

Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей

М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Мери Алексеевна Шервашидзе shervashidze85@gmail.com

Актуальность. В настоящее время определение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) является стандартным в оценке эффективности терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у взрослых и детей. Но если целесообразность исследования МОБ на этапе индукции сомнений не вызывает, то прогностическое значение МОБ в постиндукционном периоде является предметом научных дискуссий. В ряде исследований было показано, что МОБ-позитивный статус после химиотерапии связан с плохим прогнозом, и повторное появление значимого уровня МОБ во время наблюдения позволяет рано идентифицировать возникающий рецидив и, следовательно, начать терапию при минимальном объеме опухолевой популяции клеток.

Цель исследования — определение прогностического влияния постиндукционного уровня МОБ на показатели общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у детей с В-линейным ОЛЛ, проходивших программное лечение в НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента с впервые установленным диагнозом В-линейный ОЛЛ. Средний возраст больных составлял 5,2 года (от 1 до 16 лет). Программная полихимиотерапия проводилась по протоколу ALL IC-BFM 2009. Оценка МОБ методом проточной цитометрии производилась на 15-й и 33-й дни индукционного курса, а также на 78-й день (начало консолидации) терапии.

Результаты. БСВ и БРВ оказались одинаковыми у больных при МОБ-позитивном статусе на 78-й день лечения — $76,8 \pm 12,3\%$. В случаях МОБ-негативного статуса — $96,2 \pm 2,6\%$ ($p = 0,06$). Детальная оценка МОБ позволила определить в группе высокого риска когорту больных с МОБ-негативным статусом на 78-й день терапии со 100 % ОВ (время наблюдения — 6 лет).

Выводы. Во всех группах риска пациенты с МОБ-негативным статусом характеризовались более высокими показателями выживаемости, что указывает на возможность проведения дополнительной стратификации по группам риска не только на этапе индукции, но и при проведении консолидирующего протокола терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, дети, лечение, группы риска

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):15–22.

Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia

M.A. Shervashidze, T.T. Valiev, N.N. Tupitsyn

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Relevance. Currently, the assessment of the level of minimal residual disease (MRD) is the standard in evaluating the effectiveness of therapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults and children. Although, the necessity to study MRD at the induction therapy is not in doubt, the prognostic value of MRD in the period after induction is the subject for scientific discussion. Several studies suggest that MRD-positive status after induction chemotherapy associated with poor prognosis, and the reappearance of significant level MRD during follow-up allows impending relapse to be identified and to begin appropriate therapy in low leukemic cells level.

Aim — to determine the prognostic value of post-induction MRD on overall (OS), relapse-free (RFS), and event-free (EFS) survival in children with B-precursor ALL who received program treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Materials and methods. The study included 73 pediatric patients with initial B-precursor ALL. The median age of the patients was 5.2 years (from 1 to 16 years). The treatment was according to the ALL IC-BFM 2009 protocol. MRD detected on day 15 and 33 of induction therapy, and day 78 of consolidation beginning. MRD level was determined by flow cytometry method.

Results. EFS and RFS were the same for patients with MRD-positive status on 78 day of treatment $76.8 \pm 12.3\%$ and $96.2 \pm 2.6\%$ for MRD-negative ($p = 0.06$). Detailed assessment of MRD revealed a cohort of high-risk patients with MRD-negative status on 78 day of therapy with 100 % OS (observation time — 6 years).

Conclusion. In all risk groups, patients with negative MRD status showed a better survival result, which indicates the possibility of additional stratification by risk groups not only at the induction, but also during a consolidating treatment protocol.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, children, treatment, risk group

For citation: Shervashidze M.A., Valiev T.T., Tupitsyn N.N. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(2):15–22.

Информация об авторах

М.А. Шервашидзе: научный сотрудник детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.Н. Тупицын: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nntca@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Information about the authors

M.A. Shervashidze: Researcher, Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

N.N. Tupitsyn: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Hematopoiesis Immunology, N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nntca@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Вклад авторов

М.А. Шервашидзе: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, статистическая обработка данных, проведение корреляционного анализа, разработка дизайна статьи, составление резюме

Т.Т. Валиев: научное редактирование статьи, разработка дизайна статьи, написание статьи, концепция статьи, окончательное одобрение статьи

Н.Н. Тупицын: проведение иммунологического исследования костного мозга, оценка МОБ-статуса

Authors' contributions

M.A. Shervashidze: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, statistical processing of data, correlation analysis, design of the article, composing a resume

T.T. Valiev: scientific edition of the article, design of the article, article writing, article conception, the final approval of the article

N.N. Tupitsyn: conducting immunological bone marrow studies, assessment of MRD status

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Современные успехи терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются результатом разработки риск-адаптированной программной полихимиотерапии (ПХТ) и совершенствования сопроводительного лечения. Подобный подход позволяет получить многолетнюю общую выживаемость (ОВ) у 95,5–100 % больных группы стандартного риска, у 88,8 % — среднего и у 54,5–78,2 % высокого риска [1–3]. Одним из основных стратифицирующих критериев на прогностические группы риска является ответ больного на терапию. В современных протоколах лечения, разработанных группой BFM, оценка ответа проводится на 8, 15 и 33-й дни индукции. Для максимально точной оценки ответа на терапию используются высокочувствительные методы проточной цитофлуориметрии и полимеразной цепной реакции в сочетании с цитологической оценкой костного мозга [4, 5].

Определение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) (популяции бластных клеток с аберрантным иммунофенотипом, находящихся за пределами чувствительности светооптического уровня оценки) во время индукции лечения является стандартом современной риск-адаптированной стратегии лечения ОЛЛ у взрослых пациентов и детей. Однако если в необходимости оценки МОБ на этапе индук-

ционного лечения сомнений не возникает, то вопрос оценки остаточной популяции опухолевых клеток на постиндукционном этапе — предмет дискуссии [6–8]. Во многих исследованиях уровень МОБ оценивается как прогностический на всех этапах протокола лечения. В большинстве клинических исследований В-линейных ОЛЛ у детей уровень МОБ используется как инструмент для определения интенсивности постиндукционной терапии [9, 10].

В ряде работ была продемонстрирована корреляция между МОБ-позитивным статусом после индукционной терапии и плохими отдаленными результатами, включая повышенный риск рецидивов и снижение ОВ, бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости [11–13]. Так, при Т-ОЛЛ у больных при сохранении МОБ-позитивного статуса на 42-й день терапии происходит статистически достоверное повышение частоты развития рецидива заболевания в течение последующих 4,5 мес, тогда как у пациентов с МОБ-негативным статусом в течение более чем 20 мес случаи рецидива не отмечались [14]. Группой UKALL 97/99 проводилось комбинированное исследование уровня МОБ в 367 образцах костного мозга детей с ОЛЛ в течение года терапии (конец индукции, начало консолидации, начало интенсификации и начало поддерживающей терапии). Порого-

вым считался уровень МОБ = 0,01 %, значения ниже этого порога оценивались как МОБ-негативные. Уровни МОБ > 0,01 % в конце индукции ($p = 0,207$), консолидации ($p = 0,019$) и на начало интенсификации ($p = 0,0104$) были ассоциированы с рецидивом заболевания. Кроме того, в течение первого года лечения было обнаружено, что пациенты с уровнем МОБ > 0,1 % в начале поддерживающей терапии ($p = 0,001$) также достоверно чаще рецидивируют [15].

Исследование COG показало, что уровень МОБ $\geq 0,01$ % на 12-й неделе лечения (этап консолидации) был связан с плохим ответом: пациенты с МОБ-позитивным статусом имели 5-летнюю БРВ 39 ± 7 % по сравнению с 79 ± 5 % при МОБ-негативном статусе ($p < 0,0001$) [16].

В исследовании испанской группы Pethema protocols были проанализированы 199 образцов костного мозга у детей с Т- и В-линейными ОЛЛ. МОБ-позитивный статус отмечен у 37 % пациентов на постиндукционном этапе лечения и у 20 % после завершения консолидации. Элиминация МОБ была медленнее у больных с Т-ОЛЛ и с В-линейным ОЛЛ группы высокого риска. Частота БСВ у пациентов с МОБ-позитивным статусом составила 79 %. Ни у одного из больных с МОБ-негативным статусом после индукции рецидивов не было [17].

В Пакистане исследователи показали, что несмотря на высокую частоту МОБ-позитивного статуса, значимой корреляции между постиндукционной МОБ и факторами риска не выявлено. Тем не менее уровень МОБ после консолидации существенно зависел от прогностической группы риска, возраста и статуса центральной нервной системы больного [18].

В рамках протокола GRAALL МОБ-негативный статус после индукции II и/или консолидации I (день 71 и неделя 16) коррелировал с показателями выживаемости более достоверно, чем инициальные факторы риска [19].

Современные исследования, посвященные определению прогностического значения МОБ-статуса в постиндукционном периоде терапии ОЛЛ, демонстрируют, что уровень МОБ является контекстно-зависимой переменной с разным прогностическим значением на каждом этапе программной ПХТ. Очень раннее достижение МОБ-негативного статуса ассоциировано с хорошим прогнозом, в то время как длительная персистенция МОБ связана с увеличением риска рецидива ОЛЛ. В настоящее время представляется целесообразным оценивать результаты постиндукционного уровня МОБ в сочетании с известными прогностическими факторами для выявления корреляционных закономерностей и дополнять существующие критерии групп риска [10, 20].

Материалы и методы

С октября 2010 г. по ноябрь 2019 г. в исследование были включены 73 пациента с впервые установленным диагнозом В-линейный ОЛЛ. Средний возраст пациентов составил 5,2 года (от 1 до 16 лет). Мальчи-

ков было 35 (47,9 %), девочек – 38 (52,1 %). Диагноз был установлен с помощью стандартного морфологического, цитохимического, цитогенетического исследований костного мозга и иммунофенотипирования методом проточной цитометрии. Всего за этот период по программе ALL IC-BFM 2009 были пролечены 117 пациентов с В-линейным ОЛЛ. В наше исследование включены больные, которым контроль уровня МОБ осуществлялся на 15-й, 33-й, а также на 78-й день терапии. У остальных 44 больных уровень МОБ оценивался только на этапе индукции на 15-й и 33-й дни.

Включение в исследование больных В-линейным ОЛЛ обусловлено наличием оптимальных иммунологических панелей для определения МОБ именно для В-линейного ОЛЛ. Т-клеточные лейкозы ввиду общей гетерогенности цитогенетической картины представляют большие сложности в адекватной оценке МОБ. Исследование уровня МОБ проводилось в соответствии со стандартизованными 8-цветными диагностическими протоколами европейского консорциума по проточной цитометрии EuroFlow [21]. В качестве основного критерия aberrантности опухолевых В-лимфобластов оценивались антигены CD58 и CD38. Aberrантный иммунофенотип в отношении данного сочетания антигенов характеризовался гиперэкспрессией CD58 (CD58⁺⁺) и слабой экспрессией CD38 или ее отсутствием (CD38low/—). В случае отсутствия aberrантности по данному сочетанию антигенов были оценены дополнительные маркеры aberrантности: CD66c, CD13, CD33, CD9, CD81, CD123. Критерии aberrантности В-лимфобластов для дальнейшего мониторинга МОБ были отобраны для каждого больного на этапе первичной диагностики. Каждый пунктат костного мозга при диагностике МОБ был охарактеризован морфологически и иммунологически. Подсчет миелограммы проводился двумя морфологами (по 250 клеток) на мазках костного мозга, окрашенных по методу Романовского—Гимзе.

Все больные получили индукционный курс терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009. Оценка МОБ проводилась на 15, 33 и 78-й дни лечения. МОБ-статус считался позитивным при выявлении остаточной популяции лейкоэмических клеток в количестве $\geq 0,01$ % среди миелокариоцитов; негативным – при $< 0,01$ %. Диапазон уровней МОБ в МОБ-позитивных образцах был от 0,01 до 42 %.

Стратификация пациентов на прогностические группы риска соответствовала критериями протокола ALL IC-BFM 2009.

Группа стандартного риска:

- менее 1×10^9 /л бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения, а также:
 - возраст от 1 года до 6 лет;
 - первичный лейкоцитоз $< 20 \times 10^9$ /л;
 - уровень МОБ на 15-й день $< 0,1$ % или ответ по костному мозгу M1/M2 на 15-й день;
 - отсутствие ответа по костному мозгу M2/M3 на 33-й день.

Должны быть соблюдены все критерии.

Группа высокого риска:

- группа среднего риска и уровень МОБ $\geq 10\%$ или ответ по костному мозгу М3 на 15-й день;
- группа стандартного риска и уровень МОБ $\geq 10\%$;
- более $1 \times 10^9/\text{л}$ бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения;
- ответ по костному мозгу М2/М3 на 33-й день лечения;
- транслокация $t(9;22)$ (*BCR/ABL*) или $t(4;11)$ (*MLL/AF4*);
- гиподиплоидия < 45 .

Достаточно одного из перечисленных критериев.

Группа среднего риска

Все больные, не вошедшие в группу стандартного или высокого риска.

Цитологические критерии ответа по костному мозгу:

- М1 – $< 5\%$ бластов в костном мозге;
- М2 – количество бластов в костном мозге $\geq 5 - < 25\%$;
- М3 – количество бластов в костном мозге $\geq 25\%$.

Статистическая оценка полученных непараметрических данных проводилась при помощи построения таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера для сравнения групп с малыми выборками. Разница в группах считалась достоверной при $p < 0,05$.

Оценка выживаемости осуществлялась при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости проводилось по методу log-rank. Разница между кривыми считалась достоверной при $p < 0,05$.

БРВ рассчитывалась от момента начала лечения до момента возникновения рецидива, БСВ – от начала лечения до возникновения события независимо от причины (к событиям были отнесены случаи прогрессирования ОЛЛ, смерть в ремиссии, рецидив) и ОВ – от начала лечения до смерти больного.

Результаты

Среди событий, отмеченных в рамках исследования в анализируемой группе из 73 больных, было 5 (6,8 %) случаев рецидива, из которых 1 (1,4 %) – очень ранний, 1 (1,4 %) – ранний и 3 (2,7 %) – поздних. Первично рефрактерное течение было у 1 (1,4 %) пациента с МОБ-положительным статусом и М3-ответом на протяжении всего лечения.

При оценке МОБ-статуса в ходе лечения на контрольных точках индукции и в постиндукционном периоде отмечена выраженная динамика в эрадикации опухолевого клона. Так, если на 15-й день только у 10 (13,7 %) из 73 больных был достигнут МОБ-негативный статус, то к 33-му дню терапии больных с МОБ-негативным статусом было уже 28 (38,4 %), а к 78-му дню – 53 (72,6 %) (рис. 1).

Оценивая корреляцию уровня первичного лейкоцитоза и МОБ-статуса на 78-й день терапии было показано, что достоверной связи между гиперлейко-

цитозом и достижением МОБ-негативного статуса не получено (табл. 1).

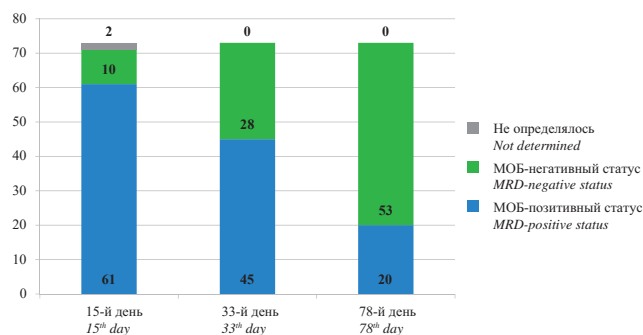


Рис. 1. Распределение больных ОЛЛ по МОБ-статусу на 15, 33 и 78-й дни терапии

Fig. 1. Distribution of ALL patients MRD-status at 15, 33 and 78 days of therapy

Таблица 1. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от инициального лейкоцитоза и МОБ-статуса на 78-й день терапии

Table 1. Distribution of ALL patients, depending on the initial leukocytosis and MRD status on 78 days of therapy

Лейкоцитоз Leukocytosis	МОБ-негативный статус MRD-negative status	МОБ-положительный статус MRD-positive status
$< 20 \times 10^9/\text{л}$	34 (68 %)	16 (32 %)
$\geq 20 \times 10^9/\text{л}$	19 (82,6 %)	4 (17,4 %)

Из 23 пациентов с гиперлейкоцитозом $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ 19 (82,6 %) достигли МОБ-негативного статуса к 78-му дню. У больных с инициальным уровнем лейкоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ в 34 (68 %) случаях получен МОБ-негативный статус. При проведении корреляционного анализа не выявлено корреляции между инициальным лейкоцитозом и уровнем МОБ на 78-й день терапии.

Всем больным на 33-й день терапии проводилась оценка достижения ими цитологической (костномозговой) ремиссии. По результатам анализа 70 (95,8 %) пациентов вышли в ремиссию, а 3 (4,2 %) больных ее не достигли. Из 70 пациентов с цитологической ремиссией МОБ-негативного статуса на 33-й день достигли 28 (40 %) больных, а 42 (60 %) сохраняли МОБ-положительный статус. Все пациенты, не вышедшие в ремиссию на 33-й день, имели МОБ-положительный статус. Из 70 больных, достигших ремиссии на 33-й день, 17 (24,3 %) пациентов сохраняли МОБ-положительный статус, а у 53 (75,7 %) отмечался МОБ-негативный статус на 78-й день терапии.

Гематологической ремиссии не было получено у 3 (4,2 %) больных, все – с МОБ-положительным статусом ($p = 0,01$). Двое больных из этой группы достигли гематологической ремиссии на 78-й день терапии.

При оценке корреляции между цитологическим ответом по костному мозгу и МОБ-статусом на 78-й день терапии оказалось, что большинство пациентов, достигших негативного уровня МОБ (47 (64,4 %)), имели М1-ответ, однако число больных с М2-ответом по МОБ-статусу отличалось несущественно. Единственный пациент с М3-ответом был МОБ-положительным (рис. 2).

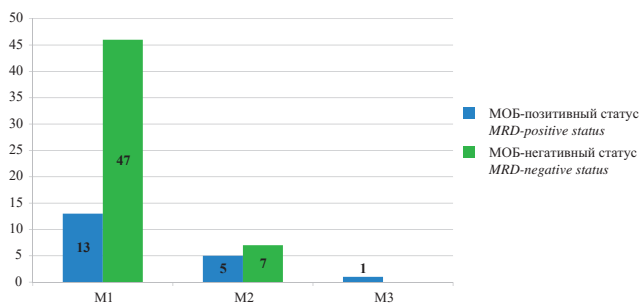


Рис. 2. Распределение больных ОЛЛ по МОБ-статусу и цитологическому ответу по костному мозгу на 78-й день терапии

Fig. 2. Distribution of ALL patients MRD-status and cytological response of bone marrow on day 78 of therapy

У пациентов с M2-ответом по костному мозгу и МОБ-негативным статусом идентифицированные бластные клетки отражали В-линейную регенерацию.

При оценке МОБ-статуса на 78-й день в соответствии с инициальной (до начала терапии) и окончательной (после 33-го дня индукции) группами риска оказалось, что у 5 больных, инициально стратифицированных в группу высокого риска, на 78-й день лечения МОБ-статус был негативным. В группе среднего риска у 11 (23,4 %) пациентов МОБ-статус был позитивным, а у 36 (76,6 %) — негативным. Из инициальной группы стандартного риска в 12 (57,1 %) случаях на 78-й день отмечен МОБ-негативный статус, а 9 (42,9 %) больных сохранили МОБ-позитивный статус (рис. 3).

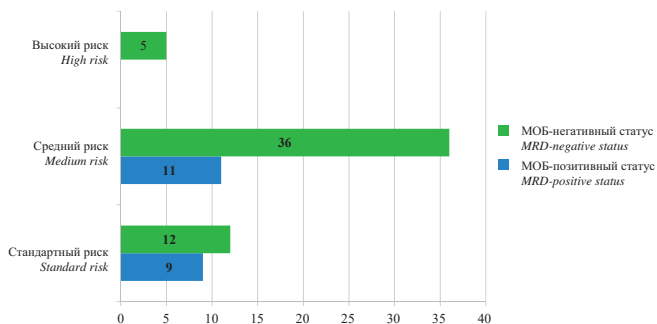


Рис. 3. Распределение больных ОЛЛ по инициальным группам риска и МОБ-статусу на 78-й день терапии ($p = 0,09$)

Fig. 3. Distribution of ALL patients at an initial risk groups and MRD status on 78 day of therapy ($p = 0.09$)

В зависимости от ответа по костному мозгу на 33-й день терапии (с учетом МОБ-статуса и М-ответа) проводилась рестратификация больных на группы риска в соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2009. Для рестратифицированных пациентов разделение по МОБ-статусу на 78-й день выглядело следующим образом: в группу высокого риска вошли 15 больных, среди которых у 10 (66,7 %) на 78-й день МОБ-статус был негативным, а у 5 (33,3 %) — позитивным. Из группы среднего риска у 10 (22,2 %) больных МОБ-статус оказался позитивным, тогда как у большинства пациентов негативным — 35 (77,8 %). Из группы стандартного риска 8 (61,5 %) больных на 78-й день вышли в МОБ-негативный статус, а 5 (38,5 %) сохранили МОБ-позитивный статус (рис. 4).

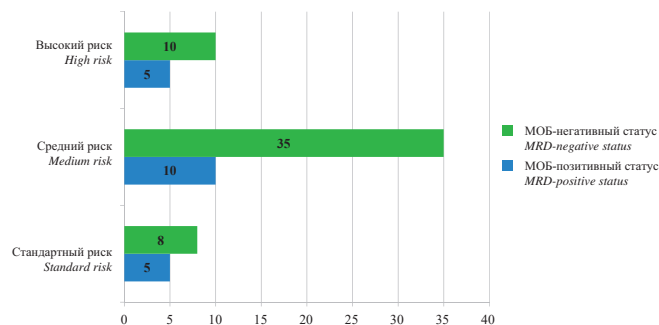


Рис. 4. Распределение больных ОЛЛ по рестратифицированным группам риска и МОБ-статусу на 78-й день терапии ($p = 0,4$)

Fig. 4. Distribution of ALL patients at re-stratification risk groups and MRD status on 78 day of therapy ($p = 0.4$)

Следует отметить, что все больные из группы стандартного риска живы без рецидива независимо от их МОБ-статуса к 78-му дню терапии, что указывает на необходимость комплексной оценки прогностических факторов для данной группы пациентов. Обращает на себя внимание, что у больных из группы высокого риска с МОБ-негативным статусом на 78-й день сохраняется ремиссия и по окончании всей программной терапии. Следовательно, МОБ-статус для группы высокого риска является одним из важнейших факторов прогноза.

При анализе ОВ всей группы больных ($n = 117$), которым проводилась терапия по протоколу ALL IC-BFM 2009 (независимо от контрольных точек оценки МОБ), 5-летняя БСВ составила $80 \pm 2,8$ %, 5-летняя БРВ — $85,3 \pm 2,7$ %, ОВ — $87 \pm 2,3$ %. Показатели БСВ и БРВ в группе больных стандартного риска, которым проводилась оценка МОБ на 78-й день терапии, независимо от МОБ-статуса составили 100 %. Для группы среднего риска 5-летняя БСВ и БРВ у больных с МОБ-позитивным статусом к 78-му дню терапии были $62,5 \pm 15,2$ %, у пациентов с МОБ-негативным статусом — $94,2 \pm 4,0$ %. Среди больных группы высокого риска 5-летняя БСВ для МОБ-позитивного статуса составила $53,3 \pm 24,8$ %, БРВ — $66,7 \pm 27,2$ %, тогда как у пациентов с МОБ-негативным статусом БСВ и БРВ — 100 %; $p < 0,05$ (рис. 5–8).

Анализируя показатели ОВ, было установлено, что 5-летняя ОВ, независимо от МОБ-статуса (позитивного или негативного) на 78-й день терапии, для больных группы стандартного риска составила 100 %. Среди пациентов группы среднего риска 5-летняя ОВ при МОБ-позитивном статусе оказалась 100 %, а при МОБ-негативном — $93,7 \pm 4,3$ %. В группе высокого риска 5-летняя ОВ для больных с МОБ-позитивным статусом была $80 \pm 17,9$ %, для МОБ-негативного статуса — 100 %; $p = 0,7$ (рис. 9, 10).

При оценке показателей выживаемости всех больных ОЛЛ, включенных в исследование, независимо от прогностической группы риска, а только с учетом МОБ-статуса на 78-й день терапии, 5-летняя ОВ для пациентов с МОБ-позитивным статусом составила $94,7 \pm 5,1$ %, с МОБ-негативным — $95,8 \pm 2,9$ %

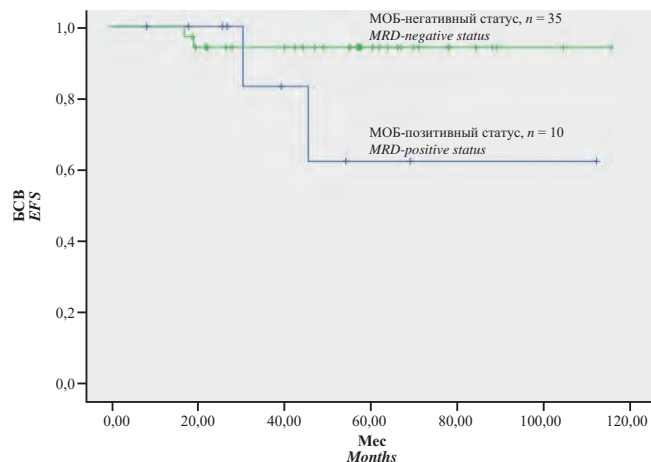


Рис. 5. БСВ больных ОЛЛ группы среднего риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 5. EFS of patients with ALL of the medium risk group depending on the level of MRDs on day 78 of therapy

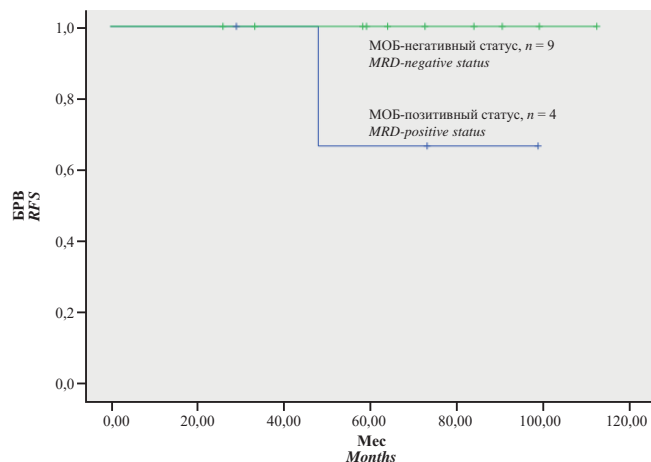


Рис. 8. БРВ больных ОЛЛ группы высокого риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 8. RFS of patients with ALL of the group high risk depending on the level of MRD on day 78 of therapy

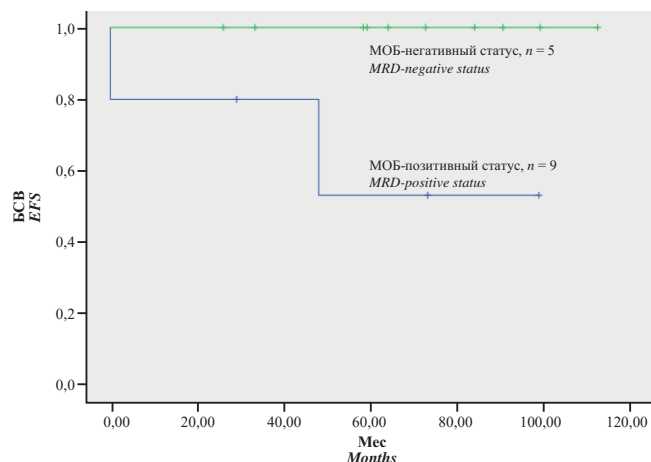


Рис. 6. БСВ больных ОЛЛ группы высокого риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 6. EFS of patients with ALL of the group high risk depending on the level of MRD on day 78 of therapy

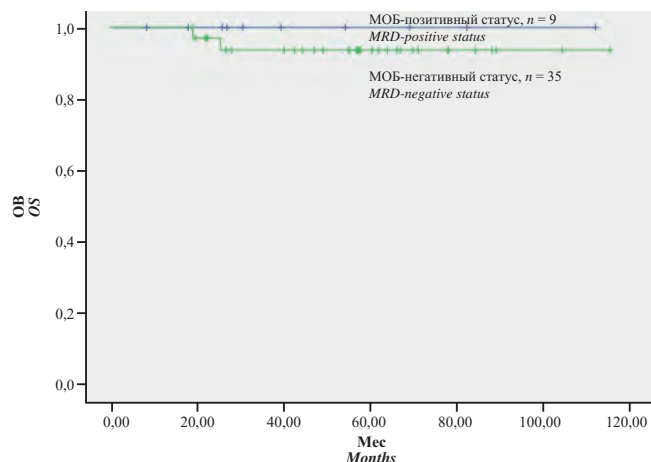


Рис. 9. ОВ больных ОЛЛ группы среднего риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 9. OS of patients with ALL of the medium risk group depending on the level of MRD on day 78 of therapy

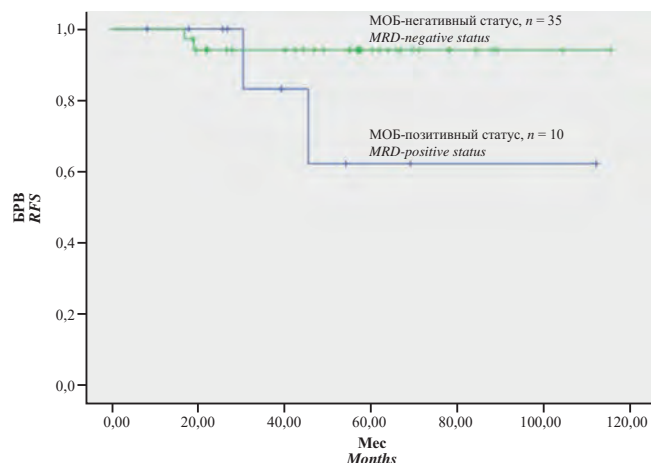


Рис. 7. БРВ больных ОЛЛ группы среднего риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 7. RFS of patients with ALL of the medium risk group depending on the level of MRD on day 78 of therapy

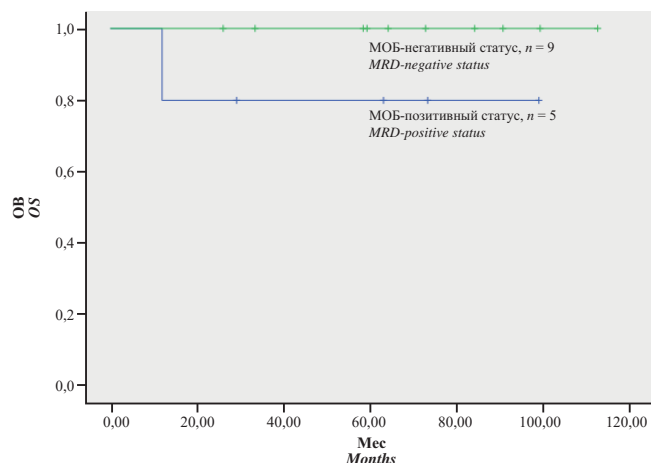


Рис. 10. ОВ больных ОЛЛ группы высокого риска в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 10. OS of patients with ALL of the of the group high risk depending on the level of MRD on day 78 of therapy

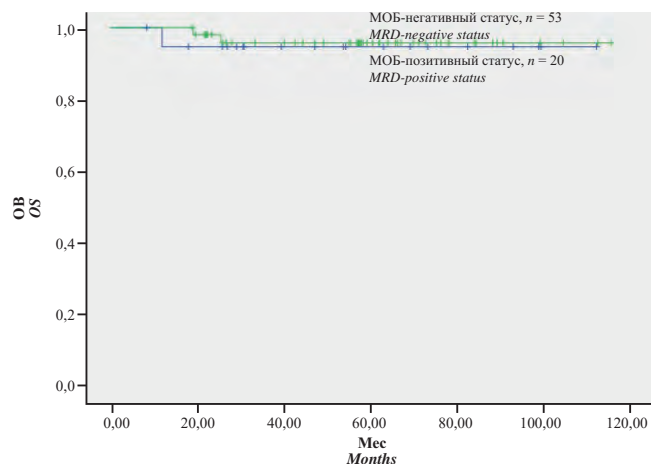


Рис. 11. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 11. OS of patients with ALL depending on the level of MRD on 78 days of therapy

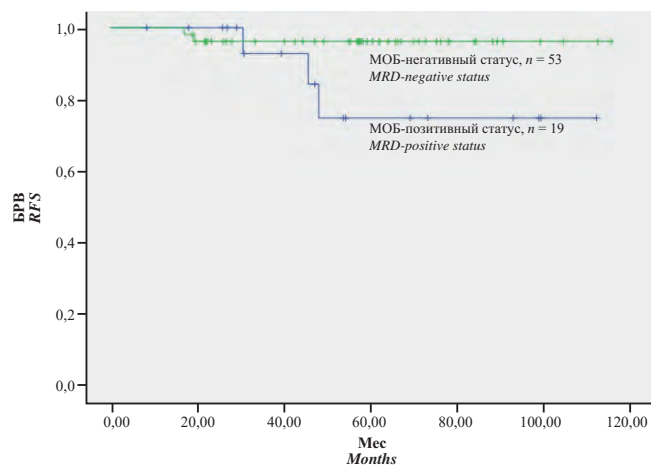


Рис. 12. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 12. RFS of patients with ALL depending on the level of MRD on 78 days of therapy

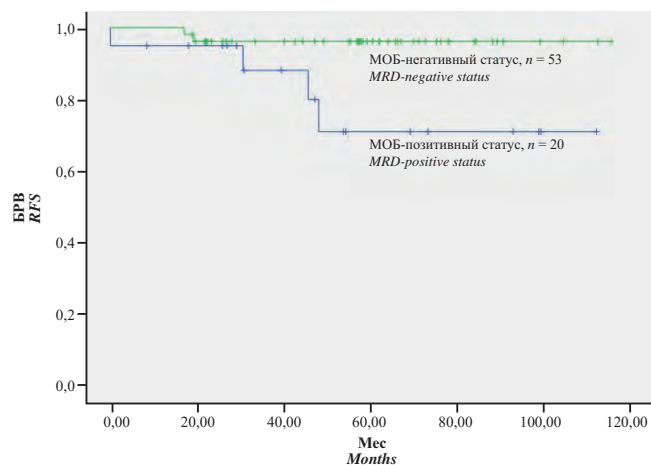


Рис. 13. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от уровня МОБ на 78-й день терапии

Fig. 13. EFS of patients with ALL depending on the level of MRD on 78 days of therapy

($p = 0,7$). БРВ при МОБ-положительном статусе – $76,8 \pm 12,3 \%$, при МОБ-негативном – $96,2 \pm 2,6 \%$ ($p = 0,06$). БСВ при сохранении МОБ-положительного статуса на 78-й день терапии составила $71,3 \pm 12,6 \%$, МОБ-негативного – $96,2 \pm 2,6 \%$ ($p = 0,17$) (рис. 11–13).

Обсуждение

Высокие результаты лечения ОЛЛ у детей обусловлены дифференцированной программой противоопухолевой терапией и совершенствованием программ сопроводительного лечения. Современные протоколы лечения стратифицируют больных на прогностические группы риска, основу которых составляют такие критерии, как возраст больного, инициальный лейкоцитоз и цитогенетические aberrации опухолевых клеток. Помимо инициальных факторов риска крайне важным является ответ ОЛЛ на индукционный этап лечения, в связи с чем дополнительная стратификация проводится с учетом ответа на 8, 15 и 33-й дни терапии. Анализ цитологического ответа по костному мозгу и исследование МОБ на постиндукционном этапе лечения явились предметом настоящего исследования, в ходе проведения которого было показано, что определение МОБ на этапе консолидации позволяет выявить в группе пациентов высокого риска когорту больных с МОБ-негативным статусом с показателем ОВ 100 %. Следовательно, это та группа пациентов, где проведение рестратификации и интенсивной ПХТ действительно улучшили прогноз заболевания. Показатели БСВ и БРВ во всех группах риска имели тенденцию к повышению у пациентов с МОБ-негативным статусом к 78-му дню терапии. Так, 5-летняя БРВ при МОБ-положительном статусе составила $76,8 \pm 12,3 \%$, тогда как при МОБ-негативном – $96,2 \pm 2,6 \%$ ($p = 0,06$). Для получения статистически значимых результатов планируется продолжение исследования и дополнительный набор пациентов.

Заключение

У больных ОЛЛ с МОБ-положительным статусом к 78-му дню лечения, возможно, следует проводить дополнительную рестратификацию на прогностические группы риска и интенсифицировать последующее лечение. А в той группе пациентов, где дальнейшее повышение доз химиопрепаратов невозможно, интенсификацию осуществить за счет включения таргетных препаратов (например, блинатумомаба).

Выявленное прогностическое значение МОБ-статуса в постиндукционном периоде терапии открывает дальнейшие перспективы для рестратификации больных и более раннего выявления возможного рецидива ОЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maloney K.W., Devidas M., Wang C., Mattano L.A., Friedmann A.M., Buckley P., Borowitz M.J., Carroll A.J., Gastier-Foster J.M., Heerema N.A., Kadan-Lottick N., Loh M.L., Matloub Y.H., Marshall D.T., Stork L.C., Raetz E.A., Wood B., Hunger S.P., Carroll W.L., Winick N.J. Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol* 2020;38(6):602–12. doi: 10.1200/JCO.19.01086.
- Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Тупицын Н.Н., Серебрякова И.Н. Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей. Современная онкология 2019;21(4):22–6. doi: 10.26442/18151434.2019.4.190745.
- Shervashidze M.A., Valiev T.T., Batmanova N.A., Tupitsyn N.N., Serebryakova I.N. Modern immunological criteria for a stratification of risk groups for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;21(4):22–6. (In Russ.).
- Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., Валиев Т.Т., Курдюков Б.В., Батманова Н.А., Менткевич Г.Л. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8. doi: 10.15690/onco.v3i4.1635. [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., Valiev T.T., Kurdjukov B.V., Batmanova N.A., Mentkevich G.L. Treatment Results of All IC-BFM 2002 Protocol in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2016;3(4):302–8. (In Russ.).]
- Kerst G., Kreyenberg H., Roth C., Well C., Dietz K., Coustan-Smith E., Campana D., Koscielniak E., Niemeyer C., Schlegel P.G., Müller I., Niethammer D., Bader P. Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR. *Br J Haematol* 2005;128(6):774–82. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05401.x.
- Campana D., Pui C.H. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;129(14):1913–8. doi: 10.1182/blood-2016-12-725804.
- Berry D.A., Zhou S., Higley H., Mukundan L., Fu S., Reaman G.H., Wood B.L., Kelloff G.J., Jessup J.M., Radich J.P. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(7):e170580. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0580.
- Stock W., Estrov Z. Studies of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(6):1289–305, viii–ix. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70187-8.
- van Dongen J.J., van der Velden V.H., Brüggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015;125(26):3996–4009. doi: 10.1182/blood-2015-03-580027.
- Brüggemann M., Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):13–21. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.13.
- Campana D., Pui C.H. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;129(14):1913–8. doi: 10.1182/blood-2016-12-725804.
- Gökbuget N., Kneba M., Raff T., Trautmann H., Bartram C.R., Arnold R., Fietkau R., Freund M., Ganser A., Ludwig W.D., Maschmeyer G., Rieder H., Schwartz S., Serve H., Thiel E., Brüggemann M., Hoelzer D.; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120(9):1868–76. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713.
- Ravandi F., Jorgensen J.L., O'Brien S.M., Jabbour E., Thomas D.A., Borthakur G., Garriss R., Huang X., Garcia-Manero G., Burger J.A., Ferrajoli A., Wierda W., Kadia T., Jain N., Wang S.A., Konoplev S., Kebriaei P., Champlin R.E., McCue D., Estrov Z., Kantarjian H.M. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016;172(3):392–400. doi: 10.1111/bjh.13834.
- Schmiegelow K., Forestier E., Hellebostad M., Heyman M., Kristinsson J., Söderhäll S., Taskinen M.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24(2):345–54. doi: 10.1038/leu.2009.251.
- Kandeel E., Madney Y., Amin R., Kamel A. Role of Minimal Residual Disease in the Clinical Course of T cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Patients. *J Leuk* 2019;7:256. doi: 10.35248/2329-6917.19.07.256.
- Ryan J., Quinn F., Meunier A., Boublikova L., Crampe M., Tewari P., O'Marceigh A., Stallings R., Neat M., O'Meara A., Breatnach F., McCann S., Browne P., Smith O., Lawler M. Minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia patients at multiple time-points reveals high levels of concordance between molecular and immunophenotypic approaches. *Br J Haematol* 2009;144(1):107–15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07429.x.
- Borowitz M.J., Wood B.L., Devidas M., Loh M.L., Raetz E.A., Salzer W.L., Nachman J.B., Carroll A.J., Heerema N.A., Gastier-Foster J.M., Willman C.L., Dai Y., Winick N.J., Hunger S.P., Carroll W.L., Larsen E. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015;126(8):964–71. doi: 10.1182/blood-2015-03-633685.
- Bastida Vilá P., Palacio García C., Solsona Riera M., Ortega Aramburu J. J., Sánchez de Toledo Codina J. [Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: a new concept of complete remission]. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(5):390–5. doi: 10.1157/13080401.
- Meraj F., Jabbar N., Nadeem K., Taimoor M., Mansoor N. Minimal residual disease in childhood B Lymphoblastic Leukemia and its correlation with other risk factors. *Pak J Med Sci* 2020;36(1):S20–6. doi: 10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1721.
- Beldjord K., Chevret S., Asnafi V., Huguet F., Boulland M.L., Leguay T., Thomas X., Cayuela J.M., Grardel N., Chalandon Y., Boissel N., Schaefer B., Delabesse E., Cavé H., Chevallier P., Buzyn A., Fest T., Reman O., Vernant J.P., Lhéritier V.; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(24):3739–49. doi: 10.1182/blood-2014-01-547695.
- Pieters R., de Groot-Kruseman H., Van der Velden V., Fiocco M., van den Berg H., de Bont E., Egeler R.M., Hoogerbrugge P., Kaspers G., van der Schoot E., de Haas V., van Dongen J. 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* 2016;34(22):2591–601. doi: 10.1200/JCO.2015.64.6364.
- Безнос О.А., Гривцова Л.Ю., Попа А.В., Шервашидзе М.А., Серебрякова И.Н., Баранова О.Ю., Османов Е.А., Тупицын Н.Н. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов EuroFlow. Клиническая онкогематология 2017;10(2):158–68. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-158-168. [Beznos O.A., Grivtsova L.Yu., Popa A.V., Shervashidze M.A., Serebryakova I.N., Baranova O.Yu., Osmanov E.A., Tupitsyn N.N. Evaluation of Minimal Residual Disease in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Using EuroFlow Approaches. = *Clinical Oncohematology* 2017;10(2):158–68. (In Russ.).]