

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-27-39

Прогностическая роль различных перестроек 11q23/*KMT2A* у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом

Г.А. Цаур¹⁻³, Т.О. Ригер^{1,2}, А.М. Попов⁴, А.М. Кустанович⁵, Ю.В. Ольшанская⁴, Т.В. Наседкина^{4,6}, А.Г. Солодовников^{2,3}, Е.В. Шориков⁷, А.С. Демина^{1,2}, О.М. Плеханова¹, Е.С. Нохрина¹, Т.Ю. Вержбицкая^{1,2}, О.В. Стренева^{1,2}, О.В. Макарова¹, О.Р. Аракаев^{1,2}, Л.И. Савельев¹⁻³, О.В. Алейникова^{4,8}, Е.С. Лапотентова⁸, Н.В. Мякова⁴, В.В. Фоминых⁴, К.Л. Кондратчик⁹, Е.Г. Бойченко¹⁰, Н.И. Пономарева¹¹, А.И. Карачунский⁴, А.Г. Румянцев⁴, Л.Г.Фечина^{1,2}

¹ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁵Институт онкологии Шаретт, Медицинский Центр Хадасса, Израиль, Иерусалим

⁶ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва

⁷ООО «ПЭТ-Технолоджи», Екатеринбург

⁸ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минск

⁹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹⁰СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1», Санкт-Петербург

¹¹Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Целью данной работы была оценка прогностической роли перестроек 11q23/*KMT2A* у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из В-линейных предшественников, включенных в российско-белорусское мультицентровое исследование MLL-Baby. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (Екатеринбург). Перестройки 11q23/*KMT2A* выявлены у 100 (72%) из 139 пациентов, включенных в исследование. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе промежуточного риска протокола MLL-Baby составила 35,1% (стандартная ошибка (СО) 6,9%), в группе высокого риска – 38,3% (СО 7,1%) ($p = 0,941$). Наименее прогностически благоприятным оказалось наличие транслокации t(9;11)/*KMT2A-MLLT3*: БСВ составила 18,8% (СО 9,8%), кумулятивная частота развития рецидива (КЧР) – 75,0% (СО 9,7%). Промежуточные результаты были выявлены у пациентов с транслокациями t(4;11)/*KMT2A-AFF1* и t(11;19)/*KMT2A-MLLT1*: БСВ – 36,9% (СО 7,2%) и 32,7% (СО 10,4%) соответственно; КЧР – 46,3% (СО 7,8%) и 50,9% (СО 12,3%) соответственно. А наилучшие показатели зафиксированы у пациентов с транслокацией t(10;11)(p12;q23)/*KMT2A-MLLT10*: БСВ – 83,3% (СО 15,2%), КЧР – 0,0%. В многофакторном анализе показателями, связанными с неблагоприятным исходом *KMT2A*-позитивного ОЛЛ в исследованной группе пациентов, были инициальный нейрорлейкоз ($p = 0,020$), инициальный гиперлейкоцитоз выше $300 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,028$), более 5% бластов в костном мозге на 15-й день терапии ($p = 0,012$), наличие транслокации t(11;19)/*KMT2A-MLLT1* ($p = 0,012$).

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, прогноз, дети первого года жизни, перестройки 11q23/*KMT2A*

Цаур Г.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 27–39.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-27-39

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 25.01.2021
Принята к печати 02.02.2021

Контактная информация:

Цаур Григорий Анатольевич,
д-р мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32
E-mail: tsaur@mail.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 25.01.2021

Accepted 02.02.2021

Prognostic significance of various 11q23/*KMT2A* rearrangements in infants with acute lymphoblastic leukemia

G.A. Tsaur¹⁻³, T.O. Riger¹⁻², A.M. Popov⁴, A.M. Kustanovich⁵, Yu.V. Olshanskaya⁴, T.V. Nasedkina^{4,6}, A.G. Solodovnikov^{2,3}, E.V. Shorikov⁷, A.S. Demina^{1,2}, O.M. Plekhanova², E.S. Nokhrina¹, T.Yu. Verzhbitskaya^{1,2}, O.V. Streueva^{1,2}, O.V. Makarova¹, O.R. Arakaev^{1,2}, L.I. Seveliev¹⁻³, O.V. Aleinikova^{4,8}, E.S. Lapotentova⁷, N.V. Myakova⁴, V.V. Fominykh⁴, K.L. Kondratchik⁹, E.G. Boichenko¹⁰, N.I. Ponomareva¹¹, A.I. Karachunskiy⁴, A.G. Roumiantsev⁴, L.G. Fechina^{1,2}

¹Regional Children's Hospital, Ekaterinburg²Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg³Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow⁵The Sharet Institute of Oncology, Hadassah Medical Center, Israel, Jerusalem⁶Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow⁷PET-Technology Center of Nuclear Medicine, Ekaterinburg⁸Belarussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Republic of Belarus, Minsk⁹Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Moscow¹⁰City Children's Hospital №1, Saint-Petersburg¹¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Grigory A. Tsaur, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology at the Regional Children's Hospital, Ekaterinburg, a leading researcher at the Laboratory of Cellular Therapy for Oncohematological Diseases, the Research Institute of Medical Cell Technologies, Associate Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 32 S. Deryabinov St., Ekaterinburg 620149, Russia
E-mail: tsaur@mail.ru

The purpose of this work was evaluation of prognostic significance of 11q23/*KMT2A* rearrangements in infants (aged under 365 days) with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in Russian-Belarus multicenter trial MLL-Baby. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Research Institute of Medical Cell Technologies (Ekaterinburg). Various 11q23/*KMT2A* rearrangements were revealed in 100 (72%) of 139 patients. Event-free survival (EFS) in the intermediate risk group of MLL-Baby trial was 35.1% (standard error (SE) 6.9%), in the high risk group – 38.3% (SE 7.1%) ($p = 0.941$). The most unfavorable prognosis had infants with translocation t(9;11)/*KMT2A-MLLT3*: EFS 18.8% (SE 9.8%), cumulative incidence of relapse (CIR) 75.0% (SE 9.7%). Intermediate results were obtained in patients with translocations t(4;11)/*KMT2A-AFF1* and t(11;19)/*KMT2A-MLLT1*: EFS 36.9% (SE 7.2%) and 32.7% (SE 10.4%), respectively; CIR 46.3% (SE 7.8%) and 50.9% (SE 12.3%). The most favorable treatment outcome was achieved in infants carrying translocation t(10;11)(p12;q23)/*KMT2A-MLLT10*: EFS 83.3% (SE 15.2%), CIR 0.0%. In the multivariate analysis unfavorable outcome of *KMT2A*-rearranged infant ALL was associated with initial CNS involvement ($p = 0.020$), initial white blood cell count higher than $300 \times 10^9/L$ ($p = 0.028$), more than 5% blast cells on day 15 in bone marrow ($p = 0.012$) and presence of translocation t(11;19)/*KMT2A-MLLT1* ($p = 0.012$).

Key words: acute lymphoblastic leukemia, prognosis, infants, 11q23/*KMT2A* rearrangements

Tsaur G.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 27–39.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-27-39

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей первого года жизни характеризуется высокой частотой встречаемости перестроек гена *KMT2A* (ранее известного как *MLL*), достигающей 75% случаев [1, 2]. При ОЛЛ у детей первого года жизни наиболее частой перестройкой 11q23/*KMT2A* является транслокация t(4;11)/*KMT2A-AFF1*, на долю которой приходится около половины *KMT2A*-позитивных случаев. На втором месте по частоте находится транслокация t(11;19)/*MLL-MLLT1* – около 20%, немного реже выявляется t(9;11)/*MLL-MLLT3* – 15–16% [3–6]. Суммарно на долю 5 наиболее частых генов-партнеров *KMT2A* (*AFF1*, *MLLT1*, *MLLT3*, *MLLT10*, *EPS15*) приходится более 90% всех случаев *KMT2A*-позитивных ОЛЛ у детей первого года жизни [6]. В настоящее время Комитетом по номенклатуре генов HUGO (HUGO gene nomenclature committee, HGNC) утверждены новые названия как для гена *KMT2A* (*MLL*), так и для его генов-партнеров [7]. Мы в дальнейшем будем пользоваться современной терминологией, но для удобства в таблице 1 приведены современные и традиционные названия генов-партнеров, а также соответствующие им транслокации.

Практически все исследовательские группы сходятся на том, что наличие любых перестроек 11q23/*KMT2A* значительно ухудшает прогноз ОЛЛ у детей первого года жизни [2, 4, 5, 8, 9]. В то же время

существовало мнение о неравнозначной прогностической роли различных аномалий 11q23/*KMT2A* при ОЛЛ у детей исследуемой возрастной категории. Традиционно считалось, что наиболее неблагоприятной является транслокация t(4;11)/*KMT2A-AFF1*, в то время как прогноз для пациентов с транслокациями t(11;19)/*MLL-MLLT1*, t(9;11)/*MLL-MLLT3* и другими (более редкими) перестройками 11q23/*KMT2A* несколько лучше [3]. Однако на сегодняшний

Таблица 1

Соответствие химерных генов и химерных транскриптов различным транслокациям

Table 1

Correspondence of fusion genes and fusion gene transcripts to various translocations

Химерный ген/транскрипт Fusion gene/Fusion gene transcript		Транслокация Translocation
Современное название (HGNC) Current name (HGNC)	Традиционное название Traditional name	
<i>KMT2A-AFF1</i>	<i>MLL-AF4</i>	t(4;11)(q21;q23)
<i>KMT2A-MLLT1</i>	<i>MLL-ENL</i>	t(11;19)(q23;p13.3)
<i>KMT2A-MLLT3</i>	<i>MLL-AF9</i>	t(9;11)(p22;q23)
<i>KMT2A-MLLT6</i>	<i>MLL-AF17</i>	t(11;17)(q23;q21)
<i>KMT2A-MLLT10</i>	<i>MLL-AF10</i>	t(10;11)(p12;q23)
<i>KMT2A-MLLT11</i>	<i>MLL-AF1q</i>	t(1;11)(q21;q23)
<i>KMT2A-EPS15</i>	<i>MLL-AF1p</i>	t(1;11)(p32;q23)
<i>KMT2A-AFDN</i>	<i>MLL-AF6</i>	t(6;11)(q27;q23)
<i>KMT2A-AFF3</i>	<i>MLL-LAF4</i>	t(2;11)(q12;q23)
<i>KMT2A-ELL</i>	<i>MLL-ELL</i>	t(11;19)(q23;p13.1)
<i>KMT2A-FOXO4</i>	<i>MLL-AFX</i>	t(X;11)(q13;q23)

день столь однозначного мнения нет. Группа Interfant в рамках крупнейшего из опубликованных на сегодняшний день исследований по лечению ОЛЛ у детей первого года жизни Interfant-06 показала, что наименее благоприятный прогноз имели пациенты с транслокациями $t(4;11)/KMT2A-AFF1$ и $t(11;19)/MLL-MLLT1$, а наилучший прогноз был зафиксирован при наличии других перестроек $11q23/KMT2A$ [1]. Сходные результаты были получены при лечении по протоколу CCG-1953 в США: наилучший прогноз зафиксирован у пациентов с другими перестройками $11q23/KMT2A$, а пациенты с 3 наиболее частыми перестройками $11q23/KMT2A$ имели схожие и более низкие показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) [8]. В то же время в рамках протокола MLL-10 в Японии было показано, что наилучшие результаты лечения были у пациентов с транслокацией $t(9;11)/MLL-MLLT3$, в то время как прогноз больных из 3 других групп (с транслокациями $t(4;11)/KMT2A-AFF1$, $t(11;19)/MLL-MLLT1$ и другими перестройками $11q23/KMT2A$) был ниже и не различался [10]. Результаты терапии $KMT2A$ -позитивного ОЛЛ у детей первого года жизни разными исследовательскими группами представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты терапии ОЛЛ у детей первого года жизни с перестройками $11q23/KMT2A$

Table 2

Treatment outcome of infants with $11q23/KMT2A$ -rearranged acute lymphoblastic leukemia

Исследовательская группа Research group	Протокол лечения Treatment protocol	Годы исследования Years of study	Число пациентов Number of patients	Время оценки, годы Evaluation time, years	Количество рецидивов*, n (%) Number of relapses*, n %	БСВ (СО), % EFS (SE), %	Источник Source
Japan pediatric leukemia study group	MLL-10	2011–2015	75	5		66,2 (5,6)	[10]
Children's Oncology Group	AALL0631	2008–2017	Н.д. (N.d.)	3		37,0 (Н.д.) 37,0 (N.d.)	[11]
	P9407	2001–2006	100	5		35,5 (6,4)	[2]
Japan infant leukemia study group	MLL96+MLL98	1995–2001	60	5		38,6 (10,9)	[4]
Interfant	Interfant-06	2006–2016	484	6		36,4 (2,3)	[1]
	Interfant-99	1999–2005	314	4		36,9 (3,1)	[5]
Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica	AIEOP ALL-91/ ALL-95	1991–2000	$t(4;11)$ – 12	3	8 (67)		[12]
United Kingdom Medical Research Council	Infant 92	1992–1999	$t(4;11)$ – 31 Другие $11q23$ – 23 $t(4;11)$ – 31 Other $11q23$ – 23	4		$t(4;11)$ – 30,5 (Н.д.) Другие $11q23$ – 26,0 (Н.д.) $t(4;11)$ – 30,5 (N.d.) Other $11q23$ – 26,0 (N.d.)	[13]
Children's Cancer Group	CCG-1953	1996–2000	79	5		33,6 (Н.д.) 33,6 (N.d.)	[8]
	CCG-107 + CCG-1883	1984–1993	$t(4;11)$ – 33	4		$t(4;11)$ – 3,0 (Н.д.) $t(4;11)$ – 3,0 (N.d.)	[14]
Berlin–Frankfurt–Munster	ALL-BFM 83/86/90	1983–1995	29	6		28,0 (8,0)	[15]
Dana-Farber Cancer Institute	DFCI 85-01/87- 01/91-01	1985–1995	7	4	4 (57)		[16]
Pediatric Oncology Group	POG 8493	1984–1990	27	4	20 (74)	–	[17]
European Organization for Research and Treatment of Cancer – Children Leukemia Cooperative Group	EORTC-CLCG 58831, 58832	1982–1989	6	4		0,0	[18]

Примечание. * – абсолютное число (n) и доля (%) рецидивов приведены только для тех исследований, в которых не были представлены данные о БСВ. Н.д. – данные отсутствуют.

Note. * – absolute number (n) and percentage (%) of relapses showed for studies without event-free survival (EFS) data. N.d. – no data.

В нашей стране в 2003 г. был разработан собственный оригинальный протокол лечения детей первого года жизни MLL-Baby [19, 20], который с 2006 г. стал применяться в мультицентровом формате в 25 клиниках Российской Федерации (РФ) и Республики Беларусь (РБ).

Целью данной работы была оценка прогностической роли различных перестроек $11q23/KMT2A$ у детей с ОЛЛ первого года жизни, получавших лечение по протоколу MLL-Baby.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (Екатеринбург). В исследование MLL-Baby было включено 139 детей первого года жизни с верифицированным диагнозом ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ), получавших лечение в клиниках РФ и РБ в период с сентября 2003 г. по апрель 2016 г. Из этого числа у 100 (72%) пациентов были выявлены различные перестройки $11q23/KMT2A$. Данные этих 100 человек

представлены в настоящей работе. Согласно критериям стратификации протокола MLL-Baby пациенты с наличием транслокации $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$ получали терапию высокого риска, в то время как больные с любыми другими перестройками $11q23/KMT2A$, достигшие к 36-му дню гематологической ремиссии, были отнесены к группе промежуточного риска [19, 20]. Схема протокола MLL-Baby приведена на *рисунке 1*. Среди пациентов было 36 мальчиков и 64 девочки. Инициальные характеристики больных, включенных в исследование, вместе с данными ответа на индукционную терапию приведены в *таблице 3*.

Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании стандартных морфологических критериев [21] и данных иммунофенотипирования [22–24]. При проведении цитогенетического исследования применяли краткосрочное культивирование клеток в течение 24 ч. Дифференциальную окраску хромосом на G-полосы проводили красителем Гимза после предварительной обработки препаратов трипсином. В большинстве случаев анализировали не менее 20 метафазных пластинок. Анализ хромосом выполняли в соответствии с Международной номенклатурой хромосом человека, принятой на момент выполнения стандартного цитогенетического исследования [25–27]. Выявление перестроек $11q23/KMT2A$ проводили в образцах костного мозга методами гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с предшествующей обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондами LSI MLL dual color break apart rearrangement probe (Abbott Molecular, США) и XL MLL plus (MetaSystems, Германия) по ранее описанным протоколам [28–31]. В качестве контроля

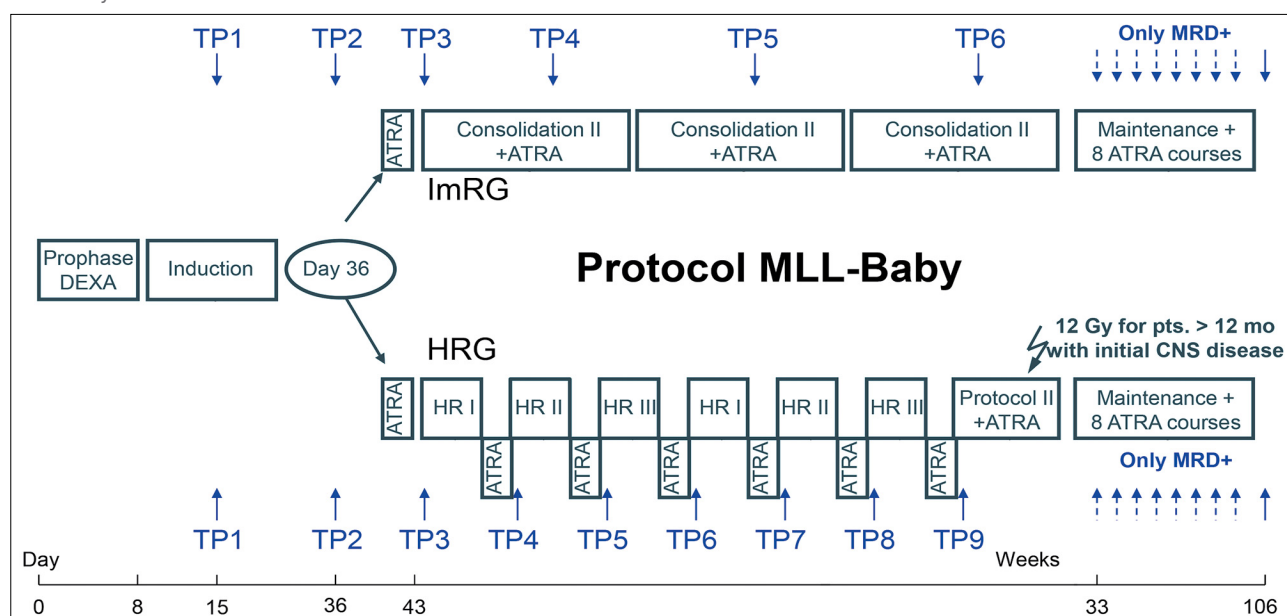
выделения РНК оценивали экспрессию гена *ABL* в ходе одностадийной ОТ-ПЦР. В отдельных случаях, при расхождении результатов ОТ-ПЦР и FISH, дополнительно была использована длинная инвертированная ПЦР (long-distance inverse PCR, LDI-PCR) [32]. Для исключения образцов низкого качества из анализа перед проведением ОТ-ПЦР проводили оценку качества РНК с использованием микроструйных чипов RNA 6000 Nano LabChip (Caliper Technologies, США) на биоанализаторе Agilent 2100 (Agilent, США) согласно инструкции производителя. В дальнейшую работу брали образцы, в которых показатель целостности РНК (RNA integrity number) превышал 4,2 [33].

Мы также оценили применимость деления на группы риска, предложенные группой Interfant и использованные в протоколе Interfant-06. Пациенты с перестройками $11q23/KMT2A$ могли быть отнесены либо к группе высокого риска (сочетание перестройки $11q23/KMT2A$ с возрастом младше 6 месяцев на момент диагностики и инициальным лейкоцитозом $300 \times 10^9/\text{л}$ и выше либо абсолютным числом бластов в периферической крови 1000 и более на 8-й день стероидной профазы), либо к группе промежуточного риска (все остальные *KMT2A*-позитивные случаи) [1].

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение XLSTAT-2016 (Addinsoft, Франция), R-statistical 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). При сравнении 2 групп пациентов по количественным признакам использовали критерий Манна–Уитни. Результаты терапии оценивались по кривым БСВ, построенным по методу Каплана–Майера, а также по кумулятивной частоте развития рецидива (КЧР). Для сравнения кривых использовались непараметрические

Рисунок 1
Схема протокола MLL-Baby

Figure 1
MLL-Baby treatment scheme



log-rank-критерий и критерий Грея соответственно. Стандартную ошибку (СО) рассчитывали по формуле Гринвуда. Расчет отношения опасности (ОО) с 95% доверительным интервалом (ДИ) был проведен по методу Кокса в однофакторной и многофакторной моделях. Все различия считались достоверными при $p < 0,05$. Информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий было получено во всех случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты терапии детей первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ по протоколу MLL-Baby достоверно не различались у пациентов промежуточной и высокой групп риска. БСВ в группе проме-

Таблица 3

Характеристики 100 пациентов с перестройками 11q23/*KMT2A*, включенных в анализ

Table 3

Characteristics of 100 patients with 11q23/*KMT2A* rearrangements included in the current study

Показатель Parameter	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Percentage, %
1	2	3
Пол Gender		
Мужской Male	36	36
Женский Female	64	64
Возраст Age		
Младше 6 месяцев Less 6 months	62	62
6 месяцев и старше 6 month and older	38	38
Младше 3 месяцев Less 3 months	26	26
3–6 месяцев 3–6 months	36	36
6–9 месяцев 6–9 months	23	23
9–12 месяцев 9–12 months	15	15
Инициальный лейкоцитоз Initial white blood cell count		
Менее $100 \times 10^9/\text{л}$ Less $100 \times 10^9/\text{L}$	51	51
$100 \times 10^9/\text{л}$ и выше $100 \times 10^9/\text{L}$ and higher	49	49
Менее $300 \times 10^9/\text{л}$ Less $300 \times 10^9/\text{L}$	74	74
$300 \times 10^9/\text{л}$ и выше $300 \times 10^9/\text{L}$ and higher	26	26
Тип перестройки 11q23/ <i>KMT2A</i> Type of 11q23/ <i>KMT2A</i> rearrangement		
t(4;11)(q21;q23)/ <i>KMT2A-AFF1</i>	49	49
t(11;19)(q23;p13.3)/ <i>KMT2A-MLLT1</i>	21	21
t(9;11)(p21;q23)/ <i>KMT2A-MLLT3</i>	16	16
t(10;11)(p12;q23)/ <i>KMT2A-MLLT10</i>	6	6
t(1;11)(p32;q23)/ <i>KMT2A-EPS15</i>	4	4
t(2;11)(q12;q23)/ <i>KMT2A-AFF3</i>	1	1
Неизвестная перестройка 11q23/ <i>KMT2A</i> Unknown 11q23/ <i>KMT2A</i> rearrangement	3	3

жуточного риска составила 35,1% (СО 6,9%) (далее везде в скобках будет указываться СО без использования данного сокращения), в группе высокого риска – 38,3% (7,1%) ($p = 0,941$) (рисунок 2А). КЧР в группе промежуточного риска была 55,6% (7,4%), а в группе высокого риска – 45,2% (7,7%) ($p = 0,395$) (рисунок 2Б).

БСВ девочек и мальчиков достоверно не различались 41,7% (6,5%) и 26,8% (7,5%) соответственно ($p = 0,254$). Однако частота рецидивов у девочек была статистически значимо ниже – 42,4% (7,0%) и 64,7% (8,2%) соответственно ($p = 0,032$) (рисунок 3).

Отдельно проведена оценка влияния возраста, в котором был диагностирован *KMT2A*-позитивный ОЛЛ, на результаты терапии по протоколу MLL-Baby. Для этого все пациенты были разделены на

	1	2	3
Имунофенотип Immunophenotype			
V I (pro-B)		71	71
V II (common)		15	15
V III (pre-B)		12	12
Другой Other		2	2
Инициальный нейролейкоз Initial CNS involvement			
Нет No		56	56
Да Yes		44	44
Абсолютное количество бластных клеток на 8-й день терапии в периферической крови Absolute blast count on day 8 in peripheral blood			
Менее 1000 Less 1000		82	82
1000 и более 1000 and more		18	18
Статус костного мозга на 15-й день индукционной терапии Bone marrow status on day 15 of induction remission			
M1 M1		72	72
M2–M3 M2–M3		28	28
Достижение клинико-гематологической ремиссии на 36-й день индукционной терапии Complete remission achievement on day 36 of induction remission			
Да Yes		97	97
Нет No		3	3
Группа риска по протоколу MLL-Baby MLL-Baby risk group			
Группа промежуточного риска Intermediate risk group		50	50
Группа высокого риска High risk group		50*	50*
Группа риска по протоколу Interfant-06 Interfant-06 risk group			
Группа промежуточного риска Intermediate risk group		78	78
Группа высокого риска High risk group		22	22

Примечание. * – 1 пациент с транслокацией t(2;11)(q11;q23)/*KMT2A-AFF3* получал лечение по ветви высокого риска согласно решению протокольного комитета.

Note. * – based on decision of MLL-Baby study committee 1 patient with translocation t(2;11)(q11;q23)/*KMT2A-AFF3* was relocated to the high-risk group.

2 возрастные группы: младше и старше 6 месяцев. БСВ в группе пациентов, у которых ОЛЛ был диагностирован в возрасте младше 6 месяцев ($n = 62$), была ниже – 31,2% (6,0%), а КЧР выше – 54,9% (6,8%) по сравнению с пациентами старше 6 месяцев ($n = 38$): БСВ 45,5% (8,4%), КЧР 43,3% (8,7%), однако полученные различия не были статистически значимыми ($p = 0,132$ и $p = 0,245$ соответственно). При этом необходимо подчеркнуть, что полученные различия

в первую очередь связаны с разницей в исходах лечения между пациентами, у которых ОЛЛ диагностирован в возрасте 9–12 месяцев ($n = 15$): БСВ 52,5% (13,1%), КЧР 28,4% (14,0%) по сравнению с возрастом 0–3 месяца ($n = 26$): БСВ – 23,1% (8,3%), КЧР – 55,0% (10,3%), так как различий между группами 3–6 месяцев ($n = 36$) и 6–9 месяцев ($n = 23$) практически не было: БСВ – 37,8% (8,3%) и 42,5% (10,5%) соответственно, а КЧР – 54,1% (8,6%) и

Рисунок 2

Результаты лечения пациентов первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ по протоколу MLL-Baby в зависимости от группы: А – БСВ; Б – КЧР

Здесь и далее на всех рисунках значения возле кривых показывают величину БСВ или КЧР, а также СО, которая приведена в скобках

Figure 2

Treatment outcome in infants with *KMT2A*-rearranged ALL based on MLL-Baby stratification: A – EFS; Б – cumulative incidence of relapse (CIR)

Here and in further figures values near curves showed EFS or CIR with standard error in brackets

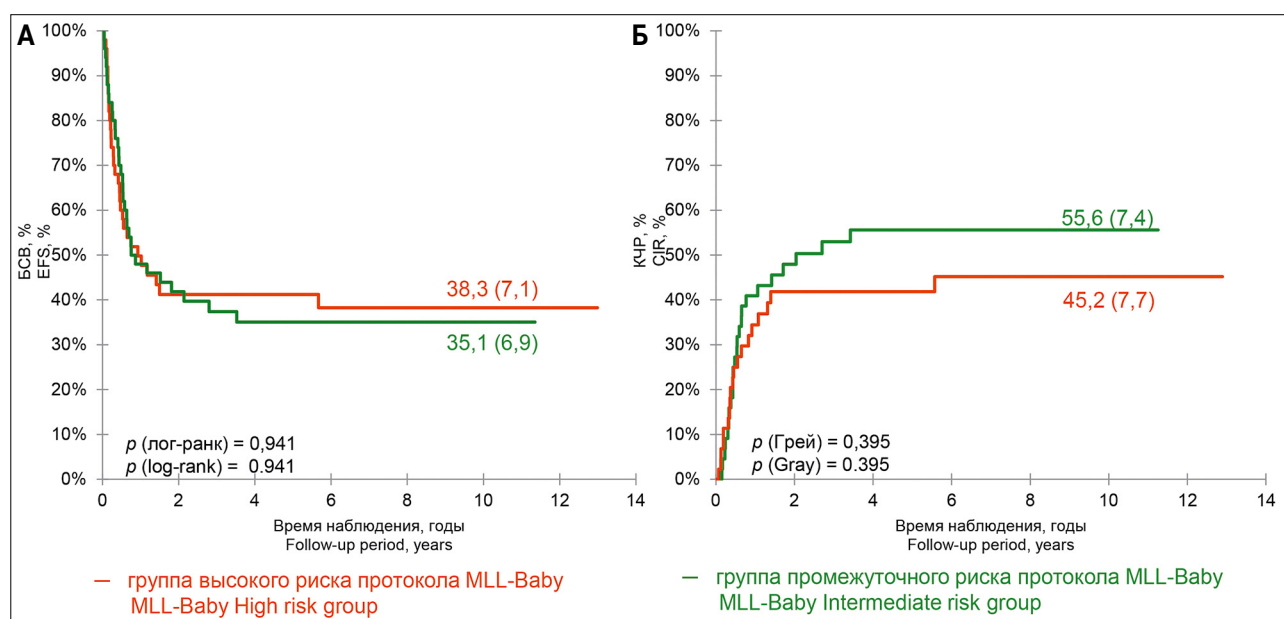
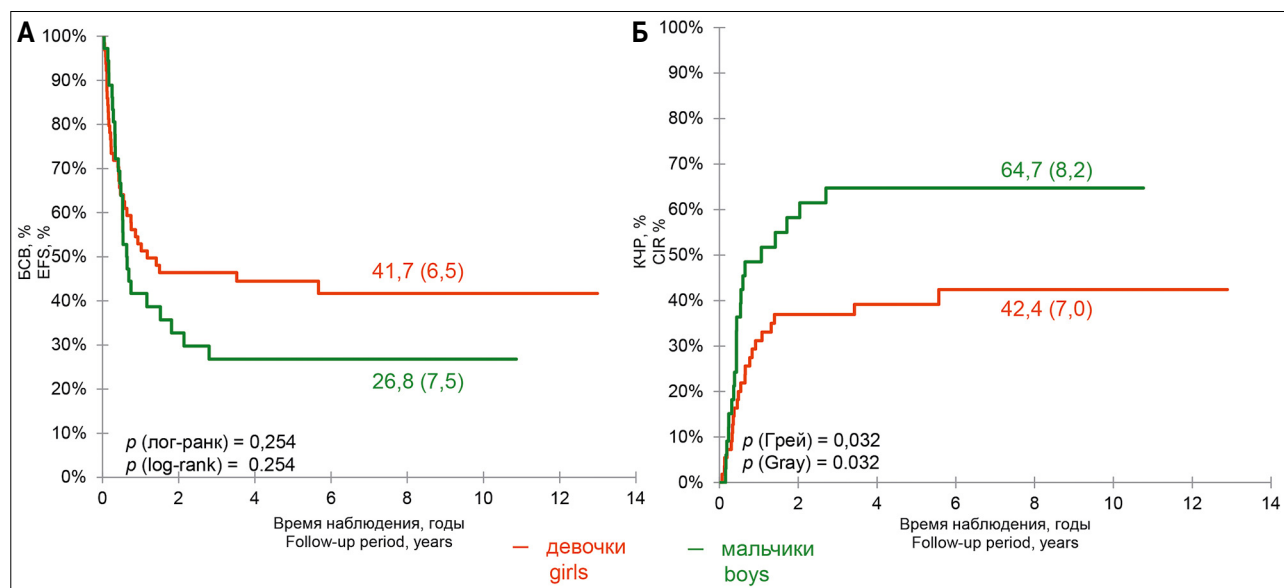


Рисунок 3

Результаты лечения пациентов первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ по протоколу MLL-Baby у мальчиков и девочек: А – БСВ; Б – КЧР

Figure 3

Treatment outcome in infants with *KMT2A*-rearranged ALL depending on gender: A – EFS; Б – CIR



48,8% (10,2%) соответственно (рисунк 4). Также нами были исследованы результаты терапии в группе пациентов, у которых ОЛЛ был выявлен на первом месяце жизни. БСВ у них составила 20,0% (17,9%), а КЧР – 80,0% (18,0%). Однако из-за малой численности данной подгруппы ($n = 5$) различия с группой пациентов старше 1 месяца ($n = 95$) не достигали статистической достоверности: БСВ – 37,4% (5,1%) ($p = 0,891$), КЧР – 48,7% (5,6%) ($p = 0,306$).

Для более детального рассмотрения прогностической роли наиболее частых перестроек 11q23/*KMT2A* пациенты были разделены на 4 группы: с транслокацией $t(4;11)/KMT2A-AFF1$, с транслокацией $t(9;11)/KMT2A-MLL1$, с транслокацией $t(11;19)/MLL-MLL1$, а также с другими перестройками 11q23/*KMT2A*. Результаты этого сравнительного анализа приведены на рисунке 5. Наилучшие показатели БСВ и КЧР имели пациенты из группы с другими пере-

Рисунок 4

Результаты лечения пациентов первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ по протоколу MLL-Baby в зависимости от возраста установления диагноза: А – БСВ; Б – КЧР

Figure 4

Treatment outcome in infants with *KMT2A*-rearranged ALL depending on age of diagnosis: А – EFS; Б – CIR

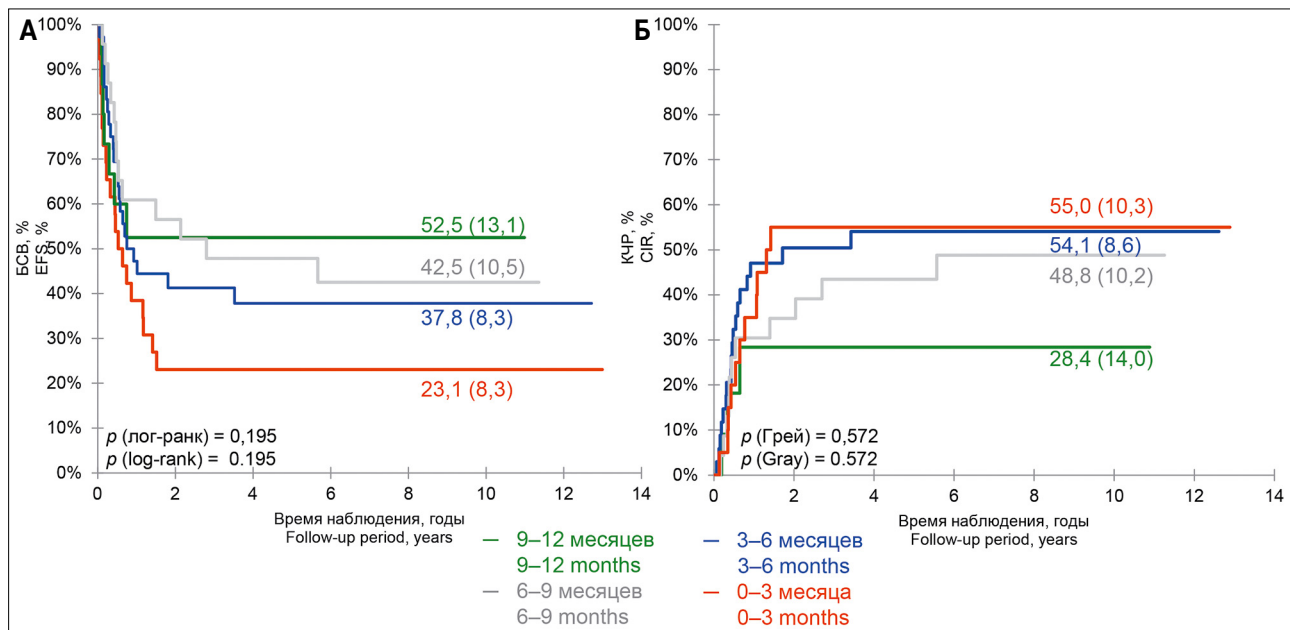
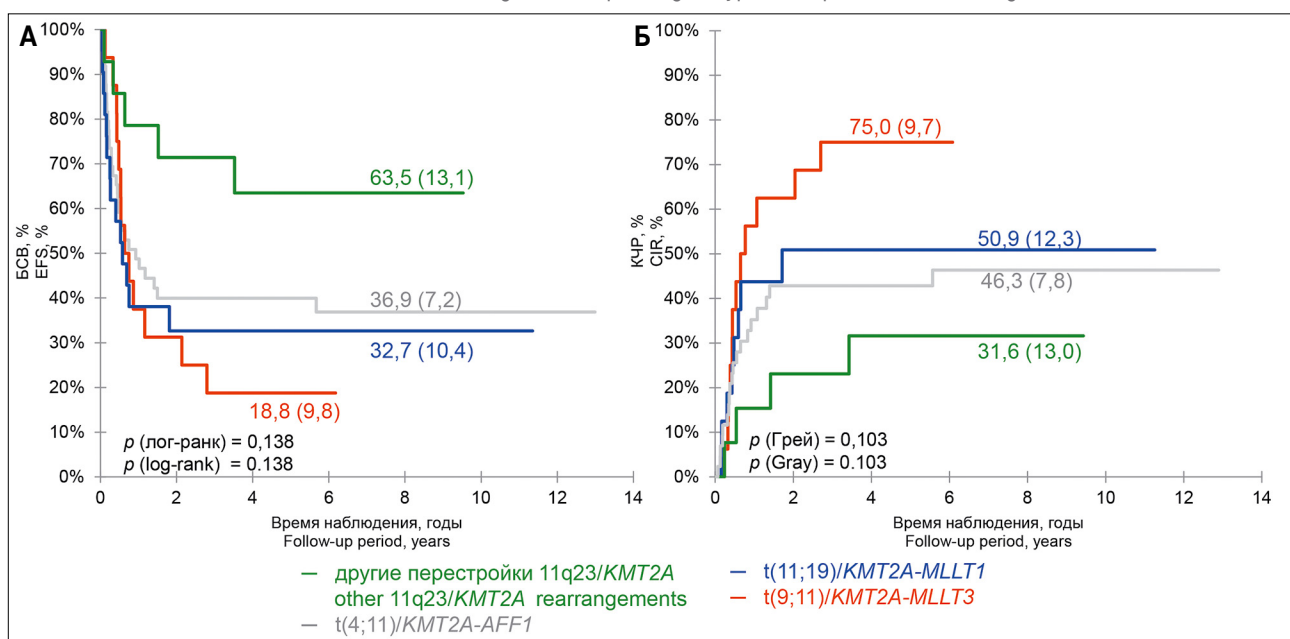


Рисунок 5

Результаты лечения пациентов первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ по протоколу MLL-Baby в зависимости от типа перестройки 11q23/*KMT2A*: А – БСВ; Б – КЧР

Figure 5

Treatment outcome in infants with *KMT2A*-rearranged ALL depending on type of 11q23/*KMT2A* rearrangements: А – EFS; Б – CIR



стройками 11q23/*KMT2A*: БСВ – 65,3% (13,1%), КЧР – 31,6% (13,1%). Наименее благоприятные результаты зафиксированы у пациентов с транслокацией t(9;11)/*KMT2A-MLLT3*: БСВ – 18,8% (9,8%), КЧР – 75,0% (9,7%). Промежуточные результаты были выявлены среди больных с транслокациями t(4;11)/*KMT2A-AFF1* и t(11;19)/*MLL-MLLT1*: БСВ – 36,9% (7,2%) и 32,7% (10,4%) соответственно; КЧР – 46,3% (7,8%) и 50,9% (12,3%) соответственно. Интересно отметить, что внутри группы с другими перестройками 11q23/*KMT2A* нами было выявлено, что пациенты с транслокацией t(10;11)(p12;q23)/*KMT2A-MLLT10* имели более высокие показатели выживаемости по сравнению с теми, у кого была транслокация t(1;11)(p32;q23)/*KMT2A-EPS15*: БСВ – 83,3% (15,2%) и 25,0% (21,7%) соответственно, КЧР – 0,0% и 75,0% (21,8%) соответственно.

При анализе влияния CD10-негативного иммунофенотипа на исходы ОЛЛ было выявлено, что пациенты с CD10-негативным ($n = 72$) и CD10-позитивным ($n = 28$) имели практически идентичную БСВ – 36,9% (6,0%) и 35,74% (9,1%) соответственно ($p = 0,897$); достоверных различий в КЧР между этими группами также не зафиксировано: 47,5% (6,5%) и 52,5% (6,5%) соответственно ($p = 0,350$).

Существенные и статистически значимые различия получены при сравнении результатов терапии у пациентов с наличием и отсутствием поражения центральной нервной системы (ЦНС). В группе без поражения ЦНС БСВ составила 51,2% (6,8%), что было достоверно выше, чем у пациентов с нейролейкозом – 16,8% (6,3%) ($p = 0,007$) в первую очередь за счет более низкой КЧР – 33% (6,8%) и 73,3% (7,3%) соответственно ($p = 0,001$) (рисунки 6).

Статус костного мозга на 15-й день индукционной

терапии также был связан с прогнозом *KMT2A*-позитивного ОЛЛ у детей первого года жизни. Пациенты, у которых было менее 5% бластных клеток (M1), имели лучшие результаты терапии по сравнению с теми, у кого доля бластных клеток превышала 5% (M2 и M3) (рисунки 7).

Деление на группы риска, согласно критериям протокола Interfant-06, показало, что 78 исследованных пациентов были стратифицированы в группу промежуточного риска, 22 – в группу высокого риска. Пациенты, которые были отнесены к группе высокого риска по протоколу Interfant-06, имели достоверно более низкую БСВ и, соответственно, более высокую КЧР по сравнению с больными промежуточной группы риска (рисунки 8).

Для оценки влияния различных показателей на риск развития рецидива у детей первого года жизни с ОЛЛ и перестройками 11q23/*KMT2A*, включенных в исследование MLL-Baby, были проведены одно- и многофакторный анализы. В многофакторной модели было показано, что показателями, связанными с неблагоприятным исходом *KMT2A*-позитивного ОЛЛ в исследованной группе пациентов, были инициальный нейролейкоз ($p = 0,020$), инициальный гиперлейкоцитоз выше $300 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,028$), более 5% бластов в костном мозге на 15-й день терапии ($p = 0,012$), наличие транслокации t(11;19)/*KMT2A-MLLT1* ($p = 0,012$) (таблица 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные нами результаты лечения *KMT2A*-позитивного ОЛЛ у детей первого года жизни хорошо согласуются с ранее опубликованными данными

Рисунок 6

Результаты лечения пациентов первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ по протоколу MLL-Baby в зависимости от наличия инициального нейролейкоза: А – БСВ; Б – КЧР.

Figure 6

Treatment outcome in infants with *KMT2A*-rearranged ALL depending on initial CNS involvement: А – EFS; Б – CIR

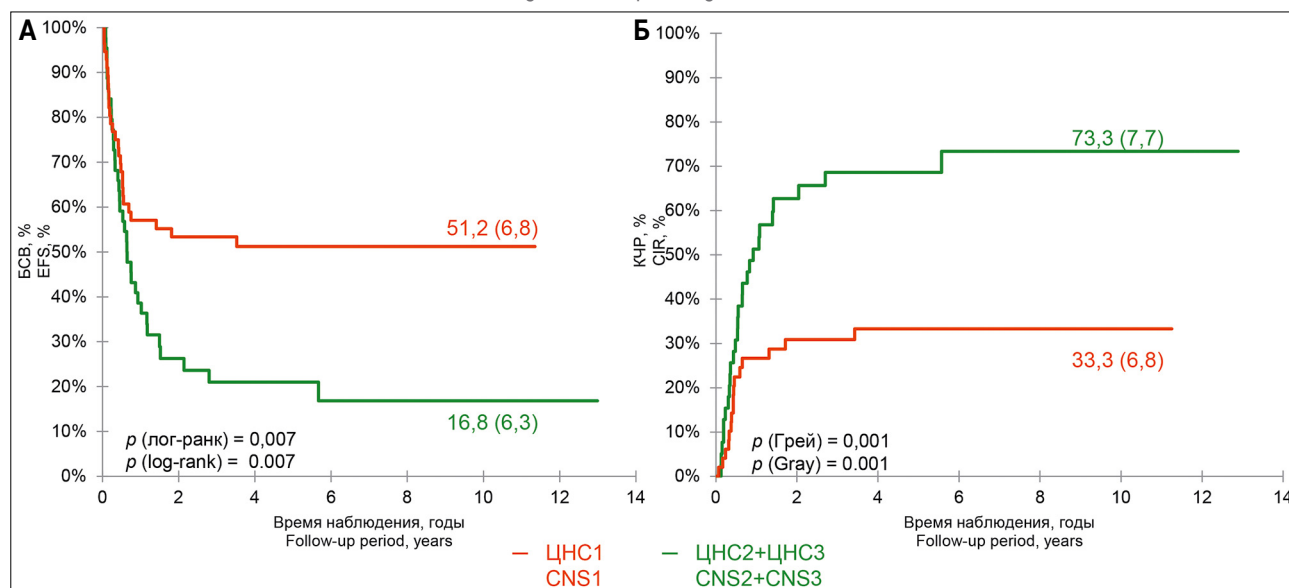


Таблица 4

Анализ прогностических показателей, связанных с БСВ, у пациентов первого года жизни с ОЛЛ и перестройками 11q23/KMT2A, включенных в исследование MLL-Baby

Table 4

Prognostic significance of parameters influenced on hazard of unfavorable event in infants with 11q23/KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia (ALL), enrolled in MLL-Baby study

Показатель Parameter	Число пациентов Number of patients	Количество событий Number of events	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
			Относительный риск Hazard ratio	95% ДИ 95% CI	p	Относительный риск Hazard ratio	95% ДИ 95% CI	p
Возраст Age								
6 месяцев и старше 6 month and older	38	20	Референтный Reference	–	0,135	–		
Младше 6 месяцев Less 6 months	62	42	1,503	0,881–2,564				
Пол Gender								
Женский Female	64	36	Референтный Reference	–	0,256	–		
Мужской Male	36	26	1,341	0,808–2,224				
Инициальный лейкоцитоз, × 10 ⁹ /л Initial white blood cell count, × 10 ⁹ /L								
< 100	51	27	Референтный Reference	–	0,033	–		
≥ 100*	49	35	1,729	1,044–2,864				
< 300	74	41	Референтный Reference	–	0,011	Референтный Reference	–	0,028
≥ 300	26	21	1,986	1,169–3,374		1,877	1,069–3,293	
Инициальное поражение ЦНС Initial CNS involvement								
Нет No	56	27	Референтный Reference	–	0,008	Референтный Reference	–	0,020
Да Yes	44	35	1,986	1,196–3,297		1,945	1,110–3,408	
Тип перестройки 11q23/KMT2A Type of 11q23/KMT2A rearrangement								
Другие 11q23/KMT2A* Other 11q23/KMT2A*	14	5	Референтный Reference	–	–	Референтный Reference	–	
t(11;19)/KMT2A-MLL1	21	14	2,958	1,063–8,235	0,038	3,846	1,350–10,952	0,012
t(9;11)/KMT2A-MLL3	16	13	3,062	1,086–8,631	0,034	2,165	0,746–6,285	0,156
t(4;11)/KMT2A-AFF1	49	30	2,398	1,029–6,190	0,071	2,474	0,943–6,490	0,066
Имунофенотип Immunophenotype								
VI-ОЛЛ VI-ALL	71	44	Референтный Reference	–	–	–		
VII-ОЛЛ VII-ALL	15	11	1,106	0,571–2,144	0,765			
VIII-ОЛЛ VIII-ALL	12	7	0,860	0,387–1,910	0,711			
Другой Other	2	0	–	–	0,996			
Абсолютное количество бластных клеток на 8-й день терапии в периферической крови Absolute blast count on day 8 in peripheral blood								
< 1000	82	48	Референтный Reference	–	0,064	–		
≥ 1000	18	14	1,758	0,967–3,194				
Статус костного мозга на 15-й день индукционной терапии Bone marrow status on day 15 of induction remission								
M1	72	40	Референтный Reference	–	0,018	Референтный Reference	–	0,012
M2 + M3	28	22	1,887	1,115–3,192		2,024	1,169–3,505	
Достижение клинико-гематологической ремиссии на 36-й день индукционной терапии Complete remission achievement on day 36 of induction remission								
Да Yes	97	59	Референтный Reference	–	0,001	Референтный Reference	–	0,051
Нет No	3	3	7,872	2,288–27,080		0,997–15,343	0,338–2,934	
Группа риска по протоколу MLL-Baby MLL-Baby risk group								
Промежуточная Intermediate	50	32	Референтный Reference	–	0,942	–		
Высокая High	50	30	0,982	0,596–1,616				

Примечание. * – инициальный лейкоцитоз ≥ 100 × 10⁹/л был исключен из многофакторного анализа
Note. * – initial white blood cell count ≥ 100 × 10⁹/L was excluded from multivariate analysis

протоколов CCG-1953, COG P9407, Interfant-99, Interfant-06, MLL96 + MLL98, в которых БСВ пациентов с перестройками 11q23/*KMT2A* находилась в диапазоне 33,6–38,6% [1, 2, 4, 5, 8]. Но при этом необходимо отметить, что в отличие от всех упомянутых протоколов терапии в MLL-Baby трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) не являлась частью протокола, а 2 пациента, которым она была выполнена в первой клинико-гематологической ремиссии, цензурировались датой проведения ТГСК.

Вместе с тем доля пациентов, которым проведена ТГСК, составляла 8,5% на протоколе Interfant-99, 17,1% на протоколе Interfant-06 и 33,0% на протоколе CCG-1953 [1, 5, 8]. А наилучшие на сегодняшний день результаты по лечению ОЛЛ у детей первого года жизни (БСВ – 66,2%), которые были получены японской исследовательской группой при лечении по протоколу MLL-10, сопровождались тем, что ТГСК была выполнена почти в половине случаев (47,8%) *KMT2A*-позитивного ОЛЛ [10].

Рисунок 7

Результаты лечения пациентов первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ по протоколу MLL-Baby в зависимости от количества бластов в костном мозге на 15-й день индукции ремиссии: М1 – менее 5% бластов; М2 – 5–25% бластов; М3 – более 25% бластов. А – БСВ; Б – КЧР

Figure 7

Treatment outcome in infants with *KMT2A*-rearranged ALL depending on bone marrow status on day 15 of induction remission: M1 – less 5%; M2 – 5–25%; M3 – more 25%. A – EFS; Б – CIR

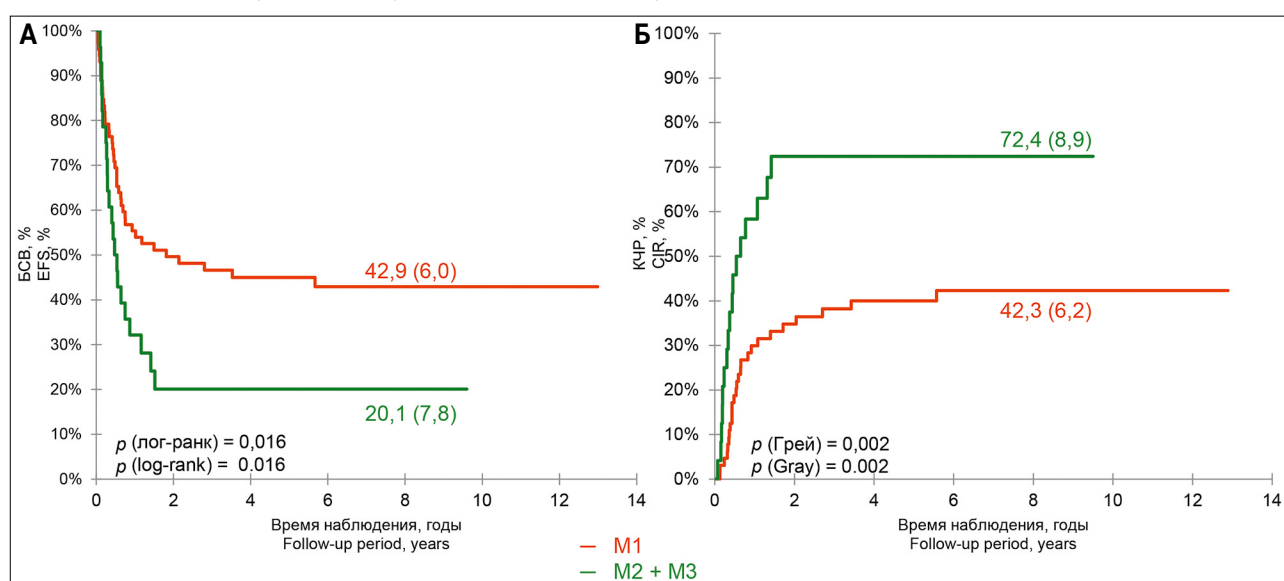
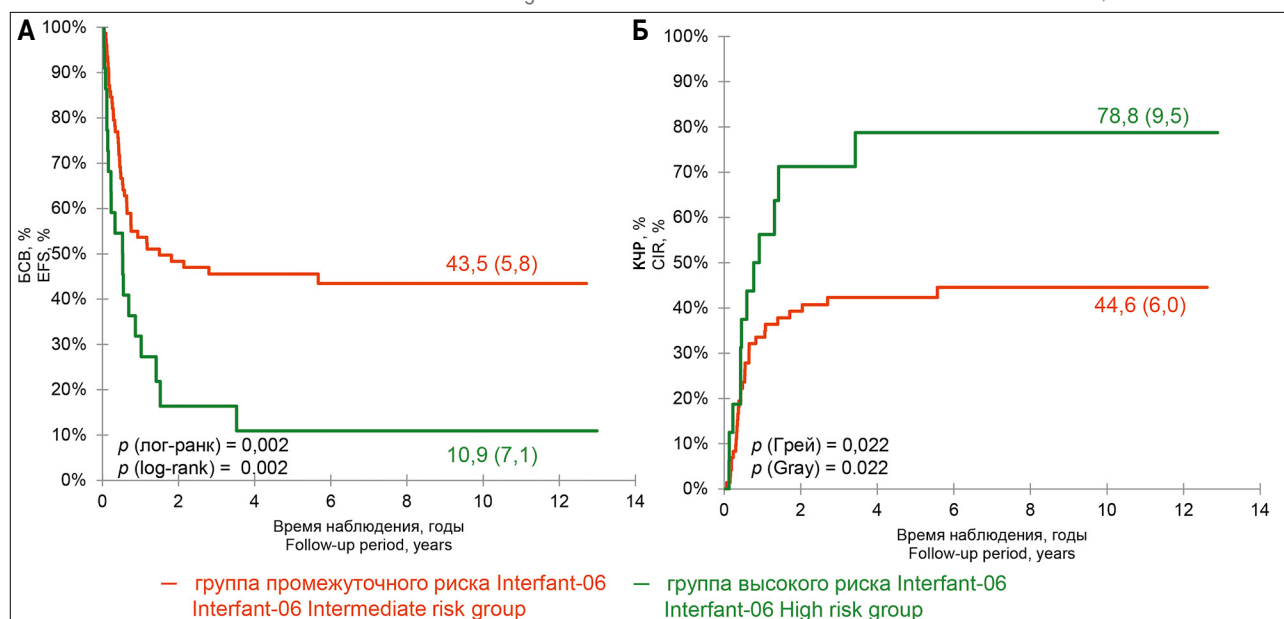


Рисунок 8

Результаты лечения пациентов первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ по протоколу MLL-Baby при применении стратификации по протоколу Interfant-06: А – БСВ; Б – КЧР

Figure 8

Treatment outcome in infants with *KMT2A*-rearranged ALL ALL based on Interfant-06 stratification: A – EFS; Б – CIR



Худшие результаты терапии у мальчиков по сравнению с девочками прямо противоположны данным, полученным на протоколах Interfant-06 и MLL-10 [1, 10], но нужно отметить, что в этих работах *KMT2A*-позитивные и *KMT2A*-негативные анализировались вместе, тогда как нами исследовались только пациенты с наличием перестроек 11q23/*KMT2A*.

Возраст возникновения ОЛЛ у пациентов первого года жизни является важным прогностическим фактором. Чем младше пациент, тем менее благоприятны исходы терапии ОЛЛ [2, 3, 5, 8]. В нашей работе получены сходные результаты, свидетельствующие о том, что наименее благоприятный прогноз был у пациентов, у которых ОЛЛ диагностирован в возрасте младше 3 месяцев, а наиболее благоприятный – у больных в возрасте 9–12 месяцев. Однако в отличие от ранее опубликованных данных [1, 2, 5, 8, 10] нами не было выявлено значительной разницы в прогнозе пациентов, у которых ОЛЛ выявлен в возрасте 3–6 и 6–9 месяцев, что может быть объяснено различными терапевтическими подходами. Отчасти эти различия могут быть связаны с тем, что в ряде случаев анализировалось влияние возраста не только в группе с перестройками 11q23/*KMT2A*, а в смешанной группе [2, 8], в которой, начиная с возраста 6 месяцев, значительно возрастала доля пациентов без перестроек 11q23/*KMT2A*, прогноз которой значительно лучше. Выживаемость детей, у которых ОЛЛ был диагностирован на первом месяце жизни, оказалась полностью идентичной с данными, полученными на протоколах Interfant-99 (BCV – 20,0%) [34] и MLL-96/MLL-98 [35]. Однако следует отметить, что только 83% пациентов младше 1 месяца из публикации группы Interfant имели перестройки 11q23/*KMT2A*, в то время как в данной работе они были выявлены у всех. А на протоколах MLL-96/MLL-98 3 из 5 пациентов, включенных в анализ, была проведена ТГСК [35].

Среди различных перестроек 11q23/*KMT2A* наименее благоприятный прогноз был зафиксирован нами у пациентов с транслокацией t(9;11)/*KMT2A-MLLT3*, это не согласуется с ранее опубликованными данными [1, 10, 36], но частично может быть связано с тем, что подавляющее большинство описанных нами больных с данной перестройкой (62,5%) имели также инициальное поражение ЦНС лейкоэмическими бластами, что, по данным многофакторного анализа, являлось независимым прогностически неблагоприятным фактором у детей с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ. Отдельно следует отметить очень обнадеживающие результаты терапии для пациентов с транслокацией t(10;11)(p12;q23)/*KMT2A-MLLT10*, но небольшое количество наблюдений заставляет с осторожностью относиться к данному выводу. Тем не менее, если данные результаты найдут свое подтверждение в дальнейшем, это может служить одним из аргу-

ментов о различиях в патогенезе *KMT2A*-позитивного ОЛЛ и *KMT2A*-позитивного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей первого года жизни. Наличие t(10;11)(p12;q23)/*KMT2A-MLLT10* является фактором высокого риска при ОМЛ [37]. Наличие транслокации t(4;11)/*KMT2A-AFF1* не ухудшало прогноз в исследованной группе пациентов, что, скорее всего, было связано с более интенсивной терапией блоками высокого риска.

Мы не смогли подтвердить в исследуемой группе пациентов прогностически неблагоприятную роль CD10-негативного иммунофенотипа по сравнению с CD10-позитивным, о чем писала группа Interfant [1, 5]. Возможно, здесь сыграли роль географические отличия. Но этот вопрос требует дополнительного изучения.

Стратификационные критерии протокола Interfant-06 стали своего рода «золотым стандартом», выделяющим прогностически наименее благоприятную группу пациентов среди всех детей первого года жизни с ОЛЛ [1]. Их применение оказалось эффективным и в изучаемой нами группе пациентов. Более того, как хорошо видно из сравнения групп риска протокола MLL-Baby, основанных на типе перестройки 11q23/*KMT2A*, и протокола Interfant-06, они выделяют разные подгруппы пациентов (таблица 5).

В плане организации будущих клинических исследований многообещающими выглядят данные по использованию деметилирующих агентов [38], а также иммунотерапевтических препаратов, воздействующих на CD19-позитивные клетки, с последующей ТГСК [39, 40]. Еще одним обязательным условием успеха будущего протокола является использование результатов определения минимальной остаточной болезни. Наши ранее опубликованные данные по оценке минимальной остаточной болезни в рамках протокола MLL-Baby позволили однозначно разделить пациентов на тех, кто может быть излечен с помощью стандартной химиотерапии, и тех, кому необходимы альтернативные способы лечения [41, 42].

Таблица 5

Распределение пациентов по группам риска протоколов MLL-Baby и Interfant-06 (в скобках указано количество рецидивов)

Table 5
Distribution of patients by risk groups of the MLL-Baby and Interfant-06 protocols (the number of relapses is indicated in brackets)

Группа риска протокола MLL-Baby MLL-Baby risk group	Группа риска протокола Interfant-06 Interfant-06 risk group		
	Промежуточная Intermediate	Высокая High	Всего Total
Промежуточная Intermediate	39 (17)	11 (7)	50 (24)
Высокая High	39 (14)	11 (5)	50 (19)
Всего Total	78 (31)	22 (12)	100 (43)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проделанной работе, считаем нужным отметить, что протокол MLL-Baby был специально разработан для лечения ОЛЛ у детей первого года жизни. В его основе лежала комбинация химиотерапии с полностью транс-ретиноевой кислотой. Благодаря существованию мультицентровой группы «Москва–Берлин», по протоколу MLL-Baby проводилось лечение ОЛЛ у детей первого года в 25 клиниках РФ и РБ. Двумя важными диагностическими новшествами протокола стали 100% пересмотр всех инициальных образцов пациентов, а также оценка минимальной остаточной болезни в 1 из 3 базовых лабораторий протокола – в ОДКБ (Екатеринбург), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) и РНПЦ ДОГИ (Минск). Это дало возможность предоставить равный доступ к максимально возможной диагностике на тот момент времени для всех пациентов первого года жизни с ОЛЛ или подозрением на него.

Хотя полученные нами результаты лечения *KMT2A*-позитивного ОЛЛ у детей первого года жизни и не уступают подавляющему большинству междуна-

родных исследований, они по-прежнему гораздо ниже, чем у детей старше 1 года. Факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом ОЛЛ с перестройками *11q23/KMT2A*, у пациентов, включенных в исследование MLL-Baby, являются инициальное поражение ЦНС, более 5% бластов в костном мозге на 15-й день терапии, инициальный лейкоцитоз выше $300 \times 10^9/\text{л}$, наличие транслокации *t(11;19)/KMT2A-MLL1*.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Tsaur G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Verzhbitskaya T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9329-1828>
Aleinikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>
Saveliev L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5180-6560>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>
Roumiantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>
Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Литература

- Pieters R., De Lorenzo P., Ancliffe P., Aversa L., Brethon B., Biondi A., et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (25): 2246–56. DOI: 10.1200/JCO.19.00261
- Dreyer Z., Hilden J., Jones T., Devidas M., Winick N., Willman C., et al. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62 (3): 419–26. DOI: 10.1002/pbc.25322
- Pui C.-H., Chessells J., Camitta B., Baruchel A., Biondi A., Boyett J., et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with *11q23* rearrangements. *Leukemia* 2003; 17(4): 700–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2402883
- Tomizawa D., Koh K., Sato T., Kinukawa N., Morimoto A., Isoyama K., 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; 22 (11): 2258–63. DOI: 10.1038/sj.leu.2404903
- Pieters R., Schrappe M., de Lorenzo P., Hann I., De Rossi G., Felice M., 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; 370: 240–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X
- Meyer C., Burmeister T., Gröger D., Tsaur G., Fechina L., Renneville A., et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia* 2018; 32 (2): 273–84. DOI: 10.1038/leu.2017.213
- HUGO gene nomenclature committee. Доступно по: https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/HGNC:7132. Дата обращения 26.01.2021.
- Hilden J., Dinndorf P., Meerbaum S., Sather H., Villaluna D., Heerema N., et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; 108 (2): 441–51. DOI: 10.1182/blood-2005-07-3011
- Chen C., Sorensen P., Domer P., Reaman G., Korsmeyer S., Heerema N., et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood* 1993; 81 (9): 2386–93.
- Tomizawa D., Miyamura T., Imamura T., Watanabe T., Saito A.M., Ogawa A., et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood* 2020; 136 (16): 1813–23. DOI: 10.1182/blood.2019004741
- Brown P., Kairalla J., Wang C., Dreyer Z., Salzer W., Sorenson M., et al. Addition of FLT3 inhibitor lestaurtinib to post-induction chemotherapy does not improve outcomes in MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia (ALL): AALL0631, a Children's Oncology Group study [abstract]. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (Suppl S3). Abstract S7.
- Biondi A., Rizzari C., Valsecchi M.G., De Lorenzo P., Aricò M., Basso G., et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006; 91 (4): 534–7. DOI: 10.3324/hemat.2006.91.4.534
- Chessells J., Harrison C., Kempster H., Webb D., Wheatley K., Hann I., et al. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. *Leukemia* 2002; 16 (5): 776–84.
- Reaman G., Sposto R., Sensel M., Lange B., Feusner J., Heerema N., 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; 17 (2): 445–55.
- Dördelmann M., Reiter A., Borkhardt A., Ludwig W.-D., Götz N., Viehmann S., et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant

- acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94 (4): 1209–17. DOI: 10.1182/blood.V94.4.1209
16. Silverman L., McLean T., Gelber R., Donnelly M., Gilliland D., Tarbell N., et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997; 80 (12): 2285–95. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19971215)80%3A12<2285%3A%3AAID-CNCR10>3.0.CO%3B2-Q
 17. Frankel L., Ochs J., Shuster J., Dubowy R., Bowman W., Hockenberry-Eaton M., et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19 (1): 35–42. DOI: 10.1097/00043426-199701000-00005
 18. Ferster A., Bertrand Y., Benoit Y., Boilletot A., Behar C., Marguerite G., et al. Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia in infancy: the experience of EORTC-Childhood Leukaemia Cooperative Group. *Br J Haematol* 1994; 86 (2): 284–90.
 19. Fechina L., Shorikov E., Tsauro G., Savelev L., Popov A., Aleinikova O., 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; 110 (11): 832A. DOI: 10.1182/blood.V110.11.2828.2828
 20. Popov A., Buldini B., de Lorenzo P., Disarò S., Verzhbitskaya T., Movchan L., et al. 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. *Leukemia* 2020; 34 (11): 3042–6. DOI: 10.1038/s41375-020-0912-z
 21. Bennett J., Catovsky D., Daniel M., Flandrini G., Galton D., Gralnick H., et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33 (4): 451–8.
 22. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9 (10): 1783–6.
 23. Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P., Buldini B., Bumbea H., Kern W., et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011; 25 (4): 567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312
 24. Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (1): 73–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-73-82
 25. Shaffer L., Tommerup N., eds. *ISCN 2005: An International System For Human Cytogenetic Nomenclature* (2005). Basel: Karger; 2005.
 26. Schaffer L., Slovak M., Campbell L., eds. *ISCN 2009: An International System For Human Cytogenetic Nomenclature* (2009). Basel: Karger; 2009.
 27. Schaffer L., McGovan-Jordan J., Schmid M., eds. *ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (2013). Basel: Karger; 2013.
 28. Borkhardt A., Repp R., Haupt E., Brettreich S., Buchen U., Gossen R., et al. Molecular analysis of MLL/AF4 recombination in infant acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1994; 8 (4): 549–53.
 29. Pallisgaard N., Hokland P., Riishøj D., Pedersen B., Jørgensen P. Multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction for simultaneous screening of 29 translocations and chromosomal aberrations in acute leukemia. *Blood* 1998; 92 (2): 574–88. DOI: 10.1182/blood.V92.2.574
 30. Цаур Г.А., Попов А.М., Фечина Л.Г., Румянцев С.А. Методические основы диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни при острых лейкозах у детей первого года жизни. *Онкогематология* 2016; 11 (1): 62–74. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-62-74
 31. Цаур Г.А., Плеханова О.М., Гиндина Т.Л., Ольшанская Ю.В., Попов А.М., Волочник Е.В. и др. Применение метода флуоресцентной гибридизации in situ для выявления перестроек гена MLL при острых лейкозах у детей первого года жизни. *Медицинская генетика* 2012; 7: 35–45.
 32. Meyer C., Schneider B., Reichel M., Angermueller S., Strehl S., Schnittger S., et al. Diagnostic tool for the identification of MLL rearrangements including unknown partner genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 449–54. DOI: 10.1073/pnas.0406994102
 33. Цаур Г.А., Друй А.Е., Попов А.М., Семенихина Е.Р., Ригер Т.О., Иванова А.С. и др. Возможность использования микроструйных биочипов для оценки качества и количества РНК у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. *Вестник уральской медицинской академической науки* 2011; 4: 107–11.
 34. van der Linden M., Valsecchi M.G., de Lorenzo P., Möricke A., Janka G., Leblanc T., et al. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood* 2009; 114: 3764–8. DOI: 10.1182/blood-2009-02-204214
 35. Ishii E., Oda M., Kinugawa N., Oda T., Takimoto T., Suzuki N., et al. Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: experience of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 268–72. DOI: 10.1002/pbc.20599
 36. Robinson B., Devidas M., Carroll A., Harvey R., Heerema N., Willman C., et al. Specific MLL partner genes in infant acute lymphoblastic leukemia (ALL) associated with outcome are linked to age and white blood cell count (WBC) at diagnosis: A report of the Children's Oncology group (COG) P9407. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114 (11): 907. DOI: 10.1182/blood.V114.22.907.907
 37. Balgobind B., Raimondi S., Harbott J., Zimmermann M., Alonzo T., Auvinon A., et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009; 114: 2489–96. DOI: 10.1182/blood-2009-04-215152
 38. Schafer E., Irizarry R., Negi S., McIntyre E., Small D., Figueroa M., et al. Promoter hypermethylation in MLL-r infant acute lymphoblastic leukemia: Biology and therapeutic targeting. *Blood* 2010; 115 (23): 4798–809. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243634
 39. Clesham K., Rao V., Bartram J., Ancliff P., Ghorashian S., O'Connor D., et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2020; 135 (17): 1501–4. DOI: 10.1182/blood.2019004008
 40. Maude S., Laetsch T., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
 41. Цаур Г.А., Попов А.М., Наседкина Т.В., Каленник О.В., Кустанович А.М., Алейникова О.В. и др. 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; 57 (4): 12–22.
 42. Tsauro G., Popov A., Riger T., Kustanovich A., Solodovnikov A., Shorikov E., et al. 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. *Br J Haematol* (published online ahead of print 2021, Feb 14.). DOI: 10.1111/bjh.17304