

ШЕРВАШИДZE МЕРИ АЛЕКСЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У
ДЕТЕЙ С В-ЛИНЕЙНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2024 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Валиев Тимур Теймуразович

Официальные оппоненты:

Капланов Камиль Даниялович, доктор медицинских наук, заведующий гематологическим отделением №11 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы.

Паина Олеся Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» апреля 2024 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....»..... 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний детского населения и составляет 80% от всех лейкозий (Schrappe M., 2003). В-линейный ОЛЛ встречается наиболее часто (80-85%) среди известных морфо-иммунологических вариантов ОЛЛ.

Современные протоколы лечения ОЛЛ позволили повысить 5-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) у детей до 85-90%, однако остается процент пациентов, у которых развивается рецидив заболевания. Одной из возможных причин рецидива ОЛЛ является персистенция устойчивых к химиотерапии субклонов опухоли.

Прогнозирование вероятности рецидива ОЛЛ, сопоставление клинико-морфоиммунологических и цитогенетических характеристик опухоли, стало основой разработки риск-ориентированной терапии. С течением времени методы проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции заняли прочное место среди диагностических методик при ОЛЛ (Тупицын Н.Н., Campana D., 2016).

Результатом использования высокочувствительных методов стало обнаружение популяции бластных клеток, которая находится на субмикроскопическом уровне— минимальной остаточной болезни (МОБ). В ходе исследования возможностей методов детекции МОБ, стало понятно, что наиболее надежные корреляты получены при исследовании В-линейного ОЛЛ. Именно для этого варианта ОЛЛ разработаны комбинации иммунологических маркеров, позволяющие проводить высокоточные исследования МОБ (M. Dworzak, 2002; E.Coustan-Smith, 2006).

Немецкая группа по лечению лейкозов BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) одна из первых в мире внедрила прогностический критерий МОБ в стандарты работы. В России определение МОБ было включено в отечественный протокол ALL-MB 2015, по которому вероятность многолетней БСВ составляет 78%. Протоколы группы BFM являются одними из наиболее эффективных и позволяют получить

БСВ у 85%, а общую выживаемость (ОВ) у 91% пациентов. Высокие результаты лечения ОЛЛ по протоколам группы VFM достигаются за счет применения интенсивной химиотерапии, требующей проведения лекарственного мониторинга цитостатиков и большого объема сопроводительной терапии, что доступно не во всех клиниках России. Значимой проблемой для внедрения современных МОБ-ориентированных протоколов лечения ОЛЛ является отсутствие в большинстве клиник возможности стандартизированной оценки МОБ. В связи с данными причинами отечественный опыт лечения ОЛЛ по протоколам группы VFM весьма ограничен, а с учетом внедрения в большинстве клиник России протокола группы MB с начала 2000х годов, результаты и опыт проведения протоколов ALL-IC VFM 2002/2009 сконцентрирован в нескольких центрах.

Исходя из вышеизложенного, анализ отечественного опыта оценки эффективности терапии по протоколу ALL-IC VFM 2009, с учетом МОБ-статуса у больных В-линейным ОЛЛ, а также определение прогностического влияния МОБ-статуса на постиндукционном этапе лечения (78 день терапии) является актуальным и важным с научно-практических позиций.

Цель исследования

Определить прогностическое значение стратификации В-линейного ОЛЛ, на основании МОБ-статуса для повышения эффективности лечения по программе ALL-IC VFM 2009.

Задачи исследования

1. Проанализировать динамические изменения МОБ методом проточной цитометрии на этапе индукции ремиссии (15 и 33 дни) программы ALL-IC VFM 2009 при В-линейном ОЛЛ у детей.
2. Определить корреляцию между морфологическим ответом костного мозга и значением МОБ на 15 и 33 дни индукции ремиссии.
3. Изучить частоту рестратификации групп риска у больных В-линейным ОЛЛ на основании результатов исследования МОБ.
4. Исследовать роль МОБ на постиндукционном этапе терапии (78 день) как прогностического фактора у больных В-линейным ОЛЛ.

5. Оценить результаты лечения детей с В-линейным ОЛЛ в прогностических группах риска в зависимости от стратификации с учетом МОБ-статуса.

Методология и методы и исследования

В анализ было включено 117 больных в возрасте $5,9 \pm 2,7$ лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ. Всем пациентам диагностика и лечение ОЛЛ проводились с января 2010 года по апрель 2019 года в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Анализ выживаемости проведен на 01.01.2021.

Терапия всем больным проводилась по международному протоколу ALL-IC BFM 2009. Анализ эффективности программной терапии оценивался на основании морфо-иммунологического исследования костного мозга на 15-й, 33-й и 78-й дни терапии. Методы цитологической и иммунологической диагностики были стандартными. Анализируемая панель антител включала до 20 маркеров, окрашивание производилось методом прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител, меченных флюорохромными метками. Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения были формализованы с помощью специально разработанной клинико-лабораторной базы данных. Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ SPSS 21.0 for Windows.

Научная новизна

Впервые в России на большом клиническом материале представлена диагностическая ценность определения МОБ при проведении протокола ALL-IC BFM 2009. МОБ-статус оказался статистически достоверным фактором прогноза при лечении В-линейного ОЛЛ у детей.

Проведен комплексный сравнительный анализ цитологического исследования костного мозга и мультипараметрической иммунофлуоресценции на 15 и 33 дни лечения. Персистенция МОБ стала показанием для рестратификации пациентов и выделения группы больных, которым было необходимо интенсифицировать терапию для снижения риска рецидива.

Впервые в отечественной литературе представлены данные, свидетельствующие о прогностическом влиянии МОБ при В-линейном ОЛЛ не только на этапах индукции ремиссии, но и на постиндукционном этапе — 78 день терапии в рамках протокола ALL-IC BFM 2009.

Теоретическая и практическая значимость

В диссертационной работе убедительно показана необходимость исследования aberrантных опухолевых фенотипов при В-линейном ОЛЛ методом мультипараметрической иммунофлуоресценции. Обнаружение МОБ диктует необходимость своевременной интенсификации лечения за счет перевода больного в более высокую группу риска.

Важным результатом, полученным в работе, стало прогностическое влияние МОБ на 78 день терапии на показатели выживаемости больных. Данный факт теоретически обосновывает возможную необходимость дальнейшей интенсификации терапии за счет включения таргетных препаратов (биспецифических анти-CD19/CD3 антител) для максимальной эрадикации опухолевого клона и повышения выживаемости больных.

Уровень МОБ оказался критерием персонифицированного лечения при В-линейном ОЛЛ у детей, который способствовал в оптимальные сроки рестратификации больных по группе риска и достижению наилучшего терапевтического эффекта.

Личный вклад

Участие в обследовании и проведении терапии больных по протоколу ALL-IC BFM 2009. Сбор информации о пациентах анализ истории болезни и катамнестического анамнеза. Создание и обработка электронной базы данных, статистический анализ полученных результатов. Поиск и анализ современной отечественной и зарубежной литературы. Представление результатов в печатном виде.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки, клиническая медицина) и направлению

исследования п. 6 «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии».

Положения, выносимые на защиту

1. Частота достижения МОБ-негативного статуса увеличивается по мере проведения программного лечения при В-линейном ОЛЛ от 15 к 78 дню терапии по протоколу ALL-IC BFM 2009.

2. Анализ цитологической и иммунологической ремиссии при В-линейном ОЛЛ показал, что частота МОБ-негативного статуса статистически выше при цитологическом М-1 ответе по костному мозгу.

3. В случаях М-2 и М-3 ответов по костному мозгу, у 13–40% больных МОБ-статус отрицательный, что отражает присутствие регенераторной популяции неопухолевых лимфобластов.

4. При достижении полной клинико-гематологической ремиссии, но МОБ-положительном статусе необходимо интенсифицировать дальнейшую терапию.

5. Рестратификация больных в более высокую прогностическую группу риска позволяет повысить результаты лечения больных В-линейным ОЛЛ.

6. Динамика элиминации опухолевого клона и сроки достижения МОБ-негативного статуса являются важными факторами прогноза для детей с В-линейным ОЛЛ.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт внедрения в практику от 16.01.2023).

Основные положения диссертационной работы используются в педагогическом процессе кафедры детской онкологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская

медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт внедрения в учебный процесс от 16.01.2023).

Результаты диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях: XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 23—25 апреля 2020 года, г. Москва (онлайн); I Объединенный конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2020», 23—25 ноября 2020 года, г. Москва; II Объединенный конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», 25—27 ноября 2021 года, г. Москва.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации с участием подразделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи), детского онкологического отделения №1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детского онкологического отделения №2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата), детского онкологического отделения хирургических методов лечения №2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата), дневного стационара с проведением химиотерапии, отделений детской химиотерапии гемобластозов №1 и №2, детского отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, отделения радиологии, отделения анестезиологии и реанимации, научно-консультативного отделения, организационно-методического отдела НИИ детской

онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова; лаборатории иммунологии гемопоэза, клинико-диагностической лаборатории, отделения функциональной диагностики НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, состоявшейся 16 февраля 2022 года.

Публикации

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 14 публикациях, из них 13 статей в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объём и структура работы

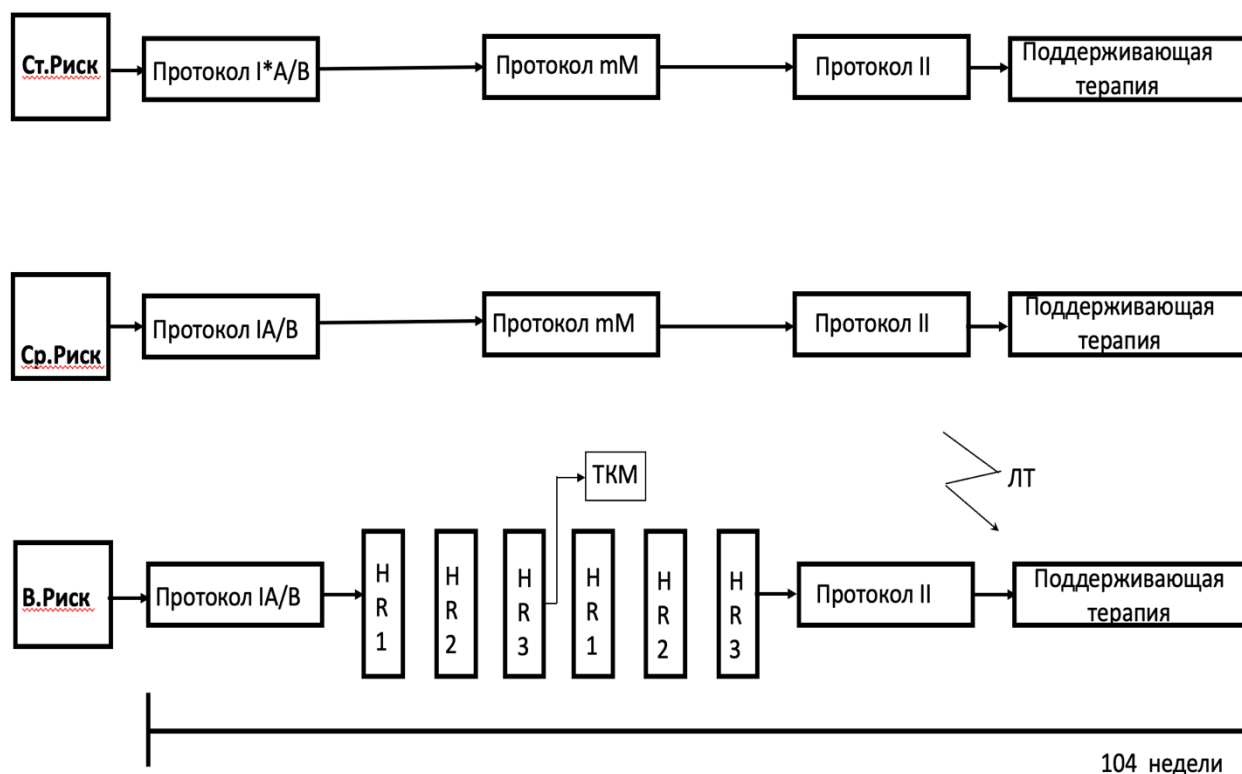
Диссертационная работа состоит из, 4 глав, введения, заключения, выводов, практических рекомендации, списка сокращений и указателя литературы. Объем работы составляет 115 страницы машинописного текста. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 38 рисунками. Указатель литературы содержит 119 источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящей работе проведен анализ результатов лечения 117 больных, с впервые установленным диагнозом В-линейного ОЛЛ. Диагностика и лечение по протоколу ALL-IC BFM 2009 проводились на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2010 года по апрель 2019 года.

В соответствии с критериями стратификации на прогностические группы риска, лечение осуществлялось по риск-адаптированному протоколу ALL-IC BFM 2009, состоящему из индукции ремиссии, консолидации, реиндукции и поддерживающей терапии (Рисунок 1)



Protocol IA/V - протокол индукции с 4 введениями антрациклинов, Protocol I*A/V - протокол индукции с 2 введениями антрациклинов, mM - протокол с метотрексатом в дозировке 2гр/м², HR-блоки высокодозной химиотерапии, Протокол II - протокол реиндукции, ТКМ - трансплантация костного мозга, ЛТ- лучевая терапия.

Рисунок 1 — Схема протокола ALL-IC BFM 2009 для В-линейного острого лимфобластного лейкоза

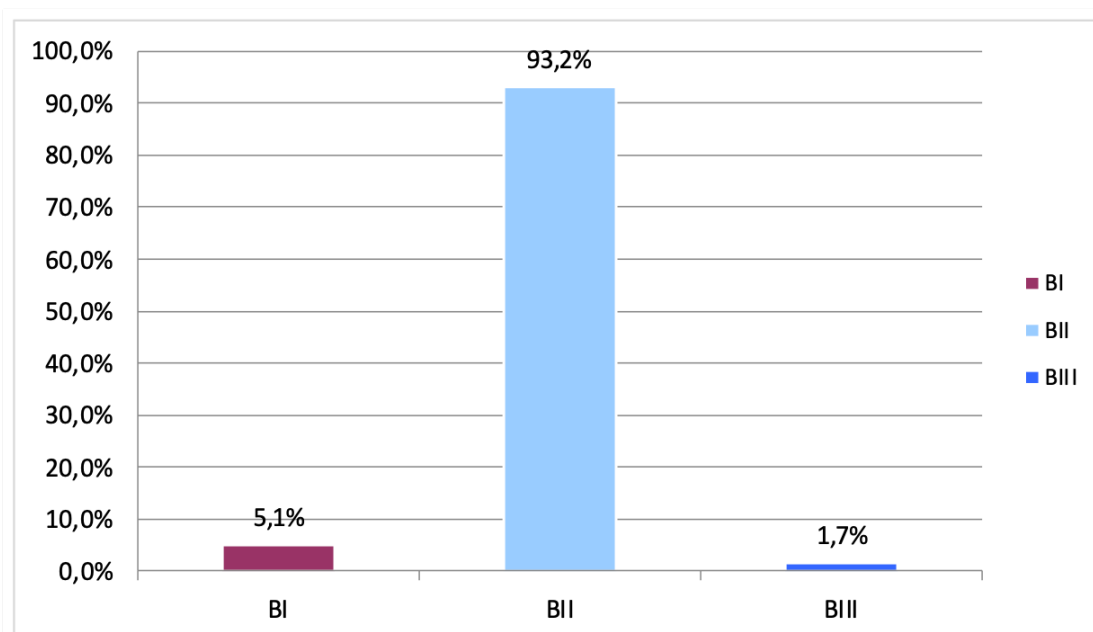
Все пациенты были в возрасте от 9 мес. до 17 лет. Средний возраст больных - $5,9 \pm 2,7$ лет. Мальчиков было 54 (46%), девочек - 63 (54%). Соотношение по полу в исследуемой группе составило 1:1. В соответствии с принятыми критериями протокола ALL-IC BFM 2009 пациенты были распределены на 3 возрастные группы. Больше число пациентов (67%) отмечено в группе 1-6 лет (Таблица 1).

Таблица 1 — Распределение больных в зависимости от пола и возраста

Возраст (годы)	Пол				Общее число больных	
	мальчики		девочки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<1	0	0	1	1,6	1	0,9
1-6	35	64,8	43	68,3	78	66,7
>6	19	35,2	19	30,2	38	32,5
Всего	54	46	63	54	117	100

В соответствии с FAB-классификацией лейкемические бластные клетки при В-линейном ОЛЛ были распределены по морфоцитохимическим вариантам. В подавляющем большинстве случаев диагностирован L2-вариант — 114 (97%), только у 3 (3%) больных - L1 морфологический вариант.

При оценке распределения пациентов с В-линейным ОЛЛ по иммуноподвариантам, у большинства больных 109 (93,2%) был диагностирован относительно благоприятный пре-пре В (ВII) иммуноподвариант (Рисунок 2).

**Рисунок 2** — Распределение по иммуноподвариантам больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом

При цитогенетическом исследовании лейкемических бластов, прогностически значимые хромосомные транслокации были выявлены у 12 из 43 (27,9%) пациентов. Стратифицирующие транслокации [t(4;11) и t(9;22)], относящие больного изначально в группу высокого риска, определялись у 4 (9,3%) пациентов.

Диагноз В-линейного ОЛЛ устанавливался с учетом морфологических, цитохимических, иммунологических и цитогенетических характеристик бластных клеток костного мозга. Морфологические особенности бластных клеток оценивались по мазкам пунктатов костного мозга, окрашенных по Романовскому-Гимзе, в соответствии с общепринятой международной классификацией FAB. Исследование МОБ у больных В-линейным ОЛЛ выполнялось методом многопараметровой проточной цитометрии на 15-й, 33-й и 78-й дни лечения. МОБ-статус считался позитивным при выявлении остаточной популяции лейкемических клеток в количестве $\geq 0,01\%$ среди миелокариоцитов; негативным — $<0,01\%$. Уровень МОБ менее 0,01% на 33 день терапии расценивался как достижение иммунологической ремиссии.

Цитологические критерии ответа на терапию по костному мозгу:

- М-1 — менее 5% бластов в костном мозге;
- М-2 — бластов в костном мозге ≥ 5 — $<25\%$;
- М-3 — количество бластов в костном мозге 25% и более

Стратификация пациентов на прогностические группы риска соответствовала критериями протокола ALL-IC BFM 2009 (Рисунок 3).

Эффективность терапии и результаты лечения оценивались в данном исследовании с использованием показателей безрецидивной (БРВ), бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения были формализованы с помощью специально разработанной клинико-лабораторной базы данных. Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ SPSS 21.0 for Windows.

Группа стандартного риска	Группа среднего риска	Группа высокого риска
<ul style="list-style-type: none"> ✓ менее 1x10⁹/л бластных клеток в периферической крови на 8 день лечения; ✓ и — возраст от 1 года до 6 лет; ✓ и — первичный лейкоцитоз менее 20 x 10⁹/л; ✓ и — уровень МОБ на 15 день <0,1% или ответ по костному мозгу М-1/М-2 на 15 день; ✓ и — ответ по костному мозгу М-1 на 33 день. ✓ Должны быть соблюдены все критерии. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ возраст до 1 года или старше 6 лет и/или первичный лейкоцитоз равен или более 20 x 10⁹/л ✓ менее 1 x10⁹/л бластных клеток в периферической крови на 8 день лечения ✓ ответ по костному мозгу М-1 или М-2 на 15 день ✓ ответ по костному мозгу М-1 на 33 день ✓ или критерии стандартного риска ✓ но — ответ по костному мозгу М-3 на 15 день ✓ и — ответ по костному мозгу М-1 на 33 день. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ группа среднего риска и уровень МОБ 10% и более или ответ по костному мозгу М-3 на 15 день; ✓ группа стандартного риска и уровень МОБ 10% и более; ✓ более 1x10⁹/л бластных клеток в периферической крови на 8 день лечения; ✓ ответ по костному мозгу М-2 или М-3 на 33 день лечения; ✓ транслокация t (9;22) [BCR/ABL] или t (4;11) [MLL/AF4]; ✓ гиподиплоидия <45 хромосом. ✓ Достаточно одного из перечисленных критериев.

Рисунок 3 — Критерии стратификации пациентов на группы риска

Результаты исследования

Все пациенты, получавшие терапию, стратифицировались по группам риска в соответствии с критериями протокола, рестратификация проводилась на 8,15,33 дни терапии (Таблица 2).

Таблица 2 — Рестратификация пациентов на группы риска в зависимости от контрольных этапов терапии

Группа риска	Инициально		8 день терапии		15 день терапии		33 день терапии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стандартный риск	41	35	41	35	25	21,4	25	21,4
Средний риск	71	60,7	65	55,6	70	59,8	69	59
Высокий риск	5	4,3	11	9,4	21	17,9	21	17,9

Многофакторный подход к стратификации больных В-линейным ОЛЛ, основанный на клинических, морфо-иммунологических и цитогенетических характеристиках заболевания, способствовал оптимизации выделения групп риска. Полученные результаты, позволили выделить группу больных с ответом М-1 и М-

2 на 15 день, высокий уровень МОБ у которых свидетельствует о необходимости интенсификации терапии, за счет перевода больного в группу более высокого риска. Частота рестратификации на основании МОБ-статуса составляла 11,5%. Без использования МОБ эти больные получили бы менее интенсивное лечение и, следовательно, с большей вероятностью развили рецидив заболевания.

Пятилетняя общая выживаемость для всей группы больных ОЛЛ, включенных в исследование, составила 91,4 (3,4%) (медиана наблюдения $76,5 \pm 2,7$ месяца) (Рисунок 4).

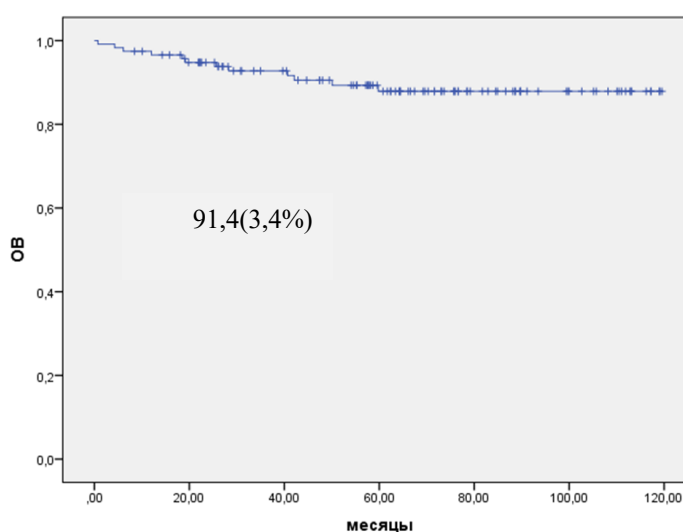


Рисунок 4 — ОБ детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом, получивших лечение по протоколу ALL-IC BFM 2009

Пятилетняя бессобытийная выживаемость для всей группы больных составила 79,0 (4,3%) (медиана наблюдения $79,8 \pm 2,3$ месяца) (Рисунок 5).

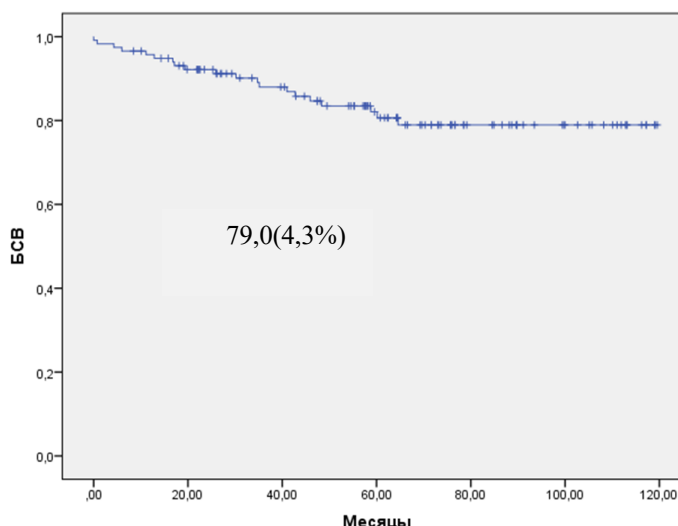


Рисунок 5 — БСВ детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом, получивших лечение по протоколу ALL-IC BFM 2009

Среди событий отмечены: рецидив - у 16 (13,7%), прогрессирование — 7 (5,9%), вторая опухоль - у 1(0,9%). Случаи индукционной летальности составили 2 (1,7%), что коррелирует с мировыми данными. Событий, обусловленных отказом законных представителей пациента от лечения, не было.

Из 117 пациентов, включенных в исследование, рецидивы отмечены у 16 (13,7%), из которых 1 (0,9%) - очень ранний, 9 (7,7%) - ранних и 6 (5,1%) - поздних. Распределение пациентов представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение рецидивов В-линейного острого лимфобластного лейкоза по локализации

Локализация	Число пациентов, абс (%)
Изолированный костномозговой	12 (10,2%)
Комбинированный (костномозговой+ЦНС)	3 (2,6%)
Комбинированный (костномозговой+кожа)	1 (0,9%)
Всего	16 (13,7%)

Пятилетняя БРВ составила 84,3(4,2%) (медиана наблюдения 79,8±2,3 месяцев) (Рисунок 6).

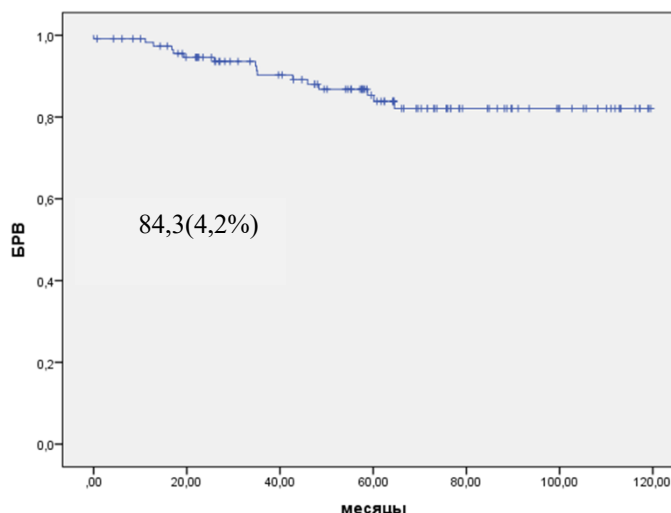


Рисунок 6 — БРВ детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом, получивших лечение по протоколу ALL-IC BFM 2009

При анализе общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости больных с учетом стратификации по группам риска на 15 день терапии (включая результаты МОБ-статуса), оказалось, что БРВ, БСВ и ОВ для группы стандартного риска (СтР) составили 100%. Среди пациентов группы среднего риска (СрР) БСВ была 79,2 (5,9%) (медиана наблюдения $76,5 \pm 2,7$ месяцев), БРВ - 80,4 (5,8%), (медиана наблюдения $78,2 \pm 2,3$ месяца) и ОВ - 88,8 (4,5%), (медиана наблюдения $79,8 \pm 2,3$ месяцев). У больных из группы высокого риска 5-летняя БСВ составила 64,6 (12,1%), БРВ - 73,4 (11,9%) и ОВ - 78,2 (9,8%) (Рисунки 7-9).

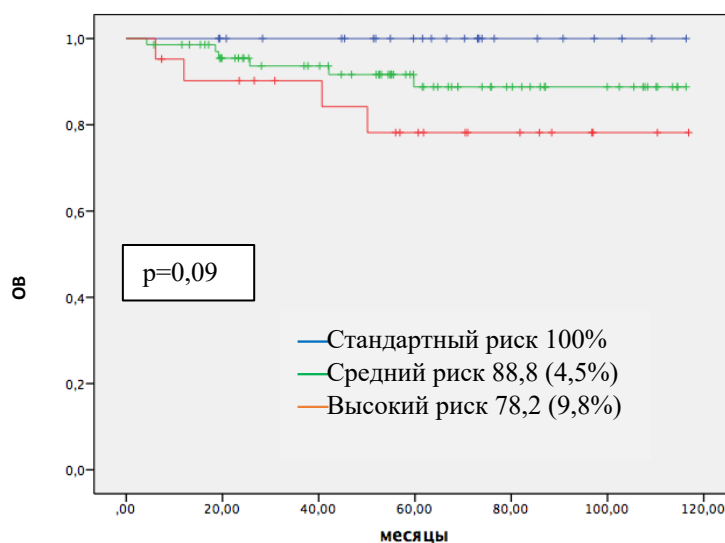


Рисунок 7 — ОВ больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом с учетом группы риска на 15 день терапии

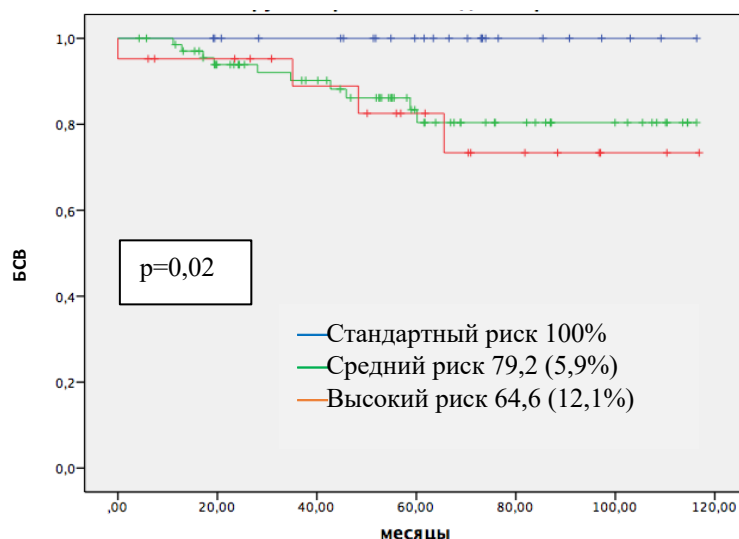


Рисунок 8 — БСВ больных В-линейным ОЛЛ с учетом группы риска на 15 день терапии

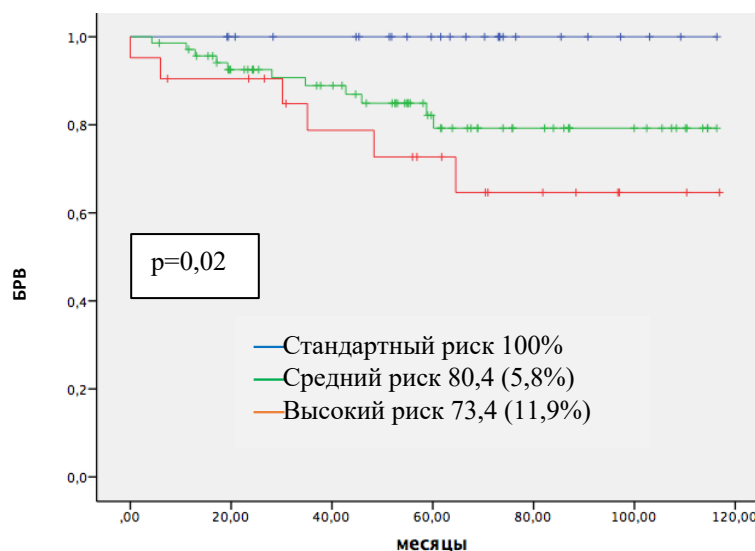


Рисунок 9 — BRV больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом с учетом группы риска на 15 день терапии

При оценке показателей выживаемости всех больных ОЛЛ, включенных в исследование, не зависимо от прогностической группы риска, а только с учетом МОБ-статуса на 78 день терапии, 5-летняя BRV при МОБ-положительном статусе оказалась 68,2 (11,9%), при МОБ-негативном — 87,8 (4,4%), 5-летняя ОВ для пациентов с МОБ-положительным статусом была 88,4 (7,8%), с МОБ-негативным — 95,8 (2,9%) ($p=0,2$). БСВ при сохранении МОБ-положительного статуса на 78 день терапии составила 66,2 (13,1%), МОБ-негативного — 89,9 (5%) (Рисунки 10-12).

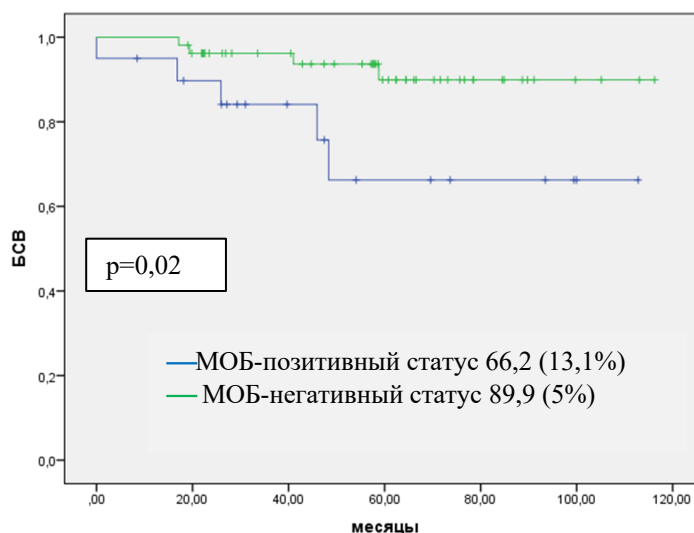


Рисунок 10 — БСВ больных V-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от МОБ-статуса на 78 день терапии

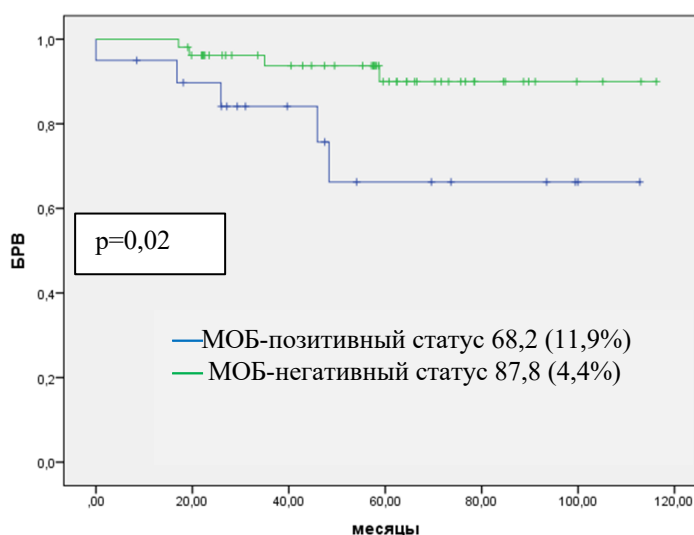


Рисунок 11 — BRV больных V-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от МОБ-статуса на 78 день терапии

При оценке эффективности риск-ориентированной стратегии терапии ОЛЛ по протоколу ALL-IC BFM 2009 оказалось, что 5-летняя ОВ больных составила $91,4 \pm 3,4\%$. Рецидивы отмечены у 16 (13,7%), в результате 5-летняя BRV была $86,3 \pm 4,2\%$.

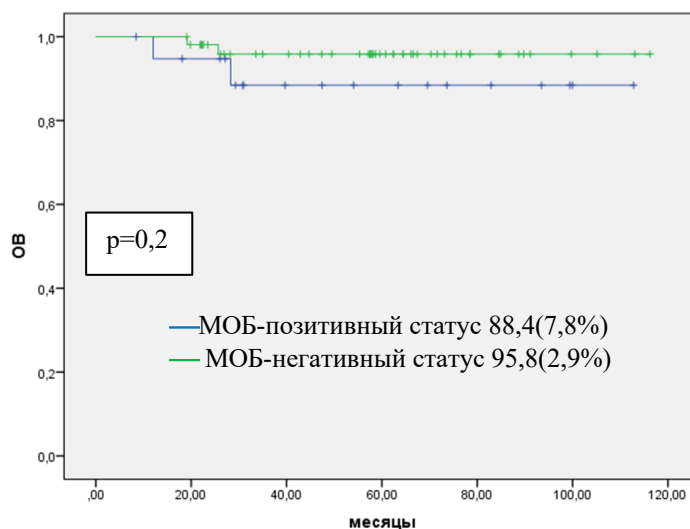


Рисунок 12 — ОВ больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от МОБ-статуса на 78 день терапии

С учетом оценки ответа на лечение на 15 и 33 дни (цитологическое и иммунологическое исследования костного мозга) проводилась рестратификация больных на прогностические группы риска с целью максимально ранней интенсификации терапии для снижения риска рецидива или рефрактерного течения ОЛЛ. С учетом рестратификации больных на группы риска, при СтР все (100%) больные живы. В группе пациентов СрР 5-летняя БСВ составила 79,2 (5,9%), БРВ — 80,4 (5,8%) и ОВ — 88,8 (4,5%). При наиболее прогностически неблагоприятном ВР 5-летняя БСВ была достоверно наиболее низкой — 64,6 (12,1%), БРВ — 73,4 (11,9%) и ОВ — 78,2 (9,8%).

Сохранение МОБ на постиндукционном этапе терапии не является рестратифицирующим фактором, но при сохранении МОБ-позитивного статуса к 78 дню терапии БСВ составила 66,2 (13,1%), БРВ — 68,2 (11,9%), у пациентов же с МОБ-негативным статусом БСВ и БРВ были 89,9 (5%) и 87,8 (4,4%) соответственно ($p < 0,05$). У больных с МОБ-позитивным статусом к 78 дню лечения, возможно, следует провести дополнительную рестратификацию на прогностические группы риска и/или интенсифицировать последующее лечение за счет включения таргетных препаратов (например, блинатумомаба).

ВЫВОДЫ

1. При лечении больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом по протоколу ALL IC-BFM 2009 на 15-й день индукции ремиссии 9% пациентов достигли МОБ-негативного статуса. У 91% пациентов определялся МОБ-позитивный статус. К 33-му дню лечения отрицательный МОБ-статус достигнут у 29% больных, 71% оставался в МОБ-позитивном статусе.

2. В результате проведения корреляционного анализа между морфологическим ответом по костному мозгу и уровнем МОБ на 15-й день индукции, было установлено, что при ответе М-1 МОБ составила $< 0,1\%$ в 56% случаях, уровень МОБ от 0,1 до 10% был у 40,6% детей и $\text{МОБ} \geq 10\%$ – у 2,9% больных. Из пациентов с ответом М-2 в 13,3% случаях $\text{МОБ} < 0,1\%$, 46,7% – от 0,1 до 10% и у 40% детей $\text{МОБ} \geq 10\%$. Среди больных с ответом М-3 – 60% с $\text{МОБ} \geq 10\%$, 40% – с уровнем от 0,1 до 10% ($p < 0,05$).

3. При сопоставлении уровня МОБ и морфологического ответа на 33-й день у 87,7% больного с ответом М-1 уровень $\text{МОБ} < 0,1\%$, уровень МОБ от 0,1 до 10% был у 11,1 % детей и $\text{МОБ} \geq 10\%$ только у 1,2% пациента. Ответ М-2 наблюдался у 80% пациентов с уровнем МОБ менее 0,1%, и у 20% больных отмечен уровень МОБ более 10%, больных с ответом М-3 не было ($p = 0,02$). Следовательно, можно считать, что оценка МОБ позволяет выявить группу больных, в полной клинικο-гематологической ремиссии с необходимостью дальнейшей интенсификации терапии.

4. Исследование МОБ на 15-й и 33-й день индукции позволило перевести 12,3% пациентов из группы среднего риска в группу высокого риска, а также 19,5% пациентов из группы стандартного риска в группу среднего. Определение МОБ позволило выявить группу больных с ответом М-1 и М-2 на 15-й день, высокий уровень МОБ которых свидетельствует о необходимости интенсификации терапии.

5. Оценка уровня МОБ и сроки достижения МОБ-негативного статуса являются важными факторами прогноза для больных острым лимфобластным лейкозом. Использование МОБ в качестве инструмента стратификации определило критерии группы «истинного» стандартного риска, 5-летняя бессобытийная выживаемость, в которой составила 100%.

6. МОБ-ориентированная система стратификации больных на прогностические группы риска позволила получить 5-летнюю общую выживаемость у 88,8(4,5) % пациентов В-линейным острым лимфобластным лейкозом группы среднего риска, 78,2(9,8) % – высокого и 100% – стандартного риска при проведении терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009.

Практические рекомендации

- Оценка морфологического и иммунологического ответов по костному мозгу при лечении В-линейного ОЛЛ должна проводиться одновременно, поскольку позволяет наиболее полно охарактеризовать статус ремиссии.

- Мониторинг МОБ-статуса в динамике, позволяет наряду с инициальными прогностическими характеристиками оценивать ответ на проводимое лечение и своевременно проводить динамическую рестратификацию больных на прогностические группы риска.

- Проведение риск-адаптированной терапии В-линейного ОЛЛ по протоколу ALL-IC BFM 2009 с учетом уровня МОБ является оптимальной современной стратегией в лечении ОЛЛ у детей.

- Персистенция МОБ на постиндукционном этапе терапии не является рестратифицирующим фактором, но имеет прогностическое значение в развитии рецидива во всех группах риска В-линейного ОЛЛ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Риск-адаптированная прогностическая стратификация, основанная на определении уровня минимальной остаточной болезни, требует дальнейшего тщательного изучения. Полученные в результате работы данные позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- включение таргетных препаратов в первую линию терапии для уменьшения токсичности и повышения эффективности

- определение прогностической роли минимальной остаточной болезни на поздних этапах терапии острого лимфобластного лейкоза

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алескерова, Г. А. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 дискуссионный клуб / Г.А. Алескерова, **М.А. Шервашидзе**, А.В. Попа, Т.Т. Валиев, Б.В. Курдюков, Н.А. Батманова, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2016. – Т.3, №4. – С. 302–308. (Журнал ВАК).
2. Безнос, О.А. Подходы к оценке минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах в условиях таргетной терапии / О.А. Безнос, Л.Ю. Гривцова, А.В. Попа, **М.А. Шервашидзе**, И.Н. Серебрякова // Российский биотерапевтический журнал. — 2017. — Т.16, №4. — С. 18–24. (Журнал ВАК).
3. Безнос, О.А. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов EuroFlow / О.А. Безнос, Л.Ю. Гривцова, А.В. Попа, Н.Н. Тупицын, **М.А. Шервашидзе** // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2017. — Т.10, №2. — С. 158–168. (Журнал ВАК).
4. Батманова, Н.А. Бортезомиб в программной терапии рецидивов и рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей / Н.А. Батманова, **М.А. Шервашидзе**, А.В. Попа // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2017. — Т.10, №3. — С. 381–389. (Журнал ВАК).
5. **Шервашидзе, М.А.** Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей / М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Н.Н. Тупицын, И.Н. Серебрякова. // Современная онкология. — 2019. — Т.21, №4. — С. 22–26. (Журнал ВАК).
6. Чернышева, О.А. Иммунологические особенности в-линейных предшественников на 15-й день терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Сопоставление протоколов оценки минимальной остаточной болезни и

собственные результаты / О.А. Чернышева, И.Н. Серебрякова, Н.А. Купрышина, Е.Н. Шолохова, **М.А. Шервашидзе**, Б.В. Курдюков, А.В. Попа, Н.Н. Тупицын // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. —2020. — Т.19, №1. — С. 58–67. (Журнал ВАК).

7. **Шервашидзе, М.А.** 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 // Российский журнал детской гематологии и онкологии. —2020. — Т.7, №2. — С. 15–22. (Журнал ВАК).

8. Немировченко, В.С. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов / В.С. Немировченко, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, К.Л. Кондратчик // Онкогематология. —2020. — Т.15, №2. — С. 19–28. (Журнал ВАК).

9. Палладина, А.Д. Взаимосвязь иммунофенотипических особенностей бластных клеток с достижением ремиссии при остром миелоидном лейкозе у детей / А.Д. Палладина, А.В. Попа, В. Г. Никитаев, К. Л. Кондратчик, Н.А. Купрышина, И.Н. Серебрякова, Т.В. Шведова, О.А. Чернышева, М.А. **Шервашидзе**, Н.Н. Тупицын // Российский биотерапевтический журнал. — 2020. — Т.19, №4. — С. 45–53. (Журнал ВАК).

10. **Шервашидзе, М.А.** Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь / М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев // Онкогематология. — 2020. — Т.15, №3. — С. 12–26. (Журнал ВАК).

11. Валиев, Т.Т. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования / Т.Т. Валиев, **М.А. Шервашидзе**, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, Н.А. Батманова, М.Р. Тренина, Д.В. Бирлюкова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

// Российский журнал детской гематологии и онкологии. —2021. — Т.8, №3. — С. 59–70. (Журнал ВАК).

12. Валиев, Т.Т. Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002 / Т.Т. Валиев, **М.А. Шервашидзе**, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, В.Ю. Смирнов, О.А. Побережная, С.Н. Юлдашева, И.А. Бабич, В.Т. Гусейнов, С.Н. Джалилова, Ю.С. Коркина, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2022. — Т.9, №3. — С. 32–41. (Журнал ВАК).

13. Валиев, Т.Т. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002 / Т.Т. Валиев, **М.А. Шервашидзе**, Т.С. Бельшева // Онкогематология. — 2022. — Т.17, № 3. — С. 137–159. (Журнал ВАК).