

Клиническое значение минимальной резидуальной
болезни при острых миелоидных и лимфоидных
лейкозах

А.В. Попа

Необходимость исследования МРД

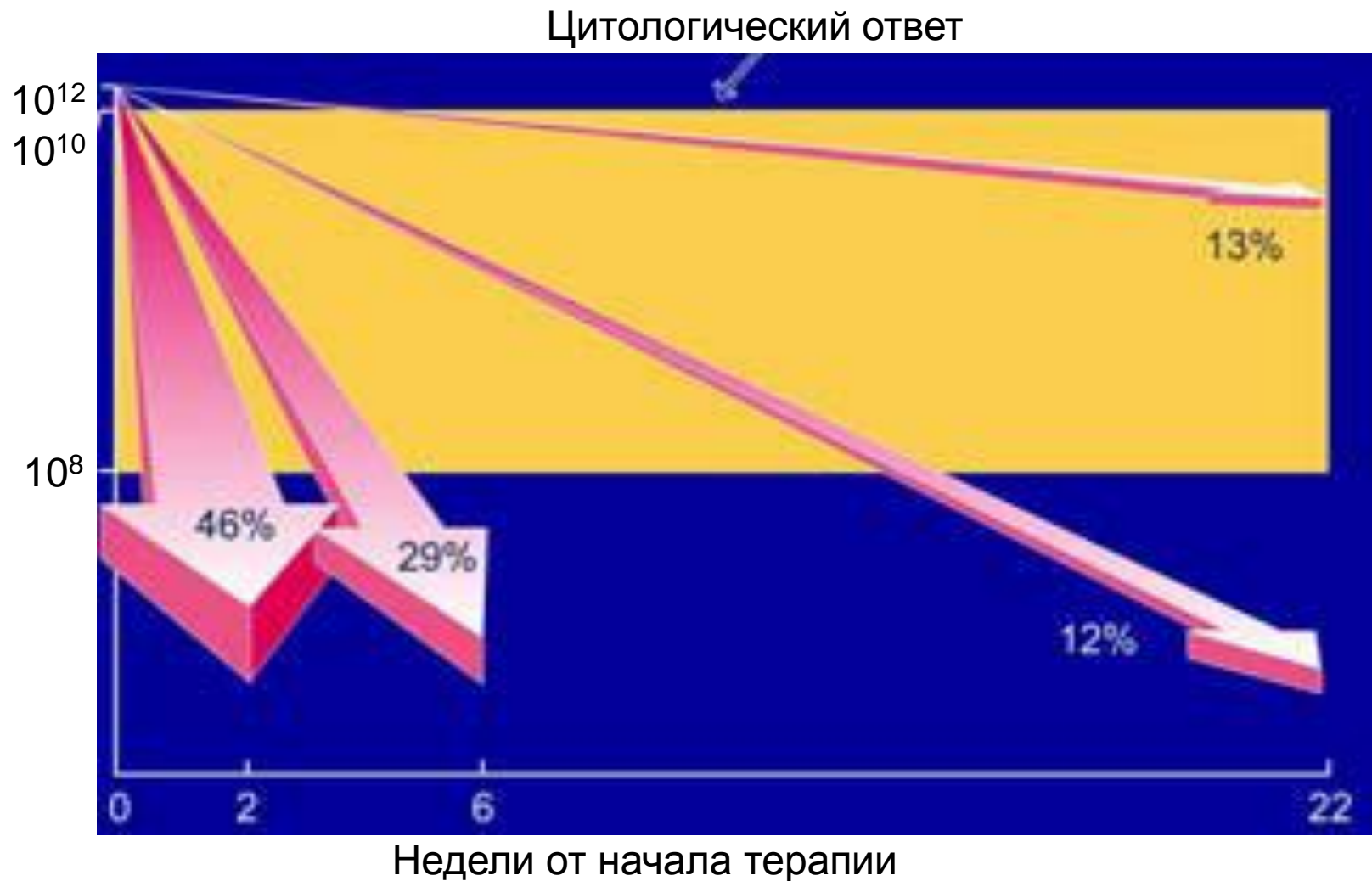
- 1994 – 2000 гг. определение МРБ с целью ранней диагностики рецидивов и определению ответа на лечение
- 2000 г. – настоящее время:
определение МРБ с целью оценки ответа на проведенную химиотерапию

Методы исследования МРБ (применимость и чувствительность)

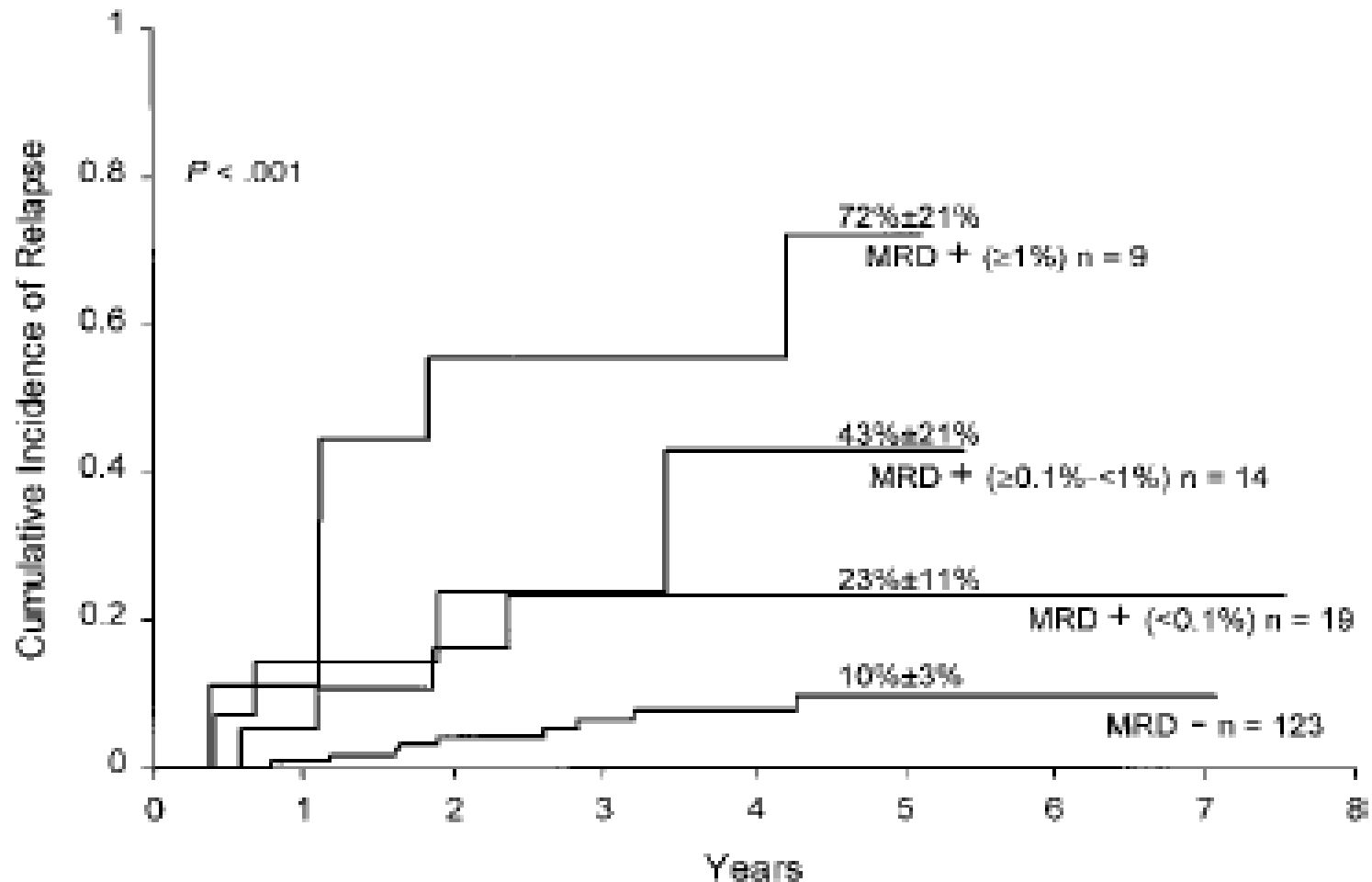
	ОЛЛ	ОМЛ
FC	98% (10^{-4})	93% (10^{-3})
PCR Ig/TCR genes	95% (10^{-5})	<10%
PCR fusion transcripts	<50% (10^{-3} - 10^{-5})	<30% (10^{-3} - 10^{-5})

МРБ при ОЛЛ

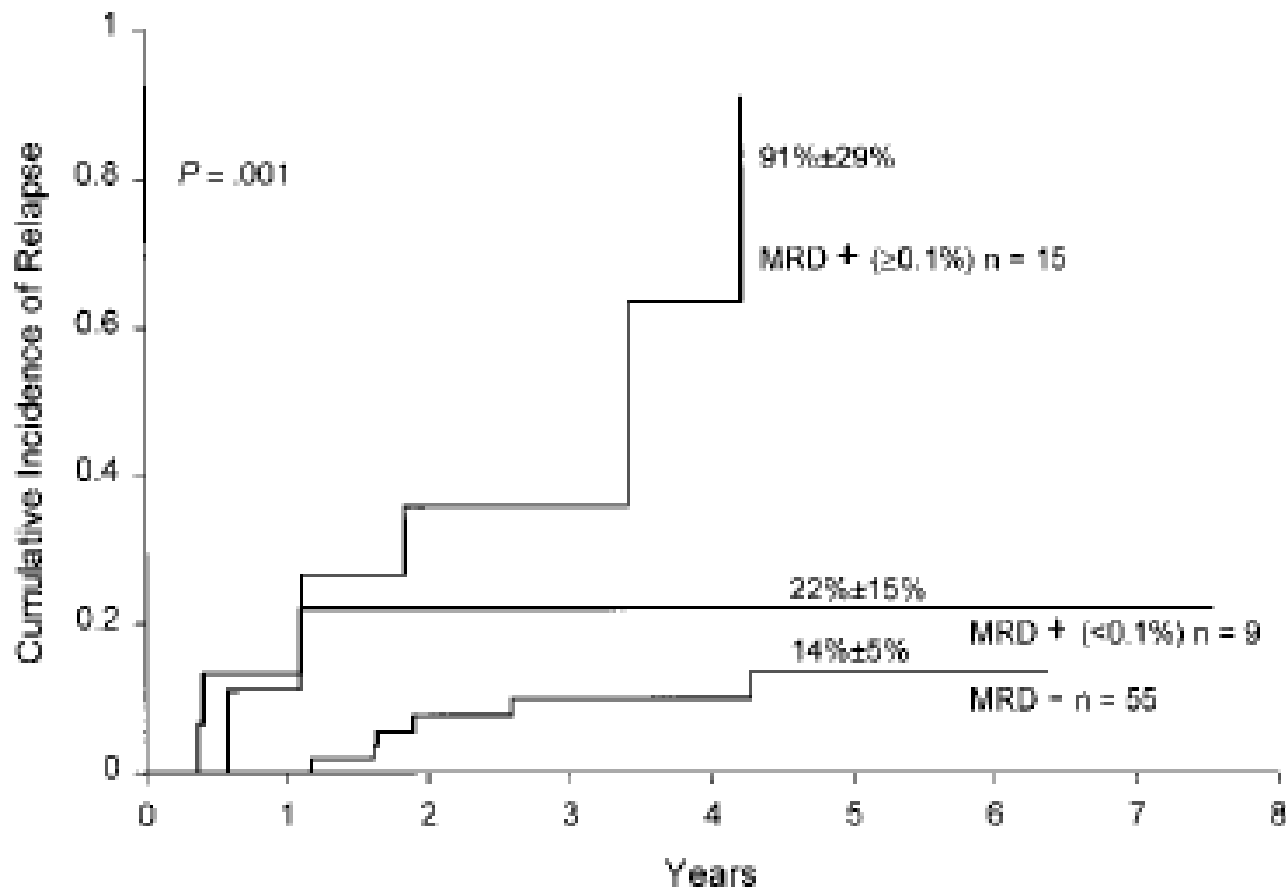
Ответ на лечение



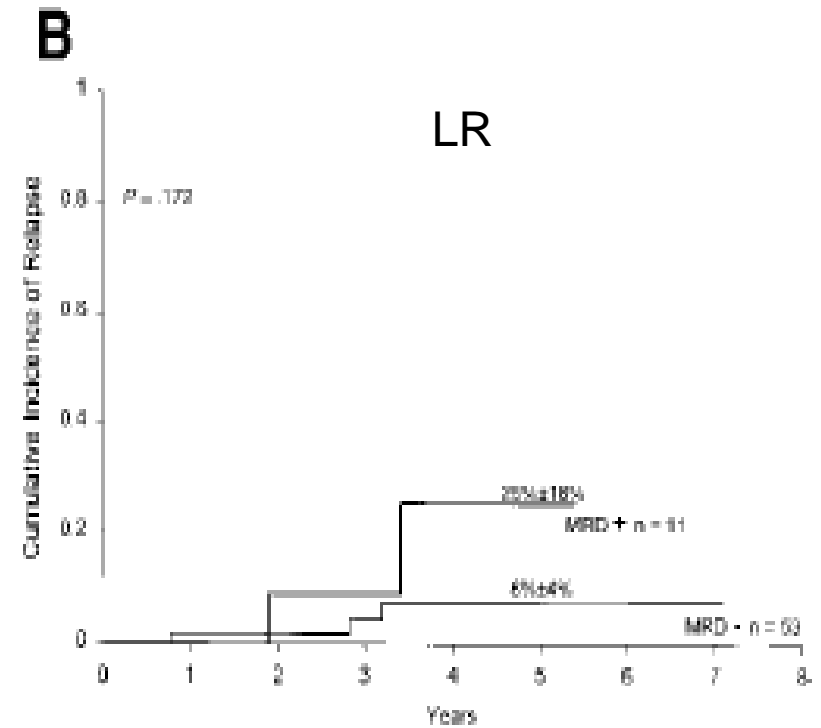
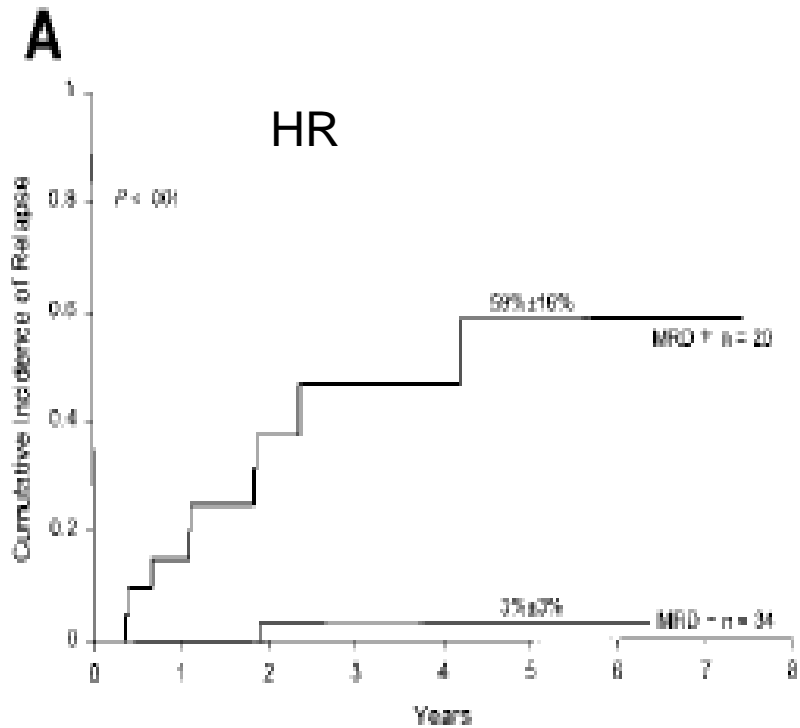
Риск развития рецидива в зависимости от степени выраженности МРБ (St Jude CRH)



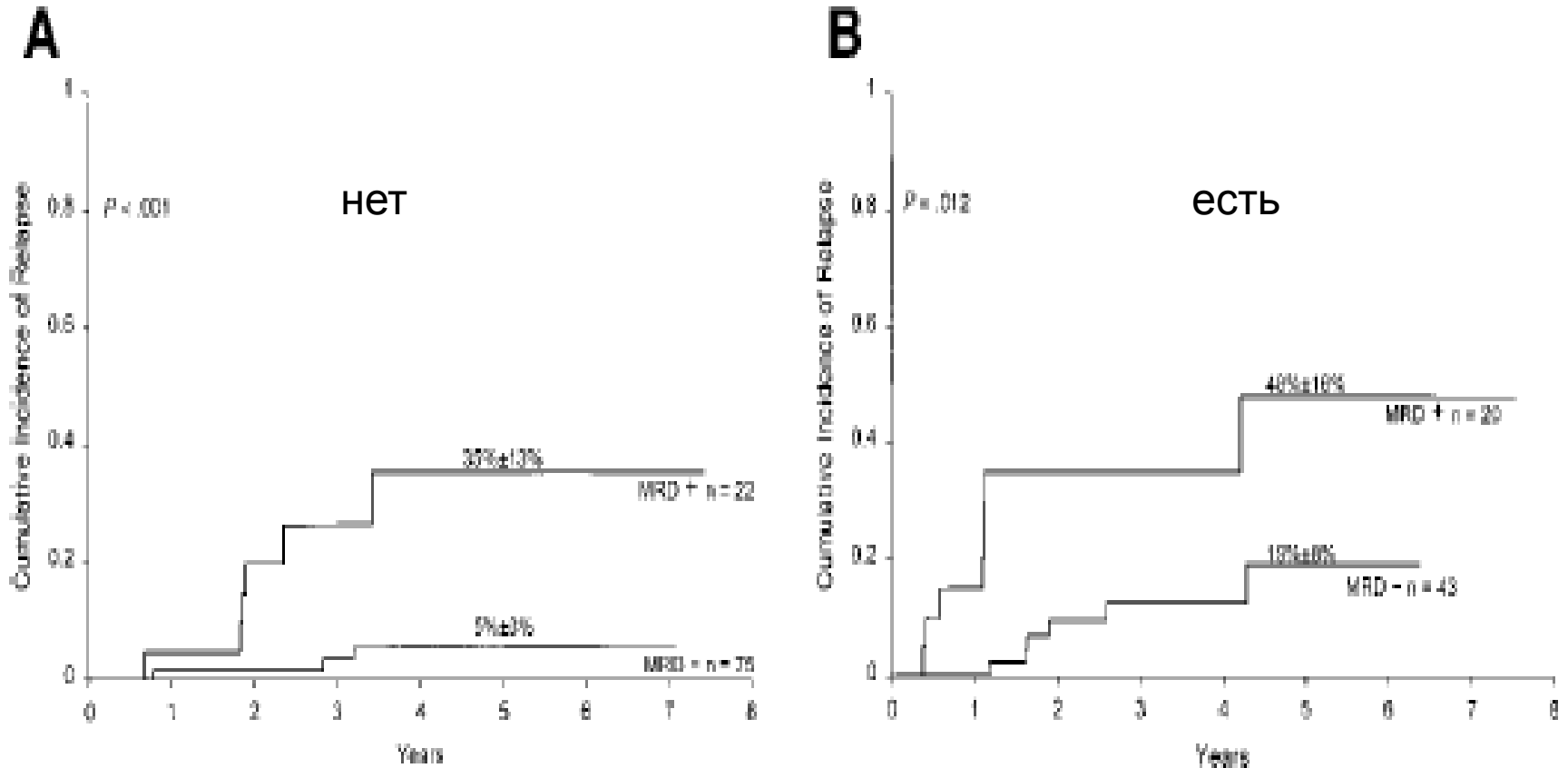
Риск развития рецидива у больных ОЛЛ со стандартным риском в зависимости от выраженности МРД (St Jude)



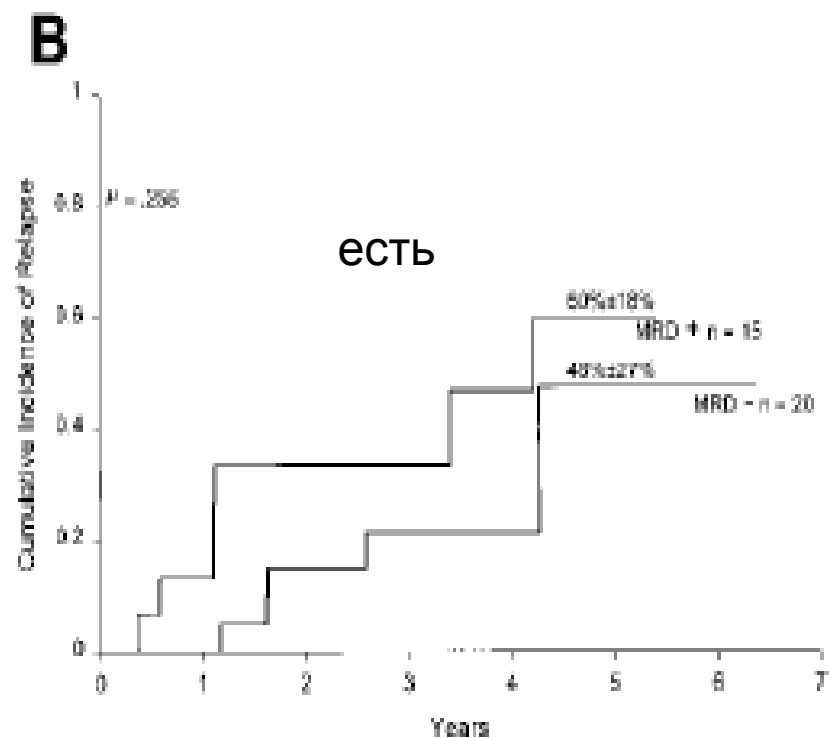
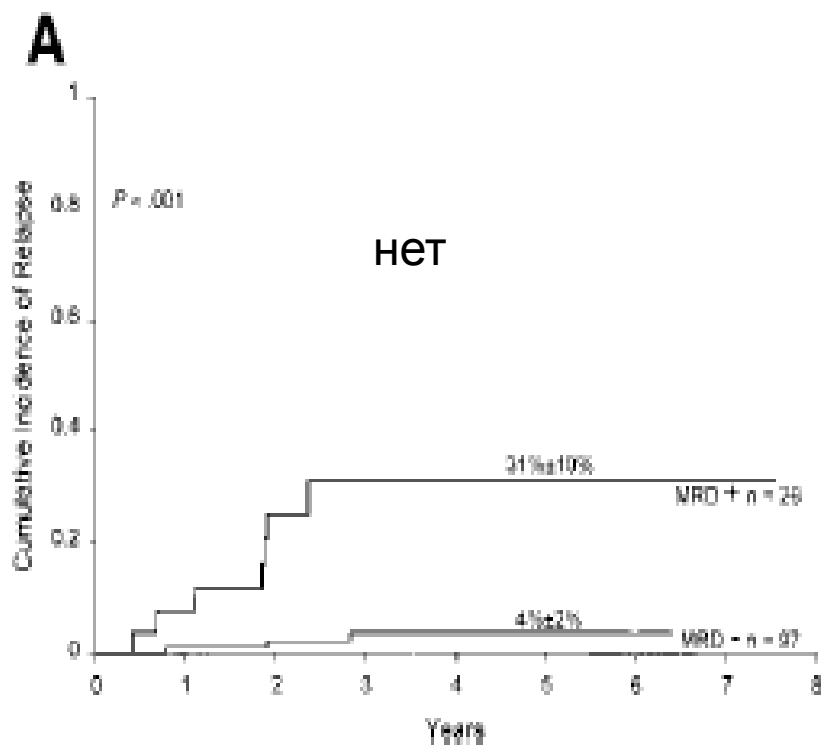
Риск развития рецидива в зависимости от наличия МРБ и группы риска (St Jude CRH)



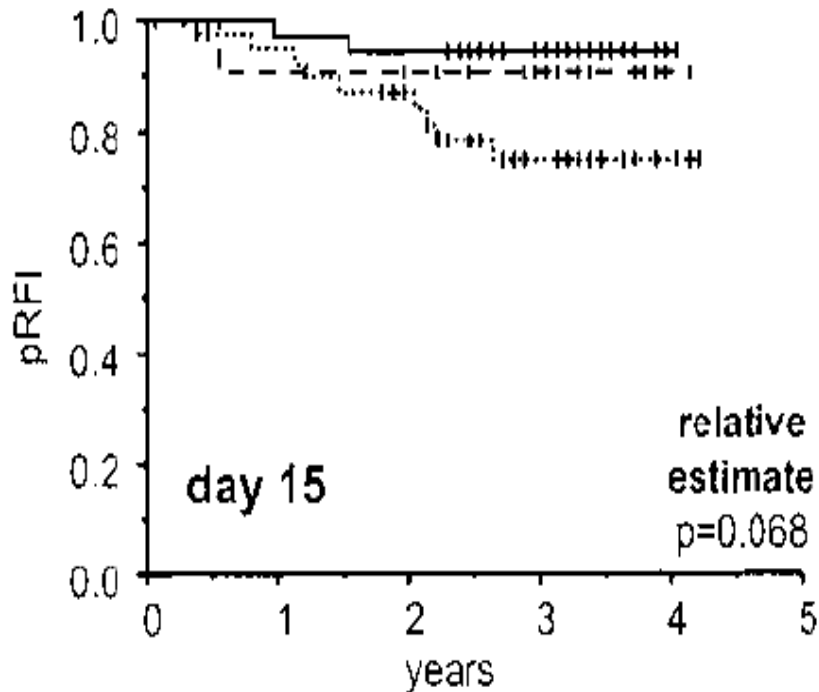
Риск развития рецидива в зависимости от персистирования бластов в крови на 7 день от начала лечения (St Jude CRH)



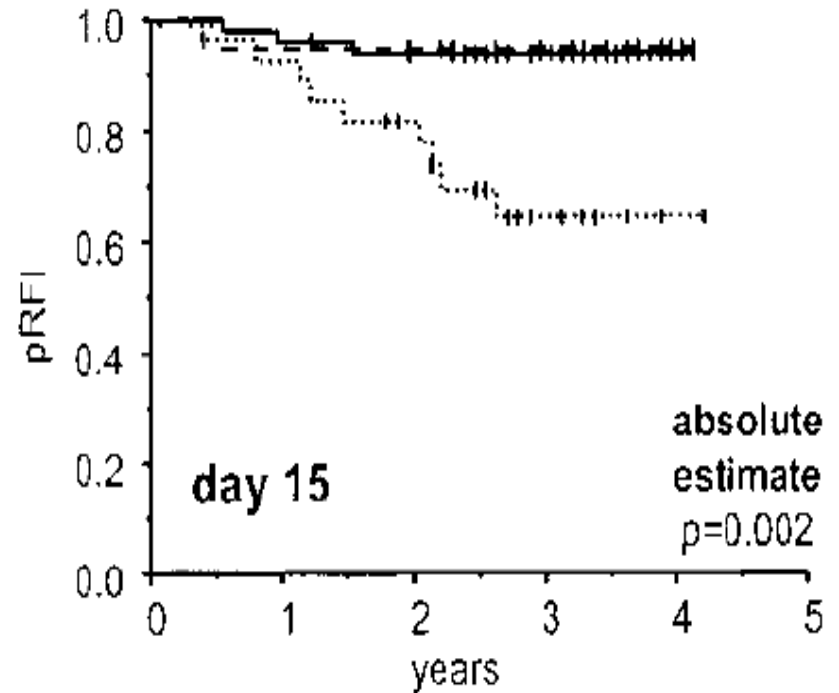
Риск развития рецидива в зависимости от персистенции бластов в крови на 10 день от начала лечения (St Jude CRH)



Исследование ВФМ

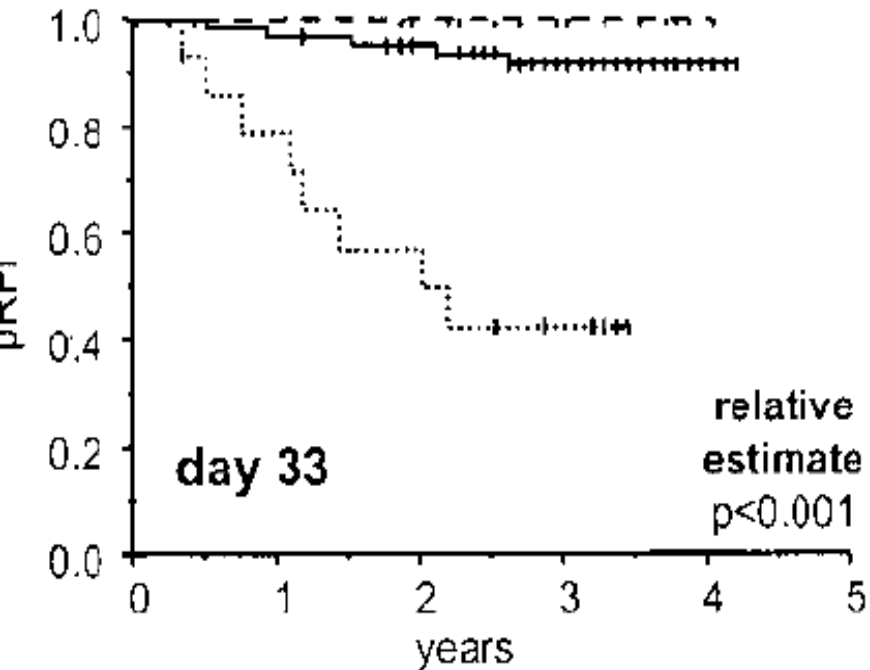


MRD-result	n=	pRFI (3-years)
— <0.1%,negative	38	0.94 ±0.04
- - <1.0% - ≥0.1%	21	0.90 ±0.06
..... ≥1.0%	42	0.75 ±0.07

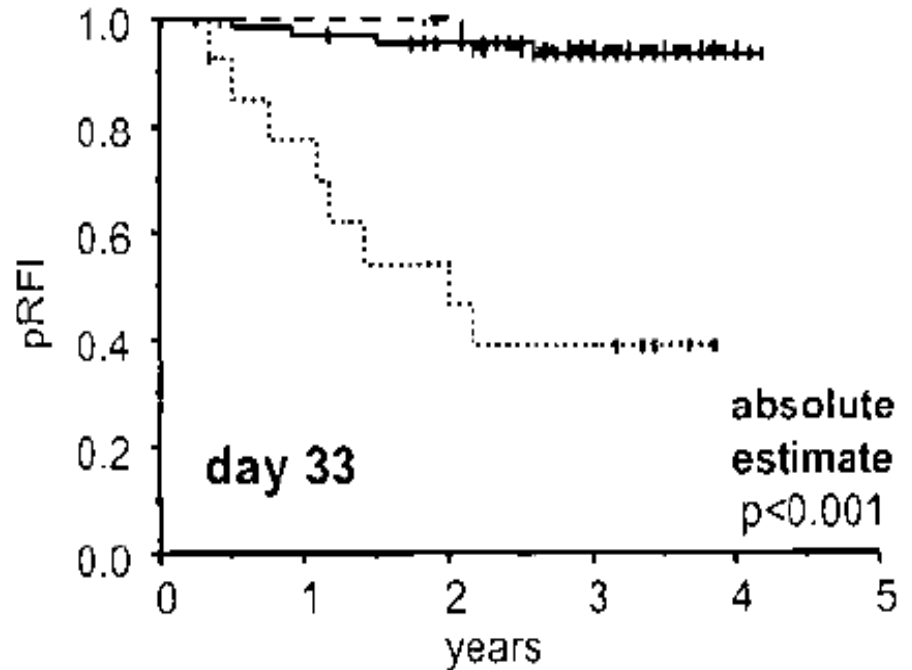


MRD-result	n=	pRFI (3-years)
— <10/μL,negative	52	0.94 ±0.03
- - <100 - 10/μL	19	0.95 ±0.05
..... ≥100/μL	30	0.64 ±0.1

Исследование ВФМ

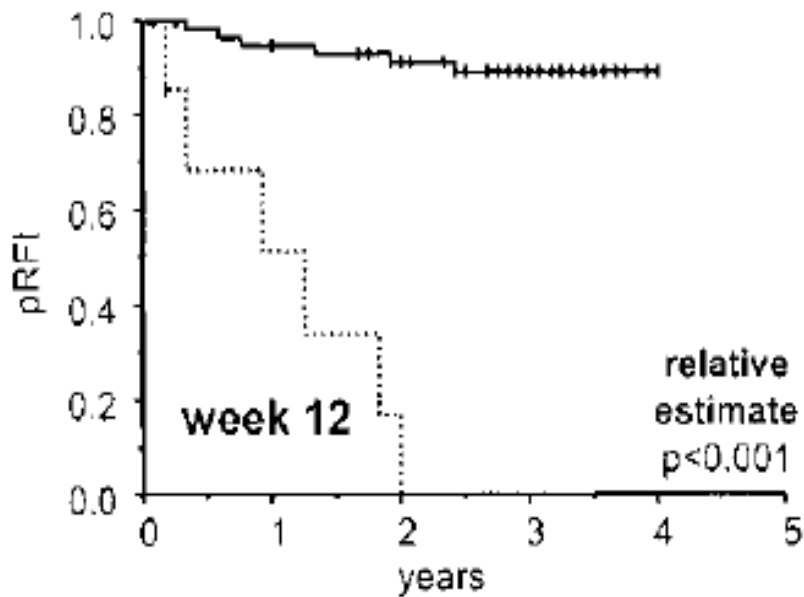


MRD-result	n=	pRFI (3-years)
— <math><0.01\%</math>,negative	68	0.92 ± 0.04
-- <math><0.1\% - \ge 0.01\%</math>	20	1.0
..... <math>\ge 0.1\%<="" math><="" td=""> <td>17</td> <td>0.43 ± 0.13</td> </math>\ge>	17	0.43 ± 0.13

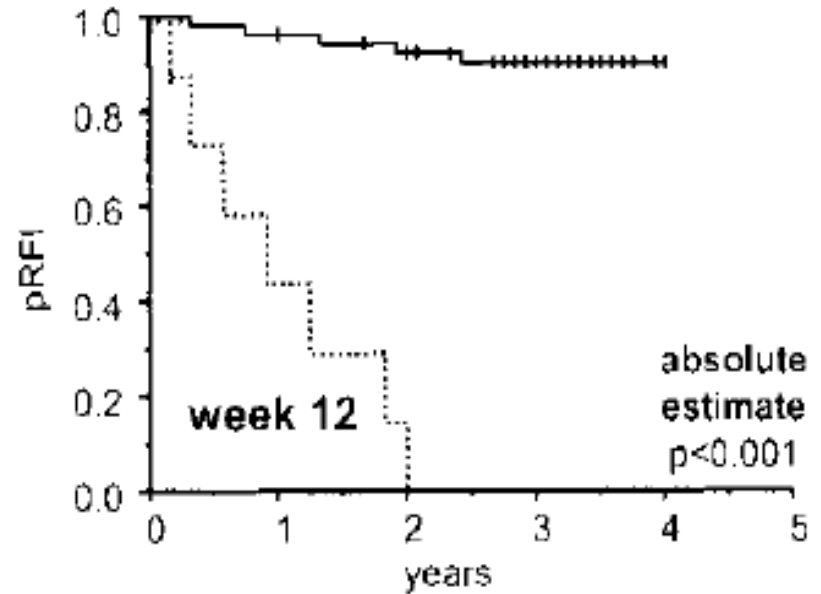


MRD-result	n=	pRFI (3-years)
— <math><1/\mu\text{L}</math>,negative	69	0.93 ± 0.03
-- <math><10 - 1/\mu\text{L}</math>	21	0.94 ± 0.05
..... <math>\ge 10="" \mu\text{l}<="" math><="" td=""> <td>15</td> <td>0.39 ± 0.14</td> </math>\ge>	15	0.39 ± 0.14

Исследования ВФМ

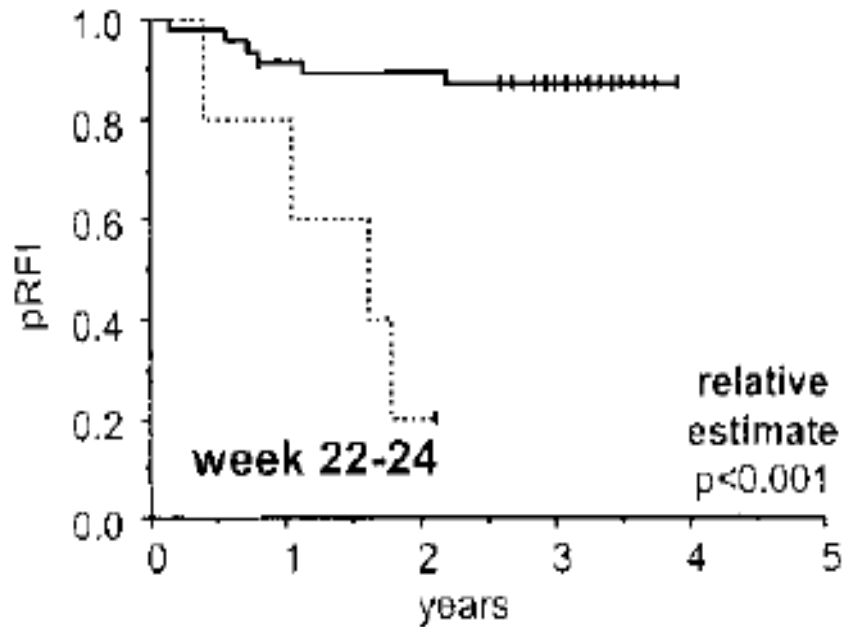


MRD-result	n=	pRFI (3-years)
— <0.01%,negative	60	0.89 ±0.04
..... ≥0.01%	8	0.0

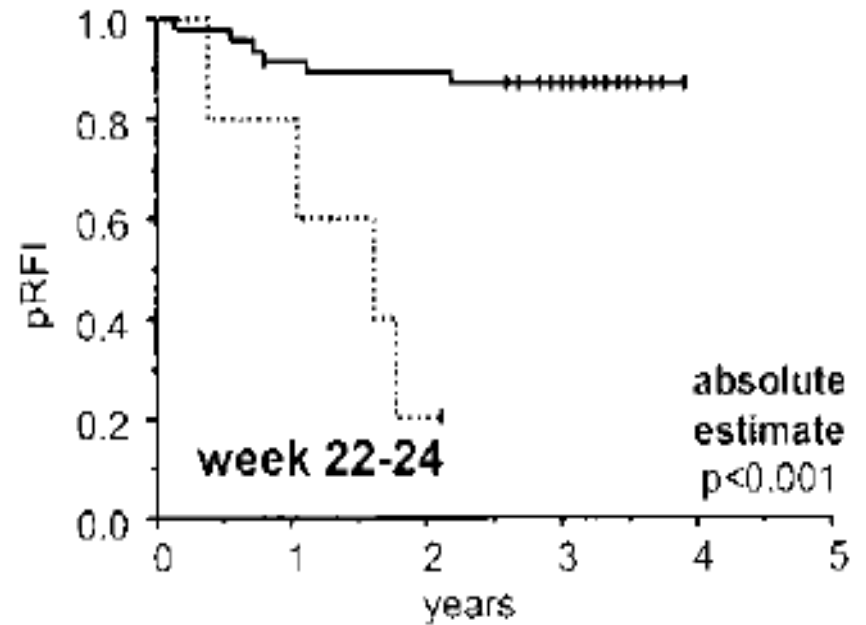


MRD-result	n=	pRFI (3-years)
— <1/μL,negative	55	0.90 ±0.04
..... ≥1/μL	9	0.0

Исследования ВФМ



MRD-result	n=	pRFI (3-years)
— negative	47	0.87 ± 0.05
..... positive	5	0.20



MRD-result	n=	pRFI (3-years)
— negative	47	0.87 ± 0.05
..... positive	5	0.20

Исследования ВФМ

Table 5. Multivariate analyses* of BFM risk groups and MRD information

Time point	Parameter†	Relative estimate		Absolute estimate	
		Risk ratio‡	P§	Risk ratio‡	P§
d 15	MRD	2.0 (0.5-7.6)	.32	4.3 (1.3-14.6)	.018
	BFM	8.3 (2.8-34.5)	< .001	8.9 (2.9-27.8)	< .001
d 33	MRD	7.0 (1.9-25.7)	< .001	7.8 (2.1-29.3)	< .001
	BFM	4.7 (1.3-16.4)	.017	4.2 (1.2-15.4)	.029
wk 12	MRD	14.9 (3.2-66.7)	< .001	26.3 (5.2-125)	< .001
	BFM	2.0 (0.5-8.4)	.36	1.2 (0.3-5.5)	.78
Combination (d 33/wk 12)	MRD	19.8 (3.8-104)	< .001	41.2 (7.3-234)	< .001
	BFM	2.4 (0.5-11.7)	.27	1.4 (0.3-6.9)	.68

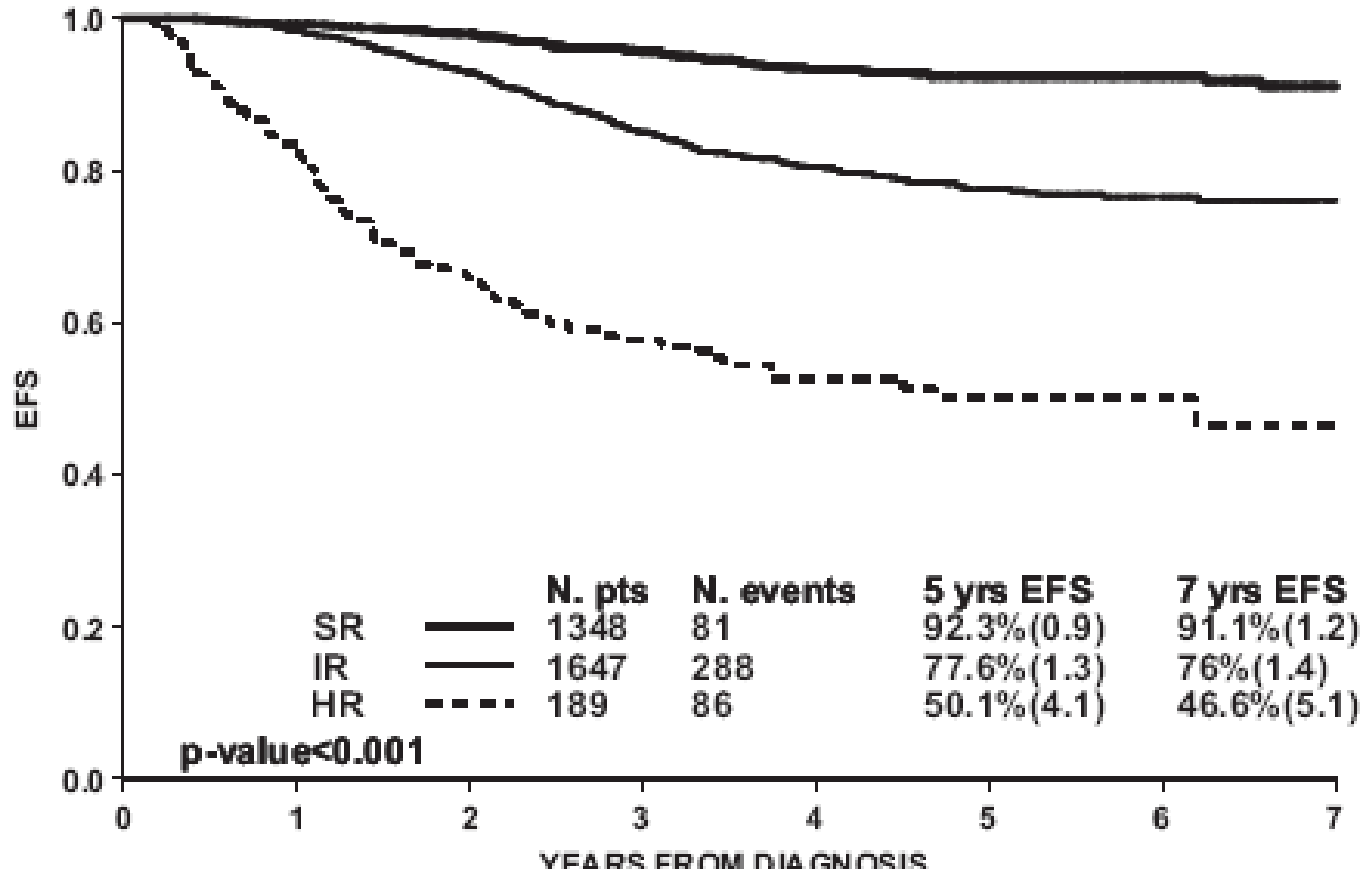
*Cox regression model including BFM risk groups and MRD results; note that too few data points were available for similar calculations at weeks 22-24.

†MRD: high MRD load vs low load according to time-point-specific prognostically relevant thresholds (see "Results"); BFM: HR patients vs SR/MR patients.

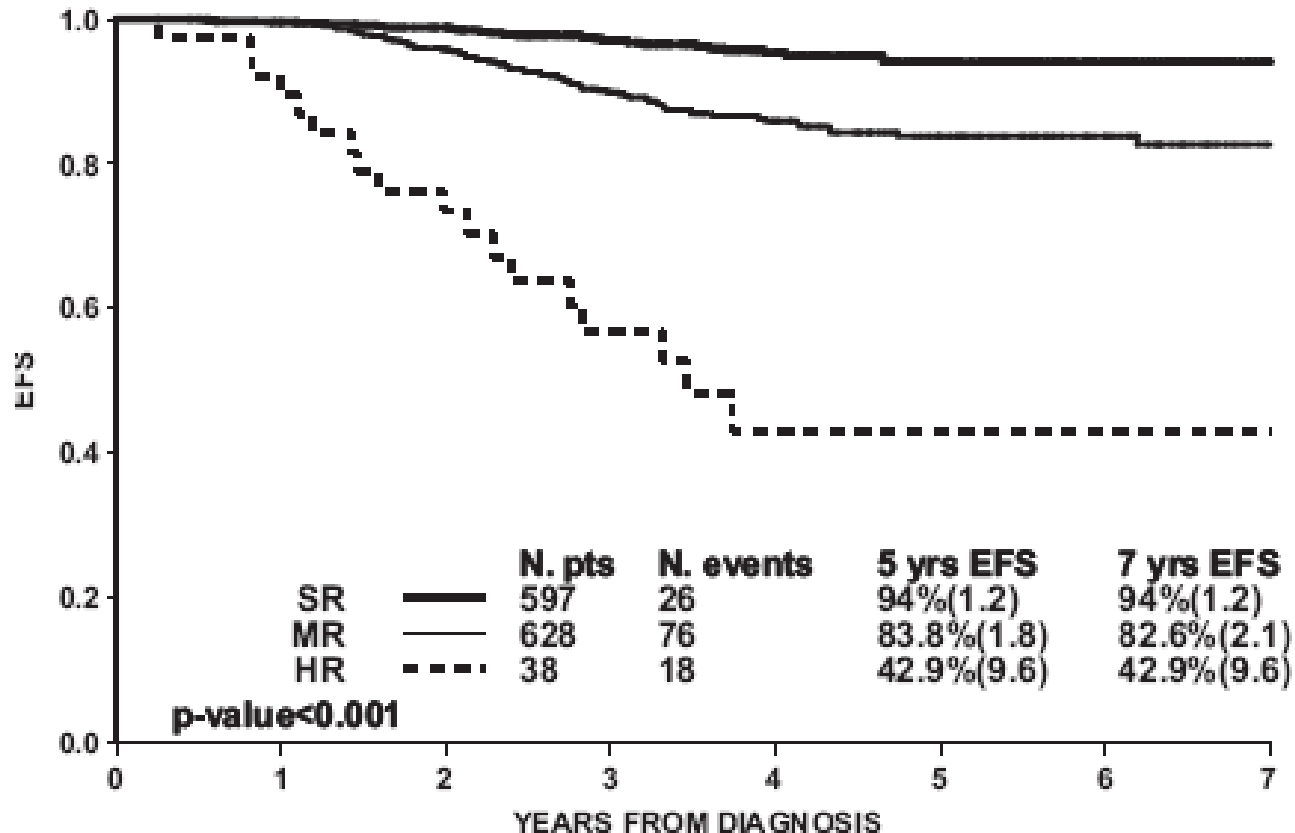
‡Relative risk of relapse (95% CI in parenthesis).

§P according to Wald test.

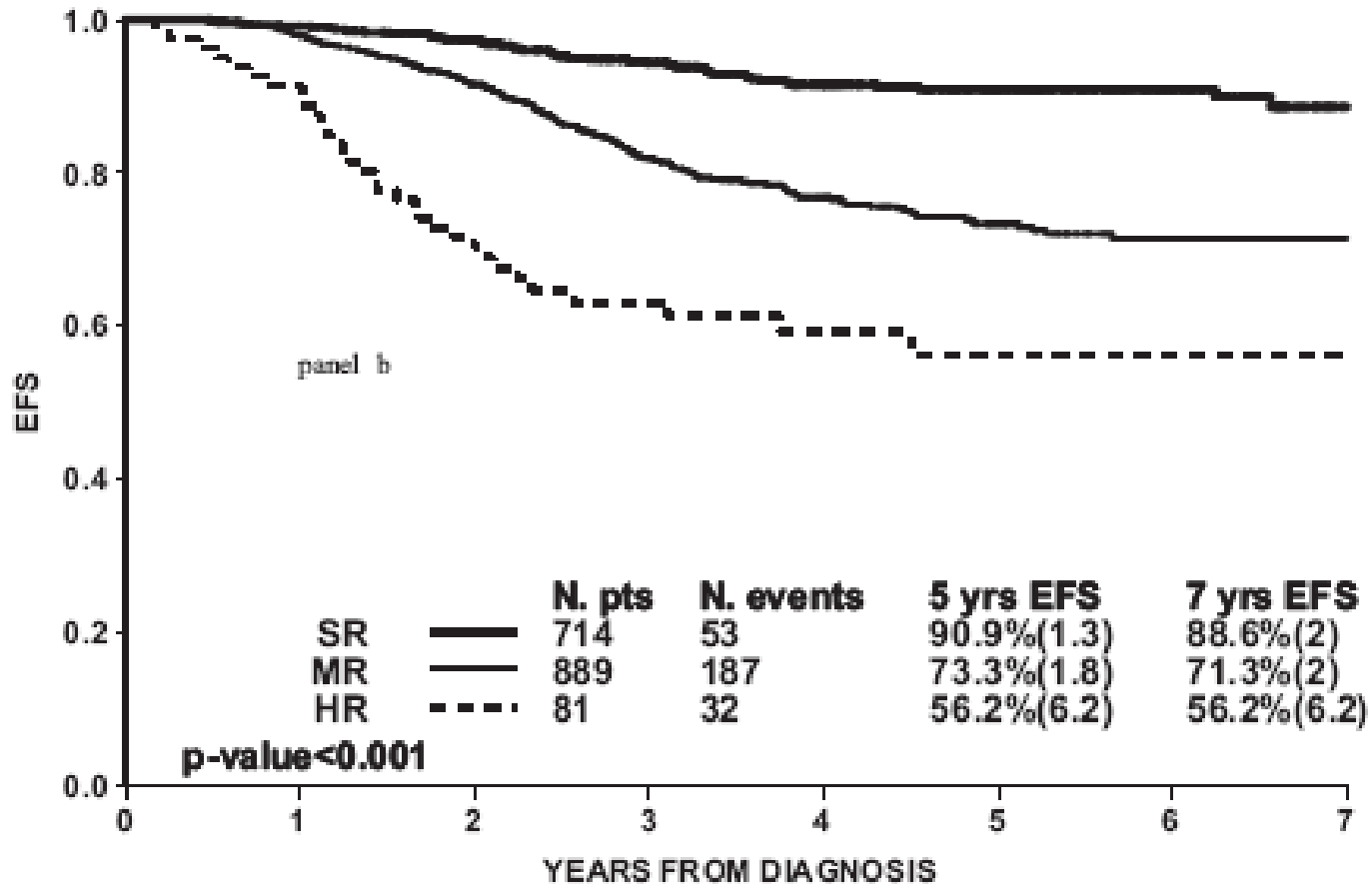
Исследование AIEOP-BFM. QT-PCR Ig/TCR



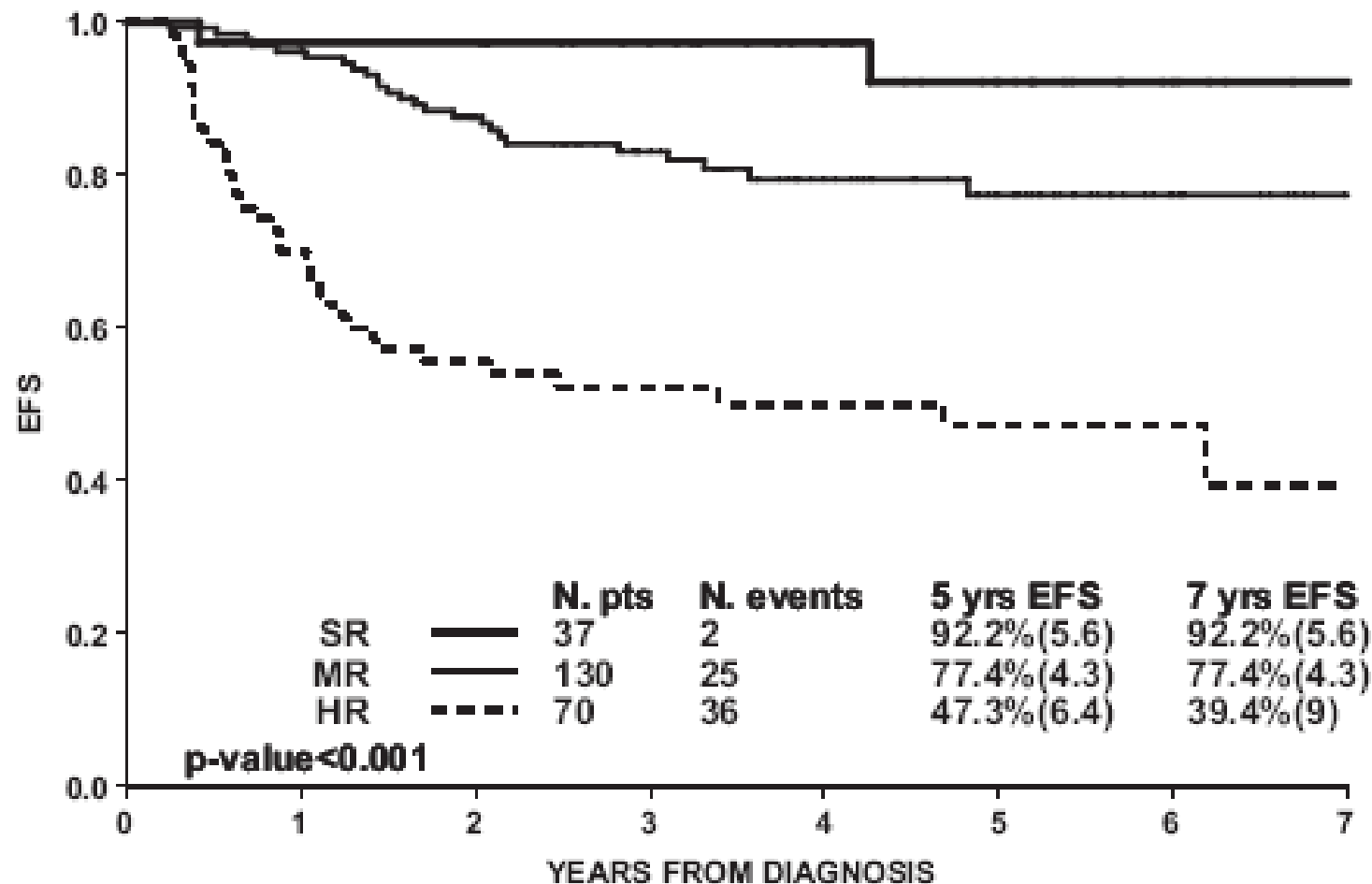
EFS в зависимости от групп риска по статусу МРБ (стандартный риск ВФМ 95)



EFS в зависимости от групп риска по статусу МРБ (средний риск VFM 95)



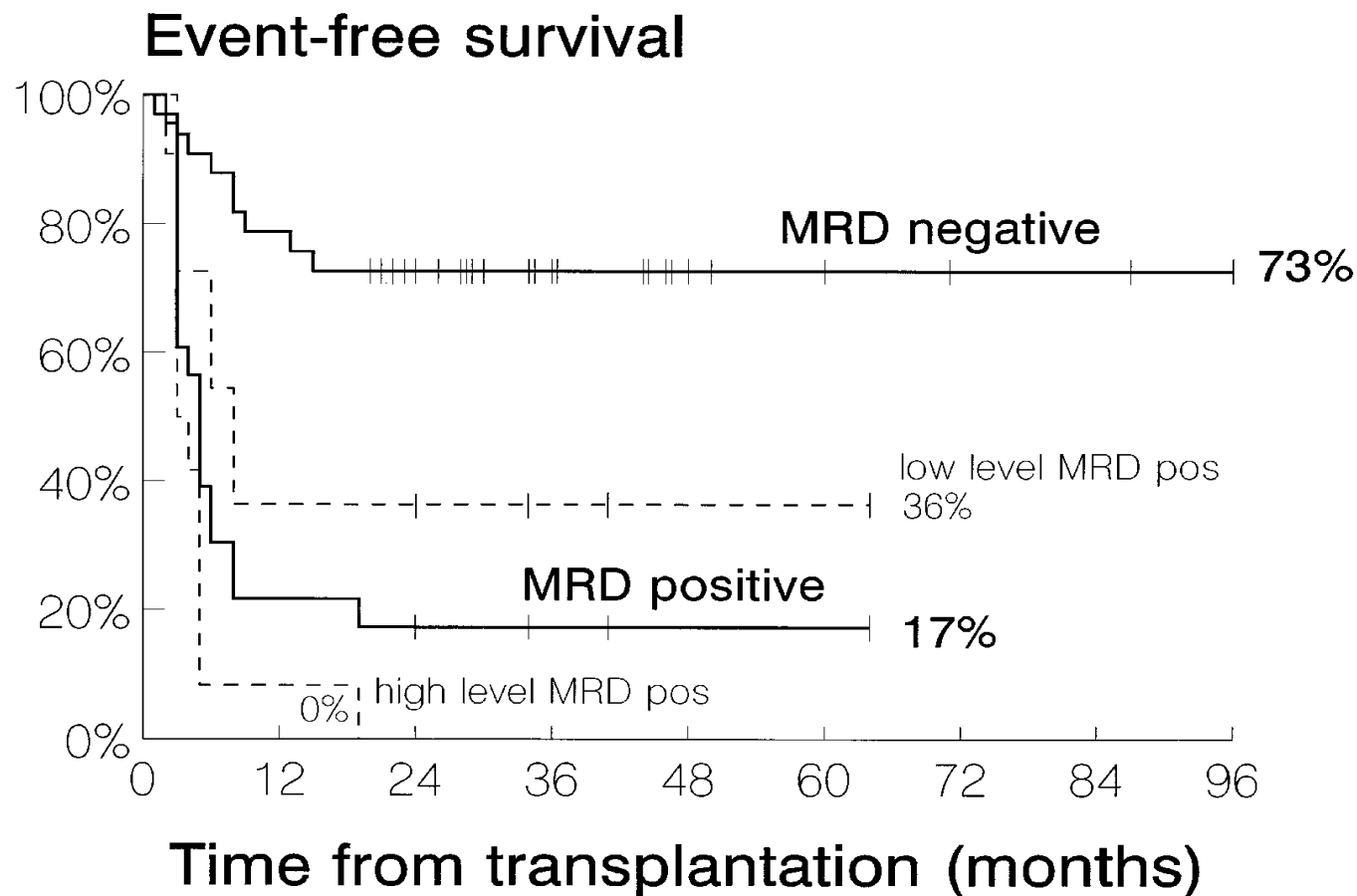
EFS в зависимости от групп риска по статусу МРБ (высокий риск ВФМ 95)



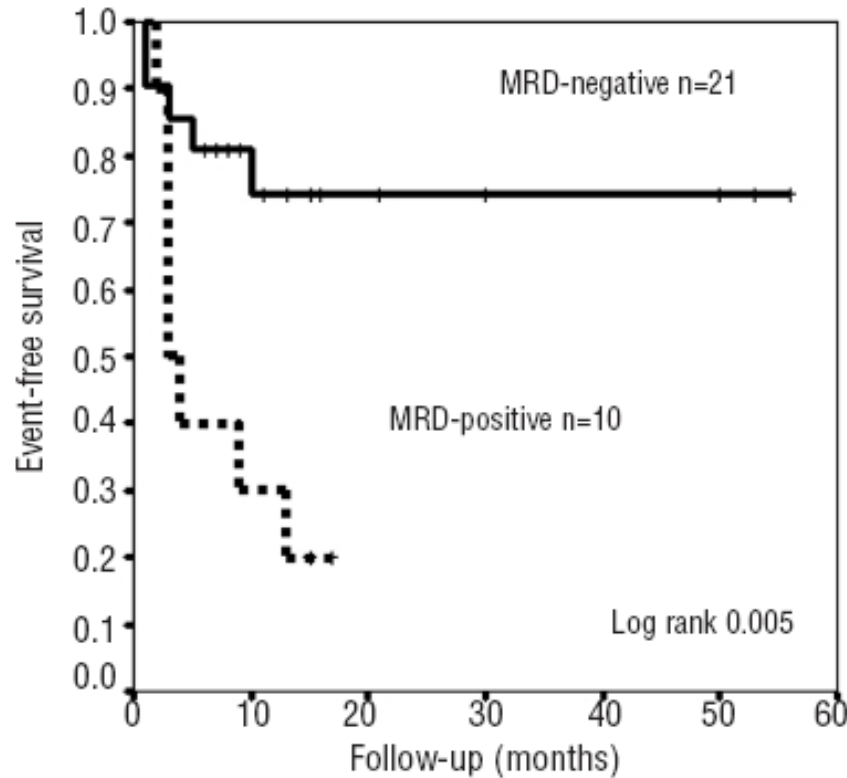
Исследование COG

- Статус МРБ после индукции ремиссии является независимым прогностическим признаком
- Вероятность развития рецидива как позднего, так и раннего, существенно выше при МРБ+ после индукции ремиссии
- Достоверно более высокая бессобытийная выживаемость была среди больных с МРБ- на 8-й день лечения независимо от МРБ статуса после индукции ремиссии среди пациентов со стандартным и высоким риском.

Значение определения МРБ у детей, больных ОЛЛ, для алло-ТГСК



EFS в зависимости от MRБ статуса перед алло-ТГСК

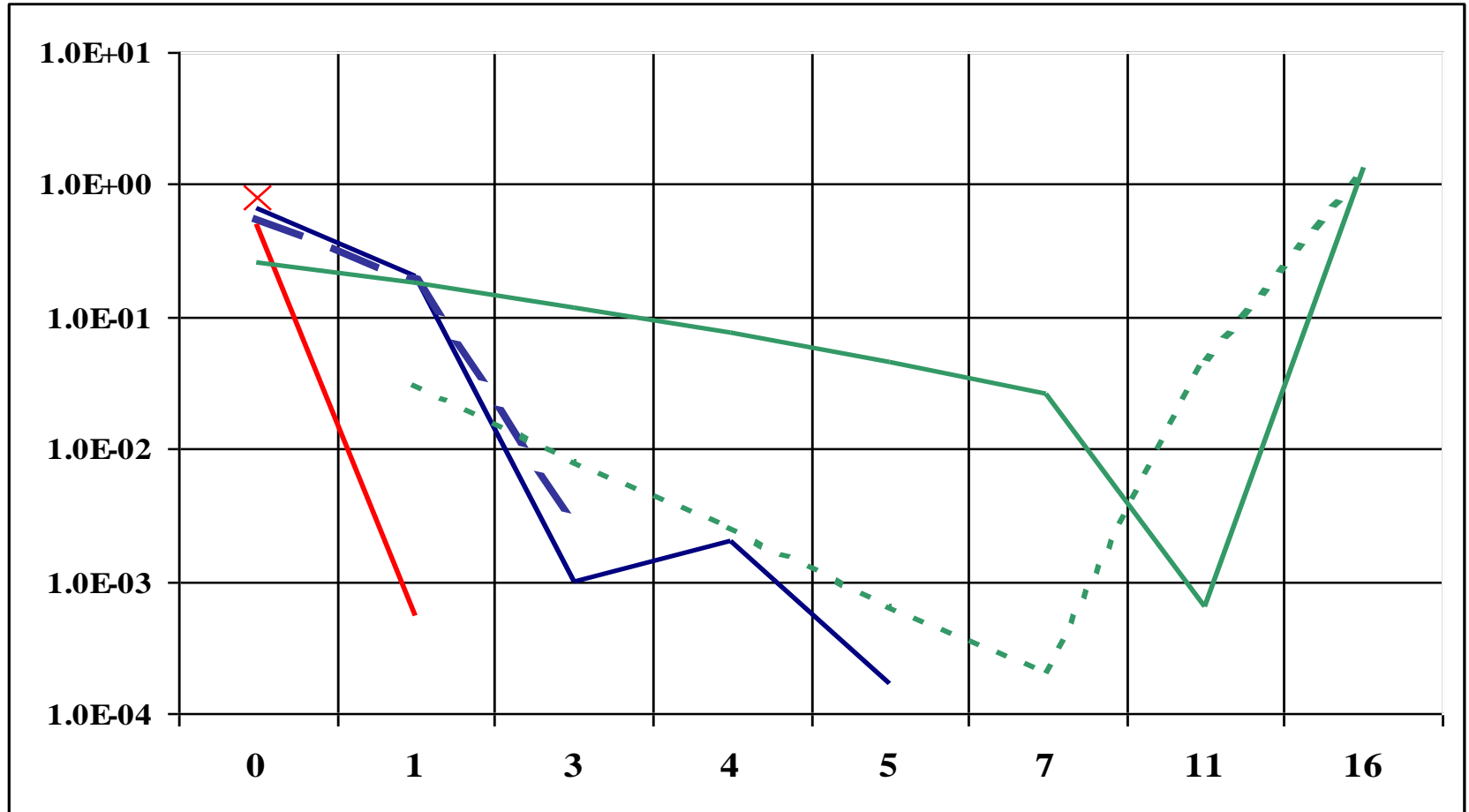


Заключение

- Определение МРБ у больных ОЛЛ является важным исследованием для стратификации больных по группам риска и коррекции интенсивности терапии
- Знание уровня МРБ у детей с ОЛЛ позволяет корригировать иммуносупрессию после алло-ТГСК

МРБ при ОМЛ

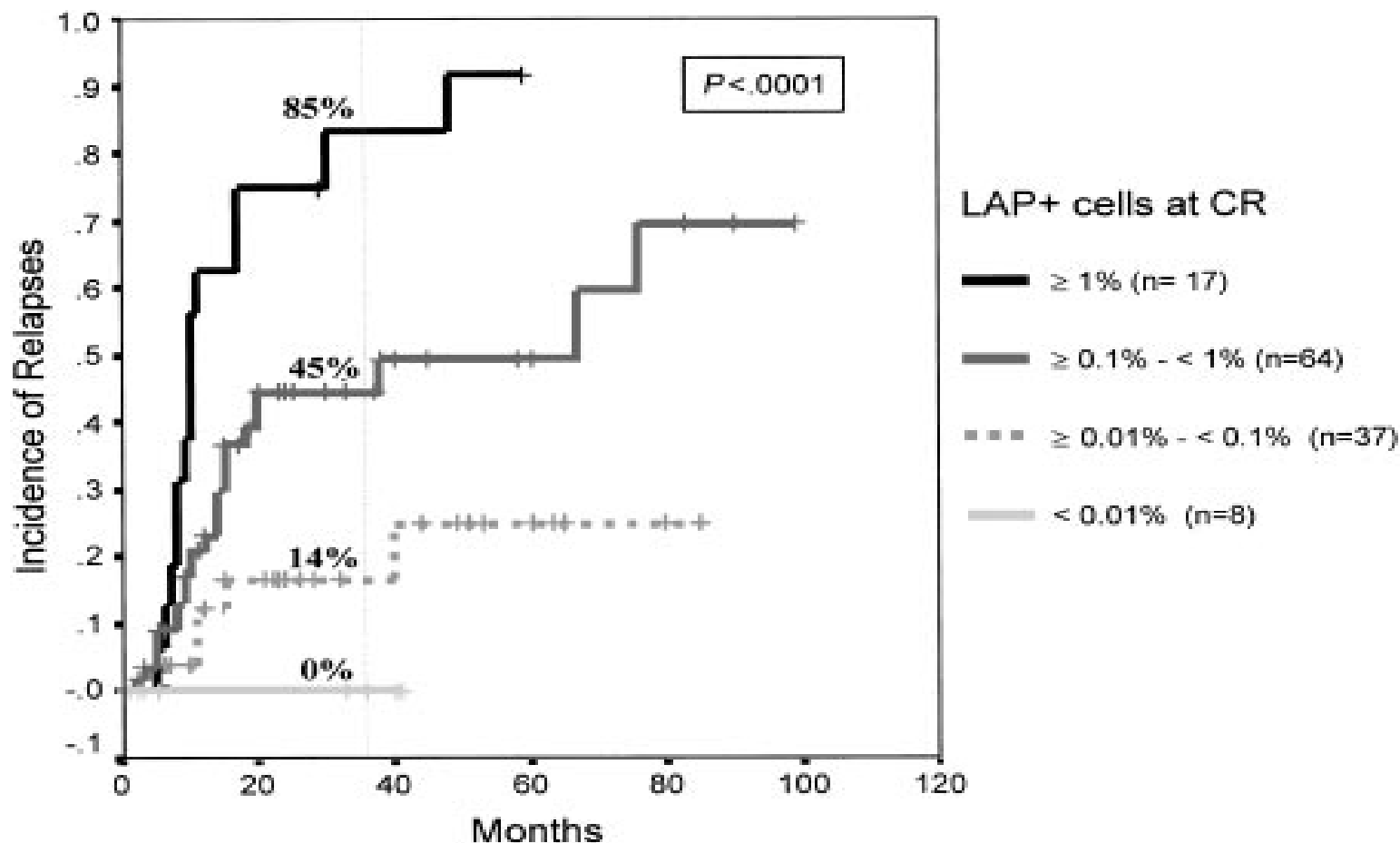
Мониторинг МРБ с использованием количественной ОТ-ПЦР у детей с транслокацией t(8;21)



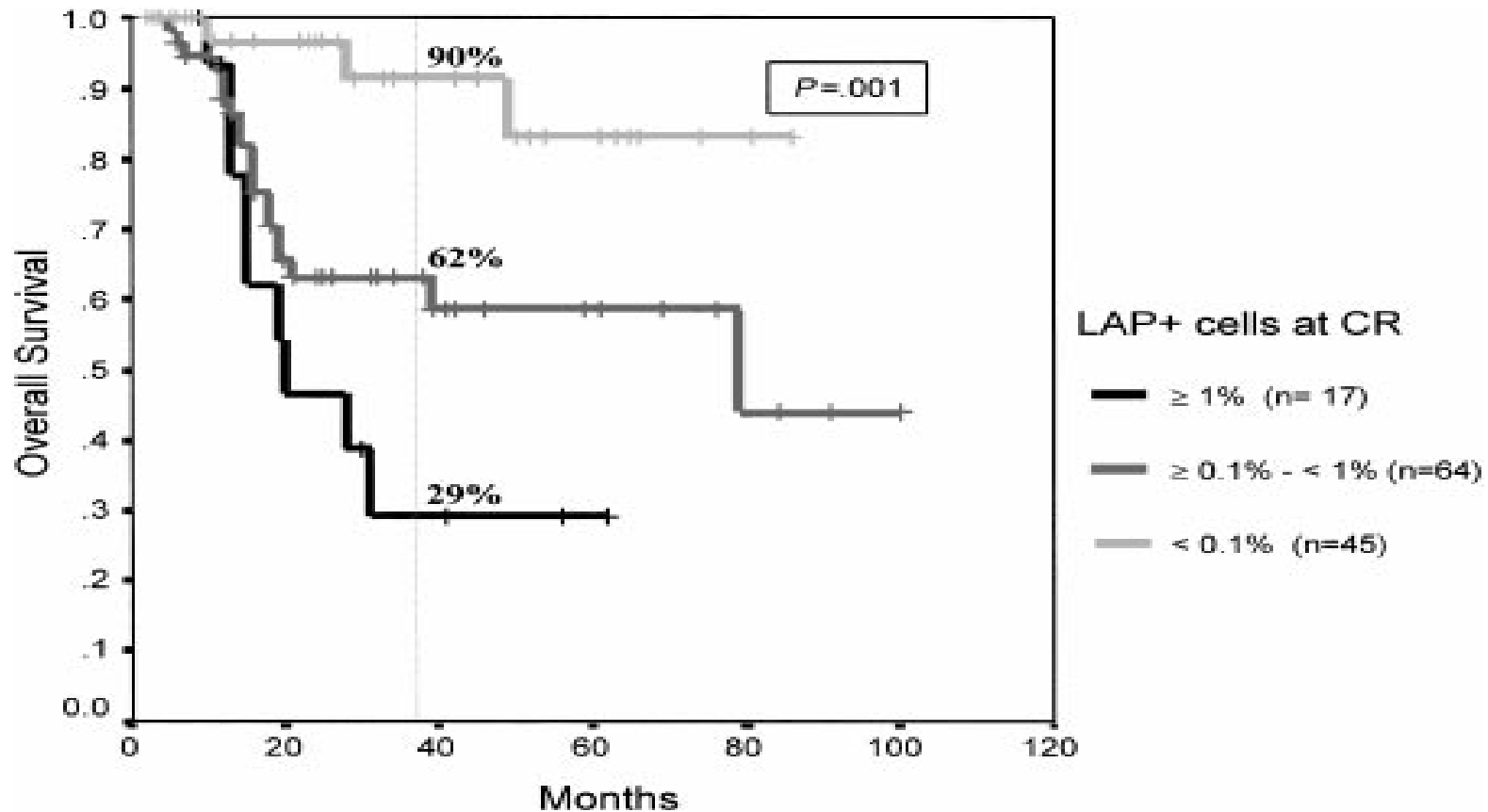
Методы исследования МРД (применимость и чувствительность)

	ОЛЛ	ОМЛ
FC	98% (10^{-4})	93% (10^{-3})
PCR Ig/TCR genes	95% (10^{-5})	<10%
PCR fusion transcripts	<50% (10^{-3} - 10^{-5})	<30% (10^{-3} - 10^{-5})
QT-PCR мутантные гены		30-40% (10^{-4} - 10^{-6})

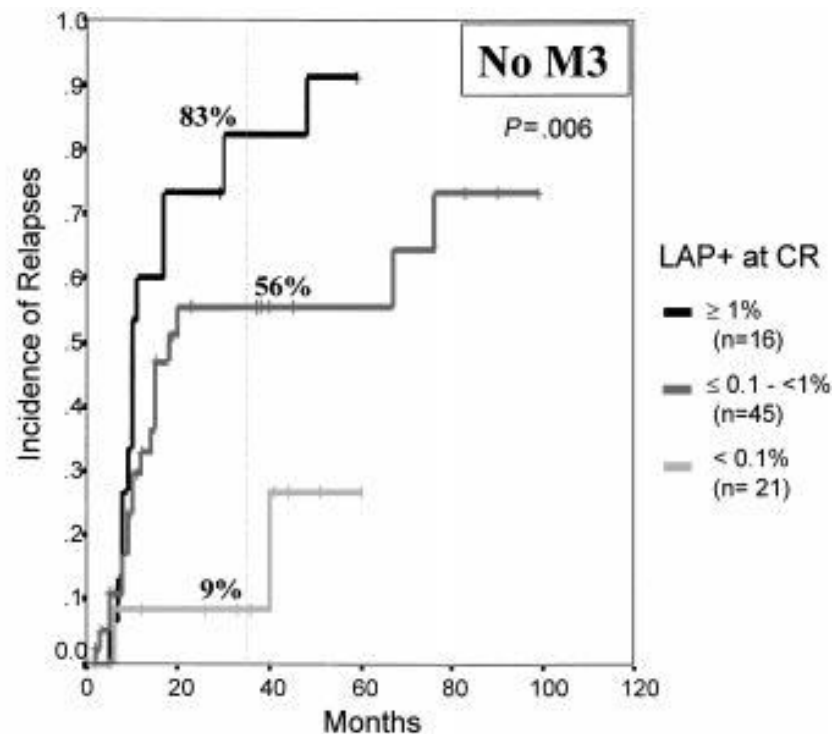
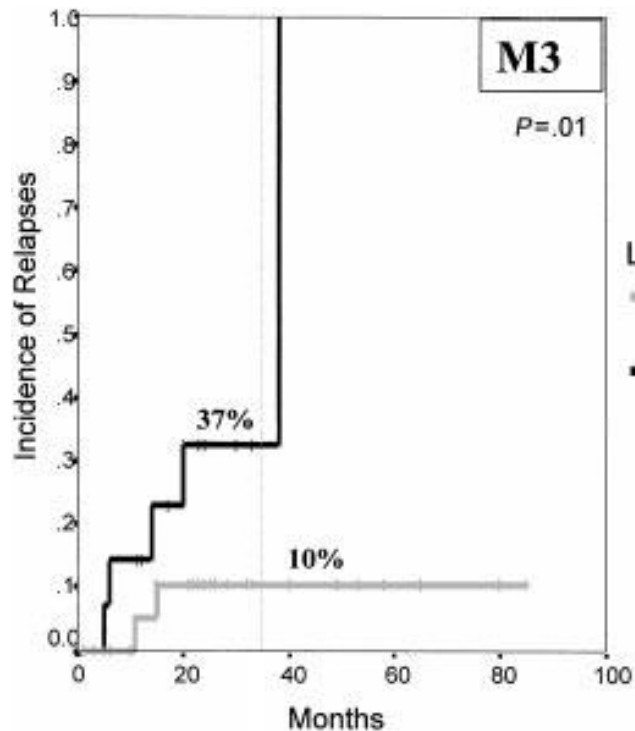
Вероятность развития рецидива в зависимости от МРБ статуса



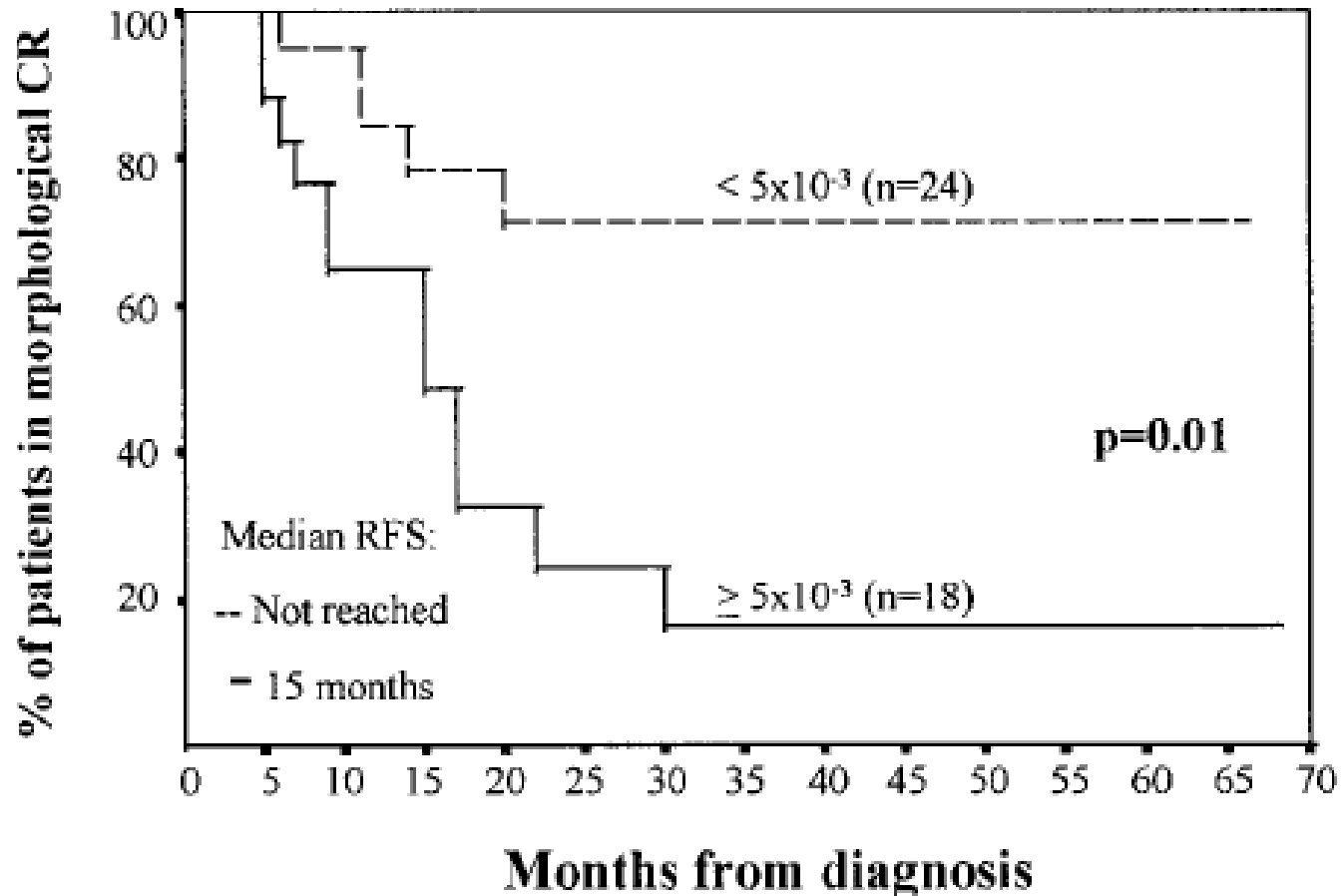
Выживаемость в зависимости от МРБ статуса



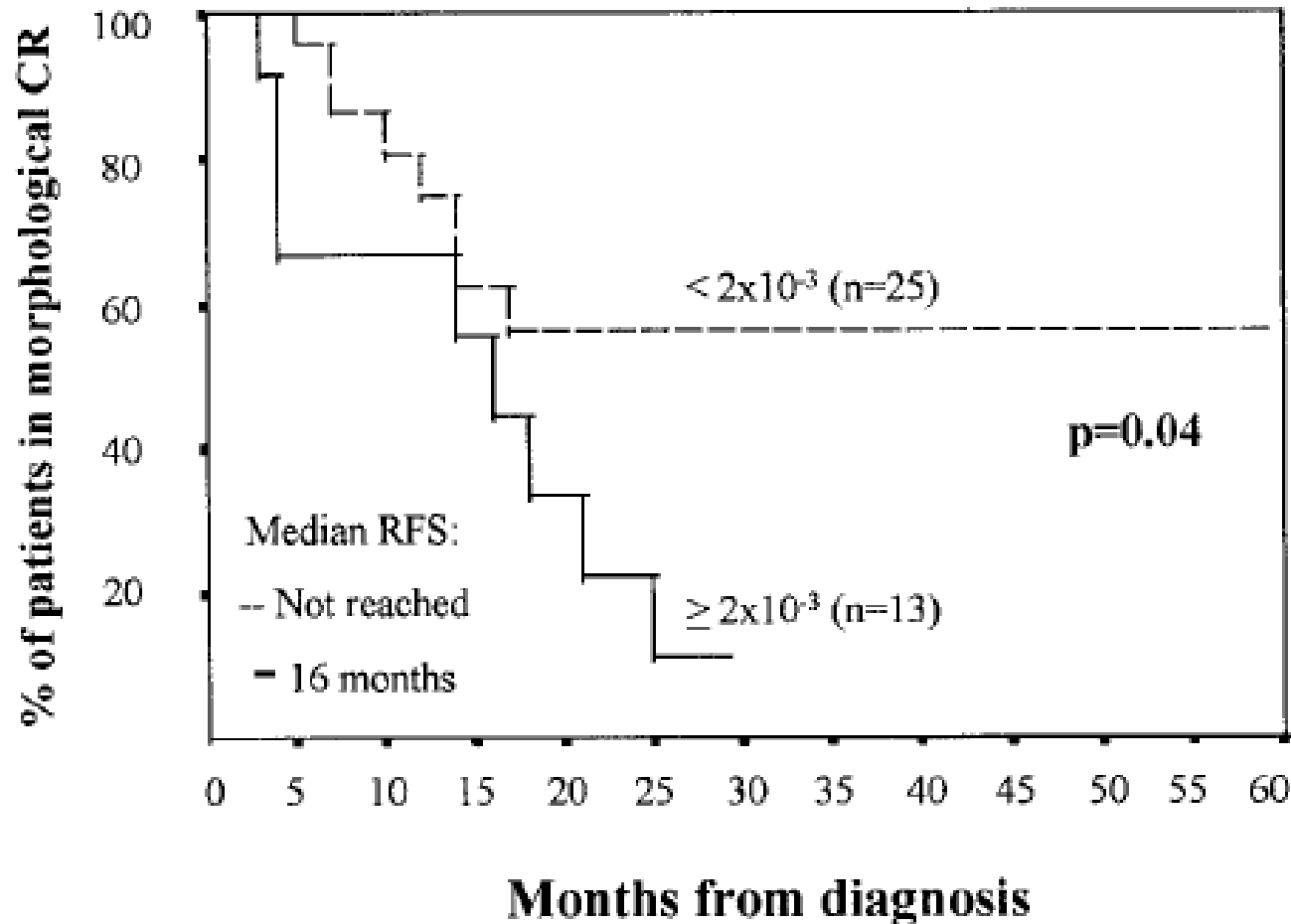
Вероятность развития рецидива у больных с ОПЛ в зависимости от статуса МРБ



Значение МРБ у пациентов с ОМЛ после индукции ремиссии

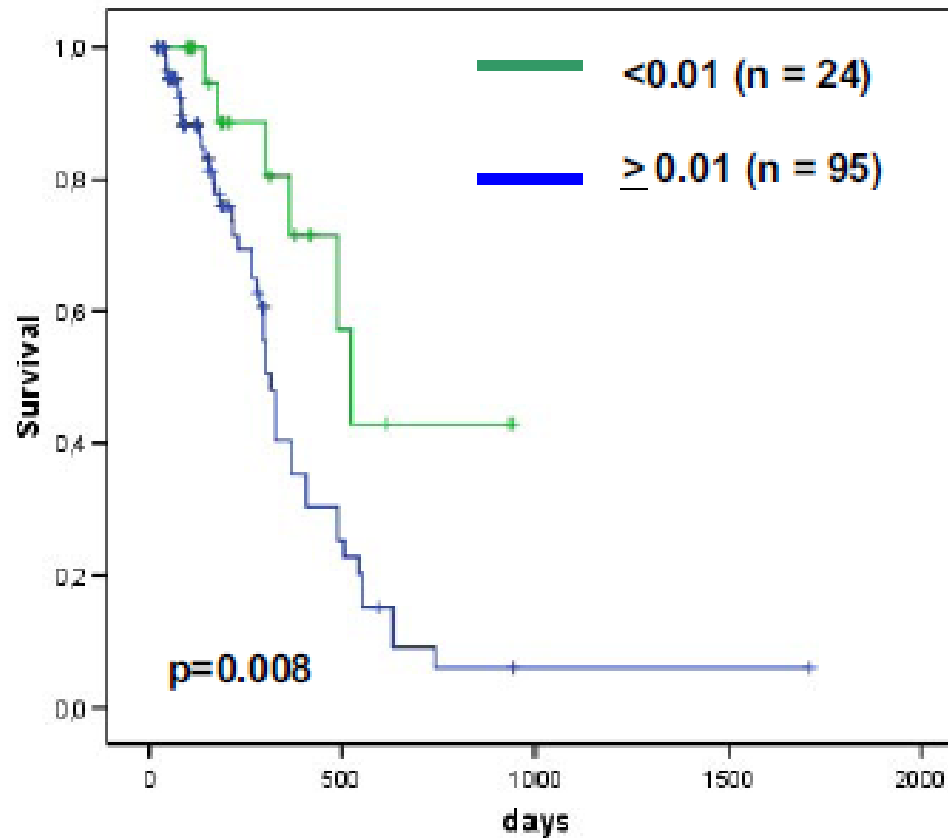


Значение МРБ у пациентов с ОМЛ после интенсификации



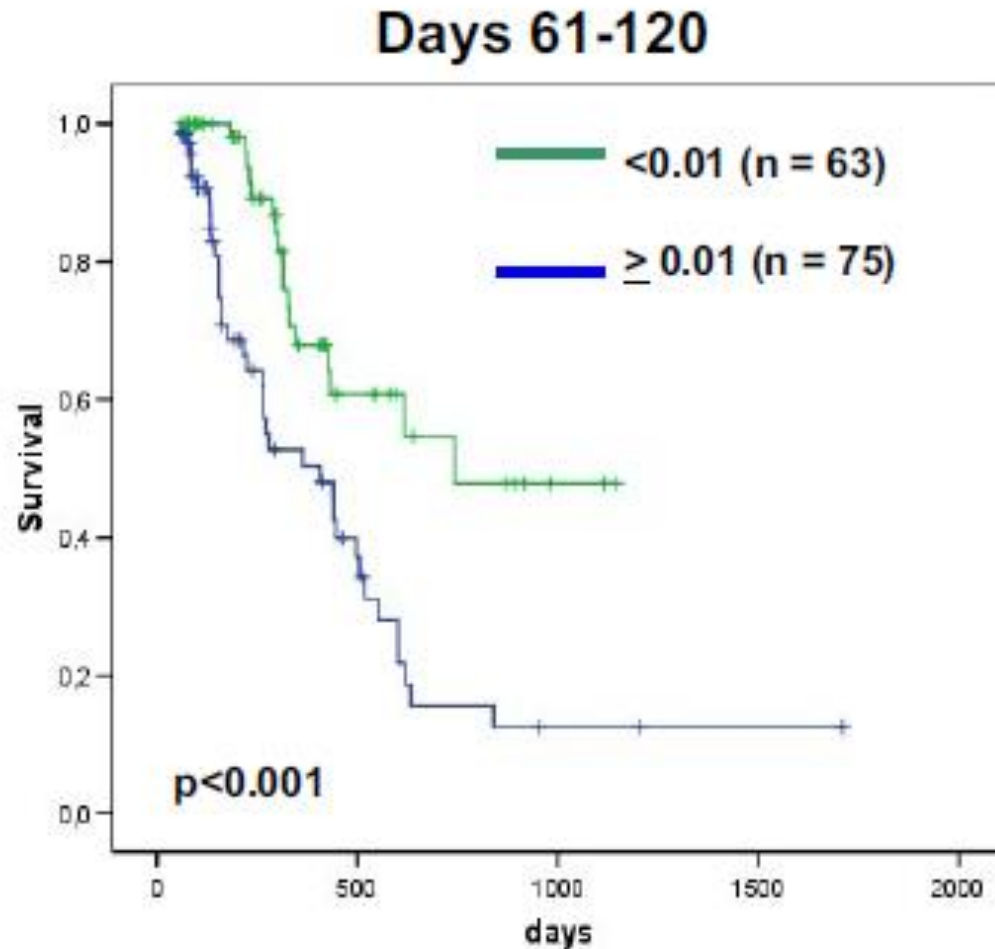
Значение уровня мутантного *NPM1*, как маркера МРБ у больных ОМЛ в разные периоды ремиссии

Days 18-60



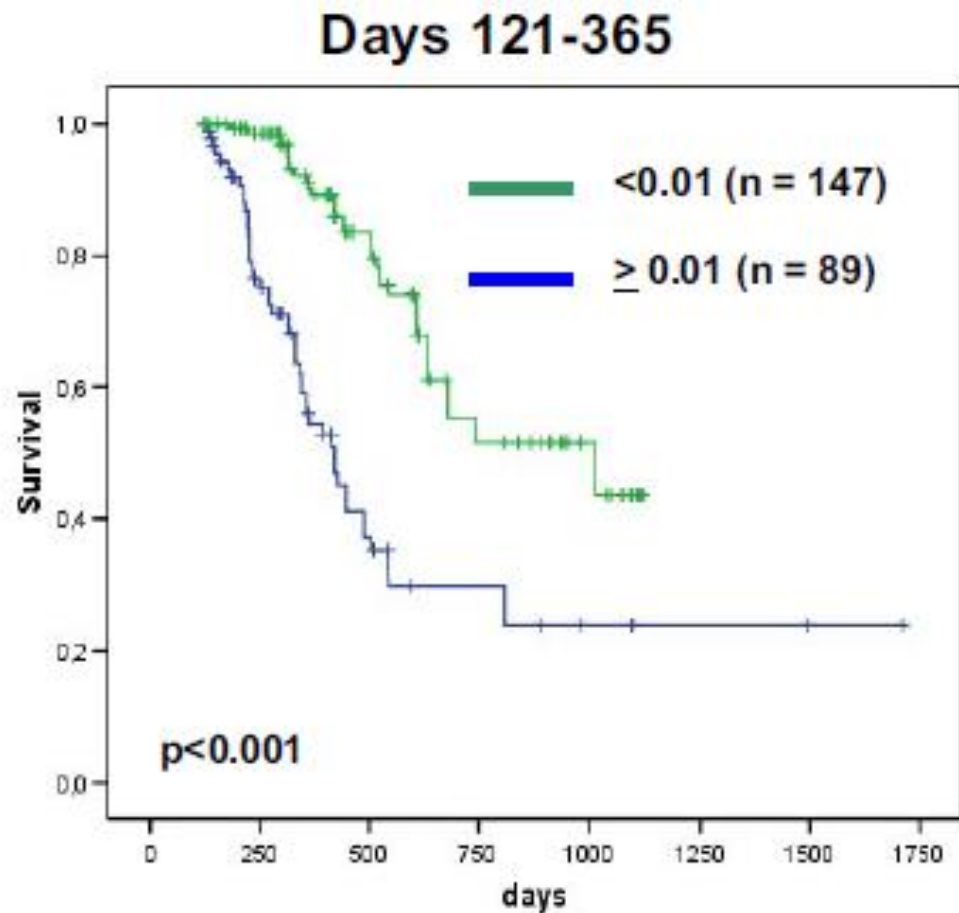
Susanne Schnittger Blood. 2009;114:2220-2231)

Значение уровня мутантного *NPM1*, как маркера МРБ у больных ОМЛ в разные периоды ремиссии



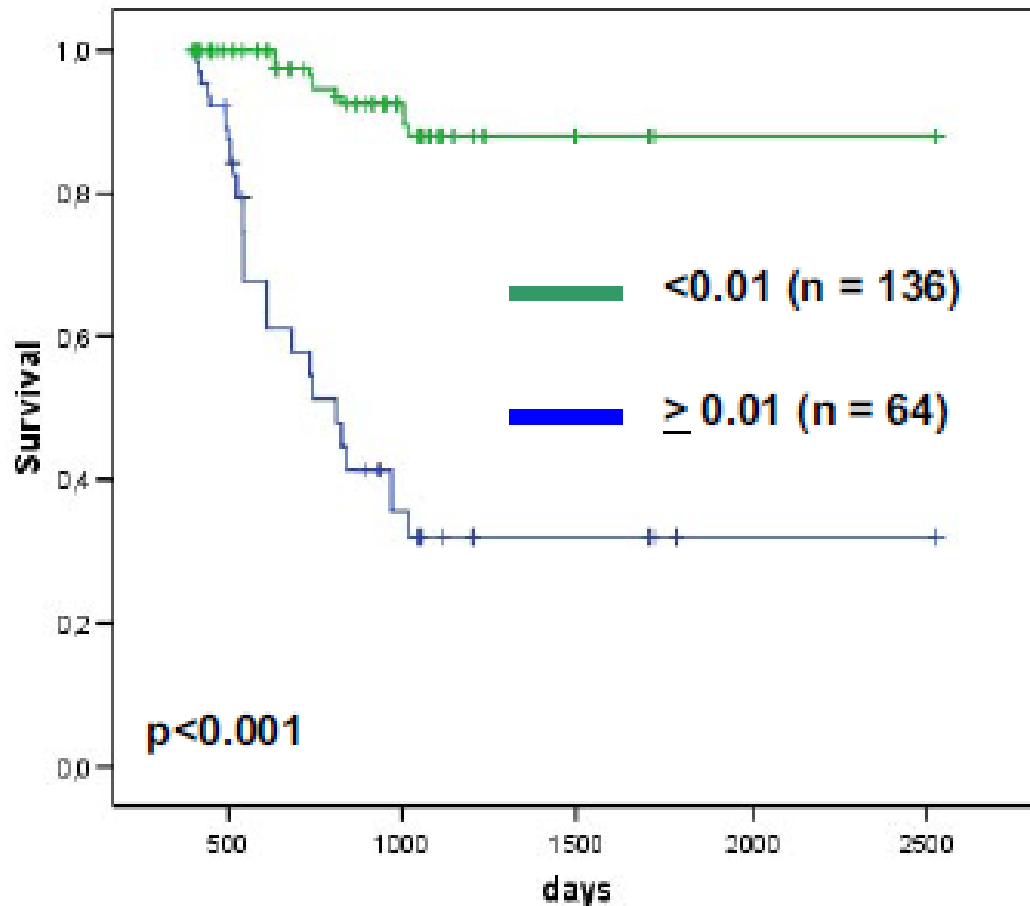
Susanne Schnittger Blood. 2009;114:2220-2231)

Значение уровня мутантного *NPM1*, как маркера МРБ у больных ОМЛ в разные периоды ремиссии



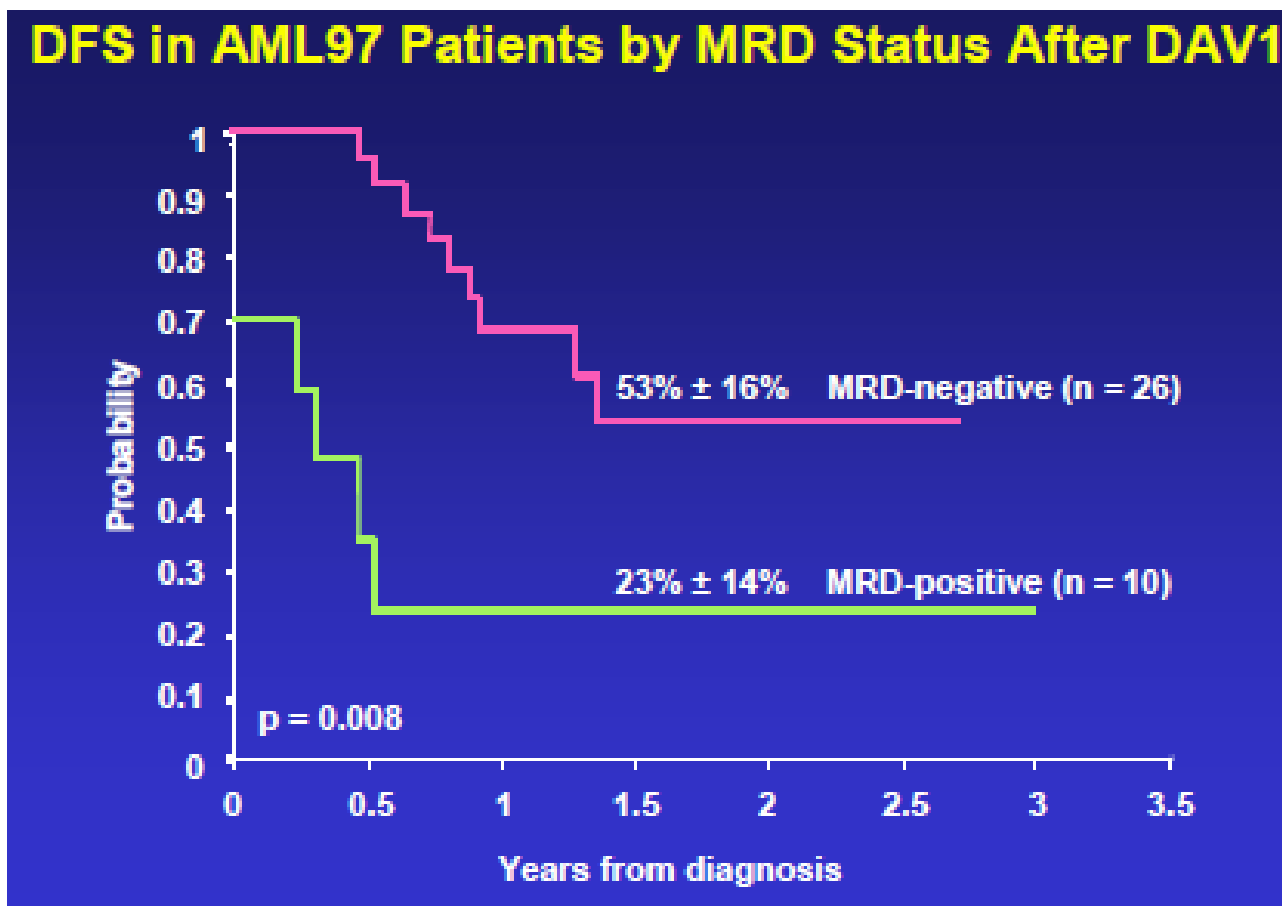
Значение уровня мутантного *NPM1*, как маркера МРБ у больных ОМЛ в разные периоды ремиссии

After 1 year

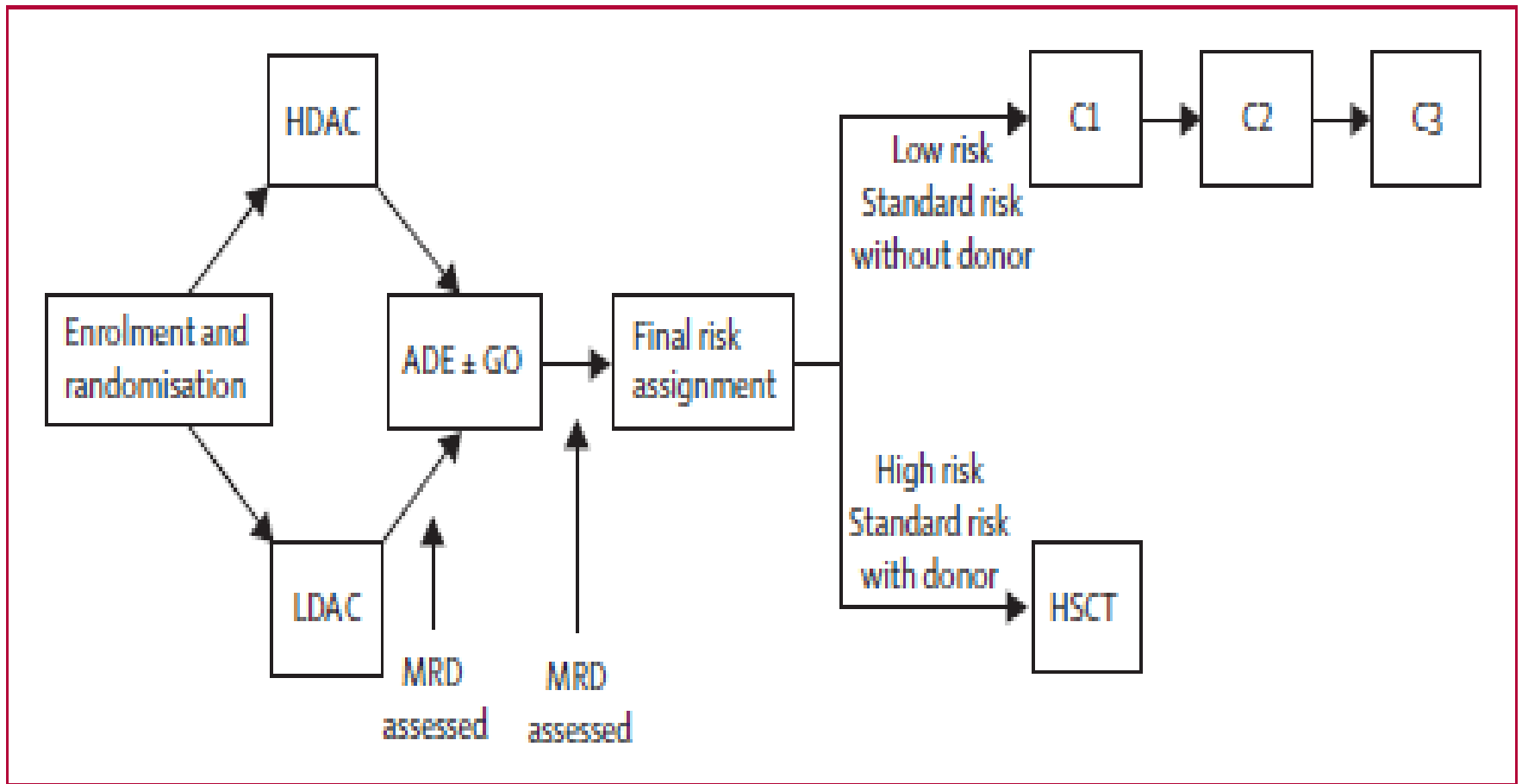


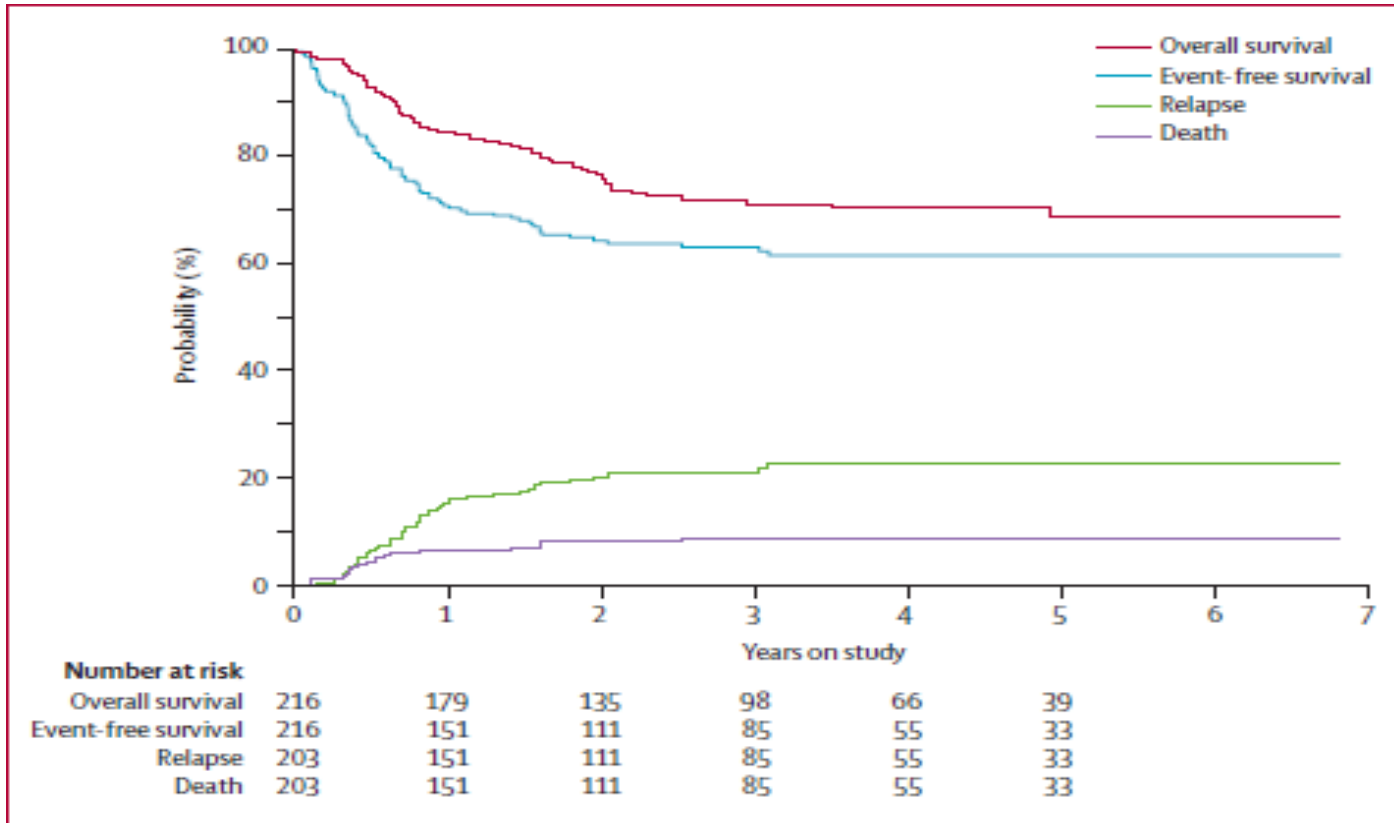
Susanne Schnittger Blood. 2009;114:2220-2231)

Исследование МРБ в протоколе SJ AML 97



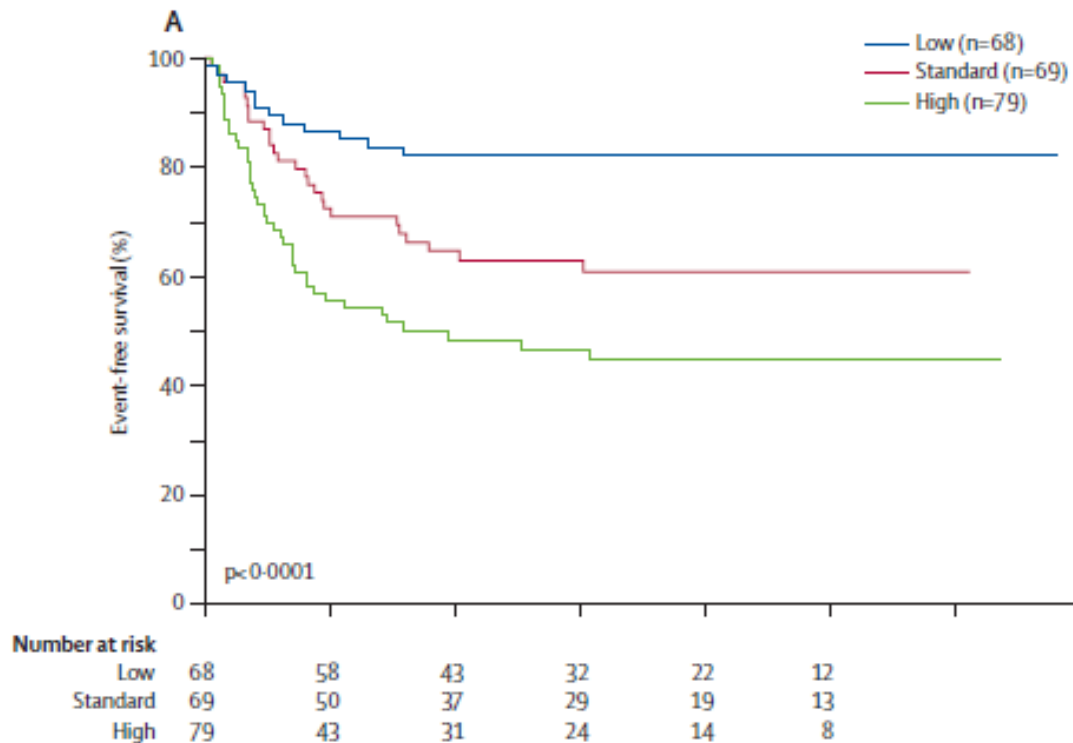
Дизайн протокола AML02



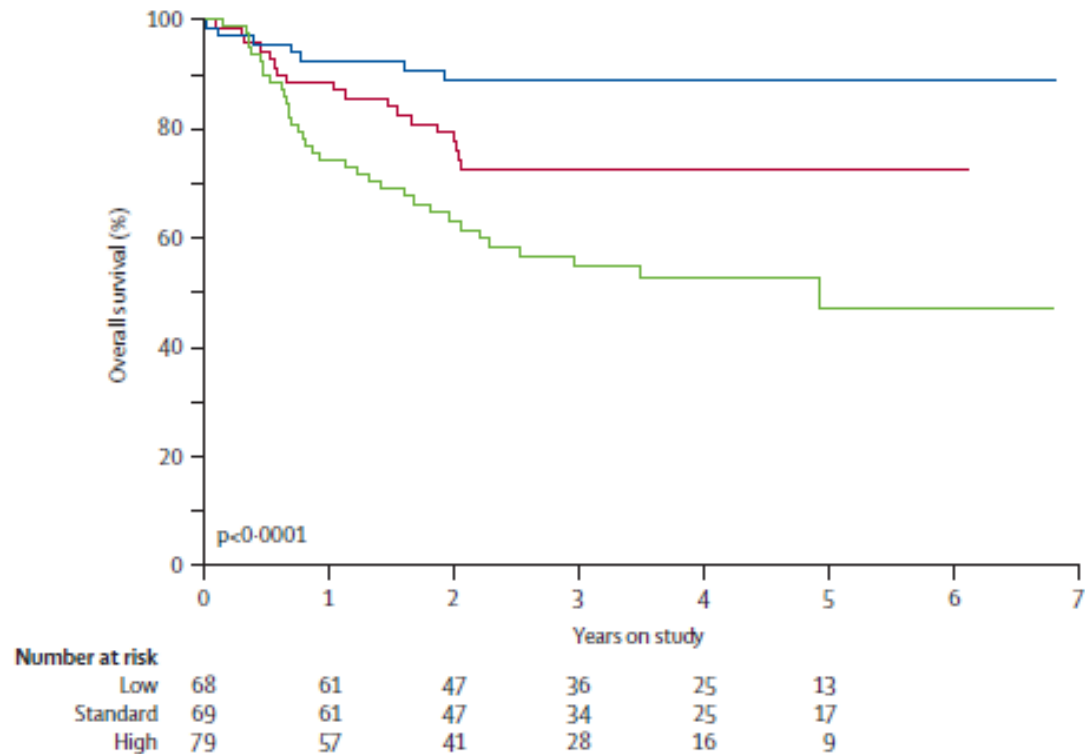


J.E. Rubnits et al. The Lancet Oncology. 2010, 6: 543-552

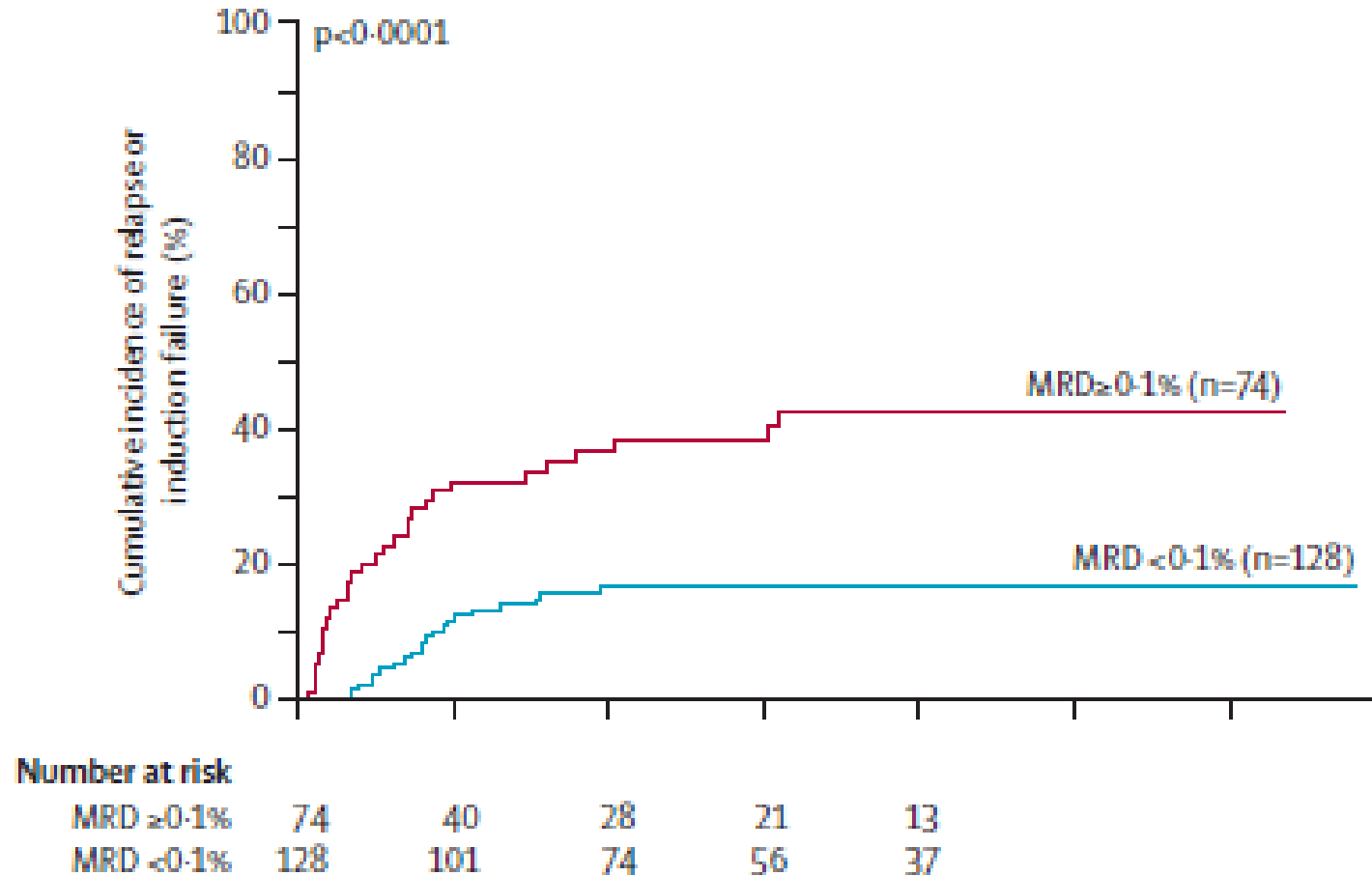
Бессобытийная выживаемость в зависимости от групп риска



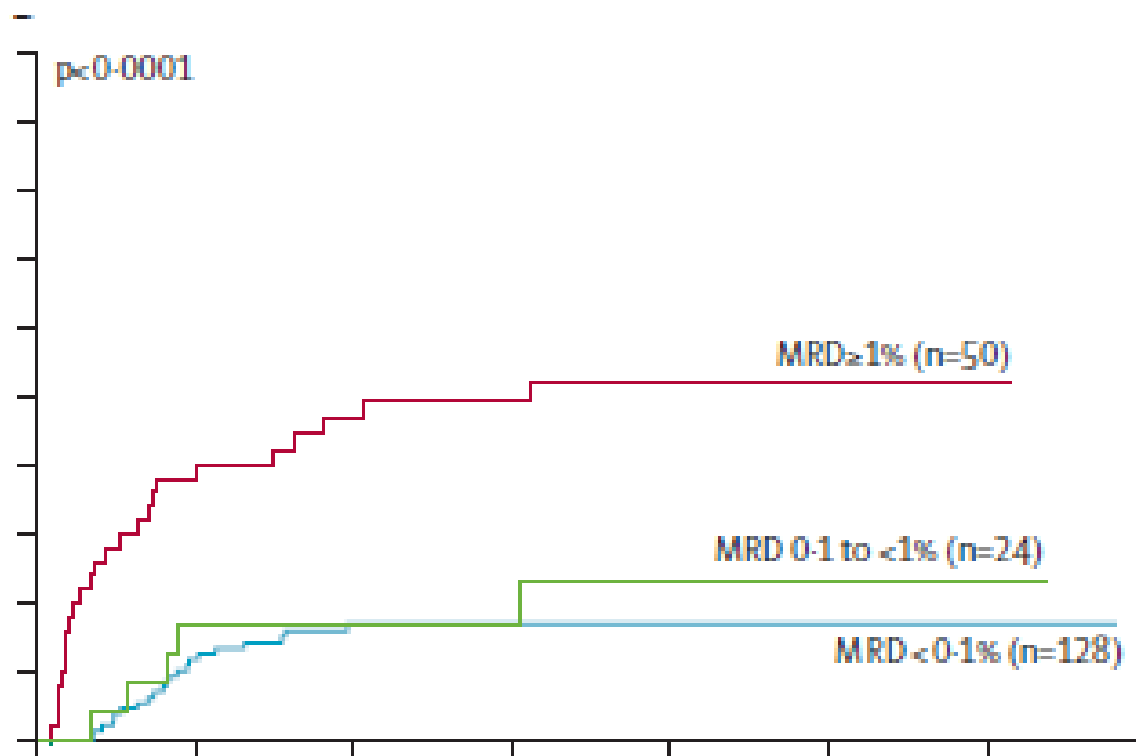
Выживаемость в зависимости от групп риска



Вероятность развития рецидива в зависимости от МРД статуса после терапии индукции-1



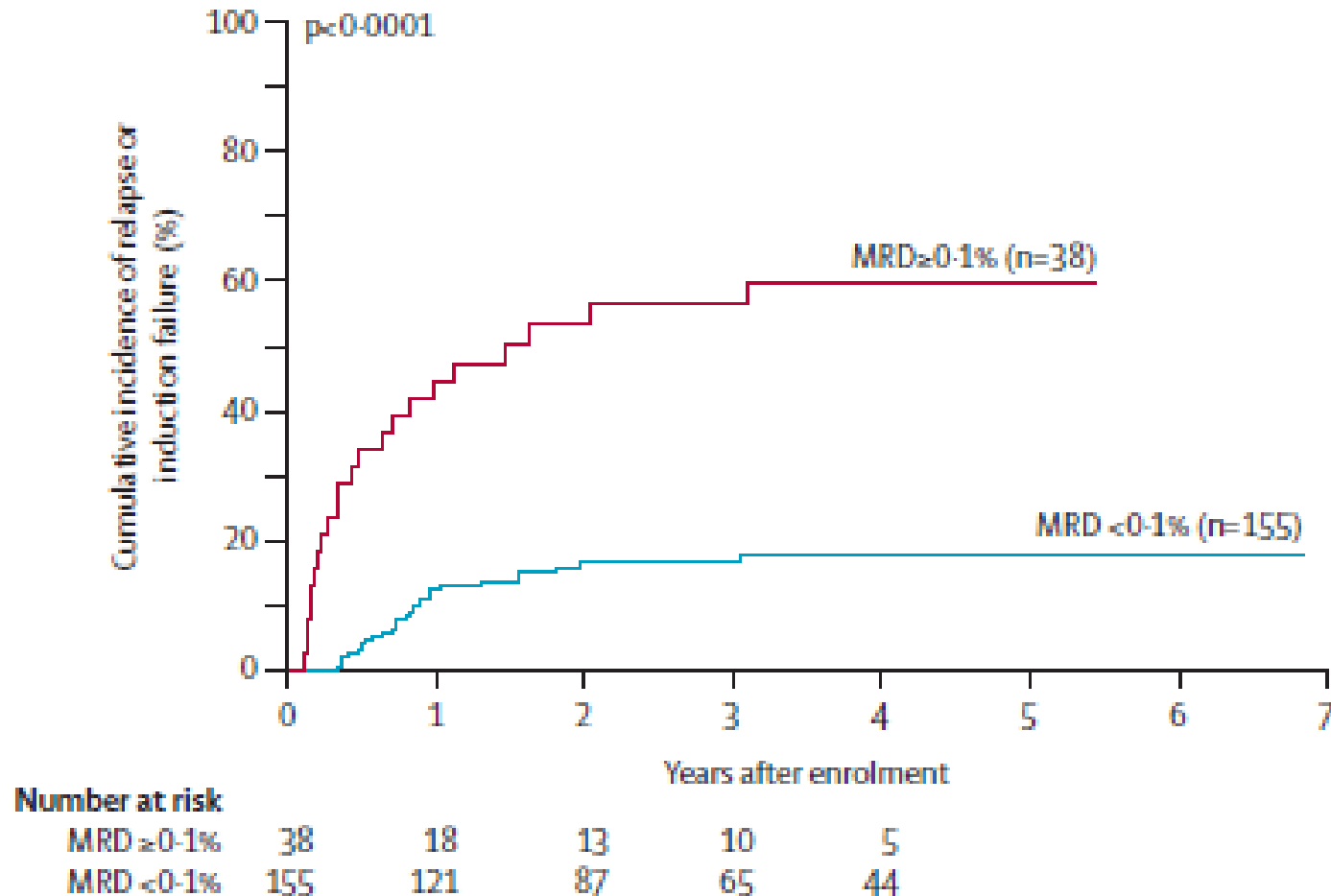
Вероятность развития рецидива в зависимости от степени МРД после терапии индукции-1



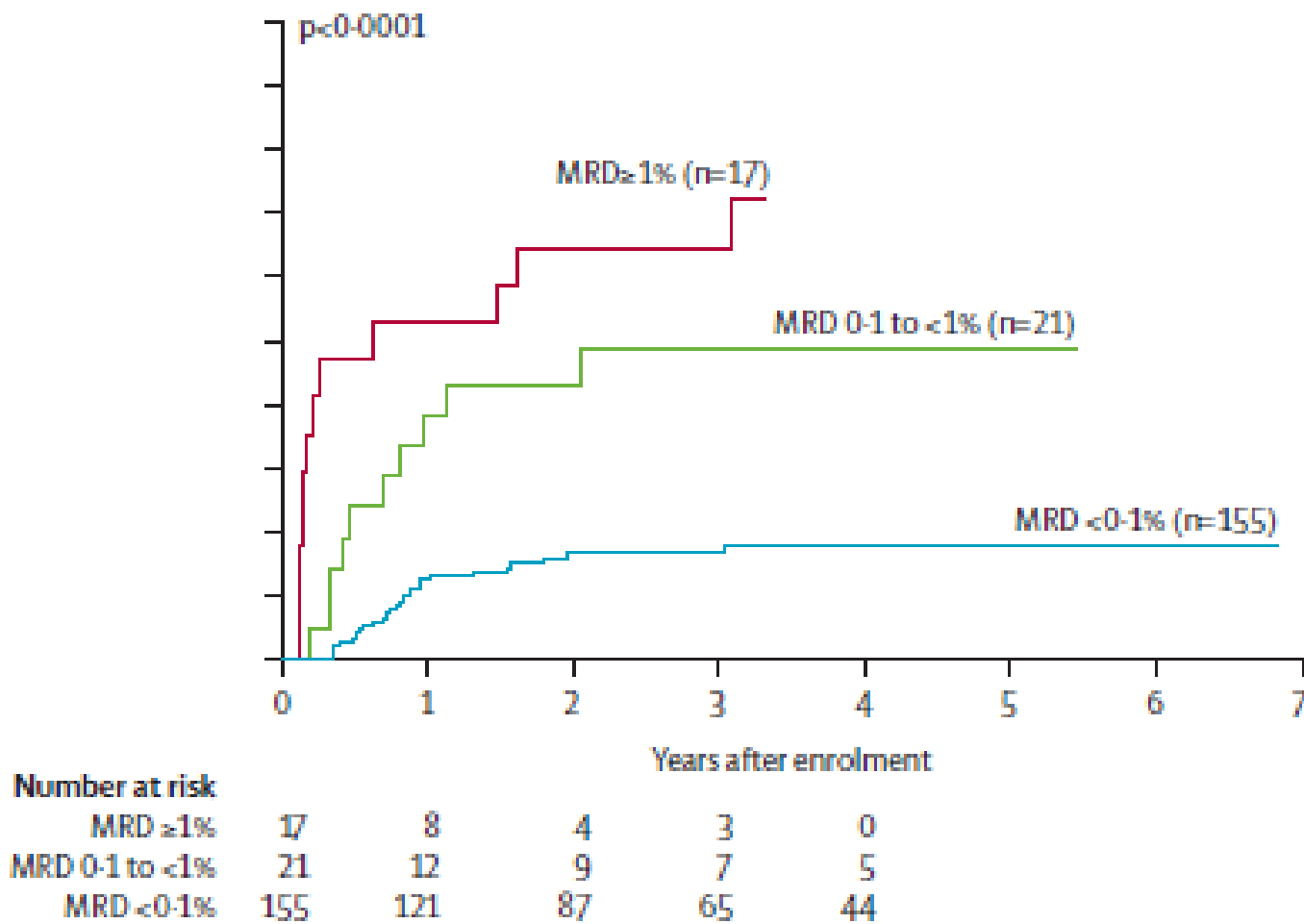
Number at risk

MRD $\geq 1\%$	50	22	15	11	7
MRD 0.1 to $<1\%$	24	18	13	10	6
MRD $< 0.1\%$	128	101	74	58	37

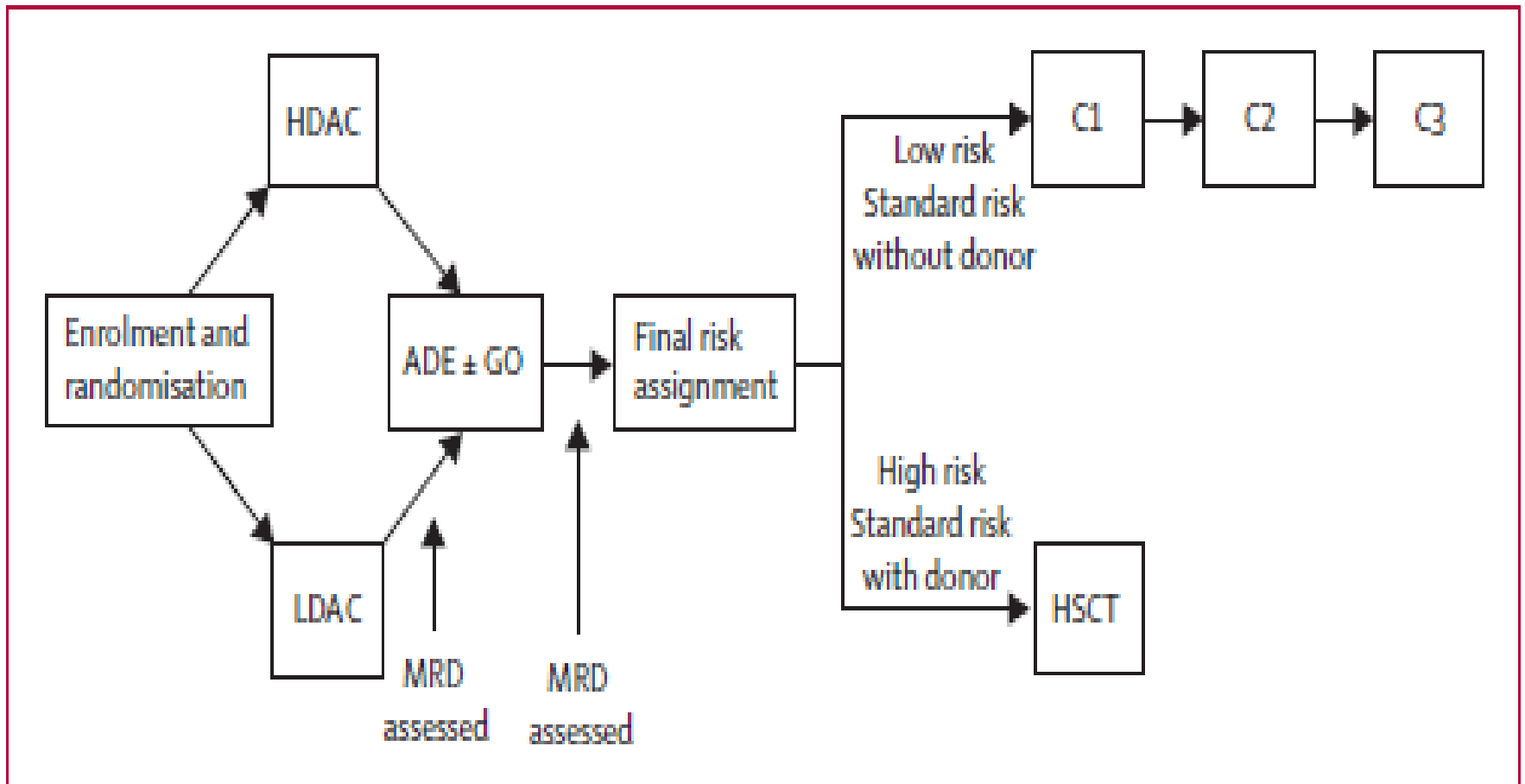
Вероятность развития рецидива в зависимости от MRD статуса после терапии индукции-2



Вероятность развития рецидива в зависимости от степени МРД после терапии индукции-2



Дизайн протокола AML02



Заключение

- МРБ при ОМЛ может определяться с помощью FС, как и при ОЛЛ
- При ОМЛ МРБ может быть выявлена с помощью QT-PCR, определяя мутантные гены.
- МРБ статус служит независимым прогностическим признаком
- Степень выраженности МРБ после индукции ремиссии коррелирует с группами риска, основанными на анализе кариотипа
- Интенсификация индукции ремиссии у детей с МРБ+ после первого курса индукции способствовала изменению МРБ статуса у 70% пациентов, а у 49% - БРБ-.