

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2023

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Климнюк Григорій Іванович	завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань за фахом дитяча онкологія;
Адилов Михайло Васильович	завідувач відділення, лікар-онколог дитячий, лікар-гематолог дитячий відділення гематології та імунології відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая» комунального некомерційного підприємства «Львівське територіальне медичне об'єднання» багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», заступник голови робочої групи з клінічних питань за фахом дитяча онкогематологія;
Павлик Сергій Володимирович	завідувач відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Лисиця Олександр Володимирович	завідувач відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
Болгаріна Ксенія Олегівна	лікар-онколог дитячий відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Ноговіцина Юлія Олексіївна	директор департаменту програм допомоги благодійного фонду «Таблеточки»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Дорош Ольга
Ігорівна кандидат медичних наук, лікар гематолог дитячий Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, асистент кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Глухарєва Оксана завідувач обласного центру дитячої онкології та
Володимирівна гематології Комунального неприбуткового підприємства «Клінічний
центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної
допомоги Черкаської обласної ради»

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови
Скорочення

Передмова робочої групи

Загальна інформація про дитячий гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ)

Система класифікації ГЛЛ дитячого віку Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Цитогенетика/геноміка ГЛЛ у дітей

Ризик адаптована стратегія лікування.(Призначення лікування на основі ризику)

Огляд варіантів лікування ГЛЛ у дітей

Особливі міркування щодо лікування дітей, хворих на рак

Лікування вперше діагностованого ГЛЛ у дітей

ЦНС-спрямована терапія для дітей з ГЛЛ

Постіндукційне лікування для конкретних підгруп пацієнтів з ГЛЛ

Лікування рецидиву ГЛЛ у дитинстві

Скорочення

БПВ – безподійна виживаність (EFS)
 БРВ – без рецидивна виживаність (DFS)
 БЛВ - виживаність без лейкемії (LFS)
 ГЛЛ - гостра лімфобластна лейкемія/гострий лімфобластний лейкоз
 ГЛЗФ - гострі лейкози зі змішаним фенотипом
 ВФМ - Велике ретроспективне дослідження міжнародної групи Берлін-Франкфурт-Мюнстер
 ЗВ – загальна виживаність (OS)
 ВР – відношення ризиків
 ВБЛ - виживаність без лейкемії (LFS)
 ВОХ – венооклюзійна хвороба
 ВШ – відношення шансів
 ВПС - високопродуктивне секвенування
 ГРН - група розробників настанови
 ДІ – довірчий інтервал
 ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота
 НК - наприкінці консолідації (ЕОС)
 КН – клінічна настанова
 КР – комплексна ремісія
 МРХ(МЗХ) - мінімальна резидуальна(залишкова) хвороба
 НІ – наприкінці індукції
 НК- наприкінці консолідації
 НРД – неродинний донор
 ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція
 ПР – повна ремісія
 РВТ-реакція відторгнення трансплантату
 РД – родинний донор
 РТПЛ – реакція трансплантата проти лейкемії
 РТПГ - реакція трансплантата проти господаря
 ПХТ – полі хіміотерапія
 САМ – синдром активації макрофагів
 СМР спинномозкова рідина
 ТГСК - алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
 ТГН – тігуаніновий нуклеотид
 ТКР – т клітинний рецептор
 ТПЛ – трансплантат проти лейкозу (GVL)
 ТОТ – тотальне опромінення тіла (TBI)
 ЦНС – центральна нервова система
 NCI – Національний інститут раку (США)
 САR – химерний рецептор антигенів
 СОG Дослідження, проведене групою дитячої онкології

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Гостра лімфобластна лейкемія/ гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) (дані терміни є синонімами) – це злоякісне новоутворення гематопоетичної системи, яке походить з прекурсорів В- або Т-лімфоцитів (лімфобластів) із первинною локалізацією в кістковому мозку. Біологічно ідентичними захворюваннями із первинною локалізацією в лімфатичній системі (тимус, лімфатичні вузли, лімфатичне кільце Вальдесера) є Т- або В-лімфобластні лімфоми. ГЛЛ відноситься до найпоширеніших видів раку, що діагностуються у дітей.

Щорічно в Україні діагностується близько 280 випадків захворювання у дітей віком від 0 до 18 років із незначним переважанням серед хлопчиків.

*Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови Національного інституту раку (США) **NIH National Cancer Institute: Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version 2022** (<https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>), що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дітям з ГЛЛ і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана мультидисциплінарною робочою групою, затвердженою наказом МОЗ України від 18.08.2020 року № 1908 (у редакції наказу МОЗ України від 18.05.2021 року № 967) на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.*

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не є гарантією успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Діагностика та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей та підлітків» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

NIH National Cancer Institute: Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version 2022 (Національний інститут раку США: Настанова щодо лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей – версія для медичних працівників, 2022 рік.)

1. Загальна інформація

Рак у дітей та підлітків зустрічається рідко, хоча загальна захворюваність на рак у дітей, включаючи ГЛЛ, повільно зростає з 1975 року.[1] У дітей та підлітків з онкологічними захворюваннями було досягнуто різкого покращення виживання.[1-3] У період з 1975 по 2010 рр. рік дитяча смертність від раку знизилася більш ніж на 50%. [1-3] У той же час показник п'ятирічної виживаності у дітей з ХЛЛ віком до 15 років зріс від 60% до приблизно 90% і від 28% до понад 75% для підлітків у віці від 15 до 19 років.[4] Діти та підлітки, які перенесли онкозахворювання, потребують ретельного спостереження, оскільки побічні ефекти лікування раку зберігатися або розвиватися через місяці або роки після лікування.

Захворюваність

ГЛЛ, найпоширеніший рак, який діагностується у дітей та становить приблизно 25% випадків раку серед дітей молодше 15 років.[2,3] У Сполучених Штатах, ГЛЛ зустрічається з щорічною кількістю приблизно 41 випадок на 1 мільйон дітей у віці від 0 до 14 років і приблизно 17 випадків на 1 мільйон населення у віці від 15 до 19 років.[4] Щороку у Сполучених Штатах приблизно 3100 дітей та підлітків молодше 20 років з діагнозом ГЛЛ [5]. З 1975 року спостерігається поступове зростання захворюваності на ГЛЛ [4,6].

Різкий пік захворюваності на ГЛЛ спостерігається серед дітей віком від 2 до 3 років (>90 випадків на 1 мільйон на рік), при цьому показники знижуються до менш ніж 30 випадків на 1 мільйон до 8 років.[2,3] ГЛЛ серед дітей віком від 2 до 3 років приблизно в чотири рази більше, ніж у немовлят, і також у чотири-п'ять разів більше, ніж у дітей у віці 10 років і старше.[2,3].

Схоже, що захворюваність на ГЛЛ є найвищою серед дітей латиноамериканського походження (43 випадки на 1 мільйон).[2,3,7,8] Захворюваність значно вища у білошкірих дітей, ніж у чорношкірих, із майже втричі вищою є захворюваністю на ГЛЛ у білошкірих дітей віком від 2 до 3 років, ніж у чорношкірих.[2,3,7]

Анатомія

ГЛЛ у дитячому віці бере початок з Т- і В-лімфобластів кісткового мозку (див. **Рисунок 1**).

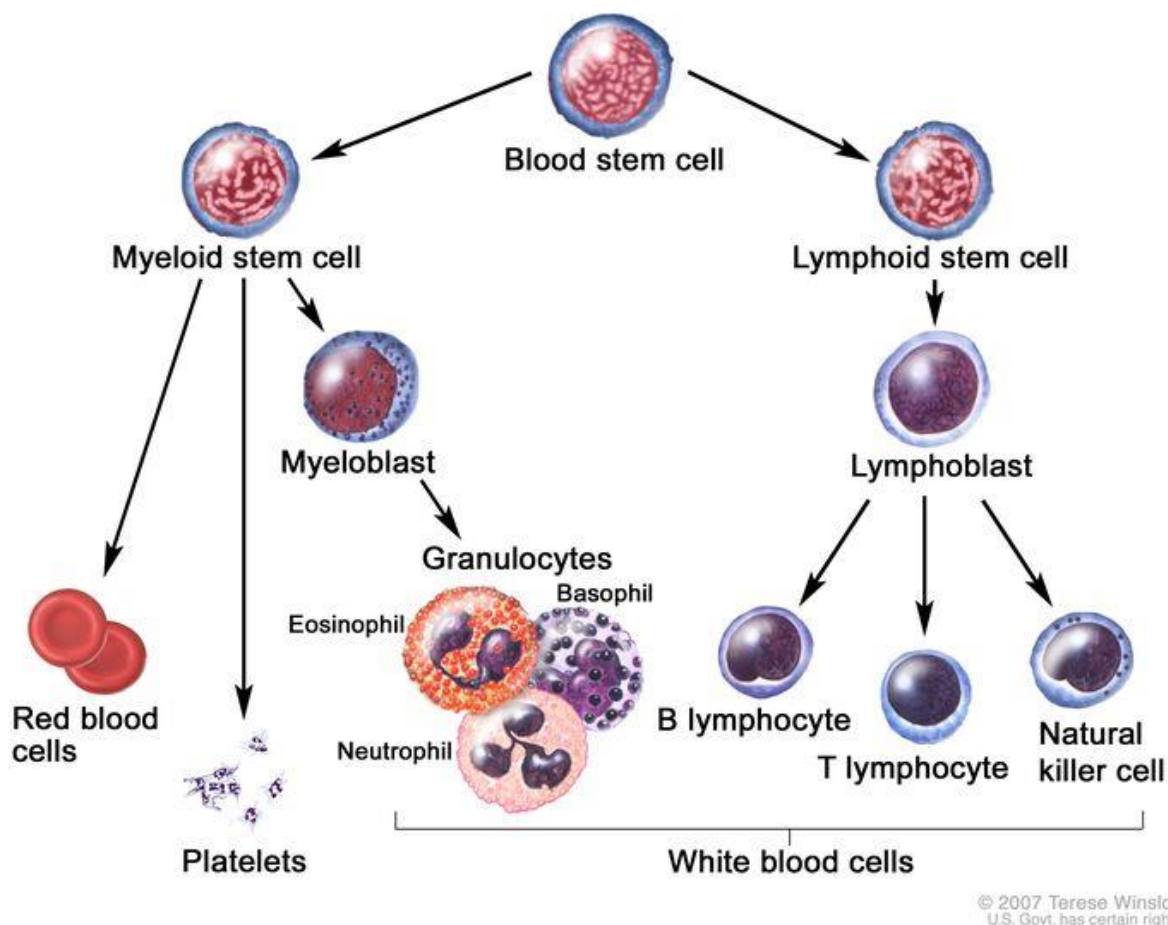


Рисунок 1. Розвиток клітин крові. Різні лінії крові та імунних клітин, включаючи Т- і В-лімфоцити, відрізняються від загальної стовбурової клітини крові. Ураження кісткового мозку при гострій лейкемії, яке видно під світловим мікроскопом, визначається наступним чином:

- M1: Менше 5% бластних клітин.
- M2: від 5% до 25% бластних клітин.
- M3: Більше 25% бластних клітин.

Майже усі пацієнти з ГЛЛ мають М3 кісткового мозку

Морфологія

Раніше ГЛЛ лімфобласти класифікувалися за франко-американсько-британськими критеріями (FAB) як такі, що мають морфологію L1, L2 або L3.[9] Однак вона більше не використовується через відсутність незалежної прогностичної значущості та суб'єктивний характер цієї системи класифікації.

Більшість випадків ГЛЛ, які демонструють морфологію L3, експресують поверхневий імуноглобулін (Ig) і мають транслокацію гена MYC, ідентичну тим, що спостерігаються при лімфомі Беркитта (тобто $t(8;14)(q24;q32)$, $t(2;8)$), що приєднує MYC до одного з генів Ig.

Пацієнти з цією специфічною рідкісною формою лейкемії (зрілі В-клітинні або лейкемія Беркідта) повинні лікуватися відповідно до протоколів лімфоми Беркідта. (Додаткову інформацію щодо лікування зрілої В-клітинної лімфоми/лейкемії та лімфоми/лейкемії Беркідта дивіться у резюме PDQ щодо лікування неходжкінської лімфоми у дітей.) Рідко бласти з морфологією L1/L2 (не L3) експресують поверхневий Ig.[10] Цих пацієнтів слід лікувати так само, як і пацієнтів з В-ГЛЛ.[10]

Фактори ризику розвитку ГЛЛ

Було виявлено кілька факторів, пов'язаних з підвищеним ризиком ГЛЛ. Основні доведені фактори ризику ГЛЛ та пов'язані із розвитком ГЛЛ - генетичні порушення та синдроми включають наступні:

- Внутрішньоутробний вплив рентгенівських променів.
- Вплив високих доз радіації в постнатальному періоді (наприклад, терапевтичне опромінення, що раніше використовувалося для лікування таких станів, як tinea capitis та збільшення тимуса).
- Попередньо отримана хіміотерапія (особливо інгібіторами топоізомерази II).
- Генетичні порушення, які включають:
 - Синдром Дауна (для отримання більш детальної інформації див. розділ «ГЛЛ при синдромі Дауна» цієї настанови).
 - Нейрофіброматоз (NF1). [11]
 - Синдром Блума (BLM). [12]
 - Анемія Фанконі (множинні генів; ГЛЛ спостерігається набагато рідше, ніж гострий мієлоїдний лейкоз [ГМЛ]). [13]
 - Атаксія-телеангіектазія (АТМ). [14]
 - Синдром Лі-Фраумені (мутація гену TP53). [15-17]
 - Вроджений дефект репарації помилок реплікації ДНК (біаллельна мутація генів MSH1, MSH2, MSH6 і PMS2).[18,19]
- Успадковані генетичні варіанти з низькою і високою пенетрантністю. [20] (більш детальну інформацію див. у розділі «Успадковані генетичні варіанти з низькою і високою пенетрантністю» цієї настанови)
- Носії конституційної Робертсонівської транслокації, яка включає хромосоми 15 і 21, особливо і у високій мірі схильні до розвитку внутрішньохромосомної ампліфікації хромосоми 21 (iAMP21) ГЛЛ [21]

ГЛЛ при синдромі Дауна

Діти з синдромом Дауна мають підвищений ризик розвитку як ГЛЛ, так і ГМЛ, [22,23] при цьому сукупний ризик розвитку лейкемії становить приблизно 2,1% до 5 років і 2,7% до 30 років. [22,23]

Приблизно від половини до двох третин випадків гострої лейкемії у дітей з синдромом Дауна — це ГЛЛ, і від 2% до 3% випадків ГЛЛ серед дітей припадає на дітей з синдромом Дауна (поширеність синдрому Дауна в дитинстві становить приблизно 0,1%). [24–27] ГЛЛ у дітей з синдромом Дауна має розподіл за віком, аналогічний розподілу ГЛЛ у дітей без синдрому Дауна, де медіана віку становить від 3 до 4 років. [24,25] Натомість, переважна більшість випадків ГМЛ у дітей з синдромом Дауна виникає у віці до 4 років (медіана віку — 1 рік).[28]

Пацієнти з ГЛЛ та синдромом Дауна мають нижчу частоту як сприятливих цитогенетичних аномалій (t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1 [*TEL-AML1*] [51–65 хромосоми]) та гіпердиплоїдії, так і несприятливих (t(9;22)(q34;q11.2) і t(4;11) (q21;q23)) та гіподиплоїдії [<44 хромосом]. ГЛЛ при синдромі Дауна майже ніколи не несе Т-клітинний фенотип.[24–26,28,29]

Приблизно у 50–60% випадків ГЛЛ у дітей з синдромом Дауна присутні геномні аномалії, що впливають на ген CRLF2 і часто призводять до надмірної експресії білка, що виробляється цим геном, який з'єднується з альфа-рецептором інтерлейкіну-7, утворюючи рецептор для цитокіну тимічного стромального лімфопоетину.[30-32] У дітей з В-клітинним ГЛЛ без синдрому Дауна мутації гену CRLF2 спостерігаються з набагато меншою частотою (<10%). [32-34] Виходячи з відносно невеликої кількості опублікованих серій спостережень, геномні аберації CRLF2 у пацієнтів з синдромом Дауна і ГЛЛ не є такими, що мають прогностичне значення, але для точного розуміння ролі аберацій гену CRLF2 необхідні додаткові дослідження [29,31].

Приблизно 20% випадків ГЛЛ, що виникають у дітей з синдромом Дауна, мають соматичні спонтанні мутації гену JAK2 [30,31,35–37], що не часто зустрічаються серед дітей молодшого віку з ГЛЛ, але переважно спостерігаються в підгрупі дітей старшого віку та підлітків з В-клітинним ГЛЛ високого ризику.[38] Майже в усіх випадках ГЛЛ при синдромі Дауна, асоційованих з мутаціями гену JAK2 мають місце супутні аберації у гені CRLF2.[30–32] Попередні дані свідчать про відсутність кореляції між статусом мутації JAK2 і 5-річною безпідійною виживаністю (БПВ) у дітей з синдромом Дауна і ГЛЛ, але для точного визначення кореляції необхідні додаткові дослідження. [31,36]

Повногеномне дослідження асоціацій генів продемонструвало, що чотири локуси підвищеної схильності до розвитку В-клітинної ГЛЛ в популяції, що не страждає на синдром Дауна (IKZF1, CDKN2A, ARID5B і GATA3), також були пов'язані із схильністю до розвитку ГЛЛ у дітей із синдромом Дауна. [39] Пенетрантність алелі ризику CDKN2A виявилася вищою у дітей з синдромом Дауна.

Делеції гена IKZF1, що спостерігаються у 35% пацієнтів з синдромом Дауна і ГЛЛ, асоційовані зі значно гіршим прогнозом в цій групі пацієнтів.[31,40]

Успадковані генетичні варіанти (germline mutations) з низькою та високою пенетрантністю ризику розвитку ГЛЛ

Генетичну схильність до розвитку ГЛЛ можна розділити на декілька широких категорій:

Асоціація з генетичними синдромами. Підвищений ризик може бути пов'язаний з перерахованими вище генетичними синдромами, при яких спостерігається ГЛЛ, хоча не є основним проявом захворювання.

Розповсюджені алелі ризику. Інша категорія генетичної схильності до розвитку ГЛЛ включає розповсюджені в популяції мутантні алелі з відносно невеликою силою впливу, які ідентифікуються за допомогою повногеномних досліджень асоціацій. Повногеномні дослідження асоціацій виявили ряд гермінальних генетичних поліморфізмів, які пов'язані з розвитком дитячого ГЛЛ.[20] Наприклад, деякі ризик-асоційовані варіанти гену ARID5B пов'язані з розвитком гіпердиплоїдного (51–65 хромосом) В-клітинного ГЛЛ. ARID5B — це ген, який кодує транскрипційний фактор, що має важливе значення в ембріональному

розвитку, у клітин-специфічній експресії генів, регулюванні клітинного росту.[41,42] Інші гени, поліморфізми яких пов'язані з підвищеним ризиком ГЛЛ, включають GATA3,[43] IKZF1,[41,42,44] CDKN2A,[45] CDKN2B,[44,45] SEVPE,[41] PIP4K2A,[43,46] і TP63.[47]

Повногеномне дослідження асоціацій продемонструвало, що чотири локуси підвищеного ризику В-клітинного ГЛЛ в популяції, що не страждає на синдром Дауна (IKZF1, CDKN2A, ARIDSB і GATA3), також були асоційовані із підвищенням ризику виникнення В-ГЛЛ у дітей з синдромом Дауна.[39] Пенетрантність алелі підвищеного ризику гену CDKN2A виявилася вищою у дітей з синдромом Дауна.

Генетичні фактори ризику Т-клітинного ГЛЛ частково збігаються з генетичними факторами ризику для В-клітинного ГЛЛ, але також існують унікальні фактори ризику. Повногеномне дослідження асоціацій виявило алель ризику поблизу гену USP7, яка була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку Т-клітинного ГЛЛ (відношення шансів 1,44), але не В-клітинного ГЛЛ. Було продемонстровано, що алель ризику пов'язана зі зниженою транскрипцією USP7, що узгоджується з даними про те, що мутації з соматичною втратою функції в USP7 спостерігаються у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ. Гермінальні та соматичні мутації в гені USP7, як правило, є взаємовиключними і найчастіше спостерігаються у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ із мутацією гену TAL 1.[48]

Генетичні фактори ризику, які мають вплив на розвиток як В-клітинного ГЛЛ, так і Т-клітинного ГЛЛ, включають CDKN2A/B та 8q24.21 (варіанти цисдистального підсилення області для гена MYC).[48]

- **Рідкісні гермінальні мутації із високою пенетрантністю.** Патогенні гермінально успадковані варіанти, асоційовані із сімейними випадками розвитку ГЛЛ (за рахунок високої пенетрантності), складають ще одну велику категорію підвищеного ризику розвитку ГЛЛ.
 - **PAX5.** Гермінальна мутація гену PAX5 (заміна серину на гліцин в положенні 183), яка знижує активність PAX5, була ідентифікована в сім'ях з множинними випадками ГЛЛ.[49,50]
 - **ETV6.** Кілька варіантів гермінальних мутацій ETV6, які призводять до втрати функції ETV6, були ідентифіковані у споріднених родинах, уражених як тромбоцитопенією, так і ГЛЛ.[51–55] Секвенування гену ETV6 у пацієнтів в ремісії (тобто для визначення гермінальних мутацій) виявило варіанти, які потенційно були асоційовані із розвитком ГЛЛ приблизно у 1% дітей, серед яких проводилось таке дослідження.[51] Було продемонстровано, що більшість гермінальних мутацій (приблизно 75%) призводять до порушення функції ETV6, а 70% випадків розвитку ГЛЛ із мутантним варіантом зародкової лінії ETV6 клітини ГЛЛ мали гіпердиплоїдний каріотип. Решта випадків із виявленою патогенною мутацією мали диплоїдний каріотип ГЛЛ з транскрипційним профілем, аналогічним випадкам ETV6-RUNX1-позитивного ГЛЛ.[55]
 - **TP53.** Патогенні гермінально успадковані варіанти гену TP53 асоційовані із підвищеним ризиком розвитку ГЛЛ.[56] Дослідження 3801 випадка дитячого ГЛЛ продемонструвало, що у 26 пацієнтів (0,7%) була наявною гермінальна мутація TP53 з відповідним відношенням ризику = 5,2 щодо розвитку ГЛЛ.[56] У порівнянні з ГЛЛ у дітей із диким варіантом гену TP53 або варіантами TP53 із невизначеною патогенністю, ГЛЛ у дітей з патогенними варіантами TP53 був пов'язаний зі старшим віком на момент встановлення діагнозу (15,5 років порівняно з 7,3 років), гіподиплоїдією (65% порівняно з 1%), суттєво меншою БПВ і загальною

виживаністю, а також вищим ризиком розвитку другого онкологічного захворювання впродовж життя.

- **IKZF1.** Гермінальні мутації в гені IKZF1 були виявлені у родинах із множинними випадками ГЛЛ і у 43 з 4963 (0,9%) дітей зі спорадичними випадками ГЛЛ. Було продемонстровано, що більшість (22 з 28) генетичних варіантів IKZF1 негативно впливають на функцію гена IKZF1.[57] Гермінальні мутації гену IKZF1 також були ідентифіковані при спадковій гіпогаммаглобулінемії, а в одній серії у 2 із 29 пацієнтів в дитинстві виник В-клітинний ГЛЛ.[58]

Пренатальне походження ГЛЛ у дітей

Розвиток ГЛЛ у більшості випадків являє собою багатоступеневий процес, при якому для розвитку явної лейкемії потрібно більше однієї патогенної події в геномі. Принаймні, у деяких випадках ГЛЛ у дітей ініціальні події в геномі відбуваються антенатально. Доказом цього є спостереження, що специфічні перегруповання імуноглобулінів або Т-клітинних рецепторів, унікальні для лейкозних клітин кожного пацієнта, можуть бути виявлені в зразках крові, отриманих при народженні.[59,60] Аналогічним чином, у випадках ГЛЛ, що характеризуються специфічними хромосомними аномаліями, у деяких пацієнтів на момент народження існують клітини крові, які несуть, принаймні, одну генну аномалію, з переліку тих, які асоційовані із розвитком лейкемії, набуваючи додаткових спільних геномних змін після народження.[59–61] Геномні дослідження однойцевих близнюків з конкордантною лейкемією додатково підтверджують пренатальне походження деяких лейкозів.[59,62]

Існують також докази того, що деякі діти, у яких ніколи не розвивається ГЛЛ, народжуються з рідкісними клітинами крові, що несуть геномні зміни, пов'язані з ГЛЛ. Початкові дослідження були зосереджені на транслокації ETV6-RUNX1 і використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) зі зворотною транскриптазою (ЗТ) для ідентифікації транскриптів РНК, що вказують на наявність реаранжировок генів. Наприклад, в одному дослідженні 1% плям крові новонароджених (картки Гатрі) дали позитивний результат на транслокацію ETV6-RUNX1.[63]

Щоб більш точно розглянути це питання, до ДНК з 1000 зразків пуповинної крові був застосований високочутливий і специфічний ДНК-підхід (геномна зворотня ПЛР для дослідження лігованих точок розриву [GIPFEL]), який виявив, що 5% зразків мали транслокацію ETV6-RUNX1.[64] Коли той же метод був застосований до 340 зразків пуповинної крові для виявлення злиття TCF3-PBX1, два зразки пуповинної крові (0,6%) були позитивними на його присутність.[65] Як для ETV6-RUNX1, так і для TCF3-PBX1 відсоток зразків пуповинної крові, позитивних на одну з транслокацій, набагато перевищує відсоток дітей, у яких буде розвиватися будь-який тип ГЛЛ (<0,01%).

Клінічна презентація

Були опубліковані типові та атипівні симптоми та клінічні прояви ГЛЛ в дитячому віці.[66-68].

Діагностика

Оцінка, необхідна для остаточної діагностики ГЛЛ у дітей, була опублікована [66-70].

Загальний прогноз

Серед дітей з ГЛЛ при відповідному лікуванні приблизно 98% досягають ремісії. Очікується, що приблизно 85% пацієнтів з вперше діагностованим ГЛЛ у віці від 1 до 18 років, які отримують лікування за сучасними протоколами лікування, не будуть мати

проявів хвороби протягом тривалого часу після лікування (показник БПВ), причому більше 90% будуть залишатись живими через 5 років (показник ЗВ).[71—74]

Цитогенетичні та геномні дані молекулярно-генетичні характеристики лейкемічного клону в поєднанні із результатами дослідження мінімальної резидуальної хвороби (МРХ) дозволяють визначити підгрупи пацієнтів з ГЛЛ з показником БПВ, що перевищує 95%, і, навпаки, підгрупи з показником БПВ 50% або нижче (більш детальну інформацію див у розділі «Цитогенетика/геноміка ГЛЛ у дітей» і «Прогностичні фактори, що впливають на лікування на основі оцінки ризиків» цієї настанови).

Незважаючи на успіхи у лікуванні ГЛЛ у дітей, ще належить відповісти на безліч важливих біологічних та терапевтичних питань, перш ніж можна буде досягти мети вилікувати кожну дитину з ГЛЛ з найменшою токсичністю. Систематичне вивчення цих питань вимагає проведення великих клінічних досліджень, і можливість брати участь у цих дослідженнях пропонується більшості пацієнтів та їхнім сім'ям.

Клінічні дослідження для дітей та підлітків з ГЛЛ, як правило, розробляються для порівняння терапії, яка наразі прийнята в якості стандартної, з досліджуваними схемами лікування, потенційно спрямованими на покращення показників лікування та/або зниження токсичності. У деяких дослідженнях, в яких показник тривалого одужання в групі пацієнтів є дуже високим, може ставитись питання про деінтенсифікацію терапії. Значна частина прогресу, досягнутого у визначенні методів лікування ГЛЛ та інших видів раку у дітей, спрямованих на повне одужання, була досягнута завдяки відкриттям, зробленим дослідниками, і перевірена у ретельно рандомізованих, контрольованих, багатоцентрових клінічних дослідженнях.

Поточні клінічні випробування

Скористайтеся нашим розширеним пошуком клінічних випробувань, щоб знайти клінічні випробування раку, що підтримуються NCI, у яких наразі беруть участь пацієнти. Пошук можна звузити за місцем проведення дослідження, видом лікування, назвою препарату та іншими критеріями. Також доступна загальна інформація про клінічні дослідження.

1 Класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я ГЛЛ у дітей 2016 року

У переглянутій в 2016 році класифікації ВООЗ пухлин кровотворних і лімфоїдних тканин перераховані наступні види гострих лімфоїдних лейкозів [1]:

1.1 Класифікація ВООЗ 2016 року для В-клітинної лімфобластної лейкемії/лімфоми

- В-клітинна лімфобластна лейкемія/лімфома, без додаткового уточнення (БДУ).
- В-клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з рецидивними генетичними аномаліями.
- В-клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*.
- В-клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з t(v;11q23.3); реаранжуванням гена *KMT2A*.
- В-клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-*

RUNX1.

- В-клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з гіпердиплоїдією.
- В-клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з гіподиплоїдією.
- В-клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*.
- В- клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*.
- Тимчасовий вид: В- клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома, *BCR-ABL1*-подібний.
- Тимчасовий вид: В- клітинна лімфобластна лейкемія /лімфома з iAMP21.

1.2 Класифікація ВООЗ Т-клітинної лімфобластної лейкемії/лімфоми 2016 року

Тимчасова категорія: рання пре-Т- клітинна лімфобластна лейкемія.

1.3 Класифікація ВООЗ гострих лейкемії подвійного або невизначеного походження 2016 року

Група гострих лейкозів, які мають ознаки, як гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), так і гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) називають лейкозами подвійного або невизначеного походження. Система їх класифікації узагальнена в таблиці 1.[2,3] Критерії походження, призначені для діагностики гострого лейкозу із змішаним фенотипом (ГЛЗФ) наведені в таблиці 2.

Таблиця 1 .Гострі лейкемії невизначеного походження за класифікацією пухлин кровотворної та лімфоїдної тканини Всесвітньої організації охорони здоров'я."

Лейкемія	Визначення
Гострий недиференційований лейкоз	Гострий лейкоз, який не експресує жодного маркера, що вважається специфічним для лімфоїдного або мієлоїдного походження
Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом з t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> (ГЛЗФ з <i>BCR-ABL1</i>)	Гострий лейкоз, що відповідає діагностичним критеріям для гострого лейкозу зі змішаним фенотипом, при якому бласти також мають (9;22) транслокацію або реаранжування генів <i>BCR-ABL1</i>
Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом з t(v;11q23); <i>KMT2A</i> (<i>MLL</i>) перебудований (ГЛЗФ з <i>KMT2A</i>)	Гострий лейкоз, що відповідає діагностичним критеріям для гострого лейкозу зі змішаним фенотипом, при якому бласти також мають транслокацію за участю гена <i>KMT2A</i>
Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом - В/мієлоїдний, БДУ (В/М <i>MPAL</i>)	Гостра лейкемія, що відповідає діагностичним критеріям для віднесення як до В, так і до мієлоїдної лінії, при якій бласти не мають генетичних аномалій, пов'язаних з <i>BCR-ABL1</i> або <i>KMT2A</i>

Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом - Т/мієлоїдний БДУ (Т/М ГЛЗФ)	Гострий лейкоз, що відповідає діагностичним критеріям для віднесення як до Т-клітинного, так і до мієлоїдного походження, при якому у бластів відсутні генетичні аномалії, що включають гени BCR-ABL1 або KMT2A
Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом, В-мієлоїдний БДУ клітинний/ Т-клітинний — рідкісні типи	Гострий лейкоз, що відповідає діагностичним критеріям для віднесення як до В-клітинної, так і до Т-клітинної лінії
Інші лейкози невизначеного походження	Природний кілер-клітинний лімфобластний лейкоз/лімфома

БДУ – без додаткового уточнення

^a Адаптовано з *Béné MC: Біфенотипове, білінійне, неоднозначне або змішане походження: дивні лейкемії! Haematologica 94 (7): 891-3, 2009.[2]* Отримано з сайту *Haematologica/гематологічного журналу <http://www.haematologica.org/>*.

Таблиця 2. Критерії визначення походження гострого лейкозу зі змішаним фенотипом відповідно до переглянутої у 2016 році класифікації мієлоїдних новоутворень та гострих лейкемій Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Походження	Критерії
Мієлоїдне походження	Мієлопероксидаза (проточна цитометрія, імуногістохімія або цитохімія); або маркери диференціювання моноцитів (принаймні, два з наступних: неспецифічна естераза (цитохімія), CD11c, CD14, CD64, лізоцим)
Т-клітинне походження	Сильна ¹ експресія цитоплазматичних CD3 (з антитілами до епсилон-ланцюга CD3); або поверхневих CD3
В-клітинне походження	Сильна ¹ експресія CD19 ще, принаймні, з однією сильною експресією з наступних: CD79a, цитоплазматичні CD22 або CD10; або слабка експресія CD19, принаймні, з сильною експресією двох з наступних: CD79a, цитоплазматичні CD22 або CD10.
^a - Адаптовано з Arber et al.[1] ¹ «Сильна експресія» визначається як така ж сама або більш яскрава експресія, ніж в нормальних В- або Т-клітинах в зразку.	

Лейкемії зі змішаним фенотипом можуть відноситись до однієї з двох категорій:

- Білінійні лейкемії з двома різними популяціями клітин — зазвичай, одна лімфоїдна і одна мієлоїдна.
- Біфенотипові лейкемії, при яких окремі бластні клітини мають ознаки, як лімфоїдного так і мієлоїдного походження.

Більшість лейкемій зі змішаним фенотипом представлені випадками біфенотипових лейкемій.[4] Пацієнти з В-клітинним/мієлоїдним біфенотиповим лейкозом з відсутністю *TEL-AML1* реаранжування рідше досягають повної ремісії (ПР) і мають значно гірший показник безпідійної виживаності (БПВ), ніж пацієнти з В-клітинним ГЛЛ.[4] Деякі дослідження демонструють, що пацієнти з біфенотиповим лейкозом можуть мати кращий прогноз при застосуванні схеми лікування лімфоїдного лейкозу, ніж від схеми лікування мієлоїдного лейкозу.[5—8];[9] [Рівень доказовості: 3iiiA] Велике ретроспективне дослідження міжнародної групи Берлін-Франкфурт-Мюнстер (BFM) свідчить, що початкова терапія з використанням схеми лікування ГЛЛ була пов'язана з кращим результатом, ніж схема лікування ГМЛ або комбінована схема лікування ГЛЛ/ГМЛ, особливо у випадках з позитивною експресією CD19 або іншого лімфоїдного антигену. У цьому дослідженні трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) в першій повній ремісії не додавала покращення прогнозу, за можливим винятком випадків з морфологічними ознаками рефрактерного захворювання ($\geq 5\%$ бластів) після першого індукційного елемента лікування.[8]

Ключові клінічні та біологічні характеристики, а також прогностичне значення для цих видів обговорюються в розділі «Цитогенетика/молекулярна генетика дитячого ГЛЛ» цієї настанови.

Цитогенетика/молекулярна генетика ГЛЛ у дітей

Геноміка дитячого ГЛЛ була широко досліджена, і на основі цитогенетичних і молекулярних характеристик було визначено кілька відмінних підтипів, кожен з яких має власну схему клінічних і прогностичних характеристик.[1] Рисунок 2 ілюструє розподіл УСІХ випадків за цитогенетичним/молекулярним підтипом.[1]

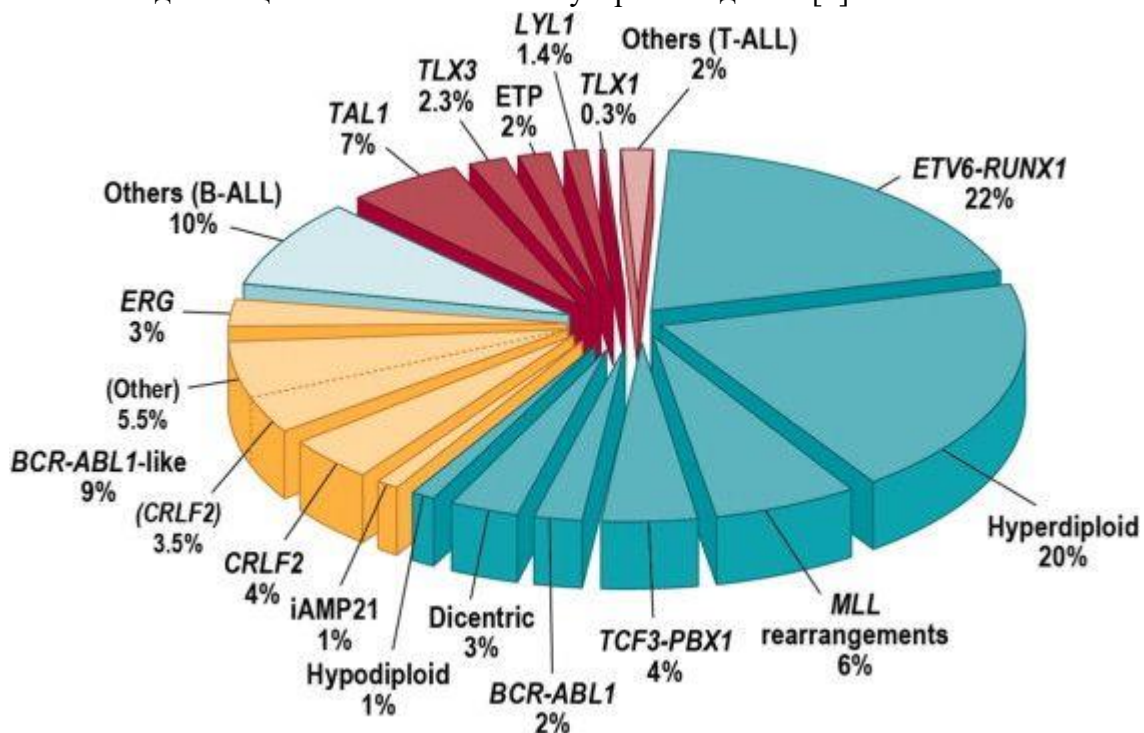


Рисунок 2. Підкласифікація дитячого ALL. Сині кліни відносяться до В-прогенітора ALL, жовті до нещодавно ідентифікованих підтипів В-ALL, а червоні кліни до Т-лінії ALL. Передруковано з *Seminars in Hematology*, том 50, Charles G. Mullighan, *Genomic Characterization of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*, сторінки 314–324, авторське право (2013), з дозволу Elsevier

1.4 Цитогенетика/молекулярна генетика В-клітинного ГЛЛ

Геномний ландшафт В-клітинного ГЛЛ характеризується рядом геномних змін, які порушують нормальний розвиток В-клітин, і, в деяких випадках, мутаціями в генах, які забезпечують сигнали проліферації (наприклад, активуючі мутації в генах сімейства RAS або мутації/транслокації, що призводять до передачі сигналів по кіназному шляху). Геномні зміни, що призводять до блокування розвитку В-клітин, включають транслокації (наприклад, TCF3-PBX1 і ETV6-RUNX1), точкові мутації (наприклад, IKZF1 і PAX5) і внутрішньогенні/міжгенні делеції (наприклад, IKZF1, PAX5, EBF і ERG).[2]

Геномні зміни при В-клітинному ГЛЛ в лейкомічному клоні, як правило, існують не в випадковому порядку, а скоріше групують випадки захворювання у підтипи, які можуть бути визначені за біологічними характеристиками, такими як профілі експресії генів. Випадки з повторюваними хромосомними транслокаціями (наприклад, TCF3-PBX1, ETV6-RUNX1 і KMT2A [MLL]-перебудовані ГЛЛ) мають відмінні біологічні особливості та ілюструють цей момент, як і наведені нижче приклади специфічних геномних змін в рамках відмінних біологічних підтипів:

- Делеції і мутації IKZF1 найчастіше спостерігаються у випадках ГЛЛ з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph⁺) і Ph-подібного (BCR-ABL1-подібного) ГЛЛ.[3,4]
- Внутрішньогенні делеції ERG відбуваються в межах окремого підтипу, що характеризується перебудовами генів за участю DUX4.[5,6]
- Мутації TP53, часто зародкові, зустрічаються з високою частотою у пацієнтів з низьким гіподиплоїдним ГЛЛ з 32–39 хромосомами.[7] Мутації TP53 зустрічаються нечасто у інших пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ.

Активуючі точкові мутації в генах кіназ зустрічаються нечасто у дітей з В-клітинним ГЛЛ високого ризику. Гени JAK є найбільш частими генами кіназ, які мутують. Ці мутації, як правило, спостерігаються у пацієнтів з Ph-подібним ГЛЛ, що мають CRLF2 аномалії, хоча мутації генів JAK також спостерігаються приблизно у 15% дітей з ГЛЛ та синдромом Дауна.[4,8,9] Декілька генів кіназ і генів рецепторів цитокінів активуються шляхом транслокації, як описано нижче в розділі, присвяченому Ph⁺ і Ph-подібному ГЛЛ. Мутації FLT3 зустрічаються в меншості випадків (приблизно в 10%) гіпердиплоїдних ГЛЛ і KMT2A-перебудованих ГЛЛ і рідко зустрічаються в інших біологічних підтипах ГЛЛ.[10] Розуміння геноміки В-клітинного ГЛЛ при рецидиві менш досконале, ніж розуміння геноміки первинних випадків ГЛЛ. Дитячий ГЛЛ нерідко буває поліклональним захворюванням при діагностиці, і з вибіркоvim впливом терапії деякі клони можуть бути знищені, а нові клони з відмінними геномними профілями можуть виникати.[11] Особливе значення мають нові мутації, що виникають при рецидиві, які можуть бути виділені специфічними компонентами терапії. Наприклад, під час встановлення діагнозу мутації в NT5C2 не були виявлені, тоді як у 7 з 44 (16%) і 9 з 20 (45%) випадків В-клітинного ГЛЛ з раннім рецидивом, які вивчали на предмет цих мутацій в двох дослідженнях, спостерігалися специфічні мутації в NT5C2.[11,12] Мутації NT5C2 у пацієнтів з пізнім рецидивом відбуваються нечасто, і вони, як видається, індукують стійкість до меркаптопурина (6-MP) і тіогуаніну.[12] Іншим геном, який мутує тільки у випадку

рецидиву, є PRSP1 — ген, що бере участь у біосинтезі пурину.[13] Мутації спостерігалися у 13,0% китайської когорти і 2,7% німецької когорти, а також у пацієнтів з рецидивами в процесі лікування. Мутації PRSP1, що спостерігалися у випадках рецидивів, індукують стійкість до тіопуринів в клітинних лініях лейкозу. Частота мутації CREBBP також збільшуються при рецидивах і, напевно, пов'язана з підвищеною стійкістю до глюкокортикоїдів.[11,14] Більш глибоке розуміння геноміки рецидиву може дозволити на ранній стадії відкоригувати попередню терапію для уникнення рецидиву або виявлення мутацій, що спричиняють резистентність, і втрутитися ще до настання рецидиву.

Було продемонстровано, що ряд повторюваних хромосомних аномалій має прогностичне значення, особливо при В-клітинному ГЛЛ. Деякі хромосомні зміни пов'язані з більш сприятливим прогнозом, такі як: висока гіпердиплоїдія (51–65 хромосоми) і злиття ETV6-RUNX1.[15] [Рівень доказовості: 2A] Інші генетичні аномалії історично були пов'язані з гіршим прогнозом, включаючи Ph-хромосому (t(9;22)(q34;q11.2)), перебудови гена KMT2A, гіподиплоїдію та внутрішньохромосомну ампліфікацію гена AML1 (iAMP21).[16]

Визнаючи клінічну значущість багатьох із цих геномних змін, у перегляді 2016 року Класифікації пухлин гемопоетичної та лімфоїдної тканини ВООЗ перераховані наступні об'єкти для В-ALL:[17]

- В-лімфобластний лейкоз/лімфома, без додаткового уточнення (БДУ).
- В-лімфобластний лейкоз/лімфома з рецидивуючими генетичними аномаліями.
- В-лімфобластний лейкоз/лімфома з t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1.
- В-лімфобластний лейкоз/лімфома з t(v;11q23.3); KMT2A переставлений.
- В-лімфобластний лейкоз/лімфома з t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1.
- В-лімфобластний лейкоз/лімфома з гіпердиплоїдією.
- В-лімфобластний лейкоз/лімфома з гіподиплоїдією.
- В-лімфобластний лейкоз/лімфома з t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH.
- В-лімфобластний лейкоз/лімфома з t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-ATC1.
- Тимчасове утворення: В-лімфобластний лейкоз/лімфома, BCR-ABL1-подібний.
- Тимчасове утворення: В-лімфобластний лейкоз/лімфома з iAMP21.

Ці та інші хромосомні та геномні аномалії характерні для ГЛЛ в дитячому віці описані нижче.

Аномалії кількості хромосом

Висока гіпердиплоїдія (51–65 хромосом).

Висока гіпердиплоїдія, що визначається як 51–65 хромосом на клітину або індекс ДНК, що перевищує 1,16, зустрічається в 20–25 % випадків В-клітинного ГЛЛ, але дуже рідко у випадках Т-клітинного ГЛЛ.[18] Гіпердиплоїдію можна оцінити шляхом вимірювання вмісту ДНК в клітинах (індекс ДНК) або шляхом каріотипування. У випадках з нормальним каріотипом або у випадках, коли стандартний цитогенетичний аналіз неможливий, приховану гіпердиплоїдію може виявити інтерфазна флюоресцентна гібридизація *in situ* (FISH)

Висока гіпердиплоїдія, зазвичай, асоційована із іншими клінічно сприятливими прогностичними факторами (пацієнти віком від 1 до <10 років, відсутній гіперлейкоцитоз) і сама по собі є незалежним сприятливим прогностичним фактором.[18—20] У межах

гіпердиплоїдного діапазону від 51 до 65 хромосом, пацієнти з вищими модальними числами (58–66) мали кращий прогноз в одному дослідженні. [20] Гіпердиплоїдні лейкозні клітини особливо сприйнятливі до апоптозу і накопичують більш високі рівні метотрексату і його активних метаболітів поліглутамату [21], що може пояснити сприятливий прогноз, який зазвичай спостерігається в цих випадках.

У той час, як у пацієнтів з високою гіпердиплоїдією загальний прогноз вважається сприятливим, було продемонстровано, що такі додаткові клінічні фактори, як вік, кількість лейкоцитів, специфічні трисомії та рання відповідь на лікування можуть модифікувати його прогностичне значення.[22,23]

Було продемонстровано, що пацієнти із трисомією по 4, 10 та 17 пар хромосом (потрійна трисомія) мають особливо сприятливий прогноз.[24]; [15][Рівень доказовості: 2A] Також результати дитячої онкологічної групи POG, вказують на те, що в когорті дітей, віднесених до групи стандартного ризику за критеріями NCI, наявність трисомії по 4 та 10 хромосоми асоційована із дуже сприятливим прогнозом незалежно від наявності чи відсутності трисомії 17 хромосоми.[25]

При високій гіпердиплоїдії можуть спостерігатися хромосомні транслокації, в цих випадках стратифікація за ступенем ризику має проводитись на основі прогностичного значення транслокації. Наприклад, в одному дослідженні у 8% пацієнтів із високою гіпердиплоїдією пацієнтів наявною була Ph-хромосома (t(9;22) (q34;q11.2)), [26] результат у цих пацієнтів (які отримували лікування без інгібіторів тирозинкіназ) був гіршим, ніж у пацієнтів з високою гіпердиплоїдією та без Ph+.

Деякі пацієнти з ГЛЛ з гіпердиплоїдією можуть мати гіподиплоїдний клон, який подвоївся (замаскована гіподиплоїдія).[27] Ці випадки можуть бути ідентифіковані на основі виявлення закономірності кратності збільшення кількості певних хромосом (наявність 2 та 4 копій хромосом, в той час як при справжній гіпердиплоїдії хромосоми частіше мають по 3 копії). Прогноз у цих пацієнтів несприятливий, як і у інших пацієнтів з гіподиплоїдією. [28]

Набір хромосом лейкоемічного клону що наближується до триплоїдії (68–80 хромосом) і тетраплоїдії (>80 хромосом) зустрічається набагато рідше і, як виявляється, біологічно відрізняється від високої гіпердиплоїдії.[29] На відміну від високої гіпердиплоїдії, велика частка випадків, близьких до тетраплоїдних, містить латентне злиття генів ETV6-RUNX1.[29–31] Раніше вважалося, що майже триплоїдія і тетраплоїдія пов'язані з несприятливим прогнозом, але більш пізні дослідження демонструють, що це може бути не так.[29,31]

Окрім того геномний ландшафт гіпердиплоїдного ГЛЛ характеризується мутаціями в генах сигнального шляху рецепторної тирозинкінази (РТК)/RAS приблизно в половині випадків. Мутації в генах, які кодують модифікатори гістонів, також зустрічаються у меншості випадків. Аналіз профілів мутацій демонструє, що приріст хромосом є ранньою подією в патогенезі гіпердиплоїдного ГЛЛ.[32]

Гіподиплоїдія (<44 хромосоми)

Випадки В-клітинного ГЛЛ з меншим, ніж зазвичай, числом хромосом були згруповані різними способами, причому в одному звіті на основі модального числа хромосом вони були розподілені у наступні чотири групи: [28]

- Майже гаплоїдний: від 24 до 29 хромосом ($n = 46$).
- Низько-гіподиплоїдний: від 33 до 39 хромосом ($n = 26$).
- Високо-гіподиплоїдний: від 40 до 43 хромосом ($n = 13$).
- Майже диплоїдний: 44 хромосоми ($n = 54$).

Більшість пацієнтів з гіподиплоїдією належать до майже гаплоїдних та низько-гіподиплоїдних груп, і обидві ці групи мають підвищений ризик неефективного лікування порівняно з негіподиплоїдними випадками.[28,33] Пацієнти з менш ніж 44 хромосомами мають гірший результат, ніж пацієнти з 44 або 45 хромосомами в своїх лейкозних клітинах.[28] Ряд досліджень продемонстрував, що пацієнти з високим рівнем мінімальної резидуальної хвороби (МРХ) ($\geq 0,01\%$) після індукції мають несприятливі результати, при цьому показники 5-річної БПВ варіюються від 25 % до 47 %. Хоча гіподиплоїдні пацієнти з меншими рівнями МРХ після індукції мають кращі результати (5-річна БПВ: 64–75 %), їхні результати все ще поступаються результатам більшості дітей з іншими типами ГЛЛ.[34–36]

Пацієнти із випадками майже гаплоїдного та низько-гіподиплоїдного ГЛЛ, мають свої окремі профілі геномних альтерацій, які відрізняються і один від одного і від інших типів ГЛЛ.[7] У випадках майже гаплоїдного ГЛЛ доволі часто залучаються гени сигнальних шляхів RTK, RAS та ген IKZF3.[37] При низько-гіподиплоїдному ГЛЛ більш часто залучаються гени TP53, RB1 і IKZF2. Важливо відзначити, що мутації гену TP53, що спостерігаються при низько-гіподиплоїдних ГЛЛ, також можна виявити в непухлинних клітинах приблизно в 40 % випадків, що дозволяє припустити, що ці мутації є зародковими і що низько-гіподиплоїдні ГЛЛ в деяких випадках являють собою прояв синдрому Лі-Фраумені.[7] Приблизно дві третини пацієнтів з ГЛЛ і патогенними варіантами TP53 зародкової лінії мають гіподиплоїдний ГЛЛ.[38]

Хромосомні транслокації та дуплікації/делеції хромосомних сегментів.

- **Транслокація t(12;21)(p13.2;q22.1), ETV6-RUNX1 (раніше відома як TEL-AML1).**

Злиття гена ETV6 на хромосомі 12 з геном RUNX1 на хромосомі 21 присутнє у 20–25 % випадків В-клітинного ГЛЛ, але рідко спостерігається при Т-клітинному ГЛЛ.[30] Злиття t(12;21)(p13;q22), призводить до «прихованої» транслокації, яку можна виявити за допомогою таких методів, як FISH, а не звичайного цитогенетичного аналізу, і найчастіше зустрічається у дітей віком від 2 до 9 років.[39,40] У дітей латиноамериканського походження з ГЛЛ частота транслокації t(12;21)(p13;q22) нижче, ніж у білошкірих дітей [41]

У публікаціях, як правило, зазначається сприятлива БПВ і загальна виживаність (ЗВ) у дітей зі злиттям ETV6-RUNX1; проте прогностичний вплив цієї генетичної аномалії може змінюватися із урахуванням наступних факторів: [42–46] [15][Рівень доказовості: 2A]

- Рання відповідь на терапію.
- Категорія ризику за критеріями NCI (вік і рівень лейкоцитів при встановленні діагнозу).
- Схема лікування.

В одному дослідженні лікування дітей з вперше діагностованим ГЛЛ мультифакторний аналіз прогностичних факторів показав, що саме вік і рівень лейкоцитів, але не ETV6-RUNX1, є незалежними прогностичними факторами.[42] Не схоже, щоб наявність вторинних цитогенетичних аномалій, таких як делеція ETV6 (12p) або CDKN2A7B (9p), впливала на прогноз у пацієнтів зі злиттям ETV6-RUNX1.[46,47]

Серед усіх пацієнтів з ГЛЛ та рецидивами, у пацієнтів зі злиттям ETV6-RUNX1 спостерігається відносно вища частота саме пізніх рецидивів.[42,48] Окрім того, пацієнти зі злиттям ETV6-RUNX1, у яких виникають рецидиви, мають кращий прогноз, ніж інші пацієнти з рецидивами,[49] причому, особливо сприятливий прогноз мають пацієнти, у яких рецидив стався більш ніж через 36 місяців з моменту встановлення діагнозу.[50] Слід зазначити, що частина рецидивів у пацієнтів з транслокацією t(12;21) p13;q22 є результатом нової вторинної мутації у пацієнтів із персистуючим прелейкемічним клоном (при цьому первинною генетичною поломкою є транслокація ETV6-RUNX1).[51,52]

t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 (Ph⁺)

Ph-хромосома t(9;22)(q34.1;q11.2) присутня приблизно у 3% дітей з ГЛЛ і призводить до синтезу білка-транскрипту злиття BCR-ABL1 із тирозинкіназною активністю (див. Рисунок 3).

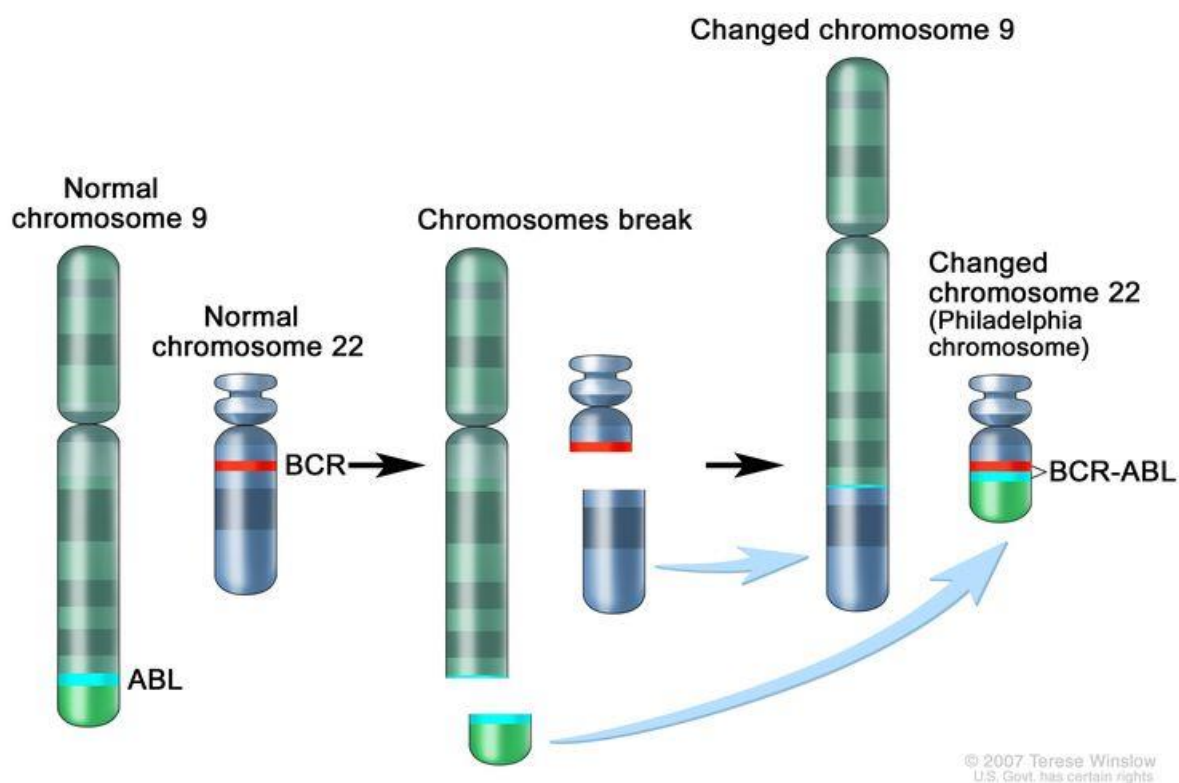


Рисунок 3. Філадельфійська хромосома – це транслокація між онкогеном ABL1 (на довгому плечі хромосоми 9) і геном BCR (на довгому плечі хромосоми 22), що призводить до злиття гена BCR-ABL1. BCR-ABL1 кодує онкогенний білок з активністю тирозинкінази.

Цей підтип ГЛЛ частіше зустрічається у дітей старшого віку з В-клітинним ГЛЛ і ініціальним високим рівнем лейкоцитів, при цьому частота виникнення транслокації t(9;22)(q34.1;q11.2) збільшується приблизно до 25% у молодих дорослих з ГЛЛ.

Історично Ph-хромосому t(9; 22)(q34.1;q11.2) пов'язують з дуже несприятливим прогнозом (особливо у пацієнтів із початковим високим рівнем лейкоцитів або з повільною ранньою відповіддю на початкову терапію). Її наявність вважалася показанням для проведення аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) у пацієнтів в першій ремісії.[26,53–55] Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL1, такі як іматинібу мезилат, ефективні у пацієнтів з Ph+ ГЛЛ.[56] Дослідження, проведене групою дитячої онкології (COG) з використанням інтенсивної хіміотерапії та одночасного щоденного застосування іматинібу мезилату, продемонструвало 5-річну БПВ 70% ($\pm 12\%$), що перевершувало показник БПВ у осіб історичної контрольної групи в епоху до інгібітора тирозинкінази (іматинібу мезилату).[57,58]

Транслокація t(v;11q23.3); реаранжировка гену KMT2A (раніше – MLL)

Перебудови, пов'язані з геном KMT2A, спостерігаються приблизно в 5 % усіх випадків ГЛЛ у дітей, але у 80 % випадків ГЛЛ у дітей першого року життя. Ці перебудови, як правило, пов'язані з підвищеним ризиком неефективності лікування.[59-62] t(4;11)(q21;q23) є найпоширенішою перебудовою за участю гену KMT2A у дітей з ГЛЛ і зустрічається приблизно в 1–2 % випадків дитячого ГЛЛ.[60,63]

Пацієнтами з t(4;11)(q21;q23), зазвичай, є немовлята з високим початковим рівнем лейкоцитів; вони частіше, ніж інші діти з ГЛЛ, мають захворювання центральної нервової системи (ЦНС) і погано реагують на початкову терапію.[64] Діти першого року життя та дорослі з транслокацією t(4;11)(q21;q23) мають високий ризик неефективності лікування, проте діти (не інфанти) з транслокацією t(4;11)(q21;q23), схоже мають кращий прогноз, аніж діти першого року життя або дорослі. [59,60] Немовлята з лейкемічним клоном із перебудовами гену KMT2A, мають гірший прогноз аніж пацієнти більш дорослого віку з перебудовою гену KMT2A, незалежно від типу перебудови.[59,60]

Результати повногеномного секвенування дозволили встановити, що немовлята з ГЛЛ з перебудовами гену KMT2A мають декілька додаткових геномних аномалій, прогностичне значення яких ще належить встановити.[10] У той самий час делеції гену KMT2A не були пов'язані із несприятливим прогнозом.[65]

Транслокація t(11; 19)(q23;p13.3) за участю гену KMT2A і MLLT1/ENL виникає приблизно в 1% випадків ГЛЛ, як при ранніх В-клітинних, так і Т-клітинних ГЛЛ.[66] Результати для дітей з t(11;19) залишають бажати кращого, але у дітей старшого віку з Т-клітинним ГЛЛ та транслокацією t(11;19) прогноз є відносно сприятливим.[66]

Транслокація t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 та транслокація t(17,19)(q22,p13); TCF3-HLF

Транслокація t(1;19) спостерігається приблизно у 5% випадків дитячого ГЛЛ та передбачає злиття гену TCF3 на хромосомі 19 з геном PBX1 на хромосомі 1.[67,68] Транслокація t(1; 19) може відбуватися у вигляді збалансованої або незбалансованої транслокації та є первинною рекурентною геномною аномалією при імунотипі пре-В-клітинного ГЛЛ (позитивний цитоплазматичний імуноглобулін).[69] У чорношкірих дітей відносно більша вірогідність пре-В-клітинного ГЛЛ з транслокацією t(1;19), ніж у білошкірих дітей.[70]

Транслокація t(1;19) була пов'язана з гіршими результатами лікування при застосуванні терапії на основі антиметаболітів [71] але цей несприятливий прогностичний вплив, в значній мірі, може бути нівельовано більш агресивною мультиагентною терапією. [68,72]

Так у дослідженні, проведеному дитячою дослідницькою лікарнею St. Jude (SJCRH), в якому усі пацієнти отримували лікування без краніального опромінення, пацієнти з транслокацією t(1;19) мали кінцевий результат лікування, аналогічний результату у дітей, у яких була відсутня ця транслокація. Але пацієнти з транслокацією мали більш високу частоту ЦНС-рецидивів та меншу частоту кістковомозкових рецидивів, що свідчить про те, що цим пацієнтам може бути показаною більш інтенсивна ЦНС-спрямована терапія.[73,74]

Транслокація t(17;19), що призводить до злиття TCF3-HLF, зустрічається менш ніж в 1% випадків ГЛЛ у дітей. Випадки ГЛЛ зі реаранжуванням TCF3-HLF пов'язані із дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові та гіперкальціємією на момент встановлення діагнозу. У дітей з t(17;19) прогноз є дуже несприятливим, при цьому в літературі відзначається смертність у 20 з 21 зареєстрованого випадку.[75] Окрім реаранжування TCF3-HLF, геномний ландшафт цього підтипу ГЛЛ характеризується додатковими делеціями в генах, що беруть участь у дозріванні В-клітин (PAX5, BTG1 та VPREB1), і мутаціями в генах сигнального шляху RAS (NRAS, KRAS і RPTN11).[69]

ГЛЛ з реаранжуваннями гена DUX4 та розповсюдженими делеціями гена ERG

Приблизно у 5 % пацієнтів дітей з В-клітинним ГЛЛ із групи стандартного ризику та у 10% пацієнтів із групи високого ризику мають місце реаранжування за участю гена DUX4, які призводять до його надмірної експресії .[5,6] Частота таких аномалій у підлітків (віком >15 років) становить приблизно 10 %. Найбільш поширений тип реаранжування - злиття IGH-DUX4, окрім того також спостерігаються випадки реаранжування ERG-DUX4. [76] Випадки із реаранжуваннями із залученням гена DUX4 мають свій характерний профіль експресії генів, який спочатку ідентифікувався, як пов'язаний з фокальними делеціями гена ERG, [76—79] і від половини до більш ніж двох третин з цих випадків характеризуються фокальними внутрішньогенними делеціями за участю ERG, що не спостерігається при інших підтипах ГЛЛ. [5,76] Делеції ERG часто виявляються клональними, але використання чутливих методів виявлення демонструє, що більшість випадків є поліклональними. [76] Зміни IKZF1 спостерігаються у 20–40 % ГЛЛ з перебудовою DUX4 .[5,6]

Делеції гену ERG асоційовані із відмінним прогнозом, із показником ЗВ, який перевищує 90%; навіть при наявній делеції IKZF1 прогноз залишається досить сприятливим.[77–79] У той час як ГЛЛ з перебудовою DUX4 має в цілому сприятливий прогноз, існує невизначеність щодо того, чи відноситься це до випадків ГЛЛ з делецією ERG та до випадків без делеції ERG. У дослідженні за участі 50 пацієнтів з ГЛЛ з перебудовою DUX4 показник БПВ у пацієнтів з делецією ERG, виявленою за допомогою геномної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (n=33), становив приблизно 90 % і був більш сприятливим, ніж у пацієнтів з інтактним ERG (n=17) з показником БПВ приблизно 70%.

ГЛЛ з перебудовою гена MEF2D

Реаранжування за участю гена MEF2D (кодує транскрипційний фактор, який експресується на стадіях дозрівання В-клітин), спостерігається приблизно у 4% випадків ГЛЛ у дітей. [80,81] Хоча можливі кілька партнерів злиття, більшість випадків все ж таки відбуваються за участю гена-партнера BCL9, який розташований на хромосомі 1q21, як і MEF2D.[80,82] Інтрахромосомна делеція, що викликає злиття генів MEF2D-BCL9, є занадто малою, щоб бути виявленою за допомогою звичайного цитогенетичного методу. Випадки із реаранжуванням генів MEF2D мають чіткий власний профіль експресії генів, за винятком рідкісних випадків злиття MEF2D-CSFR1, які мають Ph-подібний профіль експресії генів. [80,83]

Медіана віку на момент встановлення діагнозу для випадків ГЛЛ з перебудовою MEF2D у дослідженнях, що включали як дорослих, так і пацієнтів дитячого віку, становила від 12 до 14 років. [80,81] Для 22 дітей з ГЛЛ з перебудовою MEF2D, зареєстрованих у клінічному дослідженні ГЛЛ високого ризику, 5-річна БПВ становила 72% (стандартна помилка $\pm 10\%$), що було нижче, ніж у інших пацієнтів. [80]

ГЛЛ з перебудовою ZNF384.

ZNF384 є фактором транскрипції, реаранжування якого зустрічається приблизно в 4–5 % випадків дитячого В-клітинного ГЛЛ. [80,84,85] Генами-партнерами можуть виступати ARID1B, CREBBP, EP300, SMARCA2, TAFF15 і TCF3. Незалежно від гена-партнера, випадки ГЛЛ з перебудовою ZNF384 демонструють характерний профіль експресії генів. [80,84,85] Судячи з наявних даних, перебудова ZNF384 не несе незалежного прогностичного значення. [80,84,85] Імунофенотип В-клітинного ГЛЛ з перебудовою ZNF384 характеризується слабкою або негативною експресією CD10, з частими випадками експресії CD13 та/або CD33. [84,85] Повідомлялось про випадки гострих лейкозів зі змішаним фенотипом (ГЛЗФ) (В/мієлоїдні), які мають реаранжування із залученням гену ZNF384, [86,87] а геномний аналіз випадків ГЛЗФ виявив, що реаранжування генів ZNF384 були присутні приблизно у половині випадків В/мієлоїдних ГЛЗФ. [88]

В-ГЛЛ із реаранжуванням гена NUTM1

В-ГЛЛ із реаранжуванням гену NUTM1 найчастіше зустрічається у дітей 1-го року життя, що відповідає 3% - 5% усіх випадків В-ГЛЛ у даній віковій групі та 20% від усіх випадків В-ГЛЛ у дітей першого року життя без реаранжування гену KMT2A. [89] Частота випадків В-ГЛЛ із реаранжуванням гену NUTM1 зменшується у пацієнтів старше 1-го року (0,4%-0,9% випадків). [89] Ген NUTM1 розташований на 15q14 хромосомі і у деяких випадках В-ГЛЛ із реаранжуванням гену NUTM1 зустрічаються аберації 15q хромосоми, але інші випадки не мають видимих цитогенетичних аномалій. [90] Методика секвенування РНК, а також FISH із виявленням розривів гена, дозволяють виявити реаранжування гену NUTM1. [89]

Реаранжування гену NUTM1 асоційовані із сприятливим прогнозом. [89] Із 35 випадків В-ГЛЛ із реаранжуванням гену NUTM1 у дітей першого року життя, які отримували терапію відповідно до протоколу «Interfant», усі пацієнти досягли ремісії, не було зареєстровано жодного рецидиву. Серед 32 випадків В-ГЛЛ із реаранжуванням гену NUTM1 у дітей старше 1 року, показники 4-річної БПВ та ЗВ становили 92% та 100% відповідно.

Транслокація t(5; 14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH

Ця категорія В-ГЛЛ включена до переглянутої у 2016 році класифікації ВООЗ пухлин кровотворних і лімфоїдних тканин. [17] Виявлення t(5;14)(q31.1;q32.3) у пацієнтів з ГЛЛ і гіпереозинофілією у 1980-х роках супроводжувалося ідентифікацією злиття IL3-IGH в якості генетичної основи цього стану [91,92]. Приєднання локусу IGH до промоторної ділянки гена IL3 призводить до порушення регуляції експресії IL3. [93] Цитогенетичні аномалії у дітей з ГЛЛ і еозинофілією мають різноманітний характер, і тільки частина таких випадків є результатом злиття IL3-IGH. [94]

Кількості випадків ГЛЛ з IL3-IGH, описаних в опублікованій літературі, занадто мало, щоб оцінити прогностичне значення злиття IL3-IGH. Діагностика випадків ГЛЛ з IL3-IGH може бути відкладена, оскільки такі випадки можуть супроводжуватися гіпереозинофілією при відсутності цитопеній і циркулюючих бластів. [17]

Внутрішньохромосомна ампліфікація хромосоми 21 (iAMP21)

iAMP21, зазвичай, діагностується методом FISH і визначається за наявністю ≥ 5 сигналів RUNX1 на клітину (або ≥ 3 додаткових копій RUNX1 на одній аномальній хромосомі).[17] Має місце приблизно у 2 % випадків В-ГЛЛ і асоційована зі старшим віком на момент встановлення діагнозу (медіана приблизно 10 років), наявністю лейкоцитів менше $50 \times 10^9/\text{л}$, із невеликим переважанням у жінок і високим рівнем МРХ наприкінці індукції. [95–97]

Дослідницька група з вивчення гострого лімфобластного лейкозу Сполученого Королівства (UKALL) публікувала дані, що наявність iAMP21 негативно впливала на прогноз у пацієнтів, які отримували лікування в дослідженні MRC ALL 97/99 (5-річна БПВ 29 %). [16] У наступному дослідженні (UKALL2003 [NCT00222612]) пацієнтам з iAMP21 призначався більш інтенсивний режим хіміотерапії, внаслідок чого було досягнуто суттєве покращення прогнозу (5-річна БПВ 78 %).[95] Аналогічним чином, група COG повідомляла, що iAMP21 була пов'язана зі значно гіршими результатами у пацієнтів віднесених до групи стандартного ризику за критеріями NCI (4-річна БПВ 73 % для пацієнтів з iAMP21 у порівнянні з 92 % для інших пацієнтів), але не у пацієнтів, які були віднесені до групи високого ризику за критеріями NCI (4-річна БПВ 73 % та 80%, відповідно).[95] При мультифакторному аналізі iAMP21 була незалежним предиктором гіршого результату лише у пацієнтів, які за критеріями NCI відносяться до групи стандартного ризику.[95] Результати досліджень UKALL2003 і COG демонструють, що лікування пацієнтів з iAMP21 із застосування інтенсифікованих режимів хіміотерапії для груп високого ризику нівелює його несприятливе прогностичне значення і виключає необхідність проведення ТГСК при першій ремісії.[97]

Альтерації гена PAX5

Аналіз експресії генів виявив дві унікальні субпопуляції ГЛЛ з геномними змінами PAX5, які називаються PAX5alt і PAX5p.Pro80Arg.[98] Геномні альтерації у підтипі PAX5alt включали реаранжування, мутації послідовності і локальні внутрішньогенні ампліфікації.

PAX5alt. Реаранжування гена PAX5 мають місце в 2%-3% випадків ГЛЛ у дітей.[99] Описано більше 20 партнерських генів PAX5, [98] серед яких PAX5-ETV6, основна геномна зміна при якій наявна у $\text{dic}(9;12)(p13;p13)$, [100], є найбільш поширеним реаранжуванням генів. [98]

Внутрішньогенна ампліфікація PAX5 наявна приблизно в 1% випадків В-клітинного ГЛЛ, і зазвичай, вона виявляється у випадках з відсутніми іншими відомими геномними змінами, що викликають лейкемію.[101] Випадки з ампліфікацією PAX5 переважають у чоловіків (66 %), причому більшість з них (55 %) віднесені до групи високого ризику за критеріями NCI. Для когорти пацієнтів з ампліфікацією PAX5, діагностованих в період між 1993 і 2015 роком, 5-річна БПВ становила 49 % (95 % довірчий інтервал [ДІ], 36–61 %), а показник ЗВ склав 67 % (95% ДІ: 54–77 %), що вказує на відносно несприятливий прогноз для цього підтипу В-клітинного ГЛЛ.

PAX5 p.Pro80Arg. PAX5 з мутацією p.Pro80Arg демонструє профіль експресії гена, що відрізняється від інших випадків зі змінами PAX5.[98] Випадки з PAX5p.Pro80Arg, як видається, частіше зустрічається серед підлітків та молодих дорослих та дорослої популяції (частота 3–4 %), ніж у дітей з ГЛЛ стандартного або високого ризику за критеріями NCI (частота 0,4 % та 1,9 % відповідно). Результат для пацієнтів дитячого віку з PAX5

p.Pro80Arg і PAX5alt, які отримували лікування в рамках клінічного дослідження COG, є проміжним (5-річна БПВ приблизно 75 %) [98].

Ph-подібний (BCR-ABL1-подібний) В-ГЛЛ

BCR-ABL1-негативні пацієнти з профілем експресії генів, подібним до BCR-ABL1-позитивних пацієнтів, вважаються Ph-подібними.[102–104] Це має місце у 10–20 % пацієнтів-дітей з ГЛЛ з частотою, що збільшується з віком, і асоційовано з делецією або мутацією гена IKZF1. [8,102,103,105,106]

Ретроспективний аналіз продемонстрував, що пацієнти з Ph-подібним ГЛЛ мають несприятливий прогноз.[4,102] В одній серії спостережень 5-річна БПВ для дітей і підлітків з групи високого ризику за критеріями NCI з Ph-подібним ГЛЛ становила 58 % і 41 %, відповідно.[4] При тому, що Ph-подібний підтип ГЛЛ частіше зустрічається у літніх пацієнтів і пацієнтів високого ризику за критеріями NCI, він також був виявлений у пацієнтів стандартного ризику за NCI. У дослідженні COG було виявлено, що у 13,6 % з 1023 пацієнтів стандартного ризику за критеріями NCI В-клітинний ГЛЛ був Ph-подібним; у цих пацієнтів показник БПВ був нижчим порівняно з пацієнтами стандартного ризику з не-Ph-подібним ГЛЛ (82 % і 91 %, відповідно), хоча різниця у ЗВ не спостерігалася (93 % і 96 %).[107] В одному дослідженні 40 пацієнтів з Ph-подібним ГЛЛ несприятливе прогностичне значення цього підтипу було скасоване коли пацієнти отримували ризик-адаптовану та МЗХ-керовану терапію.[108]

Відмінною рисою Ph-подібних ГЛЛ є активований кіназний сигнальний шлях, що у 50 % випадків містить геномні зміни гена CRLF2[104,109], а половина з цих випадків містить супутні мутації гена JAK.[110]

Відзначалося, що більшість з решти випадків Ph-подібних ГЛЛ у своїй генетичній основі мають серію транслокацій у генах, кодуєтих тирозинкінази ABL-класу, включаючи ABL1, ABL2, CSF1R, JAK2 і PDGFRB. [4,103] Також відзначалося, що в деяких випадках білкові транскрипти з цих комбінацій генів є трансформуючими і реагують на інгібітори тирозинкінази як *in vitro*, так і *in vivo*,[105] тим самим формуючи потенційні терапевтичні стратегії для цих пацієнтів.

Поширеність злиття класу ABL є нижчою у пацієнтів стандартного ризику за NCI (0,2%), ніж у пацієнтів високого ризику NCI (приблизно 4%).[107] У ретроспективному дослідженні 122 пацієнтів дітей (віком від 1 до 18 років) зі злиттями ABL-класу (усі лікувалися без інгібіторів тирозинкінази), 5-річний показник БПВ становив 59%, а показник ЗВ становив 76% [111].

Окрім того, 9% випадків Ph-подібних ГЛЛ є результатом реаранжувань, які призводять до надмірної експресії усиченого рецептора еритропоетину (EPOR).[112] С-кінцева ділянка рецептора, яка втрачається є ділянкою, що зазнає мутації при первинній сімейній вродженій поліцитемії та контролює стабільність EPOR. Залишкової частини EPOR достатньо для активації JAK-STAT і для стимулювання розвитку лейкемії. Точкові мутації в генах кінази, окрім мутацій у JAK1 та JAK2, рідко зустрічаються у пацієнтів з Ph-подібним ALL.[8]

CRLF2

Геномні зміни в CRLF2, гені цитокинового рецептора, що розташований у псевдоаутосомних регіонах статевих хромосом, були в 5–10 % випадків виявлені В-клітинний ГЛЛ; при тому вони складають приблизно 50% випадків Ph-подібних ГЛЛ.[113–115] До хромосомних аномалій, які часто призводять до надмірної експресії CRLF2 ,

відносяться транслокації локусу IGH (хромосома 14) до CRLF2 та внутрішня делеція у псевдоаутосомних регіонах статевих хромосом, що призводить до злиття P2RY8-CRLF2 [8,109,113,114] Ці дві геномні зміни пов'язані з характерними клінічними та біологічними особливостями.

Реаранжування P2RY8-CRLF2 спостерігається у 70–75 % серед пацієнтів дитячого віку із геномними змінами CRLF2, і зазвичай має місце у пацієнтів молодшого віку (медіана віку приблизно 4 роки та 14 років для пацієнтів з IGH-CRLF2).[116,117] Злиття P2RY8-CRLF2 нерідко зустрічається разом із специфічними хромосомними аномаліями (наприклад, гіпердиплоїдія, iAMP21,dic(9; 20)), в той час як реаранжування IGH-CRLF2, як правило, є взаємовиключним з іншими цитогенетичними аномаліями. Геномні зміни CRLF2 спостерігаються приблизно у 60 % пацієнтів з синдромом Дауна та ГЛЛ, при цьому злиття P2RY8-CRLF2 зустрічаються частіше, ніж IGH-CRLF2 (приблизно 80% у порівнянні з 20%).[114,116]

Реаранжування IGH-CRLF2 або P2RY8-CRLF2, зазвичай, виникає як рання подія у розвитку В-клітинного ГЛЛ і в подальшому має клональну поширеність.[118] Проте у деяких випадках дані реаранжування виникають як пізня подія і демонструють субклональну поширеність.[118] У деяких випадках втрата геномної аномалії CRLF2 при рецидиві підтверджує субклональний характер змін в таких випадках. [119,116]

Геномні зміни CRLF2 тісно пов'язані з наявністю делецій IKZF1. Іншими повторюваними геномними змінами, асоційованими зі змінами гену CRLF2, є делеції в генах, пов'язаних з диференціюванням В-клітин (наприклад, PAX5, BTG1, EBFF1 тощо) та контролем клітинного циклу (CDKN2A), а також з геномними змінами, що активують сигнальний шлях JAK-STAT (наприклад, мутації IL7R і JAK).[4,109,110,114,120]

Хоча результати ряду ретроспективних досліджень продемонстрували, що аномалії CRLF2 можуть мати несприятливе прогностичне значення при проведенні однофакторного аналізу, більшість з них не вважають цю аномалію незалежним предиктором прогнозу.[109,113,114,121,122] Наприклад, у великому європейському дослідженні підвищена експресія CRLF2 не була пов'язана з несприятливим результатом при проведенні багатофакторного аналізу, тоді як делеція IKZF1 і Ph-подібні сигнатури експресії були пов'язані з несприятливим результатом.[104] Існує суперечка про те, чи слід аналізувати прогностичне значення аномалій CRLF2 на основі надмірної експресії CRLF2 або наявності геномних змін CRLF2. [121,122]

Делеції IKZF-1

Делеції IKZF1, включаючи делеції всього гену і делеції певних екзонів, присутні приблизно у 15 % випадків В-клітинного ГЛЛ. Рідше IKZF1 може бути інактивованою точковими мутаціями.[103]

Випадки делеції IKZF1, як правило, виникають у дітей більш старшого віку, асоційовані із вищим рівнем лейкоцитів на момент встановлення діагнозу, а тому більш поширені серед пацієнтів високого, ніж у пацієнтів стандартного ризику за критеріями NCI.[2,103,120,123] Висока частка Ph-подібних випадків має делецію IKZF1[3,120] і ГЛЛ, що виникають у дітей з синдромом Дауна, мають підвищену частоту делецій IKZF1.[124] Делеції IKZF1 також поширені у випадках з геномними змінами CRLF2 і при Ph-подібних ГЛЛ. [77,102,120]

Існує декілька публікацій відносно несприятливого прогностичного значення делеції IKZF1, і більшість результатів досліджень вказують, що така делеція є незалежним

предиктором несприятливого результату при багатофакторному аналізі.[77,102,103,106,120,125–131]; [132][Рівень доказовості: 2Di] Проте прогностичне значення IKZF1 не є однаковим серед різних біологічних підтипів ГЛЛ, що демонструє, наприклад, явну відсутність прогностичного значення IKZF1 у хворих з делецією ERG.[77–79] Аналогічним чином, прогностичне значення делеції IKZF1 також було мінімальним в дослідженні COG у когорти пацієнтів з ГЛЛ із перебудовою DUX4 та з порушеннями регуляції транскрипції ERG, які часто мають місце при делеції ERG.[6] Дослідницька група Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)-Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) повідомляла про те, що делеції IKZF1 були значними несприятливими прогностичними факторами лише у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ з високим відсотком MPX наприкінці індукції, та в яких були виявлені інші з перелічених делецій: CDKN2A, CDKN2B, PAX5, або PAR1 (за відсутності делеції ERG).[133] Поганий прогноз, пов'язаний зі змінами IKZF1, очевидно, посилюється супутнім виявленням делеції 22q11.22. У дослідженні 1310 пацієнтів з В-ГЛЛ приблизно у половини пацієнтів зі змінами IKZF1 також була делеція 22q11.22. Показник БПВ за 5 років становив 43,3% для пацієнтів з обома аномаліями, порівняно з 68,5% для пацієнтів зі змінами IKZF1 і диким типом 22q11.22 ($P < 0,001$).[134]

Існує невелика кількість опублікованих результатів модифікації терапії на основі статусу гена IKZF1. Малазійсько-сінгапурська дослідницька група опублікувала результати двох послідовних досліджень. У першому дослідженні (MS2003) статус IKZF1 не враховувався при стратифікації ризику, в той час як у наступному дослідженні (MS2010) пацієнти з делецією IKZF1 були виключені з групи стандартного ризику. Таким чином, більша кількість пацієнтів з делецією IKZF1 у дослідженні MS2010 отримували інтенсифіковану терапію. Пацієнти з ГЛЛ з делецією IKZF1 мали кращі результати у дослідженні MS2010 порівняно з пацієнтами дослідження MS2003, але інтерпретація цього спостереження обмежена іншими змінами у загальній схемі стратифікації ризику і відмінностями в терапії між двома дослідженнями.[135] [Рівень доказовості: 2A]

Цитогенетика/молекулярна генетика Т-клітинного ГЛЛ

Т-клітинний ГЛЛ характеризується геномними змінами, що призводять до активації транскрипційних програм, пов'язаних з розвитком Т-клітин, і у більшості випадків (приблизно 60 %) з мутаціями в NOTCH1 та/або FBXW7, які призводять до активації сигнального шляху NOTCH1.[136] На відміну від В-клітинного ГЛЛ, прогностичне значення геномних змін Т-клітинного ГЛЛ менш чітко визначене. Цитогенетичні аномалії, характерні для В-клітинного ГЛЛ (наприклад, гіпердиплоїдія, 51–65 хромосоми), є рідкісними для Т-клітинного ГЛЛ. [137,138]

- **Сигнальний шлях NOTCH.**

Передача сигналів через сигнальний шлях Notch при Т-клітинному ГЛЛ, зазвичай, активується мутацією генів NOTCH1 і FBXW7, і це найчастіше мутуючі гени при дитячому Т-клітинному ГЛЛ.[136,139] Генні мутації з активацією NOTCH1 спостерігаються приблизно в 50–60 % випадків Т-клітинного ГЛЛ, генні мутації інактивації FBXW7 - приблизно в 15 % випадків, в результаті чого приблизно в 60 % випадків відбувається активація сигнального шляху NOTCH внаслідок мутації, як мінімум в одному з цих генів.[140,141]

Прогностичне значення мутацій NOTCH1/FBXW7 може змінюватись геномними змінами в RAS і PTEN. Французька група з вивчення гострого лімфобластного лейкозу (FRALLE) і

група з дослідження гострого лімфобластного лейкозу у дорослих повідомляли про те, що пацієнти з мутацією NOTCH1/FBXW7 і PTEN/RAS дикого типу становили групу низького ризику, в той час як пацієнти з мутаціями PTEN або RAS, незалежно від статусу NOTCH1/FBXW7, мають значно вищий ризик неуспішного лікування (тобто є групою високого ризику).[142,143] У дослідженні FRALLE показник 5-річної безрецидивної виживаності (БРВ) становив 88 % для групи пацієнтів низького генетичного ризику і 60 % для групи пацієнтів високого генетичного ризику.[142] Проте, використовуючи ті ж критерії для визначення групи генетичного ризику, Консорціум інституту онкології Dana-Farber не зміг відтворити ці результати. Вони повідомляли про 5-річну БРВ 86 % для пацієнтів з низьким генетичним ризиком та 79 % для пацієнтів з високим генетичним ризиком – різниця, яка не була статистично достовірною($P=0,26$).[141]

- **Хромосомні транслокації**

При Т-клітинному ГЛЛ були виявлені множинні хромосомні транслокації, які призводять до дерегуляції експресії цільових генів. Ці хромосомні перебудови об'єднують гени, що кодують транскрипційні фактори (напр.: TAL1/TAL2, LMO1 і LMO2, LYL1, TLX1, TLX3, NKX2I, HOXA, і MYB), до одного з локусів Т-клітинних рецепторів (або інших генів), що призводить до порушення регулювання експресії цих транскрипційних факторів у лейкозних клітинах.[136,137,144-148] Ці транслокації часто не є помітними при стандартному дослідженні каріотипу, але можуть бути визначені за допомогою більш чутливих методів скринінгу, в тому числі FISH або ПЛР.[137] Мутації в некодуючому регіоні поблизу гена TAL1, які призводять до виникнення суперпромотера перед геном TAL1, представляють собою нетранслокаційні геномні зміни, які можуть також активувати транскрипцію TAL1, що індукує Т-клітинний ГЛЛ.[149]

Транслокації, що призводять до транскрипції химерних білків, також спостерігаються при Т-клітинному ГЛЛ.[142]

- Злиття NUP214-ABL1 спостерігалось в 4–6 % випадків Т-клітинного ГЛЛ і має місце як у дорослих, так і у дітей, з переважанням серед чоловіків.[150–152] Це злиття, зазвичай, є прихованим при стандартному цитогенетичному аналізі і може бути виявленим завдяки FISH на ампліфікованих епісомах або, рідше, у вигляді невеликої однорідної ділянки забарвлення.[152] При Т-клітинному ГЛЛ також може іноді спостерігатись злиття білків ABL1 з іншими генами-партнерами (наприклад, ETV6, BCR і EML1).[152] Інгібітори тирозинкінази ABL1, такі як імаїніб і дазатиніб, можуть продемонструвати терапевтичний ефект при цьому підтипі Т-клітинного ГЛЛ,[150,151,153] хоча клінічний досвід даної стратегії досить обмежений.[154–156]
- Злиття генів за участю SPI1 (кодуючого фактора транскрипції PU.1) були зареєстровані у 4% японських дітей з Т-клітинним ГЛЛ.[157] Партнери по злиттю включали STMN1 і TCF7. Випадки Т-клітинного ГЛЛ зі злиттями SPI1 мали особливо несприятливий прогноз; шість із семи пацієнтів померли протягом 3 років після діагностики раннього рецидиву.
- Інші повторювані злиття генів у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ включають злиття, які пов'язані з MLLT10, KMT2A і NUP98.[136]

Цитогенетика/геноміка раннього пре-Т-клітинного ГЛЛ

Детальна молекулярна характеристика раннього пре-Т-клітинного ГЛЛ продемонструвала, що це утворення дуже неоднорідне на молекулярному рівні, причому жоден ген не зазнав мутацій або змін числа копій більш ніж у третині випадків.[158] У порівнянні з іншими

випадками Т-клітинного ГЛЛ група пацієнтів з раннім пре-Т-клітинним ГЛЛ мала нижчий показник мутацій NOTCH1 і значно вищу частоту змін в генах, що регулюють цитокинові рецептори і RAS-шлях, дозрівання гематопоетичних клітин і модифікацію гістонів. Транскрипційний профіль пре-Т-клітинного ГЛЛ має схожість з транскрипційним профілем нормальних гемопоетичних стовбурових клітин і стовбурових (бластних) клітин мієлолейкозу.[158]

Дослідження продемонстрували, що відсутність біалельної делеції локусу TCR-гамма (ABD), виявленої методом порівняльної геномної гібридизації та/або кількісної ДНК-ПЛР, була пов'язана з ранньою неефективністю лікування у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ.[159,160] ABD характерний для ранніх клітин-попередників тимуса, і багато хто з пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ з ABD мають імунофенотип, що відповідає діагнозу раннього пре-Т-клітинного ГЛЛ.

Цитогенетика/геноміка гострого лейкозу зі змішаним фенотипом (ГЛЗФ)

Для гострих лейкозів неоднозначного походження система класифікації BOO3 наведена в **Таблиці 3** [161,162]. Критерії визначення походження для діагностики MPAL наведені в **Таблиці 4** [17].

Таблиця 3. Гострі лейкози неоднозначного походження згідно з класифікацією пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин Всесвітньої організації охорони здоров'я^a

Хвороба	Визначення
Гострий недиференційований лейкоз	Гостра лейкемія, яка не експресує жодного маркера, який вважається специфічним для лімфоїдної або мієлоїдної лінії
Змішаний фенотип гострого лейкозу з t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 (MPAL з BCR-ABL1)	Гостра лейкемія, що відповідає діагностичним критеріям для гострої лейкемії зі змішаним фенотипом, у якій бласти також мають транслокацію (9;22) або перегрупування BCR-ABL1
Змішаний фенотип гострого лейкозу з t(v;11q23); KMT2A (MLL) змінено (MPAL з KMT2A)	Гостра лейкемія, що відповідає діагностичним критеріям для гострої лейкемії змішаного фенотипу, при якій бласти також мають транслокацію за участю гена KMT2A
Змішаний фенотип гострого лейкозу, В/мієлоїдний, БДУ (В/М MPAL)	Гостра лейкемія, що відповідає діагностичним критеріям для віднесення як до В, так і до мієлоїдної лінії, при якій у бластах відсутні генетичні аномалії, пов'язані з BCR-ABL1 або KMT2A
Змішаний фенотип гострого лейкозу, Т/мієлоїдний, БДУ (Т/М MPAL)	Гостра лейкемія, що відповідає діагностичним критеріям для віднесення як до Т, так і до мієлоїдної лінії, при якій у бластах відсутні генетичні аномалії, пов'язані з BCR-ABL1 або KMT2A
Змішаний фенотип гострий лейкоз, В/мієлоїдний, БДУ—рідкісні типи	Гостра лейкемія, що відповідає діагностичним критеріям для віднесення як до В, так і до Т лінії

Інші неоднозначні лейкоемії	Природний кілер-клітинний лімфобластний лейкоз/лімфома
БДУ = без додаткового уточнення. ^a Адаптовано з Véné MC: Біфенотипове, білінейне, неоднозначне або змішане походження: дивні лейкоемії! <i>Haematologica</i> 94 (7): 891-3, 2009.[161] Отримано з сайту <i>Haematologica</i> /гематологічного журналу http://www.haematologica.org .	

Таблиця 4. Критерії визначення походження гострої лейкоемії зі змішаним фенотипом згідно з переглядом 2016 року Класифікації мієлоїдних новоутворень і гострого лейкозу Всесвітньої організації охорони здоров'я^a

Походження	Критерії
Мієлоїдна лінія	Мієлопероксидаза (проточна цитометрія, імуногістохімія або цитохімія); або моноцитарна диференціація (принаймні два з наступного: цитохімія неспецифічної естерази, CD11c, CD14, CD64, лізоцим)
Т лінія	Сильний ^b цитоплазматичний CD3 (з антитілами до епсилон-ланцюга CD3); або поверхневий CD3
В лінія	Сильний ^b CD19 із принаймні одним із таких сильно виражених: CD79a, цитоплазматичний CD22 або CD10; або слабкий CD19 з принаймні двома з таких сильно виражених: CD79a, цитоплазматичний CD22 або CD10
^a Адаптовано з Arber et al.[17]	
^b Сильний визначається як рівний або яскравіший за нормальні В- або Т-клітини у зразку.	

Система класифікації ГЛЗФ включає два види, які визначаються їхньою первинною молекулярною зміною: ГЛЗФ з транслокацією BCR-ABL1 і ГЛЗФ з перебудовою KMT2A. Геномні зміни, характерні для В/мієлоїдного ГЛЗФ БДУ (В/М ГЛЗФ) та Т/мієлоїдного ГЛЗФ БДУ (Т/М ГЛЗФ), описані нижче:

В/М ГЛЗФ.

- Серед 115 випадків ГЛЗФ, стосовно яких був проведений аналіз генома, 35 (30%) випадків були класифіковані як В/М ГЛЗФ. Додатково описано 16 випадків ГЛЗФ (14%) з перебудовами гена KMT2A, 15 з яких мали В/мієлоїдний імунофенотип.
- Приблизно в половині випадків В/М ГЛЗФ відмічалися перебудови ZNF384 із специфічними партнерами по злиттю, включно з TCF3 і EP300. Ці випадки мали профілі експресії генів, які не відрізнялися від випадків В-клітинного ГЛЛ з перебудовами ZNF384.[88]
- Приблизно у двох третинах випадків В/М ГЛЗФ відмічалися зміни у сигнальних шляхах RAS, причому NRAS і RPTN11 були найбільш часто ураженими генами.[88]
- Гени, що кодують епігенетичні регулятори (наприклад, MLLT3, KDM6A, EP300 і CREBBP), мутують приблизно у двох третинах випадків В/М ГЛЗФ.[88]

Т/М ГЛЗФ.

- Серед 115 випадків ГЛЗФ, стосовно яких був проведений аналіз генома, 49 (43%) випадків становили Т/М ГЛЗФ.[88] Геномні особливості випадків Т/М ГЛЗФ мають спільні риси з геномними особливостями раннього пре-Т-клітинного (РПТ) ГЛЛ, що дозволяє припустити, що Т/М ГЛЗФ і РПТ є схожими видами незрілих лейкозів.
- У порівнянні з Т-клітинним ГЛЛ, Т/М ГЛЗФ продемонструвавнижчу частоту змін в основних факторах транскрипції Т-клітинного ГЛЛ (TAL1, TAL2, TLX1, TLX3, LMO1,

LMO2, NKX2-1, NOXA10 і LYL1) (відповідно 63 % і 16 %). [88] Аналогічний нижчий показник також спостерігався для РПТ ГЛЛ.

- Мутації CDKN2A7B і NOTCH1, присутні приблизно у двох третинах випадків Т-клітинного ГЛЛ, були набагато менш поширені у випадках Т/М ГЛЗФ. Навпаки, мутації WT1 зустрічалися приблизно в 40 % випадків Т/М ГЛЗФ, але менш ніж в 10 % випадків Т-клітинного ГЛЛ.[88]
- Мутації сигнальних шляхів RAS і JAK-STAT були поширені у випадках Т/М ГЛЗФ і РПТ ГЛЛ, в той час як сигнальний шлях PI3K частіше зазнає мутацій при Т-клітинному ГЛЛ.[88] Для Т/М ГЛЗФ найбільш часто мутуючим геном був FLT3 (43% випадків). Мутації FLT3, як правило, були взаємовиключними з мутаціями сигнального шляху RAS.
- Гени, що кодують епігенетичні регулятори (наприклад, EZH2 і RNF6), були мutowані приблизно у двох третинах випадків Т/М ГЛЗФ [88].

Поліморфізми генів у метаболічних шляхах лікарських засобів

Повідомлялося, що ряд поліморфізмів генів, залучених до метаболізму хіміотерапевтичних агентів, мають прогностичне значення при ГЛЛ у дітей [163-165].

- **TPMT**

Пацієнти з мутантними фенотипами TPMT (ген, що бере участь у метаболізмі тіопуринів, таких як меркаптопурин), як видається, мають більш сприятливі результати,[166] хоча такі пацієнти також можуть мати підвищений ризик розвитку значних токсичних ефектів, пов'язаних з лікуванням, втому числі мієлосупресії та інфекції.[167,168] Пацієнти з гомозиготністю варіантів TPMT, пов'язаною з низькою ферментативною активністю, переносять лише дуже низькі дози меркаптопурину (приблизно 1,0 % від стандартної дози) і отримують лікування зменшеними дозами меркаптопурину, щоб уникнути надмірної токсичності. Пацієнти, гетерозиготні за цим мутантним геном ферменту, зазвичай переносять меркаптопурин без серйозної токсичності, але їм потрібно більш часте зниження дози через гематологічну токсичність, ніж пацієнтам, гомозиготним за нормальною алелю.[169,170]

- **NUDT15**

Мутації гермінального типу в NUDT15, які знижують або виключають активність цього ферменту, також призводять до зниження толерантності до тіопуринів.[169,171] Варіанти NUDT15 найбільш поширені у пацієнтів Східної Азії та латиноамериканців, і рідко зустрічаються у пацієнтів з європейського та африканського континенту. Пацієнти, гомозиготні за варіантами ризику, переносять лише дуже низькі дози меркаптопурину, в той час як пацієнти, гетерозиготні за алелями ризику, переносять нижчі дози, ніж пацієнти, гомозиготні за алелю дикого типу (в середньому зниження дози становить приблизно 25 %), але між цими двома групами спостерігається широкий збіг у дозах, що переносяться.[169,172]

- **CEP72**

Поліморфізми генів також можуть впливати на експресію білків, які відіграють основну роль у клітинних ефектах протипухлинних препаратів. Наприклад, пацієнти, гомозиготні за поліморфізмом у промоторній області CEP72 (центросомний білок, що бере участь в утворенні мікротрубочок), піддаються підвищеному ризику нейротоксичності вінкристину.[173]

Однонуклеотидні поліморфізми

Повногеномний аналіз поліморфізму виявив специфічні однонуклеотидні поліморфізми, пов'язані з високим відсотком МРХ наприкінці індукції та ризиком рецидиву. Поліморфізми інтерлейкіну-15, а також генів, пов'язаних з метаболізмом етопозиду і метотрексату, були достовірно пов'язані з відповіддю на лікування у двох великих когортах пацієнтів з ГЛЛ, які отримували лікування за протоколами SJCRH і COG.[174]

Поліморфні варіанти, що включають зниження активності переносника фолієвої кислоти і метаболізму метотрексату, були пов'язані з токсичністю і загальним результатом лікування.[175,176] В той час як ці асоціації припускають, що індивідуальні зміни в метаболізмі лікарських засобів можуть вплинути на результат, в декількох дослідженнях робилися спроби скорегувати ці зміни; але невідомо, чи покращить результат індивідуальна модифікація дози на основі цих даних.

Призначення лікування на основі ризику

Загальний огляд

За останні 10-15 років основний прогрес в покращенні прогнозу при ГЛЛ у дітей був досягнутий головним чином завдяки еволюції критеріїв стратифікації ризику і імплементації персоналізованих ризик-адаптованих стратегій лікування. У великих когортних дослідженнях продемонстровано суттєве прогностичне значення від визначення рівня МРХ на етапах лікування.

Діти з ГЛЛ, зазвичай, отримують лікування відповідно до груп ризику, що визначаються як за клінічними, так і за лабораторними ознаками. Інтенсивність лікування, необхідна для повного одужання, істотно різниться в різних підгрупах дітей із встановленим діагнозом ГЛЛ. Призначення лікування на основі оцінки ризику відбувається у дітей з ГЛЛ таким чином, щоб пацієнти зі сприятливими клінічними та біологічними ознаками, які можуть мати дуже хороший результат при терапії стандартної інтенсивності, могли уникнути більш інтенсивного і токсичного лікування, в той час як до пацієнтів з наявними критеріями несприятливого прогнозу застосовується більш інтенсивний і потенційно більш токсичний терапевтичний підхід.[1,2]

Призначення лікування на основі оцінки ризику вимагає наявності прогностичних факторів, які надійно асоційовані із результатом лікування (прогнозом). Різні дослідницькі групи зазвичай використовують власні системи стратифікації за групами ризику, проте в більшості випадків стратифікація проводиться за трьома основними категоріями факторів:

Певні дослідницькі групи ГЛЛ, такі як Група дитячої онкології (COG), використовують більш-менш інтенсивний режим індукції на основі підмножини факторів попереднього лікування, тоді як інші групи проводять подібний режим індукції для усіх пацієнтів.

Фактори, які використовує COG для визначення інтенсивності індукції, включають наступне:

- Імунофенотип.
- Наявність або відсутність екстремедулярного захворювання.
- Попередня обробка стероїдами.
- Наявність або відсутність синдрому Дауна.
- Класифікація груп ризику Національного інституту раку (NCI).

NCI класифікує групи ризику В-ГЛЛ відповідно до віку та кількості лейкоцитів таким чином: [3]

- Стандартний ризик: кількість лейкоцитів менше 50 000/мкл та вік від 1 до 10 років.
- Високий ризик: кількість лейкоцитів 50 000/мкл або більше та/або вік 10 років і старше.

Усі групи дослідження змінюють інтенсивність постіндукційної терапії на основі різноманітних прогностичних факторів, включаючи групу ризику NCI, імунофенотип, визначення ранньої відповіді, а також цитогенетичні та геномні зміни.[4] Виявлення філадельфійської хромосоми (тобто філадельфійської хромосоми-позитивної [Ph+] ALL) призводить до негайних змін у індукційній терапії.[5]

Призначення лікування на основі ризику вимагає наявності прогностичних факторів, які надійно передбачають результат. Для дітей з ГЛЛ низка факторів продемонструвала прогностичну цінність, деякі з яких описані нижче.[6] Фактори, що впливають на прогноз, згруповані в три категорії:

- Характеристики пацієнта та клінічні характеристики захворювання
- Лейкемічні характеристики.
- Реакція на початкове лікування.

Як і в будь-якому обговоренні прогностичних факторів, відносний порядок значущості та взаємозв'язок змінних часто залежать від лікування та вимагають багатфакторного аналізу, щоб визначити, які фактори діють незалежно, як прогностичні змінні. Оскільки прогностичні фактори залежать від лікування, покращення терапії може зменшити або скасувати значення будь-якого з цих передбачуваних прогностичних факторів.

Підмножина прогностичних і клінічних факторів, розглянутих нижче, використовується для початкової стратифікації дітей з ГЛЛ для призначення лікування. (Зверніться до прогностичних груп [ризик] у розділі клінічної оцінки цієї настанови, щоб отримати короткий опис прогностичних груп, які зараз застосовуються в поточних клінічних випробуваннях у Сполучених Штатах.)

(Зверніться до розділу Прогностичні фактори після першого рецидиву у дитини з ГЛЛ цієї настанови, щоб отримати інформацію про важливі прогностичні фактори при рецидиві.)

Прогностичні фактори, які враховуються при ризик-адаптованій стратегії лікування

Характеристики пацієнта і клінічні характеристики захворювання

Характеристики пацієнта та клінічні характеристики захворювання, що впливають на прогноз, включають наступне:

1. Вік на момент встановлення діагнозу.
2. Кількість лейкоцитів при встановленні діагнозу.
3. Ураження центральної нервової системи (ЦНС) на момент встановлення діагнозу.
4. Ураження яєчок на момент діагностики.
5. Синдром Дауна (трисомія 21).
6. Стать

7. Расова та етнічна приналежність.
8. Вага при діагностиці та під час лікування.

Вік на момент встановлення діагнозу

Вік на момент постановки діагнозу має велике прогностичне значення, що відображає різну біологію ВСІ в різних вікових групах.[7]

1. Немовлята (до 1 року).

Немовлята з ГЛЛ мають особливо високий ризик невдачі лікування. Неефективність лікування найчастіше зустрічається у таких групах:

- Немовлята молодше 6 місяців (із ще гіршим прогнозом для дітей віком ≤ 90 днів).[8-12]
- Немовлята з надзвичайно високою кількістю лейкоцитів ($>200\ 000\text{--}300\ 000 \times 10^9/\text{л}$). [9]
- Немовлята зі слабкою відповіддю на профазу преднізону.[9]
- Немовлята з перегрупуванням гена КМТ2А (MLL).[8-11]

***Коментар робочої групи :** станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою преднізон зареєстрований в Україні лише у лікарській формі для ректального застосування, який має показання до застосування у дітей для інтенсивної терапії псевдокрупу (гострий стенозний ларинготрахеїт), крупу, спастичного бронхіту.*

До 80% немовлят з ГЛЛ мають транслокацію 11q23 з численними хромосомними партнерами, що генерує перебудову гена КМТ2А [9,11,13,14]. Найпоширеніша перебудова КМТ2А-AFF1 (t(4;11)(q21; q23)), але спостерігаються перегрупування КМТ2А з багатьма іншими партнерами транслокації.

Частота перебудов гена КМТ2А є надзвичайно високою у дітей молодше 6 місяців; з 6 місяців до 1 року частота реаранжувань гена КМТ2А знижується, але залишається вищою, ніж у дітей старшого віку.[9,15] У чорношкірих немовлят з ГЛЛ ймовірність перебудов гена КМТ2А значно менша, ніж у немовлят європеїдної раси.[15]

Немовлята з лейкемією і перебудовами КМТ2А, як правило, мають ініціальний гіперлейкоцитоз та підвищену частоту ураження ЦНС. Безподійне та ЗВ є низькими, з 5-річними показниками БПВ і ЗВ лише від 35 % до 40 % для немовлят з ГЛЛ з перебудовами КМТ2А.[9–11] Порівняння ландшафту соматичних мутацій у немовлят і більш старших дітей з ГЛЛ з перебудовами КМТ2А виявило значні відмінності між двома групами, що вказує на відмінність біологічні моделі поведінки ГЛЛ з перебудовами КМТ2А у різних вікових групах, що може пояснювати значно гірший прогноз даного типу ГЛЛ у немовлят.[16,17]

Бласти у немовлят з перебудовами КМТ2А часто є CD10-негативними і експресують високі рівні FLT3.[9,10,14,18] І навпаки, у немовлят з лейкозними клітинами, що демонструють конфігурацію гена КМТ2А зародкового типу, часто присутній CD10-позитивний пре-B-клітинний імунофенотип. У цих немовлят результат значно кращий, ніж у немовлят з ГЛЛ з перебудовами гена КМТ2А.[9,10,14,19]

(Для отримання додаткової інформації щодо немовлят з ГЛЛ див. підрозділ «ГЛЛ у немовлят» у розділі «Постіндукційне лікування для специфічних підгруп ГЛЛ» цієї настанови.)

2. Діти молодшого віку (від 1 до <10 років).

Діти молодшого віку (від 1 до 10 років) мають кращий показник БРВ, ніж діти старшого віку, підлітки і немовлята.[3,7,20–22] Покращення прогнозу у дітей молодшого віку, принаймні, частково пояснюється більш частою наявністю сприятливих цитогенетичних особливостей лейкемічних бластів, у тому числі гіпердиплоїдії з числом хромосом від 51 до 65 та/або сприятливих трисомій, або злиттям ETV6-RUNX1 (t(12;21)(p13;q22), також відомою як транслокація TEL-AML1). [7,23,24]

3. Підлітки старше 10 років

В цілому, пацієнти віком 10 років та старше мають гірший прогноз ніж пацієнти від 1 до 10 років. Проте результати лікування у дітей старшого віку, особливо підлітків, за останній час значно покращилися.[25–27] П'ятирічне виживання для підлітків віком від 15 до 19 років збільшилася з 36 % (1975–1984) до 72 % (2003–2009).[28–30]

Численні ретроспективні дослідження продемонстрували, що підлітки у віці від 16 до 21 року мають кращі результати при лікуванні за педіатричними протоколами у порівнянні з дорослими протоколами.[31–33] (Додаткову інформацію про підлітків з ГЛЛ див. у розділі «Постіндукційне лікування для специфічних підгруп ГЛЛ» цього звіту.)

Кількість лейкоцитів при діагностиці

Рівень лейкоцитів 50 000/мкл., зазвичай, використовується в якості межі, яка визначає пацієнтів із кращим або гіршим прогнозом,[3] хоча взаємозв'язок між рівнем лейкоцитів і прогнозом є безперервною, а не ступінчастою функцією. Пацієнти з В-клітинним ГЛЛ і високим рівнем лейкоцитів при встановленні діагнозу мають підвищений ризик невдалого лікування у порівнянні з пацієнтами з низьким ініціальним рівнем лейкоцитів.[34]

Медіана рівня лейкоцитів при встановленні діагнозу набагато вище для Т-клітинного ГЛЛ (>50 000/мкл), ніж для В-клітинного ГЛЛ (<10 000/мкл), при цьому для Т-клітинного ГЛЛ немає чіткої залежності прогнозу від рівня лейкоцитів на момент встановлення діагнозу.[34–42]

Ступінь ураження ЦНС при встановленні діагнозу

Наявність або відсутність лейкемічного ураження ЦНС при встановленні діагнозу має прогностичне значення. Пацієнти, яким була проведена нетравматична діагностична люмбальна пункція, можуть бути віднесені до однієї з наступних трьох категорій залежно від кількості лейкоцитів/мкл та наявності або відсутності бластів при дослідженні на цитоспіні:

- **ЦНС-1:** спинномозкова рідина (СМР), цитоспін-негативна на бласти, незалежно від кількості лейкоцитів.
- **ЦНС-2:** СМР містить менше ніж 5 лейкоцитів/мкл і цитоспін-позитивна на бласти.
- **ЦНС-3 (ураження ЦНС):** СМР містить 5 або більше лейкоцитів/мкл і цитоспін-позитивна на бласти.

Діти з ГЛЛ, у яких на момент встановлення діагнозу наявне лейкемічне ураження ЦНС (ЦНС-3 статус), мають вищий ризик неуспішного лікування (як в межах ЦНС, так і

системно), ніж пацієнти, які стратифікуються до групи ЦНС-1 або ЦНС-2.[43,44] У деяких дослідженнях повідомлялося про підвищений ризик рецидиву захворювання ЦНС та/або нижчий показник БПВ у пацієнтів з ЦНС-2 у порівнянні з пацієнтами з ЦНС-1 статусом,[45,46] у той час, як в інших дослідженнях це не було продемонстровано.[43,47–49]

Травматична люмбальна пункція (≥ 10 еритроцитів/мкл) із наявними бластами також була пов'язана з підвищеним ризиком ЦНС-рецидиву та гіршим загальним результатом лікування у деяких дослідженнях,[43,48,50] проте це не було продемонстровано в інших.[46,47,51] Пацієнти з ініціальним ЦНС-2, ЦНС-3 статусом або травматичною люмбальною пункцією мають вищу частоту інших несприятливих прогностичних характеристик, ніж пацієнти з ЦНС-1 статусом, в тому числі вищий ініціальний рівень лейкоцитів, старший вік при встановленні діагнозу, підвищену частоту Т-клітинного фенотипу ГЛЛ та перебудови гена КМТ2А.[43,47,48]

Більшість груп клінічних досліджень використовують для лікування пацієнтів із ЦНС-2 статусом та травматичною люмбальною пункцією більш інтенсивні режими терапії, в першу чергу додаткові дози інтратекальної терапії під час індукції.[43,52,53]; [47] [Рівень доказовості: 2А]; [54] [Рівень доказовості: 1ііА]

Щоб визначити, чи слід лікувати пацієнта з травматичною люмбальною пункцією (з бластами) як пацієнта з ЦНС-3 статусом, COG використовує алгоритм, що зв'язує рівні лейкоцитів і еритроцитів в спинномозковій рідині та периферичній крові.[55]

Ступінь ураження яєчок при встановленні діагнозу

Лейкемічне ураження яєчок на момент встановлення діагнозу зустрічається приблизно у 2 % хлопчиків,[56,57] при тому його частота вище у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ, ніж у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ.[57]

У ранніх дослідженнях з лікування ГЛЛ ураження яєчок при встановленні діагнозу вважалося несприятливим прогностичним фактором. Проте, завдяки застосуванню більш агресивної індукційної терапії, в більшості випадків вдається нівелювати несприятливий прогностичний вплив ініціального ураження яєчок.[56,57] Наприклад, Європейська організація з дослідження та лікування раку (EORTC [EORTC-58881]) повідомляла про відсутність несприятливого прогностичного значення при вираженому ураженні яєчок на момент встановлення діагнозу.[57]

Роль променевої терапії при ураженні яєчок досліджена не повною мірою. Дослідження, проведене дитячою дослідницькою лікарнею Святого Юди (SJCRH), демонструє, що агресивна традиційна хіміотерапії без опромінення дозволяє не проводити променевої терапії.[56] COG також прийняла цю стратегію для хлопчиків з ураженням яєчок, якщо таке регресує до кінця індукційної терапії. COG вважає, що пацієнти з ураженням яєчок відносяться до групи високого ризику, незалежно від інших критеріїв, але більшість інших груп клінічних досліджень у Сполучених Штатах і Європі не вважають захворювання яєчок критерієм високого ризику.

Синдром Дауна (трисомія 21)

Результати лікування дітей з ГЛЛ та синдромом Дауна часто повідомлялися як такі, що дещо поступаються результатам у дітей, які не мають синдрому Дауна,[58-62], хоча за деякими дослідженнями, пацієнти з синдромом Дауна мають такі ж результати лікування, що і пацієнти без цього синдрому.[63,64] Нижчий показник БПВ і ЗВ у дітей з синдромом

Дауна пов'язаний зі збільшенням частоти смертності при трансплантації, а також з вищою неефективністю індукції та рецидивами.[58–61, 65, 66] Гірший результат антилейкемічної терапії може бути пов'язаний, зокрема, зі зниженням розповсюдженості сприятливих біологічних характеристик, таких як ETV6-RUNX1 або гіпердиплоїдія (51–65 хромосом) з трисоміями хромосом 4 і 10 у пацієнтів з ГЛЛ та синдромом Дауна.[65,66]

- У великому ретроспективному дослідженні, яке включало 653 пацієнтів з синдромом Дауна та ГЛЛ, пацієнти з синдромом Дауна мали нижчий показник ПВ (97 % і 99 %, $P < 0,001$), вищу загальну частоту рецидивів (26 % і 15 %, $P < 0,001$) та вищу смертність при трансплантації (7 % і < 1 %, $P < 0,001$) порівняно з пацієнтами без синдрому Дауна.[66] Серед пацієнтів з синдромом Дауна - вік молодше 6 років, кількість лейкоцитів менше 10 000/мкл та наявність злиття генів ETV6-RUNX1 (що спостерігається у 8 % пацієнтів) були незалежними предикторами кращого БПВ.
- У звіті COG серед пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ, у яких були відсутні перебудови KMT2A, BCR-ABL1, ETV6-RUNX1 та гіпердиплоїдія з трисоміями хромосом 4 і 10, показники БПВ і ЗВ були однаковими у дітей з синдромом Дауна і без нього.[65]
- Деякі геномні аномалії, такі як делеції IKZF1, аберації CRLF2 і мутації JAK, частіше спостерігаються у дітей з ГЛЛ та синдромом Дауна, ніж у дітей без цього синдрому.[67–71] Дослідження дітей з ГЛЛ та синдромом Дауна припускають, що наявність делецій IKZF1 (але не аберацій CRLF2 або мутацій JAK) пов'язана з гіршим прогнозом.[66,71,72]

Стать

У деяких дослідженнях прогноз для дівчаток з ГЛЛ є трохи кращим, ніж для хлопчиків з ГЛЛ.[73–75] Однією з причин кращого прогнозу для дівчаток є виникнення рецидивів при ураженні яєчок у хлопчиків, але у хлопчиків також є підвищений ризику рецидиву ураження кісткового мозку та ЦНС-рецидивів з причин, які не зовсім зрозумілі.[73–75] У той час, як у деяких звітах результати лікування хлопчиків описуються, як близькі до результатів лікування дівчаток,[22,52,76] досвід більших за розміром клінічних досліджень та місцеві дані, як і раніше демонструють дещо нижчі показники виживаності для хлопчиків.[21,28,29,77]

Расова та етнічна приналежність

За останні кілька десятиліть у Сполучених Штатах рівень виживаності чорношкірих та дітей латиноамериканського походження з ГЛЛ був дещо нижчим, ніж рівень білошкірих дітей з ГЛЛ.[78-81]

Наступні фактори, пов'язані з расовою та етнічною приналежністю, впливають на виживання:

- ГЛЛ підтип. Причина кращих результатів лікування у білих дітей та дітей азіатського походження, (ніж у чорношкірих та латиноамериканських дітей), принаймні, частково пояснюється різним спектром ГЛЛ підтипів. Наприклад, чорношкірі діти мають більш високу відносну захворюваність на Т-ГЛЛ і нижчі показники сприятливих генетичних підтипів В-ГЛЛ.
- Прихильність до лікування. Відмінності в результатах також можуть бути пов'язані з прихильністю до лікування, як проілюстровано дослідженнями прихильності до перорального прийому меркаптопурина (6-МП) у підтримуючій терапії. У першому звіті дослідження спостерігався підвищений ризик рецидиву у дітей латиноамериканського походження порівняно з білошкірими дітьми неіспаномовного походження, залежно від рівня прихильності, навіть з поправкою на інші відомі змінні. Однак, навіть при рівнях прихильності 90% або більше, іспаномовні діти продовжували

демонструвати підвищені показники рецидивів.[82] У другому звіті дослідження було показано, що рівень прихильності до лікування був значно нижчим у пацієнтів азіатського та афроамериканського походження, ніж у білих пацієнтів неіспаномовного походження. Більший відсоток пацієнтів у цих етнічних групах мав рівень прихильності менше ніж 90%, що було пов'язано з підвищенням ризику рецидиву у 3,9 раза [83].

Геномні варіації, пов'язані з походженням. Геномні варіації, пов'язані з походженням, також можуть сприяти расовим та етнічним відмінностям, як у захворюваності, так і в результатах лікування ГЛЛ.[84] Наприклад, різна присутність специфічних поліморфізмів хазяїна в різних расових і етнічних групах може сприяти розбіжностям результатів, як ілюструє поява одонуклеотидних поліморфізмів у гені ARID5B, які частіше зустрічаються серед латиноамериканських пацієнтів і пов'язані як із сприйнятливістю до ГЛЛ, так і з небезпекою рецидиву.[85]

Маса тіла при діагностиці та під час лікування

Дослідження впливу ожиріння на лікування ГЛЛ дали різні результати. У більшості цих досліджень ожиріння визначається як вага, що перевищує 95-й перцентиль для віку та зросту.

- Три дослідження не продемонстрували незалежного впливу ожиріння на БПВ.[86][Рівень доказовості: 2Di]; [87,88][Рівень доказовості: 3iiDi]
- Два дослідження показали, що ожиріння є незалежним прогностичним фактором лише у пацієнтів старше 10 років або у пацієнтів із захворюванням середнього або високого ризику.[89,90][Рівень доказовості: 3iiDi]COG повідомила про вплив ожиріння на результати у 2008 дітей, 14% з яких страждали ожирінням, які були включені до дослідження ГЛЛ високого ризику (CCG-1961 [NCT00002812]).[91][Рівень доказовості: 2Di] Було встановлено, що ожиріння є незалежною змінною для гіршого результату порівняно з пацієнтами без ожиріння (5-річний показник БПВ, 64% проти 74%; P = 0,002). Однак, у пацієнтів з ожирінням на момент встановлення діагнозу, які потім втратили вагу під час періоду попереднього лікування, результати лікування були подібні до пацієнтів із нормальною вагою на момент встановлення діагнозу
- У ретроспективному дослідженні пацієнтів, які проходили лікування в одному закладі, ожиріння на момент встановлення діагнозу було пов'язане з підвищеним ризиком наявності мінімальної залишкової хвороби (MRD) наприкінці індукції та нижчої БПВ.[92][Рівень доказовості: 3iiDi]
- В іншому ретроспективному дослідженні 373 пацієнтів, які отримували лікування в одному закладі, індекс маси тіла (ІМТ) на момент встановлення діагнозу не був пов'язаний із МРХна 19 і 46 дні, сукупною частотою рецидивів або БПВ. ЗВ була нижчою у пацієнтів із високим ІМТ, головним чином через смертність, пов'язану з лікуванням, і неповноцінне відновлення після рецидиву.[93][Рівень доказовості: 3iiA]

У дослідженні 762 педіатричних пацієнтів з ГЛЛ (віком від 2 до 17 років) Голландська група дитячої онкології виявила, що ті, хто мав недостатню вагу на момент встановлення діагнозу (8% населення), мали майже вдвічі вищий ризик рецидиву порівняно з пацієнтами, у яких не було дефіциту ваги (після поправки на групу ризику та вік), хоча це не призвело до різниці в БПВ або ЗВ. Пацієнти зі зниженням ІМТ протягом перших 32 тижнів лікування мали таку ж частоту рецидивів, як і інші пацієнти, але мали значно гіршу ЗВ, насамперед через нижчі показники відновлення після рецидиву.[94]

Лейкемічні характеристики

Характеристики лейкозних клітин, що впливають на прогноз, включають:

1. Імунофенотип.

2. Цитогенетичні/геномні зміни.

Імунофенотип

У переглянутій в 2016 році класифікації мієлоїдних новоутворень і гострих лейкемій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ГЛЛ класифікуються або як В-лімфобластна лейкемія, або як Т-лімфобластна лейкемія, з подальшою підкласифікацією на основі молекулярних характеристик.[95,96] (Для отримання додаткової інформації див. розділ «Діагностика» цього документу.)

Як В-, так і Т-лімфобластна лейкемія може коекспресувати мієлоїдні антигени. Ці випадки необхідно відрізнити від лейкемії зі змішаним фенотипом.

В- ГЛЛ (В-лімфобластна лейкемія за ВООЗ)

До 2008 року ВООЗ класифікувала В-лімфобластну лейкемію як В-клітинну гостру лімфобластну лейкемію з клітин-попередників, і ця термінологія досі часто використовується в літературі з приводу дитячого ГЛЛ, щоб відрізнити його від ГЛЛ зі зрілих В-клітин. ГЛЛ зі зрілих В-клітин наразі називається лейкемією Беркітта і вимагає іншого лікування, ніж В-клітинний ГЛЛ (В-клітинний ГЛЛ з клітин-попередників).

В-клітинна ГЛЛ, визначається експресією CD19, HLA-DR, цитоплазматичного CD79a та інших антигенів, асоційованих з В-клітинами, і становить від 80 % до 85 % ГЛЛ у дітей. Приблизно у 90 % випадків В-клітинної ГЛЛ наявна експресія поверхневого антигену CD10 (раніше відомого як загальний антиген ГЛЛ [common ALL]). Відсутність експресії CD10, зазвичай, пов'язана з перебудовами гена KMT2A, зокрема t(4;11)(q21;q23), і несприятливим прогнозом. [9,97] Неясно, чи CD10 має незалежне прогностичне значення за відсутності перебудови гена KMT2A.[98]

Основними імунофенотипними підтипами В-клітинної ГЛЛ є:

Загальний В-клітинний ГЛЛ (CD10 позитивний та без поверхневого або цитоплазматичного імуноглобуліну [Ig]).

Приблизно три чверті пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ мають загальний імунофенотип В-клітин-попередників і найкращий прогноз. У пацієнтів зі сприятливими цитогенетичними аномаліями майже завжди виявляється загальний імунофенотип В-клітин-попередників.

Про-В-клітинний ГЛЛ (CD10 негативний і без поверхневого або цитоплазматичного Ig).

Приблизно 5 % пацієнтів мають імунофенотип про-В. Про-В є найпоширенішим імунофенотипом, що спостерігається у немовлят і часто пов'язаний з перебудовою гена KMT2A.

Пре-В-клітинний ГЛЛ (наявність цитоплазматичного Ig). Лейкозні клітини пацієнтів з пре-В-клітинним ГЛЛ містять цитоплазматичний Ig, і 25 % пацієнтів з пре-В-клітинним ГЛЛ мають транслокацію t(1;19)(q21;p13) зі злиттям TCF3-PBX1 (раніше відомим як E2A-PBX1).[99,100]

Приблизно у 3 % пацієнтів спостерігається перехідний пре-В-клітинний ГЛЛ з експресією важкого ланцюга поверхневого Ig без експресії легкого ланцюга, з участю гена MYC або морфологією L3. Пацієнти з цим фенотипом добре відповідають на терапію, що використовується для В-клітинного ГЛЛ.[101]

ГЛЛ зі зрілих В-клітин (лімфома Беркітта/лейкемія).

Приблизно у 2 % пацієнтів спостерігається ГЛЛ зі зрілих В-клітин (поверхнева експресія Ig, як правило, з морфологією L3 за франко-американо-британськими критеріями і

транслокацією 8q24, що включає ген *MYC*), також названий лейкозом Беркітта. Лікування ГЛЛ зі зрілих В-клітин засноване на терапії неходжкінської лімфоми і повністю відрізняється від лікування В-клітинного ГЛЛ. У рідкісних випадках ГЛЛ зі зрілих В-клітин, які не мають поверхневого Ig, але мають морфологію L3 з транслокаціями гена *MYC*, теж слід лікувати як ГЛЛ зі зрілих В-клітин.[101] (Додаткову інформацію про лікування дітей з ГЛЛ зі зрілих В-клітин та лімфоною/лейкозом Беркітта див. у звіті PDQ щодо лікування неходжкінської лімфоми у дітей.)

Повідомлялося про невелику кількість випадків лейкемій з транслокацією *IG-MYC* з імунофенотипом В-клітин-попередників (наприклад, відсутність експресії CD20 і експресії поверхневого Ig).[102] Ці випадки спостерігались, як у дітей, так і у дорослих. Як і лімфома/лейкемія Беркітта, вони переважали серед пацієнтів чоловічої статі, і більшість пацієнтів мали морфологію L3. У цих випадках були відсутні мутації в генах, які зазвичай спостерігаються при лімфомі Беркітта (наприклад, *ID3*, *CCND3* або *MYC*), тоді як мутації в генах *RAS* (часто спостерігаються при В-клітинному ГЛЛ) часто були наявними. Клінічне значення лейкемій з транслокацією *IG-MYC* з фенотипом В-клітин-попередників і молекулярними характеристиками вимагає подальшого вивчення.

Т-клітинна ГЛЛ

Т-клітинна ГЛЛ визначається експресією антигенів, асоційованих з Т-клітинами (цитоплазматичний CD3 з CD7 та CD2 або CD5), на лейкемічних бластах. Т-клітинна ГЛЛ часто асоціюється з цілою низкою клінічних ознак, включаючи наступні:[20,36,76]

- Чоловіча стать.
- Старший вік.
- Лейкоцитоз.
- Пухлина середостіння.

На відміну від попередніх років, на теперішній час, при відповідній інтенсивній терапії діти з Т-клітинним ГЛЛ наразі мають результати лікування, що наближаються до результату у дітей з В-клітинним ГЛЛ.[20,36,39,40,76,103]

Для пацієнтів з Т-клітинною ГЛЛ визначено кілька загальноприйнятих прогностичних факторів. Існують суперечливі дані щодо прогностичного значення ініціального рівня лейкоцитів при Т-клітинному ГЛЛ.[35–42,104] Наявність або відсутність медіастінальної пухлини на момент встановлення діагнозу не має прогностичного значення. У пацієнтів з медіастінальною пухлиною показник регресії пухлини не має прогностичного значення.[105]

Рання пре-Т-клітинна (РПТ) ГЛЛ

РПТ ГЛЛ, окрема підмножина дитячих Т-клітинних ГЛЛ, яка спочатку була визначена шляхом виявлення випадків Т-клітинного ГЛЛ з профілями експресії генів, тісно пов'язаними з профілями експресії нормальних ранніх попередників Т-клітин.[106] Підмножина випадків Т-клітинних ГЛЛ, виявлених в таких дослідженнях, склала 13 % від усіх випадків, і вони характеризувалися особливим імунофенотипом (негативність CD1a і CD8, зі слабкою експресією CD5 і коекспресією стовбурових клітин або маркерів мієлоїдної лінії).

Перші публікації, що описували РПТ ГЛЛ, припускали, що ця підгрупа пацієнтів має гірший прогноз, ніж у інших пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ.[106–108] Крім того, деякі дослідження вказували, що ці пацієнти мають повільнішу ранню відповідь і вищу частоту неефективної індукції, ніж інші пацієнти із Т-клітинним ГЛЛ.[42] У інших дослідженнях спостерігався кращий результат у пацієнтів з РПТ ГЛЛ, в тому числі в одному дослідженні, проведеному Британською Радою з досліджень в галузі медицини, яке продемонструвало,

що підгрупа пацієнтів з РТП ГЛЛ мала незначно нижчий показник 5-річної БПВ у порівнянні з пацієнтами без РТП ГЛЛ (відповідно 76 % і 84 %).[109] Аналогічним чином, у дослідженні COG AALL0434 [NCT00408005] статус ТРП ГЛЛ не мав статистично значущого впливу на БПВ (відношення ризиків 0,99; 95 % ДІ: 0,59–1,67; P = 0,981) у багатофакторному аналізі.[110,111] Необхідно провести подальше дослідження в додаткових когортах пацієнтів, щоб остаточно встановити прогностичне значення раннього Т-клітинного попередника фенотипу ГЛЛ, але більшість груп лікування ГЛЛ не змінюють схеми лікування пацієнта залежно від наявності статусу раннього Т-клітинного попередника ГЛЛ.

Коекспресія мієлоїдного/их антигена/ів

До третини усіх пацієнтів з ГЛЛ мають лейкомічні клітини, які коекспресують мієлоїдні поверхневі антигени. Судячи з усього, експресія мієлоїдного антигену пов'язана зі специфічними підгрупами ГЛЛ, зокрема з перебудовами KMT2A, ETV6-RUNX1 і BCR-ABL1.[112–114] Пацієнти з В-клітинними ГЛЛ, які мають перебудови генів ZNF384 також, зазвичай, демонструють експресію мієлоїдного антигену.[115,116] Експресія мієлоїдного поверхневого антигену не має незалежного несприятливого прогностичного значення.[112,113]

Цитогенетичні/геномні зміни

(Інформація про цитогенетику/геноміку В-клітинного та Т-клітинного ГЛЛ, а також про поліморфізми генів у шляхах метаболізму лікарських засобів наведена у розділі «Цитогенетика/геноміка дитячого ГЛЛ» цієї настанови).

Відповідь на індукційну терапію

Швидкість, з якою руйнуються лейкозні клітини від моменту початку лікування, та рівень залишкової хвороби наприкінці індукції пов'язані з довгостроковим прогнозом. Оскільки відповідь на лікування залежить від чутливості лейкомічних клітин до лікарського засобу, фармакодинаміки та фармакогеноміки пацієнта,[117] рання відповідь має велике прогностичне значення. Використовуються різні способи оцінки лікування лейкемії, у тому числі:

1. Визначення МРХ.
2. Відповідь з боку кісткового мозку на 7-й і 14-й день.
3. Відповідь з боку периферичної крові на стероїдну профазу.
4. Відповідь з боку периферичної крові на багатокомпонентну індукційну терапію.
5. МРХ периферичної крові до закінчення індукції (8-й, 15-й день).
6. Стійкий лейкоз наприкінці індукції (неефективність індукції).

Визначення МРХ

Морфологічна оцінка залишкової лейкемії в крові або кістковому мозку часто утруднена і має відносно низьку чутливість. Традиційно для визначення статусу ремісії використовували порогове значення >5 % бластів у кістковому мозку (виявлених методом світлової мікроскопії). Це відповідає співвідношенню 1 злаякісна клітина на 20. Для виявлення нижчих рівнів лейкозних клітин в крові або кістковому мозку потрібні спеціальні методи; які включають полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), що визначає унікальні перебудови генів рецепторів Ig/Т-клітин і транскрипти злиття, які виникають в результаті хромосомних транслокацій, або мультипараметрову проточну цитометрію, яка виявляє клітини із лейкоз-специфічним імунофенотипом. За допомогою цих методів можливе виявлення всього лише 1 лейкозної клітини на 100 000 нормальних клітин, а також можна

рутинно виявляти МРХ на рівні 1 на 10 000 клітин.[118] Нові методи, що включають високопродуктивне секвенування (ВПС) перебудов генів рецепторів Ig/T-клітин, можуть підвищити чутливість виявлення МРХ до 1 на 1 мільйон клітин (10^{-6} або 0,001 %).[119]

Численні дослідження продемонстрували, що МРХ наприкінці індукції є важливим незалежним предиктором результату лікування у дітей і підлітків з В-клітинною ГЛЛ.[120-122] МРХ визначає прогноз в окремих підгрупах пацієнтів, визначених за віком, початковою кількістю лейкоцитів і цитогенетичними аномаліями.[123] Загалом пацієнти з вищими рівнями МРХ наприкінці індукції мають гірший прогноз, ніж пацієнти з нижчими або невизначальними рівнями.[118,120–122] Проте, абсолютний ризик рецидиву, пов'язаний з рівнями МРХ, варіюється залежно від генетичного підтипу. Наприклад, за будь-якого рівня позитивної МРХ наприкінці індукції пацієнти зі сприятливими цитогенетичними аномаліями, наприклад, ETV6-RUNX1 або високою гіпердиплоїдією, мають відносно низький абсолютний ризик розвитку рецидиву, у порівнянні із іншими пацієнтами, а у пацієнтів з несприятливими цитогенетичним аномаліями високого ризику абсолютний ризик розвитку рецидиву вищий, ніж у інших пацієнтів.[124] Це спостереження може мати важливе значення для використання МРХ у розробці моделей стратифікації ризиків.

Рівень МЗХ наприкінці індукції використовується майже усіма групами, як критерій, що визначає інтенсивність постіндукційного лікування; пацієнтам, у яких виявлено вищий рівень МРХ (зазвичай від 0,01% до 0,1 %), призначається більш інтенсивна подальша терапія.[118,121,125]; [126] [Рівень доказовості: 2A]

У дослідженні 619 дітей з ГЛЛ порівнювали прогностичне значення МЗХ визначеної за допомогою проточної цитометрії та за допомогою більш чутливого методу - високопродуктивного секвенування. Використовуючи пороговий рівень МЗХ наприкінці індукції 0,01 %, ВПС ідентифікувало приблизно на 30 % більше випадків як позитивних (>0,01 %). Пацієнти, ідентифіковані, як позитивні за допомогою ВПС, але як негативні за допомогою проточної цитометрії, мали проміжний прогноз порівняно з пацієнтами, класифікованими, як позитивні або негативні за допомогою обох методів. Пацієнти, які відповідають критеріям ГЛЛ стандартного ризику з невиявленою МЗХ за допомогою ВПС, мали особливо хороший прогноз (5-річний показник БПВ 98,1 %).[119]

Рівні МРХ, наявні через 10–12 тижнів після початку лікування (кінець консолідаційної терапії), також виявилися прогностично важливими; пацієнти з високим рівнем МЗХ у цей момент часу мають значно нижчий показник БПВ порівняно з іншими пацієнтами.[122,123,127]

- **В-клітинна ГЛЛ.** У пацієнтів з В-клітинною ГЛЛ визначення МЗХ, проведене в двох часових точках (кінець індукційної терапії та кінець консолідаційної терапії), дозволяє визначити наступні три прогностично різні підгрупи пацієнтів:[123]

1. Низький рівень МЗХ або негативна МЗХ наприкінці індукційної терапії: найкращий прогноз.
2. Високий рівень МЗХ наприкінці індукційної терапії, але низький рівень або відсутність МЗХ наприкінці консолідаційної терапії: проміжний прогноз
3. Високий рівень МЗХ наприкінці консолідаційної терапії (12-й тиждень терапії): найгірший прогноз.[127]

- **Т-клітинна ГЛЛ.** Існує менша кількість досліджень, що документують прогностичне значення МЗХ у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ. Дослідницька група із вивчення гострого лімфобластного лейкозу Сполученого Королівства (UKALL) повідомляла, що пацієнти з Т-клітинною ГЛЛ з негативною МЗХ наприкінці індукції мали відмінні результати, в той час, як пацієнти з дуже високим рівнем МЗХ (>5%) наприкінці індукції мали несприятливий прогноз; проте для всіх інших пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ зв'язку між рівнем МЗХ наприкінці індукції та ризиком рецидиву виявлено не було.[124] Консорціум інституту онкології Dana-Farber також повідомляв, що пацієнти з Т-клітинною ГЛЛ та дуже низьким рівнем МЗХ наприкінці індукції (<10⁻⁴) мали дуже сприятливий прогноз.[42]

Інше дослідження також продемонструвало, що МЗХ у більш пізній момент часу може мати більше прогностичне значення при Т-клітинному ГЛЛ.[128] У дослідженні, проведеному Італійською асоціацією гематології та онкології у дітей (AIEOP) ALL-BFM-2000 (NCT00430118), статус МЗХ на 78-й день (12-й тиждень) був найважливішим предиктором рецидиву у пацієнтів з Т-клітинною ГЛЛ.[128] Пацієнти з виявленою МЗХ наприкінці індукції, з відсутньою МЗХ на 78-й день, як правило, мали сприятливий прогноз, аналогічний прогнозу у пацієнтів, які досягли відсутності МЗХ в більш ранній момент часу наприкінці індукції.[128]

Визначення МЗХ у поєднанні з іншими критеріями також використовувалося для виявлення підгруп пацієнтів з вкрай низьким ризиком рецидиву. COG повідомляла про дуже сприятливий прогноз (5-річна БПВ 97±1 %) для пацієнтів з фенотипом В-клітин-попередників, стандартним ризиком за критеріями NCI виходячи зі співвідношення вік/ініціальний рівень лейкоцитів, ЦНС-1 статусом та сприятливими цитогенетичними аномаліями (висока гіпердиплоїдія зі сприятливими трисоміями або реаранжуванням генів ETV6-RUNX1), рівень МЗХ у яких становив менше 0,01 % на 8-й день (в периферичній крові) та наприкінці індукції (в кістковому мозку).[121] Відмінні результати у пацієнтів з низьким рівнем МЗХ наприкінці індукції зберігалися протягом більше 10 років з моменту встановлення діагнозу.[129]

Було продемонстровано, що модифікація терапії на основі визначення МЗХ покращує результат.

Дослідження UKALL2003 (NCT00222612) продемонструвало, що скорочення терапії (тобто один, а не два курси відстроченої інтенсифікації) не мало негативного впливу на результат у пацієнтів без факторів високого ризику зі сприятливим рівнем МЗХ наприкінці індукції.[21] [Рівень доказовості: 1 ііDіі] Рандомізоване контрольоване дослідження UKALL2003 також продемонструвало покращення БПВ у пацієнтів зі стандартним і проміжним ризиком, які отримували інтенсифіковану терапію, якщо МЗХ наприкінці індукції перевищувала 0,01 % (5-річна БПВ 89,6 % для посиленої терапії у порівнянні з 82,8 % для стандартної терапії).[130]

У нідерландському дослідженні AAL10 пацієнти були розподілені на наступні три групи ризику залежно від МРХ після першого місяця лікування і після другого циклу хіміотерапії:[130] [Рівень доказовості: 2А]

- Стандартний ризик (низький рівень МЗХ після першого місяця лікування).
- Помірний ризик (високий рівень МЗХ після першого місяця лікування, низький рівень МРХ після другого циклу хіміотерапії).

- Високий ризик (високий рівень МЗХ після другого курсу хіміотерапії).

У порівнянні з попередніми дослідженнями, проведеними тією ж групою, терапія була менш інтенсивною у пацієнтів стандартного ризику, але більш інтенсифікованою для пацієнтів помірного і високого ризику. Загальний 5-річний показники БПВ (87 %) і ЗВ (92 %) були вищими, ніж у попередніх дослідженнях.

Відповідь кісткового мозку на 7-й та 14-й дні

Пацієнти, у яких спостерігається швидкий кліренс лейкемічних клітин у кістковому мозку до менш ніж 5% протягом 7 або 14 днів після початку багатокомпонентної хіміотерапії, мають більш сприятливий прогноз, ніж пацієнти, у яких спостерігається повільніший кліренс лейкозних клітин з кісткового мозку.[132] Визначення рівня МЗХ наприкінці індукційної терапії фактично замінило собою морфологічні оцінки на 7-й і 14-й день в якості прогностичного показника відповіді на терапію, оскільки останні втрачають своє прогностичне значення в багатовимірному аналізі, щойно до нього включають рівень МЗХ.[121,133]

Відповідь з боку периферичної крові на стероїдну профазу

Пацієнти зі зниженням кількості бластів у периферичній крові до менш ніж 1000/мкл після 7-денної індукційної профазу з преднізоном і однією дозою інтратекального метотрексату (гарна відповідь на преднізон) мають більш сприятливий прогноз, ніж пацієнти, у яких кількість бластів у периферичній крові залишається вище 1000/мкл (слабка відповідь на преднізон).[20] Погана відповідь на преднізон спостерігається менш ніж у 10 % пацієнтів.[20,134] Стратифікація на групи ризику, що використовується дослідницькою групою клінічних досліджень Берлін-Франкфурт-Мюнстер (BFM), частково враховує ранню відповідь на 7-денну преднізонову профазу (що проводиться безпосередньо перед початком багатокомпонентної індукційної терапії).

Відповідь з боку периферичної крові на багатокомпонентну індукційну терапію

Пацієнти з персистуючими лейкемічними клітинами в периферичній крові через 7–10 днів після початку багатокомпонентної хіміотерапії мають підвищений ризик рецидиву порівняно з пацієнтами з відсутністю бластів в периферичній крові протягом 1 тижня після початку терапії.[135] Було встановлено, що швидкість кліренсу бластів периферичної крові має прогностичне значення як для Т-клітинного, так і В-клітинного ГЛЛ.[135]

MRX в периферичній крові протягом індукційної терапії (8-й, 15-й день)

Рівень MRX в периферичній крові, визначений через 1 тиждень від початку багатокомпонентної індукційної хіміотерапії, також використовується в якості раннього прогностичного фактору.

- У дослідженні SOG, в якому брали участь майже 2000 дітей з ГЛЛ, наявність MRX в периферичній крові на 8-й день була пов'язана з несприятливим прогнозом; підвищення рівня MRX на терапії асоціювалось із відповідним погіршенням прогнозу.[121]
- У багатофакторному аналізі рівень MRX наприкінці індукційної терапії був найбільш значущим прогностичним фактором, але і рівень MRX периферичної крові на 8-й день зберігав своє прогностичне значення, як і стратифікаційна група за критеріями NCI, а також наявність сприятливих трисомій. У менш масштабному дослідженні проводили оцінку прогностичного значення MRX периферичної крові на 15-й день індукційної терапії (після 1 тижня стероїдної профазу та 1 тижня багатокомпонентної індукційної терапії).[136] У цьому дослідженні також спостерігалось прогностичне значення рівня MRX периферичної крові після 1 тижня багатокомпонентної індукційної терапії.

В обох дослідженнях у групі пацієнтів із низьким рівнем МРХ після 1 тижня багатокомпонентної індукційної терапії в подальшому спостерігався низький відсоток рецидивів.

Позитивна МРХ або відсутність морфологічної ремісії наприкінці індукції (неефективність індукційної терапії)

Переважає більшість дітей з ГЛЛ досягають повної морфологічної ремісії на кінець першого місяця лікування. Наявність більше 5 % лімфобластів за морфологічною оцінкою наприкінці фази індукції спостерігається у 1–2 % дітей з ГЛЛ.[21,22,137–139]

Фактори, пов'язані з вищим ризиком неефективної індукційної терапії, включають наступні: [139–141]

- Т-клітинний фенотип.
 - Вищий рівень лейкоцитів при встановленні діагнозу у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ.
 - Старший вік.
 - Несприятливі біологічні характеристики:
- Перебудова гена КМТ2А.
 - Перебудова BCR-ABL1 (Ph+ ГЛЛ) (в період до застосування інгібіторів тирозинкінази).
 - Перебудова *PDGFRB* (найчастіше *EBF1-PDGFRB*), зазвичай пов'язана з Ph-подібним підтипом [139, 142] Ці пацієнти представляють менше 1% випадків В-ALL у дітей, але спричиняють до 10% невдачі індукції. [139] В одному ретроспективному дослідженні 43 із 49 пацієнтів (88%) із *злиттям PDGFRB* мали рівні кінцевої індукції MRD більше 1% [143].

В одному великому ретроспективному дослідженні показник ЗВ у пацієнтів з неефективною індукційною терапією становив лише 32%.[137] Проте спостерігалася значна клінічна та біологічна неоднорідність цього феномену. Відносно сприятливий результат спостерігався у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ у віці від 1 до 5 років без несприятливих цитогенетичних факторів (таких як перебудова КМТ2А або BCR-ABL1). Ця група мала показник 10-річної виживаності, що перевищує 50%, і ТГСК в першій ремісії не була пов'язана з перевагою у виживаності у порівнянні з однією лише хіміотерапією для цієї підгрупи пацієнтів. Найгірший прогноз (10-річна виживаність <20 %) мали пацієнти віком від 14 до 18 років або з Ph-хромосомою чи перебудовою КМТ2А. Судячи з усього, пацієнти з В-клітинним ГЛЛ молодше 6 років і пацієнти з Т-клітинним ГЛЛ (незалежно від віку) мали кращі результати від аlogenної ТГСК після досягнення ПВ, ніж пацієнти, які отримували подальше лікування у вигляді лише хіміотерапії.

Проточна цитометрія у порівнянні з морфологічною оцінкою

Визначення МРХ використовується разом із морфологічною оцінкою для оцінки відповіді на індукційну терапію на основі досліджень, які продемонстрували, що пацієнти з рівнем МЗХ вище 5%, незважаючи на повну ремісію за результатами морфологічної оцінки, мали результати, аналогічні результатам у пацієнтів з неефективною індукцією за результатами морфологічної оцінки.

1. У дослідженні UKALL2003 (NCT00222612) 59 з 3113 пацієнтів (1,9 %) мали неефективність індукції за результатами морфологічної оцінки.[139]
 - 5-річна БПВ склала 51 %, а ЗВ — 58 %.

- 2,3 % пацієнтів мали морфологічну ремісію, але МРХ ≥ 5 %, визначену за допомогою кількісної ПЛР ІgH-T-клітинного рецептора (ТКР) в режимі реального часу; у цій групі 5-річна БПВ склала 47 %, аналогічно пацієнтам з неефективністю індукційної терапії за результатами морфологічної оцінки.
 - Автори припустили, що використання як морфологічних критеріїв, так і МРХ для визначення неефективності індукційної терапії дозволить більш точно ідентифікувати пацієнтів з несприятливими результатами.
2. У дослідженні 9350 пацієнтів, включених до клінічних досліджень групи COG у період з 2004 по 2014 рік, порівнювали характеристики пацієнтів та їхні результати, класифіковані за результатами морфологічної оцінки (М1 у порівнянні з М2/М3), і статус МРХ, визначений методом проточної цитометрії (< 5 % у порівнянні з ≥ 5 %). Наприкінці індукційної терапії морфологічна ремісія (статус М1) була досягнута у 98,6 % пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ і у 93,8 % пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ.[144]
- Морфологія та МЗХ відповідали одне одному у 97,4 % дітей. Проте лише 87,3 % пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ мали морфологію М1 з МЗХ < 5 %, у той час як 97,8 % пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ мали відповідну ремісію.
 - Приблизно 20 % пацієнтів (40 з 202) з морфологією М2/М3 мали МЗХ < 5 %. Пацієнти з В-клітинним ГЛЛ з морфологією М2/М3, але МРХ < 5 % мали 5-річну ЗВ 72,7 %, що поступалося цьому ж показнику у пацієнтів з М1 статусом (5-річна ЗВ 93,8 %), але перевищувало цей показник у пацієнтів з морфологією кісткового мозку М3 (5-річна ЗВ 43,4 %).
 - Серед пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ і Т-клітинним ГЛЛ і морфологією кісткового мозку М1 у 0,9 % пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ і 6,9% пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ була МРХ ≥ 5 % і показані в Таблиці 5 нижче.
 - У **Таблиці 5** показано дітей з В-клітинним ГЛЛ та морфологією кісткового мозку М1 і МРХ ≥ 5 % 5-річна БПВ була значно нижче, ніж у дітей в МРХ-негативній ремісії (відповідно 59,1 % і 87,1 %), але вище, ніж у дітей, які не перебувають у стадії ремісії (М2 з МРХ ≥ 5 %: 5-річна БПВ 39,1 %).
 - Вплив на БПВ при МРХ ≥ 5 % у дітей з В-клітинним ГЛЛ в морфологічній ремісії обумовлений пацієнтами високого ризику за NCI, оскільки суттєвої різниці у БПВ між пацієнтами стандартного ризику за NCI в морфологічній ремісії з/без МРХ ≥ 5 % не спостерігалось.
 - Нижчий показник БПВ також спостерігався у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ з морфологією кісткового мозку М1 і МРХ ≥ 5 % порівняно з пацієнтами в ремісії (відповідно 87,6 % і 80,3 %); проте результат для пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ, які не перебувають у ремісії (чи то за морфологічною оцінкою або МРХ або за обома критеріями), був вищим, ніж у порівнянних пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ.
 - Фактори, що прогнозують невідповідний рівень МРХ (≥ 5 %) у пацієнтів у морфологічній ремісії наприкінці індукції, включали: вік 10 років і старше, кількість лейкоцитів на момент постановки діагнозу 50 000/мкл або вище, нейтральна або несприятлива цитогенетика і РПТ ГЛЛ (для пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ).

Таблиця 5. 5-річне виживання без подій та загальне виживання серед пацієнтів із конкордантним у стані ремісії, дискордантним та конкордантним без ремісії кістковим мозком наприкінці індукції^a

Результат	M1/MPX <5%	P значення ^b	M1/MPX ≥5%	P значення ^c	M2/MPX ≥5%
Коефіцієнт виживаності без подій:					
В-ГЛЛ, загалом	87,1% ± 0,4% (n = 7,682)	<.0001	59,1% ± 6,5% (n = 66)	.009	39,1% ± 7,9% (n = 40)
В-ГЛЛ, SR	90,8% ± 0,4% (n = 5,000)	.25	85,9% ± 7,6% (n = 22)	.45	76,2% ± 15,2% (n = 9)
В-ГЛЛ, HR	80% ± 0,9% (n = 2,682)	<.0001	44,9% ± 8,3% (n = 44)	.05	29% ± 8,2% (n = 31)
Т-ГЛЛ	87,6% ± 1,5% (n = 1,303)	.01	80,3% ± 7,3% (n = 97)	.13	62,7% ± 13,5% (n = 40)
Загальна виживаність:					
В-ГЛЛ, загалом	93,8% ± 0,3% (n = 7,682)	<.0001	77,2% ± 5,6% (n = 66)	.01	59% ± 8,9% (n = 40)
В-ГЛЛ, SR	96,6% ± 0,3% (n = 5,000)	.24	95,5% ± 4,6% (n = 22)	.75	88,9% ± 12,1% (n = 9)
В-ГЛЛ, HR	88,4% ± 0,7% (n = 2,682)	<.0001	66,9% ± 8,3% (n = 44)	.06	51,4% ± 10,4% (n = 31)
Т-ГЛЛ	91,9% ± 1,3% (n = 1,303)	.005	83,4% ± 6,8% (n = 97)	.34,	76,7% ± 12,3% (n = 40)
BR = високий ризик; MPX = мінімальна залишкова хвороба; CR = стандартний ризик. ^a Адаптовано з Gupta et al.[144] Значення ^b P порівнює M1/MPX <5% з M1/MPX ≥5%. Значення ^c P порівнює M1/MPX ≥5% з M2/MPX ≥5%.					

Прогностичні групи (групи ризику)

Протягом десятиліть усі дослідницькі групи, що вивчають дитячий ГЛЛ, використовували схеми стратифікації ризиків для призначення пацієнтам режимів лікування на основі їхнього передбачуваного ризику неуспішного лікування. Перші системи стратифікації ризиків враховували такі клінічні фактори, як вік і кількість лейкоцитів на момент встановлення діагнозу. Згодом були додано визначення відповіді на терапію, причому деякі групи використовували ранню морфологічну відповідь кісткового мозку (наприклад, на 8-й або 15-й день), а інші групи використовували відповідь на однокомпонентну терапію преднізоном в периферичній крові. Сучасні системи класифікації ризиків продовжують

використовувати клінічні фактори, такі як вік і кількість лейкоцитів на момент встановлення діагнозу, і, крім того, включають цитогенетичний аналіз і визначення геномних змін в лейкозних клітинах при діагностиці (наприклад, сприятливі і несприятливі транслокації) та відповідь на терапію, що визначається виявленням МРХ наприкінці індукції (а в деяких випадках в більш пізні моменти часу від початку лікування).[128] Нижче коротко описані системи стратифікації ризиків груп COG і BFM.

Групи ризику за класифікацією дитячої онкологічної групи (COG)

У протоколах COG діти з ГЛЛ спочатку розподіляються по групах лікування (з різним ступенем ризику неуспішного лікування) на основі підмножини прогностичних факторів, в тому числі:

- Вік.
- Рівень лейкоцитів при встановленні діагнозу.
- Імунофенотип.
- Цитогенетичні/геномні зміни.
- Наявність екстремедулярного захворювання.
- Синдром Дауна.
- Попереднє лікування стероїдами.

У дітей, віднесених до групи сприятливого прогнозу (вік від 1 до <10 років, кількість лейкоцитів <50 000/мкл, та імунофенотип В-клітин-попередників) показник БПВ перевищує 85%; у дітей, що відповідають критеріям високого ризику, БПВ становить приблизно 75 %.[4,52,134,145,146] Додаткові фактори, в тому числі цитогенетичні аномалії та показники ранньої відповідь на терапію (наприклад, рівні МРХ периферичної крові на 8-й день і в зразках кісткового мозку наприкінці індукції) у поєднанні з віком, кількістю лейкоцитів, імунофенотипом, наявністю екстремедулярного захворювання і попередньою лікуванням глюкокортикостероїдами, дозволяють визначати групи пацієнтів з очікуваними показниками БПВ від менше ніж 40 % до понад 95 % і, відповідно, з різною інтенсивністю постіндукційної терапії.[4,121]

Пацієнти, які мають дуже високий ризик неуспішного лікування, включають: [147-150]

- Немовлята з перебудовами КМТ2А.
- Пацієнти з гіподиплоїдією (<44 хромосоми).
- Пацієнти з початковою неефективною індукційною терапією.

Групи ризику за класифікацією групи Берлін-Франкфурт-Мюнстер (BFM)

З 2000 року стратифікація ризику за протоколами BFM ґрунтувалася майже виключно на критеріях відповіді на лікування. На додачу до відповіді на преднізонову профазу, відповідь на лікування оцінюється за допомогою визначення рівня МРХ у двох часових точках: наприкінці індукції (5-й тиждень) і наприкінці консолідації (12-й тиждень).

Групи ризику кооперативної групи BFM: [123]

- **Стандартний ризик:** Пацієнти з відсутньою МРХ (<0,01 %) в обох часових точках класифікуються, як пацієнти стандартного ризику.
- **Проміжний ризик:** Пацієнти з позитивною МРХ на 5-му тижні та низьким рівнем МРХ (<0,1 %) на 12-му тижні вважаються пацієнтами проміжного ризику.
- **Високий ризик:** пацієнти з високим рівнем МРХ ($\geq 0,1$ %) на 12-му тижні відносяться до групи високого ризику. Пацієнти зі слабкою відповіддю на

профазу преднізону також вважаються групою високого ризику, незалежно від подальшого рівня МРХ.

Фенотип, оцінка лейкемічного навантаження (також відома, як фактор ризику ВФМ) і ЦНС-статус на момент встановлення діагнозу не враховуються у поточній системі стратифікації ризику. Пацієнтів із t(9;22)(q34;q11.2) або з t(4;11) (q21;q23) відносять до групи високого ризику, незалежно від ранньої відповіді на терапію.

Групи ризику (прогностичні групи), які вивчаються в поточних клінічних дослідженнях

1. Клінічні дослідження COG ALL1731 (NCT03914625) для пацієнтів стандартного ризику та AALL1732 (NCT03959085) для пацієнтів високого ризику: COG визначає шість груп ризику для пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ (сприятливий стандартний ризик, середній стандартний ризик, високий стандартний ризик, сприятливий високий ризик, високий ризик і дуже високий ризик) залежно від наступних критеріїв:

Вік та ініціальна кількість лейкоцитів (відповідно до критеріїв NCI).[3]

- Стандартний (низький) ризик NCI: включає дітей віком від 1 року до <10 років з ініціальною кількістю лейкоцитів <50 000/мкл.
- Високий ризик NCI: включає дітей віком ≥ 10 років та/або дітей, у яких кількість лейкоцитів на момент постановки діагнозу становить ≥ 50 000/мкл.

Екстрамедулярне захворювання (наявність або відсутність нейролейкемії та/або ураження яєчок).

- ЦНС-1: відсутність бластів в препаратах СМР при дослідженні на цитоспіні, незалежно від кількості лейкоцитів.
- ЦНС-2: присутність < 5 лейкоцитів/мкл у СМР та наявність бластів в препаратах СМР при дослідженні на цитоспіні; або травматична ЛП ≥ 5 лейкоцитів/мкл та присутність бластів при дослідженні на цитоспіні, але негативна проба за алгоритмом Штайнхерца-Блеєра.
- ЦНС-3: розділяється і визначається наступним чином:
 - ЦНС-3а: <10 еритроцитів/мкл; ≥ 5 лейкоцитів/мкл та присутність бластів при дослідженні на цитоспіні.
 - ЦНС-3b: ≥ 10 еритроцитів/мкл; ≥ 5 лейкоцитів/мкл та позитивна проба за алгоритмом Штайнхерца-Блеєра.
 - ЦНС-3с: клінічні ознаки нейролейкемії (такі, як параліч лицевого нерва, ураження мозку/очей або гіпоталамічний синдром).

Геномні зміни у лейкозних клітинах.

МРХ периферичної крові на 8-й день.

Морфологічна відповідь з боку кісткового мозку та МРХ наприкінці індукційної терапії.

МРХ наприкінці консолідаційної терапії.

Попереднє лікування глюкокортикостероїдами.

В рамках стратифікації ризику морфологічна оцінка ранньої відповіді у кістковому мозку на 8-й і 15-й день індукційної терапії більше не проводиться. Пацієнти з Т-клітинним

фенотипом отримують лікування в окремому дослідженні та не стратифікуються за групами ризику за даним алгоритмом.

Для пацієнтів з В-клітинною ГЛЛ визначення сприятливих, несприятливих та нейтральних цитогенетичних аномалій проводиться наступним чином:

Цитогенетичні аномалії сприятливого прогнозу:

- Гіпердиплоїдія з подвійними трисоміями хромосом 4 і 10 (подвійна трисомія); або
- Реаранжування ETV6-RUNX1.

Цитогенетичні аномалії несприятливого прогнозу:

- Гіподиплоїдія (<44 хромосоми або ДНК-індекс <0,81).
- Перебудови гену KMT2A.
- t(17;19)(q21-q22;p13.3) або отриманий в результаті гібридний транскрипт E2A-HLF.
- Внутрішньохромосомна ампліфікація хромосоми 21 (iAMP21);
- Ph+ ГЛЛ (гібридний транскрипт BCR-ABL1 або t(9;22)(q34;q11)). Пацієнти з Ph+ ГЛЛ отримують лікування в окремому дослідженні.

Нейтральні цитогенетичні аномалії: відсутність сприятливих та несприятливих цитогенетичних ознак.

Пацієнтів стандартного ризику за критеріями NCI розподіляють до однієї з трьох груп: групи з дуже сприятливим прогнозом (стандартний сприятливий ризик; 5-річна БРВ >95 %), групи зі сприятливим прогнозом (стандартний середній ризик; 5-річна БРВ 90–95 %) і групи з 5-річною БРВ нижче 90 % (стандартний високий ризик). Пацієнти, віднесені до групи стандартного високого ризику, отримують базову хіміотерапію відповідно до режимів В-ГЛЛ високого ризику з посиленою консолідаційною терапією, проміжною підтримуючою терапією і повторною індукційною терапією. Критерії для цих трьох груп наведені в **Таблиці 6**, **Таблиці 7** і **Таблиці 8** нижче.

Таблиця 6 Критерії віднесення до групи стандартного сприятливого ризику В-ГЛЛ (пацієнти із синдромом Дауна та пацієнти без синдрому Дауна)

Група ризику за NCI	Стадія ЦНС	ПС	Сприятлива цитогенетика (ETV6-RUNX1 або ПТ)	МЗХ ПК на 8-й день	МЗХ КМ на 29-й день
СР	1,2	Так	Так	≥1%	<0,01 %
ПС, попереднє лікування стероїдами; ПТ, подвійна трисомія; ПК, периферична кров; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба; КМ, кістковий мозок;					

Таблиця 7 Критерії віднесення до групи стандартного середнього ризику В-ГЛЛ (пацієнти із синдромом Дауна та пацієнти без синдрому Дауна)

Група ризику NCI	ЦНС статус	Наявність ETV6-RUNX1	ПТ	Нейтральна цитогенетика	МЗХ ПК 8 день	МЗХ КМ 29 день
СР	1, 2	Так (на вибір)		Ні	≥1%	<0,01%
СР	1, 2	Ні	Так	Ні	Будь-який	≥0,01 - <0,1%
СР	1	Ні	Ні	Так	Будь-який	<0,01%

КМ = кістковий мозок; ЦНС = центральна нервова система; ПТ = подвійна трисомія; МЗХ = мінімальна залишкова хвороба; NCI = Національний інститут онкології; СР – стандартний ризик; ПК= периферична кров.

Таблиця 8 Критерії віднесення до групи стандартного високого ризику В-ГЛЛ (пацієнти із синдромом Дауна та пацієнти без синдрому Дауна)

Група ризику NCI	ЦНС статус	ETV6-RUNX1	ПТ	Нейтральна цитогенетика	Несприятлива цитогенетика	Рівень МЗХ в ПК на 8 день	МЗХ КМ 29 день
СР	1,2	Так	Ні	Ні	Ні	Будь-який	≥0,01 %
СР	1,2	Ні	Так	Ні	Ні	Будь-який	≥0,1%
СР	1	Ні	Ні	Так	Ні	Будь-який	≥0,01%
СР	2	Ні	Ні	Так	Ні	Будь-який	Будь-який
СР	1,2	Ні	Ні	Ні	Так	Будь-який	Будь-який

КМ = кістковий мозок; ЦНС = центральна нервова система; ПТ = подвійна трисомія; МЗХ = мінімальна залишкова хвороба; NCI = Національний інститут онкології; ПК= периферична кров. СР - стандартний ризик

Критерії віднесення пацієнтів із В-клітинним ГЛЛ до групи високого сприятливого ризику наведені у **Таблиці 9**. У цих пацієнтів показник БПВ перевищує 90% порівняно з минулими клінічними дослідженнями групи COG для пацієнтів високого ризику.

Таблиця 9. Критерії віднесення пацієнтів до групи високого сприятливого ризику В-ГЛЛ

Група ризику NCI	Вік (р)	ЦНС-статус	Тестикулярний лейкоз	Попереднє лікування стероїдами	Сприятлива генетика (ETV6-RUNX1 або ПТ)	МЗХ КМ наприкінці індукції
ВР	<10	1	Відсутня	Тривалістю менше ≤ 24 годин ^a	Так	<0,01 %

ЦНС = центральна нервова система; ПТ = подвійна трисомія; НІ = наприкінці індукції; МЗХ = мінімальна залишкова хвороба; ВР – високий ризик;

^a Протягом двох тижнів до постановки діагнозу.

Критерії віднесення пацієнтів з В-ГЛЛ до групи високого ризику наведені в **Таблиці 10**. На підставі попереднього лікування стероїдами та наявності ураження ЦНС та/або ячок пацієнти стандартного ризику за критеріями NCI стратифікуються до групи високого ризику.

Таблиця 10. Критерії віднесення пацієнтів з В-ГЛЛ до групи високого ризику

Група ризику NCI	Вік (р)	Лейкемічне ураження ЦНС та/або ячок	Попереднє лікування стероїдами	Цито генетика	МЗХ в КМ наприкінці індукції	МЗХ в КМ наприкінці консолідації
СР	<10	Так ^a	Будь-який	Будь-яка ^b	Будь-який	<1% ^c
СР	<10	Ні	>24 години ^d	Будь-яка ^b	Будь-який	<1% ^c
ВР	≥10	Будь-який	Будь-який	Будь-яка ^b	<0,01%	Н/П
ВР	<10	Так ^e	Будь-який	Будь-яка ^b	<0,01%	Н/П
ВР	<10	Ні	>24 години ^d	Будь-яка ^b	<0,01%	Н/П
ВР	<10	Ні	≤ 24 години ^d	Нейтральна/несприятлива ^b	<0,01%	Н/П
ВР	Будь-який	Будь-який	Будь-який	Будь-яка ^b	≥0,01 %	<0,01 ^c

ЦНС - центральна нервова система; МЗХ - мінімальна залишкова хвороба; Н/П - не проводиться; СР - стандартний ризик; ВР, - високий ризик.

^aЦНС-3 статус.

^bЗа виключенням пацієнтів з ГЛЛ з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+).

^cВизначення МЗХ в КМ наприкінці консолідації проводиться **лише** пацієнтам із рівнем МЗХ в КМ наприкінці індукції ≥0,01%.

^dВпродовж 2 тижнів до встановлення діагнозу.

^eЦНС-2 або ЦНС-3 статус.

Пацієнти високого ризику за NCI з рівнем МЗХ наприкінці консолідаційної терапії ≥0,01% класифікуються, як пацієнти дуже високого ризику і відповідають критеріям включення до клінічного дослідження імунотерапії з використанням Т-клітин з химерними антигенними рецепторами (CAR-T) в першій ремісії (NCT03792633).

Пацієнти з В-клітинним ГЛЛ та синдромом Дауна стратифікуються за групами ризику, як і інші діти, але пацієнти з синдромом Дауна, віднесені до групи високого ризику, отримують змінену схему лікування для зниження токсичності.

2. Дослідження NCI-2014-00712; AALL1231 (NCT02112916) (Комбінована хіміотерапія з або/ без бортезомібу або при лікуванні пацієнтів молодшого віку з вперше діагностованим Т-клітинним ГЛЛ або Т-клітинною лімфобластною лімфомою II-IV стадії). У пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ COG використовує наступні критерії для присвоєння категорії ризику:

Стандартний ризик.

Морфологія кісткового мозку відповідає M1 статусу з МЗХ <0,01 % на 29-й день.

ЦНС-1 статус та відсутність ураження яєчок на момент встановлення діагнозу.

Відсутність попереднього лікування стероїдами.

Проміжний ризик.

Морфологія кісткового мозку M1 або M2 на 29-й день та МЗХ $\geq 0,01$ %.

МЗХ <0,1 % наприкінці консолідаційної терапії.

Будь-який ЦНС-статус на момент встановлення діагнозу.

Дуже високий ризик.

Морфологія кісткового мозку відповідає M3 на 29-й день індукції або МЗХ $\geq 0,1$ % наприкінці консолідації.

Будь-який ЦНС-статус.

3. Дослідження SJCRH Total 17 (NCT03117751) (Терапія за протоколом TOTALXVII для вперше діагностованих пацієнтів з ГЛЛ і лімфомою). Головною метою цього дослідження є використання нових стратегій точної медицини, заснованих на спадкових і специфічних для лейкемії геномних особливостях і підходах з використанням таргетної терапії для покращення показників виживаності та якості життя дітей з ГЛЛ та гострою лімфобластною лімфомою.

Критерії низького ризику (приблизно 42 % пацієнтів).

В-клітинний ГЛЛ з ДНК-індексом $\geq 1,16$, злиттям ETV6-RUNX1 або віком від 1 до 9,9 років та кількістю лейкоцитів на момент встановлення діагнозу $< 50 \times 10^9$ /л.

Відсутність у пацієнта:

- ЦНС-3 статусу (≥ 5 лейкоцитів/мкл із виявленими лейкемічними клітинами в СМР або параліч черепних нервів).
- Явного лейкемічного ураження яєчок (підтверджене за результатами ультразвукового дослідження).
- Несприятливих генетичних аномалій: реаранжування *BCR-ABL1*; реаранжування *TCF3-PBX1*; перебудови гена *KMT2A* (підтверджені методом FISH, ПЛР та/або транскриптомним аналізом або повногеномним секвенуванням); гіподиплоїдія (визначається як ДНК-індекс $< 0,95$, < 44 хромосоми або повногеномні зміни числа копій ДНК або експресії генів); *iAMP21*; або реаранжування *MEF2D*.
- Недостатньої ранньої відповіді (≥ 1 % лімфобластів на 15-й день індукції ремісії або $\geq 0,01$ % лімфобластів у день ремісії [кінець індукції ремісії], визначені імунологічними або молекулярними методами дослідження).

Критерії стандартного ризику (приблизно 48 % пацієнтів).

Пацієнти з Т- або В-клітинним ГЛЛ, які не відповідають критеріям для ГЛЛ низького або високого ризику.

Критерії високого ризику (приблизно 10 % пацієнтів)

МРХ ≥ 1 % наприкінці індукції ремісії.

МРХ $\geq 0,1$ % наприкінці ранньої інтенсифікації та недостатнє зниження рівня МРХ після 1–2 курсів консолідаційної терапії.

Підвищення рівня МРХ на $\geq 0,01\%$ в будь-який час після індукції ремісії.

Гіподиплоїдія (визначається індексом ДНК $< 0,95$, <44 хромосоми або повногеномним аналізом) та МРХ $\geq 0,01\%$ наприкінці індукції ремісії.

Повторна поява лейкомічних бластів при МРХ $\geq 0,01$ % у пацієнтів які раніше мали негативний МЗХ.

Після реіндукції II (17-й тиждень продовження) МРХ, що постійно виявляється, становить $\geq 0,01\%$.

4. Дослідження DFCS ALL 16-001 (NCT03020030) (Стратифікація ризиків для визначення оптимальних варіантів лікування для дітей та підлітків з ГЛЛ): пацієнтам, початкова група ризику визначається до 10-го дня терапії, залежно від особливостей і біології лейкемії на момент встановлення діагнозу:

- **Початковий низький ризик** – дотримані усі наступні критерії: В-клітинний ГЛЛ, вік від 1 до 15 років, кількість лейкоцитів менше $50 \times 10^9/\text{л}$, ЦНС-1 або ЦНС-2 статус, відсутність iAMP21, відсутність ознак дуже високого ризику.
- **Початковий високий ризик** - дотримані будь-які(ий) з наступних критеріїв: вік 15 років і старше, кількість лейкоцитів більше $50 \times 10^9/\text{л}$, Т-клітинний ГЛЛ, ЦНС-3, наявність iAMP21. Відсутність будь-якої з ознак дуже високого ризику.
- **Початковий дуже високий ризик** - наявність будь-якого з наступних критеріїв: делеція IKZF1, перебудова гена MLL, низька гіподиплоїдія (<40 хромосом).

Пацієнти з BCR-ABL1 відсторонюються від терапії за протоколом на 15-й день. Кінцева група ризику визначається з огляду на початкову групу ризику та МРХ (оцінюється за допомогою секвенування наступного покоління) в кінці індукції (32-й день; перша часова точка) та на 10-му тижні терапії (друга часова точка):

- **Кінцевий низький ризик:** початковий низький ризик і МРХ менше $0,01$ % у першій часовій точці.
- **Кінцевий високий ризик** початковий низький ризик з МРХ більше $0,01$ % у першій часовій точці і менше $0,1$ % у другій часовій точці або початковий високий ризик з МРХ менше $0,1$ % у другій часовій точці.
- **Кінцевий дуже високий ризик:** пацієнти з початковим дуже високим ризиком або будь-який пацієнт з МРХ більше $0,1$ % у другій часовій точці.

Огляд варіантів лікування ГЛЛ у дітей

У цьому розділі:

Фази терапії

Екстрамедулярні локалізації:

Центральна нервова система (ЦНС)

Яечка

Фази терапії

Лікування дітей з ГЛЛ, зазвичай, поділяється на такі етапи:

1. Індукційна хіміотерапія (від моменту встановлення діагнозу).
2. Постіндукційна терапія (після досягнення повної ремісії).
 - Консолідаційна/інтенсифікаційна терапія.
 - Підтримуюча терапія.

Екстрamedулярні локалізації

Історично склалося так, що певні екстрamedулярні ділянки вважалися захищеними (тобто анатомічними просторами, через які погано проникає багато хіміотерапевтичних засобів, що вводяться перорально та внутрішньовенно, які, зазвичай, використовуються для лікування ГЛЛ). Двома найважливішими осередками ГЛЛ у дитячому віці є центральна нервова система (ЦНС) і яечка. Успішне лікування ГЛЛ потребує терапії, яка ефективно бореться з клінічним або субклінічним лейкоемічним ураженням цих екстрamedулярних ділянок.

Центральна нервова система (ЦНС)

На момент діагностики приблизно у 3% пацієнтів визначається ЦНС-3 статус (визначається як зразок СМР з ≥ 5 лейкоцитів/мкл з наявними лімфобластами та/або наявністю паралічу черепних нервів). Однак, якщо специфічна терапія не спрямована на ЦНС, у більшості дітей з часом розвинеться маніфестне лейкоемічне ураження ЦНС незалежно від того, чи були виявлені лімфобласти в спинномозковій рідині під час встановлення діагнозу. ЦНС-спрямована терапія включає інтратекальну хіміотерапію, системну хіміотерапію, спрямовану на ЦНС, та краніальне опромінення; деякі або усі з них включені до поточних схем лікування ГЛЛ. (Для отримання додаткової інформації зверніться до розділу «Спрямована на ЦНС терапія для лікування ГЛЛ у дітей», цього резюме.)

Яечка

Явне ураження яєчок на момент встановлення діагнозу спостерігається приблизно у 2% хлопчиків. У ранніх дослідженнях, лейкоемічне ураження яєчок на момент встановлення діагнозу було несприятливим прогностичним фактором. Однак, при більш агресивній індукційній терапії прогностичне значення початкового ураження яєчок залишається невизначеним [1, 2]. Роль променевої терапії для ураження яєчок також остаточно не визначена. Дослідження, проведене дитячою дослідницькою лікарнею Сент-Джуд, показує, що сприятливого результату можна досягти за допомогою агресивної хіміотерапії без опромінення.[1] Група дитячої онкології також прийняла цю стратегію для хлопчиків із ураженням яєчок, яке повністю зникає під час індукційної хіміотерапії.

Особливі міркування щодо лікування дітей, хворих на рак.

Оскільки лікування дітей з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) передбачає складну стратифікацію ризику та терапію, а також необхідність інтенсивної супровідної терапії (в тому числі, переливання крові, лікування інфекційних ускладнень, а також емоційну, фінансову підтримку та сприяння нормальному розвитку дитини), діагностика, спостереження та лікування найкраще координуються мультидисциплінарними командами

онкологічних центрів або лікарень з усіма необхідними можливостями забезпечення супровідної терапії.[1] Мультидисциплінарний командний підхід включає залучення наступних медичних працівників та інших спеціалістів при проведенні лікування, супровідній терапії та реабілітації, що дозволяє досягти оптимальних показників виживаності та якості життя:

- Лікарі первинної ланки медичної допомоги.
- Дитячі медичні онкологи/гематологи.
- Вузькі фахівці з дитячої хірургії.
- Онкологи-радіологи.
- Дитячі реаніматологи.
- Реабілітологи.
- Дитячі медсестри.
- Соціальні працівники.
- Дитячі фахівці.
- Психологи.

Американська академія педіатрії визначила рекомендації для онкологічних центрів та їхню роль у лікуванні дітей, хворих на рак.[1] Лікування дитячого ГЛЛ, зазвичай, включає хіміотерапію протягом 2–3 років. Оскільки міелосупресія та генералізована імуносупресія є очікуваними наслідками лікування лейкемії та хіміотерапії, адекватні засоби як для гематологічної підтримки, так і для лікування інфекцій та інших ускладнень повинні бути негайно доступними під час усіх фаз терапії. Приблизно від 1 % до 3 % пацієнтів помирають під час фази індукції ремісії, і ще від 1 % до 3 % помирають після досягнення повної ремісії від ускладнень, пов'язаних з лікуванням.[2–6] Важливо, щоб клінічні центри та фахівці, які визначають напрямок терапії для пацієнта, підтримували контакт з сімейним лікарем. Міцний зв'язок оптимізує будь-яку невідкладну або тимчасову допомогу, необхідну під час перебування дитини вдома.

Як правило, для дітей з ГЛЛ доступні клінічні дослідження зі спеціальними протоколами, розробленими для дітей стандартного (низького) ризику, а також для дітей групи високого ризику. Клінічні дослідження для дітей з ГЛЛ, як правило, розроблені для порівняння терапії, яка наразі прийнята в якості стандартної для конкретної групи ризику, з потенційно кращим підходом до лікування, який може покращити результати виживаності та/або зменшити токсичність, пов'язану зі стандартним режимом лікування. Завдяки клінічним дослідженням було виявлено багато терапевтичних інновацій, які призвели до збільшення показників виживаності у дітей з ГЛЛ, тому дітям і підліткам з ГЛЛ доцільно пропонувати участь у клінічних дослідженнях.

Призначення лікування на основі оцінки ризику є важливою терапевтичною стратегією, яка використовується для дітей з ГЛЛ. Цей підхід дозволяє дітям, які мають дуже гарну відповідь на початкове лікування, отримувати в подальшому менш інтенсивну терапію та уникати більш токсичних методів лікування, водночас дозволяючи дітям з нижчою ймовірністю довгострокової виживаності в анамнезі отримувати більш інтенсивну терапію, яка може збільшити їхні шанси на одужання.

Лікування вперше діагностованого ГЛЛ у дітей

Стандартні варіанти індукційного лікування для вперше діагностованого ГЛЛ

Стандартні варіанти лікування вперше діагностованого дитячого гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) включають наступне:

1.Хіміотерапія.

Хіміотерапія індукції ремісії

Мета першої фази терапії (індукція ремісії) полягає у досягненні першої повної ремісії (ПР). Фаза індукції, зазвичай, триває 4 тижні. В цілому, приблизно 98 % пацієнтів з вперше діагностованим В-клітинним ГЛЛ досягають ПР під кінець цієї фази, з дещо нижчою частотою у немовлят, пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ та пацієнтів з гіперлейкоцитозом.[1–5]

Індукційна хіміотерапія, зазвичай, включає застосування наступних лікарських засобів, з або без антрациклінів (доксорубіцин або даунорубіцин):

Вінкристин.

Кортикостероїд (преднізон або дексаметазон).

L-аспарагіназа.

Інtrateкальна хіміотерапія.

Протоколами лікування Дитячої онкологічної групи (COG) передбачене проведення індукційної терапії трьома лікарськими засобами (вінкристин, кортикостероїд і пегаспаргаза) у пацієнтів стандартного ризику за критеріями Національного інституту онкології (NCI) з В-клітинним ГЛЛ та індукція чотирма лікарськими засобами (вінкристин, кортикостероїд, пегаспаргаза та антрациклін) у пацієнтів високого ризику за NCI з В-клітинним ГЛЛ та у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ. Інші дослідницькі групи використовують індукцію з чотирьох лікарських засобів для усіх пацієнтів.[1-3]

Терапія кортикостероїдами

Багато сучасних схем лікування передбачають застосування дексаметазону замість преднізону, як під час індукції ремісії, так і на більш пізніх етапах терапії, хоча існують розбіжності щодо однакової ефективності дексаметазону в усіх підгрупах пацієнтів. За результатами деяких досліджень також припускається, що дексаметазон під час індукції може бути пов'язаний з більшою токсичністю, ніж преднізон, включаючи більш високу частоту розвитку інфекцій, міопатії та змін у поведінці.[1,6–8] Дослідницька група COG повідомляла, що застосування дексаметазону під час індукції було пов'язане із вищим ризиком остеонекрозу у дітей старшого віку (>10 років),[8] хоча цей висновок не був підтверджений в інших рандомізованих дослідженнях.[1,7]

Доказова база порівняння ефективності дексаметазону та преднізону під час індукційної терапії:

1. Дитяча онкологічна група провела рандомізоване дослідження, у якому порівнювали дексаметазон і преднізон у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ стандартного ризику, які отримували індукцію трьома лікарськими засобами без антрацикліну.[6]

- Дексаметазон був пов'язаний з вищою безпідійною виживаністю (БПВ).
- Дексаметазон був пов'язаний з вищою частотою транзиторної міопатії та гіперглікемії. Не спостерігалось суттєвої різниці у частоті інфекційних ускладнень під час індукції між двома групами пацієнтів (дексаметазону та преднізону).

2. Інше рандомізоване дослідження, яке включало пацієнтів, як стандартного, так і високого ризику, було проведено Радою з досліджень в галузі медицини Сполученого Королівства.[7]

- Дослідження продемонструвало, що дексаметазон був пов'язаний з більш сприятливим результатом, ніж преднізолон, в усіх підгрупах пацієнтів.
- У пацієнтів, які отримували дексаметазон, частота рецидивів, як з боку центральної нервової системи (ЦНС), так і не пов'язаних з ЦНС була значно нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували преднізолон.
- Дексаметазон був пов'язаний з вищою частотою стероїд-індукованих поведінкових проблем і міопатій, проте підвищеного ризику остеонекрозу не спостерігалось. Показники смертності під час індукції між групами не відрізнялися.

3. У дослідженні Італійської асоціації дитячої онкології та гематології (AIEOP) ALL-BFM-2000 (NCT004301 18) 3720 пацієнтів були рандомізовані до групи дексаметазону (10 мг/м²/добу) або преднізону (60 мг/м²/добу) у складі багатокомпонентної індукції ремісії (включно з антрацикліном для усіх пацієнтів) після 7-денної преднізонової профазы.[9]

- Дексаметазон був пов'язаний з вищою частотою небезпечних для життя подій (переважно інфекцій), що призвело до значно вищого рівня смертності під час індукції (2,5 % для дексаметазону порівняно з 0,9 % для преднізону ; P = 0,00013).
- Показники остеонекрозу між рандомізованими групами не відрізнялися.
- 5-річна кумулятивна частота рецидивів була значно нижчою при застосуванні дексаметазону (відповідно 11 % і 16 %; P < 0,0001), що призвело до вищих показників 5-річної БПВ (84 % для дексаметазону порівняно з 81 % для преднізону, P = 0,024), незважаючи на підвищений рівень індукційної смертності.
- Показники загальної виживаності (ЗВ) в двох групах не відрізнялись, хоча дослідження не було достатньо потужним для виявлення невеликих відмінностей у ЗВ.
- При попередньо запланованому аналізі даних у підгрупах спостерігалось покращення виживаності при застосуванні дексаметазону у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ та гарною відповіддю на преднізонову профазу (5-річні показники ЗВ 91 % в групі дексаметазону і 83 % в групі преднізону, P = 0,036).

4. Дослідницька група COG також проводила рандомізоване дослідження дексаметазону і преднізону у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ високого ризику за NCI.[8] Пацієнти були рандомізовані на отримання дексаметазону протягом 14 днів або преднізону протягом 28 днів під час індукції чотирма лікарськими засобами (включно з антрацикліном). Це дослідження також включало рандомізоване порівняння метотрексату у високих та зростаючих дозах під час фази проміжної інтенсифікаційної терапії.

- Дексаметазон був пов'язаний з вищою частотою інфекційних ускладнень, але при порівнянні дексаметазону і преднізону відмінностей у частоті індукційної смертності не спостерігалось.
- У пацієнтів, яким на момент встановлення діагнозу було менше 10 років, спостерігалася значна взаємодія між рандомізаціями для застосування кортикостероїдів і метотрексату; найкращий результат лікування спостерігався у тих, хто отримував дексаметазон під час індукції та високі дози метотрексату під час проміжної терапії.
- Рандомізація до групи застосування кортикостероїдів була рано закрита для пацієнтів віком 10 років або старше на момент встановлення діагнозу через надмірні показники остеонекрозу у пацієнтів, рандомізованих до групи дексаметазону; проте, судячи з усього, у цих старших пацієнтів не спостерігалось жодного покращення у показниках

БПВ внаслідок застосування дексаметазону (5-річна БПВ 73,1 % з дексаметазоном і 73,9 % з преднізоном; $P = 0,78$)

Співвідношення застосованої дози дексаметазону і преднізону може впливати на результат. Дослідження, в яких співвідношення дексаметазону і преднізону становило від 1:5 до 1:7, продемонстрували перевагу дексаметазону, у той час як дослідження, в яких застосовувалося співвідношення 1:10, продемонстрували відсутність відмінностей в результатах лікування.[10]

L-аспарагіназа

При лікуванні дітей з ГЛЛ використовуються кілька форм L-аспарагінази, включаючи:

Пегаспаргаза (ПЕГ-аспарагіназа).

Аспарагіназа *Erwinia chrysanthemi* (L-аспарагіназа *Erwinia*).

Нативна L-аспарагіназа *Escherichia coli* (*E. coli*)

Пегаспаргаза (ПЕГ-аспарагіназа)

Пегаспаргаза — це форма L-аспарагінази, у якій фермент, отриманий з *E.coli*, модифікований ковалентним приєднанням поліетиленгліколю. Це найбільш поширений препарат, який використовується як у індукційній, так і постіндукційній фазах лікування у вперше діагностованих пацієнтів, які проходять лікування в Сполучених Штатах і Західній Європі.

Пегаспаргазу можна вводити або внутрішньом'язово (в/м), або внутрішньовенно (в/в).[11] Фармакокінетика та профілі токсичності аналогічні як для в/м та в/в застосування пегаспаргази.[11] Немає жодних доказів того, що в/в застосування пегаспаргази є більш токсичним, ніж в/м застосування.[11-13]

Пегаспаргаза має набагато більш тривалий період напіврозпаду в сироватці крові, ніж нативна L-аспарагіназа *E.coli*, що призводить до тривалого виснаження запасів аспарагіну в плазмі крові вже після першого введення.[14]

Рівень активності ферменту аспарагінази в сироватці крові більше 0,1 МО/мл був пов'язаний з виснаженням запасів аспарагіну в сироватці крові. Дослідження продемонстрували, що одна доза пегаспаргази введена в/м або в/в у складі багатокомпонентної індукції призводить до підвищення активності ферменту в сироватці крові більш ніж на 0,1 МО/мл майже в усіх пацієнтів протягом щонайменше 2–3 тижнів.[11,12,15,16] В одному дослідженні за участю 54 пацієнтів високого ризику, за NCI, проведеному COG, низька активність аспарагінази в плазмі крові 0,02 МО/мл була пов'язана з виснаженням аспарагіну в сироватці крові; використовуючи це порогове значення, було підраховано, що у 96 % пацієнтів зберігався терапевтичний ефект (виснаження аспарагіну в плазмі крові) протягом 22–29 днів після однієї дози пегаспаргази 2500 МО/м². [17] В одному рандомізованому дослідженні вищі дози пегаспаргази (3500 МО/м²) не покращували результат порівняно зі стандартними дозами (2500 МО/м²). [18] [Рівень доказовості: 1 ііА]

В іншому дослідженні дози пегаспаргази були знижені у намаганні зменшити токсичність.[19] У той час, як нижчі дози були успішними у підтримці відповідних рівнів аспарагінази більше 0,1 МО/мл, частота токсичності, пов'язаної з аспарагіназою, була аналогічна частоті токсичності, про яку повідомлялося у попередніх дослідженнях, в яких

використовувалися вищі дози пегаспаргази. У цьому дослідженні не повідомлялося про вплив нижчих доз пегаспаргази на БПВ.

Доказова база (використання пегаспаргази у порівнянні з нативною L-аспарагіназою E.coli):

1. Було проведено рандомізоване порівняння в/в пегаспаргази з в/м аспарагіназою E. coli. Кожен лікарський засіб застосовували протягом 30-тижневого періоду після досягнення ПР.[13] [Рівень доказовості: 1iiC]

- Рівні активності аспарагінази в сироватці крові були значно вищими при в/в введенні пегаспаргази і перевищували цільові терапевтичні рівні (>0,1 МО/мл) майже в усіх пацієнтів протягом 30-тижневого періоду
- Суттєва різниця в БПВ та ЗВ між рандомізованими групами пацієнтів була відсутня.
- Показники ефективності лікування, токсичності, пов'язаної з аспарагіназою, включаючи гіперчутливість, панкреатит і тромбоемболічні ускладнення, не відрізнялися між групами пацієнтів.
- За результатами опитувань серед пацієнтів і батьків, в/в застосування пегаспаргази було пов'язано з меншою тривожністю, пов'язаною з лікуванням.

2. Ще в одному рандомізованому дослідженні, пацієнтів з ГЛЛ стандартного ризику розподілили у групи пегаспаргази або нативної аспарагінази E. coli під час індукції і у кожному з двох курсів відстроченої інтенсифікації.[15]

- Разова доза пегаспаргази, введена у комбінації з вінкристином і преднізоном під час індукційної терапії, очевидно, мала таку ж активність і токсичність, як і дев'ять доз в/м L-аспарагінази E.coli (3 рази на тиждень впродовж 3 тижнів).[15]
- Використання пегаспаргази було пов'язано з більш швидким кліренсом бластів і нижчою частотою виникнення нейтралізуючих антитіл.

Пацієнтів з алергічною реакцією на пегаспаргазу, зазвичай, переводять на L-аспарагіназу Erwinia. Аналіз COG досліджував негативний вплив на показник БРВ раннього припинення лікування пегаспаргазою у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ високого ризику. Дослідження продемонструвало, що несприятливого впливу на результат можна позбутися за допомогою використання L-аспарагінази Erwinia для завершення запланованого курсу терапії аспарагіназою.[20] [Рівень доказовості: 3iiiDii] Вимірювання рівнів активності аспарагінази в сироватці після легкої або сумнівної алергічної реакції на пегаспаргазу може допомогти диференціювати пацієнтів, для яких показаний перехід на Erwinia (через недостатні рівні активності аспарагінази в сироватці), від тих, кому зміна препарату може бути непотрібною.[21,22]

Доказова база (несприятливий прогностичний вплив раннього припинення терапії пегаспаргазою або безсимптомної інактивації аспарагінази):

1. У кількох дослідженнях було виявлено підгрупу пацієнтів, у яких спостерігається латентна інактивація аспарагінази, яка визначається як відсутність терапевтичних рівнів ААС без вираженої алергічної реакції.[23,24]

- У дослідженні, проведеному консорціумом інституту онкології Dana-Farber (DFCI), 12 % пацієнтів, які ініціально отримували нативну L-аспарагіназу E.coli, мали латентну інактивацію; ці пацієнти мали вищий показник БПВ після зміни препарату аспарагінази.[24]

- Пацієнти, які отримували лікування пегаспаргазою мають нижчі рівні безсимптомної інактивації (<10 %).[13,23,25]

Визначення оптимальної частоти фармакокінетичного моніторингу для пацієнтів, які отримують пегаспаргазу, та чи впливає такий скринінг на результат, потребує подальшого вивчення.

2. Звіт COG включав 8196 пацієнтів з вперше діагностованим В-клітинним ГЛЛ, які були зареєстровані в період з 2004 по 2011 рік.[20] [Рівень доказовості: 3iiiDii]

- Сукупна частота припинення терапії пегаспаргазою (через токсичність) склала 12,2 % у пацієнтів стандартного ризику та 25,4 % у пацієнтів високого ризику, за NCI.
- У багатофакторному аналізі пацієнти високого ризику за NCI, які рано припинили терапію пегаспаргазою, мали гірший показник БРВ (відношення ризиків [BR] 1,5; P = 0,002), ніж пацієнти, які отримали усі призначені дози; у пацієнтів стандартного ризику за NCI, припинення терапії пегаспаргазою не впливало на БРВ, за винятком пацієнтів з повільноранньою відповіддю, які отримували посилену постіндукційну терапію (BR 1,7; P=0,03).
- Пацієнти високого ризику за NCI, які припинили терапію пегаспаргазою, але згодом перейшли на аспарагіназу Erwinia та отримали усі наступні призначені дози, не мали підвищеного ризику рецидиву (BR 1,1; P = 0,69).

3. Аналіз 1115 пацієнтів з ГЛЛ, які не належали до групи високого ризику, включених до протоколу дослідження ALL2008, проведеного Скандинавським товариством дитячої гематології та онкології (NOPHO) продемонстрував наступне:[25]

- 255 пацієнтів отримали скорочений курс аспарагінази через токсичність, ще у 46 пацієнтів були ознаки латентної інактивації при фармакомоніторингу.
- 7-річна кумулятивна частота рецидиву склала 11,1 % у 301 пацієнта, який отримав скорочений курс аспарагінази, у порівнянні з 6,7 % у решти 814 пацієнтів, які отримали повні заплановані курси (BR 1,73; P = 0,03).
- Субоптимальне лікування аспарагіназою (через скорочений курс пегаспаргази або через латентну інактивацію) було достовірно пов'язане з вищим ризиком рецидиву (BR 1,69; P = 0,03).

Для лікування дітей та підлітків з ГЛЛ також доступний інший лікарський засіб пегільованої аспарагінази, каласпаргаза пегол.[26] Цей засіб аналогічний за структурою пегаспаргазі, за винятком іншої сполучної ланки між ферментом L-аспарагінази і фрагментом ПЕГ, внаслідок якої збільшується тривалість періоду напіввиведення.[27,28]

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023 лікарський засіб каласпаргаза пегол в Україні не зареєстровано.

Аспарагіназа Erwinia chrysanthemi (L-аспарагіназа Erwinia)

L-аспарагіназа Erwinia, зазвичай, використовується у пацієнтів, що мали алергію на нативну E. coli або пегаспаргазу. Період напіввиведення L-аспарагінази Erwinia (0,65 дня) набагато коротший, ніж у нативної E.coli (1,2 дня) або пегаспаргази (5,7 дня).[14] У разі застосування L-аспарагінази Erwinia, коротший період напіввиведення препарату Erwinia вимагає частішого введення для досягнення адекватного виснаження запасів аспарагіну.

Доказова база (збільшення частоти застосування L-аспарагінази Erwinia, необхідної для досягнення цільового терапевтичного ефекту):

1. Дослідження COG продемонструвало, що в/м застосування L-аспарагінази Erwinia тричі на тиждень у пацієнтів з алергією на пегаспаргазу призводить до терапевтичних рівнів активності ферменту аспарагінази в сироватці крові (визначається як рівень $\geq 0,1$ МО/мл).[29]

- У цьому дослідженні у 96 % дітей активність аспарагінази досягла рівня 0,1 МО/мл або більше через 2 дні після застосування L-аспарагінази Erwinia, у 85% цільова активність була досягнута через 3 дні після застосування.

2. Дослідження в/в введення L-аспарагінази Erwinia за схемою понеділок-середа-п'ятниця пацієнтам з алергією на пегаспаргазу продемонструвало терапевтичну активність ферменту аспарагінази в сироватці крові (визначається як $\geq 0,1$ МО/мл) у 83% пацієнтів через 48 годин після введення дози, але лише у 43% пацієнтів через 72 години після введення дози.[30]

- У разі в/в застосування L-аспарагінази Erwinia за схемою введення понеділок-середа-п'ятниця автори пропонують контролювати 72-годинні найнижчі рівні активності ферменту для забезпечення терапевтичних рівнів.

Застосування антрациклінів під час індукційної терапії

Протоколами COG передбачено індукцію трьома лікарськими засобами (вінкристин, кортикостероїд і пегаспаргазу) у пацієнтів стандартного ризику за критеріями NCI з В-клітинним ГЛЛ та індукцію чотирма лікарськими засобами (вінкристин, кортикостероїд, пегаспаргазу плюс антрациклін) у пацієнтів високого ризику за NCI з В-клітинним ГЛЛ та у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ. Інші групи для усіх пацієнтів використовують індукцію з чотирьох лікарських засобів.[1-3]

У схемах індукції, які включають антрациклін, зазвичай використовується або даунорубіцин, або доксорубіцин. В одному рандомізованому дослідженні, що порівнювало ці два антрацикліни під час індукції, показники ранньої відповіді, в тому числі зниження кількості бластів у периферичній крові протягом першого тижня терапії, морфологія кісткового мозку на 15-й день та рівні МРХ наприкінці індукції, не відрізнялися.[31] [Рівень доказовості: 1iiDiv]

Відповідь на індукційну хіміотерапію

Більше 95 % дітей з вперше діагностованим ГЛЛ досягнуть ПР протягом перших 4 тижнів лікування. З тих, хто не досягне ПР протягом перших 4 тижнів, приблизно половина помре внаслідок токсичності під час фази індукції (зазвичай через інфекційні ускладнення), а інша половина матиме рефрактерне захворювання (стійкий морфологічний лейкоз). [32-34]; [35] [Рівень доказовості: 3iA]

Більшість пацієнтів з персистуючою лейкемією, що піддається морфологічному виявленню, в кінці 4-тижневої фази індукції мають несприятливий прогноз і можуть отримати користь від алогенної ТГСК після досягнення ПР.[4,36,37] В одній великій ретроспективній серії показник 10-річної ЗВ для таких пацієнтів склав 32%. [38] Тенденція до кращого результату при алогенній ТГСК порівняно з однією лише хіміотерапією спостерігалася у пацієнтів з Т-клітинним фенотипом (не залежно від віку) та у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ старше 6 років. Пацієнти з В-клітинним ГЛЛ віком від 1 до 5 років на момент встановлення діагнозу, які не мали будь-яких несприятливих цитогенетичних порушень (перебудова КМТ2A[MLL],BCR-ABL1), мали відносно сприятливий прогноз, без будь-яких переваг в кінцевому результаті лікування при використанні ТГСК у порівнянні з лише хіміотерапією.[38]

Для пацієнтів, які досягли ПР, показники швидкості кліренсу бластів і визначення МРХ мають важливе прогностичне значення, зокрема:

- Відсоток морфологічно виявлених бластів в кістковому мозку через 7 і 14 днів після початку багатокomпонентної терапії індукції ремісії корелював з ризиком рецидиву,[39]

і в минулому використовувався групою COG для стратифікації пацієнтів за ступенем ризику. Проте у разі включення показника МРХ наприкінці індукції у багатофакторні аналізи ці ранні результати дослідження кісткового мозку втрачають своє прогностичне значення.[40,41]

- Рівні МРХ наприкінці індукції, які неможливо виявити за допомогою морфологічного дослідження, але які виявляються за допомогою мультипараметричної проточної цитометрії, полімеразної ланцюгової реакції або секвенування наступного покоління, мають сильну кореляцію із довгостроковим прогнозом.[40,42-45] Інтенсифікація постіндукційної терапії для пацієнтів з високим рівнем МРХ наприкінці індукції є загальним компонентом більшості схем лікування ГЛЛ. В одному рандомізованому дослідженні, проведеному групою з вивчення гострого лімфобластного лейкозу Сполученого Королівства (UKALL), було продемонстровано, що посилена постіндукційна терапія покращує результати у пацієнтів стандартного та середнього ризику з високим рівнем МРХ наприкінці індукції.[46]
- Було також продемонстровано, що рівні МРХ на ранніх стадіях індукції (наприклад, на 8-й і 15-й дні), а також в більш пізні моменти часу після індукції (наприклад, на 12-му тижні після початку терапії) також мають прогностичне значення як для В-клітинного, так і для Т-клітинного ГЛЛ. [40,41,44,47-50]

Стандартні варіанти постіндукційного лікування ГЛЛ у дітей

Стандартні варіанти лікування для консолідації/інтенсифікації та підтримуючої терапії (післяіндукційної терапії) включають наступне:

1.Хіміотерапія

Терапія, спрямована на центральну нервову систему (ЦНС), проводиться під час підтримуючої хіміотерапії усіма групами. Деякі протоколи (Children's Oncology Group [COG], St. Jude Children's Research Hospital [SJCRH] та Dana-Farber Cancer Institute [DFCI]) передбачають постійну інтратекальну хіміотерапію під час підтримки, тоді як інші (Berlin-Frankfurt-Münster [BFM]) не передбачають цього. (Зверніться до розділу «Спрямована ЦНС терапія для лікування ГЛЛ у дитячому віці» цієї настанови, щоб отримати конкретну інформацію про терапію спрямовану на ЦНС для запобігання рецидиву ЦНС у дітей з ГЛЛ, які отримують постіндукційну терапію.)

Консолідаційна/інтенсифікаційна терапія

Після досягнення першої комплексної ремісії (КР) пацієнт має отримати системне лікування у поєднанні з ЦНС-спрямованою терапією. Інтенсивність постіндукційної хіміотерапії значно варіює залежно від групи ризику, але усі пацієнти отримують ту чи іншу форму інтенсифікації після досягнення ПР і до початку підтримуючої терапії.

Схема інтенсифікації, яка найчастіше використовується є схема BFM. Ця терапевтична основа, вперше представлена групою клінічних досліджень BFM та включає в себе:[1]

1. Консолідація (називається індукцією) одразу після початкової фази індукції. Ця фаза включає застосування циклофосфаміду, низьких доз цитарабіну і меркаптопурина.
Проміжна підтримуюча фаза включає чотири введення метотрексату (зазвичай у дозі 5 г/м²) з терапією лейковорином.
2. Повторна індукція (або відстрочена інтенсифікація), зазвичай, включає лікарські засоби, аналогічні тим, які використовувалися на етапах індукції та консолідації.

3. Підтримуюча терапія, зазвичай, складається з щоденного застосування меркаптопурину (6-MP), щотижневого застосування низьких доз метотрексату, а іноді і введення вінкристину та кортикостероїду, а також продовження інтратекальної терапії.

Коментар робочої групи: лейковорин – торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою кальцію фоліант.

Ця базова схема терапії була прийнята багатьма кооперативними групами, в тому числі COG. Варіанти цієї схеми включають:

- Інтенсифікація для пацієнтів високого ризику шляхом включення додаткових доз вінкристину і пегаспаргази, а також повторних фаз проміжної підтримуючої терапії та відстрочених інтенсифікацій.[51,52]
- Використання зростаючих доз метотрексату (початкова доза 100 мг/м²) без лейковорину замість високих доз метотрексату у фазі інтенсифікації.
- Виключення або скорочення деяких фаз для пацієнтів низького ризику для максимального зниження гострої та віддаленої токсичності.

Інші групи клінічних досліджень використовують інші терапевтичні схеми постіндукційної терапії, а саме:

- Група консорціуму DFCI: протоколи лікування ГЛЛ включають 30 тижнів терапії пегаспаргазою, що починається на 7-му тижні терапії, у поєднанні із проміжною інтенсифікованою підтримуючою терапією (щотижневі низькі дози метотрексату, введення вінкристину та дексаметазону, щоденний прийом меркаптопурину).[3] Протоколи цієї групи також не включають фазу відстроченої інтенсифікації, але пацієнти з високим ризиком отримують додаткові дози доксорубіцину (замість низьких доз метотрексату) протягом перших шести місяців постіндукційної терапії.
- Група SJCRH дотримується схеми BFM, але посилює фази повторної індукції та підтримуючої терапії для деяких пацієнтів, що включає інтенсифіковану терапію пегаспаргазою, регулярні введення вінкристину та кортикостероїдів під час проміжної підтримуючої терапії та чергування пар лікарських засобів під час підтримуючої терапії.[53]

Терапія пацієнтів стандартного ризику

У дітей з В-клітинною ГЛЛ стандартного ризику була зроблена спроба обмежити дозу таких лікарських засобів, як антрацикліни та алкілюючі засоби, які можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком віддалених токсичних ефектів.[54-56] Постіндукційна терапія, запроваджена дослідницькою групою COG, може проводитись амбулаторно і має наступні особливості: консолідація низької інтенсивності протягом 4-х тижнів, обмежені сукупні дози антрациклінів 75 мг/м² та алкілюючих агентів 1 г/м², лише дві дози пегаспаргази та проміжна підтримуюча терапія з наростаючими дозами метотрексату (без лейковорину) без високодозового метотрексату [57][Рівень доказовості: 2A]

Сприятливі результати для пацієнтів стандартного ризику також відмічались в дослідженнях, у яких використовувалася обмежена кількість курсів метотрексату в середніх або високих дозах в якості консолідаційної терапії з подальшою підтримуючою терапією (без фази повторної індукції).[55,58,59] У дослідженні ГЛЛ консорціуму DFCI використовувалися багаторазові введення пегаспаргази (протягом 30 тижнів) в якості консолідаційної терапії без застосування алкілюючих засобів або антрациклінів у постіндукційній фазі.[60,61]

Проте, прогностичне значення МРХ наприкінці індукції та/або консолідації має вплив на інтенсивність лікування пацієнтів, ініціально стратифікованих як пацієнти стандартного ризику за критеріями NCI. Численні дослідження продемонстрували, що вищі рівні МРХ наприкінці індукції пов'язані з гіршим прогнозом.[40,42,43,62,63] Окрім того, було продемонстровано, що інтенсифікація терапії покращує прогноз у пацієнтів стандартного ризику з позитивним рівнем МРХ наприкінці індукції.[46] Тому пацієнти стандартного ризику з позитивними рівнями МРХ наприкінці індукції не отримують лікування з використанням підходів, описаних для пацієнтів стандартного ризику з негативним визначенням МРХ наприкінці індукції, але зазвичай отримують лікування за схемами високого ризику.

Доказова база (інтенсифікація для ГЛЛ стандартного ризику):

1. Клінічні дослідження, проведені у 1980-х і на початку 1990-х років, продемонстрували, що використання фази відстроченої інтенсифікації покращило результати для дітей стандартного ризику, які отримували лікування за схемами ВФМ.[64-66] Фаза відстроченої інтенсифікації за такими режимами, у тому числі COG, складається з 8-тижневої фази реіндукції (що включає антрациклін) і реконсолідації, що включає циклофосамід, цитарабін і 6-тіогуанін, які призначаються приблизно через 4–6 місяців після завершення індукційної терапії.[33,64,67]
2. У дослідженні колишньої дитячої онкологічної групи (CCG) (CCG-1991/COG-1991) для пацієнтів з ГЛЛ стандартного ризику використовували дексаметазон у трикомпонентній фазі індукції та вивчали ефективність другої фази відстроченої інтенсифікації. У цьому дослідженні також порівнювали підвищення дози метотрексату в/в (без лейковорину) у комбінації з вінкристином та стандартну підтримуючу терапію з пероральним метотрексатом, що призначається протягом двох фаз проміжної підтримуючої терапії.[68] [Рівень доказовості: IiiDi]

Друга фаза відстроченої інтенсифікації не принесла користі пацієнтам, які мали швидку ранню відповідь (M1 або M2 кісткового мозку на 14-й день індукції).

Збільшення дози в/в метотрексату у фазах проміжної підтримуючої терапії порівняно з пероральним метотрексатом під час цих фаз призвело до значного покращення БПВ, що було пов'язано зі зменшенням частоти ізольованих екстремедулярних рецидивів, особливо у пацієнтів з ураженням ЦНС.
3. У дослідженні COG AALL0331 (NCT00103285) інтенсивність терапії для пацієнтів стандартного ризику відповідно критеріїв NCI визначали залежно від біологічних характеристик захворювання та ранньої відповіді. Швидка рання відповідь визначалася, як менше 5 % бластів у кістковому мозку на 15-й день індукції та морфологія кісткового мозку M1 з рівнем МРХ на 29-й день менше 0,1 %. Пацієнтами стандартного низького ризику вважалися пацієнти зі сприятливою біологією (ETV6-RUNX1 або високою гіпердиплоїдією з потрійною трисомією), ЦНС-1 статусом і швидкою ранньою відповіддю. Пацієнтами стандартного середнього ризику вважалися пацієнти з відсутністю сприятливої біології або з несприятливою біологією, у яких також спостерігалася швидка рання відповідь. Пацієнтами стандартного високого ризику вважалися пацієнти з повільною ранньою відповіддю та/або ЦНС-3 статусом, або пацієнти з перебудовою КМТ2А та швидкою ранньою відповіддю. Усі пацієнти отримували трикомпонентну індукцію (без

антрациклінів). Пацієнти середнього стандартного ризику рандомізувались або на посилену (посилена консолідація BFM) або на стандартну консолідацію. Пацієнтам стандартного високого ризику без рандомізації призначалася інтенсифікована терапія BFM, що використовувалась для пацієнтів високого ризику за NCI, що включала дві фази відстроченої інтенсифікації.[69]

- 6-річна БПВ для усіх пацієнтів становила 89%, а ЗВ - 96%.
 - Для пацієнтів із низьким рівнем ризику це дослідження оцінювало додавання чотирьох доз пегаспаргази (доданих у фазі консолідації та проміжної підтримуючої терапії) до стандартної терапії, яка включала дві дози пегаспаргази (введені у фазі індукції та відстроченої інтенсифікації). Пацієнти з низьким рівнем стандартного ризику мали дуже сприятливі результати (6-річна БПВ та ЗВ становила $94,7\% \pm 0,6\%$ і $98,7\% \pm 0,3\%$ відповідно). Посилення стандартної терапії з низьким рівнем ризику додатковою пегаспаргазою не покращило результатів.[57][Рівень доказовості: 2A]
 - Для пацієнтів середнього стандартного ризику режим посиленої консолідації не покращував показники безрецидивної або ЗВ. 6-річні показники для когорти пацієнтів стандартного середнього ризику становили від 88 % до 89 % і від 95 % до 96 %, відповідно.
 - Пацієнти стандартного середнього ризику з рівнями МРХ наприкінці індукції від 0,01 % до <0,1 % мали гірший результат у порівнянні з пацієнтами з рівнями МРХ <0,01 % (6-річна БПВ відповідно 77 % і 91 %). Посилена консолідація не була пов'язана з кращим результатом у пацієнтів стандартного середнього ризику з підвищеним рівнем МРХ.
 - Когорта пацієнтів стандартного високого ризику досягла відносно сприятливих показників 6-річної БПВ 86 % і ЗВ 93%.
4. В одному рандомізованому дослідженні, проведеному в Сполученому Королівстві, діти та підлітки з ГЛЛ з відсутніми ознаками високого ризику (включаючи несприятливу цитогенетику та/або морфологію кісткового мозку М3 на 8-й або 15-й день індукції), були стратифіковані на групи ризику залежно від МРХ наприкінці індукції (4-й тиждень) і на 11-му тижні терапії. Пацієнти з негативною МРХ на 4-му тижні (або з низьким рівнем МРХ на 4-му тижні або невиявленою на 11-му тижні МРХ) вважалися пацієнтами низького ризику і відповідали критеріям для рандомізації до терапії з однією або двома фазами відстроченої інтенсифікації.[70] [рівень доказовості: 1iiDi]
- БПВ у пацієнтів, які отримали одну, та пацієнтів, які отримали дві фази відстроченої інтенсифікації, суттєво не відрізнялася.
 - Кількість смертельних випадків, пов'язаних з лікуванням, суттєво не відрізнялася між двома групами; проте, друга фаза відстроченої інтенсифікації була пов'язана з токсичними явищами 3 або 4 ступеня у 17 % з 261 пацієнта, рандомізованого до цієї групи, і 1 пацієнт помер внаслідок лікування під час цієї фази
5. У дослідженні ALL-BFM-2000 (NCT004301 18), проведеному Італійською асоціацією дитячої гематології та онкології (AIEOP), пацієнти стандартного ризику (негативна МРХ на 33-й і 78-й дні та відсутність цитогенетики високого ризику) були рандомізовані на отримання лікування з однією фазою відстроченої інтенсифікації стандартної або зменшеної інтенсивності (менша тривалість, зі зменшеними сумарними дозами дексаметазону, вінкристину, доксорубіцину та циклофосфаміду).[71]

- Відстрочена інтенсифікація зниженої інтенсивності була пов'язана зі нижчим показником 8-річної БРВ (89 % порівняно з 92 %, $P = 0,04$), що було обумовлено підвищеним ризиком рецидиву
 - Аналіз групи пацієнтів зі злиттям ETV6-RUNX1 не показав відмінностей у результатах між двома підгрупами лікування (8-річна БРВ становила 94 % для обох підгруп).
6. Пацієнти стандартного або проміжного ризику на момент встановлення діагнозу, але з високим рівнем МРХ наприкінці індукції мають гірший прогноз і повинні отримувати лікування як пацієнти високого ризику. У дослідженні UKALL2003 (NCT00222612) використовувалася посилена постіндукційна терапія (додаткові дози пегаспаргази і вінкрестину і підвищена доза в/в метотрексату без лейковорину) для лікування пацієнтів стандартного або проміжного ризику з високим рівнем МРХ наприкінці індукції.[46] [Рівень доказовості: 1iiDi]
- Посилена постіндукційна терапія призвела до збільшення БПВ з наближенням до пацієнтів з низьким рівнем МРХ наприкінці індукції.

ГЛЛ високого ризику

У пацієнтів високого ризику був використаний ряд різних терапевтичних стратегій із порівняною ефективністю.[60,72]; [67] [Рівень доказовості: 2Di] Лікування пацієнтів високого ризику, як правило, більш інтенсивне, ніж пацієнтів стандартного ризику і, зазвичай, включає вищі кумулятивні дози декількох компонентів, в тому числі антрациклінів та/або алкілюючих засобів. Вищі дози цих лікарських засобів підвищують ризик як короткострокової, так і довгострокової токсичності, і багато клінічних досліджень були присвячені зменшенню побічних ефектів таких посилених режимів терапії.

Доказова база (інтенсифікація для пацієнтів високого ризику):

1. Дослідницька група CCG розробила посилений режим терапії BFM, який включав другу фазу проміжної підтримуючої терапії та фазу відстроченої інтенсифікації. Цей режим включав повторні курси зростаючих доз метотрексату в/в (без лейковорину), що застосовували у комбінації з вінкрестином і пегаспаргазою під час проміжної підтримки, і додаткові введення вінкрестину і пегаспаргази під час початкової консолідації і відстроченої інтенсифікації. У дослідженні CCG-1882 пацієнти високого ризику, за NCI, з повільною ранньою відповіддю (M3 кісткового мозку на 7-й день індукції) були випадковим чином розподілені для отримання стандартної або посиленої терапії BFM.[51]

- Посилений режим терапії в дослідженні CCG-1882 продемонстрував значно кращу БПВ, ніж стандартна терапія BFM, модифікована CCG.
- Частота остеонекрозу у пацієнтів старше 10 років, які отримували посилену терапію (яка включала два 21-денні постіндукційні курси дексаметазону), була значно вищою порівняно з пацієнтами, які отримували стандартне лікування (один 21-денний постіндукційний курс дексаметазону).[73]

2. В одному італійському дослідженні дослідники продемонстрували, що два курси відстроченої інтенсифікаційної терапії (протокол II) значно покращили результат у пацієнтів зі слабкою відповіддю на преднізонову профазу.[74]

3. У дослідженні CCG-1961 використовувався 2x2 факторіальний дизайн для порівняння стандартної, підвищеної інтенсивності та терапії стандартної тривалості (одна фаза проміжної підтримуючої терапії та відстроченої інтенсифікації) у порівнянні зі збільшеною

тривалістю (дві фази проміжної підтримуючої терапії та відстроченої інтенсифікації) серед пацієнтів високого ризику, за NCI, з швидкою ранньою відповіддю. У цьому дослідженні також вивчали, чи впливає безперервне застосування дексаметазону порівняно із застосуванням дексаметазону кожен другий тиждень під час фаз відстроченої інтенсифікації на частоту остеонекрозу.

- Посилена терапія була пов'язана з покращенням БПВ; введення другої фази проміжної підтримуючої терапії та відстроченої інтенсифікації не було пов'язане з покращенням БПВ.[52,75] [Рівень доказовості: 1iiA]
- Сукупна частота остеонекрозу за 5 років склала 9,9 % у пацієнтів віком від 10 до 15 років і 20,0 % у пацієнтів віком від 16 до 21 року в порівнянні з 1,0 % у пацієнтів віком від 1 до 9 років ($P = 0,0001$). Для пацієнтів віком від 10 до 21 року застосування дексаметазону кожен другий тиждень під час фаз відстроченої інтенсифікації було пов'язане зі значно нижчою сукупною частотою остеонекрозу порівняно з безперервним застосуванням (відповідно 8,7 % і 17,0 %, $P = 0,0005$).[76] [Рівень доказовості: 1iiC]

4. У дослідженні COG AALL0232 (NCT00075725) (2004–2011) пацієнти з В-клітинним ГЛЛ високого ризику отримували посилену схему ВФМ з однією фазою проміжної підтримки і відстроченої інтенсифікації; лише пацієнти з МРХ наприкінці індукції більше 0,1 % або М2/М3 кісткового мозку на 15-й день отримували дві фази проміжної підтримки/відстроченої інтенсифікації. Пацієнти були рандомізовані для отримання або високих доз метотрексату, або зростаючих доз метотрексату в/в (схема Capizzi) під час фази проміжної підтримуючої терапії (перша фаза лише для тих, хто отримує дві з цих фаз).[8,41]

- Рандомізація до групи застосування метотрексату була припинена достроково, коли запланований проміжний моніторинг продемонстрував, що високі дози метотрексату були пов'язані з кращим результатом. 5-річна БПВ у пацієнтів, рандомізованих на застосування високих доз метотрексату, становила 79,6 % порівняно з 75 % у пацієнтів, рандомізованих на застосування метотрексату Капіці. Висока доза метотрексату також була пов'язана з вищою 5-річною ЗВ ($P = 0,025$).[8]
 - У пацієнтів з МРХ менше 0,01 % в кінці індукції 5-річна БПВ становила 87 % у порівнянні з 74 % у пацієнтів з МРХ від 0,01 % до 0,1 %. Пацієнти з МРХ вище 0,1% мали ще гірший результат.[41]
- Висока доза метотрексату була пов'язана з вищою БПВ у пацієнтів з МРХ наприкінці індукції більше 0,01 % (висока доза метотрексату 68 %; метотрексат Капіці 58 %; $P = 0,008$).[41]

Оскільки лікування ГЛЛ високого ризику включає більш інтенсивну терапію, що призводить до вищого ризику гострої та довгострокової токсичності, у ряді клінічних випробувань були протестовані терапевтичні втручання, які запобігають розвитку побічних ефектів без несприятливого впливу на БПВ. Досліджувані види терапії включали використання кардіопротектора дексразоксану для профілактики антрациклін-асоційованих токсичних ефектів для серцево-судинної системи, і альтернуючі режими призначення кортикостероїдів для зниження ризику остеонекрозу.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою дексразоксан в Україні не зареєстрований.

Доказова база (кардіопротекторний ефект дексразоксану):

1. У дослідженні консорціуму DFCI діти з ГЛЛ високого ризику були рандомізовані для отримання лише доксорубіцину (від 30 мг/м²/дозу до кумулятивної дози 300 мг/м²) або з дексразоксаном у фазах індукції та інтенсифікації багатокомпонентної хіміотерапії.[77,78]

- Застосування кардіопротектора дексразоксану перед доксорубіцином призвело до кращої фракції скорочення лівого шлуночка і покращення Z-показників кінцево-систоличного розміру без будь-якого несприятливого впливу на БПВ або збільшення ризику другого злоякісного новоутворення порівняно з використанням самого лише доксорубіцину через 5 років після лікування.

У дівчаток спостерігався триваліший довгостроковий захисний ефект, ніж у хлопчиків.

2. У дослідженні ROG-9404 пацієнтам з Т-клітинним ГЛЛ в рамках рандомізації призначали або не призначали дексразоксан перед кожною дозою доксорубіцину (кумулятивна доза 360 мг/м²).[79]

- БПВ пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ, які отримували дексразоксан, і пацієнтів, які не отримували дексразоксан (інтегральна доза доксорубіцину 360 мг/м²) не відрізнялася
- Через три роки після початкового діагнозу фракція скорочення лівого шлуночка і товщина стінки лівого шлуночка були значно гіршими у пацієнтів, які отримували тільки доксорубіцин, ніж у пацієнтів, які отримували дексразоксан, що вказує на кардіопротекторну дію дексразоксану. Частота токсичності 3-го і 4-го ступеня, що виникала під час терапії, а також сукупна частота вторинних злоякісних новоутворень були однаковими між рандомізованими групами.

Доказова база (зниження ризику остеонекрозу):

1. У дослідженні CCG-1961 вивчали застосування дексаметазону в альтернуючому режимі (кожен другий тиждень) під час відстроченої інтенсифікації з метою зниження частоти остеонекрозу.[76] Пацієнти з В-клітинним ГЛЛ високого ризику і швидкою ранньою морфологічною відповіддю на індукційну терапію були рандомізовані для отримання однієї або двох фаз відстроченої інтенсифікації. Пацієнти, рандомізовані на одну фазу відстроченої інтенсифікації, отримували добову дозу дексаметазону (21 день поспіль), в той час як пацієнти, рандомізовані на дві фази відстроченої інтенсифікації, отримували дексаметазон поперемінно кожен другий тиждень (дні 0–6 і 14–21) під час кожної фази відстроченої інтенсифікації.

- Пацієнти віком 10 років або старше на момент встановлення діагнозу, які отримали дві фази відстроченої інтенсифікації (застосування дексаметазону кожен другий тиждень) мали значно нижчий ризик симптоматичного остеонекрозу (5-річна кумулятивна частота 8,7 % у порівнянні з 17 % пацієнтів, які отримували одну фазу відстроченої інтенсифікації з безперервним застосуванням дексаметазону; P = 0,001)
- Найбільший вплив спостерігався у пацієток віком від 16 до 21 року, які мали найвищу частоту остеонекрозу при стандартній терапії з безперервним застосуванням дексаметазону; частота остеонекрозу при застосуванні альтернуючого режиму терапії дексаметазоном (через кожні 2 тижні) становила 5,6 % порівняно з 57,6 % у пацієнтів з безперервним застосуванням.

(Для отримання додаткової інформації зверніться до розділу «Остеонекроз» цієї настанови.)

ГЛЛ дуже високого ризику

Приблизно від 10 % до 20 % пацієнтів з ГЛЛ стратифікуються до групи дуже високого ризику, у тому числі:[67,80]

- Немовлята молодше 1 року, особливо у випадку наявності перебудови гена КМТ2А (MLL). (Додаткову інформацію про немовлят з ГЛЛ див. у підрозділі «Немовлята з ГЛЛ» розділу «Постіндукційна терапія для окремих підгруп пацієнтів з ГЛЛ» цієї настанови.)
 - Пацієнти з несприятливими цитогенетичними порушеннями, включаючи BCR-ABL1 (t(9;22)(q34;q11.2)), TCF3-HLF (t(17;19)), перебудовою гена КМТ2А і низькою гіподиплоїдією (<44 хромосоми).
 - Пацієнти, які досягають ПР, але мають повільну ранню відповідь на індукційну терапію, у тому числі пацієнти з високим абсолютним числом бластів після 7-денної стероїдної профази та пацієнти з високим рівнем МРХ наприкінці індукції (4-й тиждень) або в пізніші терміни (наприклад, 12-й тиждень).
 - Пацієнти з морфологічно стійким захворюванням після перших 4 тижнів терапії (невдача індукції), навіть якщо вони пізніше досягнуть ПР. Пацієнти дуже високого ризику отримували кілька циклів інтенсивної хіміотерапії у фазі консолідації (на відміну від звичайних схем інтенсифікації терапії ВФМ). Ці додаткові цикли часто включають препарати які, зазвичай, не використовуються у схемах першої лінії для пацієнтів з ГЛЛ стандартного ризику і високого ризику, такі як високі дози цитарабіну, іфосфаміду і етопозиду.[67] Проте навіть при такому посиленому підході зареєстровані довгострокові показники БПВ варіюються від 30 % до 50 % для цієї підгрупи пацієнтів.[36,67]
- У деяких клінічних дослідженнях пацієнти дуже високого ризику також розглядалися як кандидати на алогенну (ТГСК) під час першої ПР.[36,81-83] Проте, дані про результати у пацієнтів дуже високого ризику, які отримували алогенну ТГСК під час першої ПР, досить обмежені. Існують розбіжності щодо того, які субпопуляції пацієнтів потенційно можуть отримати користь від ТГСК.

Доказова база (алогенна ТГСК у першій ремісії у пацієнтів дуже високого ризику):

1. У дослідженні європейської багатоцентрової групи, проведеному в період з 1995 по 2000 рік, пацієнти дуже високого ризику визначалися як такі, що відповідають одному з наступних критеріїв: морфологічно стійке захворювання після чотирикомпонентної індукції, t(9;22)(q34;q11.2) або t(4;11)(q21;q23), або слабка відповідь на профазу преднізону у пацієнтів з Т-клітинним фенотипом або з ініціальним рівнем лейкоцитів >100 000/мкл. Цим пацієнтам призначалась або алогенна ТГСК при першій ПР (залежно від наявності рідного донора, сумісного за антигеном лімфоцитів пацієнта), або інтенсивна хіміотерапія.[36]
 - Використовуючи аналіз наміру до лікування, пацієнти, яким була призначена алогенна ТГСК (за наявності донорів), мали вищу 5-річну БРВ порівняно з пацієнтами, які отримували інтенсивну хіміотерапію (57 % ± 7 % для трансплантації порівняно з 41 % ± 3 % для хіміотерапії, P= 0,02).
 - Показники ЗВ (56 % ± 6 % для трансплантації порівняно з 50 % ± 3 % для хіміотерапії; P = 0,12) суттєво не відрізнялися.
 - Для пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ і слабкою відповіддю на профазу преднізону показники як БРВ, так і ЗВ були значно кращими при алогенній ТГСК.[81]
2. У одній великій ретроспективній серії пацієнтів з неуспішністю індукційної терапії 10-річна ЗВ у пацієнтів з персистуючою лейкемією становила 32 %.[38]
 - Тенденція до кращого результату при алогенній ТГСК порівняно з однією лише хіміотерапією спостерігалася у пацієнтів з Т-клітинним фенотипом (незалежно від віку) та у пацієнтів із В-клітинним ГЛЛ але старше 6 років.
 - Пацієнти з В-клітинним ГЛЛ та віком від 1 до 5 років, на момент встановлення діагнозу, які не мали будь-яких несприятливих цитогенетичних порушень (перебудова

KMT2A, BCR-ABL1), мали відносно сприятливий прогноз, без будь-яких переваг в кінцевому результаті лікування при залученні ТГСК у порівнянні з однією лише хіміотерапією.

3. У дослідженні AIEOP ALL-BFM-2000 (NCT00430118) (2000-2006) пацієнтів класифікували до групи високого ризику, якщо вони відповідали будь-якому з наступних критеріїв: слабка відповідь на преднізонову профазу, нездатність досягти ПР в кінці першого місяця лікування, високі рівні МРХ після індукції ІВ (78-й день терапії) та наявність t(4;11) (q21;q23). Ці пацієнти були розподілені на отримання аlogenної ТГСК при першій ПР відповідно до протоколу, за наявності донорів і побажання дослідників.[84] [Рівень доказовості: 2Dii]

- Загальний показник 5-річної БПВ серед пацієнтів, що відповідають критеріям високого ризику, склав 58,9%.
- 5-річна БПВ становила 74% для пацієнтів, у яких єдиною ознакою високого ризику була слабка відповідь на преднізон; суттєва різниця в БРВ ($P = 0,31$) або ЗВ ($P = 0,91$) при порівнянні ТГСК та інтенсивної хіміотерапії у пацієнтів зі слабкою відповіддю на преднізон, у яких ТГСК дозволена за протоколом (пацієнти з Т-клітинним ГЛЛ та/або рівнем лейкоцитів $\geq 100\ 000/\text{мм}^3$) була відсутня.
- В усіх інших пацієнтів високого ризику (тобто у пацієнтів з невдалою початковою індукцією, високим рівнем МРХ на 78-й день та/або t(4;11) (q21;q23)) показники БПВ становили менше 50%. Для цих пацієнтів відсутня статистично достовірна різниця в БРВ між тими, хто отримував ТГСК ($n = 66$), і тими, хто отримував тільки хіміотерапію ($n = 88$), після поправки на час очікування до ТГСК (5,7 місяця).

4. Згідно з протоколом Скандинавської асоціації дитячої гематології та онкології (NOPHO) ALL2008 (NCT00819351), пацієнти були розподілені для проведення ТГСК при першій ПР, якщо вони мали рівні МРХ 5 % або вище наприкінці індукції або рівні МРХ 0,1 % та вище наприкінці консолідації. Усі пацієнти, призначені для ТГСК, отримали принаймні три блоки інтенсивної хіміотерапії перед ТГСК для зниження рівня МРХ.[85]

- При аналізі в когорті «всі пацієнти, що розпочали лікування» у 69 пацієнтів, які відповідали критеріям виконання ТГСК (10 з яких не отримали ТГСК), 5-річна БРВ склала 78%.
- Порівнюючи пацієнтів у цій когорті, які отримали і не отримали ТГСК, отримання ТГСК не було достовірно пов'язане з покращенням виживаності (відношення ризиків [ВР] 1,4; $P = 0,69$).
- Серед пацієнтів, яким було проведено ТГСК, кращі результати (краща БРВ і нижча кумулятивна частота рецидивів) спостерігалися у тих, які до ТГСК мали МРХ-негативний статус.

5. У двох ретроспективних аналізах вивчалася роль ТГСК у першій ПР у пацієнтів з гіподиплоїдним ГЛЛ. Ці дослідження не продемонстрували чітких доказів того, що ТГСК покращила результати при 1) трансплантації в усіх пацієнтів з гіподиплоїдним ГЛЛ та 2) трансплантації у гіподиплоїдних пацієнтів, які вважаються пацієнтами високого ризику через високий рівень МРХ після індукції. У цих дослідженнях не розглядалася стратегія ТГСК для стійкої МРХ після консолідації, а також не аналізувався статус МРХ під час ТГСК.

a. У дослідженні 306 гіподиплоїдних пацієнтів з 16 рандомізованих груп з вивчення ГЛЛ, отримували лікування в період з 1997 по 2013 рік, була проаналізована підгрупа з 228

пацієнтів (42 з яких була проведена ТГСК) з 44 або меншою кількістю хромосом, які досягли ремісії.[86] [Рівень доказовості: 3iDiii]

- Сприятливі прогностичні фактори включали число хромосом 44 (у порівнянні з 43 або менше), МРХ менше 0,01 % після індукції та лікування за протоколом, стратифікованим за МРХ, яке посилювало терапію для пацієнтів з вищим рівнем МРХ після індукції.
- Після поправки на медіану часу до трансплантації у пацієнтів з низьким рівнем МРХ, яким було проведено ТГСК, БРВ становила 73,6 % у порівнянні з БРВ 70 % у пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію (P = 0,81); у пацієнтів з вищим рівнем МРХ після індукції, яким було проведено ТГСК, БРВ становила 55,9 %, у порівнянні з БРВ 40,3% у пацієнтів, які отримували хіміотерапію (P = 0,29).

b. COG опублікувала аналіз 113 пацієнтів з гіподиплоїдним ГЛЛ, які проходили лікування в період з 2003 по 2011 рік; 61 з цих пацієнтів перенесли ТГСК при першій ПР.[87] [Рівень доказовості: 3iA]

- 5-річна БПВ склала 57,4 % для пацієнтів, яким була проведена ТГСК, і 47,8 % для пацієнтів в когортах хіміотерапії (P = 0,49). ЗВ склала 66,2 % у пацієнтів, яким була проведена ТГСК, і 53,8 % у пацієнтів в когортах хіміотерапії (P = 0,34).
- Пацієнти з високим рівнем МРХ після індукції ($\geq 0,01$ %) мали дуже низьку БПВ — 26,7 % через 5 років, без будь-якої різниці між пацієнтами, яким була проведена ТГСК, і пацієнтами, які отримували хіміотерапію.

Підтримуюча терапія

Базова схема підтримуючої терапії

Базова схема підтримуючої терапії в більшості протоколів включає щоденний пероральний прийом меркаптопурину та щотижневий пероральний прийом або парентеральне введення метотрексату. У багатьох протоколах під час підтримуючої терапії триває інтратекальна хіміотерапія в якості профілактики/лікування ураження ЦНС. Вкрай важливо вести ретельне спостереження за дітьми, які отримують підтримуючу терапію, як на предмет токсичності, пов'язаної з лікарськими засобами, так і на предмет дотримання схеми застосування пероральних хіміотерапевтичних засобів, що використовуються під час підтримуючої терапії.[88] Дослідження, проведені COG, продемонстрували значні відмінності у дотриманні режиму терапії меркаптопурином серед різних расових і соціально-етнічних груп. Важливо відзначити, що недотримання режиму лікування меркаптопурином у фазі підтримуючої терапії було пов'язано зі значним підвищенням ризику рецидиву.[88,89]

У минулому клінічна практика, зазвичай, вимагала перорального прийому меркаптопурину на ніч, ґрунтуючись на даних попередніх досліджень про те, що така практика може покращити БПВ[90]. Проте, у дослідженні, проведеному групою NOPHO, у якому були проспективно зареєстровані відомості про пероральний прийом меркаптопурину, час прийому (на ніч порівняно з іншим часом доби) не мав прогностичного значення.[91] У дослідженні COG прийом меркаптопурину у різний час доби, а не виключно на ніч, був пов'язаний з вищою частотою недотримання режиму терапії; однак серед пацієнтів, які дотримувалися режиму (тих, хто прийняв >95 % призначених доз) не було жодного зв'язку між часом прийому меркаптопурину та ризиком рецидиву.[92]

У деяких пацієнтів може мати місце тяжка гематологічна токсичність при застосуванні стандартних доз меркаптопурину через спадковий дефіцит (гомозиготна мутація) тіопуринової S-метилтрансферази, ферменту, який інактивує меркаптопурин.[93,94] Ці пацієнти здатні переносити меркаптопурин тільки в набагато нижчих дозах, ніж зазвичай

використовуються.[93,94] Пацієнти, гетерозиготні за мутацією, зазвичай, переносять меркаптопурин без серйозної токсичності, але їм потрібне більш часте зниження дози через гематологічну токсичність, аніж пацієнтам, гомозиготним за нормальною алеллю.[93] Поліморфізми гена NUDT15, що найчастіше спостерігаються у пацієнтів зі Східної Азії та Сполучених Штатів, також були пов'язані з надмірною чутливістю до мієлосупресивного ефекту меркаптопурину.[95-97]

Доказова база (підтримуюча терапія):

1. В одному метааналізі рандомізованих досліджень порівнювали тіопурини і виявили наступне:
 - Тіогуанін не покращував загальну БРВ, хоча окремі підгрупи пацієнтів можуть отримати користь від його застосування.[98]
 - Використання тіогуаніну замість меркаптопурину під час фази підтримки пов'язане з підвищеним ризиком ускладнень з боку печінки, включаючи венооклюзійну хворобу та порталну гіпертензію.[99-103]
 - Через підвищену токсичність тіогуаніну, меркаптопурин залишається стандартним препаратом вибору.
2. У дослідженні COG AALL0932 (NCT01190930) пацієнти стандартного середнього ризику, за NCI, були рандомізовані на щотижневий прийом перорального метотрексату під час підтримуючої терапії в одній з двох початкових доз: 20 мг/м² (стандартна) або 40 мг/м² (досліджувана).[104] [Рівень доказовості: 1iiA]
 - 5-річна БРВ з початку підтримуючої терапії для двох груп лікування (5-річна БРВ 95,1 % для пацієнтів, які отримували стандартну дозу, та 94,2 % у пацієнтів, які отримували досліджувану дозу; P = 0,92) суттєво не відрізнялася, що вказує на відсутність переваги збільшення ініціальної дози перорального метотрексату
3. У декількох клінічних дослідженнях, проведених SJCRH та іншими дослідницькими групами, оцінювали ефективність посиленого режиму підтримуючої терапії, який передбачав чергування пар лікарських засобів, у тому числі циклофосфаміду та епіподофілотоксинів, зі стандартними засобами підтримуючої терапії.[2]
 - Посилена підтримуюча терапія з використанням пар лікарських засобів, які чергувалися, була пов'язана з більшою кількістю епізодів фебрильної нейтропенії[105] і вищим ризиком вторинного гострого мієлоїдного лейкозу,[106,107] особливо у разі застосування епіподофілотоксинів.[105]

На підставі цих висновків дослідницька група SJCRH змінила перелік лікарських засобів, які попарно чергувались у фазі підтримуючої терапії. У дослідженні Total XV пацієнти стандартного та високого ризику мали три пари лікарських засобів, що чергувались (меркаптопурин плюс метотрексат, циклофосфамід плюс цитарабін і дексаметазон плюс вінкристин) протягом усієї фази підтримуючої терапії; пацієнти низького ризику отримували більш стандартну підтримуючу терапію (без циклофосфаміду і цитарабіну).[53]

- Рандомізоване дослідження, проведене в Аргентині, не продемонструвало жодної користі від цього посиленого підходу в порівнянні з більш стандартним режимом підтримуючої терапії для пацієнтів, які проходять фази індукції та консолідації на основі схеми BFM.[105]

Додаткові введення вінкристину/кортикостероїдів

Додаткові введення вінкристину/кортикостероїдів часто додають до стандартної схеми підтримуючої терапії, хоча користь цього підходу в контексті сучасних багатокомпонентних режимів хіміотерапії залишається спірною.

Доказова база (додаткові введення вінкристину/кортикостероїдів):

1. Рандомізоване дослідження CCG, проведене у 1980-х роках, продемонструвало покращення результатів у пацієнтів, які щомісяця отримували додаткові введення вінкристину/преднізону.[108]
2. Метааналіз, що об'єднує дані шести клінічних досліджень тієї ж епохи лікування, продемонстрував перевагу у БПВ для додаткових введень вінкристину/преднізону.[109,110] Проте загальна БПВ у цих дослідженнях була нижчою, ніж при більш сучасних схемах лікування.
3. Систематичний огляд більш новітніх клінічних досліджень з вивчення впливу «вінкристин + кортикостероїд терапія» і підняв питання про те, чи має подібна терапія цінність у сучасному лікуванні ГЛЛ, яке включає більш інтенсивну основну терапію та стратифікацію ризику, що містить оцінку відповіді (MPX) і біологічні характеристики.[110]
4. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні серед дітей середнього ризику, які отримували лікування за схемою BFM, не спостерігалось жодної користі, пов'язаної з додаванням шести додаткових введень вінкристину/дексаметазону під час фази продовження лікування, хоча подібні введення проводились менш часто, ніж в інших дослідженнях, у яких була продемонстрована їхня користь.[111]
5. Невелике багатоцентрове дослідження серед пацієнтів середнього ризику продемонструвало набагато кращу БПВ у пацієнтів, які отримували додаткові введення вінкристину + кортикостероїд. У цьому дослідженні результати залежно від типу кортикостероїду (преднізон або дексаметазон) не відрізнялися.[112] [Рівень доказовості: 1iiA]
6. У дослідженні COG AALL0932 (NCT01 190930) пацієнти стандартного ризику були випадковим чином розподілені під час фази підтримуючої терапії для прийому пульс-терапії «вінкристин/дексаметазон» кожні 4 або кожні 12 тижнів.[104] [Рівень доказовості: 1 iiA].
Серед рандомізованих пацієнтів стандартного ризику 5-річна БРВ з початку підтримуючої терапії становила 94,6 %; між групою додаткових введень кожні 4 тижні та групою додаткових введень кожні 12 тижнів суттєва різниця була відсутньою.
7. Китайська дитяча онкологічна група провела рандомізоване дослідження не меншої ефективності, щоб визначити, чи можна пропустити імпульси вінкристину/дексаметазону протягом другого року підтримуючої терапії. Через рік після початку терапії 5054 пацієнти з ГЛЛ без філадельфійської хромосоми (Ph+) (В-ГЛЛ та Т-ГЛЛ, віком 0–18 років) були випадковим чином розподілені для отримання або імпульсів вінкристину/дексаметазону кожні 8 тижнів (всього сім імпульсів) або відсутність імпульсу протягом другого року підтримуючої хіміотерапії. Неповноцінність була визначена шляхом обчислення односторонньої 95% верхньої довірчої межі різниці в ймовірності EFS між групами, щоб переконатися, що зниження EFS на 5% або більше було виключено.[113]
 - Для пацієнтів з низьким ризиком (В-ГЛЛ зі стандартним ризиком NCI з високою гіпердиплоїдією або ETV6-RUNX1 і MPX з низькою кінцевою індукцією) різниця EFS між групами відповідала визначенню протоколу про неповноцінність, що вказує на пропуск імпульсів вінкристину/дексаметазону під час другого року лікування не призвів до зменшення EFS більше ніж на 5%.

- Для пацієнтів із проміжним і високим ризиком різниця в 5-річній БПВ між групами не відповідала протокольному визначенню не меншої ефективності (95% верхня довірча межа для різниці становила 0,055, що перевищувало попередньо встановлену межу не меншої ефективності в 0,05); отже, не можна зробити висновок, що імпульси вінкристину/дексаметазону можна пропустити у цих пацієнтів, не призводячи до зниження EFS більше ніж на 5%.

Для режимів терапії, які включають додаткові періодичні введення вінкристину/кортикостероїду, в ряді досліджень розглядалося питання про те, який кортикостероїд (дексаметазон або преднізон) слід використовувати. З цих досліджень випливає, що дексаметазон призводить до покращення БПВ, але також може призвести до більшої частоти кортикостероїд-асоційованих ускладнень, у тому числі кісткової токсичності та інфекцій, особливо у дітей старшого віку та підлітків.[6,7,24,64,114] У порівнянні з преднізоном дексаметазон також був пов'язаний з вищою частотою поведінкових порушень. [7] В одному рандомізованому дослідженні за участю 50 пацієнтів віком від 3 до 16 років, які отримували підтримуючу хіміотерапію, одночасне застосування гідрокортизону (у фізіологічному дозуванні) під час терапії дексаметазоном знижувало частоту поведінкових проблем, емоційної лабільності та порушень сну.[115]

Доказова база (дексаметазон у порівнянні з преднізоном):

1. У дослідженні CCG дексаметазон порівнювали з преднізоном у фазі індукції та підтримуючої терапії у дітей віком від 1 до 10 років з ГЛЛ стандартного ризику.[6,64]
Пацієнти, рандомізовані до групи отримання дексаметазону, мали значно менше ЦНС рецидивів і значно кращу БПВ.
2. У дослідженні, проведеному Радою з досліджень в галузі медицини (MRC) та дослідницькою групою гострого лімфобластного лейкозу Сполученого Королівства (UKALL), дексаметазон порівнювали з преднізоном у фазах індукції та підтримки, як у пацієнтів стандартного, так і високого ризику.[7]
БПВ та частота як рецидивів ЦНС, так і рецидивів без залучення ЦНС, були кращими при застосуванні дексаметазону.
Дексаметазон був пов'язаний з підвищеним ризиком стероїд-асоційованої токсичності, включаючи поведінкові проблеми, міопатію та остеопенію.
3. У дослідженні Консорціуму DFCI пацієнти були рандомізовані на отримання дексаметазону або преднізону в усіх фазах постіндукційного лікування.[24]
Дексаметазон був пов'язаний з вищим рівнем БПВ, але також з вищою частотою інфекцій (здебільшого епізодів бактеріємії) та, у пацієнтів віком 10 років і старше, підвищеною частотою остеонекрозу і переломів.

Користь від застосування дексаметазону у дітей віком від 10 до 18 років потребує подальшого вивчення через підвищений ризик остеонекрозу, спричиненого стероїдами, у цій віковій групі.[73,114]

Тривалість підтримуючої терапії

Підтримуюча хіміотерапія, зазвичай, триває протягом 2–3 років від моменту досягнення КР. У деяких дослідженнях хлопчиків лікують довше, ніж дівчаток;[64] у інших - тривалість лікування однакова незалежно від статі.[60,67] Наразі остаточно не з'ясовано, чи триваліша підтримуюча терапія зменшує частоту рецидивів у хлопчиків, особливо в контексті

сучасних схем лікування.[67] [Рівень доказовості: 2Di] Збільшення тривалості підтримуючої терапії більше 3 років не покращує результат лікування.[109]

Дотримання режиму застосування пероральних лікарських засобів під час підтримуючої терапії

Недотримання режиму лікування меркаптопурином під час підтримуючої терапії пов'язане зі значним підвищенням ризику рецидиву.[88]

Доказова база (дотримання режиму лікування):

1. COG вивчала вплив недотримання режиму лікування меркаптопурином під час підтримуючої терапії у 327 дітей та підлітків (169 пацієнтів латиноамериканського походження та 158 білих пацієнтів не з латиноамериканського походження).[88]

- Прогресуюче збільшення частоти рецидивів спостерігалось при зниженні дотримання режиму застосування меркаптопурину, при цьому величина ризику варіювалася від 4,0% до 5,7%, для показників дотримання від 94,9% до 90%, від 89,9% до 85% і менше 85%. Після поправки на інші прогностичні фактори (в тому числі групу ризику за NCI та хромосомні порушення) спостерігалось прогресуюче збільшення частоти рецидивів при зниженні дотримання режиму лікування меркаптопурином. У цій досліджуваній популяції дані щодо МРХ були недоступні, тому вони не були включені до аналізу прогностичних факторів.
- Дотримання режиму лікування було значно нижчим серед пацієнтів латиноамериканського походження, пацієнтів старше 12 років і пацієнтів із неповних сімей (лише з однією матір'ю). Серед пацієнтів, що дотримувалися режиму лікування, латино-американська етнічна приналежність залишалася незалежним предиктором несприятливого результату.

2. Друге дослідження дотримання режиму лікування було проведено серед 298 дітей з ГЛЛ (71 пацієнт – американці азіатського походження, 68 пацієнтів - афроамериканці та 159 пацієнтів – не іспаномовні європейці).[89]

- Якщо для визначення «недотримання режиму лікування» використовувати показник дотримання менше 90 %, то 20,5% учасників не дотримувалися режиму лікування.
- Показник дотримання - менше 90 % був пов'язаний з підвищеним ризиком рецидиву (ВР=3,9).
- Показники дотримання були значно нижчими у пацієнтів американців азіатського походження та афроамериканців, ніж у пацієнтів - європейців.

3. У третьому дослідженні серед 742 дітей були здійснені наступні ключові спостереження:[116]

- Пацієнти, які не дотримувалися режиму лікування меркаптопурином (що визначається, як середній показник дотримання <95 %) мали у 2,7 рази вищий ризик рецидиву порівняно з пацієнтами, які дотримувалися режиму лікування.
- Серед пацієнтів, які дотримувалися режиму лікування, висока індивідуальна варіабельність рівня тіогуаніну (через різну інтенсивність дози і перерви у медикаментозному лікуванні) була пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву.

4. Автори вищевказаних досліджень також виявили, що самозвітування не було надійним показником дотримання, при цьому 84 % пацієнтів завищували показники дотримання

застосування меркаптопурину, принаймні, інколи.[117] Дані свідчать про необхідність додаткових заходів контролю дотримання, крім самозвітування.

5. У наглядовому дослідженні вищезгадані автори вивчали режими прийому меркаптопурину, рівні тіогуанінового нуклеотиду (ТГН) в еритроцитах, дотримання режиму терапії та ризик рецидиву.[92] [рівень доказовості: 2Diii]

- Результати продемонстрували, що певні режими прийому (наприклад, прийом з молочними продуктами і прийом в різний час впродовж дня) були пов'язані з недотриманням схеми лікування. Однак, після поправки на дотримання режиму та інші прогностичні фактори, звички у прийомі їжі не були пов'язані з ризиком рецидиву.
- У пацієнтів, які дотримувалися схеми лікування, зв'язок між рівнем ТГН і режимом прийому був відсутнім.
- Автори роблять висновок про те, що широко застосовні обмеження, пов'язані з прийомом меркаптопурину, не мають впливати на кінцевий результат терапії, але можуть перешкоджати дотриманню режиму лікування.

Методи лікування, що досліджуються

Призначення лікування на основі оцінки ризику є ключовою терапевтичною стратегією, що використовується у дітей з ГЛЛ. Протоколи розробляються для конкретних популяцій пацієнтів, які мають різний ступінь ризику невдалого лікування. У розділі «Призначення лікування на основі оцінки ризику» цієї настанови надані клінічні та лабораторні особливості, що використовуються для початкової стратифікації дітей з ГЛЛ у групи лікування на основі оцінки ризику.

Інформацію про клінічні випробування, які підтримує NCI, можна знайти на веб-сайті NCI. Щоб отримати інформацію про клінічні випробування, спонсоровані іншими організаціями, відвідайте веб-сайт ClinicalTrials.gov.

Нижче наведено приклади національних та/або внутрішніх клінічних досліджень, які наразі проводяться:

Дослідження лікування В-клітинного ГЛЛ стандартного ризику, що проводяться групою COG

1. COG-AALL1731 (NCT03914625) (Дослідження для визначення результатів лікування у пацієнтів з локалізованою В-клітинною лімфобластною лімфомою при застосуванні терапії для В-клітинного ГЛЛ стандартного ризику): цей протокол відкритий для пацієнтів стандартного ризику за NCI, з В-клітинним ГЛЛ без синдрому Дауна і з В-клітинним ГЛЛ з синдромом Дауна (віком <31 року) незалежно від кількості лейкоцитів на момент встановлення діагнозу. Цей протокол має на меті визначити, чи може додавання блінатумомабу, біспецифічного антитіла, що активує Т-клітини, покращити результат лікування, і чи не впливає скорочення тривалості лікування у хлопчиків (з 3 років з початку 1-ї фази проміжної підтримуючої терапії до 2 років з початку цієї фази) на БРВ.

Усі пацієнти отримують трикомпонентну індукцію (без антрациклінів). Після завершення індукції пацієнти класифікуються до однієї з трьох груп, залежно від цитології та ранньої відповіді:

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою блінатумомаб в Україні не зареєстрований.

- Стандартний сприятливий ризик: наявність або ETV6-RUNX1, або подвійної три сомії (хромосоми 4 і 10), МРХ периферичної крові на 8-й день <1 % і МРХ кісткового мозку на 29-й день <0,01 %.

- Стандартний середній ризик: сприятливі біологічні характеристики, але МРХ периферичної крові на 8-й день $>1\%$ (але МРХ кісткового мозку на 29-й день $<0,01\%$); або наявність подвійної трисомії та МРХ кісткового мозку на 29-й день $\geq 0,01\%$, але $<0,1\%$; або нейтральна цитогенетика та МРХ кісткового мозку на 29-й день $<0,01\%$.
- Стандартний високий ризик: наявність ETV6-RUNX1 або нейтральної цитогенетики і МРХ кісткового мозку на 29-й день $\geq 0,01\%$; або наявність подвійної трисомії та МРХ на 29-й день $\geq 0,1\%$; або наявність нейтральної цитогенетики і ініціальний ЦНС-2 статус, незалежно від визначення ранньої відповіді; або наявність несприятливої цитогенетики (iAMP21, перебудова KMT2A, гіподиплоїдія (<44 хромосоми), або TCF3-HLF(t(17;19))).

Пацієнти групи стандартного сприятливого ризику отримують стандартну терапію.

Усім пацієнтам групи стандартного середнього ризику буде проведена оцінка МРХ на 29-й день індукції з використанням аналізу ВПС для виявлення МРХ. Пацієнти з невиявленою МРХ методом ВПС будуть отримувати стандартну терапію, у той час як пацієнти з виявленою МРХ методом ВПС (або якщо МРХ методом ВПС не визначається або цей метод недоступний), а також пацієнти з подвійною трисомією і МРХ кісткового мозку на 29-й день від $\geq 0,01\%$ до $<0,1\%$ відповідатимуть критеріям участі у рандомізації для отримання стандартної терапії або стандартної терапії + додавання двох циклів блінатумомабу.

Пацієнти стандартного високого ризику будуть отримувати терапію за інтенсифікованою схемою ВФМ (для групи високого ризику за NCI). Усі пацієнти з МРХ наприкінці консолідації $>1\%$ виключаються з терапії за протоколом (потребують сальвадж терапії). Пацієнти з МРХ наприкінці консолідації $<0,1\%$ відповідатимуть критеріям участі у рандомізації для отримання або терапії тільки за схемою NCI для пацієнтів високого ризику, або цієї ж терапії + два цикли блінатумомабу. Пацієнти з МРХ наприкінці консолідації $\geq 0,1\%$ і $<1\%$ будуть безпосередньо розподілені для отримання терапії за схемою NCI для пацієнтів високого ризику + два цикли блінатумомабу.

Пацієнти стандартного ризику за NCI з синдромом Дауна, які відповідають визначенню середнього стандартного ризику, будуть отримувати таку ж терапію, як і пацієнти середнього стандартного ризику без синдрому Дауна, як описано вище. Усі інші пацієнти з синдромом Дауна, у тому числі пацієнти з синдромом Дауна високого ризику за NCI, з несприятливою біологією і з високим рівнем МРХ на 29-й день, будуть вважатися пацієнтами з синдромом Дауна високого ризику і будуть не випадковим чином розподілені для отримання двох циклів блінатумомабу на додачу до послабленого режиму хіміотерапії, що виключає інтенсивні елементи посиленої схеми лікування ВФМ. До цих виключених елементів належать антрацикліни під час індукції та хіміотерапія на основі циклофосфаміду/цитарабіну у другій половині відстроченої інтенсифікації.

Усі пацієнти, незалежно від групи ризику, отримуватимуть однакову тривалість терапії (2 роки від початку 1-ї фази проміжної підтримуючої терапії). Це означає скорочення тривалості лікування на 1 рік для хлопчиків у порівнянні зі стандартним лікуванням.

ГЛЛ високого і дуже високого ризику

1. COG-AALL1732 (NCT03959085) (Фаза III рандомізованого дослідження інотузумабу озогаміцину для нещодавно діагностованого В-ГЛЛ високого ризику; адаптована до ризику постіндукційна терапія В-ГЛЛ високого ризику, гострого лейкозу змішаного фенотипу (ГЛЗФ) та дисемінованої В-лімфобластної лімфоми). Пацієнти з В-ГЛЛ зі стандартним ризиком, за NCI, які мали попереднє лікування стероїдами, статус CNS3 або захворювання яєчок на момент діагностики, також підходять для цього дослідження.

Для пацієнтів з В-ГЛЛ протокол перевіряє, чи покращить додавання двох блоків інотузумабу озогаміцину до схеми з модифікованою ВФМ БРВ і чи зменшить тривалість

лікування у хлопчиків (з 3 років від початку проміжної підтримуючої 1 фази до 2 роки від початку цієї фази) не впливає негативно на БРВ. Дослідження також має на меті визначити БРВ пацієнтів з ГЛЗФ і дисемінованою В-лімфобластною лімфомою, які лікуються за стандартною схемою хіміотерапії високого ризику ГЛЛ.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою інотузумаб озогаміцин в Україні не зареєстрований

Усі пацієнти отримують індукцію чотирма препаратами (включаючи даунорубіцин). Після завершення індукції подальша терапія залежить від віку, біології та відповіді на терапію.

- Сприятливий високий ризик: пацієнти віком до 10 років із злиттям ETV6-RUNX1 або високою гіпердиплоїдією з трисоміями хромосом 4 і 10 і які досягають МРХ <0,01% наприкінці індукції отримають модифіковану схему ВФМ з однією проміжною підтримуючою фазою (метотрексат у високих дозах), але не підлягають рандомізації.
- Інші пацієнти В-ГЛЛ з високим ризиком, які не відповідають сприятливим критеріям високого ризику, але досягли МРХ <0,01% (для високого ризику NCI) або <1% (для стандартного ризику NCI) до кінця консолідації (ЕОС) матиме право на рандомізацію для терапії модифікованою ВФМ з або без двох блоків інотузумабу. Пацієнти, у яких CD22-негативний на момент діагностики (або невідомий статус CD22), не підлягають рандомізації, і їх виключають з протокольної терапії.
- Пацієнти з МРАЛ і дисемінованою В-лімфобластною лімфомою отримають стандартну схему високого ризику з модифікованою ВФМ з двома проміжними фазами підтримки, але вони не підходять для рандомізації.

Усі пацієнти отримають однакову тривалість терапії (2 роки від початку проміжної підтримуючої 1 фази). Це означає скорочення тривалості лікування на 1 рік для хлопчиків порівняно зі стандартним лікуванням. Пацієнти В-ГЛЛ високого ризику NCI з ЕОС МРХ $\geq 0,01\%$ вилучаються з протокольної терапії та мають право на участь у дослідженні COG-AALL1721 (див. вище). Пацієнти стандартного ризику NCI з ЕОС МРХ $\geq 1\%$ вилучаються з протокольної терапії та не мають права на участь у дослідженні COG-AALL1721.

2. COG-AALL1721 (NCT03876769) (Дослідження ефективності та безпеки тісагенлеклеуцелю у пацієнтів з В-ГЛЛ високого ризику, які закінчили консолідацію МРХ-позитивних): цей протокол відкритий для пацієнтів із В-ГЛЛ високого ризику, за NCI, які у віці від 1 до 25 років, перебували в морфологічній ПР наприкінці індукції та мали МРХ кінцевої консолідації $\geq 0,01\%$. Основною метою випробування є оцінка ефективності тісагенлеклеуцелю (Т-клітини CD19-спрямованого химерного антигенного рецептора [CAR]), як остаточної терапії в цій популяції пацієнтів, зокрема, щоб визначити, чи перевищує 5-річна частота безрезультатної терапії тісагенлеклеуцелем 55 %.

Пацієнти, які беруть участь у цьому дослідженні, проходять лейкаферез для збору аутологічних Т-клітин, які потім будуть відправлені на виробництво тісагенлеклеуцелю. Очікуючи на завершення виробництва, пацієнти продовжать проміжну підтримуючу фазу 1 (високі дози метотрексату); цю фазу можна перервати, як тільки продукт буде доступний. Після того, як вони стануть доступними, пацієнти отримають лімфодеплетивну хіміотерапію та інфузію тісагенлеклеуцелю. Після тісагенлеклеуцелю не слід проводити подальше протилейкемічне лікування. Зразки кісткового мозку отримуватимуть через регулярні проміжки часу після інфузії, починаючи з 29 дня після введення тісагенлеклеуцелю для оцінки стану захворювання; аналізи периферичної крові також будуть надіслані для скринінгу доказів В-клітинної аплазії.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарський засіб тисагенлеклеуцель в Україні не зареєстрований

Пацієнти повинні мати докази CD19-позитивності під час діагностики, щоб зареєструватися у дослідженні. Пацієнти з кістковим мозком М3 наприкінці індукції, кістковим мозком М2/М3 наприкінці консолідації, гіподиплоїдією (<44 хромосом), Ph+ ГЛЛ або попереднім лікуванням інгібіторами тирозинкінази виключаються з реєстрації.

3. COG-AALL1521(NCT02723994) (дослідження II фази: руксолітиніб в поєднанні з хіміотерапією у дітей з ГЛЛ): це нерандомізоване дослідження вивчає додавання руксолітинібу (інгібітора JAK-кіназ) у комбінації з модифікованим посиленням режимом BFM (як у дослідженні AALL1131) для лікування пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ високого ризику за NCI (віком від 1 до 21 року), які мають будь-яке з наступних генетичних порушень: 1) перебудова CRLF2; 2) мутації в JAK1 або JAK2, або 3) інші зміни з ураженням сигнальних шляхів JAK (наприклад, злиття JAK2, злиття EPO-R, делеції SH2B3, мутації IL7RA). Пацієнти включаються до дослідження після завершення фази індукції. Руксолітиніб буде призначатися у поєднанні з усіма фазами постіндукційного лікування. Основне завдання полягає в тому, щоб оцінити безпеку, переносимість і ефективність цієї комбінації.

4. AALL1631 (NCT03007147) (Іматинібу мезилат і комбінована хіміотерапія при лікуванні пацієнтів із нещодавно діагностованою Ph+ ALL): AALL1631 — це міжнародний спільний протокол, розроблений COG та європейською групою EsPhALL. Пацієнти з Ph-подібними злиттями ГЛЛ і ABL класу (що визначаються як ті, що включають ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB або PDGFRA) мають право на реєстрацію. Ці пацієнти беруть участь у дослідженні після завершення першого місяця лікування (індукційна IA) і отримують хіміотерапію в поєднанні з іматинібом (дозволяється попереднє лікування із застосуванням іматинібу під час індукційної IA). Після індукційної фази IB (тижні 10–12) MPX оцінюється за допомогою ПЛР, імуноглобулінового Н/Т-клітинного рецептора (IgH-TCR), і пацієнтів класифікують, як стандартний ризик (MPX <0,05%) або високий ризик (MPX > 0,05%). Пацієнти зі стандартним ризиком випадковим чином розподіляються для отримання однієї з наступних двох систем цитотоксичної хіміотерапії:

- Магістраль EsPhALL, яка використовувалася в попередніх протоколах EsPhALL і COG AALL1122; або
- менш інтенсивний режим, подібний до тих, які зазвичай застосовують пацієнтам без Ph+, високого ризику В-ГЛЛ у дослідженнях COG.

Пацієнти стандартного ризику в обох групах продовжуватимуть отримувати іматиніб до завершення всієї запланованої хіміотерапії (2 роки лікування). Метою рандомізації за стандартним ризиком є визначення того, чи пов'язана менш інтенсивна хіміотерапія з подібною БРВ і нижчими показниками токсичності, пов'язаної з лікуванням, порівняно зі стандартною терапією (хіміотерапія EsPhALL).

Пацієнти з високим ризиком перейдуть до HSCT після завершення трьох блоків консолідації хіміотерапії. Лікування іматинібом буде відновлено після ТГСК і призначатиметься з 56-го до 365-го дня. Мета полягає в тому, щоб перевірити доцільність застосування іматинібу після ТГСК і описати результати для цих пацієнтів.

Інші дослідження

Дослідження St.Jude Total 17 (TOT17, NCT03117751) (комбінована хімотерапія при лікуванні пацієнтів з ГЛЛ або лімфофою):

Це дослідження має наступні чотири завдання:

1. Покращити БПВ у пацієнтів попередньо стандартного ризику або високого ризику з порушеннями, що піддаються генетичній або імунологічній таргетній терапії, або МРХ ≥ 5 % на 15-й день або ≥ 1 % наприкінці індукції ремісії шляхом додавання молекулярних та імунотерапевтичних підходів, включаючи інгібітори тирозинкінази або CAR Т-клітин/блінатумомаб для рефрактерних пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ, або інгібітор протеасоми бортезоміб для пацієнтів, у яких ураження, що піддаються таргетній терапії, відсутні.
2. Покращити загальний результат лікування пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ шляхом оптимізації лікування пегаспаргазою і циклофосфамідом, шляхом додавання нових засобів у пацієнтів з геномними аномаліями (наприклад, активованими тирозинкіназами або мутаціями JAK/STAT), що піддаються таргетній терапії, або шляхом додавання бортезомібу для пацієнтів зі слабкою ранньою відповіддю на лікування, але відсутніми ураженнями для таргетної терапії, а також шляхом введення неларабіну у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ з лейкозними клітинами у спинномозковій рідині при діагностиці або МРХ $\geq 0,01$ % наприкінці індукції.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою неларабін в Україні не зареєстрований

3. Вивчити в рамках рандомізованого дослідження: чи зменшує введення двох доз ритуксимабу дітям з В-клітинним ГЛЛ під час індукційної терапії ранньої ремісії алергічні реакції на пегаспаргазу.
4. Визначити в рамках рандомізованого дослідження, чи можна знизити частоту та/або тяжкість гострої периферичної нейропатії, спричиненої вінкристином, шляхом зменшення дози вінкристину у пацієнтів з генотипом CEP72 TT високого ризику або шляхом скорочення тривалості терапії вінкристином у пацієнтів з генотипом CEP72 CC або CT.

DFCI ALL Consortium 16-001 (NCT03020030) (стратифікація ризиків для визначення кращих методів лікування дітей і підлітків з ГЛЛ):

Це дослідження має наступні два завдання:

1. Перевірити нову схему стратифікації ризиків для дітей і підлітків з ГЛЛ.
2. Перевірити можливість введення зменшеної дози пегаспаргази у фазах постіндукційного лікування (коригування доз на основі рівнів активності аспарагінази у сироватці крові) з метою підтримки терапевтичних рівнів активності аспарагінази у сироватці крові при одночасному потенційному зниженні неалергічної токсичності, пов'язаної з аспарагіназою.

Пацієнтів розподіляють за початковими групами ризику до 10-го дня терапії. Пацієнти вважаються початково дуже високого ризику за наявності будь-чого з наступного: делеція IKZF1, перебудова гена KMT2A, злиття TCF3-HLF (t (17;19)) або низька гіподиплоїдія (<40 хромосом). Пацієнти вважаються початково низького ризику, якщо вони відповідають усім наступним критеріям: В-клітинний ГЛЛ, вік від 1- до 15 років, кількість лейкоцитів менше

50×10^9 , статус CNS1 або CNS2, відсутність iAMP21 і відсутність ознак дуже високого ризику. До пацієнтів початково високого ризику належать усі інші пацієнти, у яких відсутні ознаки дуже високого ризику, включаючи всіх пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ.

Інтенсивність індукції залежить від початкової групи ризику. Пацієнти початково низького ризику отримують трикомпонентну індукцію (без антрациклінів). Усі інші пацієнти отримують чотирикомпонентну індукцію (з антрациклінами).

Остаточна група ризику, яка визначає інтенсивність постіндукційної терапії, призначається на основі MPX (що визначається за допомогою секвенування наступного покоління) наприкінці індукції (32-й день; перша часова точка) і на 10-му тижні (друга часова точка).

- Пацієнти початково низького ризику з низьким рівнем MPX ($<0,01\%$) в першій часовій точці вважаються пацієнтами остаточного низького ризику. Вони продовжують лікування відповідно до схеми DFCl стандартного ризику, включаючи 30 тижнів пегаспаргази, без антрациклінів.
- Пацієнти початково низького ризику з високим рівнем MPX ($\geq 0,01\%$) в першій часовій точці, але низьким рівнем MPX ($<0,1\%$) у другій часовій точці, а також усі пацієнти початково високого ризику з низьким рівнем MPX ($<0,1\%$) у другій часовій точці продовжують лікування відповідно до схеми DFCl високого ризику, включаючи доксорубіцин, але зі зниженою дозою дексаметазону порівняно з попередніми дослідженнями.
- Усі пацієнти з біологією дуже високого ризику і будь-які пацієнти початково низького/високого ризику з високим рівнем MPX ($\geq 0,1\%$) у другій часовій точці вважаються пацієнтами дуже високого ризику і проходять фазу посиленої консолідації з подальшою схемою DFCl для пацієнтів високого ризику. Будь-які пацієнти дуже високого ризику, визначені як такі, що мають Ph-подібний ГЛЛ (BCR-ABL1-подібний ГЛЛ) зі злиттям генів за участю кінази, чутливої до дазатинібу (наприклад, ABL1, ABL2, CSF1F і PDGFRB), отримуватимуть дазатиніб у всіх фазах постіндукційної терапії.

Лікування для усіх груп ризику включає 30 тижнів пегаспаргази (15 доз кожні 2 тижні) під час постіндукційної терапії. Усі пацієнти остаточного низького/високого ризику відповідають критеріям для участі у рандомізованому порівнянні дозування пегаспаргази постіндукції: стандартна доза ($2500 \text{ MO}/\text{m}^2/\text{дозу}$) або фармакокінетично скоригована знижена доза (початкова доза: $2000 \text{ MO}/\text{m}^2$). В усіх пацієнтів перед кожним застосуванням пегаспаргази перевіряється найнижча активність аспарагінази в сироватці крові (НААС); будь-який пацієнт, у якого рівень НААС такий, що не піддається виявленню, переходить на терапію аспарагіназою Erwinia. У групі з фармакокінетично скоригованою зменшеною дозою доза може бути додатково знижена до $1750 \text{ MO}/\text{m}^2$, якщо виявиться, що НААС надзвичайно висока ($>1,0 \text{ MO}/\text{мл}$) після четвертої дози пегаспаргази; доза буде збільшена до стандартної дози ($2500 \text{ MO}/\text{m}^2$), якщо НААС буде низька, але виявлена ($>0,4 \text{ MO}/\text{мл}$) у будь-якій часовій точці. В ході дослідження також проводиться пілотна стратегія повторного призначення препарату пацієнтам з реакціями гіперчутливості 2-го ступеня на пегаспаргазу з моніторингом фармакокінетичних параметрів, щоб визначити, чи необхідно перевести таких пацієнтів на пегаспаргазу Erwinia, або вони можуть продовжувати отримувати пегаспаргазу з премедикацією.

ЦНС-спрямована терапія для дітей з ГЛЛ

Огляд ЦНС-спрямованої терапії

При встановленні діагнозу приблизно 3 % пацієнтів мають специфічне ураження центральної нервової системи (ЦНС-3 статус, визначається як ≥ 5 лейкоцитів/мкл з наявними лімфобластами у зразку СМР та/або наявність паралічу черепних нервів). Проте, якщо специфічна терапія не буде спрямована на ЦНС, у більшості дітей в кінцевому підсумку розвинеться явна нейролейкемія, незалежно від того, чи були виявлені лімфобласти в СМР на момент встановлення діагнозу. Тому усі діти з ГЛЛ повинні отримувати системну комбіновану хіміотерапію разом з певною формою профілактики захворювання ЦНС.

Оскільки ЦНС є місцем, недосяжним для дії препаратів (тобто анатомічним простором, в який погано проникають системні хіміотерапевтичні засоби, що зазвичай використовуються для лікування ГЛЛ), на ранніх етапах лікування необхідно проводити специфічну ЦНС-спрямовану терапію для усунення наявного або для профілактики майбутнього ураження ЦНС та для запобігання ЦНС рецидиву захворювання в усіх пацієнтів. За наявними даними показники виживаності у дітей з ГЛЛ значно покращилися після того, як до схем лікування були додані ЦНС-спрямовані методи лікування.

До стандартних методів лікування для ЦНС-спрямованої терапії належать:

1. Інtrateкальна хіміотерапія.
2. ЦНС-спрямована системна хіміотерапія.
3. Променева терапія черепа.

Усі ці методи лікування відіграють певну роль у лікуванні та профілактиці нейролейкемії. Комбінація інtrateкальної хіміотерапії та системної ЦНС-спрямованої хіміотерапії є стандартом; опромінювання черепа зарезервовано для окремих ситуацій.[1]

Використовуваний тип ЦНС-спрямованої терапії залежить від ризику рецидиву ЦНС у пацієнта, при цьому пацієнти вищого ризику отримують більш інтенсивне лікування. Дані свідчать про те, що ризик розвитку рецидиву ЦНС вищий у наступних груп пацієнтів:

- Пацієнти з 5-а або більше лейкоцитів/мкл і бластами у зразках СМР (CNS3), отриманих при встановленні діагнозу.
- Пацієнти з бластами у СМР, але менше 5 лейкоцитів/мкл (CNS2), можуть мати підвищений ризик рецидиву ЦНС, [2] хоча цей ризик, очевидно, майже повністю усувається, якщо вони отримують більше доз інtrateкальної хіміотерапії, особливо під час фази індукції.[3]
- Пацієнти з Т-клітинним ГЛЛ, особливо з високим вмістом лейкоцитів у периферичній крові на момент встановлення діагнозу.
- Пацієнти, у яких під час травматичної люмбальної пункції на момент встановлення діагнозу були виявлені бласти, можуть мати підвищений ризик рецидиву ЦНС. Ці пацієнти отримують більш інтенсивну ЦНС-спрямовану терапію за деякими протоколами лікування.[3,4]

ЦНС-спрямовані схеми лікування для вперше діагностованого дитячого ГЛЛ представлені в Таблиці 11.

Таблиця 11. ЦНС-спрямована терапія у пацієнтів з вперше виявленою ГЛЛ

Група ризику ГЛЛ	Стандартні методи лікування	
ГЛЛ стандартного ризику	Інtrateкальна хіміотерапія	
		Тільки метотрексат
		Метотрексат з цитарабіном і гідрокортизоном
	ЦНС-спрямована системна хіміотерапія	
		Дексаметазон
		L-аспарагіназа ^a
	Високі дози метотрексату з лейковорином	
ГЛЛ високого та надвисокого ризику	Інtrateкальна хіміотерапія	
		Тільки метотрексат
		Метотрексат з цитарабіном і гідрокортизоном
	ЦНС-спрямована системна хіміотерапія	
		Дексаметазон
		L-аспарагіназа ^a
	Високі дози метотрексату з лейковорином	
	Внутрішньовенне введення зростаючих доз метотрексату (без лейковорину)	
	Краніальна променева терапія	
ГЛЛ = гострий лімфобластний лейкоз; ЦНС = центральна нервова система; ЦНС-3 = спинномозкова дина, що містить ≥ 5 лейкоцитів/мкл з наявними бластами або параліч черепних нервів.		
^a Сам препарат не проникає в ЦНС, але призводить до виснаження запасів аспарагіну у спинномозковій рідині.		

Основною метою поточних клінічних досліджень ГЛЛ є забезпечення ефективної терапії ЦНС ураження з мінімізацією неврологічних токсичних ефектів та інших віддалених ефектів.

Інtrateкальна хіміотерапія

Усі схеми лікування дитячого ГЛЛ включають інtrateкальну хіміотерапію. Інtrateкальну хіміотерапію, зазвичай, починають на початку індукції, посилюють під час консолідації та, в багатьох протоколах, продовжують протягом усієї фази підтримуючої терапії.

Інtrateкальна хіміотерапія, зазвичай, складається з введення одного з наступних лікарських засобів:[5]

1. Тільки метотрексат.
2. Метотрексат з цитарабіном і гідрокортизоном (потрійна інtrateкальна хіміотерапія).

На відміну від інtrateкального цитарабіну, інtrateкальний метотрексат має значну системну дію, яка може сприяти профілактиці рецидиву захворювання кісткового мозку.[6]

ЦНС-спрямована системна хіміотерапія

В додаток до терапії, що доставляється безпосередньо до головного мозку і вводиться у спинномозкову рідину, системні хіміопрепарати також є важливим компонентом ефективного контролю ураження ЦНС. Наступні засоби, що вводяться системно, забезпечують певний ступінь профілактики/лікування ураження ЦНС:

- Дексаметазон.
- L-аспарагіназа (не проникає в саму СМР, але призводить до виснаження запасів аспарагіну у СМР).[7]
- Високі дози метотрексату з препаратом резервної терапії лейковорином
- Внутрішньовенне (в/в) введення зростаючих доз метотрексату без препарату резервної терапії лейковорину

Доказова база (ЦНС-спрямована системна хіміотерапія):

1. У рандомізованому дослідженні, проведеному Дитячою онкологічною групою (CCG) пацієнтів стандартного ризику, які отримували інtrateкальний метотрексат в однаковому режимі дозування та не отримували опромінення черепа, пероральний дексаметазон був пов'язаний зі зниженням частоти рецидиву із залученням ЦНС на 50 % у порівнянні з пероральним преднізоном.[8]
2. У іншому дослідженні за участю пацієнтів з ГЛЛ стандартного ризику (COG-1991) застосування метотрексату в режимі поступового збільшення дози без лейковорину значно знизило частоту рецидивів захворювання ЦНС порівняно зі стандартним пероральним метотрексатом у низьких дозах, що призначався під час кожної з двох фаз проміжної підтримуючої терапії.[9]
3. В одному рандомізованому клінічному дослідженні, проведеному Групою дитячої онкології, у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ, які отримували високі дози метотрексату, частота рецидивів захворювання ЦНС була значно нижчою, ніж у пацієнтів, які не отримували високі дози метотрексату.[10]

Краніальна променева терапія

Частка пацієнтів, які отримують краніальну променеву терапію, з часом поступово зменшується. Наразі більшість дітей з вперше діагностованим ГЛЛ проходять лікування без призначення краніальної променевої терапії. Багато дослідницьких груп призначають краніальну променеву терапію лише тим пацієнтам, які вважаються пацієнтами найвищого ризику ЦНС рецидиву, таким як: пацієнти з підтвердженою нейролейкемією на момент встановлення діагнозу (як визначено вище) (≥ 5 лейкоцитів/мкл з наявними бластами; ЦНС-3) та/або пацієнти з Т-клітинним фенотипом та високою ініціальною кількістю лейкоцитів.[11] У пацієнтів, які все ж отримують променеву терапію, доза краніального опромінювання була значно знижена, а опромінювання хребта не є стандартом.

Поточні дослідження спрямовані на те, щоб визначити, чи можна виключити променеву терапію зі схеми лікування усіх дітей з вперше діагностованим ГЛЛ без шкоди для виживаності або збільшення токсичності від упереджувальної терапії або наступної сальвадж-терапії у випадку її необхідності.[12,13] Метааналіз рандомізованих досліджень ЦНС-спрямованої терапії підтвердив, що променева терапія може бути замінена інтратекальною хіміотерапією у більшості пацієнтів з вперше діагностованим ГЛЛ. Залежно від використовуваних засобів та інтенсивності може знадобитися додаткова системна терапія.[14]; [1] [Рівень доказовості: 1iDi]

ЦНС направлена терапія для пацієнтів стандартного ризику

Інтратекальна хіміотерапія без краніальної променевої терапії, що проводиться в контексті відповідної системної хіміотерапії, призводить до частоти ЦНС-рецидивів менше 5 % у дітей з ГЛЛ стандартного ризику.[12,13,15–18]

Краніальна променева терапія не є необхідним компонентом ЦНС-спрямованої терапії для цих пацієнтів.[19,20] У деяких схемах використовується потрійна інтратекальна хіміотерапія (метотрексат, цитарабін і гідрокортизон), в той час як інші використовують тільки метотрексат інтратекально протягом всього лікування.

Доказова база (потрійна інтратекальна хіміотерапія у порівнянні з метотрексатом інтратекально):

1. У дослідженні CCG-1952 для пацієнтів стандартного ризику за критеріями Національного інституту онкології (NCI) порівнювали відносну ефективність та токсичність потрійної інтратекальної хіміотерапії (метотрексат, цитарабін та гідрокортизон) з інтратекальною монотерапією метотрексатом без краніальної променевої терапії в обох випадках.[21]
 - a. Істотної різниці в частоті ЦНС-асоційованих та не ЦНС-асоційованих токсичності між двома групами не спостерігалось.
 - b. Хоча потрійна інтратекальна хіміотерапія була пов'язана з нижчою частотою ізольованого ЦНС-рецидиву (3,4 % \pm 1,0 % порівняно з 5,9 % \pm 1,2 % для інтратекального метотрексату; $P = 0,004$), показник безпідійної виживаності (БПВ) між двома групами не відрізнявся.
 - Зменшення частоти рецидивів зі сторони ЦНС було особливо помітним у пацієнтів із ініціальним ЦНС-2 статусом (наявні лімфобласти у зразках СМР, але <5 лейкоцитів/поле зору під великим збільшенням в СМР); частота ізольованого ЦНС-рецидиву у таких пацієнтів становила 7,7 % (\pm 5,3 %) в групі потрійної інтратекальної хіміотерапії, у порівнянні з 23,0 % (\pm 9,5 %) у пацієнтів, які отримували лише інтратекальний метотрексат ($P = 0,04$).
 - У групі, яка отримувала потрійну інтратекальну хіміотерапію, було більше кістковомозкових рецидивів захворювання, що призвело до гіршого показника загальної виживаності (ЗВ) (90,3 % \pm 1,5 %) порівняно з групою інтратекального метотрексату (94,4 % \pm 1,1 %; $P = 0,01$).
 - При обмеженні аналізу пацієнтами з В-клітинним ГЛЛ і швидкою ранньою відповіддю (морфологія кісткового мозку М1 на 14-й день), ніякої різниці між потрійною і однокомпонентною інтратекальною хіміотерапією з точки зору частоти ЦНС рецидиву, ЗВ або БПВ не спостерігалось.
 - Результати цього дослідження необхідно інтерпретувати в контексті іншої терапії, що призначається пацієнтам. Дексаметазон, який був пов'язаний з нижчою частотою рецидивів ЦНС і покращенням БПВ у пацієнтів стандартного

ризик у інших дослідженнях, [8,22] не використовувався у дослідженні CCG-1952 (преднізон був єдиним стероїдом, призначеним пацієнтам).[23] Нез'ясовано, чи можуть результати дослідження CCG-1952 бути узагальнені для протоколів, які передбачають застосування дексаметазону та/або інших ЦНС-спрямованих системних методів лікування.

с. У дослідженні спостереження нейрокогнітивної функції у двох групах клінічно значущих відмінностей не було виявлено.[24] [Рівень доказовості: 1iiC]

ЦНС направлена терапія для пацієнтів високого і дуже високого ризику без ініціального ураження ЦНС

Інtrateкальна хіміотерапія

У пацієнтів високого ризику також вивчалися підходи до оптимізації інtrateкальної терапії. Доказова база (трикомпонентна інtrateкальна хіміотерапія у порівнянні з інtrateкальною монотерапією метотрексатом):

1. У дослідженні COG AALL1131 (NCT02883049) для пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ високого ризику за критеріями Національного інституту онкології (NCI) та стандартного ризику за NCI з повільною ранньою відповіддю (що визначається як позитивна МРХ периферичної крові на 8-й день та/або МРХ кісткового мозку на 29-й день) віком від 1 до 30 років рандомізували до групи постіндукційної інtrateкальної монотерапії метотрексатом або потрійної інtrateкальної хіміотерапії (метотрексат, цитарабін і гідрокортизон). Пацієнтів з ініціальним ЦНС-3 статусом не включали до дослідження, і пацієнти в цьому дослідженні не отримували краніального опроміювання. Постіндукційна інtrateкальна терапія передбачала в цілому від 21 до 26 введень. Проводилась оцінка нейрокогнітивної функції у віковій підгрупі пацієнтів від 6 до 12 років при первинному діагнозі.[25]

- Показники 5-річної безрецидивної виживаності (БРВ) після індукції склали 93,2% ($\pm 2,1$ %) для пацієнтів, яким був призначений інtrateкально метотрексат, і 90,6 % ($\pm 2,3$ %) ($P= 0,85$) для пацієнтів, яким була призначена потрійна інtrateкальна хіміотерапія.
- Показники ЗВ склали 96,3 % ($\pm 1,5$ %) для пацієнтів, які отримували інtrateкально метотрексат, і 96,7 % ($\pm 1,4$ %) ($P= 0,77$) для пацієнтів, які отримували потрійну інtrateкальну хіміотерапію.
- Кумулятивна частота ізольованого кістковомозкового рецидиву, ізольованого ЦНС рецидиву або комбінованого рецидиву між двома групами не відрізнялася.
- У пацієнтів, які отримували потрійну інtrateкальну хіміотерапію, суттєвих відмінностей у неврологічній токсичності або в оцінках нейрокогнітивної функції під час лікування у порівнянні з пацієнтами, які отримували інtrateкально метотрексат, не спостерігалось.

Краніальна променева терапія

Існують розбіжності щодо того, чи слід лікувати пацієнтів високого і дуже високого ризику з використанням краніальної променевої терапії, хоча існує зростаюче переконання, що краніальна променева терапія може бути не потрібна більшості цих пацієнтів.[14] У деяких схемах лікування показання до краніальної променевої терапії включають:[11]

- Пацієнти з Т-клітинним фенотипом і високим ініціальним рівнем лейкоцитів.
- Пацієнти з В-клітинним ГЛЛ високого ризику і надзвичайно високим ініціальним рівнем лейкоцитів та/або несприятливими цитогенетичними аномаліями.

За останні два десятиліття знизилася, як частка пацієнтів які отримують променеву терапію, так і доза опромінення.

Доказова база (краніальна променева терапія):

1. У дослідженні, проведеному в період з 1990 по 1995 рік групою Берлін-Франкфурт-Мюнстер (BFM), було продемонстровано, що знижена доза профілактичного опромінювання (12 Гр замість 18 Гр) забезпечує ефективну профілактику рецидиву ЦНС у пацієнтів високого ризику.[26]

2. У наглядovому дослідженні, проведеному групою BFM у період з 1995 по 2000 рік (BFM-95), краніальна променева терапія призначалася приблизно 20 % пацієнтів (у порівнянні з 70 % у попередньому дослідженні), включаючи пацієнтів з Т-клітинним фенотипом, повільною ранньою відповіддю (виміряною за кількістю бластів у периферичній крові після 1-тижневої стероїдної профазы) та/або несприятливими цитогенетичними аномаліями.[18]

- У той час, як частота ізольованих ЦНС-рецидивів була вищою у неопромінених пацієнтів високого ризику, порівняно з історичною когортою (опромінені пацієнти) показник БПВ істотно не відрізнявся.

3. Кілька груп, включаючи Дитячу дослідницьку лікарню Святого Юди (SJCRH), Голландську групу дитячої онкології (DCOG) та Європейську організацію з дослідження та лікування раку (EORTC), опублікували результати досліджень, в яких краніальна променева терапія не проводилася для усіх пацієнтів, в тому числі у пацієнтів групи високого ризику.[12,13,27] Більшість з цих досліджень включали застосування щонайменше чотирьох введень метотрексату в високих дозах під час постіндукційної консолідації та інтенсифіковану інтратекальну хіміотерапію. Дослідження, проведені SJCRH і DCOG, також включали регулярні введення вінкристину/дексаметазону та інтенсифіковану терапію пегаспаргазою,[12,13] у той час як дослідження, проведені EORTC, включали додаткові введення високодозового метотрексату і введення високодозового цитарабіну у фазах постіндукційної терапії для пацієнтів зі ЦНС-3 статусом (≥ 5 лейкоцитів/мкл у зразках СМР при наявних бластах).[27]

- 5-річна кумулятивна частота ізольованого рецидиву ЦНС у цих дослідженнях становила від 2 до 4 %, хоча у деяких підгруп пацієнтів частота рецидиву ЦНС була значно вищою. У дослідженні, проведеному SJCRH, клінічні особливості, пов'язані зі значно вищим ризиком ізольованого рецидиву ЦНС, включали Т-клітинний фенотип, транслокацію t(1;19) і наявність бластів в СМР при встановленні діагнозу.[12]

- Загальний показник БПВ склав 85,6 % для дослідження, проведеного SJCRH, і 81 % для дослідження, проведеного DCOG — обидва відповідали результатам, досягнутим в ході інших проведених у той час клінічних досліджень, в яких деякі пацієнти отримували профілактичну променеву терапію — але був нижче у дослідженні, проведеному EORTC (8-річна БПВ - 69,6 %).[27]

- У дослідженні, проведеному SJCRH, 33 з 498 пацієнтів (6,6 %) у першій ремісії з ознаками високого ризику (у тому числі 26 пацієнтів з високим рівнем мінімальної резидуальної хвороби [MPX], 6 з ГЛЛ з наявністю філадельфійської хромосоми і 1 з майже гаплоїдією) отримали алогенну ТГСК, яка включала тотальне опромінювання всього організму.[12]

4. У метааналізі агрегованих даних більш ніж 16 000 пацієнтів, пролікованих в період з 1996 по 2007 рік десятима кооперативними групами, використання краніальної

променевої терапії, вочевидь, не вплинуло на 5-річну ЗВ або кумулятивну частоту будь-якої події.[14]

- Аналіз підгруп пацієнтів високого ризику, показав, що пацієнтів зі статусом ЦНС-3 на момент встановлення діагнозу отримали користь від краніального опромінювання, при цьому частота рецидивів ЦНС (ізольованих/будь-яких) у опромінених пацієнтів була значно нижчою; проте навіть у цій підгрупі пацієнтів ЗВ була аналогічною як з використанням променевої терапії так і без.
- Це дослідження вказує на те, що краніальна променева терапія може не бути суттєвим компонентом лікування навіть для пацієнтів високого ризику; проте інтерпретація обмежена значними відмінностями у лікуванні, яке призначається пацієнтам різними кооперативними групами

5. Дослідження EORTC-58832, яке проводилося в період з 1983 по 1989 рік, включало пацієнтів з ГЛЛ середнього і високого ризику. Пацієнти були випадковим чином розподілені для отримання або не отримання краніального опромінювання після інтенсифікації та перед підтримуючою терапією.[28] [Рівень доказовості: 1iiA]

- 25-річні БПВ і ЗВ у двох групах дослідження були однаковими: БПВ становила 59,5%, а ЗВ — 78,1 % для пацієнтів, які не отримували краніального опромінювання; БПВ становила 60,5 %, а ЗВ — 78,5 % для пацієнтів, які отримували краніальне опромінювання.
- Спостерігалось різке зниження частоти віддалених побічних явищ з боку ЦНС у пацієнтів, які не отримували краніальну променеву терапію.
- Частота вторинних новоутворень також знизилася у пацієнтів, які не отримували опромінювання (7,3 %), порівняно з пацієнтами, які отримували опромінювання (13 %) (ВР 0,43). Менінгіоми становили основну причину підвищеної частоти вторинних новоутворень у групі краніального опромінювання.

ЦНС направлена терапія для пацієнтів з ініціальним ЦНС-3 статусом

Терапія для пацієнтів з ГЛЛ та клінічно вираженим захворюванням ЦНС при встановленні діагнозу (≥ 5 лейкоцитів/поле зору під великим збільшенням з бластами на препаратах, отриманих центрифугуванням; ЦНС-3 статус), зазвичай, включає інтратекальну хіміотерапію та краніальну променеву терапію (стандартна доза становить 18 Гр).[18,20] Спінальне опромінення в сучасній клінічній практиці більше не застосовується.

Доказова база (краніальна променева терапія):

1. Дослідницькі групи SJCRH, DCOG і EORTC опублікували результати досліджень, в яких краніальна променева терапія не проводилась в усіх пацієнтів, включаючи пацієнтів групи високого ризику.[12,27] Ці дослідження включали застосування щонайменше чотирьох введень високодозового метотрексату під час консолідації після індукції та інтенсифіковану за частотою інтратекальну хіміотерапію. Дослідження, проведене SJCRH, також включало вищі кумулятивні дози антрациклінів, ніж у дослідженнях, проведених Дитячою онкологічною групою (COG), а також часті введення вінкристину/дексаметазону та інтенсифіковану за дозою терапію пегаспаргазою,[12] у той час, як дослідження, проведені EORTC, включали додаткові введення високодозових метотрексату та цитарабіну у фазах постіндукційної терапії для пацієнтів зі статусом ЦНС-3 (≥ 5 лейкоцитів/мкл у зразках СМР і наявність бластів в препаратах, отриманих центрифугуванням).[27]

- У дослідженні SJCRH Total XV (TOTXV) пацієнти зі статусом ЦНС-3 (N=9) отримували лікування без краніальної променевої терапії (спостерігається 5-річна

БПВ 43 % \pm 23 %; ЗВ 71 % \pm 22 %).[12] У цьому дослідженні нейролейкемія при встановленні діагнозу (визначається як статус ЦНС-3 або травматична люмбальна пункція з бластами) була незалежним предиктором низької БПВ.

- У дослідженні DCOG-9 5-річна БПВ у пацієнтів з ЦНС-3 статусом (n=21), які отримували лікування без краніальної променевої терапії, становила 67 % (\pm 10 %).[13]

- У дослідженні, проведеному EORTC, 8-річна БПВ у пацієнтів з ЦНС-3 статусом (n=49), які отримували лікування без краніальної променевої терапії, становила 68 %. Сукупна частота ізольованого рецидиву ЦНС у цих пацієнтів склала 9,4 %.[27] [Рівень доказовості: 2A]

2. Метааналіз агрегованих даних більш ніж 16 000 пацієнтів, пролікованих у період з 1996 по 2007 рік десятима об'єднаними групами, дозволив оцінити, чи вплинуло застосування краніальної променевої терапії на результат у підгрупах пацієнтів високого ризику.[14]

- Аналіз підгруп пацієнтів високого ризику зі статусом ЦНС-3 на момент встановлення діагнозу показав що вони отримали користь від краніальної променевої терапії, при цьому частота рецидивів ЦНС (ізольованих/будь-яких) у опромінених пацієнтів була значно нижчою; проте навіть у цій підгрупі пацієнтів ЗВ була аналогічною з використанням променевої терапії або без.

Для повного з'ясування безпеки відмови від краніальної променевої терапії у пацієнтів з ініціальним ЦНС-3 статусом будуть потрібні більш масштабні проспективні дослідження.

Варіанти ЦНС-спрямованої терапії, що вивчаються

Інформацію щодо клінічних досліджень, які підтримує NCI, можна знайти на веб-сайті NCI. Щоб отримати інформацію про клінічні випробування, спонсоровані іншими організаціями, відвідайте веб-сайт ClinicalTrials.gov.

Нижче наведено приклади національних та/або інституційних клінічних випробувань, які зараз проводяться:

1. Дослідження SJCRH Total XVII (TOT17; NCT03117751) (комбінована хіміотерапія при лікуванні пацієнтів з ГЛЛ або лімфомаю): пацієнти отримують як інтратекальну хіміотерапію, так і високі дози метотрексату без променевої терапії. Деякі пацієнти з особливостями високого ризику отримують посилене інтратекальне лікування.

2.DFCI ALL 16-001 (NCT03020030) (Схеми класифікації ризиків у визначенні кращих варіантів лікування дітей і підлітків з ГЛЛ): лише пацієнти зі статусом ЦНС-3 на момент встановлення діагнозу (<5% пацієнтів) отримують краніальну променеву терапію (18 Гр). Усі інші пацієнти отримують інтратекальну хіміотерапію та високі дози метотрексату без променевої терапії. Пацієнти з Т-ГЛЛ отримують додаткові дози інтратекальної хіміотерапії під час фази продовження.

Токсичність ЦНС-направленої терапії

Токсичні ефекти ЦНС-спрямованої терапії ГЛЛ у пацієнтів дитячого віку можуть бути гострими, підгострими або віддаленими.

Гостра і підгостра токсичність

Найпоширенішим гострим побічним ефектом, пов'язаним виключно із інтратекальною хіміотерапією, є судоми. До 5 % неопромінених пацієнтів з ГЛЛ, які отримували часті дози інтратекальної хіміотерапії, матимуть принаймні один напад судом під час терапії.[12] Більш високі показники судомних нападів спостерігалися при режимах консолідації, які включали 12 курсів в/в метотрексату у середній дозі (1 г/м²) кожні 2 тижні з інтратекальною хіміотерапією.[29] Інтратекальний і в/в метотрексат у високих дозах також був пов'язаний з інсультподібним синдромом, який в більшості випадків є зворотним.[30]

Пацієнти з ГЛЛ, у яких розвиваються судоми під час курсу лікування і які отримують протисудомну терапію, не повинні отримувати фенобарбітал або фенітоїн в якості протисудомного лікування, оскільки ці препарати можуть збільшити кліренс деяких хіміотерапевтичних засобів і негативно вплинути на результат лікування.[31] Габапентин або вальпроєва кислота є альтернативними протисудомними засобами з меншою здатністю індукувати ферменти.[31]

Токсичність з віддаленим розвитком

Віддалені ефекти, пов'язані з ЦНС-спрямованою терапією, включають вторинні новоутворення, нейроендокринні та нейрокогнітивні порушення, лейкоенцефалопатію.

Вторинні новоутворення спостерігаються здебільшого у пацієнтів, що вижили та які отримали краніальну променевою терапію. Менінгіоми зустрічаються часто і, як правило, мають низький злоякісний потенціал, але також зустрічаються і ураження тяжкого ступеня. У ретроспективному дослідженні SJCRH, що включало більше 1290 пацієнтів з ГЛЛ, у яких ніколи не було рецидиву, 30-річна кумулятивна частота вторинних новоутворень ЦНС, склала 3 %; виключаючи менінгіоми, 30-річна кумулятивна частота склала 1,17 %.[32] Майже всі ці вторинні новоутворення ЦНС виникли у раніше опромінених пацієнтів.

Нейрокогнітивні порушення, які можуть варіюватися за ступенем тяжкості та функціональними наслідками, були зареєстровані у пацієнтів з ГЛЛ, що вижили у довгостроковій перспективі, які отримували або не отримували променевою терапію. В цілому, пацієнти, які отримували лікування без краніальної променевої терапії, мають менш серйозні нейрокогнітивні наслідки, ніж опромінені пацієнти, і дефіцит, який розвивається, являє собою відносно помірне зниження в обмеженому числі областей нейропсихологічного функціонування.[33-36] Для пацієнтів, які отримують краніальну променевою терапію, частота і тяжкість токсичності, очевидно, залежать від дози; пацієнти, які отримували краніальну променевою терапію в дозі 18 Гр, очевидно, мають менший ризик виникнення серйозних порушень у порівнянні з пацієнтами, які отримували дози 24 Гр або вище. У багатьох дослідженнях повідомлялося, що молодший вік при встановленні діагнозу і жіноча стать пов'язані з вищим ризиком віддалених нейрокогнітивних наслідків.[37]

У кількох дослідженнях також проводили оцінку впливу інших компонентів лікування на розвиток віддалених нейрокогнітивних порушень. Порівняння нейрокогнітивних наслідків для пацієнтів, які отримували тільки метотрексат на відміну від потрійної інтратекальної хіміотерапії, не продемонструвало клінічно достовірних відмінностей.[24] [Рівень доказовості: 3iiiC] Існує суперечка щодо того, чи мають пацієнти, які отримують дексаметазон, вищий ризик нейрокогнітивних порушень.[38] У дослідженні SJCRH, проведеному серед пацієнтів, що вижили протягом тривалого часу, та які не отримували променевою терапію, лікування дексаметазоном було пов'язано з підвищеним ризиком порушень уваги і виконавчих функцій.[39] І навпаки, довгострокове нейрокогнітивне тестування у 92 дітей з ГЛЛ стандартного ризику в анамнезі, які отримували дексаметазон або преднізон під час лікування, не продемонструвало будь-яких достовірних відмінностей в когнітивних функціях на основі рандомізації для отримання кортикостероїдів.[40]

Доказова база (нейрокогнітивні віддалені наслідки краніального опромінення):

1. У дослідженні SJCRH 567 дорослих, що вижили протягом тривалого часу після ГЛЛ у дитячому віці, пройшли нейрокогнітивне тестування (середній час з моменту встановлення діагнозу – 26 років).[39]

- У пацієнтів, які отримували краніальну променеву терапію у дозі 24 Гр, спостерігалися найвищі показники порушень. До третини цих пацієнтів продемонстрували порушення (визначені, як результат тестів у 2 або більше стандартних відхилень від національних норм з поправкою на вік) в увазі, пам'яті, швидкості дії та у виконавчих функціях.
- Значно менше число пацієнтів, які отримали краніальну променеву терапію у дозі 18 Гр, продемонстрували серйозні порушення у порівнянні з пацієнтами, що отримали дозу 24 Гр. В цілому, показники порушень між пацієнтами, що вижили, без опромінювання, і пацієнтами, що отримали краніальну променеву терапію у дозі 18 Гр, суттєво не відрізнялися; проте група пацієнтів, що отримали дозу опромінювання 18 Гр, мала підвищений ризик проблем з навчанням.
- Крім залежності від дози, нейрокогнітивний вплив краніальної променевої терапії також залежав від віку на момент встановлення діагнозу, при цьому спостерігається вища частота порушень у пацієнтів, діагностованих у молодшому віці.

2. У дослідженні порівнювалося погіршення пам'яті у пацієнтів, які отримали краніальну променеву терапію у дозі 18 Гр (n=127), порівняно з краніальною променевою терапією у дозі 24 Гр (n=138).[41]

- Пацієнти, що вижили протягом тривалого часу та отримували краніальну променеву терапію у дозі 24 Гр, а не 18 Гр, продемонстрували значні порушення у швидкій і відстроченій пам'яті.

3. У рандомізованому дослідженні, в якому порівнювали опромінені (у дозі 18 Гр) і неопромінені пацієнтів з ГЛЛ стандартного ризику, спостерігалось наступне:[33] [Рівень доказовості: 1ііС]

- Когнітивні функції в обох групах (оцінювані в середньому через 6 років після встановлення діагнозу) перебували в середньому діапазоні, при цьому між групами відзначалися лише незначні відмінності у когнітивних навичках.

4. У рандомізованому дослідженні гіперфракційна променева терапія (у дозі 18 Гр) не зменшувала віддалені наслідки порівняно з традиційною фракційною променевою терапією; когнітивні функції в обох групах істотно не погіршувалися.[42]

Доказова база (нейрокогнітивні віддалені наслідки у неопроміненіх пацієнтів):

У довгостроковому дослідженні спостереження, проведеному SJCRH серед 567 дорослих, які вижили протягом тривалого часу, деякі неопромінені пацієнти також продемонстрували нейрокогнітивні порушення.[39]

- Середні результати тестів з поправкою на вік для неопроміненіх пацієнтів були дуже близькі до очікуваних національних норм; проте приблизно у 15 % неопроміненіх пацієнтів, що вижили, які брали участь у цьому дослідженні, були виявлені порушення в деяких областях, включаючи увагу, пам'ять, швидкість дії і виконавчі функції.
- Незважаючи на порушення, що спостерігаються при нейрокогнітивному тестуванні, в цілому рівень освіти і статус зайнятості усіх протестованих пацієнтів з ГЛЛ, що вижили, були аналогічні очікуваним пропорціям з поправкою на вік і стать з використанням даних перепису населення США.

У іншому дослідженні SJCRH пацієнти, включені до дослідження Total Study XV (в якому жодному пацієнту не проводили краніальну променеви терапію), пройшли всебічну нейропсихологічну оцінку під час індукції, наприкінці підтримуючої терапії та через 2 роки після завершення терапії.[43]

- Нейрокогнітивна функція здебільшого відповідала віку через 2 роки після завершення терапії, без ознак надмірного погіршення показників інтелектуального функціонування, академічних здібностей, навчання і пам'яті. Проблеми зі стійкою увагою спостерігалися у цієї популяції пацієнтів з більшою частотою у порівнянні з нормативними очікуваннями
- Пацієнти високого ризику, які отримували більш інтенсивну ЦНС-спрямовану хіміотерапію (високі дози метотрексату і більшу кількість доз інтратекальної хіміотерапії), малий підвищений ризик виникнення труднощів з увагою, швидкістю дії і навчанням.

Постіндукційна терапія для окремих підгруп пацієнтів з ГЛЛ

Т-клітинний ГЛЛ

Історично склалося так, що у пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ прогноз був гіршим, ніж у дітей з В-клітинним ГЛЛ. В огляді великої кількості пацієнтів, які проходили лікування в рамках досліджень, проведених Дитячою онкологічною групою (COG) протягом 15-річного періоду, Т-клітинний імунофенотип як і раніше виявився негативним прогностичним фактором у багатовимірному аналізі.[1] Проте, при сучасних режимах лікування результати лікування дітей з Т-клітинним ГЛЛ наразі наближаються до результатів, які були досягнуті для дітей з В-клітинним ГЛЛ. Наприклад, Консорціум з ГЛЛ Інституту онкології Dana-Farber повідомляв про 5-річну БПВ у 81 % і ЗВ у 90 % для пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ, які проходили лікування у двох послідовно проведених клінічних дослідженнях в період з 2005 по 2015 рік.[2] іншим прикладом є дослідження COG для Т-клітинного ГЛЛ (AALL0434 [NCT00408005]), в результаті якого 5-річна виживаність склала 83,8 %, а ЗВ — 89,5 %.[3]

Методи лікування Т-клітинного ГЛЛ

До методів лікування Т-клітинного ГЛЛ відносяться:

Хіміотерапія та профілактична краніальна променеви терапія.

Доказова база (хіміотерапія та профілактична краніальна променеви терапія):

За протоколами Дитячої онкологічної групи (POG) лікування дітей з Т-клітинним ГЛЛ відрізнялося від лікування дітей з В-клітинним ГЛЛ. Протокол POG-9404 для пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ був розроблений для оцінки ролі високих доз метотрексату. Режим багатокомпонентної хіміотерапії для цього протоколу був заснований на режимі DFCSI-87001.[4]

- Це дослідження POG було першим клінічним дослідженням, в якому були представлені докази того, що високі дози метотрексату можуть покращити результати лікування у дітей з Т-клітинним ГЛЛ (показники 10-річної БПВ 78 % з високими дозами метотрексату порівняно з 68 % без високих доз метотрексату). Високі дози аспарагінази, доксорубіцину та профілактичне краніальне опромінення також були важливими компонентами цього режиму.[5,6]

У дослідженні POG-9404 пацієнти були рандомізовані на отримання доксорубіцину з дексразоксаном або без для визначення ефективності дексразоксану у профілактиці пізньої смертності від серцевих ускладнень.[7] [Рівень доказовості: 1iiDi]

- БПВ пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ, які отримували дексразоксан, і пацієнтів, які не отримували дексразоксан (кумулятивна доза доксорубіцину 360 мг/м²) не відрізнялася.[7]
- Частота токсичності 3-го і 4-го ступеня, що виникала під час терапії, а також сукупна частота вторинних злоякісних новоутворень були однаковими у рандомізованих групах. Через три роки після початкового діагнозу фракція вкорочення лівого шлуночка і товщина стінки лівого шлуночка були значно гіршими у пацієнтів, які отримували тільки доксорубіцин, ніж у пацієнтів, які отримували дексразоксан, що вказує на кардіопротекторну дію дексразоксану.[7]
- З урахуванням об'єднаних даних трьох досліджень COG, в яких дексразоксан рандомізувався з терапією доксорубіцином (P9404, P9425 і P9426) і медіана спостереження склала 12,6 року, дексразоксан, очевидно, не ставив під загрозу довготривалу виживаність.[8] [Рівень доказовості: 1iiA]

Згідно з протоколами Дитячої онкологічної групи (CCG), діти з Т-клітинним ГЛЛ отримували ті ж режими лікування, що і діти з В-клітинним ГЛЛ; протокол і призначене лікування ґрунтувалися на клінічних характеристиках пацієнтів (наприклад, вік і кількість лейкоцитів) та відповіді захворювання на початкову терапію. Більшість дітей з Т-клітинним ГЛЛ відповідали критеріям високого ризику Національного інституту онкології (NCI).

- Результати дослідження CCG-1961 для ГЛЛ високого ризику, до якого були включені пацієнти з Т-клітинним ГЛЛ, продемонстрували, що посилений режим групи Берлін-Франкфурт-Мюнстер (BFM) з одним курсом відстроченої інтенсифікації забезпечував найкращі результати для пацієнтів з морфологічною швидкою відповіддю на початкову індукційну терапію (прогнозована 5-річна БПВ 83 %).[9,10] При такому підході пацієнти з кількістю лейкоцитів більше 200 000 на момент встановлення діагнозу мали аналогічні результати, що і пацієнти з кількістю лейкоцитів менше 200 000.[11] [Рівень доказовості: 1iiDi]
- Загальні результати досліджень POG-9404 і CCG-1961 були подібними, хоча у дослідженні POG-9404 використовували вищу кумулятивну дозу антрациклінів і краніальну променеви терапію для кожного пацієнта, в той час як у дослідженні CCG-1961 використовували краніальну променеви терапію тільки для пацієнтів з повільною морфологічною відповіддю. [10,5]
- Серед дітей з Т-клітинним ГЛЛ стандартного ризику за NCI показники 7-річної БПВ тих хто був у дослідженнях CCG-1952, COG-1991 і POG-9404, що були аналогічні режимам CCG, у яких використовувалися значно менші дози антрациклінів в менш інтенсивній хіміотерапії без профілактичного краніального опроміювання, включеного до дослідження POG-9404.[12]

У дослідженні COG діти з Т-клітинним ГЛЛ не отримують лікування за тими ж протоколами, що і діти з В-клітинним ГЛЛ.

Пілотні дослідження групи COG продемонстрували можливість включення неларабіну (аналога нуклеозиду з продемонстрованою активністю у пацієнтів з рецидивуючим і рефрактерним Т-клітинним лімфобластним захворюванням) до режиму BFM для пацієнтів з вперше діагностованим Т-клітинним ГЛЛ.[13-15]

- Пілотне дослідження продемонструвало 5-річну БПВ 73 % для усіх пацієнтів, які отримували неларабін, і 69 % для пацієнтів з повільною ранньою відповіддю.[16]

У дослідженні COG AALL0434 (NCT00408005) було зареєстровано 1562 пацієнта з Т-клітинним ГЛЛ віком від 1 до 31 року. Пацієнти отримували посилений режим VFM і були рандомізовані на отримання або високих доз метотрексату з лейковорином, або зростаючих доз метотрексату без лейковорину (режим Капіцці).[3] Пацієнти проміжного та високого ризику також були рандомізовані для отримання або шести курсів неларабіну під час постіндукційного лікування, або на терапію без неларабіну.[17] Майже усі пацієнти отримували або профілактичне (12 Гр), або терапевтичне (18 Гр) краніальне опромінювання; тільки 10% пацієнтів низького ризику не отримували опромінення. Пацієнти, розподілені до групи метотрексату Капіцці, отримували краніальну променеви терапію раніше, ніж пацієнти, розподілені до групи високих доз метотрексату (відповідно 8-й та 26-й тиждень). Пацієнти, які отримували метотрексат Капіцці, також отримали дві додаткові дози пегаспаргази. Результати були наступними:[3,17]

- Загальна 5-річна БПВ склала 83,8 %, а ЗВ — 89,5 %.
- Результати вказали на кращу БРВ у пацієнтів, які були рандомізовані до групи метотрексату Капіцці (5-річна БРВ 91,5 %), ніж у пацієнтів, рандомізованих до групи високих доз метотрексату (5-річна БРВ 85,3 %; $P = 0,005$).
- Для пацієнтів проміжного та високого ризику лікування неларабіном було пов'язане з кращим результатом (5-річна БРВ 88,2 % з неларабіном і 82,1 % без неларабіну; $P = 0,029$). 5-річна кумулятивна частота рецидиву ЦНС була значно нижчою у пацієнтів, які отримували неларабін (13 % порівняно з 6,9 % у групі без неларабіну).
- Найкращий результат для пацієнтів проміжного та високого ризику спостерігався серед пацієнтів, рандомізованих як до групи метотрексату Капіцці, так і до групи неларабіну (5-річна БРВ 91,4 %), а найгірший результат спостерігався серед пацієнтів, рандомізованих для отримання високих доз метотрексату без неларабіну (5-річна БРВ 78,1 %).
- Пацієнтам з невдачею початкової індукції (М3 статус кісткового мозку на 29-й день, $n = 43$) без рандомізації призначали високі дози метотрексату і неларабін; 20 з цих пацієнтів були виключені з терапії за протоколом для проведення алогенної ТГСК у період ПР1. Загальна 5-річна БПВ у пацієнтів з невдалою індукцією склала 53 %, без різниці у результатах між ТГСК і хіміотерапією.

Застосування профілактичної краніальної променевої терапії при лікуванні пацієнтів з Т-клітинним ГЛЛ скорочується. Деякі групи, такі як Дитяча дослідницька лікарня Святого Юди (SJCRH) та Голландська група дитячої он-кології (DCOG), не використовують краніальну променеви терапію у лікуванні першої лінії ГЛЛ, а інші групи, такі як DFCl, COG і VFM, наразі обмежують променеви терапію пацієнтами дуже високого ризику або із початковим ЦНС-3 статусом.

Особливості лікування ГЛЛ у немовлят (інфанта гостра лімфобластна лейкемія)

ГЛЛ у немовлят є відносно рідкісною патологією, становлячи приблизно від 2 % до 4 % випадків дитячого ГЛЛ.[18] Через відмінні біологічні особливості ГЛЛ у немовлят та високий ризик рецидиву, немовлята з ГЛЛ отримують лікування за протоколами, спеціально розробленими для цієї популяції пацієнтів. Загальними терапевтичними режимами інтенсивної хіміотерапії, що використовуються для лікування немовлят з ГЛЛ, передбачене включення курсів постіндукційної інтенсифікації з високими дозами цитарабіну і метотрексату.[19-22]

Немовлята, у яких діагноз був встановлений протягом перших місяців життя, мають особливо несприятливий прогноз. В одному дослідженні у пацієнтів, яким був поставлений діагноз впродовж 1 місяця після народження, 2-річна ЗВ склала 20 %.[23][Рівень доказовості: 2A] В іншому дослідженні 5-річна БПВ для немовлят, діагностованих у віці до 90 днів, склала 16 %.[21] [Рівень доказовості: 2A]

Для немовлят з перебудовами гена КМТ2А (MLL) показники БПВ у віці від 4 до 5 років як і раніше знаходяться в діапазоні 35%. [19–21, 24,25] [Рівень доказовості: 2А] До факторів, що передбачають несприятливий результат для немовлят з перебудовами КМТ2А, належать: [20,21]; [26] [Рівень доказовості: 3iDii]; [27] [Рівень доказовості: 2А]

- Молодший вік на момент встановлення діагнозу (190–180 днів).
- Надзвичайно високий ініціальний рівень лейкоцитів ($\geq 200\ 000$ – $300\ 000$ /мкл).
- Погана рання відповідь, про що свідчить слабка відповідь на профазу преднізону або високий рівень мінімальної резидуальної хвороби (МРХ) наприкінці фаз індукції та консолідації.

У немовлят частота рецидивів значно вища, ніж у дітей з ГЛЛ старшого віку і вони мають вищий ризик розвитку токсичності, пов'язаної з лікуванням, особливо інфекцій. При сучасних підходах до лікування для цієї популяції пацієнтів смертність, пов'язана з лікуванням, спостерігається приблизно у 10 % немовлят, що набагато вище, ніж у дітей з ГЛЛ старшого віку. [20,21] У дослідженні COG AALL0631 (NCT00557193) посилений режим індукції призвів до показника смертності в період індукції 15,4 % (4 з 26 пацієнтів); згодом до цього дослідження були внесені зміни, що включають менш інтенсивну індукцію і покращені рекомендації щодо супровідної терапії, що призвело до значно нижчої смертності в період індукції (1,6 %; 2 з 123 пацієнтів) і значно вищого показника повної ремісії (ПР) (94 % порівняно з 68 % при попередньому, більш інтенсивному режимі індукції). [28]

Варіанти лікування немовлят з перебудовами КМТ2А

Немовлята з перебудовами гена КМТ2А, як правило, отримують лікування за посиленими режимами хіміотерапії з використанням засобів, зазвичай, не включених до терапії першої лінії для дітей з ГЛЛ старшого віку. Проте, незважаючи на ці посилені підходи, БПВ у цих пацієнтів залишається низькою.

Доказова база (посилені режими хіміотерапії для немовлят з перебудовами КМТ2А):

1. У міжнародному дослідженні Interfant-99 використовувався режим інтенсивної хіміотерапії з більш широким застосуванням як низьких, так і високих доз цитарабіну протягом перших кількох місяців терапії. [20]

- Для немовлят з перебудовами КМТ2А 5-річна БПВ становила 37 %.

2. COG провела дослідження з інтенсифікації терапії за допомогою режиму, який включав високі дози метотрексату, циклофосфаміду та етопозиду. [19]

- Для немовлят з перебудовами КМТ2А 5-річна БПВ становила 34 %.

3. У дослідженні COG P9407 (NCT00002756) немовлята отримували скорочений (46-тижневий) режим інтенсивної хіміотерапії. [21] [Рівень доказовості: 2А]

- Для немовлят з перебудовами КМТ2А 5-річна БПВ становила 36 %.

4. У міжнародному дослідженні Interfant-06 перевіряли, чи консолідує хіміотерапія для гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) є кращою за ГЛЛ-направлену хіміотерапію. [27] [Рівень доказовості: 2А]

- 6-річна БПВ становила 46,1 %, а ЗВ – 58,2 %; ці показники статистично не відрізнялися від показників, що спостерігалися у попередньому протоколі Interfant-99.

- Для немовлят з перебудовами КМТ2А 6-річна БПВ становила 36,4 % без суттєвої різниці між режимами постіндукційної терапії для ГМЛ і ГЛЛ.

- У подальшому аналізі підгрупи пацієнтів з перебудовою КМТ2А, у яких визначали рівні МРХ, рівень МРХ наприкінці індукції (НІ), та рівень МРХ наприкінці консолідації (НК) були сильними предикторами результату лікування. Пацієнти з наявною МРХ НІ, але відсутньою МРХ НК, мали аналогічні результати, що і пацієнти з відсутньою МРХ

НІ (6-річна БРВ відповідно 65,7 % і 72,0 %), в той час як пацієнти з високим рівнем МРХ НК мали невтішні результати лікування (6-річна БРВ 13,1 %). Пацієнти з відсутньою МРХ НІ мали вищу 6-річну БРВ при застосуванні підходу як до лікування ГЛЛ (78,2 %), ніж пацієнти, щодо яких застосовували підхід як до лікування ГМЛ (45 %). Проте, пацієнти з високим рівнем МРХ НІ ($\geq 5 \times 10^{-4}$), щодо яких застосовували підхід до лікування ГМЛ, мали вищу 6-річну БРВ (45,9 %) порівняно з пацієнтами, щодо яких застосовували підхід до лікування ГЛЛ (23,2 %).[29] [Рівень доказовості: ІіDii]

5. У дослідженні MLL-10, проведеному Японською групою з досліджень лейкемії/лімфоми у дітей (JPLSG), немовлята з перебудовами КМТ2А отримували курс інтенсивної хіміотерапії, який включав кілька фаз з використанням високих доз метотрексату, циклофосфаміду, етопозиду і високих доз цитарабіну. Пацієнтам, віднесеним до групи високого ризику за віком і ініціальним ураженням ЦНС (75 % пацієнтів з перебудовою КМТ2А), була призначена (ТГСК) у першій ПР.[22]

- 5-річна БРВ склала 66 %, а 5-річна ЗВ — 82 %.

6. У дослідженні COG AALL0631 (NCT00557193) немовлятам з ГЛЛ, та перебудованим КМТ2А, призначали інтенсивну хіміотерапію з або без лестауртинібу, інгібітора FLT3 (призначали під час постіндукційних фаз лікування).[25]

- Загальний показник БРВ за 5 років для всіх учасників становив 34%, а показник ЗВ за 5 років становив 41%.
- Не було різниці в результатах між пацієнтами, які отримували лестауртиніб, і тими, хто отримував лише хіміотерапію.

Були проведені наглядові дослідження, щоб оцінити вплив достатніх рівнів лестауртинібу в крові для досягнення інгібування FLT3 та оцінити вплив ex vivo чутливості клітин лейкемії до лестауртинібу.

- Лише 38% пацієнтів, які отримували лестауртиніб, продемонстрували інгібування FLT3 in vivo; ця підгрупа виявилася кращою, ніж інші пацієнти в групі лестауртинібу, як і ті, чий бласти продемонстрували чутливість ex vivo до інгібування FLT3.

Роль алогенної ТГСК під час першої ремісії у немовлят з перебудовами гена КМТ2А залишається суперечливою.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023 лікарський засіб лестауртиніб в Україні не зареєстровано.

Докази (алогенна ТГСК у першій ремісії для немовлят із перебудовами КМТ2А):

1. В ході дослідження, проведеного JPLSG в період з 1998 по 2002 рік, усі немовлята з перебудовами гена КМТ2А отримували алогенну ТГСК від найкращого доступного донора (рідного, нерідного або пуповинного) через 3–5 місяців після встановлення діагнозу.[30]

- 3-річна БРВ для усіх зареєстрованих у дослідженні немовлят становила 44 %. Такий результат частково обумовлений високою частотою ранніх рецидивів, навіть при інтенсивній хіміотерапії; з 41 немовляти з перебудовами КМТ2А у цьому дослідженні, які досягли ПР, у 11 немовлят (27%) стався рецидив до початку трансплантації.

2. У обсерваційному дослідженні, проведеному JPLSG в період з 2011 по 2015 рік, призначення ТГСК у першій ПР обмежувалося пацієнтами з перебудовами КМТ2А та віднесеними до групи високого ризику (вік <6 місяців та/або ЦНС-3 статус при встановленні діагнозу).[22]

- З 56 пацієнтів, які були віднесені до групи високого ризику (75 % усіх пацієнтів з перебудовою КМТ2А, включених до дослідження), 49 досягли ПР, 38 провели ТГСК.
- В аналізі вибірки «усіх пацієнтів, що розпочали лікування» пацієнтів високого ризику, включених до дослідження, 5-річна БРВ склала 56,6 %.

- Для підгрупи пацієнтів високого ризику (вік <6 місяців і кількість лейкоцитів >300 000/мкл або слабка відповідь на преднізон), які також відповідали критеріям для участі у дослідженні Interfant-06, 5-річна БПВ склала 45,2 %.

3. У звіті COG, який включав 189 немовлят, які отримували лікування за протоколами CCG або POG для немовлят з ГЛЛ у період з 1996 по 2000 рік, БПВ у пацієнтів, яким була проведена ТГСК у першій ПР, і пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію, не відрізнялася.[31]

4. Група клінічних досліджень Interfant, після поправки на час очікування трансплантації, також не спостерігала жодної різниці у БРВ серед немовлят високого ризику (визначається за відповіддю на преднізон) з перебудовами КМТ2А, які отримували лікування у дослідженні Interfant-99 або у вигляді алогенної ТГСК у першій ПР, або у вигляді тільки хіміотерапії.[20]

- При аналізі даних підгруп з того ж дослідження алогенна ТГСК у першій ремісії була пов'язана зі значно кращою БРВ для немовлят з перебудовами гена КМТ2А, які були молодше 6 місяців на момент встановлення діагнозу та мали або слабку відповідь на преднізон на 8-й день або кількість лейкоцитів не менше 300 000/мкл.[32] У цій підгрупі пацієнтів ТГСК у першій ремісії була пов'язана зі зниженням ризику невдалого лікування в результаті рецидиву або смерті на 64 % у порівнянні з однією тільки хіміотерапією.

5. У дослідженні Interfant-06 немовлята, віднесені до групи високого ризику (які відповідали усім з наступних критеріїв: перебудови КМТ2А, вік <6 місяців і кількість лейкоцитів >300 000/мкл) вважалися такими, що відповідають критеріям для проведення алогенної ТГСК у першій ПР.[27][Рівень доказовості: 2А]

- Приблизно половина пацієнтів високого ризику не перейшли до трансплантації у першій ПР переважно через ранній рецидив.
- 6-річна БПВ для всієї групи високого ризику склала 21 %.
- Для ретельно відібраної популяції пацієнтів, яким була проведена трансплантація, 4-річна БРВ склала 44 %.

Результати у немовлят з ГЛЛ, яким проводиться трансплантація у першій ПР, є подібними як після застосування режимів кондиціонування, не пов'язаних з тотальним опроміненням всього організму (ТОТ), так і режимів кондиціонування на основі ТОТ.[31,33]

Варіанти лікування немовлят без перебудов гена КМТ2А

Оптимальне лікування немовлят без перебудов гена КМТ2А також залишається невизначеним, частково через нестачу даних про використання стандартних схем лікування ГЛЛ, що використовуються у дітей старшого віку.

1. У дослідженні Interfant-99 пацієнти без перебудов КМТ2А досягли відносно сприятливого результату із застосуванням інтенсивної схеми лікування цитарабіном (4-річна БПВ склала 74 %).[20]

2. У дослідженні COG P9407 (NCT00002756), де вивчали інтенсивну хіміотерапію, повідомлялося про 70 % 5-річну БПВ у немовлят без перебудови КМТ2А.[21] [Рівень доказовості: 2А]

3. Сприятливий результат для цієї підгрупи пацієнтів був отриманий в японському дослідженні з використанням терапії, аналогічній тій, яка використовувалася для лікування дітей з ГЛЛ старшого віку; [24] проте це дослідження обмежувалось невеликою кількістю (n = 22) і дуже незвичайним розподілом за статтю (91 % пацієнтів чоловічої статі).

4. У дослідженні Interfant-06 6-річна БПВ у немовлят без перебудов КМТ2А склала 73,9 %, а ЗВ — 87,2 %.[27] [Рівень доказовості: 2А]

Підлітки та молоді люди з ГЛЛ

Протягом десятиліть підлітки та молоді люди з ГЛЛ були визнані групою високого ризику. Результати майже в усіх дослідженнях лікування є гіршими в цій віковій групі порівняно з дітьми молодше 10 років [34-36]. Причини цієї різниці включають більш часте виявлення несприятливих прогностичних факторів при встановленні діагнозу, включаючи наступне:

- Т-клітинний імунофенотип.
- Хвороба з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) і Ph-подібна (BCR-ABL1-подібна).
- Нижча частота сприятливих цитогенетичних аномалій.

Крім більш частих несприятливих прогностичних факторів, пацієнти цієї вікової групи мають вищі показники смертності, пов'язаної з лікуванням [35-38] та недотримання терапії [37,39].

Варіанти лікування для підлітків і молодих людей з ALL

Дослідження у Сполучених Штатах і Франції були одними з перших, хто виявив різницю в результатах на основі схем лікування.[40] Інші дослідження підтвердили, що пацієнти старшого підліткового віку та молоді люди одужують краще на педіатричних схемах, ніж на дорослих [40-48]; [49][Рівень доказовості: 2А] Результати цих досліджень узагальнено в **Таблиці 12**.

Враховуючи відносно сприятливий результат, який можна отримати у цих пацієнтів із схемами хіміотерапії, що використовуються для лікування ГЛЛ у дітей високого ризику, рутинне використання аlogenної ТГСК у підлітків і молодих людей з ГЛЛ у першій ремісії не має значення [36].

Докази (використання педіатричної схеми лікування для підлітків і молодих людей з ALL):

1. Дослідження CALGB-10403 (NCT00558519) проспективно вивчало доцільність та ефективність використання режиму лікування для дітей (запровадженого онкологами) для підлітків і молодих дорослих пацієнтів із нещодавно діагностованим ГЛЛ. З 318 зареєстрованих пацієнтів 295 відповідали критеріям і оцінювали відповідь. Середній вік становив 24 роки (діапазон 17–39 років).[48,50].

- Використання схем лікування для дітей (з дослідження COG AALL0232, яке включало збільшення доз метотрексату без лейковорину з подальшим застосуванням аспарагінази) було визнано безпечним, а загальна смертність, пов'язана з лікуванням, становила 3%.
- Медіана БПВ становила 78,1 місяця, що більш ніж удвічі перевищує історичний контроль за 30 місяців. Показник БПВ за 3 роки становив 59%, а медіана ЗВ не була досягнута. Приблизний 3-річний показник ЗВ становив 73%. Факторами ризику перед лікуванням, пов'язаними з гіршим результатом, були ожиріння та наявність Ph-подібної експресії. З пацієнтів, які підлягали оцінці, 31% мали Ph-подібне зрощення; ці пацієнти мали значно гірший результат, з 3-річним показником БПВ 42%, порівняно з показником БПВ 69% для пацієнтів без зрощення (коефіцієнт ризику 2,06; log-rank P = 0,008).

- У дослідженні пацієнтів віком від 16 до 39 років результати тих, хто отримував постремісійну стандартну хіміотерапію для дітей, згідно з протоколом CALGB-10403, порівнювали з результатами пацієнтів, які отримували міслоаблативну алогенну ТГСК. Пацієнти, які отримували хіміотерапію, мали кращі показники ЗВ, витривалості без рецидивів і смертності без рецидивів.[51][Рівень доказовості: 2А]

2. Дослідники повідомили про 197 пацієнтів віком від 16 до 21 року, які отримували лікування у дослідженні CCG (схема ГЛЛ для дітей), у порівнянні зі 124 підлітками та молодими людьми, які отримували лікування в рамках дослідження Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (схема ГЛЛ для дорослих).[40]

- Для пацієнтів, які отримували лікування за схемою ГЛЛ у дітей, 7-річний показник БПВ становив 63%.
- Для пацієнтів, які отримували лікування за схемою ГЛЛ для дорослих, 7-річний показник БПВ становив 34%.

3. У канадському популяційному когортному дослідженні ефект адаптації протоколів лікування дітей для підлітків і молодих дорослих пацієнтів з ГЛЛ визначали протягом 20-річного періоду [52].

- 5-річний показник БПВ серед підлітків і молодих дорослих пацієнтів, які отримували лікування в педіатричних центрах, становив 72%, порівняно з показником БПВ 56% для підлітків і молодих дорослих пацієнтів, які отримували лікування в центрах для дорослих ($P = 0,03$).
- За останній період (2006–2011 рр.) результати лікування підлітків і молодих дорослих пацієнтів у центрах для дорослих за протоколами для дітей були кращими, ніж ті, які отримували лікування за протоколами для дорослих (рівень БПВ, 72% проти 60%), але поступалися підлітки та молоді дорослі пацієнти, які отримували лікування в педіатричних центрах (рівень БПВ, 81%; $P = 0,02$).
- Автори приходять до висновку, що, окрім протокольної терапії, можуть існувати інші відмінності між дорослими та педіатричними центрами, які можуть пояснити різні результати.

Причинами того, що підлітки та молоді люди досягають кращих результатів за допомогою схем лікуванн для дітей, невідома, хоча можливі пояснення включають наступне:[41]

- Налаштування лікування (тобто досвід лікування ГЛЛ на місці).
- Дотримання протоколу терапії.[39]
- Складові протокольної терапії.

Таблиця 12. Результати згідно з протоколом лікування для підлітків і молодих дорослих з ГЛЛ

Місце та навчальна група	Підлітки та молоді дорослі пацієнти (№)	Середній вік (р)	Вживаність (%)
США [40]			
CCG (діти)	197	16	67, OS 7 y
CALGB (дорослі)	124	19	46
Франція [45]			
FRALLE 93 (діти)	77	16	67 EFS
LALA 94	100	18	41

Італія [53]			
AIEOP (діти)	150	15	80, OS 2 y
GIMEMA (дорослі)	95	16	71
Нідерланди [54]			
DCOG (діти)	47	12	71 EFS
HOVON	44	20	38
Швеція [55]			
NORHO 92 (діти)	36	16	74, OS 5 y
Дорослі ГЛЛ	99	18	39
Велика Британія [43]			
MRC ГЛЛ (діти)	61	15–17	71, OS 5 y
UKALL XII (дорослі)	67	15–17	56
UKALL 2003 [56]	229	16–24	72 EFS
<p>ГЛЛ= гострий лімфобластний лейкоз; БПВ = виживання без подій; OS = загальне виживання. AIEOP = Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica; CALGB = рак і лейкемія, група B; CCG = дитяча онкологічна група; DCOG = Голландська група дитячої онкології; FRALLE = Французька дослідницька група з гострого лімфобластного лейкозу; GIMEMA = Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto; HOVON = голландсько-бельгійська гематоонкологічна спільна група; LALA = Французько-Бельгійська група з гострого лімфобластного лейкозу у дорослих; MRC = Рада медичних досліджень (Великобританія); NORHO = Північне товариство дитячої гематології та онкології; UKALL = гостра лімфобластна лейкемія Великобританії.</p>			

Остеонекроз

Схоже, що підлітки з ГЛЛ мають вищий ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з терапією, включаючи остеонекроз, тромбози глибоких вен та панкреатит, ніж діти молодшого віку.[42,57,58] До використання інтенсифікації постіндукції для лікування ГЛЛ остеонекроз зустрічався нечасто. Покращення результатів лікування у дітей і підлітків віком 10 років і старше супроводжувалося збільшенням частоти остеонекрозу.

Ураження несучих суглобів спостерігається у 95 % пацієнтів, у яких розвивається остеонекроз, і більш ніж 40 % випадків для усунення симптомів і порушень рухливості вимагали оперативних втручань. У більшості випадків діагноз ставиться протягом перших 2 років терапії, а симптоми часто розпізнаються під час підтримуючої терапії.

Доказова база (остеонекроз):

1. У дослідженні ГЛЛ високого ризику CCG-1961 застосування дексаметазону кожен другий тиждень порівнювали зі стандартним безперервним застосуванням дексаметазону під час відстроченої інтенсифікації, щоб визначити, чи можна знизити ризик остеонекрозу.[57]

- Медіана віку при появі симптомів становила 16 років.
- Сукупна частота виникнення була вищою у підлітків та молодих пацієнтів віком від 16 до 21 року (20 % через 5 років), ніж у пацієнтів віком від 10 до 15 років (9,9 %) або у пацієнтів віком від 1 до 9 років (1 %).
- Оперативні втручання були необхідні для лікування симптомів і порушення рухливості більш ніж у 40 % випадків.
- Використання попереми́нних доз дексаметазону кожен другий тиждень у порівнянні зі стандартним безперервним використанням дексаметазону під час відстроченої

інтенсифікації в дослідженні CCG-1961 знизило ризик остеонекрозу. Найбільший вплив спостерігався у жінок віком від 16 до 21 року, у яких спостерігалася найвища частота остеонекрозу при стандартній терапії, що передбачає безперервне введення дексаметазону; частота остеонекрозу була зменшена при застосуванні дексаметазону кожен другий тиждень постіндукції (з 57,6 % до 5,6 %).

2. У дослідженні ГЛЛ високого ризику COG AALL0232 (NCT00075725) пацієнти були випадковим чином розподілені під час індукції для отримання або дексаметазону протягом 14 днів, або преднізону протягом 28 днів.[59]

- Частота остеонекрозу у пацієнтів старше 10 років, які отримували дексаметазон, склала 24,3 % порівняно з частотою 15,9 % у пацієнтів, які отримували преднізон (P = 0,001).
- Ефективність та інші види токсичності були однаковими у двох групах лікування.

Варіанти лікування підлітків і молодих дорослих пацієнтів з ГЛЛ, які вивчаються

Нижче наведено приклади національних та/або інституційних клінічних випробувань, які зараз проводяться:

1.A041501 (NCT03150693) (Інотузумаб Озогаміцин і хіміотерапія першої лінії в лікуванні молодих дорослих з нещодавно діагностованою В-клітинною ГЛЛ): це дослідження Національної мережі клінічних випробувань для подальшого розширення досвіду використання основної хіміотерапії у дітей та молодих дорослих з ГЛЛ. Відповідність включає пацієнтів віком від 18 до 39 років із вперше діагностованим CD22-позитивним ГЛЛ. Пацієнти, які перебувають у стані ремісії після індукції, будуть випадковим чином розподілені для отримання схеми лікування для дітей з або без двох курсів інотузумаб озогаміцину (кон'югованого з токсином анти-CD22 моноклонального антитіла) перед початком консолідувальної терапії.

2.COG-AALL1521 (NCT02723994) (Дослідження II фази руксолітинібу з хіміотерапією у дітей з ГЛЛ): це нерандомізоване дослідження руксолітинібу в поєднанні зі стандартною мультиагентною схемою хіміотерапії для лікування В-ГЛЛ. Частина 1 дослідження оптимізує дозу досліджуваного препарату (руксолітиніб) у поєднанні зі схемою хіміотерапії. Частина 2 оцінюватиме ефективність комбінованої хіміотерапії та руксолітинібу в рекомендованій дозі, визначеній у частині 1.

3.COG-AALL1721 (NCT03876769) (Дослідження ефективності та безпеки тісагенлеклеуцелю пацієнтів з В-ГЛЛ високого ризику наприкінці консолідації МРХ-позитивних): Метою дослідження є оцінка ефективності рецептора химерного антигену CD19 (CAR) Т-клітинна терапія (тісагенлеклеуцель) у пацієнтів, які мають позитивний МРХ наприкінці консолідації шляхом вимірювання 5-річної БПВ. Інші цілі включають оцінку частки суб'єктів, у яких немає захворювання без алогенної трансплантації через 1 рік, 3В та частки суб'єктів, які досягли МРХ-негативного CR або CR1 через 3 місяці після тісагенлеклеуцелю.

4.COG-AALL1731 (NCT03914625) (дослідження для визначення результатів у пацієнтів із локалізованою В-клітинною лімфобластною лімфомою при лікуванні терапією В-ГЛЛ стандартного ризику): це дослідження перевірить, чи покращить додавання блінатумомабу до стандартної хіміотерапії ДФС. Усі пацієнти з синдромом Дауна (включно з підлітками та молодими пацієнтами віком до 31 року) мають право на зарахування. Пацієнти з синдромом Дауна та ознаками високого ризику будуть невідповідним чином призначені для отримання блінатумомабу, доданого до схеми хіміотерапії, який пропускає інтенсивні елементи терапії. Пацієнти з синдромом Дауна без особливостей високого ризику матимуть

право на рандомізацію для хіміотерапії з або без блінатумомабу. Пацієнти з В-клітинною лімфобластною лімфомою Мерфі I та II стадії отримуватимуть стандартну терапію В-ГЛЛ без блінатумомабу.

5.COG-AALL1732 (NCT03959085) (Фаза III рандомізованого дослідження інотузумабу озогаміцину для нещодавно діагностованого В-ГЛЛ високого ризику; адаптована до ризику постіндукційна терапія В-ГЛЛ високого ризику, ГЛЗФ та дисемінованої В-лімфобластна лімфома): цей протокол відкритий для пацієнтів молодше 25 років на момент встановлення діагнозу, які мають будь-який із наступних діагнозів: NCI високого ризику без синдрому Дауна В-ГЛЛ, ГЛЗФ та дисемінована В-лімфобластна лімфома. Для пацієнтів з В-ГЛЛ протокол перевіряє, чи покращить БРВ додавання двох блоків інотузумаб озогаміцину до магістралі з модифікованим ВФМ. Для пацієнтів із ГЛЗФ та дисемінованою В-лімфобластною лімфомою дослідження спрямоване на визначення EFS, пов'язаного з лікуванням із використанням стандартної В-ГЛЛ модифікованої ВФМ-основи високого ризику.

Лікування ГЛЛ з наявністю філадельфійської хромосоми (BCR-ABL1-позитивної ГЛЛ)

ГЛЛ з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph⁺) спостерігається приблизно у 3 % випадків ГЛЛ у дітей, збільшується серед підлітків і спостерігається у 15–25 % дорослих. У минулому цей підтип ГЛЛ був визнаний надзвичайно важким для лікування з несприятливим результатом. У 2000 році міжнародна дитяча група з лейкемії повідомляла про 7-річну БПВ 25 % і ЗВ 36 %.[60] У 2010 році та ж група повідомляла про 7-річну БПВ 31 % і ЗВ 44 % у пацієнтів з Ph⁺ ГЛЛ, які отримували лікування без інгібіторів тирозинкінази.[61] Лікування цієї підгрупи пацієнтів еволюціонувало від акценту на агресивну хіміотерапію до трансплантації кісткового мозку і наразі до комбінованої терапії з використанням хіміотерапії та інгібітора тирозинкінази.

Варіанти лікування для пацієнтів з Ph⁺ ГЛЛ

Стандартна терапія для пацієнтів з Ph⁺ ГЛЛ включає використання інгібітора тирозинкінази (наприклад, іматинібу або дазатинібу) у комбінації з цитотоксичною хіміотерапією, з аlogenною ТГСК або без у першій ПР.

Іматинібу мезилат є селективним інгібітором протеїнкінази BCR-ABL. Дослідження фази I і фази II однокомпонентної терапії іматинібом у дітей та дорослих з рецидивуючим або рефрактерним Ph⁺ ГЛЛ продемонструвало відносно високу частоту відповідей, хоча ці відповіді, як правило, були короткочасними.[62,63]

Клінічні дослідження у дорослих і дітей з Ph⁺ ГЛЛ продемонстрували можливість додавання іматинібу мезилату у комбінації з багатокомпонентною хіміотерапією.[64–66] Пацієнти з Ph⁺ ГЛЛ продемонстрували кращий результат після ТГСК, якщо іматиніб застосовувався до або після трансплантації.[67–71] Клінічні дослідження також продемонстрували, що багато дітей з Ph⁺ ГЛЛ матимуть таку ж БПВ з використанням хіміотерапії та інгібітора тирозинкінази, ніж як після трансплантації.[71,72]

Дазатиніб, інгібітор тирозинкіназ другого покоління, також вивчався у лікуванні Ph⁺ ГЛЛ. Дазатиніб продемонстрував значну активність у ЦНС, як на мишачій моделі, так і у ряді пацієнтів з лейкемічним ураженням ЦНС.[73] Результати дослідження дазатинібу у дітей I фази продемонстрували, що застосування один раз на день було пов'язане з прийнятним

профілем токсичності, з невеликою кількістю негематологічних побічних ефектів 3 або 4 ступеня.[74]

Доказова база (інгібітор тирозинкінази):

1. Ретроспективне дослідження 30 дітей з Ph+ ГЛЛ (19 пацієнтів, які отримували лікування у 1991–2004 роках без інгібітора тирозинкінази, і 11 пацієнтів, які у 2004–2012 роках отримували лікування або іматинібом, або дазатинібом) продемонструвало, що застосування інгібіторів тирозинкінази з середини індукції було пов'язане з нижчим рівнем МРХ наприкінці індукції.[75]

2. У дослідженні COG-AALL0031 проводили оцінку можливості включення іматинібу мезилату до режиму інтенсивної хіміотерапії для дітей з Ph+ ГЛЛ. Пацієнти отримували іматинібу мезилат у комбінації з хіміотерапією під час постіндукції. Деякі діти були направлені на аlogenну ТГСК після двох циклів консолідувальної хіміотерапії з іматинібу мезилатом, в той час як інші пацієнти отримували іматинібу мезилат у комбінації з хіміотерапією в усіх фазах лікування.[66,71]

- 5-річна БРВ для 25 пацієнтів, які отримували інтенсивну хіміотерапію з безперервним застосуванням іматинібу мезилату, склала 70 % (± 12 %). Ці пацієнти почувалися краще, ніж ретроспективні контрольні групи, які отримували тільки хіміотерапію (без іматинібу мезилату), і не гірше, ніж інші пацієнти у цьому дослідженні, яким була проведена аlogenна трансплантація. 5-річна БРВ склала 66% для пацієнтів, яким була проведена трансплантація від спорідненого донора (брата чи сестри) (n=21), і 59 % для пацієнтів, яким була проведена трансплантація від нерідного донора (n=13).

- Пацієнти з додатковими цитогенетичними порушеннями мали гірші результати (P = 0,05).

3. У дослідженні COG-AALL0622 (NCT00720109) було протестовано використання дазатинібу (замість іматинібу) у комбінації з основною схемою хіміотерапії, аналогічною тій, що використовувалася у дослідженні COG-AALL0031.[76] [Рівень доказовості: 2A] У цьому дослідженні дазатиніб був розпочатий на 15-й день індукції, що призвело до вищих показників ПР і вищої частки пацієнтів з низьким рівнем МРХ наприкінці індукції в порівнянні з дослідженням AALL0031, в якому застосування іматинібу починали лише після завершення фази індукції.

- в обох дослідженнях були аналогічними: 5-річні ЗВ відповідно становили 81% і 86%, а 5-річні БРВ становили 68% і 60% у дослідженнях AALL0031 і AALL0622.

- Надмірної токсичності при застосуванні дазатинібу не спостерігалось.

- В аналізі даних підгруп, що включав пацієнтів, які мали при собі діагностичні зразки, делеція IKZF1 була виявлена у 57 % пацієнтів і була пов'язана з нижчою БПВ і ЗВ.

4. У дослідженні EsPhALL2004 перевіряли, чи покращував іматиніб (застосовуваний переривчасто), призначений в контексті інтенсивної хіміотерапії, результат у дітей з Ph+ ГЛЛ, більшості з яких (80 %) було проведено аlogenну ТГСК у першій ПР. Пацієнти були стратифіковані або у групу сприятливого ризику, або у групу несприятливого ризику залежно від визначення ранньої відповіді та статусу ремісії в кінці індукції. Пацієнти високого ризику (n = 90) були випадковим чином розподілені для отримання терапії з іматинібом або без іматинібу; пацієнти низького ризику (n = 70) були безпосередньо розподілені для лікування іматинібом. Інтерпретація цього дослідження обмежена через високий рівень недотримання режиму рандомізованого лікування у пацієнтів високого ризику і раннє закриття до досягнення цільового показника через публікацію результатів дослідження COG AALL0031, в якому іматиніб безперервно застосовувався разом з хіміотерапією.[72]

- Загальна БРВ у пацієнтів, які отримували лікування у цьому дослідженні, виявилася кращою, ніж у контрольній групі, і при аналізі «за фактом лікування» (а не за вибіркою «всіх пацієнтів, що розпочали лікування») пацієнти зі сприятливим ризиком, які отримували іматиніб, мали вищу БРВ (4-річна БРВ становила 75 % для пацієнтів, які отримували іматиніб, і 56 % для пацієнтів, які не отримували іматиніб).[77]

5. Наступне дослідження EsPhALL2010 (NCT00287105) було результатом внесення змін до досліджень 2004 року, які включали більш ранній початок терапії іматинібом на 15-й день індукції і безперервне застосування іматиніб до кінця терапії або до виповнення 1 року з моменту трансплантації. Подальше внесення змін у дослідження також призвело до зміни показання до проведення ТГСК у першій ПР лише для пацієнтів з несприятливим ризиком. Це призвело до збільшення показника ПР наприкінці індукції до 97 % (з 78 % у попередньому дослідженні) та зменшення кількості пацієнтів, яким призначили ТГСК (38% у зміненому дослідженні порівняно з 81 % у початковому дослідженні).[78]

- Показники БПВ і ЗВ були однаковими між зміненим і початковим дослідженням, навіть незважаючи на те, що у зміненому дослідженні значно меншій кількості пацієнтів було проведено ТГСК у першій ПР.
- Основна схема хіміотерапії EsPhALL у комбінації з безперервним застосуванням іматиніб була пов'язана з високим рівнем токсичності (переважно інфекціями) і смертності внаслідок лікування.

6. У дослідженні ALL-2015, проведеному Китайською дитячою онкологічною групою 189 пацієнтів були рандомізовані для отримання дазатиніб або іматиніб у комбінації з багатокомпонентним режимом за протоколами SJCRH ALL. У цьому дослідженні дазатиніб застосовували у вищій дозі (80 мг/м² замість 60 мг/м²), а іматиніб застосовували у нижчій дозі (300 мг/м² замість 340 мг/м²), ніж у попередніх дослідженнях Ph+ ГЛЛ у дітей, проведених іншими групами.[79] [Рівень доказовості: 1iiA]

- При медіані спостереження 26,4 місяця 4-річні БПВ і ЗВ відповідно склали 71% і 88,4% для пацієнтів, рандомізованих для отримання дазатиніб, у порівнянні з відповідно 48,9 % і 69,2 % для пацієнтів, рандомізованих для отримання іматиніб.
- Токсичність у двох групах лікування була однаковою.
- При інтерпретації цих результатів необхідна обережність через коротку медіану спостереження і тому, що результати у пацієнтів, які отримували іматиніб у цьому дослідженні, були гіршими за результати у пацієнтів, які отримували іматиніб у попередніх дослідженнях.

Лікування рецидивів дитячого ГЛЛ

1.5 Прогностичні фактори після першого рецидиву дитячого ГЛЛ

Прогноз для дитини з ГЛЛ, який рецидивує, залежить від великої кількості факторів.[1—14]; [15] [Рівень доказовості: 3iiDi]

Наступні два важливих фактори ризику після першого рецидиву дитячого ГЛЛ є ключовими для визначення прогнозу і підходу до лікування:

- Місце рецидиву.
- Час від встановлення діагнозу до рецидиву.

Інші прогностичні фактори включають:

- Характеристики пацієнта (наприклад, вік і кількість периферичних бластів на момент рецидиву).

- Група ризику при первинному діагнозі.
- Відповідь на повторну індукційну терапію
- Цитогенетичні/геномні зміни.
- Імунофенотип.

Місце рецидиву

Пацієнти з ізольованим екстремедулярним рецидивом мають дещо кращий прогноз, ніж пацієнти з рецидивом з боку кісткового мозку. У деяких дослідженнях у пацієнтів з комбінованим рецидивом кісткового мозку/екстремедулярним рецидивом прогноз був кращим, ніж у пацієнтів з рецидивом тільки в кісткового мозку; проте інші дослідження не підтвердили цей висновок.[5,13,16]

Час від встановлення діагнозу до рецидиву

У пацієнтів з рецидивом В-клітинного ГЛЛ ранні рецидиви протікають гірше, ніж пізні рецидиви, а кістковомозкові рецидиви протікають гірше, ніж ізольовані екстремедулярні рецидиви. Наприклад, показники виживаності варіюються від менш ніж 20 % для пацієнтів з рецидивами кісткового мозку, що відбуваються протягом 18 місяців з моменту встановлення діагнозу, до більш ніж 60% для пацієнтів, у яких рецидиви відбуваються більш ніж через 36 місяців після встановлення діагнозу.[5,13,17]

Для пацієнтів з ізольованими рецидивами ЦНС показники ЗВ становлять від 40% до 50% при ранніх рецидивах (<18 місяців з моменту встановлення діагнозу) і від 75% до 80% при пізніх рецидивах (>18 місяців з моменту встановлення діагнозу).[13,18] Не існує доказів того, що раннє виявлення рецидиву шляхом частого контролю (повний аналіз крові або аналізи кісткового мозку) у пацієнтів, які припинили отримувати терапію, покращує результат.[19]

Характеристики пацієнта

Вік 10 років і старше на момент встановлення діагнозу і при рецидиві вважається незалежним предиктором несприятливого результату.[13,16] Дослідження, проведене Дитячою онкологічною групою (COG) продемонструвало, що хоча у пацієнтів віком від 10 до 15 років ситуація на момент встановлення початкового діагнозу не гірше, ніж у пацієнтів віком від 1 року до 9 років (35 % і 48 %, 3-річна виживаність після рецидиву), пацієнти старше 15 років мали набагато гірші показники (3-річна ЗВ 15 %; P= 0,001).[20]

Для пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ, яким був поставлений діагноз у віці 18 років або молодше і у яких стався пізній рецидив, вік не був значущим предиктором подальшого результату при аналізі по квантилях. Проте, результат для пацієнтів віком 18 років і старше на момент рецидиву був значно гіршим, ніж у пацієнтів з рецидивом у віці молодше 18 років (відповідно 39,5 % і 68,7 %; P = 0,0001).[21]

Група ВФМ також повідомляла, що велика кількість периферичних бластів (>10 000/мкл) під час рецидиву була пов'язана з гіршими наслідками у пацієнтів з пізніми рецидивами кісткового мозку.[10]

Діти з синдромом Дауна і ГЛЛ, у яких стався рецидив, як правило, мали гірші результати внаслідок збільшення смертності на фоні індукції, смертності, пов'язаної з лікуванням та рецидивом.

- Група ВФМ продемонструвала, що з 2000 року покращена супровідна терапія призвела до зниження смертності, пов'язаної з лікуванням, у дітей з синдромом Дауна, але ризик рецидиву залишається високим.[22]
- Аналіз даних Центру міжнародних досліджень з трансплантації крові та кісткового мозку (СІВМТР) щодо 27 пацієнтів з синдромом Дауна з ГЛЛ, які

перенесли ТГСК в період з 2000 по 2009 рік, підтвердив цей висновок. Вони відзначили, що при нинішній практиці трансплантації показники відновлення кровотворення, реакції відторгнення трансплантата (РВТ) і смертності, пов'язаної з трансплантацією, знаходяться в межах очікуваного діапазону у порівнянні з пацієнтами з ГЛЛ без синдрому Дауна. Тим не менш, рецидив був частішим, ніж очікувалося (>50 %), і був основною причиною невдалого лікування, що призвело до низької виживаності (3-річна БРВ 24 %).[23] [Рівень доказовості: 3iiiA]

Класифікація груп ризику при первинному діагнозі

Група COG повідомляла, що класифікація груп ризику на момент початкового діагнозу була прогностично значущою після рецидиву; пацієнти, які відповідали критеріям стандартного ризику NCI при початковому діагнозі, після рецидиву відчували себе краще, ніж пацієнти високого ризику за NCI.[13]

Відповідь на повторну індукційну терапію

Пацієнти з рецидивами кісткового мозку, у яких спостерігається стійке морфологічне захворювання в кінці першого місяця реіндукції, мають вкрай несприятливий прогноз, навіть якщо згодом вони досягнуть другої ПР.[24][Рівень доказовості: 2Di]; [25][Рівень доказовості: 3iiiA] Кілька досліджень продемонстрували, що рівні МРХ після досягнення другої ПР мають прогностичне значення для рецидивів ГЛЛ.[21,24,26–28]; [29,30][Рівень доказовості: 3iiiDi] Високі рівні МРХ наприкінці реіндукції та в більш пізні моменти часу відповідають надзвичайно високому ризику подальшого рецидиву.[21]

Цитогенетичні/геномні зміни

Секвенування генів виявило зміни у профілі мутації від діагностики до рецидиву.[31,32] У той час як онкогенні злиття генів (наприклад, TCF3-PBX1, ETV6-RUNX1) майже завжди спостерігається в період між початковим діагнозом і рецидивом, одинокі нуклеотидні варіанти і варіанти кількості копій можуть бути присутніми при встановленні діагнозу, але не при рецидиві, і навпаки.[31] Наприклад, у той час як мутації сімейства RAS поширені як при встановленні діагнозу, так і при рецидиві, специфічні мутації сімейства RAS можуть змінюватися від моменту встановлення діагнозу до рецидиву в міру зростання і зменшення специфічних лейкозних субклонів під час курсу лікування.[31] Специфічні для рецидиву мутації в NT5C2 (гені, що бере участь у метаболізмі нуклеотидів), навпаки, відзначалися в 45 % випадків ГЛЛ з раннім рецидивом. [31,33,43]

Зміни TP53 (мутації та/або зміни кількості копій) спостерігаються приблизно у 10 % хворих з ГЛЛ при першому рецидиві та пов'язані зі збільшенням ймовірності стійкого лейкозу після початкової реіндукції та зниженням показників БПВ.[21,35] В одному з досліджень приблизно половина змін TP53 були присутні на момент первинної діагностики, а половина знову спостерігалися під час рецидивів.[35]

Також повідомлялося, що делеції IKZF1 пов'язані з несприятливим прогнозом у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ при першому рецидиві захворювання кісткового мозку.[36] Проте у дослідженні BFM пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ, у яких стався пізній перший рецидив кісткового мозку, делеції IKZF1 не мали прогностичного значення.[21]

Мутації сигнальних шляхів RAS (KRAS, NRAS, FLT3, і RTPN 11) є частими при рецидиві у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ, які були виявлені в одному дослідженні 206 дітей, приблизно у 40 % пацієнтів під час першого рецидиву.[31,37] Як спостерігається при встановленні діагнозу, частота мутацій сигнальних шляхів RAS при рецидиві відрізняється за цитогенетичним підтипом (наприклад, висока частота випадків гіпердиплоїдії та низька частота випадків ETV6-RUNX1). Наявність мутацій сигнальних шляхів RAS при рецидиві

була пов'язана з раннім рецидивом. Проте наявність мутацій сигнальних шляхів RAS при рецидиві не була незалежним предиктором результату.

Пацієнти з ETV6-RUNX1-позитивним ГЛЛ, очевидно, мали відносно сприятливий прогноз при першому рецидиві, що узгоджується з високим відсотком таких пацієнтів, у яких рецидив стається більш ніж через 36 місяців після встановлення діагнозу.[36,38]

- У дослідженні ALL-REZ BFM 2002 (NCT00114348) БПВ 84 % ($\pm 7\%$) спостерігалася у пацієнтів з ETV6-RUNX1 з рецидивом кісткового мозку.[36] У цьому дослідженні 94 % пацієнтів з ETV6-RUNX1 мали тривалість першої ремісії, що перевищувала принаймні 6 місяців після завершення основного лікування, і при багатовимірному аналізі незалежним предиктором результату був саме час до настання рецидиву (а не наявність ETV6-RUNX1).
- Аналогічним чином, 5-річна ЗВ для пацієнтів з ETV6-RUNX1, зарахованих до дослідження 93, проведене Французькою групою з досліджень гострого лімфобластного лейкозу (FRALLE), у яких стався рецидив у будь-якому місці через більш ніж 36 місяців після встановлення діагнозу, становила 81 %, а наявність ETV6-RUNX1 була пов'язана зі сприятливим результатом виживаності порівняно з іншими пацієнтами з рецидивами.[38] Тим не менш, 3-річна ЗВ у пацієнтів з ETV6-RUNX1, у яких стався ранній рецидив (<36 місяців) становила лише 31 %.

Імунофенотип

Імунофенотип є важливим прогностичним фактором при рецидиві. Пацієнти з Т-клітинним ГЛЛ, у яких спостерігається рецидив кісткового мозку (ізолюваний або комбінований) у будь-який момент під час лікування або після лікування, з меншою ймовірністю досягнуть другої ремісії і довгострокової БПВ, ніж пацієнти з В-клітинним ГЛЛ.[5,24]

Стандартні методи лікування першого рецидиву дитячого ГЛЛ

Стандартні методи лікування першого рецидиву кісткового мозку включають:

1. Реіндукційну хіміотерапію.
2. Постреіндукційну терапію для пацієнтів, які досягли другої ПР.

Реіндукційна хіміотерапія

Початкове лікування рецидиву передбачає реіндукційну терапію для досягнення другої ПР. З використанням або чотирикомпонентного режиму реіндукції (аналогічного тому, що застосовується у вперше діагностованих пацієнтів високого ризику), або альтернативного режиму, що включає високі дози метотрексату та високі дози цитарабіну, приблизно 85 % пацієнтів з рецидивом кісткового мозку досягають другої ПР в кінці першого місяця лікування.[5]; [39] [Рівень доказовості: 2A]; [24] [Рівень доказовості: 2Di] Пацієнти з ранніми рецидивами кісткового мозку мають нижчу частоту досягнення морфологічної другої ПР (приблизно 70 %), ніж пацієнти з пізніми рецидивами кісткового мозку (приблизно 95 %).[24,39]

Доказова база (реіндукційна хіміотерапія):

1. У дослідженні COG використовували три блоки інтенсивної реіндукції з початковою комбінацією з чотирьох лікарських засобів, яка включала доксорубіцин, з подальшими двома блоками інтенсивної консолідації перед проведенням ТГСК або продовженням хіміотерапії.[24]

- Друга ремісія була досягнута після 1-го блоку у 68 % пацієнтів з раннім рецидивом (<36 місяців від первинного діагнозу) та у 96 % пацієнтів з пізнім рецидивом.
- 2-й і 3-й блоки знизили МРХ у 40 з 56 пацієнтів, у яких вона була наявна після 1-го блоку.

2. У рандомізованому дослідженні, проведеному в Сполученому Королівстві серед пацієнтів з першим рецидивом ГЛЛ, порівнювали реіндукцію з комбінацією з чотирьох лікарських засобів, включно з ідарубіцином, і мітоксантрон.[40] [Рівень доказовості: 1iiA]

- Показники другої ПР або рівні МРХ наприкінці реіндукції у цих двох групах лікування не відрізнялися.
- Повідомлялося про значне покращення ЗВ у групі мітоксантроне (69 % порівняно з 45 %; $P = 0,007$) внаслідок зменшення рецидиву після трансплантації.
- Потенційна користь мітоксантрону у режимах лікування рецидивів ГЛЛ вимагає подальшого вивчення.

3. Дослідники з групи BFM ALL-REZ використовували метод реіндукції з шести лікарських засобів, що включав високі дози метотрексату.[41]

- Рандомізоване порівняння метотрексату у дозі 1 г/м^2 протягом 36 годин і метотрексату у дозі 5 г/м^2 протягом 24 години з реіндукцією не продемонструвало відмінностей у результаті, але 36-годинна інфузія була пов'язана з вищою частотою мукозиту.

4. Повідомлялося, що комбінація клофарабіну, циклофосфаміду та етопозиду викликає ремісію у 42–56 % пацієнтів з рефрактерним або неодноразово рецидивуючим захворюванням.[42,43]; [44] [Рівень доказовості: 2A]

5. Повідомлялося, що комбінація бортезомібу з вінкристином, дексаметазоном, пегаспаргазою і доксорубіцином викликає повну відповідь (з відновленням тромбоцитів або без) у 70–80 % пацієнтів з неодноразовим рецидивом В-клітинного ГЛЛ.[45] [Рівень доказовості: 3iiiA]; [46] [Рівень доказовості: 3iiiDiv]

а. Ця комбінація (з використанням преднізону замість дексаметазону) була протестована у пацієнтів з першим рецидивом В-клітинного ГЛЛ, що стався менш ніж через 36 місяців після початкового діагнозу.[47]

- Показник другої ПР становив 68 %, що істотно не відрізнялося від показника, що спостерігався у попередньому дослідженні з використанням тієї ж платформи для реіндукції без бортезомібу.
- В аналізі даних підгруп додавання бортезомібу до чотирикомпонентної платформи реіндукції не призвело до значного покращення показників другої ПР у пацієнтів з дуже ранніми рецидивами (<18 місяців після встановлення діагнозу) або ранніми рецидивами (18–36 місяців після встановлення діагнозу) у порівнянні з групою історичного контролю.

Пацієнти з рецидивом Т-клітинного ГЛЛ мають набагато нижчі показники досягнення другої ПР при застосуванні стандартних режимів реіндукції, ніж пацієнти з В-клітинним фенотипом.[24] Лікування дітей з першим рецидивом Т-клітинного ГЛЛ у кістковому мозку за допомогою однокомпонентної терапії з використанням селективного агента Т-клітин, неларабіну, призвело до частоти відповідей приблизно 50 %.[48] Комбінація неларабіну, циклофосфаміду та етопозиду також використовувалася у пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним Т-клітинним ГЛЛ.[49] У дослідженні II фази, проведеному SOG, комбінація бортезомібу з вінкристином, преднізоном, пегаспаргазою і доксорубіцином призвела до показника другої ПР 68 % у пацієнтів з першим рецидивом Т-клітинного ГЛЛ.[47]

Неуспішна реіндукція є несприятливим прогностичним фактором, але подальші спроби домогтися ремісії можуть бути успішними і призвести до виживаності після ТГСК, особливо якщо рівень МРХ стає низьким або не піддається виявленню (для отримання додаткової інформації про стратифікацію ризику МРХ див. розділ «Пізній рецидив В-

клітинного ГЛЛ» цієї настанови). Підходи традиційно включали використання комбінацій лікарських засобів, відмінних від першої спроби лікування; ці режими часто містять нові лікарські засоби, досліджувані у клінічних випробуваннях. Хоча ймовірність виживання поступово знижується після кожної спроби, часто робиться від двох до чотирьох додаткових спроб, причому після кожної спроби визначається все менший рівень успіху.[50] Оскільки дослідження химерних антигенних рецепторів (ХАР) Т-клітин блінатумомабу та інотузумабу продемонстрували високі показники ремісії у пацієнтів з множинними рецидивами і В-клітинним ГЛЛ рефрактерним до хіміотерапії, випробування цих засобів після початкового рецидиву досі тривають (для отримання додаткової інформації див. розділ «Імунотерапевтичні підходи до рефрактерних ГЛЛ» цієї настанови).

Постреіндукційна терапія для пацієнтів, які досягли другої повної ремісії

В-клітинній ГЛЛ з раннім рецидивом

У більшості досліджень повідомлялося, що у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ з раннім кістковомозковим рецидивом аlogenна трансплантація від HLA-ідентичного рідного брата чи сестри або сумісного нерідного донора, яка проводиться у другій ремісії, призводить до вищого показника виживаності без лейкемії, ніж хіміотерапія. [7,29,51–59] Проте, навіть при трансплантації виживаність пацієнтів з раннім кістковомозковим рецидивом становить менше 50 %. (Додаткову інформацію див. у розділі «Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин при першому і подальших кістковомозкових рецидивах» цієї настанови.)

Було продемонстровано, що після первинної реіндукційної ПХТ застосування блінатумомабу замість інтенсивної хіміотерапії в якості пре-ТГСК консолідаційної терапії асоційоване із покращенням прогнозу. [60,61]

Доказова база застосування блінатумомабу перед ТГСК у пацієнтів із раннім рецидивом В-ГЛЛ:

1. У рандомізованому клінічному дослідженні III фази, проведеному в період 2015 до 2019 року, пацієнти із раннім рецидивом В-ГЛЛ були рандомізовані на отримання 28-денного курсу блінатумомабу або блоку інтенсивної хіміотерапії в якості третього консолідаційного елементу терапії перед виконанням ТГСК. Планувалось включення до дослідження 208 пацієнтів, але набір пацієнтів був зупинений передчасно (після включення 108 пацієнтів) у зв'язку із демонстрацією статистично значущої переваги застосування блінатумомабу відповідно до попередньо визначених критерії припинення набору учасників.[60]

- Показник 24-місячної ВБП становив 66,2% у пацієнтів, які отримали блінатумомаб та 27,1% у пацієнтів, які отримали блок інтенсивної хіміотерапії (ВР = 0,33, Р < 0,001).
- 24-місячна кумулятивна частота рецидивів була значно меншою в групі терапії блінатумомабом у порівнянні із групою інтенсивної хіміотерапії (24,9% та 70,8%, відповідно; ВР = 0,24)
- У пацієнтів із МРХ-позитивним статусом ($>10^{-4}$) на момент початку рандомізованого лікування, більше пацієнтів досягли МРХ негативного статусу у групі блінатумомабу ніж в групі інтенсивної хіміотерапії (93% та 24%, відповідно).

2. У клінічному дослідженні III фази дослідницької групи COG порівнювали 2 курси терапії блінатумомабом з двома блоками інтенсивної хіміотерапії у пацієнтів із першим рецидивом В-ГЛЛ. Рандомізація до групи лікування проводилась після першого блоку інтенсивної реіндукційної хіміотерапії. Включенню до дослідження підлягали пацієнти із ранніми рецидивами або пацієнти із пізніми рецидивами та рівнем МРХ вище за 0,1%

після реіндукційного блоку хіміотерапії. Дослідження було припинене передчасно у зв'язку із демонстрацією статистично значущої переваги застосування блінатумомабу. Ключові результати дослідження наступні: [61]

- 2-річна БПВ становила 54,4% у пацієнтів, які отримали блінатумомаб та 39,0% у пацієнтів, які отримали хіміотерапію (ВР для прогресування хвороби або смерті = 0,7; ДІ = 0,47-1,03).
- 2-річна ЗВ становила 71,3% серед пацієнтів, які отримували блінатумомаб та 58,4 у пацієнтів, які отримували хіміотерапію (ВР смерті – 0,62; 95% ДІ = 0,39 – 0,98).
- Частота досягнення МРХ-негативного статусу була вищою після отримання першого та другого курсу блінатумомабу (75% та 66%, відповідно), ніж після першого та другого курсу хіміотерапії (32% та 32%, відповідно).
- Частота небажаних токсичних ефектів, в тому числі сепсис, мукозит та фебрильна нейтропенія була значно нижчою в групі терапії блінатумомабом, ніж в групі інтенсивної хіміотерапії.

Лікування пізніх рецидивів В-клітинної ГЛЛ

Попередні дослідження лікування пізніх кісткомозкових рецидивів у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ продемонстрували, що первинний підхід до хіміотерапії після досягнення другої ПР призвів до виживаності приблизно 50 %, і залишалось нез'ясованим, чи пов'язана аlogenна трансплантація з вищою частотою довготривалого одужання.[5,9,40,62–64]; [65][Рівень доказовості: 3iiA] Подальші дані продемонстрували, що наявність МРХ наприкінці реіндукції визначає пацієнтів високого ризику подальшого рецидиву у другій ПР при лікуванні тільки хіміотерапією (без ТГСК).

Ряд досліджень продемонстрував, що пацієнти з пізніми кісткомозковими рецидивами з наявністю високого рівня МРХ наприкінці реіндукції мають кращі результати, якщо їм буде проведено алогенну ТГСК у другій ПР після досягнення низького або невизначуваного статусу МРХ.[17,66]

Доказова база (стратифікація ризику пізнього рецидиву В-клітинного ГЛЛ на основі статусу МРХ)

1. У дослідженнях ВФМ з проміжним ризиком вважають пацієнтів, якщо вони мають пізній ізольований рецидив кісткового мозку або ранній або пізній комбінований кістково мозковий/екстрамедулярний рецидив. У дослідженні ALL-REZ ВФМ Р95/96 цієї групи кінцева реіндукція МРХ (оцінена за допомогою аналізу на основі ПЛР) суттєво передбачила результати дітей із проміжним ризиком рецидиву В-ГЛЛ, які отримували лише хіміотерапію у другій ПР (немає ТГСК).[28]

- Пацієнти з низькою МРХ (<0,1%) мали 10-річний показник БПВ 73%, тоді як пацієнти з високим МРХ (≥0,1%) мали 10-річний показник БПВ 10%. При багатофакторному аналізі МРХкінцевої реіндукції був найсильнішим незалежним прогностичним фактором.

2. У наступному дослідженні ВФМ (ALL-REZ ВФМ 2002 [NCT00114348]) пацієнтам із проміжним ризиком рецидиву було призначено алогенну ТГСК, якщо вони мали високу МРХ наприкінці першого місяця лікування. Ті, у кого була низька кінцева реіндукція МРХ, отримували лише хіміотерапію (без ТГСК).[66]

- Показник БПВ пацієнтів із високою кінцевою реіндукцією МРХ, які отримували алогенну у другій ПР, становив 64%, що було значно краще, ніж у попередньому дослідженні Р95/96, під час якого такі пацієнти отримували хіміотерапію без ТГСК. Поліпшення БПВ відбулося насамперед завдяки значно нижчому ризику рецидиву в

когорті, яка пройшла ТГСК у другій ПР (сукупна частота рецидивів, 27% у дослідженні 2002 року порівняно з 59% у дослідженні P95/96).

- Пацієнти з пізніми рецидивами, пов'язаними з кістковим мозком, і низькою кінцевою реіндукцією МРХ, які отримували лише хіміотерапію, мали 5-річний показник БПВ 76%, що підтверджує результати попереднього дослідження P95/96. Однак стратегія лише хіміотерапії призвела до значно гіршого результату для пацієнтів із ранніми комбінованими рецидивами (кістковий мозок плюс екстремедулярна ділянка) і низькою кінцевою реіндукцією МРХ; 5-річний показник БПВ для цих пацієнтів становив лише 37%. Завдяки цим даним пацієнти з ранніми комбінованими рецидивами зараз вважаються групою високого ризику у дослідженнях ВФМ.

- Для пацієнтів із пізніми рецидивами ураження кісткового мозку та високою кінцевою реіндукцією МРХ (визначається як $\geq 0,1\%$) рівень МРХ був прогностично значущим. Показник БПВ за 10 років був значно гіршим для тих, хто мав рівень МРХ $\geq 1\%$, порівняно з тими, хто мав рівень МРХ від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ (56% проти 74% відповідно; $P = 0,02$). Навпаки, для пацієнтів із низьким рівнем кінцевої реіндукції МРХ ($< 0,1\%$) не було суттєвої різниці в БПВ між пацієнтами з дуже низьким МРХ ($< 0,01\%$) порівняно з пацієнтами з рівнями МРХ від $0,01\%$ до $< 0,1\%$ [21].

3. У Британському дослідженні ALLR3 пацієнтам, у яких рецидив стався більш ніж через 6 місяців після завершення терапії першої лінії, призначалася ТГСК, якщо рівень МРХ у них наприкінці реіндукції становив $\geq 0,01\%$, або використовувалась хіміотерапія у випадку МРХ $< 0,01\%$. [17]

- З 228 пролікованих пацієнтів 220 досягли ПР; 127 пацієнтам була призначена ТГСК (високий статус МРХ) і 93 була призначена хіміотерапія (низький статус МРХ або такий, що не піддається визначенню). 5-річні БПВ склали 72 % для пацієнтів з низьким статусом МРХ порівняно з 56 % для пацієнтів з високим статусом МРХ; 5-річні ЗВ склали 87 % для низького статусу МРХ і 64 % для високого статусу МРХ наприкінці реіндукції.

- На підставі цих даних дослідники зі Сполученого Королівства рекомендують проведення ТГСК у пацієнтів з пізнім рецидивом В-клітинного ГЛЛ зі статусом МРХ $\geq 0,01\%$ після реіндукційної терапії та проведення тільки хіміотерапії у пацієнтів зі статусом МРХ наприкінці реіндукції $< 0,01$.

4. Дослідження COG AALL0433 (NCT00381680) включало пацієнтів із рецидивами В-ГЛЛ проміжного ризику (визначається, як пізній рецидив із ураженням кісткового мозку, що стався > 36 місяців від початкового діагнозу, або дуже ранній ізольований екстремедулярний рецидив, який виник через < 18 місяців від початкового діагнозу). Пацієнти отримували три індукційні блоки, після яких проводилась або інтенсивна хіміотерапія (з променевою терапією для пацієнтів з ураженням ЦНС або яєчок), або алогенна ТГСК (якщо були відповідні донори-брати). Дослідження також включало рандомізоване порівняння стандартного та посиленого дозування вінкристину. З 271 пацієнта 257 (95%) досягли другої ПР. З цих пацієнтів 74 (29% пацієнтів у другій ПР) отримали ТГСК, 47 з яких мали повністю сумісних донорів-братів і 27 з яких мали інших донорів [30].

- Для усіх 271 пацієнтів, що відповідали критеріям, показники 3-річної БПВ та ЗВ становили 63,6% та 72,3% відповідно.

- Для пацієнтів із пізніми рецидивами ураження кісткового мозку ($n = 242$) 3-річний показник БПВ та ЗВ становив 66,3% та 74,8% відповідно.

- Для пацієнтів з пізніми кітково-мозковими рецидивами МРХ наприкінці першого місяця лікування (МРХ наприкінці реіндукції) була значущим прогностичним фактором. Для пацієнтів із МРХ наприкінці реіндукції менше ніж 0,1%, 3-річний показник БПВ становив 84,9% проти 53,7% для тих, хто мав МРХ вище ніж 0,1%.
- З поправкою на середній час до ТГСК, пацієнти, які отримували ТГСК мали кращий 3-річний показник БРВ ($P = 0,03$), але не показник ЗВ ($P = 0,46$), ніж пацієнти, які отримували лише хіміотерапію.
- Рандомізацію вінкрестину було припинено рано через надмірну токсичність, особливо у літніх пацієнтів.

Філадельфійська хромосома – позитивна (Ph+) ГЛЛ

Існує обмежена інформація щодо лікування пацієнтів із рецидивом Ph+ ГЛЛ в епоху інгібіторів тирозинкінази (ІТК).

Французьке міжнародне дослідження повідомило про 27 дітей із рецидивом Ph+ ГЛЛ (24 явних, 3 молекулярних), які спочатку отримували лікування за схемою, що включала імаїніб.[67][Рівень доказовості: 3iiiA]

- Серед пацієнтів, які отримували інтенсивну або неінтенсивну індукційну схему, 96% отримали другу ПР.
- Приблизно половина пацієнтів отримували консолідаційну терапію, а 78% пацієнтів перейшли до алогенної ТГСК.
- На момент рецидиву ІТК було змінено у 23 з 26 (88%) пацієнтів, 15 з яких (58%) отримували дазатиніб. Показник БПВ за 4 роки становив 60,9%, а показник ЗВ — 76,1%.

Т-ГЛЛ

Для пацієнтів із Т-ГЛЛ, які досягли ремісії після рецидиву кісткового мозку, результати лише постреіндукційної хіміотерапії загалом були поганими [5], і ці пацієнти, зазвичай, лікуються алогенною ТГСК у другій ПР, незалежно від часу до рецидиву. Через 3 роки частота ОВ після алогенної трансплантації для Т-ГЛЛ у другій ремісії, як повідомляється, становила 48%, а частота БРВ становила 46%. [68][Рівень доказовості: 3iiiA]

Принципи лікування другого і наступних рецидивів ГЛЛ

Хоча немає досліджень, які безпосередньо порівнювали б хіміотерапію з ТГСК для пацієнтів у третій або наступних ПР, оскільки лікування тільки хіміотерапією застосовується рідко, трансплантація, як правило, вважається обґрунтованим підходом для пацієнтів, що досягають ремісії. Довгострокова виживаність у пацієнтів з ГЛЛ після другого рецидиву є особливо низькою, і варіює в діапазоні менше 10 % - 20 %.[57] Однією з основних причин цього є неможливість досягти третьої ремісії. Численні спроби застосування нових комбінованих підходів призвели до того, що тільки приблизно у 40 % дітей з другим рецидивом можна досягти ремісії.[69] Тим не менш, два дослідження, у яких бортезоміб додавався до стандартних засобів реіндукції у рефрактерних пацієнтів з множинними рецидивами, продемонстрували збільшення частоти ПР з 70 % до 80 %.[45][Рівень доказовості: 3iiiA]; [46][Рівень доказовості: 3iiiDiv] Якщо ці пацієнти досягають ПР, показник одужання при ТГСК становить від 20 % до 35 %, при цьому невдачі відбуваються через високі показники рецидиву і смертності внаслідок трансплантації.[70–74] [Рівень доказовості: 3iiA]

З огляду на несприятливі результати у пацієнтів з множинними рецидивами В-клітинного ГЛЛ, які отримують хіміотерапію з подальшою ТГСК, у цій популяції пацієнтів досліджувалась CAR Т-клітинна терапія, яка призвела до високих показників досягнення ремісії і покращення короткострокової виживаності (спостереження за довгостроковими

результатам ще триває; для отримання додаткової інформації див. розділ «CAR-T-клітинна терапія» цієї настанови).

Імунотерапія, така як блінатумомаб та інотузумаб, також в значній мірі сприяє досягненню ремісії, за досягненням якої, як правило, проводиться ТГСК.[75–79] Порівняльні дослідження підходів до імунної та клітинної терапії у цій популяції ще не проведені, тому дані, що дозволяють визначити оптимальні підходи до першої терапії або послідовності окремих видів терапії, відсутні.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин при першому і наступних рецидивах захворювання

Компоненти процесу трансплантації

У 2012 році групою експертів був опублікований огляд показань до проведення ТГСК.[80] До компонентів процесу трансплантації, які відіграють важливу роль у покращенні або прогнозуванні результатів ТГСК у дітей з ГЛЛ, належать:

1. Режими кондиціонування під час трансплантації, що включають ТОТ
2. МРХ-статус безпосередньо перед трансплантацією.
3. Виявлення МРХ після трансплантації.
4. Тип донора і HLA-сумісність.
5. Роль РТПГ/реакції трансплантат проти лейкемії (РТПЛ) у ГЛЛ та імуномодуляції після трансплантації для запобігання рецидиву.

Міжнародний центр з дослідження трансплантації кісткового мозку (СІВМТR) проводив аналіз факторів перед трансплантацією, з метою створення моделі прогнозування безлейкемічної виживаності (БЛВ) після трансплантації у дітей (віком <18 років). Усі включені до аналізу пацієнти мали першу трансплантацію, яка проводилась із застосуванням мієлоабляційних режимів кондиціонування без обмежень щодо джерела стовбурових клітин. Для пацієнтів з ГЛЛ предикторами, пов'язаними з нижчою БЛВ, були: вік молодше 2 років, друга або будь-яка наступна ПР, МРХ-позитивний статус (тільки у другій ПР, а не в ПР1) і наявність морфологічно виявленого захворювання на момент трансплантації. Для прогнозування виживаності була створена шкала для стратифікації пацієнтів за факторами ризику. 5-річна БЛВ склала 68 % для групи низького ризику, 51 % для групи середнього ризику і 33 % для групи високого ризику[81]

Режими кондиціонування із ТОТ

Для пацієнтів, які переходять до алогенної ТГСК, ТОТ є важливим компонентом режиму кондиціонування. Кілька досліджень продемонстрували, що ТОТ асоціюється з кращими результатами у пацієнтів з ГЛЛ у порівнянні з режимами підготовки, які містять тільки хіміотерапію.

Доказова база (ТОТ як частина режиму підготовки для ГЛЛ):

1. Два реєстраційних дослідження і невелике рандомізоване дослідження продемонстрували, що режими підготовки до трансплантації, що включають ТОТ, призводили до вищих показників одужання, ніж режими підготовки, що включають тільки хіміотерапію.[51,82,83]
2. Міжнародне дослідження (Сполучені Штати, Європа і Австралія), у якому були об'єднані набори даних з проспективних досліджень і дані з одного центру, продемонструвало, що використання режимів, що не включають ТОТ, є незалежним фактором ризику несприятливого результату.[68,73,84]

3. У міжнародному дослідженні III фази, проведеному в період з 2013 по 2018 роки, взяли участь 417 пацієнтів з ГЛЛ віком від 4 до 21 року. Пацієнти були рандомізовані для отримання або ТОТ (12 Гр) з етопозидом, або тільки хіміотерапію (флударабін, тіотепа і бусульфан або треосульфан) в якості режиму підготов-ки. Під час трансплантації всі пацієнти перебували в морфологічній ПР та отримали трансплантат 9/10 або 10/10 від сумісного рідного донора (РД) або сумісного нерідного донора (НРД). Мета полягала в тому, щоб зареєструвати 1000 пацієнтів, але через короткий час дослідження було закрито для реєстрації, коли було виконано правило раннього припинення через недоцільність, що вказує на гірший результат від застосування підготовчого режиму, який включає тільки хіміотерапію.[79]

- 2-річна ЗВ становила 91 % для пацієнтів, які отримували режим, що містить ТОТ, порівняно з 75 % для пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію ($P < 0,001$).
- 2-річна БПВ також була вища у пацієнтів, які отримали ТОТ (86 % порівняно з 58 %, $P < 0,001$), переважно через зниження загальної частоти виникнення рецидивів в когорті ТОТ (2-річна кумулятивна частота рецидиву 12 % для пацієнтів після ТОТ і 33 % для пацієнтів після самої лише хіміотерапії).
- В аналізі даних підгруп режим ТОТ був кращим незалежно від типу донора (РД і НРД), імунофенотипу (В-клітинний ГЛЛ і Т-клітинний ГЛЛ), і від того, чи відбулася трансплантація у ПР1 або в другій ПР.
- Частота гострої або хронічної РВТ або частота негематологічних небажаних явищ 3 або 4 ступеня у двох рандомізованих групах лікування не відрізнялася.

Виходячи з цих даних, ТОТ для усіх, крім найменших дітей (віком < 3 або 4 років) залишається стандартом надання медичної допомоги у більшості медичних центрів Північної Америки та Європи.[68,73,84,85]

Фракційне ТОТ (загальна доза, 12–14 Гр) часто поєднується з циклофосфамідом, етопозидом, тіотепою або комбінацією цих лікарських засобів. Результати досліджень з цими комбінаціями, як правило, призводили до аналогічних показників виживаності,[86–88] хоча в одному дослідженні було висловлено припущення, що якщо циклофосфамід використовується без інших хіміотерапевтичних засобів, може знадобитися доза ТОТ у вищому діапазоні.[89] Багато стандартних режимів включають циклофосфамід з ТОТ у дозі від 13,2 до 14 Гр. З іншого боку, коли циклофосфамід та етопозид застосовувалися з ТОТ, дози, що перевищували 12 Гр, призводили до погіршення виживаності внаслідок надмірної токсичності.[87]

Вторинний аналіз дослідження ТГСК COG ASCT0431 (NCT00382109) продемонстрував, що усі пацієнти, які отримували ТОТ з модуляцією дози полів опромінення легенів до менше 8 Гр, мали кращу виживаність при багатовимірному аналізі (відношення ризиків [ВР] 1,85; $P = 0,04$). Смертність внаслідок трансплантації мала тенденцію до підвищення у пацієнтів, які отримували дози 8 Гр і вище, але не досягла достовірності (ВР 1,78; $P = 0,21$). Оскільки нижчі дози не були пов'язані зі збільшенням рецидиву і призвели до покращення виживаності, до дослідження COG AALL1331 (NCT02883049) була включена модуляція дози для полів опромінення легенів до менш ніж 8 Гр. Для уточнення і пояснення цього спостереження необхідні результати дослідження AALL1331 та інших досліджень, що більш точно вивчають модуляцію дози опромінення легень під час ТОТ.[90]

Виявлення МРХ безпосередньо перед трансплантацією

Давно відомо, що статус ремісії під час трансплантації є важливим предиктором результату, при цьому у пацієнтів, які не знаходяться в ПР при ТГСК, показники виживаності дуже низькі.[91] Кілька досліджень також продемонстрували, що рівень МРХ під час трансплантації є ключовим фактором ризику у дітей з ГЛЛ у ПР, яким проводиться

алогенна ТГСК.[27,92—99][Рівень доказовості: 3iiA]; [100][Рівень доказовості: 3iiB]; [21,84,101] Повідомлялося, що показники виживаності у пацієнтів з наявною МРХ перед трансплантацією становлять від 20 % до 47 % у порівнянні з 60–88 % у пацієнтів з відсутністю МРХ.

Коли пацієнти отримали два-три цикли хіміотерапії у спробі досягти ремісії без наявності МРХ, необхідно зважити користь від подальшої інтенсивної терапії для досягнення відсутності МРХ з потенційною значною токсичністю. Крім того, немає чітких доказів того, що наявність МРХ у пацієнта, який отримав кілька циклів терапії, є біологічним маркером несприятливого результату, який не можна змінити, або того, що подальше втручання, що приводить таких пацієнтів до відсутності МРХ, дозволить подолати цей фактор ризику і покращити виживаність.

- У одному звіті 13 пацієнтів з ГЛЛ і високим статусом МРХ на момент запланованої трансплантації отримали додатковий цикл хіміотерапії у спробі знизити МРХ, перш ніж приступити до ТГСК. 10 з 13 пацієнтів (77 %) залишилися у ПР після ТГСК, при цьому у 8 пацієнтів, які досягли низького статусу МРХ після додаткового циклу хіміотерапії, рецидивів не спостерігалось. Для порівняння, тільки 6 з 21 пацієнтів з високим рівнем МРХ (29 %), які перейшли безпосередньо до ТГСК без отримання додаткової хіміотерапії перед ТГСК, залишилися у ПР. [93]

Виявлення МРХ після трансплантації

Наявність МРХ, що піддається виявленню, після ТГСК була пов'язана з підвищеним ризиком подальшого рецидиву.[99,102–105] Якщо до проведення ТГСК пацієнти мали рівень МРХ, що піддається виявленню, такі пацієнти мають дуже високий ризик неефективності (>90 %) у разі виявлення будь-якого рівня МРХ після ТГСК.[84] Точність МРХ для прогнозування рецидиву зростає з часом, що минає після ТГСК, і пацієнти, у яких в будь-який момент часу виявляється вищий рівень МРХ, мають вищий ризик рецидиву. Одне дослідження продемонструвало вищу чутливість для прогнозування рецидиву з використанням методів секвенування наступного покоління, ніж за допомогою проточної цитометрії, особливо одразу після ТГСК.[104]

Тип донора і HLA-сумісність

Показники виживаності після трансплантації від сумісного нерідного донора та пуповинної крові значно покращилися за останнє десятиліття і забезпечують результат, аналогічний результату, отриманому при трансплантації від сумісного рідного донора.[55,106–109]; [110,111][Рівень доказовості: 2A]; [112][Рівень доказовості: 3iiiA]; [113][Рівень доказовості: 3iiiDii] Показники клінічно поширеної РВТ і смертності внаслідок лікування залишаються вищими після трансплантації від нерідного донора порівняно з трансплантаціями від сумісних рідних донорів.[56,70,106] Проте існують певні докази того, що трансплантація від сумісного нерідного донора може призвести до зниження частоти рецидивів, а Національна програма донорів кісткового мозку і аналізи СІВМТР продемонстрували покращення показників РВТ, смертності внаслідок лікування і ЗВ з плином часу.[114–116]; [117,118] [Рівень доказовості: 3iiA]

Інше дослідження СІВМТР продемонструвало, що результат після трансплантації пуповинної крові з одним або двома несумісними антигенами може бути еквівалентним результату для сумісного рідного донора або сумісного нерідного донора.[119] У деяких випадках, коли відповідного донора не знайдено або життєво необхідна негайна трансплантація, можна розглянути можливість проведення гаплоідентичної трансплантації з використанням великих доз стовбурових клітин.[120,121] Вдосконалені підходи до гаплоідентичної ТГСК з використанням альфа-бета-Т-клітинного рецептора

(ТКР)/виснаження CD19 або циклофосфаміду після трансплантації продемонстрували показники виживаності, аналогічні показникам у дослідженнях з використанням інших джерел стовбурових клітин.[122] Велике багатопроцентне дослідження з Італії продемонструвало аналогічні результати з використанням альфа-бета ТКР/ CD19-виснажених гаплоідентичних донорів у порівнянні з сумісними нерідними донорами з нижчими показниками РВТ.[123]

Роль РТПГ/РТПЛ у ГЛЛ та імуномодуляції після трансплантації для запобігання рецидиву

Більшість досліджень серед дітей і молодих пацієнтів, присвячених цій проблемі, припускають вплив як гострої, так і хронічної РТПГ на зменшення рецидиву.[106,124–127]

- У дослідженні трансплантації у дітей з ГЛЛ, проведеному групою COG, гостра РТПГ I–III ступеня була пов'язана з нижчим ризиком рецидиву (ВР 0,4; P = 0,04) і кращою БПВ (багатовимірний аналіз, ВР 0,5; P = 0,02). Будь-який вплив гострої РТПГ IV ступеня на зниження ризику рецидиву був незрозумілим через помітне збільшення смертності внаслідок трансплантації (ВР 6,4; P = 0,003), в той час як гостра РВТ I і III ступеня не мала статистично достовірного впливу на смертність внаслідок трансплантації (ВР 0,6; P = 0,42).[126]

- У багатовимірній моделі і предтрансплантаційна МРХ, і гостра РТПГ були незалежними предикторами рецидиву, причому найнижчий ризик рецидиву спостерігався у пацієнтів як з низькою передтрансплантаційною МРХ, так і з гострою РТПГ I–III ступенів.[103] У пацієнтів, у яких не розвинулася гостра РТПГ на 55-й день після ТГСК, майже всі рецидиви сталися між 100-м і 400-м днями після ТГСК.

Щоб використати цей ефект РТПЛ, було вивчено ряд підходів для запобігання рецидиву після трансплантації, включаючи скасування імуносупресії або інфузію донорських лімфоцитів і таргетну імунотерапію, таку як моноклональні антитіла і терапія природними клітинами-кілерами.[128,129] Дослідження, проведені в Європі та Сполучених Штатах продемонстрували, що пацієнтам, визначеним як такі, що мають високий ризик рецидиву через збільшення химеризму реципієнта (тобто збільшення відсотка маркерів ДНК реципієнта), можна успішно скасувати імуносупресію без надмірної токсичності.[130,131]

- Одне дослідження продемонструвало, що серед 46 пацієнтів з наростаючим химеризмом реципієнта, 31 пацієнт зі скасованою імуносупресією, інфузією донорських лімфоцитів або тією та іншою терапією, мав 3-річну БПВ у 37 % порівняно з 0 % у групі без втручання (P <0,001).[132]

- Інші дослідження продемонстрували вищі, ніж очікувалося, показники виживаності серед пацієнтів з наявною МЗХ до проведення ТГСК при зменшенні дози імуносупресивних препаратів для МЗХ, виявленої після проведення ТГСК.[133]

- Велике міжнародне дослідження продемонструвало помітне зниження частоти рецидивів у пацієнтів з наявною МРХ після ТГСК і гострою РВТ (ВР 0,29; P <0,001), що призвело до покращення БПВ (ВР 2,9; P =0,01). Гостра РТПГ значно зменшила частоту рецидивів і покращила БПВ як у МЗХ-позитивних, так і у МЗХ-негативних пацієнтів. Хронічна РТПГ також була пов'язана з меншою кількістю рецидивів як у МЗХ-позитивних, так і у МЗХ-негативних пацієнтів.[84]

Інtrateкальна терапія після ТГСК для запобігання рецидиву

Використання інtrateкальної хіміотерапії після ТГСК є суперечливим. [134-137]

Рецидив після алогенного ТГСК для рецидивуючих ГЛЛ

У пацієнтів з рецидивом В-клітинного ГЛЛ після аlogenної ТГСК, яким може бути відмінена імуносупресивна терапія і які не мають проявів РТПГ, тісагенлеклеуцель та інші підходи з використанням CAR Т-клітин призвели до того, що показники БПВ перевищили 50 % через 12 місяців.[138] Для пацієнтів з рецидивом Т-клітинного ГЛЛ або для пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ, які не можуть отримувати CAR Т-клітинну терапію, проведення другої мієлоабляційної аlogenної ТГСК може бути доцільним. Проте багато пацієнтів не зможуть пройти другу процедуру ТГСК через нездатність досягти ремісії, ранню токсичну смерть або важку органну токсичність, пов'язані з резервною хіміотерапією.[139] Серед ретельно відібраної групи пацієнтів, здатних пройти другу аlogenну ТГСК, приблизно від 10 % до 30 % досягнуть довгострокової БПВ.[139–144]; [74,145] [Рівень доказовості: 3iiA] Прогноз більш сприятливий у пацієнтів з тривалішою ремісією після першої ТГСК і у пацієнтів з ПР на момент другої ТГСК. [141,142,146] Крім того, одне дослідження продемонструвало покращення виживаності після другої ТГСК, якщо виникла гостра РВТ, особливо якщо вона не виникла після першої трансплантації.[147]

Підходи зі зниженою інтенсивністю також можуть вилікувати певний відсоток пацієнтів при використанні другої аlogenної трансплантації, але тільки в тому випадку, якщо пацієнти досягнуть ПР, що підтверджується проточною цитометрією.[148] [Рівень доказовості: 2A] Інфузія донорських лейкоцитів має обмежену користь для пацієнтів з рецидивом ГЛЛ після аlogenної ТГСК.[149]; [150][Рівень доказовості: 3iiiA]

Чи необхідна друга аlogenна трансплантація, дослідження продемонструвало виживаність у окремих пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію або хіміотерапію з подальшою другою трансплантацією.[151] [Рівень доказовості: 3iA]

Імунотерапевтичні підходи до лікування рефрактерного ГЛЛ

Імунотерапевтичні підходи до лікування рефрактерного ГЛЛ, що включають терапію моноклональними антитілами і CAR Т-клітинну терапію.

Терапія моноклональними антитілами

Для лікування пацієнтів з рефрактерним В-клітинним ГЛЛ були вивчені наступні два імунотерапевтичні засоби:

Блінатумомаб

Блінатумомаб — це біспецифічне моноклональне антитіло, одна ділянка якого конкордантна CD3 (Т-клітині), а інша маркеру CD19 (присутньому на поверхні більшості клітин В-ГЛЛ). Таким чином, блінатумомаб сприяє зв'язуванню цитотоксичних Т-клітин пацієнта з В-лімфоцитами, що в кінцевому рахунку призводить до знищення пухлинних клітин.

У дослідженні I/II фази у дітей молодше 18 років з рецидивуючим/рефрактерним В-клітинним ГЛЛ 27 з 70 пацієнтів (39 %), які отримували рекомендовану дозу II фази, досягли ПР з використанням монотерапії блінатумомабом; 52 % з тих, хто досяг ПР, не мали вимірюваної резидуальної хвороби.[152]

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарські засоби блінатумомабу в Україні не зареєстровані. Проте, з огляду на наявність даних високого ступеня доказовості про ефективність даного виду терапії для лікування пацієнтів із рефрактерним перебігом захворювання, покази до застосування та можливості щодо забезпечення слід розглядати на рівні МГС високоспеціалізованого закладу із виконанням не менше 30 аlogenних ТГСК на рік.

Інотузумаб.

Інотузумаб являє собою кон'югат моноклонального антитіла з каліхеаміцином, специфічний до CD22.

У дослідженнях дорослих пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним В-клітинним ГЛЛ ПР досягалася приблизно у 80 % пацієнтів.[153,154]

У ретроспективному дослідженні 51 дитини з рецидивуючим/рефрактерним В-клітинним ГЛЛ, які отримували інтенсивне попереднє лікування з інотузумабом, ПР спостерігалася у 67 % пацієнтів, причому МРХ була відсутня у 71 % з цих пацієнтів. Серед пацієнтів, яким призначають ТГСК після терапії, у 11 з 21 розвинулася венооклюзійна хвороба (ВОХ) з підвищеним ризиком у пацієнтів, які перенесли другу ТГСК.[75] Рекомендації групи експертів з профілактики ВОХ, спричинених ТГСК після інотузумабу, включають обмеження інотузумабу двома дозами, уникнення режимів ТГСК з подвійним алкілатором, уникнення гепатотоксичних засобів і розгляд можливості застосування засобів профілактики ВОХ.[155]

У проспективному дослідженні I фази доза інотузумабу озогаміцину у дітей була такою ж, як і у дорослих (1,8 мг/м²). Токсичність від 3 до 4 ступеня була здебільшого гепатотоксичністю, причому у 2 з 25 пацієнтів спостерігалася ВОХ. Загальна частота відповідей після 1-го курсу становила 80 %.[156]

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарські засоби інотузумабу озогаміцину в Україні не зареєстровані. Питання застосування у пацієнтів із рефрактерним перебігом захворювання, покази до застосування та можливості щодо забезпечення слід розглядати на рівні МГС високоспеціалізованого закладу із виконанням не менше 30 аlogenних ТГСК на рік.

CAR Т-клітинна терапія

Терапія Т-клітинами з химерним антигенним рецептором (CAR) є терапевтичною стратегією для лікування пацієнтів дитячого віку з рефрактерним В-клітинним ГЛЛ або з другим або наступним рецидивом. Це лікування включає в себе створення Т-клітин з CAR, який перенаправляє специфічність і функцію Т-клітин.[157] Однією з широко використовуваних мішеней модифікованих CAR Т-клітин є антиген CD19, що експресується на поверхні майже усіх нормальних В-клітин і більшості злоякісних В-клітинних новоутворень.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарські засоби для проведення CAR-Т клітинної терапії в Україні не зареєстровані. Проте, з огляду на наявність даних високого ступеня доказовості про ефективність даного виду терапії для лікування пацієнтів із рефрактерним перебігом захворювання, покази до застосування та можливості щодо забезпечення слід розглядати на рівні МГС високоспеціалізованого закладу із виконанням не менше 30 аlogenних ТГСК на рік.

Токсичність, пов'язана з CAR Т-клітинною терапією

Лікування Т-клітинами з CAR було пов'язано з синдромом вивільнення цитокінів, який може бути небезпечним для життя.[158,159] Синдром вивільнення цитокінів проявляється лихоманкою, головним болем, міалгіями, артеріальною гіпотензією, синдромом підвищеної проникності капілярів, гіпоксією і порушенням функції нирок. Тяжкий перебіг синдрому вивільнення цитокінів ефективно лікувався тоцилізумабом, антитілом до рецептора інтерлейкіну-6 (IL-6R).[158,160] Тривала персистенція Т-клітин з CAR може призвести до аплазії В-клітин, що вимагає замісної імуноглобулінової терапії.[158]

Нейротоксичність, у тому числі афазія, зміна психічного стану і судоми, також спостерігалася при CAR Т-клітинній терапії, причому симптоми, зазвичай, зникають спонтанно.[161] Симптоми з боку ЦНС не відповідали на IL-6R таргетні засоби або інші терапевтичні підходи.

Інші побічні ефекти CAR Т-клітинної терапії включають коагулопатію, лабораторні зміни, подібні до гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ), і серцеву дисфункцію. Від 20 % до 40 % пацієнтів потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, переважно засобами, що підвищують артеріальний тиск, при цьому від 10 % до 20 % пацієнтів потребують інтубації та/або діалізу.[157,158,162,163]

Зверніться до підсумків PDQ про Т-клітинну терапію педіатричного химерного антигену (CAR) для широкого обговорення токсичності Т-клітин CAR та підходів до пом'якшення цієї токсичності.

CD19 таргетна CAR Т-клітинна терапія

Було проведено кілька клінічних досліджень CAR-Т-клітин, націлених на CD19, при рецидивуючих/рефрактерних ГЛЛ, в яких повідомляли про обнадійливі результати. Опубліковані дослідження включали використання двох типів коstimуляторних молекул, 4-1BB і CD28. Підходи із застосуванням CD28 призвели до високих показників ремісії, але персистенція Т-клітин з CAR у цих дослідженнях рідко зберігається довше 1–2 місяців, що вимагає проведення ТГСК для довготривалої виживаності.[164] Багато досліджень, в яких використовувалася коstimуляція 4-1BB, призвели до продовженої персистенції Т-клітин з CAR і довгострокових відповідей.[138,162]

Доказова база (CD19-таргетна CAR Т-клітинна терапія):

1. У пілотних клінічних дослідженнях, проведених у дитячій лікарні Філадельфії (СНОР) і лікарні Пенсільванського університету, 30 дітей і дорослих (25 з яких були у віці 22 роки і молодше) з неодноразово рецидивуючим або рефрактерним CD19-позитивним ГЛЛ отримували CAR Т-клітини, трансдуковані за допомогою 4-1BB лентивірусного вектора, спрямовані на CD19.[158] [Рівень доказовості: 3iiiDi]

- ПР була досягнута у 90 % пацієнтів, у тому числі у 15 з 18 пацієнтів (83 %), яким була проведена алогенна ТГСК.
- 6-місячна БПВ склала 67 %, при цьому у більшості пацієнтів протягом 6 місяців зберігалися Т-клітини з CAR і В-клітинна аплазія.
- В усіх 30 пацієнтів спостерігався певний ступінь синдрому вивільнення цитокінів. У восьми пацієнтів (27 %) спостерігалися тяжкі симптоми, що потребують застосування вазопресорів та/або респіраторної підтримки. Синдром вивільнення цитокінів ефективно лікувався тоцилізумабом.

2. Звіт про дослідження I фази у 45 дітей та молодих пацієнтів з рецидивуючим/рефрактерним CD19-позитивним В-клітинним ГЛЛ, які отримували Т-клітини з CAR з продовженою персистенцією за допомогою 4-1BB лентивірусного вектора, продемонстрував наступне:[162]

- Загальна частота ремісії становить 89 % для усіх пацієнтів, зареєстрованих у дослідженні з використанням аналізу вибірки «усі пацієнти, що розпочали лікування».
- Покращена довготривала персистенція Т-клітин з CAR і аплазії В-клітин спостерігались у пацієнтів, які: (1) отримували лімфодеплецію, що містить флударабін і циклофосфамід, і (2) почали лікування з вищим відсотком клітин, що експресують CD19 або на поверхні бластів, або на поверхні нормальних В-клітин.

3. Глобальне дослідження II фази вектора анти-CD19 4-1BB, розроблене у лікарні СНОР та Університеті Пенсільванії, призвело до схвалення Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США лікарського засобу тісагенлеклеуцелю для дітей з неодноразово рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним ГЛЛ.[138]

- З 92 зареєстрованих пацієнтів 75 отримали інфузію успішно виготовлених CAR-T-клітин. У 81% пацієнтів після інфузії відзначали ПР протягом перших 3 місяців від моменту інфузії; у 100 % ремісій МРХ не виявлялась.
- БПВ у пацієнтів після інфузії становила 73 % через 6 місяців і 50 % через 12 місяців. ЗВ у пацієнтів після інфузії становила 90 % через 6 місяців і 70 % через 12 місяців.
- Товариство CIBMTR провело аналіз реальних даних 255 пацієнтів з ГЛЛ, які в значній мірі дублювали результати, зареєстровані в основних дослідженнях, з початковою ПВ 85,5 %. 12-місячна відповідь склала 69,9 %, БПВ — 52,4 %, і ЗВ — 77,2 %.[165]

4. У звіті відділення дитячої онкології NCI описано використання іншого CAR-T продукту, специфічного до CD19, з костимуляторним доменом CD28, в якому для трансдукції генів використовувався ретровірусний вектор.[164]

- Цей CD19-CAR-T продукт індукував повні відповіді у 70 % пацієнтів (14 з 20) (віком від 1 до 30 років) з рецидивуючим/рефрактерним В-клітинним ГЛЛ.
- Персистенція Т-клітин з CAR у цьому дослідженні становила від 1 до 2 місяців з відновленням нормального лімфопоезу В-клітин у пацієнтів, які досягли ПР.
- У подальшому дослідженні спостереження 50 дітей та молодих пацієнтів, які отримували CD19-CAR-T терапію, 21 пацієнт досяг повної ремісії з відсутністю МЗХ і отримав аlogenну ТГСК. У цих 21 пацієнта медіана загальної виживаності склала 70,2 місяця, а 5-річна БПВ склала 61,9 %.[166] [Рівень доказовості: 3iiDi]

5. В іншому звіті описане багатоцентрове дослідження за участю 25 дітей і молодих дорослих, які отримували анти-CD19, анти-CD28z CAR-T терапію. Дослідники збільшили дозу циклофосфаміду для лімфодеплеції під час дослідження і проаналізували результати на основі прекодиціонування низькими і високими дозами, а також наявності МЗХ у порівнянні з морфологічними ознаками захворювання до лікування.[167] [Рівень доказовості: 1iiA]

- Усі токсичності мали зворотний характер, та включаючи 16 % пацієнтів з тяжким перебігом синдрому вивільнення цитокінів і 28 % пацієнтів з тяжкою нейротоксичністю.
- Загальна частота повної відповіді становила 75 %, з них 89% пацієнтів у ПР не мали МЗХ.
- Частота відповідей була вищою у когорті з високими дозами циклофосфаміду, ніж у когорті з низькими дозами (відповідно 94 % і 38 %); частота відповідей була вищою в когорті з МЗХ, ніж у когорті з морфологічними захворюваннями (93% і 50%, відповідно).
- З 18 пацієнтів, що відповіли на терапію, 15 отримали консолідууючу ТГСК.
- Покращення ЗВ відбулося тільки у тих пацієнтів, які отримували вищу дозу циклофосфаміду під час кондиціонування.

6. У зусиллях подолати ранню втрату функціональних CD19 CAR-клітин Т-клітини, підхід застосування гуманізованих 4-1BB антитіл був перевірений у дітей та молодих людей з

рецидивуючим або рефрактерним В-ГЛЛ або В-лімфобластною лімфомою. Пацієнтів лікували у двох групах: (1) пацієнти без попереднього впливу CAR-T-клітин (група, що не належить до CAR) та (2) пацієнтів з попереднім застосуванням CAR, які не реагували на стандартні CAR, засновані на антитілах, отриманих від мишей (група повторного лікування). [168]

- ПВ була досягнута у 98% пацієнтів, які до цього не отримували CAR-T терапію, та у 64% пацієнтів в групі повторного лікування.
- Через 6 місяців у пацієнтів з відповіддю на терапію 27% пацієнтів, які до цього не отримували CAR-T терапію, та 48% пацієнтів в групі повторного лікування втратили персистенцію CAR-T клітин.
- В групі пацієнтів, які до цього не отримували CAR-T терапію, показник БРВ становив 84% (95% ДІ, 72% -97%) через 12 місяців та 74% (95% ДІ, 60% -90%) через 24 місяці.
- В когорті повторного лікування показник БРВ становив 74% (95% ДІ, 56% -97%) через 12 місяців та 58% (95% ДІ, 37% -90%) через 24 місяці.
- Ці результати здаються сприятливими, проте вони не мають безпосередньої порівняльної сили із схваленими в даний час CAR T-клітинами.

Фактори ризику, пов'язані з неефективністю CAR-T-клітин, націлених на CD19

Початкові дослідження, в яких застосовували CAR T-клітинну терапію, показали, що дуже висока частка пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним захворюванням досягла повної ремісії (ПР), незалежно від ініціального лейкоцитозу, цитогенетики, інтенсивності попередньої терапії, чутливості до хіміотерапії або інших традиційних факторів, пов'язаних з хіміотерапією. Подальші дослідження визначили фактори, які пов'язані з віддаленою неефективністю у пацієнтів, які досягають початкової ПВ після інфузії CAR T-клітини:

1. Пухлинне навантаження під час інфузії CAR T-клітин

а. Одноцентрове дослідження оцінювало відсоток бластів у кісткового мозку безпосередньо перед інфузією CAR T-клітин (після лімфодеплетуючої хіміотерапії). Високе пухлинне навантаження (ВПН) визначали як 40% бластів або більше, а низьке пухлинне навантаження (НПН) визначали як менше 40% бластів. [160]

- В когорті пацієнтів з ВПН (n = 15), найкраща загальна частота відповіді (ORR) становила 87%, а частота досягнення МРХ-негативної ПР становила 80%.
- В когорті пацієнтів з НПН (n = 55), найкращий показник ORR становив 100%, всі МРХ-негативні.
- Серед пацієнтів з ВПН, частота тривалої ремісії становила 49% (95% ДІ, 27% - 88%) при тривалості спостереження 12 місяців та 39% (95% ДІ, 19% -82%) при тривалості спостереження 24 місяці.
- Серед пацієнтів з НПН, частота тривалої ремісії становила 86% (95% ДІ, 77% - 96%) при тривалості спостереження 12 місяців та 78% (95% ДІ, 67% -91%) при тривалості спостереження 24 місяці.

в. Дослідження 420 пацієнтів оцінило фактори ризику, пов'язані з тривалим виживанням. [169]

- У багатофакторному аналізі, пухлинне навантаження 5% або вище, визначене за допомогою проточної цитометрії аспірату кісткового мозку перед початком лімфодеплетуючої хіміотерапії, було пов'язане із відношенням ризиків (ВР) 2,52 (95% ДІ, 1,86–3,41) для нижчої БПВ, порівняно з пацієнтами, які мали нижчий тягар захворювання.

с. У дослідженні 180 пацієнтів, які отримували інфузії Tisagenlecleucel, однофакторні та багатофакторні аналізи, показали, що високе пухлинне навантаження (> 5% бластів у кістковому мозку, ЦНС-3 статус [визначається, як зразки цереброспінальної рідини з ≥ 5 клітинами крові/мкл з лімфобластами та /або наявність парезу(ів) черепних нервів] або екстрамедулярна хвороба іншої локалізації) було пов'язано з нижчими результатами. [170]

- Пацієнти з високим пухлинним навантаженням мали погані результати (12-місячний показник ЗВ, 58%; показник БПВ - 31%), ніж пацієнти з низьким пухлинним навантаженням (12-місячна ЗВ - 85%; БПВ - 70%) та пацієнти з негативним захворюванням (12-місячний показник ЗВ - 95%; частота БПВ - 72%; $p < 0.0001$ для ЗВ та БПВ).

2. Попередня відсутність відповіді на блінатумомаб.

а. У дослідженні 420 педіатричних та дорослих пацієнтів молодого віку, які отримували лікування CAR-T-клітинами, націленими на CD19, повідомлялося про наступні результати: [169]

- Пацієнти, які раніше не мали відповіді на блінатумомаб перед терапією CAR T-клітинами, мали менші показники ПВ після терапії CAR-T-клітинами (20 з 31, 64,5%) порівняно з пацієнтами з попередньою відповіддю на блінатумомаб (39 з 42, 92,9%) або з пацієнтами, які раніше не отримували блінатумомаб (317 з 339, 93,5%; $p < .0001$).
- Пацієнти, які не відповіли на терапію блінатумомабом, мали гірші 6-місячні показники БПВ (27,3%; 95% ДІ, 13,6%–43,0%), ніж пацієнти, які відповіли на блінатумомаб (66,9%; 95% ДІ, 50,6%–78,9%; $P < 0,0001$) або пацієнти, які раніше не отримували блінатумомаб. (72,6%; 95% ДІ, 67,5%–77%; $P < 0,0001$).

3. Стійка В-клітинна аплазія та визначення МЗХ за допомогою секвенування наступного покоління (NGS-МЗХ).

а. Ранні дослідження визнали, що В-клітинна аплазія була функціональним вимірюванням персистенції Т-клітин CAR, націлених на CD19, і що втрата В-клітинної аплазії протягом перших кількох місяців після терапії супроводжувалась високою частотою рецидивів.[158] Однак це є неабсолютним свідченням, оскільки CD19-негативний рецидив може виникнути, незважаючи на стійку В-клітинну аплазію. Методика NGS-МЗХ покладається на виявлення клональних перебудов в послідовностях IgH або TCR у лімфобластах, які зазвичай зберігаються навіть у разі втрати поверхневої експресії CD19.

в. Для визначення ризику рецидиву, в одному з досліджень оцінювали персистенцію В-клітинної аплазії та наявність NGS-МЗХ у кістковому мозку з часом у 143 пацієнтів, які отримали тісагенлеклеуцель. [171]

- мультिवаріантний аналіз на 28 день показав незалежний зв'язок між рівнем NGS-МЗХ більше 0 (HR, 4,87; 95% ДІ, 2,18–10,8; $p < 0,001$) та втратою В-клітинної аплазії (HR, 3,33; 95% ДІ., 1,44–7,69; $p = .005$) з подальшим виникненням рецидиву.
- через 3 місяці, значення HR для NGS-МЗХ позитивного статусу збільшується до 12 (95% ДІ, 2,87–50; $p < 0,001$), тоді як втрата В-клітинної аплазії не мала незалежної предиктивної значущості (HR, 1,27; 95% ДІ, 0,33–2,33- 4.79; $p = .7$).
- рання втрата В-клітинної аплазії була більш предиктивною щодо виникнення рецидиву, ніж пізніша втрата В-клітинної аплазії.
- втрата В-клітинної аплазії в перші 6 місяців супроводжувалась рівнем БПВ нижче 20%; однак у пацієнтів, які втратили В-клітинну аплазію через 1 рік, показник БПВ становив 75%.
- примітно, що позитивний результат NGS-МЗХ, що реєструється в будь-який час після терапії Т-клітинами CAR, характеризується дуже високим ризиком рецидиву.

Роль консолідаційної HSCT після CD19-таргетної терапії CAR-T-клітинами для ГЛЛ
 Дослідження, CD19-націлених CAR-T-клітин другого покоління показали, що конструкції, що використовують костимулюючі молекули на основі CD28, мають відносно короткий період напіврозпаду CAR-T-клітин. Цей короткий період напіврозпаду призводить до дуже високих показників рецидиву, якщо ТГСК не буде виконана незабаром після відновлення від токсичності Т-клітин CAR. Таким чином, лікування CAR-T-клітинами, націленими на CD28, вважається тимчасовою терапевтичною опцією, а ТГСК, зазвичай, планується для пацієнтів через 4–8 тижнів після процедури введення CAR-T-клітин. Було показано, що тісагенлеклеуцель та інші CAR з костимулюючими молекулами 4-1BB мають значні рівні персистенції, що призводить до тривалої ремісії у 45–50% пацієнтів без додаткової терапії. До 80% рецидивів виникають протягом першого року після CAR-T-клітинної терапії, що є вікном глибокої ремісії. З огляду на це деякі дослідницькі групи дійшли висновку про планову ТГСК під час ремісії відразу після інфузії CAR-T-клітин в усіх пацієнтів або у пацієнтів, які раніше не мали ТГСК. Жодне рандомізоване дослідження не розглядало це питання, але деякі дослідження розглядали це питання ретроспективно.

Докази (консолідує ТГСК після Т-клітинної терапії CAR):

1. Тимчасова терапевтична опція - CD28 CAR-T-клітинна терапія

У дослідженні проведено спостереження за 50 дітьми і молодими дорослими, які отримували терапію CAR-T-клітинами CD19 на основі CD28.[166] [Рівень доказовості: 3iiDi]

- Двадцять один пацієнт досягнув МЗХ-негативної ПВ і отримав алогенну ТГСК. У цього 21 пацієнта медіана ЗВ становила 70,2 місяця, а 5-річний показник БПВ становив 61,9%.

2.4-1BB CAR-T клітинна терапія із різними підходами щодо консолідує ТГСК.

Дослідження 50 пацієнтів, які підлягали ТГСК після терапії Т-клітинами CAR на основі 4-1BB, показало наступні результати (PLAT-02 [NCT02028455]):[172]

- Пацієнти, які втратили функцію CAR-T-клітин до 63 днів після терапії, мали кращу виживаність без лейкемії, якщо вони отримували ТГСК, порівняно з тими, хто не отримав ТГСК (P = 0,01).
- Пацієнти без ТГСК в анамнезі мали покращення показника виживаності без лейкемії при плановому виконанні ТГСК із тенденцією до статистичної значущості (P = 0,09). Ця перевага не була очевидною у 34 пацієнтів з попередньою ТГСК в анамнезі (P = 0,45).

3.4-1BB CAR-T клітини з подальшим наміром виконати ТГСК

У дослідженні в Китаї 52 дітей, які отримували терапію CD19 або CD22-таргетованими CAR-T-клітинами, і отримали планову ТГСК через в середньому 50 днів після інфузії CAR-T-клітин (діапазон 34–98 днів; 48 МЗХ-негативних та 4 МЗХ-позитивних пацієнта під час ТГСК), було повідомлено про наступні результати: [173]

- Показник БПВ через 1 рік становив 73%, а показник ЗВ через 1 рік – 87,7%.
- Хоча рівень виживаності пацієнтів, яким могла бути виконана ТГСК у стані ремісії, був високим, аналіз не включав пацієнтів, які попередньо отримали ТГСК, які не досягли ремісії за допомогою інфузії CAR-T-клітин, та пацієнтів, які не підлягали ТГСК після CAR-T-клітинної терапії.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарські засоби CD19-таргетної CAR-T терапії в Україні не зареєстровані.

CD22-таргетована CAR-T терапія

Щонайменше 50 % рецидивів після CD19-таргетованої CAR-T-клітинної терапії відбулися через зміну структури антигену, який, як було показано, пов'язаний з мутаціями в білку CD19, які видаляють сайти зв'язування, що використовуються конструкціями CAR-T-клітин.[174]

Терапією порятунку після таких подій можуть бути види імунотерапії, націлені на другий лімфоїдний антиген — CD22. Дослідження, спеціально присвячені резервній терапії CD19-негативного рецидиву інотузумабом, не були опубліковані, але дві групи повідомляли про високі показники подальшого досягнення ремісії та виживаності, як правило, коли CD22-таргетна CAR-T терапія супроводжується ТГСК.[175,176]; [173] [Рівень доказовості: 3iiDi] Оскільки кількість антигену CD22 може знижуватися, існує стурбованість з приводу таргетування лише CD22 для довгострокової відповіді на CAR T-терапію; тому цей підхід часто поєднується з ТГСК.

Доказова база (CD22-таргетна CAR T-клітинна терапія):

1. Дослідники з NCI повідомляли про проведення дослідження I/II фази за участю 58 дітей та молодих пацієнтів, які отримували CD22-таргетну CAR-T терапію.[177] [Рівень доказовості: 3iiiDi]

- З 55 пацієнтів з ГЛЛ, яким була проведена інфузія, 40 досягли ПР (73 %); 88 % з цих пацієнтів досягли МЗХ-негативних ремісій.
- Хоча у 86 % пацієнтів спостерігався синдром вивільнення цитокінів, 90 % мали синдром вивільнення цитокінів 1–2 ступеня.
- Тридцять три відсотки пацієнтів зазнали нейротоксичності 1 або 2 ступеня, за винятком одного пацієнта, у якого стався внутрішньочерепний крововилив.
- Тридцять вісім відсотків пацієнтів мали синдром активації HLH/макрофагів (СМ), який у певних випадках вимагав лікування за допомогою анакінри.
- Пацієнти, які отримували CD22-таргетну терапію інотузумабом або CD22 CAR-T терапію перед цією терапією, мали нижчі показники експресії CD22, мали меншу ймовірність досягнення та коротшу тривалість ремісії.
- У 30 з 40 пацієнтів (75 %), які досягли ПР, стався рецидив; тільки у пацієнтів, яким була проведена ТГСК, спостерігалися тривалі ремісії (14 пацієнтів були допущені до ТГСК, 6о мали рецидив). Медіана БРВ становила 6 місяців для цієї групи пацієнтів, які досягли ПР.

2. Китайська група проводила лікування 34 пацієнтів, які мали неуспішну попередню CD19-таргетну CAR-T терапію, застосовуючи CD22-таргетну CAR-T терапію.[176]

- ПР спостерігалася у 80 % пацієнтів, оцінених на 30-й день (71 % усіх пацієнтів).
- Сім пацієнтів не отримували подальшої терапії, а у трьох пацієнтів ремісія зберігалася від 5 до 13 місяців після терапії.
- Одинадцять пацієнтів пройшли ТГСК, з 1-річною виживаністю без лейкемії 72 %.
- Це дослідження продемонструвало, що довготривалий порятунок пацієнтів з неуспішною CD19-таргетною CAR-T терапією можливий при застосуванні CD22-таргетної CAR-T терапії плюс ТГСК

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарські засоби CD22-таргетної CAR-T терапії в Україні не зареєстровані.

Лікування ізольованого екстрamedулярного рецидиву

З покращенням результатів лікування дітей з ГЛЛ частота ізольованих екстремедулярних рецидивів знизилася. Частота ізольованого ЦНС рецидиву становить менше 5 %, а тестикулярного рецидиву — менше 1–2 %.[178-180] Як і у випадку рецидивів кісткового мозку та змішаних рецидивів, час від початкового діагнозу до рецидиву є ключовим прогностичним фактором при ізольованих екстремедулярних рецидивах.[181] Крім того, вік старше 6 років при рецидиві відзначався в одному дослідженні, як несприятливий прогностичний фактор для пацієнтів з ізольованим екстремедулярним рецидивом, у той час як друге дослідження в якості кращого порогового значення запропонувало вік 10 років.[16,182] Слід зазначити, що у більшості дітей з ізольованими екстремедулярними рецидивами може бути продемонстровано субмікроскопічне захворювання кісткового мозку з використанням чутливих молекулярних методів,[183] і успішні стратегії лікування повинні ефективно контролювати як місцеве, так і системне захворювання. Пацієнти з ізольованим рецидивом ЦНС, у яких МРХ у морфологічно нормальному кістковому мозку перевищує 0,01 %, мають гірший прогноз (5-річна БПВ 30 %), ніж пацієнти з відсутністю МРХ або МРХ менше 0,01 % (5-річна БПВ 60 %).[183]

Лікування ізольованого ЦНС-рецидиву

Стандартні методи лікування ГЛЛ у дітей, що рецидивував у ЦНС, включають:

1. Системна та інтратекальна хіміотерапія.
2. Краніальне або краніоспінальне опромінювання.
3. ТГСК.

У той час як прогноз для дітей з ізольованим рецидивом ЦНС в минулому був досить несприятливим, агресивна системна та інтратекальна терапія з подальшим краніальним або краніоспінальним опромінюванням покращила цей прогноз, особливо для пацієнтів, які не отримували краніальне опромінювання під час їхньої першої ремісії.[18,181,184,185]

Доказова база (хіміотерапія та променева терапія):

1. У дослідженні, проведеному РОГ, що використовує цю стратегію, у дітей, які раніше не отримували променевої терапії і у яких початкова ремісія тривала 18 місяців або більше, 4-річна БПВ склала приблизно 80% у порівнянні з БПВ приблизно 45 % у дітей з рецидивом ЦНС протягом 18 місяців після встановлення діагнозу.[181]

2. У дослідженні спостереження, проведеному РОГ, діти, які раніше не отримували променевої терапії і у яких початкова ремісія тривала протягом 18 місяців або більше, отримували інтенсивну системну та інтратекальну хіміотерапію протягом 1 року з подальшим тільки краніальним опромінюванням у дозі 18 Гр.[18]

- 4-річна БПВ склала 78 %. Діти, у яких початкова ремісія тривала менше 18 місяців, отримували таку ж хіміотерапію, але без краніоспінального опромінення (24 Гр краніальне/5 Гр спинномозкове), що і в першому дослідженні РОГ, і досягли 4-річної БПВ 52 %.

3. У дослідженні групи дитячої онкології AALL02P2 (NCT00096135) було залучено 118 відповідних дітей із В-ГЛЛ та пізнім ізольованим рецидивом ЦНС. Пацієнти отримували інтенсивну системну терапію, потрійну інтратекальну хіміотерапію та опромінення черепа в дозі 12 Гр через 12 місяців, підтримуюча хіміотерапія тривала до 104 тижнів після встановлення діагнозу [186].

- 3-річний показник БПВ становив 64,3% (\pm 4,5%), а показник ЗВ становив 79,6% (\pm 3,8%).

- Другі рецидиви, які включали ЦНС, мали місце у 46,1% пацієнтів (18 з 39).
- Зі 112 пацієнтів, які завершили терапію, 78 отримали променево терапію згідно з протоколом.
- Реєстрацію в дослідженні було закрито після того, як проміжний моніторинговий аналіз показав нижчу БПВ порівняно з дослідженням POG 9412, у якому пацієнти отримували 18 Гр черепної радіації. Таким чином, нижча доза краніального опромінення була визнана недостатньою.

Було опубліковано ряд серій клінічних спостережень, що описують роль ТГСК у лікуванні ізольованих ЦНС рецидивів.[187,188] Хоча в деяких звітах висловлюється позиція про можливу роль ТГСК у пацієнтів з ізольованими дуже ранніми ЦНС рецидивами та Т-клітинним фенотипом захворюванням, існує менше доказів необхідності ТГСК при ранніх ізольованих рецидивах у пацієнтів із В-клітинним фенотипом, а доказів ефективності ТГСК при пізніх рецидивах взагалі немає. Використання трансплантації для лікування ізольованого рецидиву ЦНС, що виникає менш ніж через 18 місяців після встановлення діагнозу, особливо Т-клітинного рецидиву ЦНС, вимагає подальшого вивчення.

Доказова база (ТГСК):

1. В одному ретроспективному реєстровому дослідженні порівнювали результати у пацієнтів, які отримували або трансплантацію від HLA-сумісних родинних донорів, або хіміопроменево терапію, як у дослідженнях POG вище.[189] [Рівень доказовості: 3iiiDii] Це дослідження включало трансплантацію як для ранніх (<18 місяців з моменту встановлення діагнозу), так і для пізніх рецидивів.

- 8-річна ймовірність виживаності без лейкемії з поправкою на вік (58 %) і тривалість першої ремісії (66 %) були аналогічними.
- Через відносно сприятливий результат у пацієнтів з ізольованим рецидивом ЦНС більш ніж через 18 місяців після встановлення діагнозу, які отримували тільки хіміопроменево терапію (>75 %), COG, як правило, не рекомендує трансплантацію для цієї групи.

2. У дослідженні MRC ALLR3 була протестована інтенсивна індукція з мітоксантроном у порівнянні з ідарубіцином у пацієнтів з рецидивом ГЛЛ, що дозволило визначити кращий результат при використанні мітоксантрона. Субаналіз 80 пацієнтів, які були зареєстровані у дослідженні з ізольованим рецидивом ЦНС, включав 13 пацієнтів з дуже раннім рецидивом (визначається як <18 місяців від встановлення діагнозу), 55 хворих з раннім рецидивом (визначається як >18 місяців від початкового діагнозу, але в межах 6 місяців після завершення терапії), і 12 пацієнтів з пізнім рецидивом.[16] [Рівень доказовості: 2A]

- Пацієнти з пізнім рецидивом мали відносно непогані результати при використанні хіміотерапії/краніальної променевої терапії, при цьому 11 з 12 пацієнтів вижили.
- Алогенна ТГСК була рекомендована для дуже раннього і раннього рецидиву. Шістдесят шість пацієнтів вижили і не мали рецидивів після запланованих трьох курсів індукції. П'ятдесят чотири пацієнти з раннім і дуже раннім ізольованим рецидивом ЦНС відповідали критеріям для рекомендованої протоколом ТГСК, а 39 пацієнтів (72 %) отримали ТГСК. У 21 % цих пацієнтів стався рецидив порівняно з 71 % рецидивів у групі, яка не отримувала ТГСК.
- З пацієнтів, які відповідали критеріям для проведення трансплантації, лікування саме мітоксантроном, а не ідарубіцином під час реіндукції було пов'язано з кращим показником виживаності (3-річна виживаність без прогресування, 61 % порівняно з 21 %; P = 0,027). Як і в більшому дослідженні, основна перевага у групі лікування

мітоксантроном спостерігалася у тих пацієнтів, які отримали ТГСК.[16] Невелика кількість пацієнтів у дуже ранній групі не дозволила провести детальний аналіз цієї когорти, а показники невдалого лікування у ранній групі, яка отримувала хіміотерапію/краніальну променевою терапію, поступалися іншим опублікованим даним, що ставить під сумнів цей хіміотерапевтичний підхід для пацієнтів з раннім ізольованим рецидивом ЦНС.

Лікування ізольованого тестикулярного рецидиву

Результати лікування ізольованих тестикулярних рецидивів залежать від термінів виникнення рецидиву. 3-річна БПВ у хлопчиків з явним тестикулярним рецидивом під час терапії становить приблизно 40 %; у хлопчиків з пізнім тестикулярним рецидивом вона становить приблизно 85 %.[190]

Стандартні методи лікування у Північній Америці дитячого ГЛЛ, що рецидивував у яєчка, включають:

1. Хіміотерапію.
2. Променевою терапію

Стандартні підходи до лікування ізольованого тестикулярного рецидиву у Північній Америці включають локальну променевою терапію поряд з інтенсивною хіміотерапією. У деяких європейських групах клінічних досліджень замість опромінення проводиться орхієктомія ураженого яєчка. Біопсія іншого яєчка виконується під час рецидиву, щоб визначити, чи слід проводити додатковий місцевий контроль (хірургічне видалення або опромінення). Дослідження, в якому розглядалася біопсія яєчок наприкінці терапії першої лінії, не продемонструвало жодних переваг у виживаності серед пацієнтів з раннім виявленням прихованих захворювань.[191]

Клінічні дані, що стосуються результату лікування без застосування променевої терапії або орхієктомії, обмежені. Протоколи лікування, в яких був протестований цей підхід, включали посилене дозування хіміотерапевтичних лікарських засобів (наприклад, метотрексату у високих дозах), які можуть сприяти досягненню рівня відсутності лейкозу в яєчках.

Доказова база (лікування тестикулярного рецидиву):

1. У дослідженні COG AALL02P2 (NCT00096135) перевіряли можливість скасування променевої терапії у пацієнтів з пізніми ізольованими тестикулярними рецидивами (що виникають більш ніж через 18 місяців після встановлення діагнозу).[192] У цьому дослідженні проводили повторне визначення розміру яєчок після першого місяця реіндукційної хіміотерапії, яка включала високі дози метотрексату. Якщо яєчко залишалося збільшеним, проводилася біопсія, і в разі позитивного результату пацієнтам призначалася локальна променевою терапія. Пацієнти з нормалізованим розміром яєчка або негативною біопсією повинні були отримувати лікування без променевої терапії. Постіндукційна хіміотерапія для усіх пацієнтів (незалежно від того, піддавалися вони опромінюванню чи ні) включала кілька курсів метотрексату у високих дозах.[193]

- З 40 пацієнтів, включених до дослідження, 26 мали стійке збільшення яєчок після реіндукції.
- У пацієнтів, яким проводилася променевою терапія яєчок, 5-річна БПВ становила 73 % у порівнянні з 61 % у пацієнтів, які не отримували опромінювання ($P = 0,6$); 5-річна ЗВ складала 73 % у опромінених пацієнтів порівняно з 71 % ($P = 0,9$) у неопромінених.

- Таким чином, для пацієнтів з ізольованим рецидивом яєчок, що досягають гарної відповіді після початкової індукції (документально підтвердженої зменшенням розміру та/або біопсією), відмова від променевої терапії яєчок може бути доцільною.

2. Нідерландські дослідники лікували п'ятьох хлопчиків з пізнім тестикулярним рецидивом високими дозами метотрексату під час індукції (12 г/м²) і через регулярні проміжки часу протягом решти терапії (6 г/м²) без опромінювання яєчок.[192]

- В усіх п'ятьох хлопчиків спостерігалася довготривала виживаність.

3. У невеликій групі хлопчиків з ізольованим рецидивом яєчок після ТГСК через попередній системний рецидив ГЛЛ, у п'яти з семи хлопчиків спостерігалася продовжена БПВ без повторної ТГСК.[151] [Рівень доказовості: 3iA]

Варіанти лікування рецидиву ГЛЛ у дітей, які досліджуються

Дослідження для ГЛЛ при першому рецидиві

Нижче наведено приклади національних та/або інституційних клінічних випробувань, які зараз проводяться:

1.COG-AALL1821 (NCT04546399) (дослідження порівняння застосування тільки блінатумомабу та блінатумомабу з ніволумабом у пацієнтів з першим рецидивом В-ГЛЛ): цей протокол перевіряє включення імунотерапевтичних методів лікування до лікування пацієнтів з В-ГЛЛ при першому кістковомозковому рецидиві. Пацієнтів розподіляють на три групи на основі віку на момент початку дослідження та часу рецидиву від встановлення діагнозу.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ніволумаб в Україні не зареєстрований

- Пацієнти групи 1 або: (1) старше 18 років (незалежно від часу рецидиву) або (2) молодше 18 років з рецидивом, що стався менше ніж через 24 місяці від встановлення діагнозу. Цих пацієнтів випадковим чином розподіляють на прийом лише блінатумомабу або блінатумомабу в поєднанні з ніволумабом (інгібітор контрольних точок) як реіндукцію протягом одного або двох циклів з подальшою аlogenною ТГСК.

Усі пацієнти, які не відносяться до групи 1 (тобто ті, хто молодше 18 років з рецидивом, що стався більше ніж через 24 місяці від початкового діагнозу), отримують повторну індукцію чотирма препаратами (вінкристин, дексаметазон, доксорубіцин і пегаспаргаза), а потім класифікуються як група 2 або група 3.

- Пацієнти групи 2 молодші 18 років із: (1) рецидивом, що виник між 24 місяцями та 36 місяцями з моменту встановлення діагнозу, незалежно від МРХ наприкінці реіндукції, або (2) рецидивом, що виник понад 36 місяців із моменту встановлення діагнозу з МРХ понад 0,1% після реіндукції чотирма препаратами. Цих пацієнтів рандомізують для прийому або тільки блінатумомабу, або блінатумомабу в комбінації з ніволумабом, як постіндукційної консолідації, перед тим, як перейти до аlogenної ТГСК.

- Пацієнти групи 3 молодші 18 років з рецидивом, що стався більше ніж через 36 місяців після встановлення діагнозу, і МРХ менше 0,1% після реіндукції чотирма препаратами, які не отримують ТГСК. Ці пацієнти рандомізовано розподіляються на стандартну консолідаційну хіміотерапію, яка чергується з трьома циклами

монотерапії блінатумомабом або блінатумомабом у комбінації з ніволумабом, після чого проводиться підтримуюча терапія.

2.TACL 2012-002 (NCT02879643) (Ін'єкція ліпосомального вінкрестину сульфату в поєднанні з індукційною хіміотерапією UKALL R3 для дітей, підлітків і молодих людей із рецидивом ГЛЛ): це дослідження оцінює безпеку та доцільність ін'єкції ліпосомального вінкрестину сульфату як заміни стандартного вінкрестину у схемі індукції UKALL R3 у пацієнтів з ГЛЛ (В-ГЛЛ або Т-ГЛЛ) з першим, другим або третім рецидивом. У дослідження включаються пацієнти з ураженням кісткового мозку М2 (5–24% бластів) або М3 (>25% бластів).

Список літератури по розділах

1. Загальна інформація

1. Smith MA, Altekruze SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014. [PUBMED Abstract]
2. Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute, 2013, Section 28. Also available online. Last accessed June 03, 2021.
3. Childhood cancer by the ICC. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute, 2013, Section 29. Also available online. Last accessed June 03, 2021.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2015. Available online. Last accessed June 04, 2021.
5. Special section: cancer in children and adolescents. In: American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. American Cancer Society, 2014, pp 25-42. Available online. Last accessed June 04, 2021.
6. Shah A, Coleman MP: Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer* 97 (7): 1009-12, 2007. [PUBMED Abstract]
7. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 17-34. Also available online. Last accessed June 04, 2021.
8. Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, et al.: Rising rates of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children: trends in incidence from 1992 to 2011. *Blood* 125 (19): 3033-4, 2015. [PUBMED Abstract]
9. Bennett J M, Catovsky D, Daniel MT, et al.: The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 47 (4): 553-61, 1981. [PUBMED Abstract]
10. Koehler M, Behm FG, Shuster J, et al.: Transitional pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood is associated with favorable prognostic clinical features and an excellent outcome: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 7 (12): 2064-8, 1993. [PUBMED Abstract]
11. Stiller CA, Chessells J M, Fitchett M: Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 70 (5): 969-72, 1994. [PUBMED Abstract]
12. Passarge E: Bloom's syndrome: the German experience. *Ann Genet* 34 (3-4): 179-97, 1991. [PUBMED Abstract]
13. Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97 (2): 425-40, 2003. [PUBMED Abstract]
14. Taylor AM, Metcalfe QA, Thick J, et al.: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87 (2): 423-38, 1996. [PUBMED Abstract]
15. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al.: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45 (3): 242-52, 2013. [PUBMED Abstract]
16. Powell BC, Jiang L, Muzny DM, et al.: Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing. *Pediatr Blood Cancer* 60 (6): E1-3, 2013. [PUBMED Abstract]

17. Hof J, Krentz S, van Schewick C, et al.: Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (23): 3185-93, 2011. [PUBMED Abstract]
18. Ilencikova D, Sejnova D, Jindrova J, et al.: High-grade brain tumors in siblings with biallelic MSH6 mutations. *Pediatr Blood Cancer* 57 (6): 1067-70, 2011. [PUBMED Abstract]
19. Ripperger T, Schlegelberger B: Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet* 59 (3): 133-42, 2016. [PUBMED Abstract]
20. Moriyama T, Relling MV, Yang JJ: Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 125 (26): 3988-95, 2015. [PUBMED Abstract]
21. Li Y, Schwab C, Ryan SL, et al.: Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 508 (7494): 98-102, 2014. [PUBMED Abstract]
22. Hasle H: Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2 (7): 429-36, 2001. [PUBMED Abstract]
23. Whitlock QA: Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 135 (5): 595-602, 2006. [PUBMED Abstract]
24. Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, et al.: Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol* 128 (6): 797-804, 2005. [PUBMED Abstract]
25. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al.: Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 113 (3): 515-21, 2008. [PUBMED Abstract]
26. Maloney KW, Carroll WL, Carroll AQ, et al.: Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 116 (7): 1045-50, 2010. [PUBMED Abstract]
27. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG: Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet Med* 19 (4): 439-447, 2017. [PUBMED Abstract]
28. Chessells J M, Harrison G, Richards SM, et al.: Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child* 85 (4): 321-5, 2001. [PUBMED Abstract]
29. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al.: Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 123 (1): 70-7, 2014. [PUBMED Abstract]
30. Hertzberg L, Vendramini E, Ganmore I, et al.: Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. *Blood* 115 (s): 1006-17, 2010. [PUBMED Abstract]
31. Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, et al.: Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations. *Leukemia* 26 (10): 2204-11, 2012. [PUBMED Abstract]
32. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al.: Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41 (11): 1243-6, 2009. [PUBMED Abstract]
33. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al.: Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity,

and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (26): 5312-21, 2010. [PUBMED Abstract]

34. Schwab CQ, Chilton L, Morrison H, et al.: Genes commonly deleted in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: association with cytogenetics and clinical features. *Haematologica* 98 (7): 1081-8, 2013. [PUBMED Abstract]

35. Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al.: Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet* 372 (9648): 1484-92, 2008. [PUBMED Abstract]

36. Gaikwad A, Rye CL, Devidas M, et al.: Prevalence and clinical correlates of JAK2 mutations in Down syndrome acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 144 (6): 930-2, 2009. [PUBMED Abstract]

37. Kearney L, Gonzalez De Castro D, Yeung J, et al.: Specific JAK2 mutation (gAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 113 (3): 646-8, 2009. [PUBMED Abstract]

38. Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al.: JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (23): 9414-8, 2009. [PUBMED Abstract]

39. Brown AL, de Smith AJ, Gant VU, et al.: Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Blood* 134 (15): 1227-1237, 2019. [PUBMED Abstract]

40. Hanada I, Terui K, Ikeda F, et al.: Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer* 53 (11): 902-10, 2014. [PUBMED Abstract]

41. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijaykrishnan J, et al.: Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41 (9): 1006-10, 2009. [PUBMED Abstract]

42. Treviño LR, Yang W, French D, et al.: Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41 (9): 1001-5, 2009. [PUBMED Abstract]

43. Migliorini G, Fiege B, Hosking FJ, et al.: Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood* 122 (19): 3298-307, 2013. [PUBMED Abstract]

44. Hungate EA, Vora SR, Gamazon ER, et al.: A variant at 9p21.3 functionally implicates CDKN2B in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia aetiology. *Nat Commun* 7: 10635, 2016. [PUBMED Abstract]

45. Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, et al.: Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nat Genet* 42 (6): 492-4, 2010. [PUBMED Abstract]

46. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, et al.: Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst* 105 (10): 733-42, 2013. [PUBMED Abstract]

47. Ellinghaus E, Stanulla M, Richter G, et al.: Identification of germline susceptibility loci in ETV6-RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 26 (5): 902-9, 2012. [PUBMED Abstract]

48. Qian M, Zhao X, Devidas M, et al.: Genome-Wide Association Study of Susceptibility Loci for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Natl Cancer Inst* 111 (12): 1350-1357, 2019. [PUBMED Abstract]

49. Shah S, Schrader KA, Waanders E, et al.: A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45

- (10): 1226-31, 2013. [PUBMED Abstract]
50. Auer F, Ruschendorf F, Gombert M, et al.: Inherited susceptibility to pre B-ALL caused by germline transmission of PAX5 c.547G>A. *Leukemia* 28 (5): 1136-8, 2014. [PUBMED Abstract]
51. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al.: Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 47 (2): 180-5, 2015. [PUBMED Abstract]
52. Topka S, Vijai J, Walsh MF, et al.: Germline ETV6 Mutations Confer Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia and Thrombocytopenia. *PLoS Genet* 11 (6): e1005262, 2015. [PUBMED Abstract]
53. Noetzli L, Lo RW, Lee-Sherick AB, et al.: Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 47 (5): 535-8, 2015. [PUBMED Abstract]
54. Rampersaud E, Ziegler DS, Iacobucci I, et al.: Germline deletion of ETV6 in familial acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 3 (7): 1039-1046, 2019. [PUBMED Abstract]
55. Nishii R, Baskin-Doerfler R, Yang W, et al.: Molecular basis of ETV6-mediated predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 137 (3): 364-373, 2021. [PUBMED Abstract]
56. Qian M, Cao X, Devidas M, et al.: TP53 Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol* 36 (6): 591-599, 2018. [PUBMED Abstract]
57. Churchman ML, Qian M, Te Kronnie G, et al.: Germline Genetic IKZF1 Variation and Predisposition to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell* 33 (5): 937-948.e8, 2018. [PUBMED Abstract]
58. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, et al.: Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *N Engl J Med* 374 (11): 1032-1043, 2016. [PUBMED Abstract]
59. Greaves MF, Wiemels J: Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 3 (9): 639-49, 2003. [PUBMED Abstract]
60. Taub JW, Konrad MA, Ge Y, et al.: High frequency of leukemic clones in newborn screening blood samples of children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99 (8): 2992-6, 2002. [PUBMED Abstract]
61. Bateman CM, Colman SM, Chaplin T, et al.: Acquisition of genome-wide copy number alterations in monozygotic twins with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (17): 3553-8, 2010. [PUBMED Abstract]
62. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, et al.: Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 102 (7): 2321-33, 2003. [PUBMED Abstract]
63. Mori H, Colman SM, Xiao Z, et al.: Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (12): 8242-7, 2002. [PUBMED Abstract]
64. Schafer D, Olsen M, Lahnemann D, et al.: Five percent of healthy newborns have an ETV6-RUNX1 fusion as revealed by DNA-based GIPFEL screening. *Blood* 131 (7): 821-826, 2018. [PUBMED Abstract]
65. Hein D, Dreisig K, Metzler M, et al.: The preleukemic TCF3-PBX1 gene fusion can be generated in utero and is present in =0.6% of healthy newborns. *Blood* 134 (16): 1355-1358, 2019. [PUBMED Abstract]
66. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, et al.: Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 463-97.

67. Chessells J M; haemostasis and thrombosis task force, British committee for standards in haematology: Pitfalls in the diagnosis of childhood leukaemia. *Br J Haematol* 114 (3): 506-11, 2001. [PUBMED Abstract]
68. Onciu M: Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 23 (4): 655-74, 2009. [PUBMED Abstract]
69. Heerema-McKenney A, Cleary M, Arber D: Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 113-30.
70. Cheng J, Klairmont MM, Choi JK: Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions. *Pediatr Blood Cancer* 66 (1): e27453, 2019. [PUBMED Abstract]
71. Moricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, et al.: Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 127 (17): 2101-12, 2016. [PUBMED Abstract]
72. Vora A, Goulden N, Wade R, et al.: Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14 (3): 199-209, 2013. [PUBMED Abstract]
73. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al.: Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 (16): 1677-90, 2015. [PUBMED Abstract]
74. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al.: Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALU 0 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 34 (22): 2591-601, 2016. [PUBMED Abstract]

2. Класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я ГЛЛ у дітей 2016 року

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127 (20): 2391-405, 2016. [PUBMED Abstract]
2. Béné MC: Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica* 94 (7): 891-3, 2009. [PUBMED Abstract]
3. Borowitz Mj, Béné MC, Harris NL: Acute leukaemias of ambiguous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, 2008, pp 150-5.
4. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al.: Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol* 149 (1): 84-92, 2010. [PUBMED Abstract]
5. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, et al.: Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 113 (21): 5083-9, 2009. [PUBMED Abstract]
6. Al-Seraihy AS, Owaidah TM, Ayas M, et al.: Clinical characteristics and outcome of children with biphenotypic acute leukemia. *Haematologica* 94 (12):

1682-90, 2009. [PUBMED Abstract]

7. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al.: Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 117 (11): 3163-71, 2011. [PUBMED Abstract]

8. Hrusak O, de Haas V, Stancikova j, et al.: International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia. *Blood* 132 (3): 264-276, 2018. [PUBMED Abstract]

9. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, et al.: Mixed-phenotype acute leukemia: A cohort and consensus research strategy from the Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. *Cancer* 126 (3): S93-601, 2020. [PUBMED Abstract]

3. Цитогенетика/молекулярна генетика дитячого ГЛЛ

1. Mullighan CG: Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 50 (4): 314-24, 2013. [PUBMED Abstract]
2. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al.: Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 446 (7137): 758-64, 2007. [PUBMED Abstract]
3. Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, et al.: BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 453 (7191): 110-4, 2008. [PUBMED Abstract]
4. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al.: Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 371 (11): 1005-15, 2014. [PUBMED Abstract]
5. Lilljebjörn H, Henningsson R, Hyrenius-Wittsten A, et al.: Identification of ETV6-RUNX1-like and DUX4-rearranged subtypes in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 7: 11790, 2016. [PUBMED Abstract]
6. Zhang J, McCastlain K, Yoshihara H, et al.: Deregulation of DUX4 and ERG in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 48 (12): 1481-1489, 2016. [PUBMED Abstract]
7. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al.: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45 (3): 242-52, 2013. [PUBMED Abstract]
8. Loh ML, Zhang J, Harvey RC, et al.: Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project. *Blood* 121 (3): 485-8, 2013. [PUBMED Abstract]
9. Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al.: Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet* 372 (9648): 1484-92, 2008. [PUBMED Abstract]
10. Andersson AK, Ma J, Wang J, et al.: The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* 47 (4): 330-7, 2015. [PUBMED Abstract]
11. Ma X, Edmonson M, Yergeau D, et al.: Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 6: 6604, 2015. [PUBMED Abstract]
12. Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al.: Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45 (3): 290-4, 2013. [PUBMED Abstract]
13. Li B, Li H, Bai Y, et al.: Negative feedback-defective PRPS1 mutants drive thiopurine resistance in relapsed childhood ALL. *Nat Med* 21 (6): 563-71, 2015. [PUBMED Abstract]
14. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, et al.: CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 471 (7337): 235-9, 2011. [PUBMED Abstract]
15. Mattano LA, Devidas M, Maloney KW, et al.: Favorable Trisomies and ETV6-RUNX1 Predict Cure in Low-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol* 39 (14): 1540-1552, 2021. [PUBMED Abstract]
16. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, 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* 11 (5): 429-38, 2010. [PUBMED Abstract]
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127 (20): 2391-405, 2016. [PUBMED Abstract]
 18. Paulsson K, Johansson B: High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 48 (8): 637-60, 2009. [PUBMED Abstract]
 19. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, et al.: Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol* 26 (2): 283-9, 2008. [PUBMED Abstract]
 20. Dastugue N, Suciù S, Plat G, et al.: Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. *Blood* 121 (13): 2415-23, 2013. [PUBMED Abstract]
 21. Synold TW, Relling MV, Boyett JM, et al.: Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 94 (5): 1996-2001, 1994. [PUBMED Abstract]
 22. Moorman AV, Richards SM, Martineau M, et al.: Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 102 (8): 2756-62, 2003. [PUBMED Abstract]
 23. Chilton L, Buck G, Harrison CJ, et al.: High hyperdiploidy among adolescents and adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): cytogenetic features, clinical characteristics and outcome. *Leukemia* 28 (7): 1511-8, 2014. [PUBMED Abstract]
 24. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, et al.: High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 19 (5): 734-40, 2005. [PUBMED Abstract]
 25. Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, et al.: Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 79 (12): 3316-24, 1992. [PUBMED Abstract]
 26. Heerema NA, Harbott J, Galimberti S, et al.: Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leukemia* 18 (4): 693-702, 2004. [PUBMED Abstract]
 27. Carroll AJ, Shago M, Mikhail FM, et al.: Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Genet* 238: 62-68, 2019. [PUBMED Abstract]
 28. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al.: Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110 (4): 1112-5, 2007. [PUBMED Abstract]
 29. Raimondi SC, Zhou Y, Shurtleff SA, et al.: Near-triploidy and near-tetraploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia: association with B-lineage blast cells carrying the ETV6-RUNX1 fusion, T-lineage immunophenotype, and favorable outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 169 (1): 50-7, 2006. [PUBMED Abstract]
 30. Attarbaschi A, Mann G, König M, et al.: Incidence and relevance of secondary chromosome abnormalities in childhood TEL/AML1+ acute lymphoblastic leukemia: an interphase FISH analysis. *Leukemia* 18 (10): 1611-6, 2004. [PUBMED Abstract]
 31. Lemez P, Attarbaschi A, Béné MC, et al.: Childhood near-tetraploid acute lymphoblastic leukemia: an EGIL study on 36 cases. *Eur J Haematol* 85 (4): 300-8, 2010. [PUBMED Abstract]

32. Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, et al.: The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 47 (6): 672-6, 2015. [PUBMED Abstract]
33. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, et al.: Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 125 (5): 552-9, 2004. [PUBMED Abstract]
34. Mullighan CG, Jeha S, Pei D, et al.: Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. *Blood* 126 (26): 2896-9, 2015. [PUBMED Abstract]
35. Pui CH, Reborá P, Schrappe M, et al.: Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *J Clin Oncol* 37 (10): 770-779, 2019. [PUBMED Abstract]
36. McNeer JL, Devidas M, Dai Y, et al.: Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Does Not Improve the Poor Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 37 (10): 780-789, 2019. [PUBMED Abstract]
37. Irving J, Matheson E, Minto L, et al.: Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood* 124 (23): 3420-30, 2014. [PUBMED Abstract]
38. Qian M, Cao X, Devidas M, et al.: TP53 Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol* 36 (6): 591-599, 2018. [PUBMED Abstract]
39. Rubnitz JE, Wichlan D, Devidas M, et al.: Prospective analysis of TEL gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 26 (13): 2186-91, 2008. [PUBMED Abstract]
40. Kanerva J, Saarinen-Pihkala UM, Niini T, et al.: Favorable outcome in 20-year follow-up of children with very-low-risk ALL and minimal standard therapy, with special reference to TEL-AML1 fusion. *Pediatr Blood Cancer* 42 (1): 30-5, 2004. [PUBMED Abstract]
41. Aldrich MC, Zhang L, Wiemels JL, et al.: Cytogenetics of Hispanic and White children with acute lymphoblastic leukemia in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (3): 578-81, 2006. [PUBMED Abstract]
42. Loh ML, Goldwasser MA, Silverman LB, et al.: Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood* 107 (11): 4508-13, 2006. [PUBMED Abstract]
43. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al.: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 111 (12): 5477-85, 2008. [PUBMED Abstract]
44. Madzo J, Zuna J, Muzíková K, et al.: Slower molecular response to treatment predicts poor outcome in patients with TEL/AML1 positive acute lymphoblastic leukemia: prospective real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction study. *Cancer* 97 (1): 105-13, 2003. [PUBMED Abstract]
45. Bhojwani D, Pei D, Sandlund JT, et al.: ETV6-RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy. *Leukemia* 26 (2): 265-70, 2012. [PUBMED Abstract]
46. Enshaei A, Schwab CJ, Konn ZJ, et al.: Long-term follow-up of ETV6-RUNX1 ALL reveals that NCI risk, rather than secondary genetic abnormalities, is the key risk factor. *Leukemia* 27 (11): 2256-9, 2013. [PUBMED Abstract]
47. Barbany G, Andersen MK, Autio K, et al.: Additional aberrations of the ETV6 and RUNX1 genes have no prognostic impact in 229 t(12;21)(p13;q22)-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemias treated according to the NOPHO-ALL-2000 protocol. *Leuk Res* 36 (7): 936-8, 2012. [PUBMED Abstract]
48. Forestier E, Heyman M, Andersen MK, et al.: Outcome of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO-ALL-1992 protocol: frequent late relapses but good overall survival. *Br J Haematol* 140 (6): 665-72, 2008. [PUBMED Abstract]
49. Seeger K, Stackelberg AV, Taube T, et al.: Relapse of TEL-AML1--positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: a matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 19 (13): 3188-93, 2001. [PUBMED Abstract]
50. Gandemer V, Chevret S, Petit A, et al.: Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol. *Haematologica* 97 (11): 1743-50, 2012. [PUBMED Abstract]

51. Zuna J, Ford AM, Peham M, et al.: TEL deletion analysis supports a novel view of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 10 (16): 5355-60, 2004. [PUBMED Abstract]
52. van Delft FW, Horsley S, Colman S, et al.: Clonal origins of relapse in ETV6-RUNX1 acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 117 (23): 6247-54, 2011. [PUBMED Abstract]
53. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al.: Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 28 (31): 4755-61, 2010. [PUBMED Abstract]
54. Schrappe M, Aricò M, Harbott J, et al.: Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 92 (8): 2730-41, 1998. [PUBMED Abstract]
55. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, et al.: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia* 11 (9): 1493-6, 1997. [PUBMED Abstract]
56. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol* 13 (9): 936-45, 2012. [PUBMED Abstract]
57. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al.: Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 27 (31): 5175-81, 2009. [PUBMED Abstract]
58. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al.: Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 28 (7): 1467-71, 2014. [PUBMED Abstract]
59. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al.: Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 17 (4): 700-6, 2003. [PUBMED Abstract]
60. Johansson B, Moorman AV, Haas OA, et al.: Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23)--a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. European 11q23 Workshop participants. *Leukemia* 12 (5): 779-87, 1998. [PUBMED Abstract]
61. Raimondi SC, Peiper SC, Kitchingman GR, et al.: Childhood acute lymphoblastic leukemia with chromosomal breakpoints at 11q23. *Blood* 73 (6): 1627-34, 1989. [PUBMED Abstract]
62. Harrison CJ, Moorman AV, Barber KE, et al.: Interphase molecular cytogenetic screening for chromosomal abnormalities of prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a UK Cancer Cytogenetics Group Study. *Br J Haematol* 129 (4): 520-30, 2005. [PUBMED Abstract]
63. Pui CH, Pei D, Campana D, et al.: A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 28 (12): 2336-43, 2014. [PUBMED Abstract]
64. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, 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* 370 (9583): 240-50, 2007. [PUBMED Abstract]
65. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al.: Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 359 (9321): 1909-15, 2002. [PUBMED Abstract]
66. Rubnitz JE, Camitta BM, Mahmoud H, et al.: Childhood acute lymphoblastic leukemia with the MLL-ENL fusion and t(11;19)(q23;p13.3) translocation. *J Clin Oncol* 17 (1): 191-6, 1999. [PUBMED Abstract]
67. Hunger SP: Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 87 (4): 1211-24, 1996. [PUBMED Abstract]
68. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, et al.: Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 16 (2): 527-35, 1998. [PUBMED Abstract]
69. Fischer U, Forster M, Rinaldi A, et al.: Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nat Genet* 47 (9): 1020-9, 2015. [PUBMED Abstract]
70. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al.: Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 290 (15): 2001-7, 2003. [PUBMED Abstract]

71. Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, et al.: Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 76 (1): 117-22, 1990. [PUBMED Abstract]
72. Andersen MK, Autio K, Barbany G, et al.: Paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with t(1;19)(q23;p13): clinical and cytogenetic characteristics of 47 cases from the Nordic countries treated according to NOPHO protocols. *Br J Haematol* 155 (2): 235-43, 2011. [PUBMED Abstract]
73. Pui CH, Campana D, Pei D, et al.: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 (26): 2730-41, 2009. [PUBMED Abstract]
74. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, et al.: Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia* 23 (8): 1406-9, 2009. [PUBMED Abstract]
75. Minson KA, Prasad P, Vear S, et al.: t(17;19) in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: A Report of 3 Cases and a Review of the Literature. *Case Rep Hematol* 2013: 563291, 2013. [PUBMED Abstract]
76. Zaliouva M, Potuckova E, Hovorkova L, et al.: ERG deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia with DUX4 rearrangements are mostly polyclonal, prognostically relevant and their detection rate strongly depends on screening method sensitivity. *Haematologica* 104 (7): 1407-1416, 2019. [PUBMED Abstract]
77. Harvey RC, Mullighan CG, Wang X, et al.: Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. *Blood* 116 (23): 4874-84, 2010. [PUBMED Abstract]
78. Zaliouva M, Zimmermannova O, Dörge P, et al.: ERG deletion is associated with CD2 and attenuates the negative impact of IKZF1 deletion in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 28 (1): 182-5, 2014. [PUBMED Abstract]
79. Clappier E, Auclerc MF, Rapon J, et al.: An intragenic ERG deletion is a marker of an oncogenic subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a favorable outcome despite frequent IKZF1 deletions. *Leukemia* 28 (1): 70-7, 2014. [PUBMED Abstract]
80. Gu Z, Churchman M, Roberts K, et al.: Genomic analyses identify recurrent MEF2D fusions in acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 7: 13331, 2016. [PUBMED Abstract]
81. Liu YF, Wang BY, Zhang WN, et al.: Genomic Profiling of Adult and Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *EBioMedicine* 8: 173-83, 2016. [PUBMED Abstract]
82. Suzuki K, Okuno Y, Kawashima N, et al.: MEF2D-BCL9 Fusion Gene Is Associated With High-Risk Acute B-Cell Precursor Lymphoblastic Leukemia in Adolescents. *J Clin Oncol* 34 (28): 3451-9, 2016. [PUBMED Abstract]
83. Lilljebjörn H, Ågerstam H, Orsmark-Pietras C, et al.: RNA-seq identifies clinically relevant fusion genes in leukemia including a novel MEF2D/CSF1R fusion responsive to imatinib. *Leukemia* 28 (4): 977-9, 2014. [PUBMED Abstract]
84. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, et al.: ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype. *Haematologica* 102 (1): 118-129, 2017. [PUBMED Abstract]
85. Qian M, Zhang H, Kham SK, et al.: Whole-transcriptome sequencing identifies a distinct subtype of acute lymphoblastic leukemia with predominant genomic abnormalities of EP300 and CREBBP. *Genome Res* 27 (2): 185-195, 2017. [PUBMED Abstract]
86. Shago M, Abla O, Hitzler J, et al.: Frequency and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with ZNF384 gene rearrangements including a novel translocation resulting in an ARID1B/ZNF384 gene fusion. *Pediatr Blood Cancer* 63 (11): 1915-21, 2016. [PUBMED Abstract]
87. Yao L, Cen J, Pan J, et al.: TAF15-ZNF384 fusion gene in childhood mixed phenotype acute leukemia. *Cancer Genet* 211: 1-4, 2017. [PUBMED Abstract]
88. Alexander TB, Gu Z, Iacobucci I, et al.: The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. *Nature* 562 (7727): 373-379, 2018. [PUBMED Abstract]

89. Boer JM, Valsecchi MG, Hormann FM, et al.: Favorable outcome of NUTM1-rearranged infant and pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a collaborative international study. *Leukemia* 35 (10): 2978-2982, 2021. [PUBMED Abstract]
90. De Lorenzo P, Moorman AV, Pieters R, et al.: Cytogenetics and outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia and absence of MLL rearrangements. *Leukemia* 28 (2): 428-30, 2014. [PUBMED Abstract]
91. Hogan TF, Koss W, Murgu AJ, et al.: Acute lymphoblastic leukemia with chromosomal 5;14 translocation and hypereosinophilia: case report and literature review. *J Clin Oncol* 5 (3): 382-90, 1987. [PUBMED Abstract]
92. Grimaldi JC, Meeker TC: The t(5;14) chromosomal translocation in a case of acute lymphocytic leukemia joins the interleukin-3 gene to the immunoglobulin heavy chain gene. *Blood* 73 (8): 2081-5, 1989. [PUBMED Abstract]
93. Meeker TC, Hardy D, Willman C, et al.: Activation of the interleukin-3 gene by chromosome translocation in acute lymphocytic leukemia with eosinophilia. *Blood* 76 (2): 285-9, 1990. [PUBMED Abstract]
94. Sutton R, Lonergan M, Tapp H, et al.: Two cases of hypereosinophilia and high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 22 (7): 1463-5, 2008. [PUBMED Abstract]
95. Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, et al.: Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 31 (27): 3397-402, 2013. [PUBMED Abstract]
96. Moorman AV, Robinson H, Schwab C, et al.: Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol* 31 (27): 3389-96, 2013. [PUBMED Abstract]
97. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, et al.: An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* 28 (5): 1015-21, 2014. [PUBMED Abstract]
98. Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, et al.: PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 51 (2): 296-307, 2019. [PUBMED Abstract]
99. Nebral K, Denk D, Attarbaschi A, et al.: Incidence and diversity of PAX5 fusion genes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 23 (1): 134-43, 2009. [PUBMED Abstract]
100. Strehl S, König M, Dworzak MN, et al.: PAX5/ETV6 fusion defines cytogenetic entity dic(9;12)(p13;p13). *Leukemia* 17 (6): 1121-3, 2003. [PUBMED Abstract]
101. Schwab C, Nebral K, Chilton L, et al.: Intragenic amplification of PAX5: a novel subgroup in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia? *Blood Adv* 1 (19): 1473-7, 2017.
102. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al.: A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 10 (2): 125-34, 2009. [PUBMED Abstract]
103. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al.: Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 360 (5): 470-80, 2009. [PUBMED Abstract]
104. Reshmi SC, Harvey RC, Roberts KG, et al.: Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group. *Blood* 129 (25): 3352-3361, 2017. [PUBMED Abstract]
105. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al.: Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 22 (2): 153-66, 2012. [PUBMED Abstract]
106. van der Veer A, Waanders E, Pieters R, et al.: Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 122 (15): 2622-9, 2013. [PUBMED Abstract]

107. Roberts KG, Reshmi SC, Harvey RC, et al.: Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 132 (8): 815-824, 2018. [PUBMED Abstract]
108. Roberts KG, Pei D, Campana D, et al.: Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol* 32 (27): 3012-20, 2014. [PUBMED Abstract]
109. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al.: Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (26): 5312-21, 2010. [PUBMED Abstract]
110. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al.: Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41 (11): 1243-6, 2009. [PUBMED Abstract]
111. den Boer ML, Cario G, Moorman AV, et al.: Outcomes of paediatric patients with B-cell acute lymphocytic leukaemia with ABL-class fusion in the pre-tyrosine-kinase inhibitor era: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol* 8 (1): e55-e66, 2021. [PUBMED Abstract]
112. Iacobucci I, Li Y, Roberts KG, et al.: Truncating Erythropoietin Receptor Rearrangements in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell* 29 (2): 186-200, 2016. [PUBMED Abstract]
113. Cario G, Zimmermann M, Romey R, et al.: Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Blood* 115 (26): 5393-7, 2010. [PUBMED Abstract]
114. Ensor HM, Schwab C, Russell LJ, et al.: Demographic, clinical, and outcome features of children with acute lymphoblastic leukemia and CRLF2 deregulation: results from the MRC ALL97 clinical trial. *Blood* 117 (7): 2129-36, 2011. [PUBMED Abstract]
115. Schmah J, Fedders B, Panzer-Grümayer R, et al.: Molecular characterization of acute lymphoblastic leukemia with high CRLF2 gene expression in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 64 (10): , 2017. [PUBMED Abstract]
116. Vesely C, Frech C, Eckert C, et al.: Genomic and transcriptional landscape of P2RY8-CRLF2-positive childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 31 (7): 1491-1501, 2017. [PUBMED Abstract]
117. Russell LJ, Jones L, Enshaei A, et al.: Characterisation of the genomic landscape of CRLF2-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 56 (5): 363-372, 2017. [PUBMED Abstract]
118. Potter N, Jones L, Blair H, et al.: Single-cell analysis identifies CRLF2 rearrangements as both early and late events in Down syndrome and non-Down syndrome acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 33 (4): 893-904, 2019. [PUBMED Abstract]
119. Morak M, Attarbaschi A, Fischer S, et al.: Small sizes and indolent evolutionary dynamics challenge the potential role of P2RY8-CRLF2-harboring clones as main relapse-driving force in childhood ALL. *Blood* 120 (26): 5134-42, 2012. [PUBMED Abstract]
120. Schwab CJ, Chilton L, Morrison H, et al.: Genes commonly deleted in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: association with cytogenetics and clinical features. *Haematologica* 98 (7): 1081-8, 2013. [PUBMED Abstract]
121. Chen IM, Harvey RC, Mullighan CG, et al.: Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 119 (15): 3512-22, 2012. [PUBMED Abstract]
122. Palmi C, Vendramini E, Silvestri D, et al.: Poor prognosis for P2RY8-CRLF2 fusion but not for CRLF2 over-expression in children with intermediate risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 26 (10): 2245-53, 2012. [PUBMED Abstract]

123. Clappier E, Grardel N, Bakkus M, et al.: IKZF1 deletion is an independent prognostic marker in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, and distinguishes patients benefiting from pulses during maintenance therapy: results of the EORTC Children's Leukemia Group study 58951. *Leukemia* 29 (11): 2154-61, 2015. [PUBMED Abstract]
124. Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, et al.: Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations. *Leukemia* 26 (10): 2204-11, 2012. [PUBMED Abstract]
125. Krentz S, Hof J, Mendioroz A, et al.: Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 27 (2): 295-304, 2013. [PUBMED Abstract]
126. Feng J, Tang Y: Prognostic significance of IKZF1 alteration status in pediatric B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 54 (4): 889-91, 2013. [PUBMED Abstract]
127. Dörge P, Meissner B, Zimmermann M, et al.: IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica* 98 (3): 428-32, 2013. [PUBMED Abstract]
128. Olsson L, Castor A, Behrendtz M, et al.: Deletions of IKZF1 and SPRED1 are associated with poor prognosis in a population-based series of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1992 and 2011. *Leukemia* 28 (2): 302-10, 2014. [PUBMED Abstract]
129. Boer JM, van der Veer A, Rizopoulos D, et al.: Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study. *Leukemia* 30 (1): 32-8, 2016. [PUBMED Abstract]
130. Tran TH, Harris MH, Nguyen JV, et al.: Prognostic impact of kinase-activating fusions and IKZF1 deletions in pediatric high-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2 (5): 529-533, 2018. [PUBMED Abstract]
131. Vrooman LM, Blonquist TM, Harris MH, et al.: Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. *Blood Adv* 2 (12): 1449-1458, 2018. [PUBMED Abstract]
132. van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F, et al.: IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood* 123 (11): 1691-8, 2014. [PUBMED Abstract]
133. Stanulla M, Dagdan E, Zaliouva M, et al.: IKZF1plus Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 36 (12): 1240-1249, 2018. [PUBMED Abstract]
134. Mangum DS, Meyer JA, Mason CC, et al.: Association of Combined Focal 22q11.22 Deletion and IKZF1 Alterations With Outcomes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol* 7 (10): 1521-1528, 2021. [PUBMED Abstract]
135. Yeoh AEJ, Lu Y, Chin WHN, et al.: Intensifying Treatment of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia With IKZF1 Deletion Reduces Relapse and Improves Overall Survival: Results of Malaysia-Singapore ALL 2010 Study. *J Clin Oncol* 36 (26): 2726-2735, 2018. [PUBMED Abstract]
136. Liu Y, Easton J, Shao Y, et al.: The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 49 (8): 1211-1218, 2017. [PUBMED Abstract]
137. Armstrong SA, Look AT: Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23 (26): 6306-15, 2005. [PUBMED Abstract]
138. Karrman K, Forestier E, Heyman M, et al.: Clinical and cytogenetic features of a population-based consecutive series of 285 pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemias: rare T-cell receptor gene rearrangements are associated with poor outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 48 (9): 795-805, 2009. [PUBMED Abstract]

139. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al.: Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 306 (5694): 269-71, 2004. [PUBMED Abstract]
140. Gallo Llorente L, Luther H, Schneppenheim R, et al.: Identification of novel NOTCH1 mutations: increasing our knowledge of the NOTCH signaling pathway. *Pediatr Blood Cancer* 61 (5): 788-96, 2014. [PUBMED Abstract]
141. Burns MA, Place AE, Stevenson KE, et al.: Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. *Pediatr Blood Cancer* 68 (1): e28719, 2021. [PUBMED Abstract]
142. Petit A, Trinquand A, Chevret S, et al.: Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 131 (3): 289-300, 2018. [PUBMED Abstract]
143. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, et al.: Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol* 31 (34): 4333-42, 2013. [PUBMED Abstract]
144. Bergeron J, Clappier E, Radford I, et al.: Prognostic and oncogenic relevance of TLX1/HOX11 expression level in T-ALLs. *Blood* 110 (7): 2324-30, 2007. [PUBMED Abstract]
145. van Grotel M, Meijerink JP, Beverloo HB, et al.: The outcome of molecular-cytogenetic subgroups in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of patients treated according to DCOG or COALL protocols. *Haematologica* 91 (9): 1212-21, 2006. [PUBMED Abstract]
146. Cavé H, Suciú S, Preudhomme C, et al.: Clinical significance of HOX11L2 expression linked to t(5;14)(q35;q32), of HOX11 expression, and of SIL-TAL fusion in childhood T-cell malignancies: results of EORTC studies 58881 and 58951. *Blood* 103 (2): 442-50, 2004. [PUBMED Abstract]
147. Baak U, Gökbuget N, Orawa H, et al.: Thymic adult T-cell acute lymphoblastic leukemia stratified in standard- and high-risk group by aberrant HOX11L2 expression: experience of the German multicenter ALL study group. *Leukemia* 22 (6): 1154-60, 2008. [PUBMED Abstract]
148. Ferrando AA, Neuberg DS, Dodge RK, et al.: Prognostic importance of TLX1 (HOX11) oncogene expression in adults with T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 363 (9408): 535-6, 2004. [PUBMED Abstract]
149. Mansour MR, Abraham BJ, Anders L, et al.: Oncogene regulation. An oncogenic super-enhancer formed through somatic mutation of a noncoding intergenic element. *Science* 346 (6215): 1373-7, 2014. [PUBMED Abstract]
150. Burmeister T, Gökbuget N, Reinhardt R, et al.: NUP214-ABL1 in adult T-ALL: the GMALL study group experience. *Blood* 108 (10): 3556-9, 2006. [PUBMED Abstract]
151. Graux C, Stevens-Kroef M, Lafage M, et al.: Heterogeneous patterns of amplification of the NUP214-ABL1 fusion gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 23 (1): 125-33, 2009. [PUBMED Abstract]
152. Hagemeyer A, Graux C: ABL1 rearrangements in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 49 (4): 299-308, 2010. [PUBMED Abstract]
153. Quintás-Cardama A, Tong W, Manshoury T, et al.: Activity of tyrosine kinase inhibitors against human NUP214-ABL1-positive T cell malignancies. *Leukemia* 22 (6): 1117-24, 2008. [PUBMED Abstract]
154. Clarke S, O'Reilly J, Romeo G, et al.: NUP214-ABL1 positive T-cell acute lymphoblastic leukemia patient shows an initial favorable response to imatinib therapy post relapse. *Leuk Res* 35 (7): e131-3, 2011. [PUBMED Abstract]
155. Deenik W, Beverloo HB, van der Poel-van de Luytgarde SC, et al.: Rapid complete cytogenetic remission after upfront dasatinib monotherapy in a patient with a NUP214-ABL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 23 (3): 627-9, 2009. [PUBMED Abstract]

156. Crombet O, Lastrapes K, Zieske A, et al.: Complete morphologic and molecular remission after introduction of dasatinib in the treatment of a pediatric patient with t-cell acute lymphoblastic leukemia and ABL1 amplification. *Pediatr Blood Cancer* 59 (2): 333-4, 2012. [PUBMED Abstract]
157. Seki M, Kimura S, Isobe T, et al.: Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 49 (8): 1274-1281, 2017. [PUBMED Abstract]
158. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al.: The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 481 (7380): 157-63, 2012. [PUBMED Abstract]
159. Gutierrez A, Dahlberg SE, Neuberg DS, et al.: Absence of biallelic TCRgamma deletion predicts early treatment failure in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 28 (24): 3816-23, 2010. [PUBMED Abstract]
160. Yang YL, Hsiao CC, Chen HY, et al.: Absence of biallelic TCR γ deletion predicts induction failure and poorer outcomes in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 58 (6): 846-51, 2012. [PUBMED Abstract]
161. Béné MC: Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica* 94 (7): 891-3, 2009. [PUBMED Abstract]
162. Borowitz MJ, Béné MC, Harris NL, et al.: Acute leukaemias of ambiguous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th rev. ed. International Agency for Research on Cancer, 2017, pp 179-87.
163. Davies SM, Bhatia S, Ross JA, et al.: Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 100 (1): 67-71, 2002. [PUBMED Abstract]
164. Krajcinovic M, Costea I, Chiasson S: Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 359 (9311): 1033-4, 2002. [PUBMED Abstract]
165. Krajcinovic M, Lemieux-Blanchard E, Chiasson S, et al.: Role of polymorphisms in MTHFR and MTHFD1 genes in the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 4 (1): 66-72, 2004. [PUBMED Abstract]
166. Schmiegelow K, Forestier E, Kristinsson J, et al.: Thiopurine methyltransferase activity is related to the risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. *Leukemia* 23 (3): 557-64, 2009. [PUBMED Abstract]
167. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, et al.: Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 93 (9): 2817-23, 1999. [PUBMED Abstract]
168. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, et al.: Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 293 (12): 1485-9, 2005. [PUBMED Abstract]
169. Yang JJ, Landier W, Yang W, et al.: Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 33 (11): 1235-42, 2015. [PUBMED Abstract]
170. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al.: Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 91 (23): 2001-8, 1999. [PUBMED Abstract]
171. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, et al.: NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 48 (4): 367-73, 2016. [PUBMED Abstract]
172. Tanaka Y, Kato M, Hasegawa D, et al.: Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a NUDT15 variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 171 (1): 109-15, 2015. [PUBMED Abstract]

173. Diouf B, Crews KR, Lew G, et al.: Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 313 (8): 815-23, 2015. [[PUBMED Abstract](#)]
174. Yang JJ, Cheng C, Yang W, et al.: Genome-wide interrogation of germline genetic variation associated with treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 301 (4): 393-403, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
175. Gregers J, Christensen IJ, Dalhoff K, et al.: The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood* 115 (23): 4671-7, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
176. Radtke S, Zolk O, Renner B, et al.: Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 121 (26): 5145-53, 2013. [[PUBMED Abstract](#)]

4. Ризик-адаптована стратегія лікування

1. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al.: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 60 (6): 957-63, 2013. [[PUBMED Abstract](#)]
2. Hunger SP, Mullighan CG: Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 373 (16): 1541-52, 2015. [[PUBMED Abstract](#)]
3. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14 (1): 18-24, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
4. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al.: Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 109 (3): 926-35, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
5. Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, et al.: Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 120 (10): 1514-9, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
6. Vrooman LM, Silverman LB: Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr* 21 (1): 1-8, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
7. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 217 (6): 310-20, 2005 Nov-Dec. [[PUBMED Abstract](#)]
8. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, 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* 17 (2): 445-55, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
9. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, 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* 370 (9583): 240-50, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
10. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al.: Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 108 (2): 441-51, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
11. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, et al.: Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer* 62 (3): 419-26, 2015. [[PUBMED Abstract](#)]

12. Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, et al.: Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999. *Br J Haematol* 117 (2): 306-14, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Isoyama K, Eguchi M, Hibi S, et al.: Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of MLL gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). *Br J Haematol* 118 (4): 999-1010, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, et al.: Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 107 (12): 4663-5, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Sam TN, Kersey JH, Linabery AM, et al.: MLL gene rearrangements in infant leukemia vary with age at diagnosis and selected demographic factors: a Children's Oncology Group (COG) study. *Pediatr Blood Cancer* 58 (6): 836-9, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
16. Kang H, Wilson CS, Harvey RC, et al.: Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 119 (8): 1872-81, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. Andersson AK, Ma J, Wang J, et al.: The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* 47 (4): 330-7, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
18. Stam RW, Schneider P, de Lorenzo P, et al.: Prognostic significance of high-level FLT3 expression in MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110 (7): 2774-5, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
19. De Lorenzo P, Moorman AV, Pieters R, et al.: Cytogenetics and outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia and absence of MLL rearrangements. *Leukemia* 28 (2): 428-30, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
20. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95 (11): 3310-22, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
21. Vora A, Goulden N, Wade R, et al.: Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14 (3): 199-209, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
22. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al.: Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 (16): 1677-90, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
23. Forestier E, Schmiegelow K; on behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology NOPHO: The incidence peaks of the childhood acute leukemias reflect specific cytogenetic aberrations. *J Pediatr Hematol Oncol* 28 (8): 486-95, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
24. Dastugue N, Suciú S, Plat G, et al.: Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. *Blood* 121 (13): 2415-23, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
25. Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al.: Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 27 (31): 5189-94, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
26. Pulte D, Gondos A, Brenner H: Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 113 (7): 1408-11, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
27. Pui CH, Pei D, Campana D, et al.: Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (4): 386-91, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)

28. Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute, 2013, Section 28. [Also available online](#). Last accessed March 30, 2022.
29. Childhood cancer by the ICC. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute, 2013, Section 29. [Also available online](#). Last accessed March 30, 2022.
30. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 17-34. [Also available online](#). Last accessed December 28, 2021.
31. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al.: Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 18 (12): 2032-5, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
32. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al.: Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21 (5): 774-80, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
33. Stock W, La M, Sanford B, et al.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 112 (5): 1646-54, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
34. Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, et al.: Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($\geq 200 \times 10^9 / l$) with T cell acute lymphoblastic leukaemia but not B cell disease: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 168 (4): 533-46, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
35. Pullen J, Shuster JJ, Link M, et al.: Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 13 (11): 1696-707, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
36. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al.: Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 21 (19): 3616-22, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
37. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al.: Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 24 (2): 320-34, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
38. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al.: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24 (2): 371-82, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
39. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al.: Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 24 (2): 285-97, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
40. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24 (2): 265-84, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
41. Vaitkevičienė G, Forestier E, Hellebostad M, et al.: High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies. *Eur J Haematol* 86 (1): 38-46, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
42. Burns MA, Place AE, Stevenson KE, et al.: Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. *Pediatr Blood Cancer* 68 (1): e28719, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)

43. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al.: Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 21 (2): 184-8, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
44. Vora A, Andreano A, Pui CH, et al.: Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol* 34 (9): 919-26, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
45. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al.: Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 329 (5): 314-9, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
46. Winick N, Devidas M, Chen S, et al.: Impact of Initial CSF Findings on Outcome Among Patients With National Cancer Institute Standard- and High-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 35 (22): 2527-2534, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)
47. Sirvent N, Suciú S, Riolland X, et al.: Prognostic significance of the initial cerebro-spinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation: results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. *Eur J Cancer* 47 (2): 239-47, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
48. te Loo DM, Kamps WA, van der Does-van den Berg A, et al.: Prognostic significance of blasts in the cerebrospinal fluid without pleiocytosis or a traumatic lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia: experience of the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 24 (15): 2332-6, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
49. Gilchrist GS, Tubergen DG, Sather HN, et al.: Low numbers of CSF blasts at diagnosis do not predict for the development of CNS leukemia in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol* 12 (12): 2594-600, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)
50. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al.: Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 96 (10): 3381-4, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
51. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, et al.: Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 118 (2): 243-51, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
52. Pui CH, Campana D, Pei D, et al.: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 (26): 2730-41, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
53. Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, et al.: Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 61 (8): 1416-21, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
54. Jeha S, Pei D, Choi J, et al.: Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J Clin Oncol* 37 (35): 3377-3391, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
55. Cherlow JM, Sather H, Steinherz P, et al.: Craniospinal irradiation for acute lymphoblastic leukemia with central nervous system disease at diagnosis: a report from the Children's Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (1): 19-27, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
56. Hijiya N, Liu W, Sandlund JT, et al.: Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* 19 (8): 1399-403, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
57. Sirvent N, Suciú S, Bertrand Y, et al.: Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. *Pediatr Blood Cancer* 49 (3): 344-8, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)

58. Bassal M, La MK, Whitlock JA, et al.: Lymphoblast biology and outcome among children with Down syndrome and ALL treated on CCG-1952. *Pediatr Blood Cancer* 44 (1): 21-8, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
59. Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, et al.: Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol* 128 (6): 797-804, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
60. Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, et al.: Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 106 (13): 4043-9, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
61. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al.: Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 113 (3): 515-21, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
62. Lundin C, Forestier E, Klarskov Andersen M, et al.: Clinical and genetic features of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome in the Nordic countries. *J Hematol Oncol* 7 (1): 32, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
63. Athale UH, Puligandla M, Stevenson KE, et al.: Outcome of children and adolescents with Down syndrome treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocols 00-001 and 05-001. *Pediatr Blood Cancer* 65 (10): e27256, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
64. Matloub Y, Rabin KR, Ji L, et al.: Excellent long-term survival of children with Down syndrome and standard-risk ALL: a report from the Children's Oncology Group. *Blood Adv* 3 (11): 1647-1656, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
65. Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, et al.: Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 116 (7): 1045-50, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
66. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al.: Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 123 (1): 70-7, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
67. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al.: Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41 (11): 1243-6, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
68. Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al.: Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet* 372 (9648): 1484-92, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
69. Gaikwad A, Rye CL, Devidas M, et al.: Prevalence and clinical correlates of JAK2 mutations in Down syndrome acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 144 (6): 930-2, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
70. Kearney L, Gonzalez De Castro D, Yeung J, et al.: Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 113 (3): 646-8, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
71. Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, et al.: Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations. *Leukemia* 26 (10): 2204-11, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
72. Hanada I, Terui K, Ikeda F, et al.: Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer* 53 (11): 902-10, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
73. Pui CH, Boyett JM, Relling MV, et al.: Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 17 (3): 818-24, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)

74. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, et al.: Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16 (8): 2854-63, 1998. [[PUBMED Abstract](#)]
75. Chessells JM, Richards SM, Bailey CC, et al.: Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: report from the MRC UKALL trials. *Br J Haematol* 89 (2): 364-72, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
76. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 97 (5): 1211-8, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
77. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (14): 1663-9, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
78. Bhatia S: Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr* 16 (1): 9-14, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
79. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, et al.: Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 290 (15): 2008-14, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
80. Tai EW, Ward KC, Bonaventure A, et al.: Survival among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia in the United States, by race and age, 2001 to 2009: Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 123 (Suppl 24): 5178-5189, 2017. [[PUBMED Abstract](#)]
81. Kahn JM, Cole PD, Blonquist TM, et al.: An investigation of toxicities and survival in Hispanic children and adolescents with ALL: Results from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocol 05-001. *Pediatr Blood Cancer* 65 (3): , 2018. [[PUBMED Abstract](#)]
82. Bhatia S, Landier W, Shanguan M, et al.: Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (17): 2094-101, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
83. Bhatia S, Landier W, Hageman L, et al.: 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 124 (15): 2345-53, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
84. Yang JJ, Cheng C, Devidas M, et al.: Ancestry and pharmacogenomics of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 43 (3): 237-41, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
85. Xu H, Cheng C, Devidas M, et al.: ARID5B genetic polymorphisms contribute to racial disparities in the incidence and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 30 (7): 751-7, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
86. Aldhafiri FK, McColl JH, Reilly JJ: Prognostic significance of being overweight and obese at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 36 (3): 234-6, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
87. Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, et al.: Obesity and survival in a cohort of predominantly Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 28 (9): 575-8, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
88. Hijiya N, Panetta JC, Zhou Y, et al.: Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 108 (13): 3997-4002, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
89. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al.: Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 25 (15): 2063-9, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
90. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AM, et al.: Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity (Silver Spring)* 19 (9): 1908-11, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]

91. Orgel E, Sposto R, Malvar J, et al.: Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 32 (13): 1331-7, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
92. Orgel E, Tucci J, Alhushki W, et al.: Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 124 (26): 3932-8, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
93. Eissa HM, Zhou Y, Panetta JC, et al.: The effect of body mass index at diagnosis on clinical outcome in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 7 (2): e531, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)
94. den Hoed MA, Pluijm SM, de Groot-Kruseman HA, et al.: The negative impact of being underweight and weight loss on survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 100 (1): 62-9, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
95. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th rev. ed. International Agency for Research on Cancer, 2017.
96. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127 (20): 2391-405, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
97. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al.: Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 17 (4): 700-6, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
98. Möricke A, Ratei R, Ludwig WD, et al.: Prognostic factors in CD10 negative precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia in children: data from three consecutive trials ALL-BFM 86, 90, and 95. [Abstract] *Blood* 104 (11): A-1957, 540a, 2004.
99. Hunger SP: Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 87 (4): 1211-24, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
100. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, et al.: Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 16 (2): 527-35, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
101. Koehler M, Behm FG, Shuster J, et al.: Transitional pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood is associated with favorable prognostic clinical features and an excellent outcome: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 7 (12): 2064-8, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
102. Wagener R, López C, Kleinheinz K, et al.: IG-MYC+ neoplasms with precursor B-cell phenotype are molecularly distinct from Burkitt lymphomas. *Blood* 132 (21): 2280-2285, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
103. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al.: Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. *J Clin Oncol* 36 (29): 2926-2934, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
104. Slack JL, Arthur DC, Lawrence D, et al.: Secondary cytogenetic changes in acute promyelocytic leukemia--prognostic importance in patients treated with chemotherapy alone and association with the intron 3 breakpoint of the PML gene: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 15 (5): 1786-95, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
105. Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, et al.: Mediastinal mass in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: significance and therapy response. *Med Pediatr Oncol* 39 (6): 558-65, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)

106. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al.: Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 10 (2): 147-56, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
107. Ma M, Wang X, Tang J, et al.: Early T-cell precursor leukemia: a subtype of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Med* 6 (4): 416-20, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
108. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, et al.: Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 156 (3): 358-65, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
109. Patrick K, Wade R, Goulden N, et al.: Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br J Haematol* 166 (3): 421-4, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
110. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al.: Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 38 (28): 3282-3293, 2020. [[PUBMED Abstract](#)]
111. Wood BL, Winter SS, Dunsmore KP, et al.: T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) shows excellent outcome, lack of significance of the early thymic precursor (ETP) immunophenotype, and validation of the prognostic value of end-induction minimal residual disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) study AALL0434. [Abstract] *Blood* 124 (21): A-1, 2014. [Also available online](#). Last accessed June 04, 2021.
112. Pui CH, Rubnitz JE, Hancock ML, et al.: Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 16 (12): 3768-73, 1998. [[PUBMED Abstract](#)]
113. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, et al.: Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 90 (1): 28-35, 1997. [[PUBMED Abstract](#)]
114. Corrente F, Bellesi S, Metafuni E, et al.: Role of flow-cytometric immunophenotyping in prediction of BCR/ABL1 gene rearrangement in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 94 (3): 468-476, 2018. [[PUBMED Abstract](#)]
115. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, et al.: ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype. *Haematologica* 102 (1): 118-129, 2017. [[PUBMED Abstract](#)]
116. Qian M, Zhang H, Kham SK, et al.: Whole-transcriptome sequencing identifies a distinct subtype of acute lymphoblastic leukemia with predominant genomic abnormalities of EP300 and CREBBP. *Genome Res* 27 (2): 185-195, 2017. [[PUBMED Abstract](#)]
117. Relling MV, Dervieux T: Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 1 (2): 99-108, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
118. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, et al.: Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352 (9142): 1731-8, 1998. [[PUBMED Abstract](#)]
119. Wood B, Wu D, Crossley B, et al.: Measurable residual disease detection by high-throughput sequencing improves risk stratification for pediatric B-ALL. *Blood* 131 (12): 1350-1359, 2018. [[PUBMED Abstract](#)]
120. Zhou J, Goldwasser MA, Li A, et al.: Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood* 110 (5): 1607-11, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]

121. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al.: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 111 (12): 5477-85, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
122. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al.: Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 126 (8): 964-71, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
123. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al.: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115 (16): 3206-14, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
124. O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, et al.: Genotype-Specific Minimal Residual Disease Interpretation Improves Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 36 (1): 34-43, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
125. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, 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* 27 (31): 5168-74, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
126. Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, et al.: Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 16 (4): 465-74, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
127. Rau RE, Dai Y, Devidas M, et al.: 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. *Pediatr Blood Cancer* 68 (4): e28929, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
128. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al.: Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 118 (8): 2077-84, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
129. Bartram J, Wade R, Vora A, et al.: Excellent outcome of minimal residual disease-defined low-risk patients is sustained with more than 10 years follow-up: results of UK paediatric acute lymphoblastic leukaemia trials 1997-2003. *Arch Dis Child* 101 (5): 449-54, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
130. Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al.: Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15 (8): 809-18, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
131. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al.: Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 34 (22): 2591-601, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
132. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al.: Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 80 (9): 1717-26, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
133. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al.: Assessment of end induction minimal residual disease (MRD) in childhood B precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) to eliminate the need for day 14 marrow examination: A Children's Oncology Group study. [Abstract] *J Clin Oncol* 31 (Suppl 15): A-10001, 2013. [Also available online](#). Last accessed June 04, 2021.
134. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of

- 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111 (9): 4477-89, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
135. Griffin TC, Shuster JJ, Buchanan GR, et al.: Slow disappearance of peripheral blood blasts is an adverse prognostic factor in childhood T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 14 (5): 792-5, 2000. [[PUBMED Abstract](#)]
136. Volejnikova J, Mejstrikova E, Valova T, et al.: Minimal residual disease in peripheral blood at day 15 identifies a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with superior prognosis. *Haematologica* 96 (12): 1815-21, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
137. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al.: Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 366 (15): 1371-81, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
138. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, et al.: Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 127 (17): 2101-12, 2016. [[PUBMED Abstract](#)]
139. O'Connor D, Moorman AV, Wade R, et al.: Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 35 (6): 660-667, 2017. [[PUBMED Abstract](#)]
140. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, et al.: Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 85 (6): 1395-404, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
141. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al.: Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 26 (9): 1496-503, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
142. Schwab C, Ryan SL, Chilton L, et al.: EBF1-PDGFRB fusion in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): genetic profile and clinical implications. *Blood* 127 (18): 2214-8, 2016. [[PUBMED Abstract](#)]
143. den Boer ML, Cario G, Moorman AV, et al.: Outcomes of paediatric patients with B-cell acute lymphocytic leukaemia with ABL-class fusion in the pre-tyrosine-kinase inhibitor era: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol* 8 (1): e55-e66, 2021. [[PUBMED Abstract](#)]
144. Gupta S, Devidas M, Loh ML, et al.: Flow-cytometric vs. -morphologic assessment of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group (COG). *Leukemia* 32 (6): 1370-1379, 2018. [[PUBMED Abstract](#)]
145. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al.: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 109 (3): 896-904, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
146. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 10 (10): 957-66, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
147. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al.: Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 104 (12): 3527-34, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
148. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al.: Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 366 (9486): 635-42, 2005 Aug 20-26. [[PUBMED Abstract](#)]
149. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, et al.: Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell

acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 24 (36): 5742-9, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)

150. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al.: Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol* 25 (1): 16-24, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)

5. Огляд варіантів лікування ГЛЛ у дитячому віці

1. Hijiya N, Liu W, Sandlund JT, et al.: Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* 19 (8): 1399-403, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)

2. Sirvent N, Suciú S, Bertrand Y, et al.: Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. *Pediatr Blood Cancer* 49 (3): 344-8, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)

6. Особливі міркування щодо лікування дітей, хворих на рак.

1. American Academy of Pediatrics: Standards for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 134 (2): 410-4, 2014. [Also available online](#). Last accessed June 7, 2022.

2. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al.: Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer* 101 (7): 1677-84, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)

3. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, et al.: Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* 131 (1): 50-8, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)

4. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al.: Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol* 31 (9): 1202-10, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)

5. Lund B, Åsberg A, Heyman M, et al.: Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 56 (4): 551-9, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)

6. Alvarez EM, Malogolowkin M, Li Q, et al.: Decreased Early Mortality in Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at Specialized Cancer Centers in California. *J Oncol Pract* 15 (4): e316-e327, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)

7. Лікування вперше діагностованого ГЛЛ у дітей

1. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24 (2): 265-84, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)

2. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al.: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24 (2): 371-82, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)

3. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al.: Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 24 (2): 320-34, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al.: Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 26 (9): 1496-503, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al.: Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 24 (2): 355-70, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al.: Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 101 (10): 3809-17, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al.: Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 129 (6): 734-45, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Larsen EC, Devidas M, Chen S, et al.: Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol* 34 (20): 2380-8, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, et al.: Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 127 (17): 2101-12, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. McNeer JL, Nachman JB: The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br J Haematol* 149 (5): 638-52, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, et al.: Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (7): 1351-3, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Rizzari C, Citterio M, Zucchetti M, et al.: A pharmacological study on pegylated asparaginase used in front-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 91 (1): 24-31, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al.: Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 (16): 1677-90, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, et al.: Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol* 11 (9): 1780-6, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al.: A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 99 (6): 1986-94, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
16. Tram Henriksen L, Gottschalk Højfeldt S, Schmiegelow K, et al.: Prolonged first-line PEG-asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol-Pharmacokinetics and antibody formation. *Pediatr Blood Cancer* 64 (12): , 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. Schore RJ, Devidas M, Bleyer A, et al.: Plasma asparaginase activity and asparagine depletion in acute lymphoblastic leukemia patients treated with pegaspargase on Children's Oncology Group AALL07P4. *Leuk Lymphoma* 60 (7): 1740-1748, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)

18. Jeha S, Pei D, Choi J, et al.: Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J Clin Oncol* 37 (35): 3377-3391, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
19. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, et al.: Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 38 (7): 715-724, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)
20. Gupta S, Wang C, Raetz EA, et al.: Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 38 (17): 1897-1905, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)
21. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al.: Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 101 (3): 279-85, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
22. Bleyer A, Asselin BL, Koontz SE, et al.: Clinical application of asparaginase activity levels following treatment with pegaspargase. *Pediatr Blood Cancer* 62 (6): 1102-5, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
23. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, et al.: A prospective study on drug monitoring of PEG-asparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 123 (13): 2026-33, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
24. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al.: Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol* 31 (9): 1202-10, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
25. Gottschalk Højfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, et al.: Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 137 (17): 2373-2382, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
26. Li RJ, Jin R, Liu C, et al.: FDA Approval Summary: Calaspargase Pegol-mknl For Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Young Adults. *Clin Cancer Res* 26 (2): 328-331, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)
27. Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol Escherichia coli L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. *J Clin Oncol* 32 (34): 3874-82, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
28. Vrooman LM, Blonquist TM, Supko JG, et al.: Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: results of DFCI 11-001. [Abstract] *J Clin Oncol* 37 (Suppl 15): A-10006, 2019. [Also available online](#). Last accessed June 13, 2022.
29. Salzer WL, Asselin B, Supko JG, et al.: Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 122 (4): 507-14, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
30. Vrooman LM, Kirov II, Dreyer ZE, et al.: Activity and Toxicity of Intravenous Erwinia Asparaginase Following Allergy to E. coli-Derived Asparaginase in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 63 (2): 228-33, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
31. Escherich G, Zimmermann M, Janka-Schaub G, et al.: Doxorubicin or daunorubicin given upfront in a therapeutic window are equally effective in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. A randomized comparison in trial CoALL 07-03. *Pediatr Blood Cancer* 60 (2): 254-7, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)

32. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 104 (9): 2690-6, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
33. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95 (11): 3310-22, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
34. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al.: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 109 (3): 896-904, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
35. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, et al.: Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia* 23 (7): 1264-9, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
36. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al.: Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 366 (9486): 635-42, 2005 Aug 20-26. [\[PUBMED Abstract\]](#)
37. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, et al.: Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 85 (6): 1395-404, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
38. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al.: Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 366 (15): 1371-81, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
39. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al.: Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 80 (9): 1717-26, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
40. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al.: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 111 (12): 5477-85, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
41. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al.: Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 126 (8): 964-71, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
42. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, et al.: Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352 (9142): 1731-8, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
43. Zhou J, Goldwasser MA, Li A, et al.: Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood* 110 (5): 1607-11, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
44. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al.: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115 (16): 3206-14, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
45. Wood B, Wu D, Crossley B, et al.: Measurable residual disease detection by high-throughput sequencing improves risk stratification for pediatric B-ALL. *Blood* 131 (12): 1350-1359, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
46. Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al.: Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15 (8): 809-18, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)

47. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al.: Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 100 (1): 52-8, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
48. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, 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* 27 (31): 5168-74, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
49. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al.: Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 118 (8): 2077-84, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
50. Karsa M, Dalla Pozza L, Venn NC, et al.: Improving the identification of high risk precursor B acute lymphoblastic leukemia patients with earlier quantification of minimal residual disease. *PLoS One* 8 (10): e76455, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
51. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al.: Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 338 (23): 1663-71, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
52. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al.: Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111 (5): 2548-55, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
53. Pui CH, Campana D, Pei D, et al.: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 (26): 2730-41, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
54. Veerman AJ, Hählen K, Kamps WA, et al.: High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 14 (3): 911-8, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
55. Chauvenet AR, Martin PL, Devidas M, et al.: Antimetabolite therapy for lesser-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood: a report from Children's Oncology Group Study P9201. *Blood* 110 (4): 1105-11, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
56. Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N, et al.: Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukaemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2648 patients diagnosed between 1981 and 1996. *Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) Acta Paediatr* 87 (11): 1151-61, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
57. Mattano LA, Devidas M, Maloney KW, et al.: Favorable Trisomies and ETV6-RUNX1 Predict Cure in Low-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol* 39 (14): 1540-1552, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
58. Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, et al.: Intensification with intermediate-dose intravenous methotrexate is effective therapy for children with lower-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 18 (6): 1285-94, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
59. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 10 (10): 957-66, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
60. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 97 (5): 1211-8, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
61. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, et al.: Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23 (28): 7161-7, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)

62. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al.: Use of peripheral blood instead of bone marrow to monitor residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 100 (7): 2399-402, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
63. Stow P, Key L, Chen X, et al.: Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (23): 4657-63, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
64. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al.: Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 24 (2): 285-97, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
65. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al.: Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Hamatol Bluttransfus* 33: 439-50, 1990. [\[PUBMED Abstract\]](#)
66. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, et al.: Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol* 21 (9): 1790-7, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
67. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111 (9): 4477-89, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
68. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, et al.: Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 118 (2): 243-51, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
69. Maloney KW, Devidas M, Wang C, et al.: Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol* 38 (6): 602-612, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)
70. Vora A, Goulden N, Wade R, et al.: Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14 (3): 199-209, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
71. Schrappe M, Bleckmann K, Zimmermann M, et al.: 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). *J Clin Oncol* 36 (3): 244-253, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
72. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, et al.: Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 92 (2): 411-5, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
73. Mattano LA, Sather HN, Trigg ME, et al.: Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 18 (18): 3262-72, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
74. Aricò M, Valsecchi MG, Conter V, et al.: Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood* 100 (2): 420-6, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
75. Steinherz PG, Seibel NL, Sather H, et al.: Treatment of higher risk acute lymphoblastic leukemia in young people (CCG-1961), long-term follow-up: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia* 33 (9): 2144-2154, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
76. Mattano LA, Devidas M, Nachman JB, et al.: Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol* 13 (9): 906-15, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
77. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al.: Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term

- follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 11 (10): 950-61, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
78. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, et al.: Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol* 26 (7): 1106-11, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
79. Asselin BL, Devidas M, Chen L, et al.: Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol* 34 (8): 854-62, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
80. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al.: Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 109 (3): 926-35, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
81. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, et al.: Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 24 (36): 5742-9, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
82. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al.: Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol* 25 (1): 16-24, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
83. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al.: Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 34 (22): 2591-601, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
84. Conter V, Valsecchi MG, Parasole R, et al.: Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood* 123 (10): 1470-8, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
85. Ifversen M, Turkiewicz D, Marquart HV, et al.: Low burden of minimal residual disease prior to transplantation in children with very high risk acute lymphoblastic leukaemia: The NOPHO ALL2008 experience. *Br J Haematol* 184 (6): 982-993, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
86. Pui CH, Rebora P, Schrappe M, et al.: Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *J Clin Oncol* 37 (10): 770-779, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
87. McNeer JL, Devidas M, Dai Y, et al.: Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Does Not Improve the Poor Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 37 (10): 780-789, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
88. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, et al.: Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (17): 2094-101, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
89. Bhatia S, Landier W, Hageman L, et al.: 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 124 (15): 2345-53, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
90. Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, et al.: Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). J Pediatr Hematol Oncol* 19 (2): 102-9, 1997 Mar-Apr. [\[PUBMED Abstract\]](#)

91. Clemmensen KK, Christensen RH, Shabaneh DN, et al.: The circadian schedule for childhood acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy does not influence event-free survival in the NOPHO ALL92 protocol. *Pediatr Blood Cancer* 61 (4): 653-8, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
92. Landier W, Hageman L, Chen Y, et al.: Mercaptopurine Ingestion Habits, Red Cell Thioguanine Nucleotide Levels, and Relapse Risk in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Study AALL03N1. *J Clin Oncol* 35 (15): 1730-1736, 2017. [[PUBMED Abstract](#)]
93. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al.: Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 91 (23): 2001-8, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
94. Andersen JB, Szumlanski C, Weinshilboum RM, et al.: Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency. *Acta Paediatr* 87 (1): 108-11, 1998. [[PUBMED Abstract](#)]
95. Yang JJ, Landier W, Yang W, et al.: Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 33 (11): 1235-42, 2015. [[PUBMED Abstract](#)]
96. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, et al.: NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 48 (4): 367-73, 2016. [[PUBMED Abstract](#)]
97. Zhou H, Li L, Yang P, et al.: Optimal predictor for 6-mercaptopurine intolerance in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: NUDT15, TPMT, or ITPA genetic variants? *BMC Cancer* 18 (1): 516, 2018. [[PUBMED Abstract](#)]
98. Escherich G, Richards S, Stork LC, et al.: Meta-analysis of randomised trials comparing thiopurines in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 25 (6): 953-9, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
99. Broxson EH, Dole M, Wong R, et al.: Portal hypertension develops in a subset of children with standard risk acute lymphoblastic leukemia treated with oral 6-thioguanine during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer* 44 (3): 226-31, 2005. [[PUBMED Abstract](#)]
100. De Bruyne R, Portmann B, Samyn M, et al.: Chronic liver disease related to 6-thioguanine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Hepatol* 44 (2): 407-10, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
101. Vora A, Mitchell CD, Lennard L, et al.: Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet* 368 (9544): 1339-48, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
102. Jacobs SS, Stork LC, Bostrom BC, et al.: Substitution of oral and intravenous thioguanine for mercaptopurine in a treatment regimen for children with standard risk acute lymphoblastic leukemia: a collaborative Children's Oncology Group/National Cancer Institute pilot trial (CCG-1942). *Pediatr Blood Cancer* 49 (3): 250-5, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
103. Stork LC, Matloub Y, Broxson E, et al.: Oral 6-mercaptopurine versus oral 6-thioguanine and veno-occlusive disease in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: report of the Children's Oncology Group CCG-1952 clinical trial. *Blood* 115 (14): 2740-8, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
104. Angiolillo AL, Schore RJ, Kairalla JA, et al.: Excellent Outcomes With Reduced Frequency of Vincristine and Dexamethasone Pulses in Standard-Risk B-Lymphoblastic Leukemia: Results From Children's Oncology Group AALL0932. *J Clin Oncol* 39 (13): 1437-1447, 2021. [[PUBMED Abstract](#)]
105. Felice MS, Rossi JG, Gallego MS, et al.: No advantage of a rotational continuation phase in acute lymphoblastic leukemia in childhood treated with a BFM back-bone therapy. *Pediatr Blood Cancer* 57 (1): 47-55, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]

106. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al.: Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297 (11): 1207-15, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
107. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al.: Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 325 (24): 1682-7, 1991. [\[PUBMED Abstract\]](#)
108. Bleyer WA, Sather HN, Nickerson HJ, et al.: Monthly pulses of vincristine and prednisone prevent bone marrow and testicular relapse in low-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report of the CCG-161 study by the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 9 (6): 1012-21, 1991. [\[PUBMED Abstract\]](#)
109. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. Childhood ALL Collaborative Group. *Lancet* 347 (9018): 1783-8, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
110. Eden TO, Pieters R, Richards S, et al.: Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5,659 children. *Br J Haematol* 149 (5): 722-33, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
111. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, et al.: Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet* 369 (9556): 123-31, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
112. De Moerloose B, Suci S, Bertrand Y, et al.: Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951. *Blood* 116 (1): 36-44, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
113. Yang W, Cai J, Shen S, et al.: Pulse therapy with vincristine and dexamethasone for childhood acute lymphoblastic leukaemia (CCCG-ALL-2015): an open-label, multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 22 (9): 1322-1332, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
114. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, et al.: Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 19 (12): 3066-72, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
115. Warris LT, van den Heuvel-Eibrink MM, Aarsen FK, et al.: Hydrocortisone as an Intervention for Dexamethasone-Induced Adverse Effects in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 34 (19): 2287-93, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
116. Bhatia S, Landier W, Hageman L, et al.: Systemic Exposure to Thiopurines and Risk of Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *JAMA Oncol* 1 (3): 287-95, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
117. Landier W, Chen Y, Hageman L, et al.: Comparison of self-report and electronic monitoring of 6MP intake in childhood ALL: a Children's Oncology Group study. *Blood* 129 (14): 1919-1926, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)

8. ЦНС-спрямована терапія для дітей з ГЛЛ

1. Richards S, Pui CH, Gayon P, et al.: Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 60 (2): 185-95, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
2. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al.: Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 329 (s): 314-9, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)

3. Burger B, Zimmermann M, Mann G, et al.: Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 21 (2): 184-8, 2003. [PUBMED Abstract]
3. Pullen J, Boyett J, Shuster J, et al.: Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 11 (5): 839-49, 1993. [PUBMED Abstract]
4. Thyss A, Suci S, Bertrand Y, et al.: Systemic effect of intrathecal methotrexate during the initial phase of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Children's Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 15 (5): 1824-30, 1997. [PUBMED Abstract]
5. Rizzari C, Lanvers-Kaminsky C, Valsecchi MG, et al.: Asparagine levels in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia treated with pegylated-asparaginase in the induction phase of the AIEOP-BFM ALL 2009 study. *Haematologica* 104 (9): 1812-1821, 2019. [PUBMED Abstract]
6. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al.: Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 101 (10): 3809-17, 2003. [PUBMED Abstract]
7. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, et al.: Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 118 (2): 243-51, 2011. [PUBMED Abstract]
8. Asselin BL, Devidas M, Wang C, et al.: Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood* 118 (4): 874-83, 2011. [PUBMED Abstract]
9. Pui CH, Howard SC: Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 9 (3): 257-68, 2008. [PUBMED Abstract]
10. Pui CH, Campana D, Pei D, et al.: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 (26): 2730-41, 2009. [PUBMED Abstract]
11. Veerman AQ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 10 (10): 957-66, 2009. [PUBMED Abstract]
12. Vora A, Andreano A, Pui CH, et al.: Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol* 34 (9): 919-26, 2016. [PUBMED Abstract]
13. Pui CH, Sandlund QT, Pei D, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 104 (9): 2690-6, 2004. [PUBMED Abstract]
14. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al.: Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol* 11 (3): 520-6, 1993. [PUBMED Abstract]
15. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al.: Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster-based intensive chemotherapy. The Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. *J Clin Oncol* 13 (10): 2497-502, 1995. [PUBMED Abstract]

16. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111 (9): 4477-89, 2008. [PUBMED Abstract]
17. Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al.: CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol* 21 (9): 1798-809, 2003. [PUBMED Abstract]
18. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al.: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 109 (3): 896-904, 2007. [PUBMED Abstract]
19. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al.: Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 108 (4): 1165-73, 2006. [PUBMED Abstract]
20. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al.: Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 129 (6): 734-45, 2005. [PUBMED Abstract]
21. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al.: Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol* 31 (9): 1202-10, 2013. [PUBMED Abstract]
22. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, et al.: Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 27 (35): 5986-92, 2009. [PUBMED Abstract]
23. Salzer WL, Burke MQ, Devidas M, et al.: Impact of Intrathecal Triple Therapy Versus Intrathecal Methotrexate on Disease-Free Survival for High-Risk B-Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131. *J Clin Oncol* 38 (23): 2628-2638, 2020. [PUBMED Abstract]
24. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German- Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95 (11): 3310-22, 2000. [PUBMED Abstract]
25. Sirvent N, Suci S, Rialland X, et al.: Prognostic significance of the initial cerebro-spinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation: results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. *EurJ Cancer* 47 (2): 239-47, 2011. [PUBMED Abstract]
26. Piette C, Suci S, Bertrand Y, et al.: Long-term outcome evaluation of medium/high risk acute lymphoblastic leukaemia children treated with or without cranial radiotherapy in the EORTC 58832 randomized study. *BrJ Haematol* 189 (2): 351-362, 2020. [PUBMED Abstract]
27. Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, et al.: Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16 (5): 1712-22, 1998. [PUBMED Abstract]
28. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al.: Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 32 (9): 949-59, 2014. [PUBMED Abstract]

29. Relling MV, Pui CH, Sandlund QT, et al.: Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 356 (9226): 285-90, 2000. [PUBMED Abstract]
30. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al.: Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297 (11): 1207-15, 2007. [PUBMED Abstract]
31. Waber DP, Turek J, Catania L, et al.: Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol* 25 (31): 4914-21, 2007. [PUBMED Abstract]
32. Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, et al.: Neuropsychological outcome in chemotherapy-only-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 26 (18): 3025-30, 2008. [PUBMED Abstract]
33. Espy KA, Moore IM, Kaufmann PM, et al.: Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *J Pediatr Psychol* 26 (1): 1-9, 2001 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]
34. Copeland DR, Moore BD, Francis DQ, et al.: Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *J Clin Oncol* 14 (10): 2826-35, 1996. [PUBMED Abstract]
35. von der Weid N, Mosimann I, Hirt A, et al.: Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *Eur J Cancer* 39 (3): 359-65, 2003. [PUBMED Abstract]
36. Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, et al.: Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol* 22 (3): 206-13, 2000 May-Jun. [PUBMED Abstract]
37. Jun. [PUBMED Abstract]
38. Krull KR, Brinkman TM, Li C, et al.: Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 31 (35): 4407-15, 2013. [PUBMED Abstract]
39. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, et al.: A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 114 (9): 1746-52, 2009. [PUBMED Abstract]
40. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC, et al.: Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 105 (12): 899-907, 2013. [PUBMED Abstract]
41. Waber DP, Silverman LB, Catania L, et al.: Outcomes of a randomized trial of hyperfractionated cranial radiation therapy for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia: therapeutic efficacy and neurotoxicity. *J Clin Oncol* 22 (13): 2701-7, 2004. [PUBMED Abstract]
42. JacoIa LM, Krull KR, Pui CH, et al.: Longitudinal Assessment of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on a Contemporary Chemotherapy Protocol. *J Clin Oncol* 34 (11): 1239-47, 2016. [PUBMED Abstract]

9. Постіндукційна терапія для окремих підгруп ГЛЛ

1. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (14): 1663-9, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)

2. Burns MA, Place AE, Stevenson KE, et al.: Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. *Pediatr Blood Cancer* 68 (1): e28719, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
3. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al.: Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. *J Clin Oncol* 36 (29): 2926-2934, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. LeClerc JM, Billett AL, Gelber RD, et al.: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber ALL Consortium Protocol 87-01. *J Clin Oncol* 20 (1): 237-46, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Asselin BL, Devidas M, Wang C, et al.: Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood* 118 (4): 874-83, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al.: Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 24 (2): 320-34, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Asselin BL, Devidas M, Chen L, et al.: Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol* 34 (8): 854-62, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, et al.: Late Mortality After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 33 (24): 2639-45, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Seibel NL, Asselin BL, Nachman JB, et al.: Treatment of high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): comparison of recent experience of the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG). [Abstract] *Blood* 104 (11): A-681, 2004.
10. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al.: Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111 (5): 2548-55, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, et al.: Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($\geq 200 \times 10^9 /l$) with T cell acute lymphoblastic leukaemia but not B cell disease: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 168 (4): 533-46, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Matloub Y, Stork L, Asselin B, et al.: Outcome of Children with Standard-Risk T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia--Comparison among Different Treatment Strategies. *Pediatr Blood Cancer* 63 (2): 255-61, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al.: Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23 (15): 3376-82, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Kurtzberg J, Ernst TJ, Keating MJ, et al.: Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 23 (15): 3396-403, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al.: Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0434. *Pediatr Blood Cancer* 62 (7): 1176-83, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)

16. Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al.: Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30 (22): 2753-9, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al.: Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 38 (28): 3282-3293, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)
18. Silverman LB: Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatr Blood Cancer* 49 (7 Suppl): 1070-3, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
19. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al.: Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 108 (2): 441-51, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
20. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, 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* 370 (9583): 240-50, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
21. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, et al.: Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer* 62 (3): 419-26, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
22. Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, et al.: A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood* 136 (16): 1813-1823, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)
23. van der Linden MH, Valsecchi MG, De Lorenzo P, et al.: Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood* 114 (18): 3764-8, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
24. Tomizawa D, Koh K, Sato T, 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* 21 (11): 2258-63, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
25. Brown PA, Kairalla JA, Hilden JM, et al.: FLT3 inhibitor lestaurtinib plus chemotherapy for newly diagnosed KMT2A-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group trial AALL0631. *Leukemia* 35 (5): 1279-1290, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
26. Van der Velden VH, Corral L, Valsecchi MG, et al.: Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 23 (6): 1073-9, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
27. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, 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* 37 (25): 2246-2256, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
28. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, et al.: Decreased induction morbidity and mortality following modification to induction therapy in infants with acute lymphoblastic leukemia enrolled on AALL0631: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 62 (3): 414-8, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
29. Stutterheim J, van der Sluis IM, de Lorenzo P, et al.: Clinical Implications of Minimal Residual Disease Detection in Infants With KMT2A-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on the Interfant-06 Protocol. *J Clin Oncol* 39 (6): 652-662, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
30. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al.: Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 104 (12): 3527-34, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
31. Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, et al.: Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL

- gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 29 (2): 214-22, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
32. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al.: Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 116 (15): 2644-50, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
33. Kato M, Hasegawa D, Koh K, et al.: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol* 168 (4): 564-70, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
34. Nachman J: Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 130 (2): 166-73, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
35. Pui CH, Pei D, Campana D, et al.: Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (4): 386-91, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
36. Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al.: Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 27 (31): 5189-94, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
37. Pichler H, Reismüller B, Steiner M, et al.: The inferior prognosis of adolescents with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is caused by a higher rate of treatment-related mortality and not an increased relapse rate--a population-based analysis of 25 years of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group. *Br J Haematol* 161 (4): 556-65, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
38. Burke MJ, Gossai N, Wagner JE, et al.: Survival differences between adolescents/young adults and children with B precursor acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 (1): 138-42, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
39. Bhatia S, Landier W, Shanguan M, et al.: Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (17): 2094-101, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
40. Stock W, La M, Sanford B, et al.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 112 (5): 1646-54, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
41. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al.: Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 47 (6): 748-56, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
42. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al.: Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 25 (7): 813-9, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
43. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al.: Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 48 (3): 254-61, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
44. Ram R, Wolach O, Vidal L, et al.: Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 87 (5): 472-8, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)

45. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al.: Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21 (5): 774-80, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
46. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al.: Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 27 (6): 911-8, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
47. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al.: Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 29 (3): 526-34, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
48. Advani AS, Larsen E, Laumann K, et al.: Comparison of CALGB 10403 (Alliance) and COG AALL0232 toxicity results in young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 5 (2): 504-512, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
49. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al.: Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 26 (11): 1843-9, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
50. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al.: A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 133 (14): 1548-1559, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
51. Wieduwilt MJ, Stock W, Advani A, et al.: Superior survival with pediatric-style chemotherapy compared to myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in older adolescents and young adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis from CALGB 10403 and the CIBMTR. *Leukemia* 35 (7): 2076-2085, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
52. Gupta S, Pole JD, Baxter NN, et al.: The effect of adopting pediatric protocols in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in pediatric vs adult centers: An IMPACT Cohort study. *Cancer Med* 8 (5): 2095-2103, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
53. Testi AM, Valsecchi MG, Conter V, et al.: Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. [Abstract] *Blood* 104: A-1954, 2004.
54. de Bont JM, van der Holt B, Dekker AW, et al.: [Adolescents with acute lymphatic leukaemia achieve significantly better results when treated following Dutch paediatric oncology protocols than with adult protocols]. *Ned Tijdschr Geneesk* 149 (8): 400-6, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
55. Hallböök H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al.: Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 107 (7): 1551-61, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
56. Hough R, Rowntree C, Goulden N, et al.: Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: results from UKALL 2003. *Br J Haematol* 172 (3): 439-51, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
57. Mattano LA, Devidas M, Nachman JB, et al.: Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol* 13 (9): 906-15, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
58. Mogensen SS, Harila-Saari A, Mäkitie O, et al.: Comparing osteonecrosis clinical phenotype, timing, and risk factors in children and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 65 (10): e27300, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)

59. Larsen EC, Devidas M, Chen S, et al.: Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol* 34 (20): 2380-8, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
60. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, et al.: Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 342 (14): 998-1006, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
61. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al.: Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 28 (31): 4755-61, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
62. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al.: Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 104 (9): 2655-60, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
63. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al.: A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 100 (6): 1965-71, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
64. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al.: Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 103 (12): 4396-407, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
65. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al.: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 24 (3): 460-6, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
66. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al.: Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 27 (31): 5175-81, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
67. Burke MJ, Trotz B, Luo X, et al.: Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant* 43 (2): 107-13, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
68. Lee S, Kim YJ, Min CK, et al.: The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 105 (9): 3449-57, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
69. de Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, et al.: Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 109 (4): 1408-13, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
70. Rives S, Estella J, Gómez P, et al.: Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *Br J Haematol* 154 (5): 600-11, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
71. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al.: Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 28 (7): 1467-71, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
72. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol* 13 (9): 936-45, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)

73. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al.: Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 112 (4): 1005-12, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
74. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al.: Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 31 (19): 2460-8, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
75. Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, et al.: Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 120 (10): 1514-9, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
76. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al.: Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 36 (22): 2306-2314, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
77. Biondi A, Cario G, De Lorenzo P, et al.: Long-term follow up of pediatric Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia treated with the EsPhALL2004 study: high white blood cell count at diagnosis is the strongest prognostic factor. *Haematologica* 104 (1): e13-e16, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
78. Biondi A, Gandemer V, De Lorenzo P, et al.: Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol* 5 (12): e641-e652, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
79. Shen S, Chen X, Cai J, et al.: Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6 (3): 358-366, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)

10. Лікування рецидивів ГЛЛ у дітей

1. Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, et al.: Long-term outcome of initially homogeneously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria--a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. *Br J Haematol* 144 (4): 559-70, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
2. Uderzo C, Conter V, Dini G, et al.: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. *Haematologica* 86 (1): 1-7, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
3. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al.: Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 123 (3): 396-405, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. Rivera GK, Zhou Y, Hancock ML, et al.: Bone marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 103 (2): 368-76, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al.: Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 23 (31): 7942-50, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, et al.: Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Med Pediatr Oncol* 25 (5): 372-8, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Wheeler K, Richards S, Bailey C, et al.: Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: the MRC UKALL X experience. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 101 (1): 94-103, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)

8. Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, et al.: Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 88 (5): 1166-74, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Rivera GK, Hudson MM, Liu Q, et al.: Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 88 (3): 831-7, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. Bühner C, Hartmann R, Fengler R, et al.: Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. Berlin-Frankfurt-Münster Relapse Study Group. *J Clin Oncol* 14 (10): 2812-7, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Roy A, Cargill A, Love S, et al.: Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 130 (1): 67-75, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Rizzari C, Valsecchi MG, Aricò M, et al.: Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 89 (4): 427-34, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al.: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 22 (12): 2142-50, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al.: How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 120 (14): 2807-16, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Malempati S, Gaynon PS, Sather H, et al.: Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. *J Clin Oncol* 25 (36): 5800-7, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
16. Masurekar AN, Parker CA, Shanyinde M, et al.: Outcome of central nervous system relapses in childhood acute lymphoblastic leukaemia--prospective open cohort analyses of the ALLR3 trial. *PLoS One* 9 (10): e108107, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. Parker C, Krishnan S, Hamadeh L, et al.: Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial. *Lancet Haematol* 6 (4): e204-e216, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
18. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al.: Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 24 (19): 3142-9, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
19. Rubnitz JE, Hijiya N, Zhou Y, et al.: Lack of benefit of early detection of relapse after completion of therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 44 (2): 138-41, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
20. Freyer DR, Devidas M, La M, et al.: Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 117 (11): 3010-5, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
21. Eckert C, Groeneveld-Krentz S, Kirschner-Schwabe R, et al.: Improving Stratification for Children With Late Bone Marrow B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Relapses With Refined Response Classification and Integration of Genetics. *J Clin Oncol* 37 (36): 3493-3506, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
22. Meyr F, Escherich G, Mann G, et al.: Outcomes of treatment for relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome. *Br J Haematol* 162 (1): 98-106, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
23. Hitzler JK, He W, Doyle J, et al.: Outcome of transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 61 (6): 1126-8, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)

24. Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al.: Reinduction platform for children with first marrow relapse in acute lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 26 (24): 3971-8, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
25. von Stackelberg A, Völzke E, Köhl JS, et al.: Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 47 (1): 90-7, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
26. Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijjiya N, et al.: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia* 18 (3): 499-504, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
27. Sramkova L, Muzikova K, Fronkova E, et al.: Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 48 (1): 93-100, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
28. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, et al.: Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer* 49 (6): 1346-55, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
29. Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al.: Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 22 (12): 2193-200, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
30. Lew G, Chen Y, Lu X, et al.: Outcomes after late bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433. *Haematologica* 106 (1): 46-55, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
31. Ma X, Edmonson M, Yergeau D, et al.: Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 6: 6604, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
32. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, et al.: CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 471 (7337): 235-9, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
33. Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al.: Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45 (3): 290-4, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
34. Tzoneva G, Perez-Garcia A, Carpenter Z, et al.: Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nat Med* 19 (3): 368-71, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
35. Hof J, Krentz S, van Schewick C, et al.: Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (23): 3185-93, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
36. Krentz S, Hof J, Mendioroz A, et al.: Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 27 (2): 295-304, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
37. Irving J, Matheson E, Minto L, et al.: Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood* 124 (23): 3420-30, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
38. Gandemer V, Chevret S, Petit A, et al.: Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol. *Haematologica* 97 (11): 1743-50, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
39. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al.: Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-

- course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 28 (14): 2339-47, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
40. Parker C, Waters R, Leighton C, et al.: Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet* 376 (9757): 2009-17, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
41. von Stackelberg A, Hartmann R, Bühner C, et al.: High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 111 (5): 2573-80, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
42. Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, et al.: Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 147 (3): 371-8, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
43. Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al.: Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma* 53 (9): 1693-8, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
44. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al.: Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 118 (23): 6043-9, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
45. Bertaina A, Vinti L, Strocchio L, et al.: The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 176 (4): 629-636, 2017. [[PUBMED Abstract](#)]
46. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al.: Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood* 120 (2): 285-90, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
47. Horton TM, Whitlock JA, Lu X, et al.: Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 186 (2): 274-285, 2019. [[PUBMED Abstract](#)]
48. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al.: Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23 (15): 3376-82, 2005. [[PUBMED Abstract](#)]
49. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, et al.: Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br J Haematol* 150 (3): 345-51, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
50. Sun W, Malvar J, Sposto R, et al.: Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 32 (11): 2316-2325, 2018. [[PUBMED Abstract](#)]
51. Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, et al.: Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* 107 (12): 4961-7, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
52. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, et al.: Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 331 (19): 1253-8, 1994. [[PUBMED Abstract](#)]
53. Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, et al.: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 13 (2): 352-8, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
54. Harrison G, Richards S, Lawson S, et al.: Comparison of allogeneic transplant versus chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in the MRC UKALL R1

- trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Ann Oncol* 11 (8): 999-1006, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
55. Bunin N, Carston M, Wall D, et al.: Unrelated marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood* 99 (9): 3151-7, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
56. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, et al.: Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 101 (10): 3835-9, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
57. Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, et al.: Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol* 24 (36): 5750-62, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
58. Thomson B, Park JR, Felgenhauer J, et al.: Toxicity and efficacy of intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after first bone marrow or extramedullary relapse. *Pediatr Blood Cancer* 43 (5): 571-9, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
59. Hahn T, Wall D, Camitta B, et al.: The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 11 (11): 823-61, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
60. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al.: 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. *JAMA* 325 (9): 843-854, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
61. Brown PA, Ji L, Xu X, et al.: 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. *JAMA* 325 (9): 833-842, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
62. Borgmann A, Baumgarten E, Schmid H, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission: a conceivable alternative? *Bone Marrow Transplant* 20 (11): 939-44, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
63. Schroeder H, Gustafsson G, Saarinen-Pihkala UM, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant* 23 (6): 555-60, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
64. van den Berg H, de Groot-Kruseman HA, Damen-Korbijn CM, et al.: Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a report based on the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) relapse all 98 protocol. *Pediatr Blood Cancer* 57 (2): 210-6, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
65. Beck JC, Cao Q, Trotz B, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia and early or late BM relapse. *Bone Marrow Transplant* 46 (7): 950-5, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
66. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al.: Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 31 (21): 2736-42, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
67. Aubert L, Petit A, Bertrand Y, et al.: Therapeutic approach and outcome of children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors: An SFCE retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 69 (2): e29441, 2022. [\[PUBMED Abstract\]](#)
68. Burke MJ, Verneris MR, Le Rademacher J, et al.: Transplant Outcomes for Children with T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Second Remission: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (12): 2154-9, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)

69. Gaynon PS: Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol* 131 (5): 579-87, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
70. Woolfrey AE, Anasetti C, Storer B, et al.: Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood* 99 (6): 2002-8, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
71. Afify Z, Hunt L, Green A, et al.: Factors affecting the outcome of stem cell transplantation from unrelated donors for childhood acute lymphoblastic leukemia in third remission. *Bone Marrow Transplant* 35 (11): 1041-7, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
72. Gassas A, Ishaqi MK, Afzal S, et al.: Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia in third complete remission: a vital role for graft-versus-host-disease/ graft-versus-leukaemia effect in survival. *Br J Haematol* 140 (1): 86-9, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
73. Nemecek ER, Ellis K, He W, et al.: Outcome of myeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in third remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 17 (12): 1833-40, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
74. Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, et al.: Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant* 47 (10): 1307-11, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
75. Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, et al.: Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 33 (4): 884-892, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
76. Pulsipher MA: Are CAR T cells better than antibody or HCT therapy in B-ALL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018 (1): 16-24, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
77. Contreras CF, Higham CS, Behnert A, et al.: Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 68 (1): e28718, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
78. Locatelli F, Maschan A, Boissel N, et al.: Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab in a real-world setting: Results from the NEUF study. *Pediatr Blood Cancer* 69 (4): e29562, 2022. [\[PUBMED Abstract\]](#)
79. O'Brien MM, Ji L, Shah NN, et al.: Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. *J Clin Oncol* 40 (9): 956-967, 2022. [\[PUBMED Abstract\]](#)
80. Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P, et al.: Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: update of the 2005 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 18 (4): 505-22, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
81. Qayed M, Ahn KW, Kitko CL, et al.: A validated pediatric disease risk index for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 137 (7): 983-993, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
82. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, et al.: Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 18 (2): 340-7, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
83. Bunin N, Aplenc R, Kamani N, et al.: Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 32 (6): 543-8, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
84. Bader P, Salzmann-Manrique E, Balduzzi A, et al.: More precisely defining risk peri-HCT in pediatric ALL: pre- vs post-MRD measures, serial positivity, and risk modeling. *Blood Adv* 3 (21): 3393-3405, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)

85. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al.: Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol* 39 (4): 295-307, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
86. Gassas A, Sung L, Saunders EF, et al.: Comparative outcome of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia following cyclophosphamide and total body irradiation or VP16 and total body irradiation conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 38 (11): 739-43, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
87. Tracey J, Zhang MJ, Thiel E, et al.: Transplantation conditioning regimens and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 (2): 255-9, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
88. Bakr M, Rasheed W, Mohamed SY, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adolescent and adult patients with high-risk T cell acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 18 (12): 1897-904, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
89. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al.: A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 12 (4): 438-53, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
90. Esiashvili N, Lu X, Ulin K, et al.: Higher Reported Lung Dose Received During Total Body Irradiation for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Is Associated With Inferior Survival: A Report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104 (3): 513-521, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
91. Duval M, Klein JP, He W, et al.: Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 28 (23): 3730-8, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
92. Shen Z, Gu X, Mao W, et al.: Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 18 (1): 755, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
93. Balduzzi A, Di Maio L, Silvestri D, et al.: Minimal residual disease before and after transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: is there any room for intervention? *Br J Haematol* 164 (3): 396-408, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
94. Goulden N, Bader P, Van Der Velden V, et al.: Minimal residual disease prior to stem cell transplant for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 122 (1): 24-9, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
95. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al.: Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 27 (3): 377-84, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
96. Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al.: Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 120 (2): 468-72, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
97. Ruggeri A, Michel G, Dalle JH, et al.: Impact of pretransplant minimal residual disease after cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: an Eurocord, PDWP-EBMT analysis. *Leukemia* 26 (12): 2455-61, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
98. Bachanova V, Burke MJ, Yohe S, et al.: Unrelated cord blood transplantation in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia: effect of minimal residual disease on relapse and survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 18 (6): 963-8, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
99. Sutton R, Shaw PJ, Venn NC, et al.: Persistent MRD before and after allogeneic BMT predicts relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 168 (3): 395-404, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)

100. Sanchez-Garcia J, Serrano J, Serrano-Lopez J, et al.: Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL. *Bone Marrow Transplant* 48 (3): 396-402, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
101. Ifversen M, Turkiewicz D, Marquart HV, et al.: Low burden of minimal residual disease prior to transplantation in children with very high risk acute lymphoblastic leukaemia: The NOPHO ALL2008 experience. *Br J Haematol* 184 (6): 982-993, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
102. Bader P, Kreyenberg H, von Stackelberg A, et al.: Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. *J Clin Oncol* 33 (11): 1275-84, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
103. Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al.: Risk factors and timing of relapse after allogeneic transplantation in pediatric ALL: for whom and when should interventions be tested? *Bone Marrow Transplant* 50 (9): 1173-9, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
104. Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B, et al.: IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients. *Blood* 125 (22): 3501-8, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
105. Liu J, Wang Y, Xu LP, et al.: Monitoring mixed lineage leukemia expression may help identify patients with mixed lineage leukemia--rearranged acute leukemia who are at high risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (7): 929-36, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
106. Locatelli F, Zecca M, Messina C, et al.: Improvement over time in outcome for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission given hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Leukemia* 16 (11): 2228-37, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
107. Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringdén O, et al.: No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *J Clin Oncol* 19 (14): 3406-14, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
108. Muñoz A, Diaz-Heredia C, Diaz MA, et al.: Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second complete remission-similar outcomes after matched related and unrelated donor transplant: a study of the Spanish Working Party for Blood and Marrow Transplantation in Children (Getmon). *Pediatr Hematol Oncol* 25 (4): 245-59, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
109. Jacobsohn DA, Hewlett B, Ranalli M, et al.: Outcomes of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high-risk acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 34 (10): 901-7, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
110. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al.: Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood* 112 (10): 4318-27, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
111. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al.: Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 33 (11): 1265-74, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
112. Smith AR, Baker KS, DeFor TE, et al.: Hematopoietic cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second complete remission: similar outcomes in recipients of unrelated marrow and umbilical cord blood versus marrow from HLA matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (9): 1086-93, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)

113. Zhang MJ, Davies SM, Camitta BM, et al.: Comparison of outcomes after HLA-matched sibling and unrelated donor transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 18 (8): 1204-10, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
114. Gassas A, Sung L, Saunders EF, et al.: Graft-versus-leukemia effect in hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: significantly lower relapse rate in unrelated transplantations. *Bone Marrow Transplant* 40 (10): 951-5, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
115. Harvey J, Green A, Cornish J, et al.: Improved survival in matched unrelated donor transplant for childhood ALL since the introduction of high-resolution matching at HLA class I and II. *Bone Marrow Transplant* 47 (10): 1294-300, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
116. Majhail NS, Chitphakdithai P, Logan B, et al.: Significant improvement in survival after unrelated donor hematopoietic cell transplantation in the recent era. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (1): 142-50, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
117. MacMillan ML, Davies SM, Nelson GO, et al.: Twenty years of unrelated donor bone marrow transplantation for pediatric acute leukemia facilitated by the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (9 Suppl): 16-22, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
118. Davies SM, Wang D, Wang T, et al.: Recent decrease in acute graft-versus-host disease in children with leukemia receiving unrelated donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (3): 360-6, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
119. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al.: Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 369 (9577): 1947-54, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
120. Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, et al.: Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blood Rev* 18 (3): 181-92, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
121. Ruggeri A, Galimard JE, Paina O, et al.: Outcomes of Unmanipulated Haploidentical Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide (PT-Cy) in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Transplant Cell Ther* 27 (5): 424.e1-424.e9, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
122. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al.: Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. *Blood* 130 (5): 677-685, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)
123. Bertaina A, Zecca M, Buldini B, et al.: Unrelated donor vs HLA-haploidentical α/β T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. *Blood* 132 (24): 2594-2607, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
124. Gustafsson Jernberg A, Remberger M, Ringdén O, et al.: Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant* 31 (3): 175-81, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
125. Dini G, Zecca M, Balduzzi A, et al.: No difference in outcome between children and adolescents transplanted for acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood* 118 (25): 6683-90, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
126. Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al.: The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 123 (13): 2017-25, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
127. Yeshurun M, Weisdorf D, Rowe JM, et al.: The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 3 (4): 670-680, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
128. Pulsipher MA, Bader P, Klingebiel T, et al.: Allogeneic transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of peritransplantation minimal residual disease/chimerism monitoring and novel chemotherapeutic, molecular, and immune approaches

- aimed at preventing relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (1 Suppl): 62-71, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
129. Lankester AC, Bierings MB, van Wering ER, et al.: Preemptive alloimmune intervention in high-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia patients guided by minimal residual disease level before stem cell transplantation. *Leukemia* 24 (8): 1462-9, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
130. Horn B, Soni S, Khan S, et al.: Feasibility study of preemptive withdrawal of immunosuppression based on chimerism testing in children undergoing myeloablative allogeneic transplantation for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 43 (6): 469-76, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
131. Pochon C, Oger E, Michel G, et al.: Follow-up of post-transplant minimal residual disease and chimerism in childhood lymphoblastic leukaemia: 90 d to react. *Br J Haematol* 169 (2): 249-61, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
132. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, et al.: Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol* 22 (9): 1696-705, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
133. Gandemer V, Pochon C, Oger E, et al.: Clinical value of pre-transplant minimal residual disease in childhood lymphoblastic leukaemia: the results of the French minimal residual disease-guided protocol. *Br J Haematol* 165 (3): 392-401, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
134. Rubin J, Vettenranta K, Vettenranta J, et al.: Use of intrathecal chemoprophylaxis in children after SCT and the risk of central nervous system relapse. *Bone Marrow Transplant* 46 (3): 372-8, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
135. Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, et al.: The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* 67 (1): 195-9, 1986. [\[PUBMED Abstract\]](#)
136. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, et al.: Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (10): 1100-7, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
137. Ruutu T, Corradini P, Gratwohl A, et al.: Use of intrathecal prophylaxis in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for malignant blood diseases: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 35 (2): 121-4, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
138. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al.: Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378 (5): 439-448, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
139. Mehta J, Powles R, Treleaven J, et al.: Outcome of acute leukemia relapsing after bone marrow transplantation: utility of second transplants and adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplant* 19 (7): 709-19, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
140. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, et al.: Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol* 180 (1): 82-89, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
141. Eapen M, Giralt SA, Horowitz MM, et al.: Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant* 34 (8): 721-7, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
142. Bosi A, Laszlo D, Labopin M, et al.: Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 19 (16): 3675-84, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
143. Willasch AM, Salzmann-Manrique E, Krenn T, et al.: Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. *Bone Marrow Transplant* 52 (2): 201-208, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)

144. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, et al.: Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (8): 1629-1642, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
145. Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, et al.: The second therapeutic trial for children with hematological malignancies who relapsed after their first allogeneic SCT: long-term outcomes. *Pediatr Transplant* 16 (7): 722-8, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
146. Bajwa R, Schechter T, Soni S, et al.: Outcome of children who experience disease relapse following allogeneic hematopoietic SCT for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 48 (5): 661-5, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
147. Schechter T, Avila L, Frangoul H, et al.: Effect of acute graft-versus-host disease on the outcome of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children. *Leuk Lymphoma* 54 (1): 105-9, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
148. Pulsipher MA, Boucher KM, Wall D, et al.: Reduced-intensity allogeneic transplantation in pediatric patients ineligible for myeloablative therapy: results of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study ONC0313. *Blood* 114 (7): 1429-36, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
149. Collins RH, Goldstein S, Giralt S, et al.: Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 26 (5): 511-6, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
150. Levine JE, Barrett AJ, Zhang MJ, et al.: Donor leukocyte infusions to treat hematologic malignancy relapse following allo-SCT in a pediatric population. *Bone Marrow Transplant* 42 (3): 201-5, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
151. Bhadri VA, McGregor MR, Venn NC, et al.: Isolated testicular relapse after allo-SCT in boys with ALL: outcome without second transplant. *Bone Marrow Transplant* 45 (2): 397-9, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
152. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al.: Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 34 (36): 4381-4389, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
153. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al.: Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 119 (15): 2728-36, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
154. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al.: Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 375 (8): 740-53, 2016. [\[PUBMED Abstract\]](#)
155. Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, et al.: Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. *Bone Marrow Transplant* 53 (4): 449-456, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
156. Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, et al.: A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood* 137 (12): 1582-1590, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
157. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al.: Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 368 (16): 1509-18, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
158. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al.: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371 (16): 1507-17, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
159. Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, et al.: Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Crit Care Med* 45 (2): e124-e131, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)
160. Kadauke S, Myers RM, Li Y, et al.: Risk-Adapted Preemptive Tocilizumab to Prevent Severe Cytokine Release Syndrome After CTL019 for Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective Clinical Trial. *J Clin Oncol* 39 (8): 920-930, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)

161. Shalabi H, Wolters PL, Martin S, et al.: Systematic Evaluation of Neurotoxicity in Children and Young Adults Undergoing CD22 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Immunother* 41 (7): 350-358, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
162. Gardner RA, Finney O, Annesley C, et al.: Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 129 (25): 3322-3331, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)
163. Levine JE, Grupp SA, Pulsipher MA, et al.: Pooled safety analysis of tisagenlecleucel in children and young adults with B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Immunother Cancer* 9 (8): , 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
164. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al.: T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 385 (9967): 517-28, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
165. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al.: Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 4 (21): 5414-5424, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)
166. Shah NN, Lee DW, Yates B, et al.: Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. *J Clin Oncol* 39 (15): 1650-1659, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
167. Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA, et al.: Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood* 134 (26): 2361-2368, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)
168. Myers RM, Li Y, Barz Leahy A, et al.: Humanized CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in CAR-Naive and CAR-Exposed Children and Young Adults With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 39 (27): 3044-3055, 2021. [\[PUBMED Abstract\]](#)
169. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, et al.: Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol* 40 (9): 932-944, 2022. [\[PUBMED Abstract\]](#)
170. Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al.: Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report. *J Clin Oncol* 40 (9): 945-955, 2022. [\[PUBMED Abstract\]](#)
171. Pulsipher MA, Han X, Maude SL, et al.: Next-Generation Sequencing of Minimal Residual Disease for Predicting Relapse after Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Cancer Discov* 3 (1): 66-81, 2022. [\[PUBMED Abstract\]](#)
172. Summers C, Wu QV, Annesley C, et al.: Hematopoietic Cell Transplantation after CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Acute Lymphoblastic Lymphoma Remission Confers a Leukemia-Free Survival Advantage. *Transplant Cell Ther* 28 (1): 21-29, 2022. [\[PUBMED Abstract\]](#)
173. Zhang Y, Chen H, Song Y, et al.: Chimeric antigens receptor T cell therapy as a bridge to haematopoietic stem cell transplantation for refractory/ relapsed B-cell acute lymphomalastic leukemia. *Br J Haematol* 189 (1): 146-152, 2020. [\[PUBMED Abstract\]](#)
174. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, et al.: Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of CD19 Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy. *Cancer Discov* 5 (12): 1282-95, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
175. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al.: CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 24 (1): 20-28, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)
176. Pan J, Niu Q, Deng B, et al.: CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 33 (12): 2854-2866, 2019. [\[PUBMED Abstract\]](#)

177. Shah NN, Highfill SL, Shalabi H, et al.: CD4/CD8 T-Cell Selection Affects Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Potency and Toxicity: Updated Results From a Phase I Anti-CD22 CAR T-Cell Trial. *J Clin Oncol* 38 (17): 1938-1950, 2020. [[PUBMED Abstract](#)]
178. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24 (2): 265-84, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
179. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al.: Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 24 (2): 320-34, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
180. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al.: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24 (2): 371-82, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
181. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al.: Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study . *J Clin Oncol* 17 (12): 3745-52, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
182. Domenech C, Mercier M, Plouvier E, et al.: First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Coopral-97 study. *Eur J Cancer* 44 (16): 2461-9, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
183. Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E, et al.: Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of "isolated" and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group. *Blood* 110 (12): 4022-9, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
184. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, et al.: An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 13 (2): 333-8, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
185. Kumar P, Kun LE, Hustu HO, et al.: Survival outcome following isolated central nervous system relapse treated with additional chemotherapy and craniospinal irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (3): 477-83, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
186. Hastings C, Chen Y, Devidas M, et al.: Late isolated central nervous system relapse in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensified systemic therapy and delayed reduced dose cranial radiation: A report from the Children's Oncology Group study AALL02P2. *Pediatr Blood Cancer* 68 (12): e29256, 2021. [[PUBMED Abstract](#)]
187. Yoshihara T, Morimoto A, Kuroda H, et al.: Allogeneic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia after isolated central nervous system relapse: our experiences and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 37 (1): 25-31, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
188. Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia isolated to the central nervous system. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (6): 685-92, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
189. Eapen M, Zhang MJ, Devidas M, et al.: Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 22 (2): 281-6, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
190. Wofford MM, Smith SD, Shuster JJ, et al.: Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10 (4): 624-30, 1992. [[PUBMED Abstract](#)]

191. Trigg ME, Steinherz PG, Chappell R, et al.: Early testicular biopsy in males with acute lymphoblastic leukemia: lack of impact on subsequent event-free survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 22 (1): 27-33, 2000 Jan-Feb. [\[PUBMED Abstract\]](#)
192. van den Berg H, Langeveld NE, Veenhof CH, et al.: Treatment of isolated testicular recurrence of acute lymphoblastic leukemia without radiotherapy. Report from the Dutch Late Effects Study Group. *Cancer* 79 (11): 2257-62, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
193. Barredo JC, Hastings C, Lu X, et al.: Isolated late testicular relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and response-based testicular radiation: A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 65 (5): e26928, 2018. [\[PUBMED Abstract\]](#)