

Минимальная остаточная болезнь при В-линейном остром лимфобластном лейкозе: клиническое значение на постиндукционном этапе лечения

М. А. Шервашидзе¹, Т. Т. Валиев^{1,2}, А. Д. Палладина¹, К. И. Киргизов¹, Н. Н. Тупицын¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Оценка уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) при остром лимфобластном лейкозе стала неотъемлемой частью комплексного определения эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Нет сомнений в необходимости определения МОБ на этапе индукции ремиссии и перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, тогда как прогностическое значение МОБ на постиндукционном этапе лечения продолжает активно изучаться.

Цель исследования. Оценить прогностическое значение МОБ на постиндукционном этапе лечения при ОЛЛ у детей.

Материалы и методы. С октября 2010 по сентябрь 2022 года в исследование включены 142 пациента детского возраста с впервые установленным диагнозом «В-линейный ОЛЛ». Лечение проводилось по протоколу ALL-IC BFM 2009.

Результаты. Шестилетняя общая выживаемость (ОВ) для пациентов с МОБ-положительным статусом на постиндукционном этапе лечения (78-й день) составила $90,8 \pm 4,0\%$, с МОБ-негативным – $91,1 \pm 3,9\%$ ($p = 0,8$). БРВ при МОБ-положительном статусе – $67,4 \pm 11,6\%$, МОБ-негативном – $88,9 \pm 4,3\%$ ($p = 0,03$). БСВ при сохранении МОБ-положительного статуса на 78-й день терапии составила $67,4 \pm 11,6\%$, МОБ-негативного – $87,5 \pm 4,5\%$ ($p = 0,06$).

Заключение. Показатели МОБ на этапе индукции ремиссии являются важным риск-стратифицирующим критерием при ОЛЛ у детей, тогда как прогностическое значение МОБ в постиндукционном периоде нуждается в дальнейшем изучении. Представленные нами данные позволили констатировать повышение частоты рецидивов на 21,5% в группе больных с МОБ-положительным статусом на 78-й день терапии. Показатели ОВ больных не различались в зависимости от уровня МОБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, лечение, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Clinical significance on post-induction treatment

М. А. Shervashidze¹, T. T. Valiev^{1,2}, A. D. Palladina¹, K. I. Kirgizov¹, N. N. Tupitsyn¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Minimal residual disease (MRD) assessment in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) became an integral part of total evaluation of chemotherapy efficacy. No doubt, that it is necessary to evaluate MRD at remission induction and before allogeneic stem cell transplantation, but MRD prognostic role at post-induction treatment is on-study.

Aim. To evaluate a prognostic significance of MRD at post-induction treatment in pediatric patients with ALL.

Materials and methods. From October 2010 to September 2022, there were 142 pediatric patients with primary diagnosed B-precursor ALL enrolled the study. All the patients were treated by ALL-IC BFM 2009 protocol.

Results. 6-year overall survival (OS) for patients with MRD-positive status at post-induction treatment (78th day of therapy) was $90.8 \pm 4.0\%$, with MRD-negative – $91.1 \pm 3.9\%$ ($p = 0.8$). Relapse-free survival (RFS) for MRD-positive – $67.4 \pm 11.6\%$, MRD-negative – $88.9 \pm 4.3\%$ ($p = 0.03$). Event-free survival for MRD-positive – $67.4 \pm 11.6\%$, MRD-negative – $87.5 \pm 4.5\%$ ($p = 0.06$).

Conclusion. MRD level at induction remission treatment is an important risk-stratified factor in pediatric patients with ALL, but prognostic significance of MRD at post-induction therapy is under investigation. Presented our data showed increased relapse incidence on 21.5% in patients with MRD-positive status at 78th day of therapy. OS was the same and not depended on post-induction MRD-level.

KEYWORDS: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, treatment, children.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Современные протоколы терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей предполагают дифференцированный подход в лечении с учетом прогностических факторов заболевания. Возраст больного (до 1 года и старше 6 лет), инициальный гиперлейкоцитоз, наличие транслокаций t(4; 11) и t(9; 22), число бластных клеток в крови на 8-й день терапии преднизолоном более 1000/мкл, а также недостаточный (более 5% бластных клеток при цитологическом

исследовании костного мозга) ответ по костному мозгу на 15-й и 33-й дни терапии являются факторами, ассоциированными с более низкими показателями выживаемости на протоколе ALL-IC BFM 2002.

По мере появления более чувствительных методов обнаружения остаточной популяции бластных клеток (полимеразная цепная реакция, проточная цитофлуориметрия) сформировалось понятие «минимальной остаточной болезни» как количества бластных клеток с aberrантным имму-

нофенотипом, находящимся за пределами чувствительности светооптического уровня диагностики. С 1990-х годов минимальная остаточная болезнь (МОБ) становится доказанным прогностическим критерием, достоверно влияющим на выживаемость больных ОЛЛ. В настоящее время установлены достоверные иммунологические критерии aberrантного иммунофенотипа для наиболее частого подварианта ОЛЛ – В-линейного ОЛЛ (В-ОЛЛ). Использование уровня МОБ, как инструмента стратификации и оптимизации процесса лечения, стало основой современных программ терапии ОЛЛ [1]. Так, в исследовании группы UKALL 97/99 было показано, что уровень МОБ выше 0,01 % в конце индукции ремиссии ($p = 0,2070$), в начале консолидации ($p = 0,0190$) и к началу интенсификации ($p = 0,0104$) был ассоциирован с рецидивом заболевания. Кроме того, выявлено, что у пациентов с МОБ выше 0,1 % на этапе начала поддерживающей терапии ($p = 0,0010$) также достоверно чаще отмечены рецидивы [2]. По данным группы COG, уровень МОБ $\geq 0,01$ % на 12-й неделе лечения (этап консолидации) был достоверно связан с плохим ответом на терапию – пациенты с МОБ-положительным статусом имели 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) 39 ± 7 % по сравнению с 79 ± 5 % при МОБ-негативном статусе ($p < 0,0001$) [3].

Существует несколько этапов программного лечения ОЛЛ у детей, на которых изучение МОБ наиболее важно: этап индукции ремиссии и предтранспланта-

ционная оценка МОБ. Значения МОБ на этапе после индукционной терапии и влияние МОБ-статуса на выживаемость пациентов требуют более тщательного изучения. В ряде работ были представлены данные о взаимосвязи уровня МОБ на постиндукционном этапе и частоте рецидивов у пациентов с ОЛЛ. Так, при Т-ОЛЛ у больных при сохранении МОБ-положительного статуса на 42-й день терапии было обнаружено статистически достоверное повышение частоты развития рецидива заболевания в течение последующих 4,5 месяца, тогда как у пациентов с МОБ-негативным статусом в течение более 20 месяцев случаев рецидива отмечено не было [4].

Современные представления о значении уровня МОБ на постиндукционном этапе терапии свидетельствуют о необходимости комплексной оценки этого показателя в сочетании с известными прогностическими факторами.

Цель исследования: оценить прогностическое значение МОБ на постиндукционном этапе лечения при ОЛЛ у детей.

Материалы и методы

С октября 2010 по сентябрь 2022 года в исследование включены 142 пациента с впервые установленным диагнозом «В-линейный ОЛЛ». Средний возраст пациентов составил 5,6 года (от 1 до 17 лет). Мальчиков было 64 (45,1 %), девочек – 78 (54,9 %).

Включение в исследование больных В-линейным ОЛЛ обусловлено наличием оптимальных иммунологических панелей и отработанной модели для определения МОБ.

Все больные получили индукционный курс терапии по протоколу ALL-IC BFM 2009. Оценка МОБ проводилась на 15-й, 33-й и 78-й дни лечения. МОБ-статус считался положительным при выявлении остаточной популяции лейкоэмических клеток в количестве $\geq 0,01$ % среди миелокариоцитов; негативным – менее 0,01 %.

Стратификация пациентов на прогностические группы риска с учетом МОБ-статуса соответствовала критериями протокола ALL-IC BFM 2009 и разделяла пациентов на группы стандартного, среднего и высокого риска.

Статистическая оценка полученных параметрических данных про-

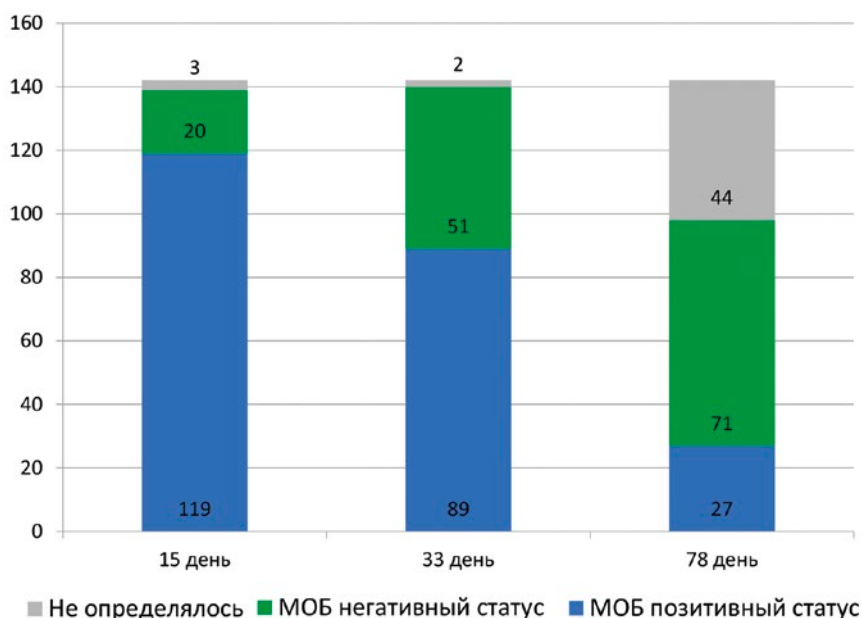


Рисунок 1. Распределение больных ОЛЛ по МОБ-статусу на 15-й, 33-й и 78-й дни терапии.

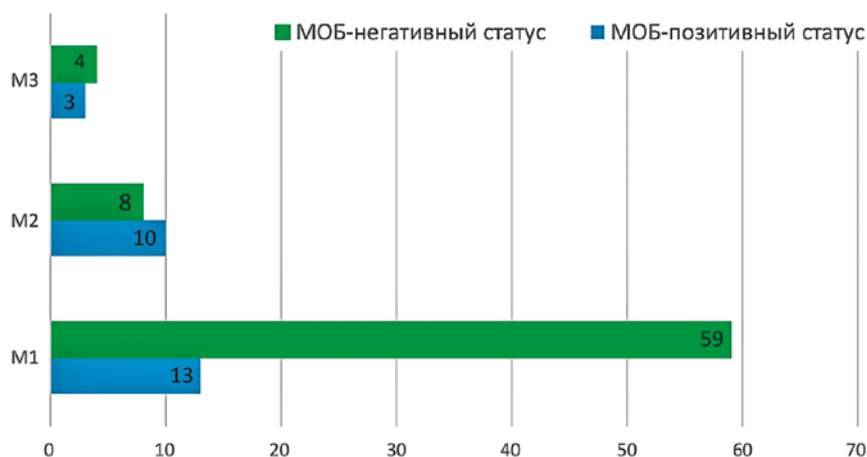


Рисунок 2. Корреляция между цитологическим ответом по костному мозгу на 15-й день и МОБ-статусом на 78-й день терапии.

водилась посредством сравнения средних величин с использованием коэффициента Стьюдента. Непараметрические данные сравнивались 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 выполнялась при помощи построения кривых по методу Каплана – Мейера. В данном исследовании проводилась оценка безрецидивной (БРВ), бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). При сравнении кривых выживаемости использовался метод long-rank. Разница между кривыми считалась достоверной при $p < 0,05$. БРВ рассчитывалась от момента достижения ремиссии до момента возникновения рецидива, БСВ – от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины (к событиям были отнесены случаи прогрессирования, рецидива и смерти) и ОВ – от начала лечения до смерти больного. Оценка выживаемости проведена по состоянию на 01.09.2022.

Результаты

При оценке уровня МОБ в динамике на 15-й, 33-й и 78-й день терапии было отмечено постепенное его уменьшение. Так, если на 15-й день только 14 % пациентов достигли МОБ-негативного статуса, то на 78-й день их число составило уже 50 % ($n = 71$) (рис. 1).

Всем больным на 33-й день терапии проводилась оценка достижения ими цитологической ремиссии. По результатам анализа, 136 (95,8 %) больных вышли в ремиссию (количество бластных клеток в костном мозге менее 5 %), а 5 (3,5 %) пациентов ее не достигли. Смерть в индукции составила 1,4 %. Все больные, не вышедшие в ремиссию на 33-й день, имели МОБ-положительный статус.

При анализе корреляции между статусом МОБ на 78-й день терапии и уровнем инициального лейкоцитоза не было выявлено достоверных взаимосвязей. Кроме того, уровень МОБ на 78-й день лечения не коррелировал с количеством бластных клеток на 8-й день. Однако цитологический ответ по костному мозгу на 15-й день коррелировал

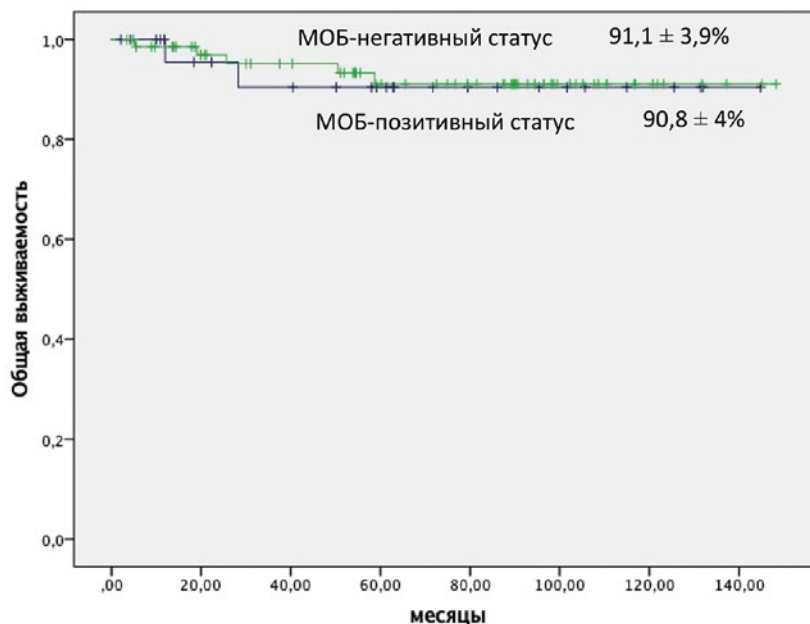


Рисунок 3. ОВ больных ОЛЛ, в зависимости от уровня МОБ, на 78-й день терапии.

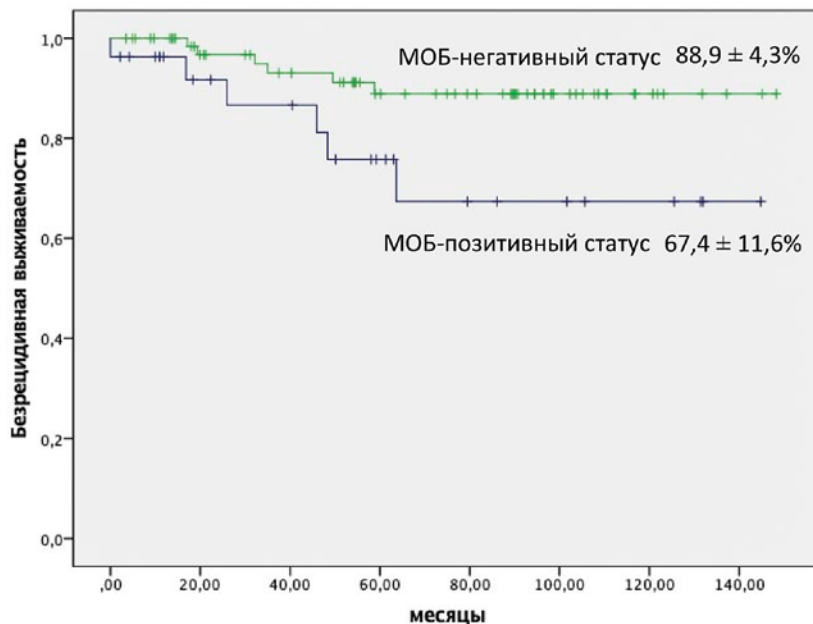


Рисунок 4. БРВ больных ОЛЛ, в зависимости от уровня МОБ, на 78-й день терапии.

с уровнем МОБ на 78-й день. Так, при достижении ответа М1 (менее 5 % бластных клеток в костном мозге) на 15-й день индукции 81,9 % больных достигли МОБ-негативного статуса на начало консолидации, тогда как из групп с ответами М2 (5–25 % бластных клеток) и М3 (≥ 25 % бластных клеток) отрицательный уровень МОБ был у 44,4 и 57,1 % пациентов соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

При анализе выживаемости больных независимо от прогностической группы риска, а только с учетом МОБ-статуса на 78-й день терапии, 6-летняя ОВ для пациентов с МОБ-положительным статусом была $90,8 \pm 4,0\%$, с МОБ-негативным – $91,1 \pm 3,9\%$ ($p = 0,8$). БРВ при МОБ-положительном статусе – $67,4 \pm 11,6\%$, МОБ-негативном – $88,9 \pm 4,3\%$ ($p = 0,03$). БСВ при сохранении МОБ-положительного статуса на 78-й день терапии составила $67,4 \pm 11,6\%$, МОБ-негативного – $87,5 \pm 4,5\%$ ($p = 0,06$) (рис. 3, 4, 5).

Таким образом, показатели ОВ больных не зависели от МОБ-статуса на 78-й день терапии благодаря эффективности противорецидивных протоколов лечения, применению трансплантационных технологий, но частота

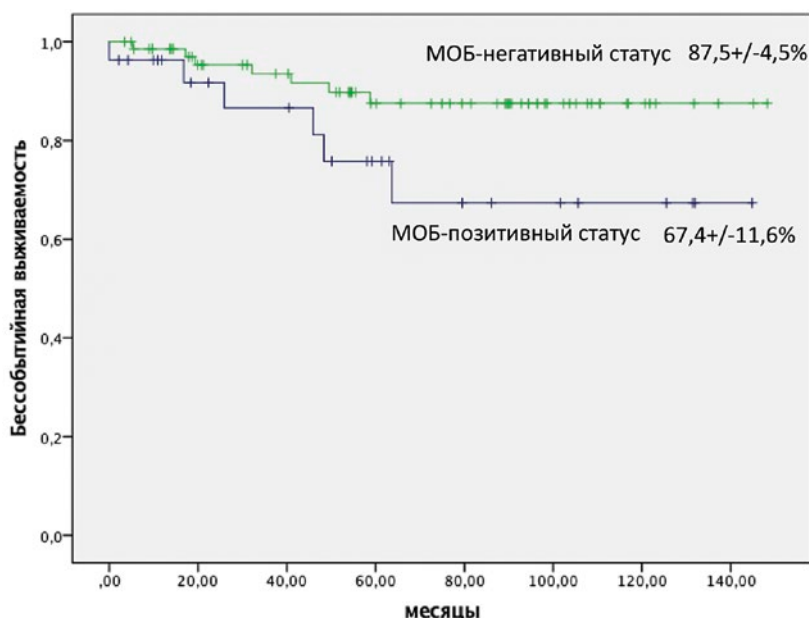


Рисунок 5. БСВ больных ОЛЛ, в зависимости от уровня МОБ, на 78-й день терапии.

рецидивов оказалась на 21,5% выше в группе больных с МОБ-положительным статусом к 78-му дню лечения. БРВ при МОБ-положительном статусе оказалась $67,4 \pm 11,6\%$, тогда как при МОБ-негативном – $88,9 \pm 4,3\%$ ($p = 0,03$).

Закключение

Определение МОБ на этапе индукции ремиссии и перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является стандартом оценки эффективности проведенной терапии при ОЛЛ, тогда как персистенция МОБ в постиндукционном периоде нуждается в дополнительном изучении. В результате нашего исследования отмечена достоверно более низкая БРВ в группе больных с персистенцией МОБ к 78-му дню терапии – $67,4 \pm 11,6\%$, тогда как при МОБ-негативном статусе БРВ оказалась $88,9 \pm 4,3\%$ ($p = 0,03$), что диктует необходимость привлечения дополнительных (таргетных) опций в комплексную программу терапии ОЛЛ у больных с повышенным риском развития рецидива.

Дальнейшее изучение прогностического влияния МОБ на частоту рецидивов и показатели выживаемости позволит дополнить существующие критерии групп риска и своевременно оптимизировать программную терапию:

интенсифицировать лечение за счет применения «блоковой» программы, включить таргетные препараты (блинатумомаб) и определить дополнительные показания к проведению алло-ТГСК с учетом прогностического значения МОБ на постиндукционном этапе лечения [5, 6].

Список литературы / References

1. Campana D, Pui CH. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017; 129 (14): 1913–1918. DOI: 10.1182/blood-2016-12-725804.
2. Ryan, Jacqueline & Quinn, Fiona & Meunier, Armelle & Boublikova, Ludmila & Crampe, Mireille & Tewari, Perna & O'Marcaigh, Aengus & Stallings, Raymond & Neat, Michael & O'Meara, Ann & Breatnach, Fin & McCann, Shaun & Browne, Paul & Smith, Owen & Lawler, Mark. (2008). Minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia patients at multiple time-points reveals high levels of concordance between molecular and immunophenotypic approaches. *British Journal of Haematology*. 144. 107–115. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07429.x.
3. 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. (2015). Prognostic significance of minimal residual disease in high-risk B-ALL: A report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*, 126 (8), 964–971. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-633685>
4. Kandeel E, Madney Y, Amin R, Kamel A (2019) Role of Minimal Residual Disease in the Clinical Course of T cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Patients. *J Leuk 7*: 256. <https://doi.org/10.35248/2329-6917.19.07.256>
5. Maloney KW, Devidas M, Wang C, Mattano LA, Friedmann AM, Buckley P, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM, Heerema NA, Kadan-Lottick N, Loh ML, Matloub YH, Marshall DT, Stork LC, Raetz EA, Wood B, Hunger SP, Carroll WL, Winick NJ. Outcome in Children with Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 20; 38 (6): 602–612. DOI: 10.1200/JCO.19.01086. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825704; PMCID: PMC7030893.
6. Meraf F., Jabbar N., Nadeem K., Taimoor M., & Mansoor N. (2020). Minimal residual disease in childhood B Lymphoblastic Leukemia and its correlation with other risk factors. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 36 (1), S20–S26. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1721>

Статья поступила / Received 06.09.22

Получена после рецензирования / Revised 12.09.22

Принята в печать / Accepted 19.09.22

Сведения об авторах

Шервашидзе Мери Алексеевна, н.с. отделения химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии¹. ORCID: 000-0002-8350-4153

Валиев Тимур Теймурович, д.м.н., зав. отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии¹, проф. кафедры онкологии². ORCID: 0000-0002-1469-2365

Паладина Александра Дмитриевна, врач лаборатории иммунологии гемопоэза централизованного клинико-лабораторного отдела¹. ORCID: 0000-0002-9400-7347

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии¹. ORCID: 0000-0002-2945-284X

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., проф., зав. лабораторией иммунологии гемопоэза централизованного клинико-лабораторного отдела¹. ORCID: 0000-0003-3966-128X

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Шервашидзе Мери Алексеевна.
E-mail: shervashidze85@gmail.com

About authors

Shervashidze Meri Al., research officer at Dept of Hemoblastoses Chemotherapy No. 1 of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute¹. ORCID: 000-0002-8350-4153

Valiev Timur T., DM Sci (habil.), head of Dept of Hemoblastoses Chemotherapy No. 1 of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute¹. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Palladina Alexandra D., doctor at Haematopoiesis Immunology Laboratory of Centralized Clinical and Laboratory Dept¹. ORCID: 0000-0002-9400-7347

Kirgizov Kirill I., PhD Med, deputy director for science of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute¹. ORCID: 0000-0002-2945-284X

Tupitsyn Nikolai N., DM Sci (habil.), professor, head of Haematopoiesis Immunology Laboratory of Centralized Clinical and Laboratory Dept¹. ORCID: 0000-0003-3966-128X

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Shervashidze Meri Al. E-mail: shervashidze85@gmail.com

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Паладина А.Д., Киргизов К.И., Тупицын Н.Н. Минимальная остаточная болезнь при В-линейном остром лимфобластном лейкозе: клиническое значение на постиндукционном этапе лечения. *Медицинский алфавит*. 2022; (26):31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-31-34>.

For citation: Shervashidze M. A., Valiev T. T., Palladina A. D., Kirgizov K. I., Tupitsyn N. N. Minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Clinical significance on post-induction treatment. *Medical alphabet*. 2022; (26): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-31-34>.