



**Цаур
Григорий Анатольевич**

Институт медицинских клеточных технологий,
ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии
онко-гематологических заболеваний,
Областная детская клиническая больница №1,
к.м.н. г. Екатеринбург

ИСХОДЫ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ТОЧКИ РАЗРЫВА В ДНК ГЕНА MLL

*Цаур Г.А.^{1,2,3}, Майер К.⁴, Ризгер Т.О.^{1,2}, Кустанович А.М.⁵, По-
пов А.М.^{1,2}, Никулина О.В.^{1,2}, Друй А.Е.^{1,2}, Аракаев О.Р.^{1,2},
Стренева О.В.^{1,2}, Шорилов Е.В.^{1,2}, Савельев Л.И.^{1,2,3},
Маршалек Р.⁴, Фечина Л.Г.¹*

¹ Институт Медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация

² Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург, Российская Федерация

³ Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Диагностический центр острых лейкозов, Институт Фармацевтической биологии/
ЗАФЕС, Университет имени В. Гете Франкфурта-на-Майне,
Франкфурт-на-Майне, Германия

⁵ Республиканский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Минск, Беларусь

Наряду со значительным прогрессом, достигнутым в лечении острых лейкозов (ОЛ) у детей, и в первую очередь, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), остаются отдельные цитогенетические и молекулярно-генетические подгруппы, в которых эффективность терапии не столь высока. К цитогенетической подгруппе следует отнести транслокацию t(17;19)(q22;p13), перестройки хромосомного района 11q23, аберрации 17p, низкодиплоидный/окологаплоидный кариотип при ОЛЛ у детей, внутрихромосомную амплификацию 21 хромосомы [1-3], транслокации t(5;11)(q35;p15.5), t(6;9)(p23;q34), t(7;12)(q36;p13), inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2), комплексный и, возможно, моносомный, кариотип при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей [4]. Молекулярно-генетическая подгруппа, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом, включает в себя делеции в гене *IKZF1*, *BCR-ABL*-подобный профиль экспрессии генов при ОЛЛ, внутренние tandemные повторы в гене *FLT3* при ОМЛ и ряд дру-

гих [5–8].

Наряду с этим, существует отдельная возрастная группа — дети первого года жизни — в которой прогноз для пациентов значительно хуже. Связывают это с несколькими факторами: высокая агрессивность опухолевых blastов, высокий инициальный лейкоцитоз в дебюте заболевания, значительная экстрамедуллярная опухолевая масса, большая доля пациентов с наличием перестроек хромосомного района 11q23 с вовлечением гена *MLL*, плохой ответ на стандартную химиотерапию [9–11]. Исследователи в разных странах изучают различные клинико-лабораторные, цитогенетические и молекулярно-генетические предикторы плохого прогноза при лечении ОЛ у детей первого года жизни, которые включают возраст и уровень лейкоцитов на момент установления диагноза, инициальная нейролейкемия, наличие и тип перестройки 11q23/*MLL*, гиперэкспрессия отдельных генов (*FLT3*, *Evi1* и др.) и специфические профили экспрессии групп генов, ранний ответ на терапию, сохранение минимальной остаточной болезни (МОБ) [12–20].

Относительно недавно было показано, что общая выживаемость пациентов *MLL*-позитивными ОЛ в возрасте младше 24 мес., у которых точка разрыва в ДНК гена локализовалась в интроне 11, была достоверно ниже по сравнению с теми, у которых точка разрыва находилась в регионе между интронами 7 и 11 [21], что связывают с различиями в структуре белка *MLL*, и, в частности, в PHD-доменах (рис. 1) при различной локализации точек разрыва в гене *MLL* [22].

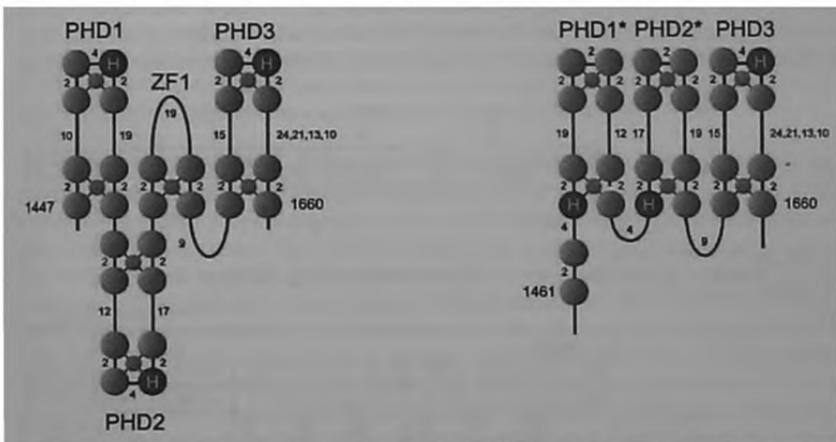


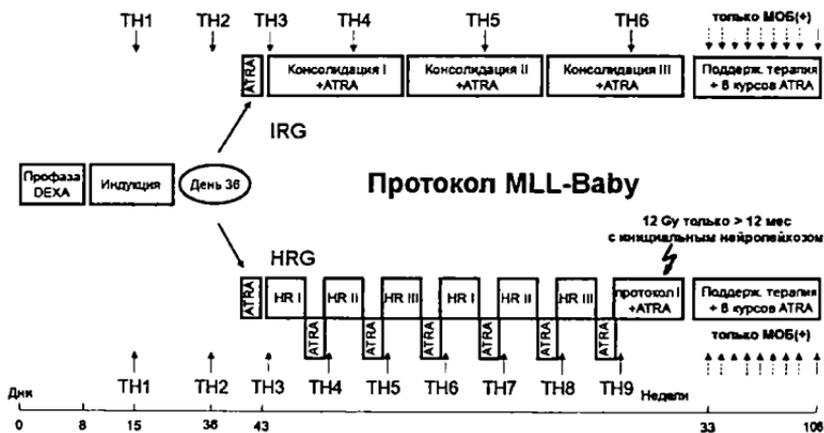
Рисунок 1. Различия в структуре PHD-доменов белка *MLL* в зависимости от различий в локализации точки разрыва в ДНК гена *MLL*. Светло-зеленым цветом обозначен цистеин, темно-зеленым — гистидин, голубым — ионы цинка. (Слева) Структура PHD-доменов в случае отсутствия перестроек гена *MLL*, а также при наличии перестроек с точками разрывов в интронах 9 и 10. Между PHD-доменами 2 и 3 находится цинковый палец (ZF1) (Справа) Структура PHD-доменов при наличии перестройки гена *MLL* с точкой разрыва в интроне 11. Утрачивается часть аминокислот, участвующая в образовании PHD-доменов 1 и 2, а также цинковый палец. Рисунок приводится по T. Roessler et al, 2013 [22].

Однако, в упомянутой выше работе M. Emerenciano et al исследование проводилось в смешанной группе пациентов с ОЛЛ и ОМЛ [21], что не позволяет сделать вывод о роли локализации точек разрыва при ОЛЛ и ОМЛ по отдельности. Также вызывает сомнения правомочность объединения в одну группу пациентов старше и младше 12 мес.

Таким образом, целью нашей работы была оценка влияния локализации точки разрыва в геномной ДНК гена *MLL* на прогноз острых лейкозов (ОЛ) у детей первого года жизни.

Материалы и методы

В исследование было включено 68 детей первого года жизни (29 мальчиков и 39 девочек с медианой возраста 4,8 мес.) с *MLL*-позитивными ОЛЛ (n=46), ОМЛ (n=20) и ОЛ неясной линейности (n=2). Диагноз ОЛЛ устанавливался на основании стандартных морфологических показателей [23] и данных иммунофенотипирования согласно критериям группы EGIL [24, 25], ОМЛ – на основании морфологических критериев Франко-Американо-Британской (FAB) классификации [23], а ОЛ неясной линейности – по данным иммунофенотипирования [26]. В последнюю группу было отнесено по одному пациенту с острым недифференцированным лейкозом (ОНДЛ) и острым билинейным лейкозом (ОБЛ). В дальнейшем пациенты с ОЛ неясной линейности анализировались совместно с пациентами с ОМЛ. Пациенты получали терапию по одному из следующих химиотерапевтических протоколов: *MLL*-Baby (n=46), AML-BFM-98 (n=7), AML-BFM-2004 (n=8), ОМЛ-ММ-2000 (n=2), НИИ ДОГ ОМЛ-2007 (n=5) в детских онкогематологических клиниках Российской Федерации и Республики Беларусь. Информированное согласие на проведение диагностических и ле-



Критерии стратификации:

- HRG – t(4;11)(q21;q23) / *MLL*-AF4 или день 36/43 nonresponder
- IRG – любые другие перестройки 11q23/*MLL* или отсутствие перестроек 11q23/*MLL* в случае достижения клинко-гематологической ремиссии на день 36

Рисунок 2. Схема протокола MLL-Baby с указанием точек наблюдения (ТН), в которые проводилась оценка минимальной остаточной болезни.

чебных процедур было получено во всех случаях.

Определение перестроек 11q23/*MLL* проводили при установлении диагноза ОЛ с помощью стандартного цитогенетического исследования, а также методами гнездовой ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [27–29]. Локализация точек разрыва в геномной ДНК гена *MLL* и генов-партнеров была определена методом длинной инвертированной ПЦР по ранее описанной методике [30, 31]. Нумерация экзонов и интронов гена *MLL* дана по работе *I. Nilson et al*, 1996 [32].

Определение МОБ проводили в образцах костного мозга по ранее описанным методикам [33–35] в точках наблюдения (ТН), определенных протоколом терапии *MLL*-Baby: ТН1—ТН2 — 15-й и 36-й индукционной терапии; ТН3—ТН7 — после каждого курса АТРА (рис. 2). Пациенты с наличием t(4;11)(q21;q23)/*MLL*-AF4 получали терапию по ветви высокого риска, пациенты с любыми другими перестройками 11q23/*MLL*, достигшие к 36 дню гематологической ремиссии, были отнесены к группе промежуточного риска [36, 37].

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 8.0, SPSS 18.0, SAS. При сравнении групп больных по качественным признакам применяли точный критерий Фишера и хи-квадрат. При сравнении двух групп больных по количественным признакам использовали критерий Манна–Уитни. Результаты терапии оценивались по кривым бессобытийной выживаемости (БСВ), построенным по методу Каплана–Майера, а также по кумулятивной вероятности развития рецидива. Для сравнения кривых использовались непараметрические log-rank критерий и критерий Грея, соответственно. Расчет отношения опасности (ОО) с 95% доверительным интервалом (ДИ) был проведен по методу Кокса в однофакторной и многофакторной моделях. Все различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Наиболее частой локализацией точек разрыва в ДНК гена *MLL* при ОЛЛ являлся интрон 11, на долю которого приходилось 29 из 46 (63,0%) случаев *MLL*-позитивного ОЛЛ у детей первого года жизни. Другие зоны разрывов выявлялись значительно реже. При ОМЛ у пациентов исследуемой возрастной группы самой частой зоной разрывов был интрон 9 — 9 случаев из 22 (40,9%), реже разрывы в ДНК гена *MLL* происходили в интронах 9 и 10: по 5 (22,7%) случаев.

При оценке прогностической значимости локализации точек разрыва в ДНК гена *MLL* у 46 детей первого года жизни с ОЛЛ, включенных в исследование *MLL*-Baby, было показано, что 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с точкой разрыва в 11 интроне ($n=29$) была достоверно ниже, чем у пациентов с локализацией точек разрыва, начиная с 7 интрона по 11 экзон ($n=17$) ($0,16 \pm 0,07$ и $0,38 \pm 0,14$ $p=0,039$). Одновременно с этим кумулятивная вероятность развития рецидива была значительно выше в группе с точкой разрыва в 11 интроне ($0,74 \pm 0,09$ и $0,52 \pm 0,17$ $p=0,045$). Медиана времени наблюдения составила 36 месяцев (диапазон 20–94 мес). (Рис. 4). В то же время при проведении многовариантного регрессионного анализа по методу Кокса с включением в модель точки разрыва в 11 интроне, возраста, иммунофенотипа, инициального лейкоцитоза, инициальной нейролейкемии, типа перестройки гена *MLL*, абсолютного количества бластных клеток на 8 день профазы и МОБ в точке наблюдения 4 (ТН4) было показано, что единственным значимым фак-

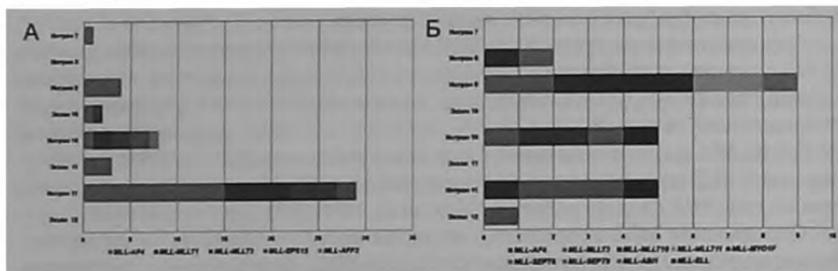


Рисунок 3. Зоны разрыва в ДНК гена MLL при образовании химерных генов у пациентов с ОЛЛ (А) и ОМЛ (Б)

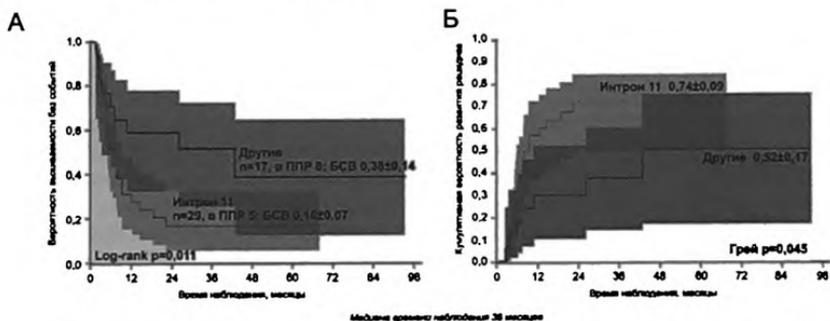


Рисунок 4. Прогностическое значение локализации точки разрыва у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию по протоколу MLL-Baby, которую оценивали по бессобытийной выживаемости (А) и кумулятивной вероятности развития рецидивов (Б).

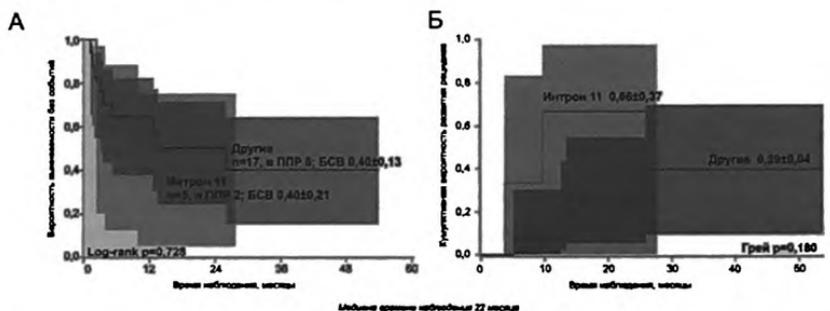


Рисунок 5. Прогностическое значение локализации точки разрыва у пациентов с ОМЛ, которую оценивали по бессобытийной выживаемости (А) и кумулятивной вероятности развития рецидивов (Б).

тором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, остается сохранение МОБ в ТН4 (Отношение опасности 5,994, 95% ДИ 2,209-16,263, $p < 0,001$). В многофакторный анализ было включено 42 и 46 пациентов, так как у 4-х пациентов не было проведено определение МОБ в ТН4.

Для 22 пациентов с ОМЛ связи между прогнозом и локализацией точки разрыва в ДНК гена *MLL* не выявлено. БСВ и кумулятивная вероятность развития рецидива у пациентов с точкой разрыва в 11-м интроне ($n=5$) достоверно не различались от таковых при других локализациях точек разрыва ($n=17$) (БСВ $0,40 \pm 0,21$ и $0,40 \pm 0,13$, соответственно $p=0,728$; кумулятивная вероятность развития рецидива $0,66 \pm 0,37$ и $0,39 \pm 0,09$ $p=0,180$). Медиана времени наблюдения составила 22 мес. (диапазон 8–53 мес.) (Рис 5).

Обсуждение

ОЛ, ассоциированные с перестройками гена *MLL*, являются одной из немногих подгрупп лейкозов, результаты терапии в которой в настоящее время остаются неудовлетворительными [12,16]. Поэтому именно у этих пациентов крайне актуально выявление прогностически значимых показателей, позволяющих выделять подгруппы больных с различной вероятностью неудачи терапии. Ранее М. Emerenciano et al было продемонстрировано, что локализация точки разрыва в 11-м интроне гена *MLL* ухудшает прогноз при ОЛЛ, ассоциированном с перестройками 11q23/*MLL* [21]. В настоящей работе нами были по отдельности проанализированы исходы терапии пациентов как с ОЛЛ, так и с ОМЛ. И была убедительно показана зависимость локализации точки разрыва в 11-м интроне с неблагоприятными исходами терапии у детей первого года с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу *MLL*-Baby, а также отсутствие связи между расположением точек разрыва в ДНК гена *MLL* и прогнозом ОМЛ у детей исследуемой возрастной группы. Полученная нами относительная частота встречаемости различных перестроек *MLL* совпадает как нашими собственными ранее опубликованными, более крупными наблюдениями [38], так и с данными международных групп [12, 16, 39], что позволяет говорить о достаточной репрезентативности наших данных.

В то же время, при проведении многофакторного анализа было выяснено, что локализация точки разрыва гена *MLL* не является независимым прогностическим фактором, а ее влияние на исход терапии ОЛЛ нивелируется результатами определения МОБ. Таким образом, можно говорить о том, что ответ опухоли на терапию *in vivo* является одним из самых мощных факторов, влияющих на прогноз, гораздо более значимым, чем большинство инициальных факторов риска [40–42]. Даже тип перестройки гена *MLL* и структура химерного гена, определяющие во многом биологические особенности опухолевых клеток, не несут такой важной прогностической информации, как длительная персистенция МОБ. В этом полученные нами результаты хорошо согласуются с ранее опубликованными собственными данными [43] и результатами, полученными другими исследовательскими группами.

В то же время, исследование структуры химерного гена крайне важно для разработки методики определения остаточных опухолевых клеток на основе определения количества химерного гена [14, 44], что является более точным количественным методом оценки МОБ, чем применявшееся в данной работе выявление химерного транскрипта. Поэтому, несмотря на неоднозначные пер-

спективы применения результатов ДИ-ПЦР для стратификации пациентов, это исследование крайне важно для точного определения МОБ и должно проводиться всем пациентам с ОЛЛ, ассоциированным с перестройками 11q23/*MLL*.

Заключение

При ОЛЛ у детей первого года жизни, получавших лечение по протоколу *MLL*-*Vabv*, наличие точки разрыва в интроне 11 гена *MLL* вело к достоверно более низким показателям БСВ и более высокой кумулятивной вероятности развития рецидива. Однако в многофакторной модели риска это нивелировалось сохранением МОБ в ТН4. У детей первого года жизни с ОМЛ взаимосвязи между локализацией точки разрыва в ДНК гена *MLL* и прогнозом не выявлено. Таким образом, представленные данные дают дополнительную информацию о молекулярно-генетических характеристиках ОЛ, ассоциированных с перестройками гена *MLL*.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Moorman, S. Richards, H. Robinson, J. Strefford, B. Gibson, S. Kinsey et al. Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) // *Blood*.—2007.—Vol.109, N 6.—P.2327-2330.
2. A. Moorman H. Ensor, S. Richards, L. Chilton, C. Schwab, S. Kinsey et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial // *Lancet Oncol*.—2010.—Vol.11, N 5.—P.429-438.
3. U. Fischer, M. Forster, A. Rinaldi, T. Risch, S. Sungalee, H. Warnatz et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options // *Nat Genet*.—2015.—Vol. 47, N 9.—P.1020-1029.
4. U. Creutzig, M. van den Heuvel-Eibrink, B. Gibson, M. Dworzak, S. Adachi, E. de Bont et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel // *Blood*.—2012.—Vol.120, N 16.—P.3187-3205
5. R. Kuiper, E. Waanders E, V van der Velden S. van Reijmersdal, R. Venkatachalam, B. Scheijen et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL // *Leukemia*.—2010.—Vol.24, N 7.—P.1258-1264.
6. P. Dörge, B. Meissner, M. Zimmermann, A. Möricke, A. Schrauder, J-P. Bouquin et al. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol // *Haematologica*.—2013.—Vol.98, N 3.—P.428-432.
7. M. den Boer, M. van Slegtenhorst, R. de Menezes M. Cheok, J. Buijs-Gladdines, S. Peters et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study // *Lancet Oncol*.—2009.—Vol. 10. N 2.—P.125-134.
8. T. Iwai, S. Yokota, M. Nakao, T. Okamoto, M. Taniwaki, N. Onodera et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene and clinical evaluation in childhood acute myeloid leukemia. The Children's Cancer and Leukemia Study Group, Japan // *Leukemia*.—1999.—Vol.13, N 1.—P.38-43.
9. G. Reaman. Biology and treatment of infant leukemias / G. Reaman. in: Treatment of acute leukemias: new directions for clinical research // Ed C.-H. Pui. Totowa: Humana

Press, 2003.—P.75-83.

10. R. Pieters. Biology and treatment of infant leukemias / R. Pieters. in: Treatment of acute leukemias: new directions for clinical research // Ed C.-H. Pui. Totowa: Humana Press, 2003.—P.61-73.

11. R. Pieters. Infant acute lymphoblastic leukemia: Lessons learned and future directions / R. Pieters // *Curr Hematol Malig Rep.*—2009.—Vol.4. N 3.—P.167-174.

12. R. Pieters M. Schrappe, P. de Lorenzo, I. Hann, G. de Rossi, M. Felice et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial // *Lancet.*—2007.—Vol. 370.—P.240-250.

13. A. Popov, B. Buldini, P. de Lorenzo, E. Giarin, A. di Meglio, F. Locatelli et al. Identification of low risk group in infants with acute lymphoblastic leukemia by flow cytometric minimal residual disease measurement at day 15 of Interfant-99 and Interfant-06 protocols treatment // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).*—2013.—Vol.122, N 21.—Abstract 1333.

14. V. van der Velden, L. Corral, M.-G. Valsecchi, M. Jansen, P. de Lorenzo, G. Cazzaniga et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol // *Leukemia.*—2009.—Vol.23, N6.—P.1073-1079.

15. C.-H. Pui, S. Raimondi, D. Srivastava, X. Tong, F. Behm, B. Razzouk et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia // *Leukemia.*—2000.—Vol.14, N 4.—P.684-687.

16. D. Tomizawa, K. Koh, T. Sato, N. Kinukawa, A. Morimoto, K. Isoyama et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group // *Leukemia.*—2007.—Vol.22, N 11.—P. 2258-2263.

17. R. Stam, P. Schneider, P. de Lorenzo, M.-G. Valsecchi, M. den Boer, R. Pieters. Prognostic significance of high-level FLT3 expression in MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia // *Blood.*—2007.—Vol.110, N 7.—P.2774-2775.

18. P. Ho, T. Alonzo, R. Gerbing, J. Pollard, B. Hirsch, S. Raimondi et al High EVI1 expression is associated with MLL rearrangements and predicts decreased survival in paediatric acute myeloid leukaemia: a report from the children's oncology group / *Br J Haematol.*—2013.—Vol.162, N 5.—P.670-677.

19. R. Stam, P. Schneider, J. Hagelstein, M. van der Linden, D. Stumpel, R. de Menezes et al. Gene expression profiling-based dissection of MLL translocated and MLL germline acute lymphoblastic leukemia in infants // *Blood.*—2010.—Vol.115, N 14.—P.2835-2844

20. A. Zangrando, M. Dell'orto, G. te Kronnie, G. Basso. MLL rearrangements in pediatric acute lymphoblastic and myeloblastic leukemias: MLL specific and lineage specific signatures // *BMC Med Genomics.*—2009—Vol.2.—Article 36.

21. M. Emerenciano, C. Meyer, M. Mansur, R. Marschalek, M. Pombo-de-Oliveira. The distribution of MLL breakpoints correlates with outcome in infant acute leukaemia // *Br J Haematol.*—2013.—Vol.161, N 2.—P.224-236.

22. T. Roessler, R. Marschalek. An alternative splice process renders the MLL protein either into a transcriptional activator or repressor // *Pharmazie.* — 2013. — Vol. 86 — P.601-607.

23. J. Bennett, D. Catovsky, M. Daniel, G. Flandrin, D. Galton, H. Gralnick et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-

operative group // Br. J. Haematol.—1976—Vol.33, N 4.—P.451-458.

24. M.-C. Bene, G. Castoldi, W. Knapp, W.-D. Ludwig, E. Matutes, A. Orfao et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) // *Leukemia*.—1995.—Vol.9, N 10.—P.1783-1786

25. M.-C. Béné, T. Nebe, P. Bettelheim, B. Buldini, H. Bumblea, W. Kern et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10 // *Leukemia*.—2011.—Vol.25, N 4.—P.567-574.

26. J. Vardiman, J. Thiele, D. Arber, R. Brunning, M. Borowitz, A. Porwit et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // *Blood*.—2009.—Vol.114, N 5.—P.937-951

27. Г.А. Цаур, Т.В. Наседкина, А.М. Попов, О.В. Каленник, А.Г. Солодовников, Т.О. Ригер и соавт. Время достижения молекулярной ремиссии как фактор прогноза у детей первого года жизни острым лимфобластным лейкозом // *Онкогематология*.—2010.—N 2.—С.46-54.

28. Г.А. Цаур, Е.В. Флейшман, А.М. Попов, О.И. Сокова, О.В. Алейникова, Э.Г. Бойченко и соавт. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика острых лейкозов у детей первого года жизни // *Клиническая онкогематология: фундаментальные исследования в клинической практике*.—2011.—Т.4, N 2.—С.134-141.

29. Г.А. Цаур, О.М. Плеханова, Т.Л. Гиндина, Ю.В. Ольшанская, А.М. Попов, Е.В. Волочник и соавт. Применение метода флуоресцентной гибридизации in situ для выявления перестроек гена MLL при острых лейкозах у детей первого года жизни // *Медицинская генетика*.—2012.—N 7.—С.35-45.

30. C. Meyer, B. Schneider, M. Reichel, S. Angermueller, S. Strehl, S. Schnittger et al. Diagnostic tool for the identification of MLL rearrangements including unknown partner genes // *Proc Natl Acad Sci USA*.—2005.—Vol.102, N. 2.—P.449-454.

31. Г.А. Цаур, С. Meyer, А.М. Попов, О.М. Плеханова, А.М. Кустанович, Е.В. Волочник и соавт. Исследование структуры химерных генов с участием гена MLL при острых лейкозах у детей первого года жизни // *Гематология и трансфузиология*.—2014.—т.59. № 1.— С.29-37.

32. I. Nilson, K. Löchner, G. Siegler, J. Greil, J. Beck, G. Fey et al. Exon/intron structure of ALL1 (MLL) gene involved in translocations to chromosomal region 11q23 and acute leukemias // *British Journal of Haematology*.—1996.—Vol.94, N 4.— P.966-972

33. J. Gabert, E. Beillard., V. van der Velden, W. Bi, D. Grimwade, N. Pallisgaard et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - A Europe Against Cancer Program // *Leukemia*.—2003.—Vo.17, N 12.—P. 2318-2357

34. M. Jansen, V. van der Velden, J. van Dongen. Efficient and easy detection of MLL-AF4, MLL-AF9 and MLL-ENL fusion gene transcripts by multiplex real-time quantitative RT-PCR in TaqMan and LightCycler // *Leukemia*.—2005.—Vol.19, N 11.—P.2016-2016.

35. Г.А. Цаур, А.Е. Друй, А.М. Попов, Е.Р. Семеныхина, Т.О. Ригер Т.О., А.С. Иванова и соавт. Возможность использования микроструйных биочипов для оценки качества и количества РНК у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями // *Вестник уральской медицинской академической науки*.—2011.—N 4.—С.107-111.

36. L. Fechina, E. Shorikov, G. Tsaur, L. Saveliev, A. Popov, O. Aleinikova et al. Contribution of all-trans retinoic acid to improved early relapse-free outcome in infant acute lymphoblastic leukemia comparing to the chemotherapy alone // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*.—2007.—Vol.110, N 11.—P.832A.
37. L. Fechina, E. Shorikov, O. Strenea, O. Khlebnikova, I. Vyatkin, L. Vakhonina et al. Does ATRA confirm to play a role in the better relapse free survival of infants with acute lymphoblastic leukemia? // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*.—2011.—Vol.118, N 21.—Abstract 1515.
38. Г.А. Цаур, Попов А. М., Алейникова О. В., Бойченко Э.Г., Вержбицкая Т.Ю., Волочник Е.В. и соавт. Характеристика перестроек 11q23 (MLL) у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом // *Онкогематология*.—2011.—N 3.—С.57-64.
39. G. Reaman, R. Spoto, M. Sensel, B. Lange, J. Feusner, N. Heerema et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group // *J Clin Oncol*.—1999.—Vol.17, N 2.—P.445-455.
40. V. Conter, C. Bartram, M.-G. Valsecchi, A. Schrauder, R. Panzer-Gruemayer, A. Moericke et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study // *Blood*.—2010.—Vol.115, N 16.—P.3206-3214.
41. G. Basso, M. Veltroni, M.-G. Valsecchi, M. Dworzak, R. Ratei, D. Silvestri et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow // *J. Clin. Oncol*.—2009.—Vol.27, N 31.—P.5168-5174.
42. D. Campana. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia // *Hematology*.—2010.—P.7-12
43. Г.А. Цаур, А.М. Попов, Т.В. Наседжина, О.В. Каленник, А.М. Кустанович, О.В. Алейникова и соавт. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни, определенной путем выявления химерных транскриптов у детей первого года жизни, больных острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию по протоколу MLL-Baby // *Гематология и трансфузиология*.—2012.—Т.57, N 4.—С.12-22.
44. T. Burmeister, R. Marschalek, B. Schneider, C. Meyer, N. Gökbüget, S. Schwartz et al. Monitoring minimal residual disease by quantification of genomic chromosomal breakpoint sequences in acute leukemias with MLL aberrations // *Leukemia*.—2006.—Vol.20, N 3.—P.451-457.