

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-73-83>

Минимальная остаточная болезнь и результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга у больных острыми лейкозами

И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Ю.А. Чабаева, Л.А. Кузьмина, З.В. Конова, И.С. Кастрикина, О.А. Алешина, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова, С.М. Куликов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Ирина Владимировна Гальцева galtseva.i@blood.ru

Введение. Для больных острыми лейкозами одним из подходов увеличения общей и безрецидивной выживаемости является выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). На вероятность развития рецидива после алло-ТГСК у больных острыми лейкозами может влиять множество факторов, в том числе наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) перед алло-ТГСК.

Цель исследования – оценить связь наличия МОБ в 1-й полной ремиссии с вероятностью развития рецидива у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включен 241 больной: 143 – ОМЛ и 98 – ОЛЛ (30 пациентов с Rh-позитивным лейкозом, 22 пациента с T-клеточным ОЛЛ и 46 пациентов с B-клеточным ОЛЛ), у которого выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с сентября 2015 г. по июль 2021 г. Исследование МОБ проводили методом проточной цитометрии. Статистический анализ данных выполняли с помощью IBM SPSS v.23 (США).

Результаты. Методом однофакторного событийного анализа обнаружено, что у пациентов с ОМЛ неблагоприятный прогноз наиболее ассоциирован с МОБ-позитивным статусом перед алло-ТГСК (отношение рисков (ОР) 10,249 (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,137–25,388); $p < 0,0001$). В многофакторном анализе отобраны факторы МОБ перед алло-ТГСК (ОР 9,161 (95 % ДИ 3,513–23,652); $p < 0,0001$), ELN-риск (ОР 4,423 (95 % ДИ 1,764–11,092); $p < 0,0034$) и источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) (ОР 3,068 (95 % ДИ 1,188–7,924); $p < 0,0156$). Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость больных ОМЛ в 1-й полной ремиссии с МОБ-позитивным статусом была статистически значимо ниже, чем у больных с МОБ-негативным статусом (общая выживаемость 43 % против 78 %; $p = 0,0004$; безрецидивная – 26 % против 67 %; $p < 0,0001$).

При однофакторном событийном анализе обнаружено, что МОБ-позитивный статус перед алло-ТГСК (ОР 4,180 (95 % ДИ 1,333–13,112); $p = 0,0142$) наиболее ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОЛЛ. При многофакторном анализе отобран только фактор МОБ перед алло-ТГСК ($p = 0,0005$). Общая выживаемость МОБ-позитивных больных ОЛЛ хотя и была существенно меньше, но статистически значимо не отличалась от МОБ-негативных больных, которым выполнена алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии (28 % против 68 %; $p = 0,09$).

Заключение. Результаты исследования МОБ перед алло-ТГСК помогают выделить группу больных с крайне высоким риском развития рецидива после трансплантации, что диктует необходимость коррекции их терапевтической тактики, касающейся выбора донора, режима кондиционирования, иммуносупрессивной терапии, или выполнения ранней профилактической противорецидивной терапии.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый лейкоз, проточная цитометрия, минимальная остаточная болезнь

Для цитирования: Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н., Давыдова Ю.О. и др. Минимальная остаточная болезнь и результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга у больных острыми лейкозами. Онкогематология 2024;19(4):73–83.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-73-83>

Minimal residual disease and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia

I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, Yu.A. Chabaeva, L.A. Kuzmina, Z.V. Konova, I.S. Kastrikina, O.A. Aleshina, I.A. Lukyanova, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova, S.M. Kulikov

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Irina Vladimirovna Galtseva galtseva.i@blood.ru

Background. One approach to improving overall and relapse-free survival for patients with acute leukemia is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The probability of relapse after allo-HSCT in acute leukemia patients may be influenced by many factors, including the presence of minimal residual disease (MRD) before allo-HSCT.

Aim. To evaluate the relationship between MRD presence in first complete remission and probability of relapse after allo-HSCT in patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Materials and methods. The study included 241 patients: 143 with AML and 98 with ALL (30 patients with Ph-positive leukemia, 22 patients with T-cell ALL and 46 patients with B-cell ALL) who received allo-HSCT at the National Medical Research Center for Hematology from September 2015 to July 2021. The MRD analysis was performed using flow cytometry. Statistical analysis was performed using IBM SPSS v. 23 (USA).

Results. Univariate event analysis revealed that in AML patients, poor prognosis was most associated with MRD-positive status before allo-HSCT (hazard ratio (HR) 10.249 (95 % confidence interval (CI) 4.137–25.388); $p < 0.0001$). Multivariate analysis included MRD-positive status before allo-HSCT (HR 9.161 (95 % CI 3.513–23.652); $p < 0.0001$), ELN risk (HR 4.423 (95 % CI 1.764–11.092); $p < 0.0034$), and transplant source (bone marrow/peripheral stem cells) (HR 3.068 (95 % CI 1.188–7.924); $p < 0.0156$). Three-year overall and relapse-free survival of AML patients in the first complete remission with MRD-positive status were statistically significantly worse than in patients with MRD-negative status (overall survival 43 % versus 78 %; $p = 0.0004$; relapse-free – 26 % versus 67 %; $p < 0.0001$).

In the univariate event analysis, it was found that MRD-positive status before allo-HSCT (HR 4.180 (95 % CI 1.333–13.112); $p = 0.0142$) was most associated with an unfavorable prognosis in ALL patients. In the multivariate analysis, only the MRD status before allo-HSCT was selected ($p = 0.0005$). The overall survival of MRD-positive ALL patients, although significantly worse, did not differ statistically significantly from that of MRD-negative patients who received allo-HSCT in the first complete remission (28 % versus 68 %; $p = 0.09$).

Conclusion. MRD analysis before allo-HSCT helps to identify a group of patients with an extremely high risk of relapse after transplantation, which dictates the need to correct therapeutic tactics regarding the choice of donor, conditioning regimen, immunosuppressive therapy, or early prophylactic anti-relapse therapy.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation; acute leukemia, flow cytometry, minimal residual disease

For citation: Galtseva I.V., Parovichnikova E.N., Davydova Yu.O. et al. Minimal residual disease and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):73–83. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-73-83>

Введение

Острые лейкозы (ОЛ) — химиотерапевтически излечимые заболевания, но даже при достижении полной ремиссии (ПР) у 85–90 % больных ОЛ риск развития рецидива остается довольно высоким (30–40 %) [1]. Долгосрочные результаты терапии ОЛ определяются не только исходными молекулярно-генетическими характеристиками лейкоэмических клеток, но и их химиочувствительностью. Суррогатным маркером этого показателя является минимальная остаточная болезнь (МОБ). МОБ — популяция остаточных опухолевых клеток, которую можно обнаружить в период ПР высокочувствительными методами, такими как многоцветная проточная цитометрия (МПЦ), полимеразная цепная реакция (ПЦР) или секвенирование нового поколения.

Для больных ОЛ, отнесенных к группе неблагоприятного прогноза, одним из подходов программной терапии является выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). На вероятность развития рецидива после алло-ТГСК у больных ОЛ может влиять множество факторов, таких как возраст, статус заболевания на момент выполнения алло-ТГСК, интенсивность проведенной предтрансплантационной подготовки, вид донора, источник транс-

плантата, режим иммуносупрессивной терапии, а также наличие МОБ перед алло-ТГСК [2, 3].

Цель исследования — оценить связь наличия МОБ в 1-й ПР с вероятностью развития рецидива у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после алло-ТГСК.

Материалы и методы

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

В исследование включен 241 больной: 143 — ОМЛ и 98 — ОЛЛ (30 пациентов с Ph-позитивным лейкозом, 22 — с Т-клеточным ОЛЛ (Т-ОЛЛ) и 46 — с В-клеточным ОЛЛ (В-ОЛЛ)), которым выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с сентября 2015 г. по июль 2021 г.

Характеристика больных приведена в табл. 1. Перед началом кондиционирования у всех пациентов подтверждена клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Исследование МОБ методом МПЦ выполняли в пунктате костного мозга непосредственно перед началом кондиционирования ($n = 241$).

Посттрансплантационную терапию проводили больным группы высокого риска развития рецидива заболевания. Критериями для данной группы считали: первично-резистентное течение заболевания, группа

неблагоприятного цитогенетического риска при ОМЛ, стратификационные критерии группы высокого риска при ОЛЛ (транслокации (9;22) или BCR::ABL; (4;11) или MLL::AF4), а также персистенция МОБ, несмотря на проводимую в рамках существующих протоколов терапию ОЛ, наличие МОБ перед алло-ТГСК. Профилактическая посттрансплантационная терапия проведена 55 больным (31 больному ОМЛ и 24 – ОЛЛ).

В качестве посттрансплантационной терапии использовали трансфузии лимфоцитов донора в сочетании с гипометилирующими агентами ($n = 24$) и без них ($n = 7$) или таргетные препараты, которые применяли у пациентов, имевших биологические мишени для них, например BCR::ABL ($n = 16$) или FLT3-ITD ($n = 9$).

Таблица 1. Характеристика больных острыми лейкозами, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of acute leukemia patients included in the study

Показатель Parameter	ОМЛ ($n = 143$) AML ($n = 143$)	ОЛЛ ($n = 98$) ALL ($n = 98$)
Медиана времени наблюдения (диапазон), мес Median follow-up time (range), months	19,3 (1,5–58)	11,7 (1–65,5)
Пол (мужской/женский), n Gender (male/female), n	57/86	49/49
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	38 (18–66)	31 (17–63)
1-я ремиссия, n (%) 1st remission, n (%)	117 (82)	58 (59)
Цитогенетическая группа риска (для ОМЛ), n (%) Cytogenetic risk group (for AML), n (%):		
благоприятная favorable	25 (17)	–
промежуточная intermediate	81 (57)	
неблагоприятная unfavorable	37 (26)	
Вариант ОЛЛ, n (%) ALL type, n (%):		
Т-клеточный T-cell	–	22 (22)
В-клеточный B-cell		46 (47)
Rh-позитивный Rh-positive		30 (31)
Режим кондиционирования, n (%) Conditioning regimen, n (%):		
миелоаблативный myeloablative	34 (24)	37 (38)
пониженной интенсивности low intensity	109 (76)	61 (62)

Вид донора, n (%) Donor type, n (%):		
родственный совместимый matched related	47 (33)	19 (20)
неродственный совместимый matched unrelated	35 (24)	23 (23)
неродственный частично совместимый partially matched unrelated	22 (16)	18 (18)
гаплоидентичный haploidentical	39 (27)	38 (39)
Источник трансплантата, n (%): Graft source, n (%):		
костный мозг bone marrow	56 (39)	23 (23)
периферические стволовые клетки peripheral stem cells	87 (61)	75 (77)

Примечание. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

Note. AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

Проточная цитометрия

Исследование МОБ проводили на проточных цитометрах FACSCanto II (Becton Dickinson, США) или CytoFLEX (Beckman Coulter, КНР). Материалом для исследования являлся аспират костного мозга с антикоагулянтом ЭДТА-К3 (трикалиевый этилендиаминтетраацетат замещенный).

Пробоподготовку проводили следующим образом [4–8]. В образце лизировали эритроциты с помощью буфера на основе хлорида аммония (BD FACS™ Lysing Solution 10X, Becton Dickinson, США) и дважды отмывали фосфатно-солевым буфером (BD CellWash, Becton Dickinson, США). Для окрашивания отбирали 2×10^6 (для В-ОЛЛ и ОМЛ) или 1×10^6 (для Т-ОЛЛ) клеток. Содержание лейкоцитов в суспензии подсчитывали на гематологическом анализаторе Abacus Junior 30 (Diatron, Венгрия). Суспензию клеток окрашивали смесью моноклональных антител, с которой инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 15 мин, затем отмывали от несвязавшихся антител и анализировали на проточном цитометре.

Для анализа МОБ при В-ОЛЛ в период с 2016 по 2019 г. в лаборатории использовали 6-цветные панели моноклональных антител, а с 2019 по 2021 г. – 9- и 11-цветные панели. При использовании 9- и 11-цветных панелей перед внесением моноклональных антител добавляли BD Horizon™ Brilliant Stain Buffer (BD Biosciences, США).

Панель для поиска МОБ при В-ОЛЛ включала антитела против CD38, CD10, CD45, CD34, CD19, CD20, CD58, CD24, CD22. Панель для поиска МОБ при Т-ОЛЛ включала антитела против CD4, CD7, CD8,

CD3 (поверхностно и внутриклеточно), CD5, CD99, CD45, CD1a, CD2, CD56. Панель для поиска МОБ при ОМЛ включала антитела против одного из лимфоидных маркеров (CD7, CD56, CD19, CD4, CD2, CD11a), HLA-DR, CD34, CD33, CD45, CD65, CD15, CD14, CD66b, CD11b, CD16, CD99, CD13, CD117, CD133, CD123, CD66b-FITC, CD36, CD38, CD371, CD45RA, CD10.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли с помощью IBM SPSS v.23 (США). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для непарных одиночных сравнений применяли критерий Манна–Уитни или парный непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение качественных признаков (доля МОБ-положительных случаев) осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Анализ ОВ и БРВ, а также вероятности развития рецидива выполняли по методу Каплана–Майера. Оценку влияния клиничко-лабораторных факторов на выживаемость больных ОМЛ проводили с помощью однофакторного анализа (регрессия Кокса) с последующим пошаговым многофакторным анализом.

Результаты

Перед алло-ТГСК у 35 (24 %) из 143 больных ОМЛ выявлена МОБ; у 108 был МОБ-негативный статус,

из них у 8 (7,4 %) впоследствии констатирован рецидив заболевания. Для определения влияния МОБ-статуса на долгосрочные результаты алло-ТГСК мы включили в анализируемую группу больных только в 1-й ПР (группа больных во 2-й и 3-й ремиссиях малочисленна).

Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелоидным лейкозом в первой полной ремиссии

В 1-й ПР на момент выполнения трансплантации находились 117 больных ОМЛ. МОБ-положительный статус установлен у 23 (19,7 %) больных, и на разных сроках после алло-ТГСК у 12 (52 %) из них выявлен рецидив заболевания.

Для проведения однофакторного анализа выбраны объективные биологические и клинические факторы, известные на момент алло-ТГСК. Методом однофакторного событийного анализа рассматривалась вероятность развития рецидива в зависимости от перечисленных клинических факторов. Мы убедились, что при ОМЛ неблагоприятный прогноз наиболее ассоциирован с МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК (отношение рисков (ОР) 10,249 (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,137–25,388); $p < 0,0001$) (табл. 2).

При выполнении пошагового многофакторного анализа, в который включены в качестве исходных все

Таблица 2. Влияние различных факторов на вероятность развития рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных острым миелоидным лейкозом в 1-й полной ремиссии (однофакторный анализ)

Table 2. Impact of various factors on relapse probability after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in acute myeloid leukemia patients in first complete remission (univariate analysis)

Фактор Factor	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Минимальная остаточная болезнь перед алло-ТГСК Minimal residual disease before allo-HSCT	10,249	4,137–25,388	<0,0001
ELN-риск ELN-risk	4,693	2,025–10,875	0,0003
Возраст >40 лет Age >40 years	0,759	0,291–1,975	0,5713
Режим кондиционирования (MAC/RIC) Conditioning regimen (MAC/RIC)	1,120	0,458–2,743	0,8037
Вид донора: Donor type			
совместимый vs гаплоидентичный matched vs haploidentical	3,032	0,590–11,196	0,1430
частично совместимый vs гаплоидентичный partially matched vs haploidentical	1,180	0,695–13,235	0,8693
Источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) Graft source (bone marrow/peripheral stem cells)	2,072	0,406–0,991	0,1864
Время до выполнения алло-ТГСК от даты 1-й полной ремиссии (>6,5 мес/<6,5 мес) Time to allo-HSCT from the date of 1 st complete remission (>6.5 months/<6.5 months)	0,218	0,073–0,654	<0,0066

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.
Note. Here and in tables 3, 4: HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

Таблица 3. Влияние различных факторов на вероятность развития рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных острым миелоидным лейкозом в 1-й полной ремиссии (многофакторный анализ)

Table 3. Impact of various factors on relapse probability after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in acute myeloid leukemia patients in first complete remission (multivariate analysis)

Фактор Factor	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Минимальная остаточная болезнь перед алло-ТГСК Minimal residual disease before allo-HSCT	9,161	3,513–23,652	<0,0001
ELN-риск ELN-risk	4,423	1,764–11,092	<0,0034
Источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) Graft source (bone marrow/peripheral stem cells)	3,068	1,188–7,924	<0,0156

перечисленные факторы, в модель как значимые факторы ($p < 0,05$) отобраны МОБ перед алло-ТГСК (ОР 9,161 (95 % ДИ 3,513–23,652); $p < 0,0001$), ELN-риск (ОР 4,423 (95 % ДИ 1,764–11,092); $p < 0,0034$) и источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) (ОР 3,068 (95 % ДИ 1,188–7,924); $p < 0,0156$) (табл. 3).

Трехлетняя ОВ и БРВ больных ОМЛ в 1-й ПР с МОБ-положительным статусом была статистически значимо ниже, чем у больных с МОБ-негативным статусом (ОВ 43 % против 78 %; $p = 0,0004$; БРВ 26 % против 67 %; $p < 0,0001$) (рис. 1 а, б). Вероятность развития рецидива у пациентов с ОМЛ с МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК была значимо выше, чем у больных с МОБ-негативным статусом (69 % против 13 %; $p < 0,0001$) (рис. 1, в).

Для определения косвенного влияния МОБ-статуса на рецидивы через связь с ранней летальностью выполнен анализ рисков рецидива и летальности, не связанной с рецидивом, как конкурирующих рисков. Показано, что от предтрансплантационного МОБ-статуса напрямую зависит риск рецидива (тест Грея: $p < 0,0001$ для ОМЛ), но нет статистически значимой зависимости риска летальности, не связанной с рецидивом (тест Грея: $p = 0,88$ для ОМЛ) (рис. 2.). Вместо оценки Каплана–Майера выполнена оценка кумулятивных частот (cumulative incidence function, CIF). Для сравнения результатов CIF-оценки использовали тест Грея. В скобках указана накопленная частота случаев смерти и рецидивов в 2 группах – МОБ– и МОБ+. Светло-розовыми и светло-серыми полосами обозначены рецидивы; темно-розовыми и голубыми – смерти, не связанные с рецидивом.

Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым лимфобластным лейкозом в первой полной ремиссии

Перед алло-ТГСК МОБ детектирована у 24 (24 %) из 98 больных ОЛЛ. Для определения влияния МОБ-статуса на долгосрочные результаты алло-ТГСК мы

включили в анализируемую группу больных только в 1-й ПР ($n = 58$).

На момент выполнения алло-ТГСК из 98 больных ОЛЛ 58 были в 1-й ПР. МОБ-положительный статус установлен у 10 (17,2 %) больных. ОВ МОБ-положительных больных ОЛЛ хотя и была существенно ниже, но статистически значимо не отличалась от МОБ-негативных больных, которым выполнена алло-ТГСК в 1-й ПР (28 % против 68 %; $p = 0,09$) (рис. 3, а). Обнаружены статистически значимые различия в БРВ МОБ-положительных и МОБ-негативных больных: 20 % против 56 % ($p = 0,0317$) (рис. 3, б). Вероятность развития рецидива также была статистически значимо выше у МОБ-положительных больных ОЛЛ: 73 % против 22 % у МОБ-негативных больных ($p = 0,0079$) (рис. 3, в).

Используя методы однофакторного событийного анализа для определения связи вероятности развития рецидива с основными факторами риска у больных ОЛЛ, мы подтвердили, что МОБ-положительный статус перед алло-ТГСК (ОР 4,180 (95 % ДИ 1,333–13,112); $p = 0,0142$) наиболее ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (табл. 4).

При выполнении пошагового многофакторного анализа, в который включены все перечисленные факторы, в модель в качестве значимого фактора ($p < 0,05$) отобрана только МОБ перед алло-ТГСК для ОЛЛ ($p = 0,0005$).

Как и для ОМЛ, выполнена оценка CIF. Для сравнения результатов использовали тест Грея. В скобках указана накопленная частота случаев смерти и рецидивов в 2 группах – МОБ– и МОБ+. Светло-розовыми и светло-серыми полосами обозначены рецидивы; темно-розовыми и голубыми – смерти, не связанные с рецидивом. Показано, что от предтрансплантационного МОБ-статуса напрямую зависит риск рецидива (тест Грея: $p = 0,013$ для ОЛЛ), но нет статистически значимой зависимости риска летальности, не связанной с рецидивом (тест Грея: $p = 0,86$ для ОЛЛ) (рис. 4).

Таким образом, наличие детектируемой МОБ непосредственно перед алло-ТГСК является независимым прогностическим фактором развития рецидива

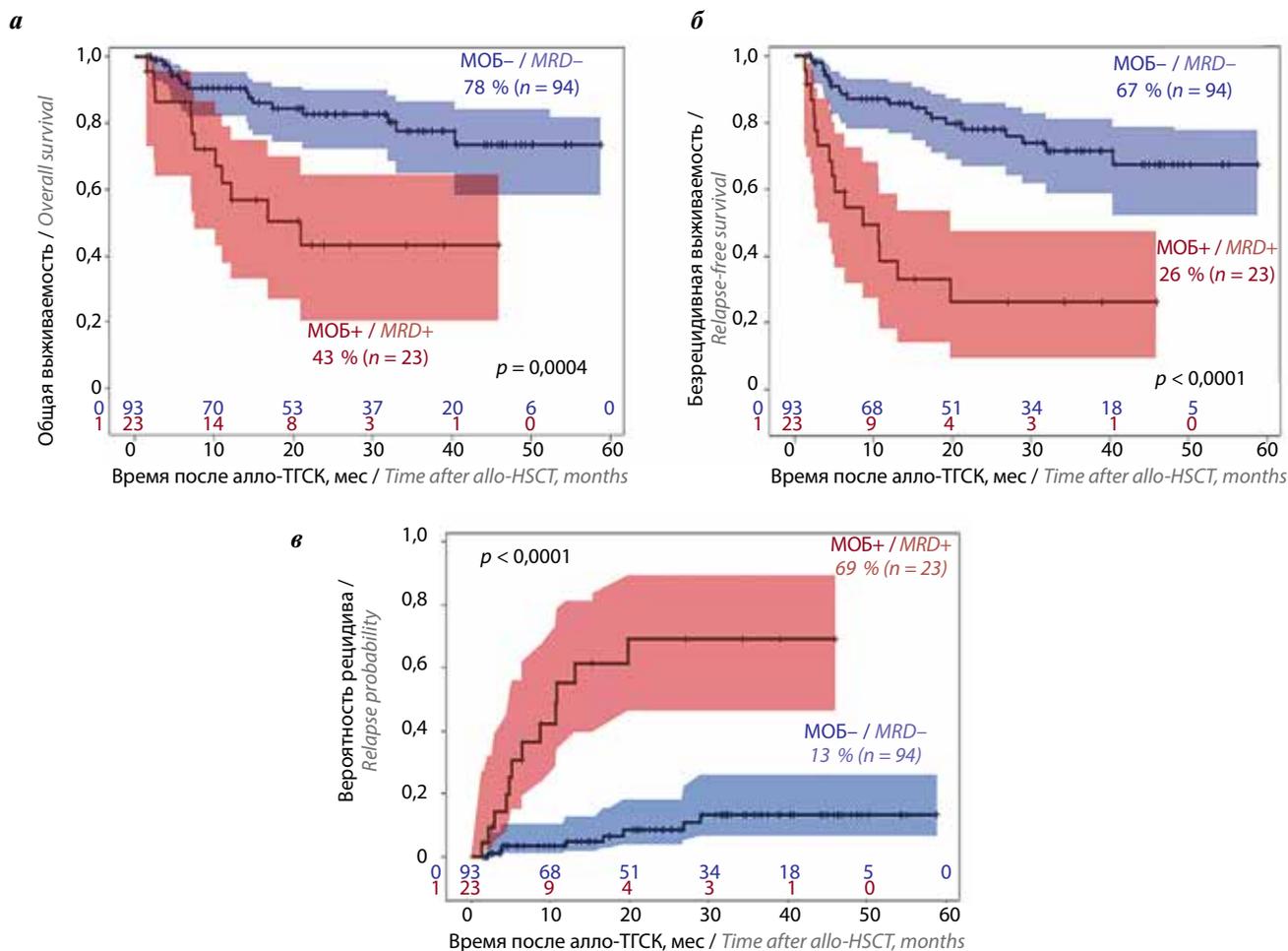


Рис. 1. Общая (а), безрецидивная (б) выживаемость и вероятность развития рецидива (в) в течение 3 лет у пациентов с острым миелоидным лейкозом в 1-й полной ремиссии в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

Fig. 1. Overall (a), relapse-free (b) survival and relapse probability (в) within 3 years in acute myeloid leukemia patients in first complete remission depending on the minimal residual disease (MRD) status before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

заболевания у больных ОЛЛ и ОМЛ, который может использоваться для стратификации риска алло-ТГСК. Полученные результаты подтверждаются данными зарубежных исследований [9–12].

Обсуждение

Результаты исследований последних лет показали, что наличие МОБ перед алло-ТГСК связано с увеличением риска развития рецидива заболевания и ухудшением прогноза у больных любым вариантом ОЛ. В 2017 г. опубликованы данные метаанализа по оценке прогностического значения МОБ для больных ОМЛ перед и после алло-ТГСК методами ПЦР и МПЦ, который объединил результаты 19 работ в период с января 2005 г. по июнь 2016 г. Показано, что МОБ-положительный статус перед алло-ТГСК ассоциирован с худшими показателями БРВ (ОР 2,76), ОВ (ОР 2,36) и риском возникновения рецидива (ОР 3,65). Также отмечено, что интенсификация режима кондиционирования (применение миелоаблативного режима) не влияет на улучшение прогноза у МОБ-положительных пациентов [13].

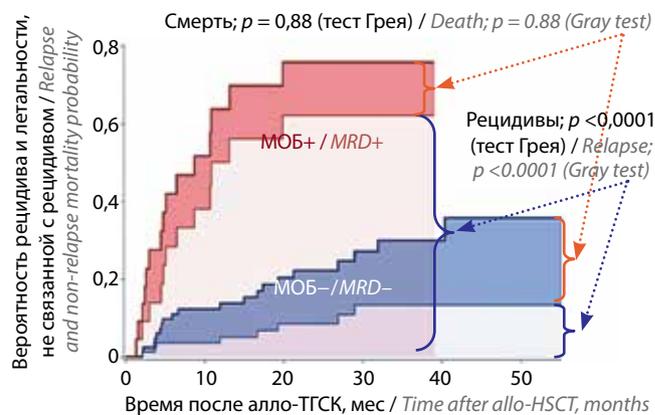


Рис. 2. Результаты анализа вероятности рецидива и летальности, не связанной с рецидивом, как конкурирующих рисков после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) перед алло-ТГСК у больных острым миелоидным лейкозом. Оценка кумулятивных частот конкурирующих событий

Fig. 2. Analysis of relapse and non-relapse mortality probability as competing risks after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) depending on the minimal residual disease (MRD) status before allo-HSCT in acute myeloid leukemia patients. Cumulative incidence of competing events

Таблица 4. Влияние различных факторов на вероятность развития рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных острым лимфобластным лейкозом в 1-й полной ремиссии (однофакторный анализ)

Table 4. Impact of various factors on relapse probability after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in acute lymphoblastic leukemia patients in first complete remission (univariate analysis)

Фактор Factor	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	p
Минимальная остаточная болезнь перед алло-ТГСК Minimal residual disease before allo-HSCT	4,180	1,333–13,112	0,0142
Возраст >40 лет Age >40 years	0,785	0,173–3,554	0,7532
Режим кондиционирования (MAC/RIC) Conditioning regimen (MAC/RIC)	1,281	0,418–3,919	0,6648
Вид донора: Donor type			
совместимый vs гаплоидентичный matched vs haploidentical	1,172	0,291–3,663	0,8233
частично совместимый vs гаплоидентичный partially matched vs haploidentical	1,135	0,291–4,724	0,8693
Источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) Graft source (bone marrow/peripheral stem cells)	2,381	0,798–7,101	0,1197
Время до выполнения алло-ТГСК (>6,9 мес/<6,9 мес) Time to allo-HSCT (>6.9 months/<6.9 months)	0,975	0,327–2,907	0,9635

F. Vuccisano и соавт. из университета в Риме решили выяснить, может ли алло-ТГСК помочь больным ОМЛ с МОБ-позитивным предтрансплантационным статусом в достижении длительной ремиссии [14]. В исследование был включен 81 больной ОМЛ, которому выполнена аутологичная ТГСК или алло-ТГСК при МОБ-позитивном статусе. Результаты алло-ТГСК были значительно лучше, чем аутологичной ТГСК, с 5-летней БРВ 60 % против 19 %. Таким образом, алло-ТГСК в отличие от аутологичной ТГСК может частично преодолевать негативное влияние МОБ и вылечить значительное число больных с МОБ-позитивным статусом после химиотерапии.

С учетом далеко не всегда оптимистичных результатов алло-ТГСК у больных ОМЛ в МОБ-позитивном статусе возник вопрос: может ли выбор донора повлиять на клинический исход алло-ТГСК? Какой донор является оптимальным для пациентов с МОБ-позитивным предтрансплантационным статусом? В 2019 г. исследователи из США представили результаты ретроспективного анализа, включавшего 143 больных, которым была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров с использованием посттрансплантационного циклофосфида. Среди больных, которые находились в морфологической ремиссии перед трансплантацией, не было различий в БРВ между пациентами с МОБ-позитивным ($n = 24$) и МОБ-негативным статусом ($n = 41$) (ОР 1,85; $p = 0,1$). В мультивариантном анализе только возраст оказывал влияние на исход, в то время как предтрансплантационный МОБ-статус не влиял на долгосрочные результаты. Авторы предполагают, что алло-ТГСК от гаплоидентичных

доноров с посттрансплантационным циклофосфамидом может потенциально нивелировать неблагоприятное влияние МОБ-позитивного статуса для больных ОМЛ [15].

Полученные результаты подтверждаются данными зарубежных исследований. Например, Е. Ключников и соавт. продемонстрировали, что выявление МОБ перед алло-ТГСК методом МПЦ у больных ОМЛ ассоциировано с высокой вероятностью развития рецидива вне зависимости от количества выявленных клеток с aberrантным фенотипом [16].

Отрицательное влияние МОБ-позитивного статуса на БРВ у больных ОМЛ может быть частично преодолено с помощью алло-ТГСК, что подтверждается результатами 3 крупных исследований, проведенных группами GMALL, PETHEMA и GRALL [10–12]. В объединенном исследовании GMALL 06/99 и 07/03, где проанализирован проспективный мониторинг МОБ с помощью ПЦР (перестройка генов *ТКР/ИГ*), показано, что у больных с персистирующей МОБ $>10^{-4}$ после индукции/консолидации и перед трансплантацией, которым была выполнена алло-ТГСК, вероятность 5-летней БРВ значимо выше, чем у тех больных, которым проводилась только химиотерапия (50 % против 16 %; $p = 0,004$) [11].

Хотя долгосрочные результаты больных ОМЛ с персистирующей МОБ, которым выполняется алло-ТГСК, лучше по сравнению с теми, кому проводилась только химиотерапия, частота посттрансплантационных рецидивов значительно выше у пациентов с МОБ-позитивным статусом перед алло-ТГСК по сравнению с МОБ-негативными пациентами. Z. Shen и соавт.

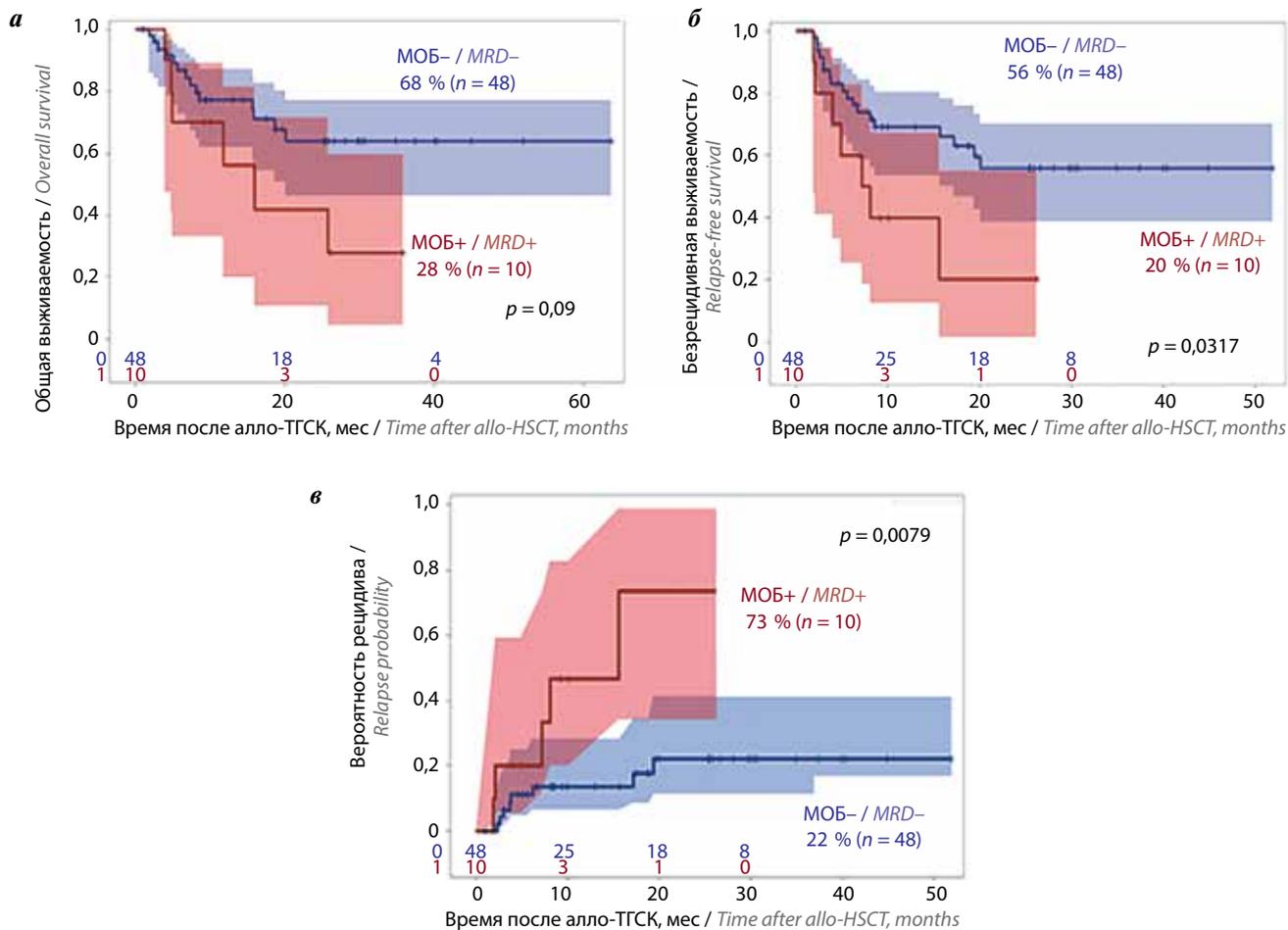


Рис. 3. Общая (а), безрецидивная (б) выживаемость и вероятность развития рецидива (в) в течение 3 лет у больных острыми лимфобластными лейкозами в 1-й полной ремиссии в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

Fig. 3. Overall (a), relapse-free (б) survival and relapse probability (в) within 3 years in acute lymphoblastic leukemia patients in first complete remission depending on the minimal residual disease (MRD) status before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

провели метаанализ, включивший 21 исследование, посвященное влиянию МОБ непосредственно перед алло-ТГСК у больных ОЛЛ. Результаты этих исследований опубликованы в период 1998–2016 гг., а в качестве метода детекции МОБ применялись МПЦ и ПЦР. Результаты анализа показали, что больные с МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК имели более высокий риск развития рецидива, чем больные с МОБ-отрицательным статусом (ОР 3,26; $p < 0,05$), а также меньшую продолжительность БРВ (ОР 2,53; $p < 0,05$) и ОВ (ОР 1,98; $p < 0,05$). Необходимо отметить, что МОБ-статус не влиял на летальность, не связанную с рецидивом заболевания [17].

В 2019 г. опубликовано исследование Европейского общества по трансплантации клеток крови и костного мозга, включившее 2780 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период 2000–2017 гг. Всем больным выполняли предтрансплантационное кондиционирование в миелоаблативном режиме, но у 76 % предтрансплантационная подготовка включала тотальное облучение тела; остальным пациентам

проводили кондиционирование высокодозной химиотерапией. Результаты исследования подтвердили негативное влияние МОБ-положительного предтрансплантационного статуса на ОВ (ОР 1,19 (95 % ДИ 1,02–1,39)) и БРВ (ОР 1,26 (95 % ДИ 1,1–1,44)). Однако при разделении больных на 2 группы в зависимости от варианта кондиционирования авторы отметили, что тотальное облучение тела улучшило ОВ и БРВ как у МОБ-отрицательных, так и у МОБ-положительных больных [18].

Таким образом, во многих протоколах предусмотрено проведение алло-ТГСК у больных с персистирующей МОБ на определенном этапе терапии. Однако выполнение алло-ТГСК в МОБ-положительном статусе ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, а именно высоким риском рецидива в посттрансплантационном периоде. Поэтому проводится разработка терапевтических подходов, позволяющих добиться МОБ-отрицательности с последующим проведением алло-ТГСК. Например, в исследовании ALL-REZ BFM 2002 (NCT00114348) больным ОЛЛ с МОБ $\geq 10^{-3}$ перед

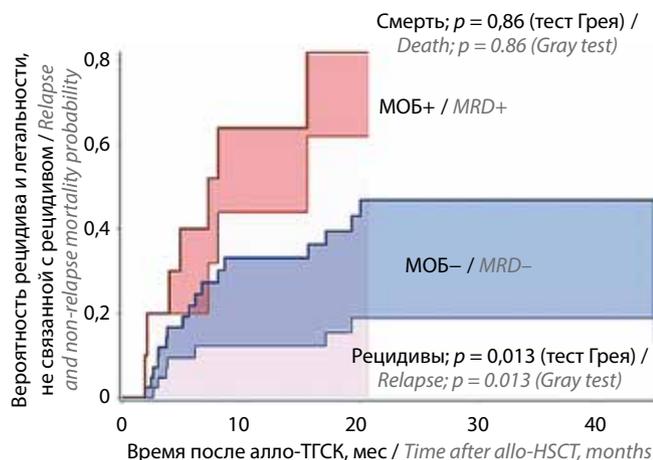


Рис. 4. Результаты анализа рецидива и летальности, не связанной с рецидивом, как конкурирующих рисков после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) перед алло-ТГСК у больных острыми лимфобластными лейкозами. Оценка кумулятивных частот конкурирующих событий

Fig. 4. Analysis of relapse and non-relapse mortality probability as competing risks after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) depending on the minimal residual disease (MRD) status before allo-HSCT in acute lymphoblastic leukemia patients. Cumulative incidence of competing events

алло-ТГСК проведены интервенционные блоки химиотерапии, и в 78 % случаев произошла редукция МОБ. Однако значимое уменьшение вероятности развития рецидива после алло-ТГСК не достигнуто [19].

Более перспективным представляется применение иммунотерапии. Показана эффективность применения блинатумаба у взрослых больных В-ОЛЛ с персистирующей МОБ ($n = 113$) [20]. Элиминация остаточных опухолевых клеток после 1-го цикла терапии достигнута у 88 (78 %) больных, и 55 больным проведена алло-ТГСК. Медиана БРВ для МОБ-негативных больных составила 23,6 мес, а для МОБ-позитивных – 12,5 мес ($p = 0,002$). Авторы пришли к выводу, что такие результаты выгодно отличаются от ранее опубликованных данных для больных с МОБ-позитивным статусом или рефрактерными ОЛЛ. Поскольку у значительного числа пациентов с полным ответом по МОБ сохранялась длительная ремиссия без выполнения трансплантации, авторы обратили внимание, что роль алло-ТГСК в этой клинической ситуации неоднозначна и должна быть определена в дополнительных проспективных исследованиях.

Мониторинг МОБ до и после алло-ТГСК имеет большое значение для назначения поддерживающей

посттрансплантационной терапии. Этот подход успешно применяется для пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ. Использование ингибиторов тирозинкиназы в поддерживающей терапии после алло-ТГСК приводит к снижению частоты рецидивов и улучшению долгосрочных результатов алло-ТГСК, что продемонстрировано в нескольких проспективных и ретроспективных исследованиях [21–24]. Больным Rh-позитивным ОЛЛ с МОБ-позитивным статусом до и/или после алло-ТГСК должна быть назначена терапия ингибиторами тирозинкиназы как можно скорее, а назначение данных препаратов больным с МОБ-негативным статусом до алло-ТГСК обсуждается отдельно; возможны проведение динамического наблюдения и добавление к терапии ингибиторов тирозинкиназы только при появлении МОБ в последующих тестах. Для Rh-негативных ОЛЛ в настоящий момент тактика ведения при обнаружении МОБ до и/или после алло-ТГСК не определена.

Заключение

При выполнении пошагового многофакторного анализа в случае ОМЛ, в который включены в качестве исходных такие факторы, как МОБ перед алло-ТГСК, ELN-риск, возраст, режим кондиционирования, вид донора, время до выполнения алло-ТГСК от даты 1-й ПР, источник трансплантата, в модель как значимые факторы отобраны МОБ-статус перед алло-ТГСК, ELN-риск и источник трансплантата ($p < 0,05$). Самым значимым и сильнодействующим независимым фактором неблагоприятного прогноза установлен МОБ-статус перед алло-ТГСК (ОР 9,2; $p < 0,0001$). Для ОЛЛ получены аналогичные выводы при выполнении пошагового многофакторного анализа, в который включены все перечисленные факторы и в качестве значимого отобран в модель ($p < 0,05$) только МОБ-статус перед алло-ТГСК ($p = 0,0005$).

Также доказано, что наличие МОБ перед алло-ТГСК не ассоциировано с летальностью, не связанной с рецидивом заболевания. Таким образом, результаты исследования МОБ непосредственно перед алло-ТГСК у пациентов с ОЛ помогают выделить группу больных с крайне высоким риском развития рецидива после трансплантации, что диктует необходимость коррекции их терапевтической тактики, касающейся выбора донора, режима кондиционирования, иммуносупрессивной терапии, или выполнения ранней профилактической противорецидивной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Паровичникова Е.Н. Новые программы лечения острых лейкозов. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
Parovichnikova E.N. New programs for the treatment of acute leukemia. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2003. (In Russ.).
2. Wörmann B., Könemann S., Humpe A. et al. Detection of residual leukemic cells in AML. *Acute Leukemias. Haematology and Blood Transfusion* 1992;34:196–203. DOI: 10.1007/978-3-642-76591-9_29
3. Terwijn M., van Putten W.L.J., Kelder A. et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3889–97. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9628
4. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М. и др. Технические аспекты определения минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология* 2021;14(4):503–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Kapranov N.M. et al. Technical aspects of determining minimal residual disease by multicolor flow cytometry in patients with acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):503–12. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
5. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):192–205. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. et al. Minimal residual disease and b-cell subpopulation monitoring in acute b-lymphoblastic leukaemia patients treated on rll-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):192–205. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
6. Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В. и др. Прогностическая значимость минимальной остаточной болезни перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(4):539–55. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-539-555
Konova Z.V., Parovichnikova E.N., Galtseva I.V. et al. Prognostic value of minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(4):539–55. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
7. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):460–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Definition of minimal measurable residual disease in adult patients with acute leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):460–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
8. Гальцева И.В., Смирнова С.Ю., Паровичникова Е.Н. Методические аспекты детекции минимальной остаточной болезни у больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(1):108–20. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-108-120
Galtseva I.V., Smirnova S.Yu., Parovichnikova E.N. et al. Methodological aspects of the detection of minimal residual disease in patients with acute leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022;67(1):108–20. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-108-120
9. Buonamici S., Ottaviani E., Testoni N. et al. Real-time quantitation of minimal residual disease in inv(16)-positive acute myeloid leukemia may indicate risk for clinical relapse and may identify patients in a curable state. *Blood* 2002;99(2):443–9. DOI: 10.1182/blood.v99.2.443
10. Dhédin N., Huynh A., Maury S. et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(16):2486–96. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599894
11. Gökbuget N., Kneba M., Raff T. et al. 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
12. Ribera J.M., Oriol A., Morgades M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1595–604. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.2425
13. Buckley S.A., Wood B.L., Othus M. et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica* 2017;102(5):865–73. DOI: 10.3324/haematol.2016.159343
14. Buccisano F., Maurillo L., Piciocchi A. et al. Pre-transplant persistence of minimal residual disease does not contraindicate allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(3):473–5. DOI: 10.1038/bmt.2016.308
15. Srour S.A., Saliba R.M., Bittencourt M.C.B. et al. Haploidentical transplantation for acute myeloid leukemia patients with minimal/measurable residual disease at transplantation. *Am J Hematol* 2019;94(12):1382–7. DOI: 10.1002/ajh.25647
16. Klyuchnikov E., Christopheit M., Badbaran A. et al. Role of pre-transplant MRD level detected by flow cytometry in recipients of allogeneic stem cell transplantation with AML. *Eur J Haematol* 2021;106(5):606–15. DOI: 10.1111/ejh.13557
17. Shen Z., Gu X., Mao W. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):755. DOI: 10.1186/s12885-018-4670-5
18. Pavlu J., Labopin M., Niittyvuopio R. et al. The role of measurable residual disease (MRD) at time of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia transplanted after myeloablative conditioning. A study on behalf of the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3):S7.
19. Eckert C., Chen-Santel C., Peters C. et al. Interventional intensification of chemotherapy prior to hematopoietic stem cell transplantation reduces residual leukemia but does not improve survival in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124(21):61. DOI: 10.1182/blood.V124.21.61.61
20. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522–31. DOI: 10.1182/blood.2019001109
21. Brüggemann M., Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):13–21. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.13
22. Chen H., Liu X., Xu L. et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2012;5:29. DOI: 10.1186/1756-8722-5-29
23. DeFilipp Z., Langston A.A., Chen Z. et al. Does post-transplant maintenance therapy with tyrosine kinase inhibitors improve outcomes of patients with high-risk Philadelphia chromosome-

positive leukemia? Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;

16(8):466–71. DOI: 10.1016/j.clml.2016.04.017

24. Pfeifer H., Wassmann B., Bethge W. et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual

disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation

for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia.

Leukemia 2013;27(6):1254–62.

DOI: 10.1038/leu.2012.352

Вклад авторов

И.В. Гальцева: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, З.В. Конова, О.А. Алешина, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова: разработка дизайна исследования, анализ данных;

Ю.О. Давыдова, К.А. Никифорова: получение данных для анализа, написание текста статьи;

Н.М. Капранов: получение данных для анализа;

Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов: статистическая обработка данных;

И.С. Кастрикина: написание текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Galtseva: design development, data analysis, article writing;

E.N. Parovichnikova, L.A. Kuzmina, Z.V. Konova, O.A. Aleshina, I.A. Lukianova, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova: design development, data analysis;

Yu.O. Davydova, K.A. Nikiforova: obtaining data for analysis, article writing;

N.M. Kapranov: obtaining data for analysis;

Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov: statistical analysis;

I.S. Kastrikina: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000000159320285>

Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000000241197175>

Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

З.В. Конова / Z.V. Konova: <https://orcid.org/0000-0002-5569-0155>

И.С. Кастрикина / I.S. Kastrikina: <https://orcid.org/0000-0003-4785-5607>

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

И.А. Лукьянова / I.A. Lukianova: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Т.В. Гапонова / T.V. Gaponova: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование ОЛЛ-2016 зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT03462095).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The ALL-2016 study is registered at clinicaltrials.gov (NCT03462095).

All patients gave written informed consent to participate in the study.