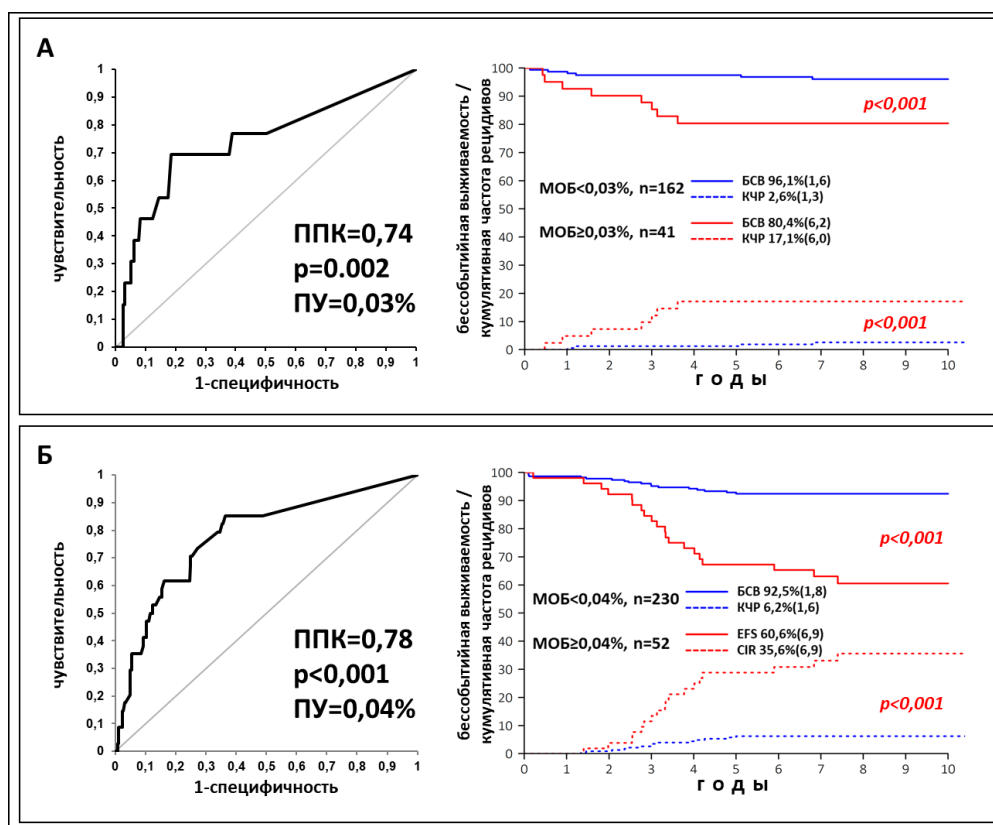


Рисунок 20. ROC-анализ (левые графики) для выявления пороговых уровней (ПУ) МОБ на 36й день терапии с наиболее точным разделением пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом в группе низкого (А) и промежуточного (Б) цитогенетического риска. На правых графиках представлены бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении пациентов в соответствии с выявленными ПУ. ППК – площадь под кривой. Стандартная ошибка указана в скобках

Установленные ПУ в 0,03% для группы низкого (Рисунок 20А) и 0,04% для группы промежуточного (Рисунок 20Б) цитогенетического риска действительно позволили разделить пациентов с быстрым и медленным МОБ-ответом и существенно различающимися исходами

[A53]. Однако, при сопоставлении полученных ПУ с более стандартными ПУ в 0,01% и 0,1%, а также дополнительного разделения на группы стандартного и промежуточного риска по инициальным клиническим критериям, оказалось, что преимуществ у данных ПУ нет (Таблица 12).

Таблица 12. Показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, БСВ, и кумулятивная частота рецидивов, КЧР) в группах стандартного и промежуточного риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008», в зависимости от групп цитогенетического риска и разных пороговых величин МОБ на 36-й день терапии

<i>Группа низкого цитогенетического риска, клиническая группа стандартного риска</i>						
МОБ	n	рецидивы	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
<0,01%	78	2	95,9(2,3)	0,505	2,8(2,0)	0,272
≥0,01%	48	3	93,7(3,5)		6,2(3,5)	
<0,1%	119	3	96,4(1,8)	0,002	2,8(1,6)	<0,001
≥0,1%	7	2	71,4(17,1)		28,6(18,6)	
<0,03%	106	2	96,9(1,8)	0,018	2,2(1,6)	0,006
≥0,03%	20	3	85,0(8,0)		15,0(8,2)	
<i>Группа низкого цитогенетического риска, клиническая группа промежуточного риска</i>						
МОБ	n	рецидивы	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
<0,01%	47	2	93,6(3,6)	0,236	4,3(3,0)	0,147
≥0,01%	30	4	83,3(6,8)		13,3(6,3)	
<0,1%	68	5	89,7(3,7)	0,923	7,4(3,2)	0,701
≥0,1%	9	1	88,9(10,5)		11,1(11,1)	
<0,03%	56	2	94,6(3,0)	0,027	3,6(2,5)	0,024
≥0,03%	21	4	76,2(9,3)		19,0(8,8)	
<i>Группа промежуточного цитогенетического риска, клиническая группа стандартного риска</i>						
МОБ	n	рецидивы	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
<0,01%	88	4	95,4(2,2)	0,002	4,6(2,2)	0,005
≥0,01%	56	11	77,7(5,7)		20,5(5,6)	
<0,1%	125	8	93,5(2,2)	<0,001	6,5(2,2)	<0,001
≥0,1%	19	7	56,8(11,6)		37,9(11,9)	
<0,04%	116	6	94,8(2,1)	<0,001	5,2(2,1)	<0,001
≥0,04%	28	9	63,9(9,2)		32,6(9,2)	
<i>Группа промежуточного цитогенетического риска, клиническая группа промежуточного риска</i>						
МОБ	n	рецидивы	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
<0,01%	92	3	93,4(2,6)	<0,001	3,4(1,9)	<0,001
≥0,01%	46	14	65,3(7,4)		32,5(7,4)	
<0,1%	122	10	88,2(3,0)	<0,001	8,5(2,6)	<0,001
≥0,1%	16	7	55,6(12,6)		44,4(13,2)	
<0,04%	114	8	90,1(2,8)	<0,001	7,3(2,5)	<0,001
≥0,04%	24	9	57,0(10,4)		38,8(10,6)	

Примечание: СО – стандартная ошибка

Только в группе низкого цитогенетического риска пациенты, клинически относившиеся к группе промежуточного риска, лучше разделялись по ПУ 0,03%, в то время как для всех остальных детей стандартные ПУ в 0,1% для группы стандартного риска и 0,01% для группы промежуточного риска были наиболее эффективны для выделения максимально большой группы пациентов с быстрым МОБ-ответом и небольшого количества медленно отвечающих больных, нуждающихся в изменении постиндукционной терапии. Таким образом, даже с учетом цитогенетических характеристик В-линейного ОЛЛ у детей, наиболее эффективным методом окончательной стратификации пациентов являлось сочетание инициальных клинических факторов и величины МОБ на 36-й день терапии, с учетом дифференцированных ПУ в зависимости от инициальной группы риска [A53].

#### *2.2.3.12 Результаты лечения пациентов с крайне высокой МОБ на 36-й день терапии*

Несмотря на то, что наиболее информативным ПУ для МОБ на 36-й день терапии для всей группы пациентов являлась величина в 0,1%, а при использовании уровней МОБ в стратификации в рамках клинически определённых групп риска и 0,01% (для части пациентов), дети с наиболее высоким уровнем МОБ по окончании индукции ( $\text{МОБ} \geq 1\%$ ) имели крайне неблагоприятный прогноз (Рисунок 12). В этой малочисленной группе (2,3% в данном исследовании) две третьих детей рецидивировали, что было сопоставимо с больными, не достигающими ремиссии к окончанию индукции [58]. Сопоставление результатов лечения у этих детей со всеми остальными, в том числе и медленно отвечающими на терапию, представлено на Рисунке 21.

С учетом некоторых технических различий при оценке достижения ремиссии при помощи проточной цитометрии и цитоморфологического исследования КМ [A54], и крайне неблагоприятного прогноза у пациентов с  $\text{МОБ} \geq 1\%$  на момент окончания индукции, можно сделать вывод о том, такая величина МОБ должна рассматриваться как неудача индукции, вне зависимости как от инициально определенной группы риска, так и от достижения ремиссии по стандартным клиническим признакам и результатам цитологического исследования КМ [A54]. Признание необходимости подтверждения ремиссии определением МОБ по окончании индукции (с ПУ в 1%) согласуется с рекомендациями международного консорциума Ponto-di-Legno [59]. Итоговое разделение детей с В-линейным ОЛЛ с учетом инициальных факторов риска, скорости МОБ-ответа, определенного с учетом дифференцированных ПУ для МОБ на 36-й день терапии (0,1% для группы стандартного риска, 0,01% - для остальных) и выделения пациентов, не достигших ремиссии ( $\text{МОБ} \geq 1\%$ ), представлено на Рисунке 22 [A54]. Важно отметить, что группы пациентов с медленным МОБ-ответом и пациентов, не достигших ремиссии, существенно отличались и по БСВ ( $p=0,041$ ), и по КЧР ( $p=0,015$ ).

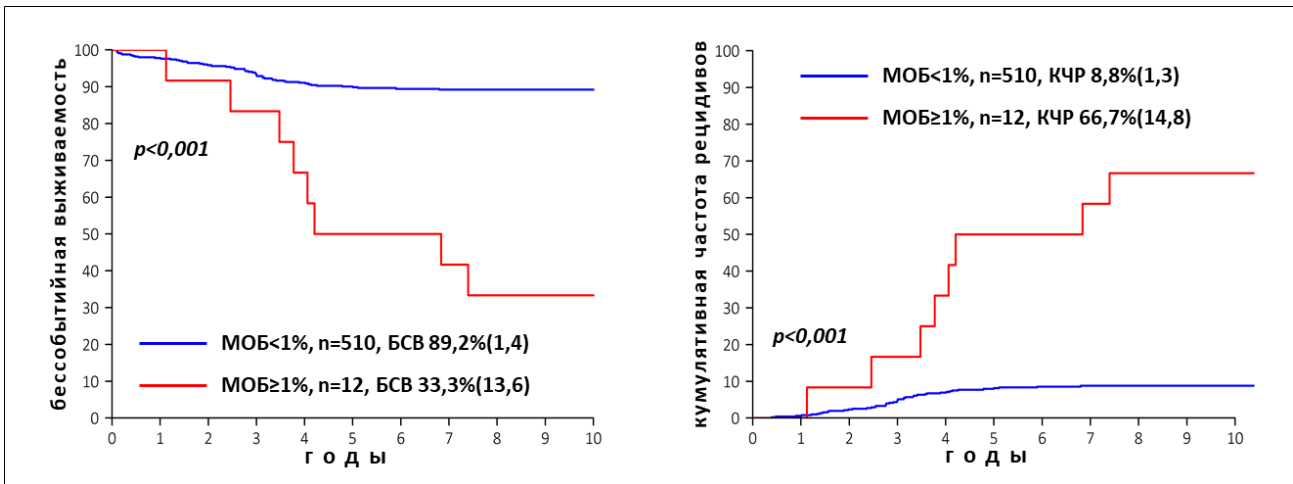


Рисунок 21. Бессобытийная выживаемость (БСВ, левый график) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, нижний график) при разделении пациентов исследования «ОЛЛ-МБ 2008» в соответствии с выявленными уровнем МОБ 1%, соответствующим цитометрическому критерию достижения ремиссии. Стандартная ошибка указана в скобках

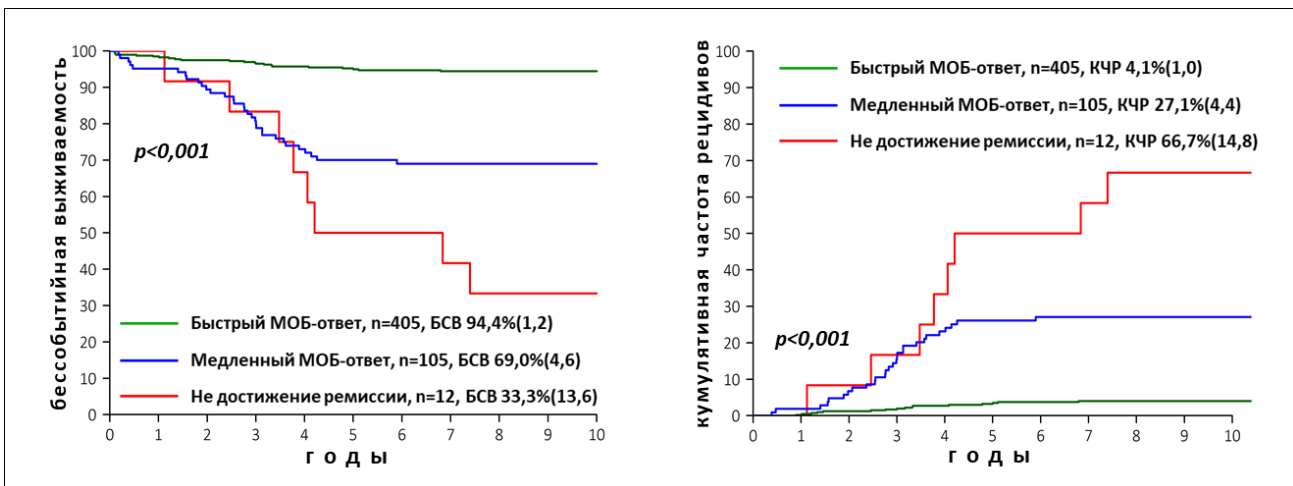


Рисунок 22. Бессобытийная выживаемость (БСВ, левый график) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, правый график) у детей с В-линейным ОЛЛ, в зависимости от достижения ремиссии и скорости МОБ-ответа на 36й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008». Стандартная ошибка указана в скобках

### 2.2.3.13 Включение величины МОБ на 36-й день терапии в стратификацию пациентов с В-линейным ОЛЛ

Такое четкое разделение позволило предложить разные варианты постиндукционной терапии для каждой из выделенных групп. Для подавляющего большинства детей (группа с быстрым МОБ-ответом, 77,6% пациентов) достаточно эффективным являлось продолжение запланированной химиотерапии по протоколу для изначально определённой группы риска. Для пациентов с медленным МОБ-ответом (20,1%) продолжение запланированной терапии не было достаточно эффективным, однако прямая интенсификация химиотерапии и/или ТГСК также маловероятно позволили бы улучшить результаты лечения [21, 39]. В то же время, включение в протокол современных иммунобиологических препаратов, например, CD19-направленная терапия блинатумомабом [48], может существенно улучшить прогноз. Наконец, 2,3% больных, для которых высокая МОБ (МОБ ≥ 1%) определяла неудачу индукции, вероятно

должны были получать терапию по программе высокого риска вместе с другими пациентами, не достигшими ремиссии. Такая терапия в настоящее время предполагает сочетание иммунотерапии с курсами интенсификации и проведением ТГСК. Разработанный алгоритм выбора постиндукционной терапии, основанный на инициальных клинических характеристиках и результатах определения МОБ на 36-й день терапии, представлен на Рисунке 23.

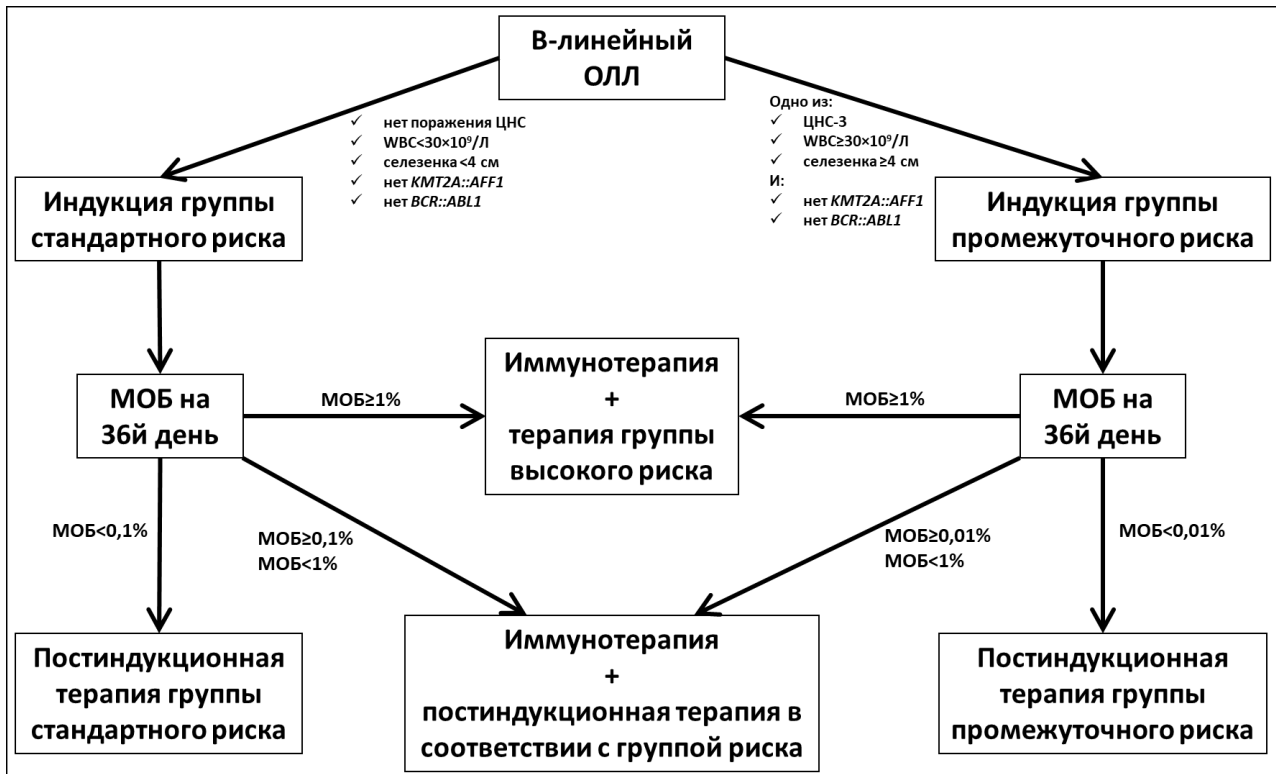


Рисунок 23. Разработанный на основе исследования «ОЛЛ-МБ 2008» алгоритм интеграции определения МОБ на 36й день терапии в стратификацию пациентов и выбора постиндукционной терапии у детей с В-линейным ОЛЛ, не относящихся к высокому риску

## 2.3 Результаты определения МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015»

### 2.3.1 Организация мониторинга МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015»

В данном исследовании впервые в РФ было введено централизованное иммунофенотипирование ОЛЛ у детей как на этапе первичной диагностики, так и при мониторинге МОБ. Лаборатории, входившие в лабораторную группу «Москва-Берлин», составили российско-белорусскую кооперативную группу по диагностике острых лейкозов у детей, в рамках которой проводились как совершенствование и дальнейшая стандартизация технологии применения проточной цитометрии, так и рутинное определение МОБ в многоцентровом формате.

### 2.3.2 Совершенствование методики определения МОБ методом многоцветной проточной цитометрии

Полученный в результате пилотного исследования в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008» опыт мониторинга МОБ, позволил усовершенствовать методику определения МОБ в рамках многоцентрового исследования «ОЛЛ-МБ 2015». Путем исключения маркеров, не показавших высокой эффективности в выделении опухолевых клеток среди нормальных В-клеток КМ, были сокращены панели антител [A7]. Также полностью было исключено применение пациент-специфических антигенов, в том числе и тех, которые характерны для определенных генетических вариантов ОЛЛ, так как в большинстве случаев экспрессия таких маркеров была гетерогенной [A28-A34, A55]. Кроме того, совершенствование приборного парка участвующих лабораторий позволило рутинно применять 8-цветную цитометрию для мониторинга МОБ. В итоге была разработана 7-цветная панель антител, включавшая в себя определенный набор конкретных антител, конъюгированных с определенными флуорохромами [A7]. Выбор клона антитела и соответствующего флуорохрома был проведен на основании полученного в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» опыта. Разработанная панель антител представлена в Таблице 13. Дополнительный канал флуоресценции было рекомендовано использовать для ДНК-тропного красителя Syto41.

Таблица 13. Стандартизованная 7-цветная панель антител, разработанная для мониторинга МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015»

Флуорохром	FITC	PE	PerCP	PE-Cy7	APC	APC-Cy7	BV510
<b>МкАТ</b>	CD58	CD10	CD45	CD34	CD19	CD20	CD38
<b>Клон</b>	3C1	HI10a	2D1	8G12	SJ25C1	L27	HIТ2

*Примечание:* МкАТ – моноклональное антитело

Начиная с 2019 г., данная панель антител производилась по заказу группы в формате готовых пробирок, содержащих лиофилизированные антитела (LyoTube, BD). Данные пробирки использовались двумя из трех лабораторий рабочей группы. В третьей лаборатории использование таких наборов реагентов было ограничено национальным законодательством, поэтому применялись также 7-цветные комбинации антител к тем же антигенам (Таблица 14), произведенные в коммерчески доступном формате по технологии DuraClone (RE-ALB, BC).

Таблица 14. Коммерчески доступная 7-цветная панель антител, разработанная для мониторинга МОБ группой АЕОР-ВФМ

Флуорохром	FITC	ECD	PE-Cy5.5	PE-Cy7	APC-Alexa700	APC-Alexa750	KrO
<b>МкАТ</b>	CD58	CD34	CD10	CD19	CD38	CD20	CD45
<b>Клон</b>	AICD58	581	ALB1	J3-119	LS198.4.3	B9E9	J33

*Примечание:* МкАТ – моноклональное антитело

Изменение панели антител, по сравнению с исследованием «ОЛЛ-МБ 2008», не привело к изменению алгоритма анализа цитометрических данных [A7], однако в обновленном стандартном операционном протоколе рабочей группы были учтены и исправленные неточности более ранних рекомендаций, выявленные в рамках пилотного исследования МОБ [A7].

Рандомизация в индукции для групп стандартного и промежуточного риска на режимы прерывистого и постоянного приема дексаметазона не привела к изменению распределения пациентов с различными величинами МОБ [A8], однако перерыв в приеме стероидов приводил к увеличению количества пациентов (43,2%), у которых на 36-й день терапии в КМ обнаруживались нормальные В-линейные предшественники, в то время как при приеме дексаметазона без перерыва, их было 27,3% ( $p=0,016$ ) [A8]. Такая особенность восстановления КМ могла бы представлять определенную сложность для мониторинга МОБ методом проточной цитометрии, однако при централизованном иммунофенотипировании ОЛЛ не являлась критичной, так как была учтена при разработке стандартизованного подхода для определения МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» [A8].

### *2.3.3 Контроль качества определения МОБ в рамках исследования «ОЛЛ-МБ 2015»*

Рассылка цитометрических данных внутри группы показала хорошую сходимость результатов, получаемых в разных лабораториях, как на 15-й, так и на 36-й дни терапии по протоколу ОЛЛ-МБ 2015 (Рисунок 24) [A4]. Все лаборатории стабильно принимали участие в контролях качества, проводимых группами AIEOP-BFM и UK NEQAS [A35].

Высокий уровень гармонизации, использование изготовленных в промышленных условиях стандартизованных наборов реагентов, уточнение особенностей пробоподготовки и настройки приборов, а также координация протоколов работы всех участвовавших лабораторий, позволили добиться для исследования в наиболее информативной точке наблюдения (36-й день терапии) чувствительности определения МОБ в 0,001%, то есть возможности выявления 1 опухолевой клетки среди 100 000 нормальных клеток КМ [A7].

### *2.3.4 Адаптация технологии мониторинга МОБ к применению CD19-направленной иммунотерапии*

Возможность широкого применения CD19-направленной иммунотерапии в лечении не только рецидивов и рефрактерных форм, но и первичных пациентов с В-линейным ОЛЛ, обусловило необходимость адаптации метода к возможной потере таргетируемого антигена CD19 [A13-A15, A56], являющегося одним из ключевых маркеров для определения МОБ при В-линейном ОЛЛ. К стандартному набору антител к антигенам CD19, CD10, CD34, CD20, CD38, CD45 и CD58 (Таблица 14) были добавлены также антитела к альтернативным пан-В-

линейным антигенам CD22, CD24 и CD79a [A57]. Последний маркер определялся внутриклеточно. Результатом этого стала необходимость применения 11-цветной проточной цитометрии [A11-A12].

Алгоритм анализа цитометрических данных также учитывал особенности нормального созревания В-клеток при CD19-направленной терапии [A58-A59] и возможность смены линейной принадлежности опухолевых клеток под действием таргетной терапии [A60], особенно при наличии перестроек гена *KMT2A* [A61]. Адаптированный подход показал высокую эффективность при мониторинге МОБ у детей после применения различных вариантов CD19-направленной иммунотерапии [A11, A16-A22], достигая все той же высокой чувствительности в 0,001% [A11]. С учетом высокой вероятности существенных изменений иммунофенотипа при CD19-направленной терапии, сомнительные результаты проверялись путем выделения «подозрительных» клеток при помощи проточной сортировки клеток для дальнейших молекулярно-генетических исследований [A23-A26].

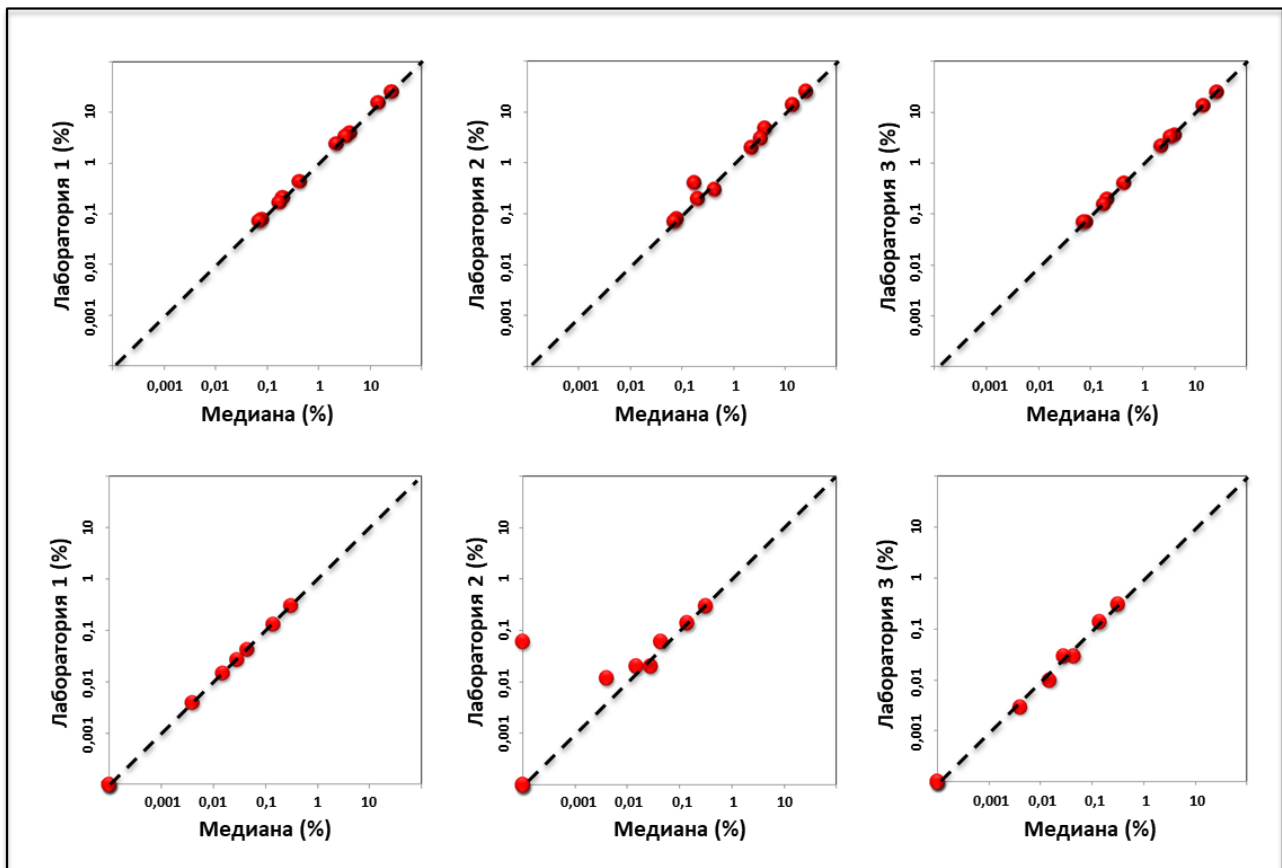


Рисунок 24. Результаты участия лабораторий рабочей группы в круговом исследовании, в рамках исследования ОЛЛ-МБ 2015. Результаты определения МОБ на 15-й (верхний ряд) и 36-й (нижний ряд) дни терапии, полученные в каждой лаборатории, сравнивались с референсными значениями, представляющими собой медиану результатов всех трех лабораторий

### 2.3.5 Оценка воспроизводимости прогностического значения МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015»

Воспроизводимость полученных в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» результатов и разработанного алгоритма применения МОБ для стратификации детей с В-линейным ОЛЛ была исследована в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008». Принципиальными отличиями данного протокола от предыдущего, с точки зрения определения МОБ по окончании индукции, были:

- многоцентровый характер исследования в рамках программы централизованной диагностики ОЛЛ у детей;
- обязательное включение ПЭГ в индукцию (ПЭГ+ДНР+ для стандартного риска, ПЭГ+ для группы промежуточного риска) [A47];
- рандомизация в индукции для групп стандартного и промежуточного риска на режимы прерывистого и постоянного приема дексаметазона [A8];
- увеличение рутинно достижимой чувствительности определения МОБ на 36-й день терапии до 0,001% [A7].

Обязательное включение ПЭГ в индукцию исключало воспроизводимость распределения пациентов с разными величинами МОБ, однако прогностическое значение определенных в предыдущем исследовании величин МОБ должно было сохраниться. В исследование прогностического значения величин МОБ на 36-й день терапии с учетом изначально определенной группы риска был включен 1431 пациент.

В группе стандартного риска (терапевтические группы А и 1221-SR, n=751) у 33 пациентов (4,4%) был определен медленный МОБ ответ ( $МОБ \geq 0,1\%$ ). Величины БСВ и КЧР у этих детей были существенно хуже, по сравнению с группой с быстрым МОБ-ответом ( $МОБ < 0,1\%$ ) пациентами (Рисунок 25).

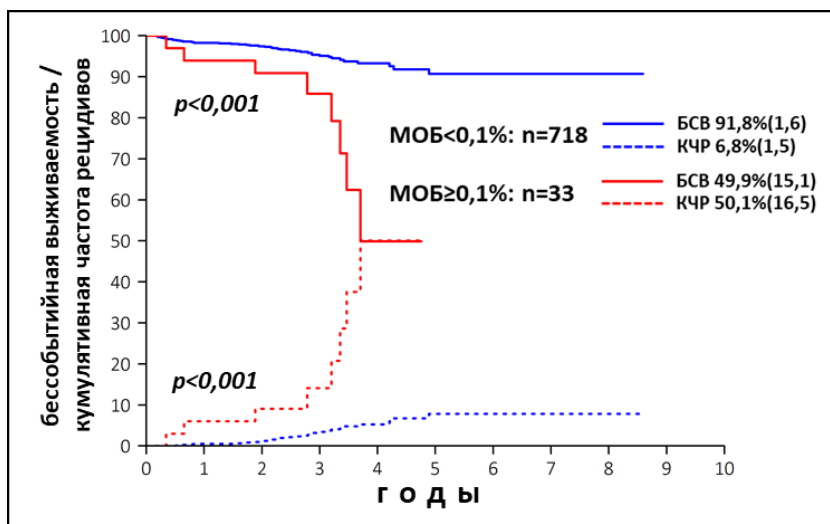


Рисунок 25. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативного порогового уровня МОБ (0,1%) на 36й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015» у 751 пациента группы стандартного риска (терапевтические группы А и 1221-SR). Стандартная ошибка указана в скобках

Несколько худшие, по сравнению с «ОЛЛ-МБ 2008», БСВ и КЧР в группе с быстрым МОБ-ответом, были, вероятно, связаны с многоцентровым характером исследования, в то время как в пилотном исследовании прогностического значения МОБ в протоколе «ОЛЛ-МБ 2008» участвовали только три очень опытные клиники, результаты лечения в которых были лучше, чем средние результаты всего исследования [А43-А47].

В группе промежуточного риска (терапевтические группы В и 1221-IR, n=549) у 85 пациентов (15,5%) был определен медленный МОБ ответ ( $\text{МОБ} \geq 0,01\%$ ). Величины БСВ и КЧР у этих детей также были существенно хуже, по сравнению с остальными ( $\text{МОБ} < 0,01\%$ ) пациентами (Рисунок 26). Также выявленное некоторое ухудшение результатов лечения у пациентов с быстрым МОБ-ответом, вероятно, имело те же причины, что и в группе стандартного риска.

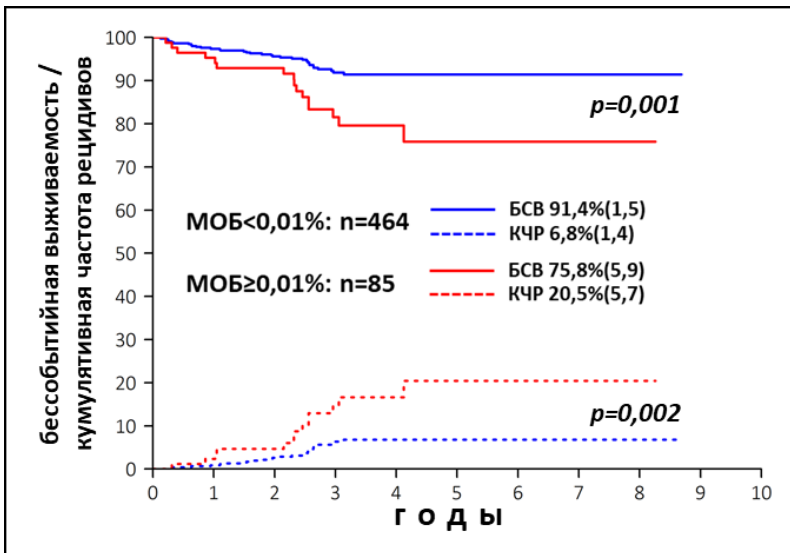


Рисунок 26. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативного порогового уровня МОБ (0,01%) на 36й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015» у 549 пациентов группы промежуточного риска (терапевтические группы В и 1221-IR). Стандартная ошибка указана в скобках

Дети с инициальным гиперлейкоцитозом ( $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ) получали лечение в рамках терапевтической группы D1, не предусматривавшей, в отличие от «ОЛЛ-МБ 2008», блоков высокого риска в постиндукционном периоде. На 36-й день терапии 23,5% пациентов имели медленный МОБ-ответ ( $\text{МОБ} \geq 0,01\%$ ), и результаты их лечения были существенно хуже, чем у пациентов с  $\text{МОБ} < 0,01\%$  (Рисунок 27).

Комбинирование инициальных факторов риска и использование дифференцированных ПУ МОБ на 36-й день терапии, в зависимости от инициальной группы риска, а также выделение в отдельную группу пациентов с  $\text{МОБ} \geq 1\%$  привели к получению в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» аналогичного «ОЛЛ-МБ 2008» распределения исходов терапии у пациентов с быстрым и медленным МОБ-ответом, а также детей, не достигших ремиссии, по данным иммунофенотипирования (Рисунок 28).

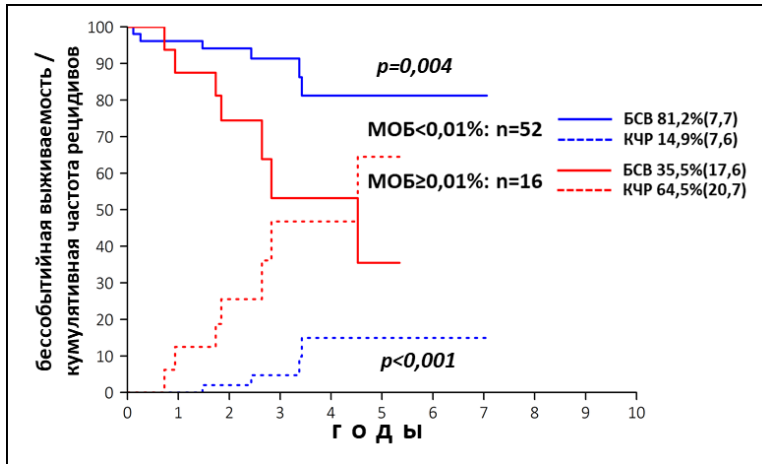


Рисунок 27. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) при разделении относительно наиболее информативного порогового уровня МОБ (0,01%) на 36й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015» у 68 пациентов с гиперлейкоцитозом ( $\geq 100 \times 10^9/\text{Л}$ ) терапевтической группы D1. Стандартная ошибка указана в скобках

Несколько большее количество пациентов с быстрым МОБ-ответом (86,2%), по сравнению с исследованием «ОЛЛ-МБ 2008» (77,6%), связано с обязательным включением ПЭГ в индукцию протокола «ОЛЛ-МБ 2015».

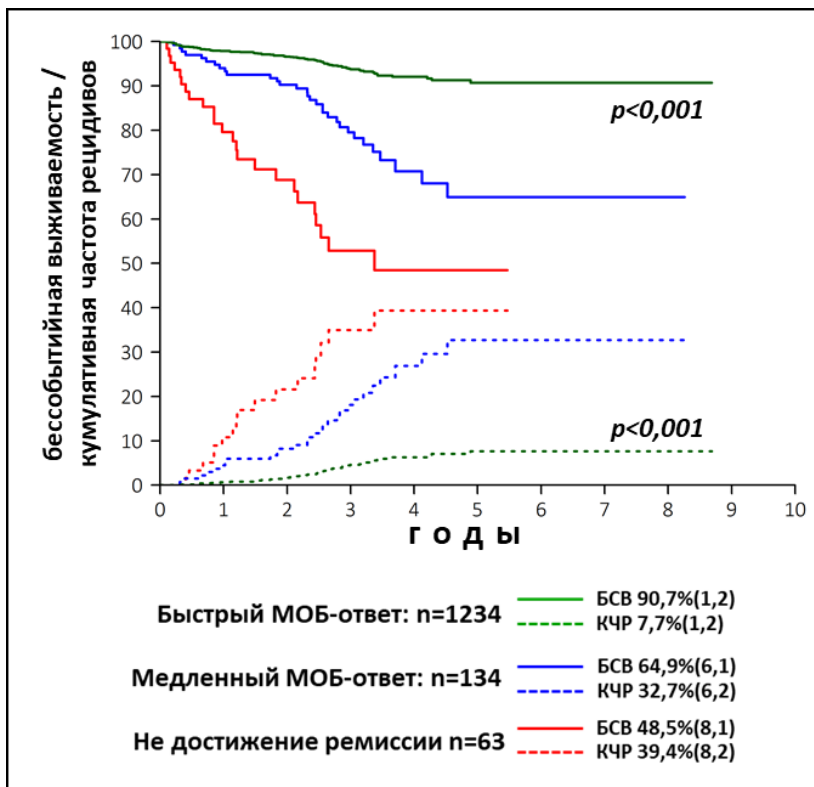


Рисунок 28. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) у детей с В-линейным ОЛЛ, в зависимости от достижения ремиссии и скорости МОБ-ответа на 36й день терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015». Стандартная ошибка указана в скобках

### 2.3.6 Прогностическое значение крайне низких величин МОБ в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015»

Совершенствование технологии иммунофенотипического определения МОБ, внедрение в повседневную лабораторную практику 8-цветной проточной цитометрии, а также применение стандартизованных наборов антител, позволили в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» увеличить рутинно достижимую чувствительность определения МОБ на 36-й день терапии до 0,001%. Как следствие, применявшееся в рамках исследования «ОЛЛ-МБ 2008» определение МОБ-негативности как МОБ < 0,01%, утратило актуальность и было изменено на

МОБ<0,001%. Однако, установленные по результатам предыдущего исследования ПУ величины МОБ для констатации медленного МОБ-ответа сохранили свое прогностическое значение. Соответственно, прогностическая и клиническая значимость повышения чувствительности определения МОБ остались под вопросом.

Среди 1431 пациента с В-линейным ОЛЛ, у которых МОБ определялась по окончании индукции в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015», 1169 человек (81,7%) имели МОБ<0,01%. При этом, у 156 из них (10,9% среди всех пациентов) определялась МОБ на крайне низком уровне ( $\geq 0,001\%$ ), а 1013 детей были МОБ-негативны и с учетом чувствительности исследования в 0,001%. Пациенты с крайне низкими величинами МОБ ( $\geq 0,001\%$ , но <0,01%) имели худшие показатели выживаемости (как БСВ, так и КЧР), по сравнению с теми, кто достиг МОБ<0,001% (Рисунок 29).

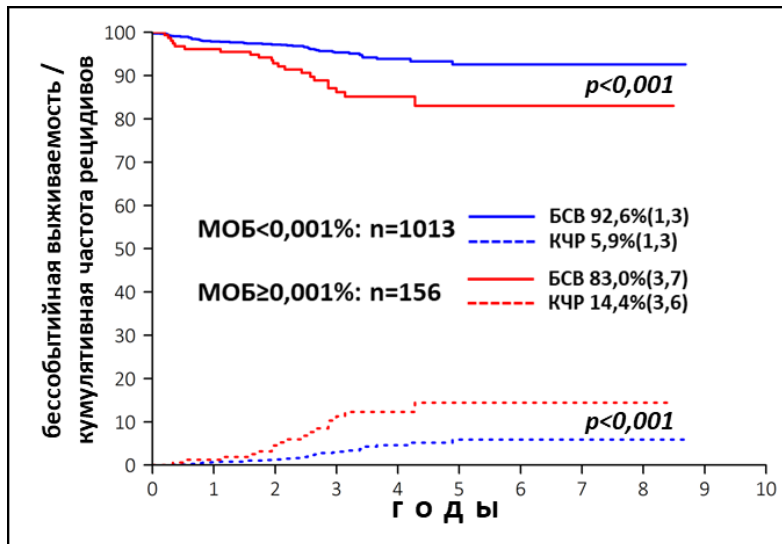


Рисунок 29. Бессобытийная выживаемость (БСВ, сплошные линии) и кумулятивная частота рецидивов (КЧР, прерывистые линии) у детей с В-линейным ОЛЛ с МОБ<0,01% на 36-й дни терапии протокола «ОЛЛ-МБ 2015» в зависимости от выявления крайне низких величин МОБ ( $\geq 0,001\%$ ). Стандартная ошибка указана в скобках

Однако, потенциал клинического применения столь низких величин МОБ для стратификации пациентов в рамках разработанного по результатам «ОЛЛ-МБ 2008» алгоритма, целиком зависел от сохранения прогностического значения в отдельных группах риска. Как показано в Таблице 15, различия в БСВ и КЧР между МОБ-негативными (МОБ<0,001%) и МОБ-позитивными (МОБ $\geq 0,001\%$ ) пациентами с группе с МОБ<0,01% были статистически значимыми только в группе стандартного риска, но не в группе промежуточного риска, объединенной с пациентами с гиперлейкоцитозом.

Полученные результаты показали нецелесообразность применения столь низких величин МОБ для стратификации пациентов. В группе промежуточного риска и у детей с гиперлейкоцитозом, получавших в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» схожую терапию, снижение ПУ МОБ на один порядок (до 0,001% с 0,01%) не приводило к существенному улучшению разделения пациентов, а лишь увеличило размер группы с медленным МОБ-ответом.

Таблица 15. Показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, БСВ, и кумулятивная частота рецидивов, КЧР) у пациентов с МОБ<0,01% на 36-й дни терапии протокола «ОЛЛ-МБ 2015» в зависимости от выявления крайне низких величин МОБ ( $\geq 0,001\%$ )

<i>Группа стандартного риска</i>						
МОБ	n	рецидивы	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
<0,001%	568	11	93,4(2,1)	<0,001	5,4(2,1)	<0,001
$\geq 0,001\%$	77	9	80,3(6,2)		17,1(6,2)	
<i>Группа промежуточного риска и пациенты с гиперлейкоцитозом (<math>\geq 100 \times 10^9/\text{л}</math>)</i>						
МОБ	n	рецидивы	БСВ(СО)	$p_{\text{БСВ}}$	КЧР(СО)	$p_{\text{КЧР}}$
<0,001%	445	22	91,3(1,6)	0,101	6,9(1,5)	0,110
$\geq 0,001\%$	79	8	85,3(4,4)		12,2(4,2)	

Примечание: СО – стандартная ошибка

В то же время, для группы стандартного риска наиболее информативным являлся ПУ в 0,1%, то есть для использования крайне низких величин МОБ необходимо было бы изменить ПУ на два порядка. Однако, даже ПУ в 0,01% для этих пациентов не был более информативным, чем 0,1%, а использование в стратификации ПУ в 0,001% увеличивало группу с медленным МОБ-ответом в 3,5 раза (117 пациентов вместо 33), при снижении КЧР на 1,4% (Рисунок 25 и Таблица 15).

Кроме того, проведенные исследования по контролю качества и стандартизации определения МОБ показали, что наиболее сложно добиться воспроизводимости результатов МОБ, близких к пределу чувствительности метода. Поэтому наиболее информативными ПУ МОБ на 36й день терапии и для исследования «ОЛЛ-МБ 2015» остались 0,1% для группы стандартного риска и 0,01% для остальных пациентов, а повышение рутинной чувствительности определения МОБ до 0,001% нужно рассматривать как серьезный успех в повышении надежности исследования, поскольку такое улучшение чувствительности делает клинически значимые ПУ существенно отличающимися от предела чувствительности метода.

### 2.3.7 Применение CD19-направленной иммунотерапии для улучшения результатов лечения у пациентов с медленным МОБ-ответом в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015»

Так как разработанный по результатам «ОЛЛ-МБ 2008» алгоритм применения величины МОБ на 36-й день терапии для окончательной стратификации пациентов на группы риска оказался воспроизводим и в следующем исследовании «ОЛЛ-МБ 2015», для пациентов с медленным МОБ-ответом было предусмотрено включение CD19-направленной иммунотерапии (28-дневный курс блинатумаба в стандартной дозировке) в терапевтический план в постиндукционном периоде [A9]. В период с февраля 2020 г. по август 2023 г. 52 пациента исследования «ОЛЛ-МБ 2015», достигшие клинко-гематологической ремиссии, получили блинатумаб в постиндукционном периоде по причине медленного МОБ-ответа, определенного на 36-й день терапии [A9]. Характеристика данной группы

пациентов представлена в Таблице 16. Пациенты получали курс блинатумомаба чаще всего сразу после индукции (36,6%), или после первого курса консолидации (34,6%). Большинство детей получили 1 курс иммунотерапии, 96,1% пациентов после CD19-направленной терапии вышли в МОБ-негативную ремиссию (МОБ<0,001%), несмотря на то, что 79,5% больных перед началом курса были МОБ-позитивны. После окончания курса блинатумомаба для большинства пациентов был продолжен протокол в соответствии с инициально определенной группой риска, часть пациентов получила только поддерживающую терапию, часть – блоки высокого риска, а пятеро были трансплантированы.

Таблица 16. Краткая характеристика пациентов с медленным МОБ-ответом, получивших блинатумомаб в рамках пилотного исследования в протоколе «ОЛЛ-МБ 2015»

	n	%
Всего	52	100
<i>Величина МОБ на 36-й день терапии</i>		
0,01-0,1%	19	36,5
0,1-1%	31	59,6
1-10%	2	3,9
<i>Величина МОБ перед курсом блинатумомаба</i>		
<0,001%	10	19,2
0,001-0,01%	6	11,5
0,01-0,1%	15	28,8
0,1-1%	16	30,9
1-10%	1	1,9
≥10%	1	1,9
н/д	3	5,8
<i>Количество курсов блинатумомаба</i>		
Один	51	96,1
Два	2	3,9
<i>Этап терапии перед курсом блинатумомаба</i>		
Индукция	19	36,6
Консолидация I	18	34,6
Консолидация II	9	17,3
Консолидация III	5	9,6
Блоки высокого риска	1	1,9
<i>МОБ-статус после курса блинатумомаба</i>		
Негативный	51	96,1
Позитивный	2	3,9
<i>Терапия после курса блинатумомаба</i>		
Продолжение протокола	31	59,6
Поддерживающая терапия	14	26,9
Блоки высокого риска	2	3,9
ТГСК	5	9,6

Примечание: н/д – нет данных

Предварительные результаты терапии [A9] представлены на Рисунке 30. Было зарегистрировано 3 рецидива, в том числе один – со сменой линейной принадлежности опухолевых клеток (т.н. переключение в ОМЛ). При этом, 3-летняя БСВ составила 80,1% (СО 9,1%), а КЧР на тот же срок наблюдения – 11,6% (СО 7,2%). Данные результаты представляются достаточно перспективными, по сравнению с пациентами с медленным МОБ-ответом (Рисунок 28). Однако необходимо отметить, что период наблюдения у пациентов, получивших иммунотерапию, не являлся достаточным для проведения адекватного сравнения исходов с больными, не получившими блинатумомаб, поскольку в этой группе большое количество рецидивов происходило на более поздних сроках наблюдения (Рисунок 28). Тем не менее, можно констатировать, что на данный момент добавление иммунотерапии к протоколу лечения В-линейного ОЛЛ с медленным МОБ-ответом представляется достаточно эффективным [A9], даже без проведения дополнительной интенсификации терапии, и/или ТГСК.

Таким образом, высокая эффективность разработанного по результатам «ОЛЛ-МБ 2008» алгоритма выбора постиндукционной терапии на основании комбинации инициальных факторов риска и величины МОБ по окончании индукции полностью подтвердилась в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015», в том числе и при проспективной адаптации протокола терапии, в зависимости от ответа на проводимое лечение.

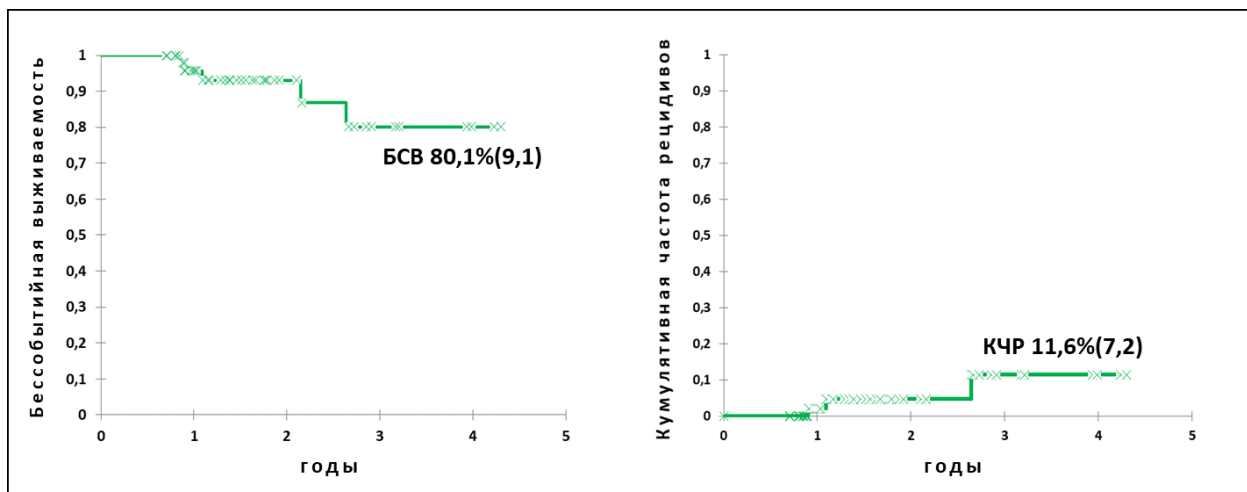


Рисунок 30. 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ, левый график) и 3-летняя кумулятивная частота рецидивов (КЧР, правый график) у пациентов исследования «ОЛЛ-МБ 2015» с медленным МОБ-ответом, получивших блинатумомаб (n=53). Стандартная ошибка указана в скобках. Символ × указывает период наблюдения для каждого отдельного пациента

## 2.4 Выводы

1. Разработана гармонизованная методика определения МОБ методом проточной цитометрии, позволяющая добиться чувствительности определения МОБ в 0,001% в многоцентровых клинических исследованиях по лечению В-линейного ОЛЛ у детей.
2. Подтверждена высокая воспроизводимость разработанной методики

цитометрического определения МОБ путем участия лабораторий группы «Москва-Берлин» во внутригрупповых и внешних межлабораторных системах контроля качества.

3. Сохранение высоких величин МОБ ( $\geq 1\%$  на 15-й день,  $\geq 0,1\%$  на 36-й день и  $\geq 0,01\%$  на 85-й день терапии) существенно увеличивает риск развития рецидива В-линейного ОЛЛ у детей на терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008».

4. Высокий уровень МОБ как на 15-й, так и на 36-й день терапии является независимым и наиболее значимым неблагоприятным прогностическим фактором при В-линейном ОЛЛ у детей, увеличивающим риск неблагоприятного события в исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» в 4,3 и 4,8 раза, соответственно.

5. Наиболее информативным показателем медленного ответа на терапию в группе стандартного риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008» является величина МОБ на 36-й день терапии  $\geq 0,1\%$ , в то время как для групп промежуточного и высокого риска – величина МОБ на 36-й день терапии  $\geq 0,01\%$ .

6. Клиническая ценность комбинирования инициальных факторов риска и скорости ответа на терапию, определенной по МОБ-ответу на 36-й день сохраняется при учете генетических характеристик опухолевых клеток.

7. При добавлении ПЭГ-аспарагиназы в индукционную терапию количество пациентов с медленным МОБ ответом (5,2% в группе стандартного риска и 25,0% в группе промежуточного риска) существенно ниже, по сравнению с пациентами, не получавшими ПЭГ (18,3% в группе стандартного риска и 44,2% в группе промежуточного риска), при этом неблагоприятное прогностическое значение медленного МОБ ответа сохраняется.

8. Алгоритм выбора постиндукционной терапии, включающий выделение больных с быстрым МОБ-ответом на основании инициальных факторов риска и величины МОБ на 36-й день, позволяет добиться 95% бессобытийной выживаемости у 77,6% пациентов при продолжении запланированной химиотерапии, в то время как для пациентов с медленным МОБ ответом необходимо усиление дальнейшей терапии.

9. Разработанный по результатам «ОЛЛ-МБ 2008» алгоритм применения величины МОБ на 36-й день терапии для окончательной стратификации пациентов на группы риска воспроизводим в следующем исследовании «ОЛЛ-МБ 2015».

10. Увеличение чувствительности определения МОБ до 0,001% не имеет большого клинического значения, по сравнению с более высокими пороговыми уровнями, вследствие существенного (на 18%) уменьшения группы пациентов с быстрым МОБ-ответом без значимого улучшения бессобытийной выживаемости (92,6% против 90,7%).

11. Добавление биспецифического CD19/CD3 антитела блинатумомаб к протоколу лечения детей с В-линейным ОЛЛ с медленным МОБ-ответом представляется достаточно эффективным способом улучшения результатов лечения при медленном ответе на

стандартную химиотерапию.

## 2.5 Практические рекомендации

1. При мониторинге МОБ методом многоцветной проточной цитометрии в рамках многоцентровых клинических исследований по терапии В-линейного ОЛЛ должны использоваться подходы, учитывающие возможности и особенности лабораторий, составляющих лабораторную группу исследования.

2. Достижение высокого уровня чувствительности и воспроизводимости определения МОБ возможно только при максимальной гармонизации иммунофенотипирования, включающей разработку стандартных операционных процедур, стандартизованных наборов антител (предпочтительно заводского производства), максимальной гармонизации алгоритмов анализа цитометрических данных и проведение внутригрупповых и внешних контролей качества.

3. Для максимально точной окончательной стратификации детей с В-линейным ОЛЛ на группы риска, получающих лечение по протоколам группы МБ, необходимо учитывать результаты определения МОБ, полученные на 15-й день терапии, или по окончании индукции на 36-й день терапии, при этом предпочтение должно отдаваться последнему. Последовательный мониторинг МОБ на 15-й и 36-й дни терапии с учетом как абсолютных величин МОБ на каждом этапе, так и редукции МОБ между этими точками наблюдения не может быть столь же эффективным способом окончательной стратификации пациентов на группы риска при применении терапевтических протоколов со сниженной интенсивностью химиотерапии, как использование величины МОБ по окончании индукции в изначально выделенных группах риска.

4. Мониторинг МОБ в постиндукционном периоде при продолжении запланированной химиотерапии не несет дополнительной клинически важной информации, по сравнению с окончанием индукции.

5. Повышение чувствительности цитометрического определения МОБ до 0,001% не является клинически необходимым, однако повышает воспроизводимость более высоких пороговых величин МОБ, применяемых для стратификации пациентов.

6. Дети с В-линейным ОЛЛ, достигшие ремиссии по окончании индукции, в соответствии со стандартными клиническими критериями и по результатам цитоморфологического исследования КМ, но сохраняющие крайне высокую МОБ ( $МОБ \geq 1\%$ ), по данным проточной цитометрии, должны рассматриваться как не достигшие ремиссии и получать дальнейшую терапию, предусмотренную при неудаче индукции.

7. Медленный МОБ-ответ по окончании индукционной терапии должен рассматриваться как показание к проведению курса CD19-направленной иммунотерапии с

дальнейшим продолжением запланированной химиотерапии, в соответствии с инициально определенной группой риска.

### 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов пилотного исследования прогностического значения МОБ у детей с В-линейным ОЛЛ, проведенное в рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2008», позволил сформулировать основные принципы комбинирования инициальных факторов риска и результатов определения МОБ на 36-й день терапии. В условиях применения для большинства пациентов относительно редуцированной химиотерапии, крайне важным является выявление существенного количества пациентов, для которых предложенная терапия достаточна, в то время как для остальных план лечения должен быть изменен. Дифференцированный подход с использованием разных пороговых величин МОБ на 36-й день терапии в разных группах риска позволил выявить от 77% до 86% пациентов (в зависимости от протокола лечения), для которых изменений в терапии не требуется, в то время как для остальных улучшение результатов лечения возможно только при условии интенсификации терапии, или применения других терапевтических методов, таких как иммунотерапия или ТГСК. Разработанный алгоритм выбора постиндукционной терапии направлен на максимально широкое внедрение иммунотерапии у пациентов с медленным МОБ-ответом, и в то же время позволяет избежать интенсификации лечения для хорошо отвечающих детей.

Даже с учетом изменений в индукционной терапии, разработанный по результатам «ОЛЛ-МБ 2008» алгоритм окончательной стратификации пациентов на группы риска и выбора постиндукционной терапии оказался полностью воспроизводим в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015», а централизованное определение МОБ в референс-лабораториях позволило распространить этот алгоритм на всех пациентов исследования в многоцентровом формате. Добавление курса иммунотерапии на постиндукционном этапе для пациентов с медленным МОБ-ответом предварительно позволило существенно улучшить в этой группе результаты лечения, что подтверждает правильность выбранного способа разделения пациентов на группы риска и адаптации протокола лечения к финальной стратификации детей с В-линейным ОЛЛ.

Высококочувствительный мониторинг МОБ должен стать обязательным элементом при разработке протоколов терапии В-линейного ОЛЛ у детей, поскольку является ключевым показателем ответа опухоли на проводимую терапию и позволяет оптимизировать лечение с использованием современных иммунобиологических препаратов без существенного повышения токсичности для большинства пациентов.

**Список сокращений**

- БСВ – бессобытийная выживаемость  
ДНР – даунорубидин  
КМ – костный мозг  
КЧР – кумулятивная частот рецидивов  
МБ – группа «Москва-Берлин»  
МПЦ – многоцветная проточная цитометрия  
МОБ – минимальная остаточная болезнь  
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз  
ППК – площадь под кривой  
ПУ – пороговый уровень  
ПЭГ – ПЭГ-аспарагиназа  
СО – стандартная ошибка  
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
ЦНС – центральная нервная система  
ЯСК – ядродержащие клетки  
CD – кластер дифференцировки  
FSC – значение параметра прямого светорассеяния  
NCI – Национальный институт рака США  
ROC – анализ характеристических кривых  
SSC – значение параметра прямого светорассеяния

**Библиографический список**

1. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report / P.S. Gaynon, A.L. Angiolillo, W.L. Carroll, et al. // *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24. – № 2. – P. 285-297. DOI: 10.1038/leu.2009.262.
2. Inaba, H. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia / H. Inaba, C.H. Pui // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 9. – ID 1926. DOI: 10.3390/jcm10091926.
3. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 / A. Moricke, M. Zimmermann, A. Reiter, et al. // *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24. – № 2. – P. 265-284. DOI: 10.1038/leu.2009.257.
4. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia / C.H. Pui, D. Pei, J.T. Sandlund, et al. // *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24. – № 2. – P. 371-382. DOI: 10.1038/leu.2009.252.
5. Hunger, S.P. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children / S.P. Hunger, C.G. Mullighan // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – № 16. – P. 1541-1552. DOI: 10.1056/NEJMra1400972.
6. Locatelli, F. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches / F. Locatelli, F. Moretta, S. Rutella // *Curr. Opin. Oncol.* – 2013. – Vol. 25. – № 6. – P. 707-715. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000011.
7. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial / F. Locatelli, G. Zugmaier, C. Rizzari, et al. // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325. – № 9. – P. 843-854. DOI: 10.1001/jama.2021.0987.
8. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial / P.A. Brown, L. Ji, X. Xu, et al. // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325. – № 9. – P. 833-842. DOI: 10.1001/jama.2021.0669.
9. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia // D. Bhojwani, N.D. Sabin, D. Pei, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – № 9. – P. 949-959. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0808.
10. Chronic Conditions and Utility-Based Health-Related Quality of Life in Adult Childhood Cancer Survivors / J.M. Yeh, J. Hanmer, Z.J. Ward, et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108. – № 9. – ID djw046. DOI: 10.1093/jnci/djw046.
11. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer / K.C. Oeffinger, A.C. Mertens, C.A. Sklar, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – № 915. – P. 1572-1582. DOI: 10.1056/NEJMsa060185.
12. Epigenetic Age Acceleration and Chronic Health Conditions Among Adult Survivors of

Childhood Cancer / N. Qin, Z. Li, N. Song, et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2021. – Vol. 113. – № 5. – P. 597-605. DOI: 10.1093/jnci/djaa147.

13. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study / A.C. Mertens, Y. Yasui, J.P. Neglia, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – № 13. – P. 3163-3172. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3163.

14. Pui, C.H. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia // C.H. Pui // *Front. Med.* – 2020. – Vol. 14. – № 6. – P. 689-700. DOI: 10.1007/s11684-020-0759-8.

15. Inaba, H. Acute lymphoblastic leukaemia / H. Inaba, M. Greaves, C.G. Mullighan // *Lancet.* – Vol. 2013. – № 381(9881). – P. 1943-1955. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4.

16. Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83) / H. Riehm, A. Reiter, M. Schrappe, et al. // *Klin. Padiatr.* – 1987. – Vol. 199. – № 3. – P. 151-160. DOI: 10.1055/s-2008-1026781.

17. Prediction of outcome by early response in childhood acute lymphoblastic leukemia / A. Moricke, M. Lauten, R. Beier, et al. // *Klin. Padiatr.* – 2013. – № 225. – Suppl. 1. – P. S50-56. DOI: 10.1055/s-0033-1337964.

18. Chen, X. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: Treatment and prognosis / X. Chen, B.L. Wood // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2017. – Vol. 30. – № 3. – P. 237-248. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.002.

19. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies / J.J. van Dongen, V.H. van der Velden, M. Bruggemann, A. Orfao // *Blood.* – 2015. – Vol. 125. – № 26. – P. 3996-4009. DOI: 10.1182/blood-2015-03-580027.

20. Association of Minimal Residual Disease with Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis / D.A. Berry, S. Zhou, H. Higley, et al. // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3. – № 7. – ID e170580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0580.

21. 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, C.R. Bartram, M.G. Valsecchi, et al. // *Blood.* – 2010 – Vol. 115. – № 16. – P. 3206-3214. DOI: 10.1182/blood-2009-10-248146.

22. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study / C.H. Pui, D. Pei, E. Coustan-Smith, et al. // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – № 4. – P. 465-474. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70082-3.

23. Excellent Outcomes with Reduced Frequency of Vincristine and Dexamethasone Pulses in Standard-Risk B-Lymphoblastic Leukemia: Results from Children's Oncology Group AALL0932 / A.L. Angiolillo, R.J. Schore, J.A. Kairalla, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39. – № 413. – P.

1437-1447. DOI: 10.1200/JCO.20.00494.

24. Outcome in Children with Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331 / K.W. Maloney, M. Devidas, C. Wang, et al. *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – № 6. – P. 602-612. DOI: 10.1200/JCO.19.01086.
25. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group / R. Pieters, H. de Groot-Kruseman, V. Van der Velden, et al // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – № 22. – P. 2591-2601. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.6364.
26. Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000) / M. Schrappe, K. Bleckmann, M. Zimmermann, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – № 3. – P. 244-253. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.4946.
27. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial / A. Vora, N. Goulden, R. Wade, et al. // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – № 3. – P. 199-209. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70600-9.
28. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow / G. Basso, M. Veltroni, M.G. Valsecchi, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – № 31. – P. 5168-5174. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8934.
29. Reduced-intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: impact of residual disease early in remission induction / I. Sidhom, K. Shaaban, S.H. Youssef, et al. // *Blood.* – 2021. – Vol. 137. – № 1. – P. 20-28. DOI: 10.1182/blood.2020007977.
30. Reduced-dose intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: long-term results of the Recife RELLA05 pilot study / F. Pedrosa, E. Coustan-Smith, Y. Zhou, et al. // *Blood.* – 2020. – Vol. 135. – № 17. – P. 1458-1466. DOI: 10.1182/blood.2019004215.
31. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia / M. Smith, D. Arthur, B. Camitta, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – № 1. – P. 18-24. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.1.18.
32. Value of flow cytometry for MRD-based relapse prediction in B-cell precursor ALL in a multicenter setting / S. Modvig, H. Hallbook, H.O. Madsen, et al. // *Leukemia.* – 2021. – Vol. 35. – № 7. – P. 1894-1906. DOI: 10.1038/s41375-020-01100-5.
33. Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with Response-Adapted therapy / C.H. Pui, D. Pei, S.C. Raimondi, et al. // *Leukemia.* – 2017. – Vol. 31. – № 2. – P. 333-339. DOI: 10.1038/leu.2016.234.
34. Outstanding outcomes with two low intensity regimens in children with low-risk B-ALL: a report from COG AALL0932 / R.J. Schore, A.L. Angiolillo, J.A. Kairalla, et al. // *Leukemia.* – 2023.

– Vol. 37. – № 6. – P. 1375-1378. DOI: 10.1038/s41375-023-01870-8.

35. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy / S. Jeha, J. Choi, K.G. Roberts, et al. // *Blood Cancer Discov.* – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. 326-337. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0229.

36. Enhanced Risk Stratification for Children and Young Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Report / N.J. DelRocco, M.L. Loh, M.J. Borowitz, et al. // *Leukemia.* – 2024. – Vol. 38. – № 4. – P. 720-728. DOI: 10.1038/s41375-024-02166-1.

37. A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia / A. Enshaei, D. O'Connor, J. Bartram, et al. // *Blood.* – 2020. – Vol. 135. – № 17. – P.1438-1446. DOI: 10.1182/blood.2019003191.

38. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study / V. Conter, M.G. Valsecchi, R. Parasole, et al. // *Blood.* – 2014. – Vol. 123. – № 10. – P. 1470-1478. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532598.

39. Randomized post-induction and delayed intensification therapy in high-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the international AIEOP-BFM ALL 2000 trial / A. Attarbaschi, G. Mann, M. Zimmermann, et al. // *Leukemia.* – 2020. – Vol. 34. – № 6. – P. 1694-1700. DOI: 10.1038/s41375-019-0670-y.

40. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232 / M.J. Borowitz, B.L. Wood, M. Devidas, et al. // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – № 8. – P. 964-971. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633685.

41. Румянцева, Ю.В., Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России / Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский, А.Г. Румянцев // *Педиатрия им ГН Сперанского.* – 2009. – Т. 88. – № 4. – С. 19-27.

42. Toxicity, supportive care and costs of two chemotherapy protocols for treatment of childhood ALL in Russia: BFM 90m and MB 91 / A. von Stackelberg, A. Karatchunsky, J. Kudrjashova, et al. // *Eur. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 35. – № 9. – P. 1349-1355. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00112-4.

43. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia / A. Karachunskiy, R. Herold, A. von Stackelberg, et al. // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – № 6. – P. 1144-1153. DOI: 10.1038/leu.2008.63.

44. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002 / A. Karachunskiy, J. Roumiantseva, S. Lagoiko, et al. // *Leukemia.* – 2015. – Vol. 29. – № 9. – P. 1955-1958. DOI: 10.1038/leu.2015.63.

45. Reduced vs. standard dose native *E. coli*-asparaginase therapy in childhood acute

lymphoblastic leukemia: long-term results of the randomized trial Moscow-Berlin 2002 / A. Karachunskiy, G. Tallen, J. Roumiantseva, et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol.145. – № 4. – P. 1001-1012. DOI: 10.1007/s00432-019-02854-x.

46. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia / A. von Stackelberg, F. Locatelli, G. Zugmaier, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – № 36. – P. 4381-4389. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3301.

47. Queudeville, M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review) / M. Queudeville, M. Ebinger // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 12. – P. 2544-2558. DOI: 10.3390/jcm10122544.

48. Blinatumomab for First-Line Treatment of Children and Young Persons With B-ALL / A. Hodder, A.K. Mishra, A. Enshaei, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2024. – Vol. 42. – № 8. – P. 907-914. DOI: 10.1200/JCO.23.01392.

49. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia / E. Coustan-Smith, J. Sancho, F.G. Behm, et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – № 1. – P. 52-58. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0006.

50. 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, M. Devidas, S.P. Hunger, et al. // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – № 12. – P. 5477-5485. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132837.

51. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 / Р.Н. Супрун, Ю.В. Румянцева, О.И. Быданов и соавт. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* – 2022. – Т. 9. – № 3. – С. 12-31. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-12-31.

52. Quality assessment program for EuroFlow protocols: summary results of four-year (2010-2013) quality assurance rounds / T. Kalina, J. Flores-Montero, Q. Lecomte, et al. // *Cytometry A.* – 2015. – Vol. 87. – № 2. – P. 145-156. DOI: 10.1002/cyto.a.22581.

53. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible / M.N. Dworzak, G. Gaipa, R. Ratei, et al. // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2008. – Vol. 74. – № 6. – P. 331-340. DOI: 10.1002/cyto.b.20430.

54. Zweig, M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // *Clin. Chem.* – 1993. – Vol. 39. – № 4. – P. 561-77.

55. Слинин, А.С. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом / А.С. Слинин, О.И. Быданов, А.И. Карачунский // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 34-39. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-34-39.

56. Prognostic impact of minimal residual disease at the end of consolidation in NCI standard-

risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group / R.E. Rau, Y. Dai, M. Devidas, et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2021. – Vol. 68. – № 4. – ID e28929. DOI: 10.1002/pbc.28929.

57. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial / A.V. Moorman, H.M. Ensor, S.M. Richards, et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – № 5. – P. 429-438. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8.

58. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia / M. Schrappe, S.P. Hunger, C.H. Pui, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – № 15. – P. 1371-1381. DOI: 10.1056/NEJMoa1110169.

59. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium / S. Buchmann, M. Schrappe, A. Baruchel, et al. // *Blood.* – 2022. – Vol. 139. – № 12. – P. 1785-1793. DOI: 10.1182/blood.2021012328.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

- A1. Проблемы иммунофенотипирования в России: опыт работы референсного центра кооперированной клинической группы «Москва-Берлин» / **А.М. Попов**, С.Н. Лагойко, Ю.В. Румянцева, С.А. Луговская, Л.Г. Фечина, С.А. Румянцев, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 58-61. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-1-58-61. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/91/92> (Из перечня изданий К2 ВАК)
- A2. Результаты внешнего контроля качества диагностики острого лимфобластного лейкоза методом проточной цитометрии / **А.М. Попов**, Т.Ю. Вержбицкая, Е.Е. Зуева, О.В. Ананьева, Е.В. Бабенко, Л.В. Байдун, Е.А. Белякова, Е.В. Боякова, О.Г. Бортникова, М.В. Горчакова, Л.Ю. Гривцова, Е.Н. Гринкевич, Ю.В. Давыдова, Е.И. Захарько, О.И. Илларионова, Н.М. Капранов, Е.А. Королева, С.А. Коченгина, Е.Г. Кузьмина, Е.А. Кустова, Т.А. Макарова, Ю.В. Миролубова, О.Е. Мурашкина, Т.Ю. Мушкарина, Е.С. Нишева, И.А. Новикова, Е.Ю. Осипова, Г.Э. Плужникова, М.Е. Почтарь, Н.В. Пронкина, Е.Б. Русанова, Е.Б. Рыбкина, О.В. Селиверстова, Н.Н. Тупицин, Г.И. Улейская, Н.Т. Уразалиева, Л.Г. Фечина, О.В. Хороших, О.Е. Царева, Л.А. Щекина, С.А. Плясунова, С.А. Луговская // Онкогематология. – 2016. – Т. 11. – № 3. – С. 68-75. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-68-75. URL: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/208> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*
- A3. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей / И.А. Новикова, Т.Ю. Вержбицкая, Л.В. Мовчан, Г.А. Цаур, М.В. Белевцев, **А.М. Попов** // Онкогематология. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С. 73-82. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-73-82. URL: [https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/278?locale=ru\\_RU](https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/278?locale=ru_RU) (Из перечня изданий К1 ВАК) \*
- A4. Стандартизация определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Опыт работы российско-белорусской кооперативной группы / **А.М. Попов**, М.В. Белевцев, Е.В. Боякова, Т.Ю. Вержбицкая, Л.В. Мовчан, М.С. Фадеева, А.Б. Пашенко, В.П. Савицкий, А.А. Левадный, Г.А. Цаур, С.А. Кашпор, С.А. Плясунова, Л.Г. Фечина, О.В. Алейникова, А.И. Карачунский // Онкогематология. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 64-73. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-64-73. URL: [https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/218?locale=ru\\_RU](https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/218?locale=ru_RU) (Из перечня изданий К1 ВАК) \*
- A5. Рекомендованный формат заключения по результатам диагностического иммунофенотипирования костного мозга при острых лейкозах / **А.М. Попов**, Л.В. Мовчан, Т.Ю. Вержбицкая, Л.Ю. Гривцова, С.А. Луговская // Лабораторная служба. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 90-95. DOI: 10.17116/labs2020901190. URL:

<https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2020/1/1230521982020011090> (Из

перечня изданий К2 ВАК)

А6. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей / **А.М. Попов**, Т.Ю. Вержбицкая, Л.В. Мовчан, И.А. Дёмина, Е.В. Михайлова, А.А. Семченкова, Ж.В. Пермикин, Т.В. Шман, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 165-177. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/704/589> (Из перечня

изданий К2 ВАК)

А7. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе методом проточной цитометрии. Рекомендации Российско-Белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей / **А.М. Попов**, Е.В. Михайлова, Т.Ю. Вержбицкая, Л.В. Мовчан, Ж.В. Пермикин, Т.В. Шман, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 199-209. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-199-209. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/773/634> (Из перечня изданий К2 ВАК)

А8. Влияние режима приема дексаметазона на выявление нормальных В-клеточных предшественников в костном мозге у детей с острым лимфобластным лейкозом на момент окончания индукционной терапии / Е.В. Михайлова, Т.Ю. Вержбицкая, Ю.В. Румянцева, О.И. Илларионова, А.А. Семченкова, Л.Г. Фечина, А.И. Карачунский, **А.М. Попов** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 53-57. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-53-57. URL:

[https://www.hemoncim.com/jour/article/view/306?locale=ru\\_RU](https://www.hemoncim.com/jour/article/view/306?locale=ru_RU) (Из перечня изданий К2 ВАК)

А9. Применение блинатумомаба у детей с первичным Rh-негативным В-линейным острым лимфобластным лейкозом и медленным клиренсом минимальной остаточной болезни / **А.М. Попов**, Ю.В. Румянцева, Е.В. Михайлова, О.И. Быданов, Е.А. Зеркаленкова, Ю.В. Ольшанская, Т.Ю. Вержбицкая, Ж.В. Пермикин, Г.А. Цаур, С.Н. Лагойко, Л.И. Жарикова, Н.В. Мякова, Н.И. Пономарева, Э.Г. Бойченко, Л.Г. Фечина, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – № 1. – С. 63-72. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-63-72. URL:

<https://www.hemoncim.com/jour/article/view/844> (Из перечня изданий К2 ВАК)

А10. Методические основы диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни при острых лейкозах у детей первого года жизни / Г.А. Цаур, **А.М. Попов**, Л.Г. Фечина, С.А. Румянцев // Онкогематология. – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 62-74. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-62-74. URL: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/184/0> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A11. Reliable Flow-Cytometric Approach for Minimal Residual Disease Monitoring in Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after CD19-Targeted Therapy / E. Mikhailova, O. Illarionova, A. Komkov, E. Zerkalenkova, I. Mamedov, L. Shelikhova, Yu. Olshanskaya, N. Miakova, G. Novichkova, A. Karachunskiy, M. Maschan, **A. Popov** // *Cancers* (Basel). – 2022. – Vol. 14. – № 21. – ID 5445. DOI: 10.3390/cancers14215445. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/21/5445> (Q1 МБД WoS) \*

A12. Рекомендации по определению минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при остром В-лимфобластном лейкозе в условиях применения CD19-направленной терапии / Е.В. Михайлова, О.И. Илларионова, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский, **А.М. Попов** // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 175-184. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-175-184. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/734/608> (Из перечня изданий К2 ВАК)

A13. Изменение экспрессии CD19 опухолевыми клетками при применении блинатумомаба у детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза / Е.В. Глуханюк, О.И. Илларионова, С.А. Кашпор, С.А. Плясунова, Н.В. Мякова, А.А. Масчан, **А.М. Попов** // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 21-26. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-21-26. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/4/5> (Из перечня изданий К2 ВАК)

A14. Механизмы резистентности В-линейного острого лимфобластного лейкоза при применении CD19-направленной иммунотерапии / Е.В. Глуханюк, А.В. Степанов, **А.М. Попов**, М.А. Масчан // *Онкогематология*. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 27-36. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-27-36. URL: [https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/316?locale=ru\\_RU](https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/316?locale=ru_RU) (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A15. Immunophenotypic changes of leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, who have been treated with Blinatumomab / E. Mikhailova, E. Gluhanyuk, O. Illarionova, E. Zerkalenkova, S. Kashpor, N. Miakova, Yu. Diakonova, Yu. Olshanskaya, L. Shelikhova, G. Novichkova, M. Maschan, A. Maschan, **A. Popov** // *Haematologica*. – 2021. – Vol. 106. – № 7. – P. 2009-2012. DOI: 10.3324/haematol.2019.241596. URL: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2019.241596> (Q1 МБД WoS) \*

A16. Биспецифическое моноклональное антитело блинатумомаб в первой линии терапии В-линейной острой лимфобластной лейкемии у детей и подростков: промежуточные результаты апробационного протокола Министерства здравоохранения Российской Федерации / А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, Л.И. Жарикова, О.И. Быданов, С.Н. Лагойко, **А.М. Попов**, Е.В. Михайлова, Ю.В. Ольшанская, Е.А. Зеркаленкова, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, М.И. Абу-Джабал, Л.А. Хачатрян, А.В. Пшонкин, Н.И. Пономарева, Ю.В. Диникина, Т.Т. Валиев, С.Р.

Варфоломеева, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – № 1. – С. 14-24. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-14-24. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/841> (Из перечня изданий K2 ВАК)

A17. Blinatumomab as postremission therapy replaces consolidation and substantial parts of maintenance chemotherapy and results in stable MRD negativity in children with newly diagnosed B-lineage ALL / E. Mikhailova, **A. Попов**, J. Roumiantseva, O. Budanov, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Myakova, D. Litvinov, L. Khachatryan, A. Pshonkin, N. Ponomareva, E. Boichenko, S. Varfolomeeva, J. Dinikina, G. Novichkova, G. Henze, A. Karachunskiy // J. Immunother. Cancer. – 2024. – Vol. 12. – № 6. – ID e008213. DOI: 10.1136/jitc-2023-008213. URL: <https://jitc.bmj.com/content/12/6/e008213> (Q1 МБД WoS) \*

A18. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(17;19): надежда появилась! Описание случая мультимодальной иммунотерапии у ребенка 3 лет с рефрактерным течением заболевания / Д.В. Литвинов, И.П. Тесаков, Л.Н. Шелихова, Л.А. Хачатрян, Е.А. Зеркаленкова, Ю.В. Ольшанская, А.Ю. Комков, А.М. Попов, Е.В. Михайлова, А.Н. Ремизов, Н.В. Мякова, Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 100-114. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-100-114. URL: [https://www.hemoncim.com/jour/article/view/656?locale=ru\\_RU](https://www.hemoncim.com/jour/article/view/656?locale=ru_RU) (Из перечня изданий K2 ВАК)

A19. Comparison of minimal residual disease measurement by multicolour flow cytometry and PCR for fusion gene transcripts in infants with acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A gene rearrangements / **A. Попов**, G. Tsaur, T. Verzhbitskaya, T. Riger, Zh. Permikin, A. Demina, E. Mikhailova, E. Shorikov, O. Arakaev, O. Strenева, O. Khlebnikova, O. Makarova, N. Miakova, V. Fominikh, E. Boichenko, K. Kondratchik, N. Ponomareva, G. Novichkova, A. Karachunskiy, L. Fechina // Br. J. Haematol. – 2023. – Vol. 201. – № 3. – P. 510-519. DOI: 10.1111/bjh.18021. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.18021> (Q1 МБД WoS) \*

A20. Blinatumomab following haematopoietic stem cell transplantation - a novel approach for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in infants / **A. Попов**, V. Fominikh, E. Mikhailova, L. Shelikhova, G. Tsaur, Yu. Abugova, E. Zerkalenskova, Yu. Olshanskaya, D. Balashov, G. Novichkova, A. Maschan, N. Miakova // Br. J. Haematol. – 2021. – Vol. 194. – № 1. – P. 174-178. DOI: 10.1111/bjh.17466. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.17466> (Q1 МБД WoS) \*

A21. Роль блинатумомаба в лечении В-клеточных рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей: собственный опыт применения / Л.А. Вавилова, Ю.Ю. Дьяконова, О.И. Быданов, Н.В. Мякова, Ю.Г. Абугова, Л.Х. Андержанова, Д.А. Евстратов, Е.Е. Курникова, **А.М. Попов**, Ю.В. Ольшанская, М.А. Масчан, Л.Н. Шелихова, Д.В. Литвинов, А.В. Попа, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т.

22. – № 1. – С. 62-72. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-62-72. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/695/577> (Из перечня изданий К2 ВАК)

A22. Опыт применения инотузумаба озогамидина у детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза / Д.А. Евстратов, А.Д. Шутова, Ю.Ю. Дьяконова, С.А. Радыгина, Ю.Г. Абугова, Л.Х. Андержанова, Л.А. Вавилова, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова, **А.М. Попов**, В.В. Фоминых, Л.А. Хачатрян, Л.Н. Шелихова, Н.В. Мякова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 46-52. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-46-52. URL: [https://www.hemoncim.com/jour/article/view/694?locale=ru\\_RU](https://www.hemoncim.com/jour/article/view/694?locale=ru_RU) (Из перечня изданий К2 ВАК)

A23. Chimerism evaluation in measurable residual disease-suspected cells isolated by flow cell sorting as a reliable tool for measurable residual disease verification in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A. Semchenkova, V. Brilliantova, L. Shelikhova, V. Zhogov, O. Illarionova, E. Mikhailova, E. Raykina, E. Skorobogatova, G. Novichkova, A. Maschan, M. Maschan, **A. Popov** // Cytometry B Clin. Cytom. – 2021. – Vol. 100. – № 11. – P. 568-573. DOI: 10.1002/cyto.b.21982. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cyto.b.21982> (Q1 МБД Scopus) \*

A24. Flow cell sorting followed by PCR-based clonality testing may assist in questionable diagnosis and monitoring of acute lymphoblastic leukemia / A. Semchenkova, V. Zhogov, E. Zakharova, E. Mikhailova, O. Illarionova, S. Larin, G. Novichkova, A. Karachunskiy, M. Maschan, **A. Popov** // Int. J. Lab. Hematol. – 2023. – Vol. 45. – № 4. – P. 506-515. DOI: 10.1111/ijlh.14053. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.14053> (Из перечня изданий К1 ВАК)\*

A25. Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов / А.А. Семченкова, О.И. Илларионова, И.А. Дёмина, Е.В. Михайлова, Е.А. Зеркаленкова, Е.С. Захарова, В.В. Бриллиантова, А.И. Карачунский, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, **А.М. Попов** // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 186-205. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-186-205. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/806> (Из перечня изданий К2 ВАК)

A26. Recognizing Minor Leukemic Populations with Monocytic Features in Mixed-Phenotype Acute Leukemia by Flow Cell Sorting Followed by Cytogenetic and Molecular Studies: Report of Five Exemplary Cases / A. Semchenkova, E. Zerkalenkova, I. Demina, S. Kashpor, E. Volchkov, E. Zakharova, S. Larin, Yu. Olshanskaya, G. Novichkova, A. Maschan, M. Maschan, **A. Popov** // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24. – № 6. – ID 5260. DOI: 10.3390/ijms24065260. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5260> (Q1 МБД WoS) \*

A27. Острые лейкозы: различия иммунофенотипа бластных клеток и их неопухолевых аналогов в костном мозге / **А.М. Попов**, Т.Ю. Вержбицкая, Л.Г. Фечина, А.В. Шестопапов, С.А. Плясунова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и

клиническая практика. – 2016. – Т. 9. – № 3. – С. 302-313. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-302-313. URL: <https://old.bloodjournal.ru/ostrye-lejkozy-razlichiya-immunofenotipa-blastnyh-kletok-i-ih-neopuholevyh-analogov-v-kostnom-mozge/> (Из перечня изданий К2 ВАК)

A28. The use of additional immunophenotypic criteria for the differential diagnosis of Burkitt lymphoma/leukemia: An exemplary case report / I. Demina, E. Zerkalenkova, V. Zhogov, S. Lagoyko, A. Semchenkova, M. Dubrovina, E. Volchkov, Yu. Olshanskaya, E. Mikhailova, E. Samochatova, A. Karachunskiy, G. Novichkova, N. Miakova, A. Maschan, **A. Попов** // Leuk. Res. – 2021. – Vol. 110. – ID 106662. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106662. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212621001636?via%3Dihub> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A29. Heterogeneity of childhood acute leukemia with mature B-cell immunophenotype / I. Demina, E. Zerkalenkova, O. Illarionova, Yu. Olshanskaya, T. Verzhbitskaya, A. Semchenkova, G. Tsaurov, E. Rusanova, M. Belogurova, L. Baidun, S. Plyasunova, T. Konyuhova, A. Kazakova, L. Fechina, G. Novichkova, E. Samochatova, N. Myakova, A. Maschan, **A. Попов** // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 145. – № 11. – P. 2803-2811. DOI: 10.1007/s00432-019-03010-1. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-019-03010-1> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A30. Additional flow cytometric studies for differential diagnosis between Burkitt lymphoma/leukemia and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / I. Demina, A. Voropayev, A. Semchenkova, E. Zerkalenkova, Yu. Olshanskaya, E. Samochatova, G. Novichkova, N. Miakova, A. Maschan, **A. Попов** // Leuk. Res. – 2021. – Vol. 100. – ID 106491. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106662. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212621001636?via%3Dihub> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A31. Quantification of NG2-positivity for the precise prediction of KMT2A gene rearrangements in childhood acute leukemia / E. Zerkalenkova, E. Mikhaylova, S. Lebedeva, O. Illarionova, L. Baidun, S. Kashpor, E. Osipova, M. Maschan, A. Maschan, G. Novichkova, Y. Olshanskaya, **A. Попов** // Genes Chromosomes Cancer. – 2020. – Vol. 60. – № 2. – P. 88-99. DOI: 10.1002/gcc.22915. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/gcc.22915> (Из перечня изданий К1 ВАК)

\*

A32. Гетерогенность В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (BIV-иммуновариант) у детей / И.А. Дёмина, Т.Ю. Вержбицкая, С.А. Кашпор, Л.В. Байдун, Т.В. Конюхова, С.А. Плясунова, Г.А. Цаур, Е.Б. Русанова, М.В. Горчакова, Е.Е. Зуева, А.Н. Казакова, Е.А. Зеркаленкова, Ю.В. Ольшанская, Ю.Г. Абугова, Л.Г. Фечина, Н.В. Мякова, Е.В. Самочатова, А.А. Масчан, А.М. Попов // Онкогематология. – 2017. – Т. 12. – № 4. – С. 34-40. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-34-40. URL: [https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/265?locale=ru\\_RU](https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/265?locale=ru_RU) (Из перечня изданий

**K1 ВАК) \***

A33. Особенности иммунофенотипа опухолевых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом и наличием транслокации t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1* / Ж.В. Пермикин, **А.М. Попов**, Т.Ю. Вержбицкая, Т.О. Ригер, О.Р. Аракаев, А.А. Власова, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, С.В. Цвиренко, Л.И. Савельев, Г.А. Цаур, Л.Г. Фечина // Онкогематология. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 93-103. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-93-103. URL: [https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/325?locale=ru\\_RU](https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/325?locale=ru_RU) (Из перечня изданий

**K1 ВАК) \***

A34. Correlation of the surface expression of thymic stromal lymphopoietin receptor with the presence of *CRLF2* gene rearrangements in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia / I. Demina, E. Zerkalenkova, O. Soldatkina, A. Kazakova, A. Semchenkova, M. Goncharova, G. Novichkova, M. Maschan, A. Karachunskiy, Yu. Olshanskaya, **А. Попов** // Int. J. Lab. Hematol. – 2023. – Vol. 45. – № 3. – P. 337-343. DOI: 10.1111/ijlh.14028. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.14028> (Из перечня изданий **K1 ВАК) \***

A35. An Extensive Quality Control and Quality Assurance (QC/QA) Program Significantly Improves Inter-Laboratory Concordance Rates of Flow-Cytometric Minimal Residual Disease Assessment in Acute Lymphoblastic Leukemia: An I-BFM-FLOW-Network Report / M. Maurer-Granofszky, A. Schumich, B. Buldini, G. Gaipa, J. Kappelmayer, E. Mejstrikova, L. Karawajew, J. Rossi, A.Ç. Suzan, E. Agriello, T. Anastasiou-Grenzelia, V. Barcala, G. Barna, D. Batinić, J.-P. Bourquin, M. Brüggemann, K. Bukowska-Strakova, H. Burnusuzov, D. Carelli, G. Deniz, K. Dubravčić, T. Feuerstein, M.I. Gaillard, A. Galeano, H. Giordano, A. Gonzalez, S. Groeneveld-Krentz, Z. Hevessy, O. Hrusak, M.B. Iarossi, P. Jáksó, V. Kloboves Prevodnik, S. Kohlscheen, E. Kreminska, O. Maglia, C. Malusardi, N. Marinov, B. Maria Martin, C. Möller, S. Nikulshin, J. Palazzi, G. Paterakis, **А. Попов**, R. Ratei, C. Rodríguez, E.O. Sajaroff, S. Sala, G. Samardzija, M. Sartor, P. Scarparo, Ł. Sędek, B. Slavkovic, L. Solari, P. Svec, T. Szczepanski, A. Taparkou, M. Torreadell, M. Tzanoudaki, E. Varotto, H. Vernitsky, A. Attarbaschi, M. Schrappe, V. Conter, A. Biondi, M. Felice, M. Campbell, C. Kiss, G. Basso, M. Dworzak // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13. – № 23. – ID 6148. DOI: 10.3390/cancers13236148. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/23/6148> (**Q1 МБД WoS) \***

A36. Применение проточной цитометрии для определения минимальной остаточной болезни у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию по протоколам со сниженной интенсивностью / **А.М. Попов**, Т.Ю. Вержбицкая, Г.А. Цаур, А.Г. Солодовников, О.Р. Аракаев, О.В. Стренева, О.П. Хлебникова, Е.В. Шорилов, Л.И. Савельев, С.Н. Лагойко, Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский, Л.Г. Фечина // Онкогематология. – 2015. – Т. 10. – № 4. – С. 44-55. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-44-55. URL: [https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/167?locale=ru\\_RU](https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/167?locale=ru_RU) (Из перечня изданий

**K1 ВАК) \***

A37. A simple procedure to identify children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia who can be successfully treated with low or moderate intensity: Sequential versus single-point minimal residual disease measurement / **A. Попов**, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2023. – Vol. 70. – № 6. – ID e30295. DOI: 10.1002/pbc.30295. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.30295>

**(Q1 МБД WoS) \***

A38. Flow cytometric MRD at the end of consolidation in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia has significant prognostic value but limited clinical implications. Results of study ALL-MB 2008 / **A. Попов**, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, A. Karachunskiy // *Leuk. Res*. – 2023. – Vol. 125. – ID 106998. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106998. URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212622003745?via%3Dihub> **(Из перечня изданий K1 ВАК) \***

A39. Prognostic value of minimal residual disease measured by flow-cytometry in two cohorts of infants with acute lymphoblastic leukemia treated according to either MLL-Baby or Interfant protocols / **A. Попов**, B. Buldini, P. De Lorenzo, S. Disarò, T. Verzhbitskaya, L. Movchan, E. Giarin, E. Shorikov, A. Di Meglio, G. Tsaur, R. Parasole, N. Miakova, E. Boichenko, K. Kondratchik, O. Aleinikova, A. Karachunskiy, A. Roumiantsev, F. Locatelli, A. Biondi, R. Pieters, M.G. Valsecchi, L. Fechina, G. Basso // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34. – № 11. – P. 3042-3046. DOI: 10.1038/s41375-020-0912-z. URL: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0912-z> **(Q1 МБД WoS) \***

A40. Делеции гена *IKZF1* – независимый прогностический фактор у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников / Г.А. Цаур, А.Е. Друй, А.Г. Солодовников, **А.М. Попов**, А.П. Шапочник, Л.В. Вахонина, А.А. Власова, Т.О. Ригер, Т.Ю. Вержбицкая, Ю.В. Ольшанская, Е.В. Шориков, О.Р. Аракаев, Л.И. Савельев, Л.Г. Фечина // *Онкогематология*. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 32-48. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-32-48. URL: [https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/214?locale=ru\\_RU](https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/214?locale=ru_RU) **(Из перечня изданий K1 ВАК) \***

A41. Absolute count of leukemic blasts in cerebrospinal fluid as detected by flow cytometry is a relevant prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia / **A. Попов**, G. Henze, T. Verzhbitskaya, J. Roumiantseva, S. Lagoyko, O. Khlebnikova, O. Strenева, O. Bidanov, G. Tsaur, H. Inaba, A. Karachunskiy, L. Fechina // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. – 2019. – Vol. 145. – № 5. – P. 1331-1339. DOI: 10.1007/s00432-019-02886-3. URL:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-019-02886-3> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A42. Genetic characteristics and treatment outcome in infants with KMT2A germline B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results of MLL-Baby protocol / **А. Попов**, G. Tsaur, Zh. Permikin, G. Henze, T. Verzhbitskaya, O. Plekhanova, E. Nokhrina, A. Valochnik, P. Sibiryakov, E. Zerkalnikova, Yu. Olshanskaya, T. Gindina, L. Movchan, E. Shorikov, O. Strenева, O. Khlebnikova, O. Makarova, O. Arakaev, E. Boichenko, K. Kondratchik, N. Ponomareva, E. Lapotentova, O. Aleinikova, N. Miakova, G. Novichkova, A. Karachunskiy, L. Fechina // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2023. – Vol. 70. – № 4. – ID e30204. DOI: 10.1002/pbc.30204. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.30204> (Q1 МБД WoS) \*

A43. A simple algorithm with one flow cytometric MRD measurement identifies more than 40% of children with ALL who can be cured with low-intensity therapy. The ALL-MB 2008 trial results / **А. Попов**, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // *Leukemia.* – 2022. – Vol. 36. – № 5. – P. 1382-1385. DOI: 10.1038/s41375-022-01542-z. URL: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01542-z> (Q1 МБД WoS) \*

A44. Low-intensity therapy cures over 40% of children with rapid Flow-MRD responding ALL: the ALL-MB 2008 trial results / **А. Попов**, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 95-104. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-95-104. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/621/523> (Из перечня изданий К2 ВАК)

A45. A single flow cytometric MRD measurement in children with B-lineage acute lymphocytic leukemia and hyperleukocytosis redefines the requirements of high-risk treatment: Results of the study ALL-MB 2008 / **А. Попов**, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // *Leuk. Res.* – 2022. – Vol. 123. – ID 106982. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106982. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212622003587> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A46. One-point flow cytometric MRD measurement to identify children with excellent outcome after intermediate-risk BCP-ALL: results of the ALL-MB 2008 study / **А. Попов**, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur,

M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fehina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 149. – № 8. – P. 4629-4637. DOI: 10.1007/s00432-022-04378-3. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-022-04378-3> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A47. A Single Dose of PEG-Asparaginase at the Beginning of Induction Not Only Accelerates MRD Clearance but Also Improves Long-Term Outcome in Children with B-Lineage ALL / **А. Попов**, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Bydanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, L. Movchan, G. Tsaur, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Myakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fehina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15. – № 23. – ID 5547. DOI: 10.3390/cancers15235547. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/23/5547> (Q1 МБД WoS) \*

A48. Значение определения химерного транскрипта *ETV6-RUNX1* методом полимеразной цепной реакции у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников с наличием транслокации t(12;21)(p13;q22) / Г.А. Цаур, Т.О. Ригер, **А.М. Попов**, Т.Ю. Вержбицкая, Л.В. Вахонина, А.А. Власова, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, О.В. Стренева, О.В. Макарова, С.В. Цвиренко, Л.И. Савельев, О.Р. Аракаев, Л.Г. Фечина // Онкогематология. – 2017. – Т. 12. – № 4. – С. 54-70. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-57-70. URL: [https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/268/256?locale=ru\\_RU](https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/268/256?locale=ru_RU) (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A49. Prognostic value of minimal residual disease measured by fusion-gene transcript in infants with *KMT2A*-rearranged acute lymphoblastic leukaemia treated according to the MLL-Baby protocol / G. Tsaur, **А. Попов**, T. Riger, A. Kustanovich, A. Solodovnikov, E. Shorikov, Anna Demina, T. Verzhbitskaya, O. Strenева, O. Makarova, E. Lapotentova, O. Aleinikova, N. Miakova, E. Boichenko, K. Kondratchik, N. Ponomareva, A. Karachunskiy, A. Roumiantsev, L. Fehina // Br. J. Haematol. – 2021. – Vol. 193. – № 6. – P. 1151-1156. DOI: 10.1111/bjh.17304. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.17304> (Q1 МБД WoS) \*

A50. Incidence and prognostic value of central nervous system involvement in infants with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treated according to the MLL-Baby protocol / **А. Попов**, G. Tsaur, Zh. Permikin, V. Fominikh, T. Verzhbitskaya, T. Riger, A. Demina, E. Shorikov, A. Kustanovich, L. Movchan, O. Strenева, O. Khlebnikova, O. Makarova, O. Arakaev, A. Solodovnikov, E. Boichenko, K. Kondratchik, N. Ponomareva, E. Lapotentova, O. Aleinikova, N. Miakova, G. Novichkova, A. Karachunskiy, L. Fehina // Pediatr. Blood Cancer. – 2022. – Vol. 69. – № 9. – ID e29860. DOI: 10.1002/pbc.29860. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.29860> (Q1 МБД WoS) \*

A51. Использование комбинации цитогенетических факторов риска и молекулярно-

генетических показателей, выявляемых методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, для прогнозирования исходов лечения острого лимфобластного лейкоза из В-линейных предшественников у детей не дает существенных преимуществ по сравнению с изолированной оценкой делеций в гене *IKZF1* / Г.А. Цаур, А.Е. Друй, А.Г. Солодовников, **А.М. Попов**, А.П. Шапочник, Л.В. Вахонина, А.А. Власова, О.Р. Аракаев, Т.О. Ригер, Т.Ю. Вержбицкая, Ю.В. Ольшанская, Е.В. Шориков, С.В. Цвиренко, Л.И. Савельев, Л.Г. Фечина // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2018. – Т. 5. – № 1. – С. 34-43. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-1-34-43. URL: [https://journal.nodgo.org/jour/article/view/357?locale=ru\\_RU](https://journal.nodgo.org/jour/article/view/357?locale=ru_RU) (Из перечня изданий К2 ВАК)

A52. Combination of chemotherapy and all-trans retinoic acid for the treatment *KMT2A*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. Results of the MLL-Baby trial / L. Fechina, **А. Попов**, G. Tsaour, G. Henze, E. Shorikov, O. Makarova, O. Khlebnikova, Yu. Zhukova, O. Arakaev, O. Strenева, T. Verzhbitskaya, T. Riger, A. Solodovnikov, E. Lapotentova, O. Aleinikova, N. Myakova, E. Boichenko, K. Kondratchik, O. Nikonova, A. Shapochnik, M. Goroshkova, N. Ponomareva, G. Novichkova, A. Karachunskiy, A. Roumiantsev // *Leukemia*. – 2023. – Vol. 37. – № 11. – P. 2276-2281. DOI: 10.1038/s41375-023-02034-4. URL: <https://www.nature.com/articles/s41375-023-02034-4> (Q1 МБД WoS) \*

A53. Flow cytometric minimal residual disease measurement accounting for cytogenetics in children with non-high-risk acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-MB 2008 protocol / **А. Попов**, G. Henze, G. Tsaour, O. Budanov, J. Roumiantseva, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, L. Movchan, S. Lagoyko, L. Zharikova, Yu. Olshanskaya, T. Riger, A. Valochnik N. Myakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, O. Aleinikova, L. Fechina, A. Karachunskiy // *Cancer Med*. – 2024. – Vol. 13. – № 8. – ID 7172. DOI: 10.1002/cam4.7172. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.7172> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*

A54. Цитометрическое и цитоморфологическое определение достижения ремиссии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом / **Попов А.М.**, Цаур Г.А., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Михайлова Е.В., Илларионова О.И., Белевцев М.В., Лагойко С.Н., Жарикова Л.И., Пермикин Ж.В., Мякова Н.В., Литвинов Д.В., Хлебникова О.П., Стренива О.В., Аракаев О.Р., Столярова Е.А., Хачатрян Л.А., Пономарева Н.И., Алейникова О.В., Фечина Л.Г., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 79-89. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-79-89. URL: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/803> (Из перечня изданий К2 ВАК)

A55. Использование антигенов CD27 и CD44 для прогнозирования наличия химерного гена *ETV6::RUNX1* у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников

/ Ж.В. Пермикин, Г.А. Цаур, Т.Ю. Вержбицкая, Т.О. Ригер, Е.С. Нохрина, О.М. Плеханова, Л.И. Савельев, О.П. Ковтун, С.В. Цвиренко, Л.Г. Фечина, **А.М. Попов** // Лабораторная служба. – 2022. – Т. 11. – № 4. – С. 22-30. DOI: 10.17116/labs20221104121. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2022/4/1230521982022041021> (Из

**перечня изданий К2 ВАК)**

A56. Immunophenotypic changes in leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia after treatment with CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR)- expressing T cells / E. Mikhailova, O. Illarionova, L. Shelikhova, E. Zerkalenkova, O. Molostova, Yu. Olshanskaya, G. Novichkova, A. Maschan, M. Maschan, **A. Попов** // Haematologica. – 2022. – Vol. 107. – № 4. – P. 970-974. DOI: 10.3324/haematol.2021.279677. URL: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.279677> (Q1 МБД WoS) \*

A57. B-lineage antigens that are useful to substitute CD19 for minimal residual disease monitoring in B cell precursor acute lymphoblastic leukemia after CD19 targeting / E. Mikhailova, A. Itov, E. Zerkalenkova, J. Roumiantseva, Yu. Olshanskaya, A. Karachunskiy, G. Novichkova, M. Maschan, **A. Попов** // Cytometry B Clin. Cytom. – 2022. – Vol. 102. – № 5. – P. 353-359. DOI: 10.1002/cyto.b.22088. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cyto.b.22088> (Q1 МБД Scopus) \*

A58. Relative expansion of CD19-negative very-early normal B-cell precursors in children with acute lymphoblastic leukaemia after CD19 targeting by blinatumomab and CAR-T cell therapy: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease / E. Mikhailova, A. Semchenkova, O. Illarionova, S. Kashpor, V. Brilliantova, E. Zakharova, E. Zerkalenkova, A. Zangrando, N. Bocharova, L. Shelikhova, Yu. Diakonova, V. Zhogov, R. Khismatullina, O. Molostova, B. Buldini, E. Raykina, S. Larin, Yu. Olshanskaya, N. Miakova, G. Novichkova, M. Maschan, **A. Попов** // Br. J. Haematol. – 2021. – Vol. 193. – № 3. – P. 602-612. DOI: 10.1111/bjh.17382. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.17382> (Q1 МБД WoS) \*

A59. Strong expansion of normal CD19-negative B-cell precursors after the use of blinatumomab in the first-line therapy of acute lymphoblastic leukaemia in children / E. Mikhailova, J. Roumiantseva, O. Illarionova, S. Lagoyko, N. Miakova, E. Zerkalenkova, L. Zharikova, Yu. Olshanskaya, G. Novichkova, M. Maschan, G. Henze, A. Karachunskiy, **A. Попов** // Br. J. Haematol. – 2022. – Vol. 196. – № 1. – P. e6-e9. DOI: 10.1111/bjh.17760. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17760> (Q1 МБД WoS) \*

A60. Lineage Conversion in Pediatric B-Cell Precursor Acute Leukemia under Blinatumomab Therapy / A. Semchenkova, E. Mikhailova, A. Komkov, M. Gaskova, R. Abasov, E. Matveev, M. Kazanov, I. Mamedov, A. Shmitko, V. Belova, A. Miroshnichenkova, O. Illarionova, Yu. Olshanskaya, G. Tsaur, T. Verzhbitskaya, N. Ponomareva, G. Bronin, K. Kondratchik, L. Fечина,

Yu. Diakonova, L. Vavilova, N. Myakova, G. Novichkova, A. Maschan, M. Maschan, E. Zerkalenkova, **A. Popov** // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – № 7. – ID 4019. DOI: 10.3390/ijms23074019. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/4019> (Q1 МБД WoS) \*

А61. Смена линейной дифференцировки в рецидиве острого лейкоза с перестройкой гена *MLL (KMT2A)*. Обзор литературы и описание случаев / Е.А. Зеркаленкова, О.И. Илларионова, А.Н. Казакова, Н.И. Пономарева, Л.В. Байдун, Е.Ю. Осипова, М.Э. Дубровина, **А.М. Попов**, Т.В. Конюхова, С.А. Плясунова, Н.В. Мякова, А.А. Масчан, Ю.В. Ольшанская // Онкогематология. – 2016. – Т. 11. – № 2. – С. 21-29. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-21-29. URL: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/193/196> (Из перечня изданий К1 ВАК) \*