Клиническая онкогематология. 2025;18(3):233–41

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-233-241

Прогностическое значение минимальной остаточной болезни, определяемой на этапе индукции ремиссии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) является важным инструментом для прогнозирования исходов лечения, особенно у пациентов из групп благоприятного и промежуточного цитогенетического/молекулярного риска. МОБ, определяемая методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ), позволяет выявлять больных с высоким риском развития рецидивов. МОБ-положительный статус после 2-го цикла химиотерапии связан с низкими показателями долгосрочной выживаемости.

ЦЕЛЬ. Оценить отдаленные результаты лечения у пациентов с ОМЛ в зависимости от наличия или отсутствия МОБ, определяемой на этапе индукции ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 73 пациента с ОМЛ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 по 2021 г. Больные были в возрасте 17–58 лет (медиана 37 лет); женщин — 45, мужчин — 28. Пациенты получали терапию по протоколам «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17». МОБ оценивалась методом МПЦ после 1-го и 2-го циклов индукционной противоопухолевой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Полная ремиссия после 2 циклов индукции достигнута у 89,1 % (65/73) пациентов. МОБ-отрицательный статус после 1-го цикла подтвержден у 66,7 % (38/57) больных, после 2-го — у 74,6 % (44/59). МОБ-положительный статус после 1-го и 2-го циклов был связан

Clinical oncohematology. 2025;18(3):233–41

ONCO clinical HEMATOLOGY

MYELOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-233-241

The Prognostic Value of Minimal Residual Disease Assessed During the Remission Induction Stage in Acute Myeloid Leukemia Patients

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

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

BACKGROUND. The assessment of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemias (AML) is an important tool for predicting treatment outcomes, especially in patients with favorable and intermediate cytogenetic/molecular risk. MRD assessed by multicolor flow cytometry (MFC) allows to identify patients with high relapse risk. MRD-positive status after the second chemotherapy cycle is associated with low long-term survival rates.

AIM. To assess the long-term therapy outcomes in AML patients with *vs.* without MRD measured during the remission induction stage.

MATERIALS & METHODS. The study enrolled 73 AML patients treated at the National Research Center for Hematology from 2017 to 2021. They were aged 17 to 58 years (median 37 years); there were 45 women and 28 men. Patients were treated with the 'ОМЛ-17' and 'mОМЛ-17' regimens. MRD was measured by MFC after the first and second induction chemotherapy cycles.

RESULTS. After 2 induction cycles, complete remission was achieved in 89.1 % (65/73) of patients. After the first cycle, MRD-negative status was confirmed in 66.7 % (38/57) of patients and after the second one it was documented in 74.6 % (44/59) of patients. MRD-positive status after the first and the second chemotherapy cycles was associated with the lowest rates of overall and disease-free survival as well as higher relapse risk. Multivariate analysis confirmed

с худшими показателями общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и с более высоким риском развития рецидивов. Многофакторный анализ подтвердил, что МОБ-отрицательный статус в период полной ремиссии является ключевым фактором, снижающим риск развития рецидивов и показатели летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам настоящего исследования МОБ-статус в двух точках программной терапии ОМЛ (после 1-го и 2-го циклов индукции) служит оптимальным фактором для прогнозирования исходов лечения. МОБ-положительный статус в каждой из этих точек ассоциируется с высоким риском развития рецидивов и худшими показателями выживаемости. Таким образом, мониторинг МОБ на этапе индукции ремиссии является важным инструментом индивидуализации терапии и улучшения прогноза у пациентов с ОМЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые миелоидные лейкозы, минимальная остаточная болезнь, проточная цитометрия.

Получено: 1 апреля 2025 г.
Принято в печать: 23 июня 2025 г.

Для переписки: Ирина Владимировна Гальцева, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: galtseva.i@blood.ru

Для цитирования: Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н., Давыдова Ю.О. и др. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни, определяемой на этапе индукции ремиссии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Клиническая онкогематология. 2025;18(3):233–41. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-233-241.

MRD-negative status in the period of complete remission to be a key factor in reducing the relapse risk and mortality.

CONCLUSION. The present study demonstrates that MRD status at two end-points of the program AML therapy (after the first and second induction cycles) serves as an optimal basis for predicting treatment outcomes. MRD-positive status at each of these end-points is associated with a high relapse risk and worse survival. Therefore, MRD monitoring during the remission induction stage is a powerful tool for personalizing the therapy and improving the prognosis of AML patients.

KEYWORDS: acute myeloid leukemias, minimal residual disease, flow cytometry.

Received: April 1, 2025
Accepted: June 23, 2025

For correspondence: Irina Vladimirovna Galtseva, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: galtseva.i@blood.ru

For citation: Galtseva I.V., Parovichnikova E.N., Davydova Yu.O., et al. The Prognostic Value of Minimal Residual Disease Assessed During the Remission Induction Stage in Acute Myeloid Leukemia Patients. Clinical oncohematology. 2025;18(3):233–41. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-233-241.

ВВЕДЕНИЕ

Долгосрочные результаты лечения острых лейкозов зависят не только от исходных молекулярно-генетических характеристик лейкозных клеток, но и от их чувствительности к химиотерапии. Суррогатным маркером этой чувствительности является минимальная остаточная (измеряемая) болезнь (МОБ). Именно персистенция МОБ лежит в основе развития рецидивов при острых лейкозах.

Оценка МОБ при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) после индукционной терапии становится важным инструментом для выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом даже в группе с благоприятным цитогенетическим и молекулярным риском. Исследование МОБ включено во многие зарубежные протоколы лечения ОМЛ, например в протокол EORTC/GIMEMA (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto) [1] или протокол HOVON/SAKK AML (Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research Acute Myeloid Leukemia) [2]. Лечение больных острыми лейкозами в большинстве субъектах Российской Федерации проводят в соответствии с российскими протоколами «ОЛЛ-2016», «ОМЛ-10», «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17». В двух последних протоколах предусмотрено измерение МОБ в контрольных точках. К настоящему времени накоплены данные по мониторингу МОБ и оптимальным срокам ее определения у пациентов с ОМЛ.

Цель настоящей работы — оценить выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от наличия или отсутствия МОБ, определяемой на этапе индукции ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

В исследование включено 73 пациента с ОМЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с февраля 2017 г. по январь 2021 г. Больные были в возрасте 17–58 лет (медиана 37 лет); женщин — 45, мужчин — 28. Критерии включения: впервые диагностированный ОМЛ в возрасте до 60 лет; критерии исключения: острый промиелоцитарный лейкоз, изменения, свойственные миелодисплазии. Всем пациентам на этапе диагностики заболевания выполняли стандартное цитогенетическое и FISH-исследования, молекулярно-генетические тесты с оценкой мутаций в генах *FLT3*, *NPM1* и *CEBPα* методом фрагментного анализа. Результаты этих

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОМЛ, включенных в исследование (n = 73)

Показатель	Число пациентов
Медиана (МКИ) возраста, лет	37 (17–58)
Соотношение мужчин/женщин	28:45
Лейкоциты ≥ 100 × 10^9/л	17
Медиана (МКИ) ЛДГ, ЕД/л	1029 (205–21 224)
Вовлечение ЦНС	12
Цитогенетическая группа риска	
Благоприятная	15
Промежуточная	53
Неблагоприятная	5
Группа риска по ELN-2017	
Благоприятная	40
t(8;21)	8
inv(16) или t(16;16)	7
Мутации в гене *CEBPα*	3
Мутации в гене *NPM1*	17
Мутации в гене *NPM1* с низкой аллельной нагрузкой *FLT3-ITD*	5
Промежуточная	22
Нормальный кариотип без мутаций	13
Низкая аллельная нагрузка *FLT3-ITD*	3
Мутации в гене *NPM1* с высокой аллельной нагрузкой *FLT3-ITD*	2
Трисомия хромосомы 8	3
t(9;11)	1
Неблагоприятная	11
Транслокация с вовлечением локуса 11q23 гена *MLL*	2
Высокая аллельная нагрузка *FLT3-ITD*	8
t(6;9)	1

ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МКИ — межквартильный интервал; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

исследований учитывали при формировании групп риска согласно классификации Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) 2017 г. [3]. Клинико-лабораторная характеристика пациентов приведена в табл. 1. Пациенты, включенные в исследование с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г., получали терапию по протоколу «ОМЛ-17» (n = 37), после января 2019 г. — по модифицированному протоколу «mОМЛ-17» (n = 36).

Протокол «ОМЛ-17» предусматривал в качестве 1-го индукционного цикла классическую программу «7+3» (даунорубицин 60 мг/м^2 1 раз в сутки в 1–3-й день и цитарабин 200 мг/м^2 в сутки в виде непрерывной инфузии в 1–7-й день). Второй цикл индукции проводился по программе FLARIDA, основанной на схеме FLAG-Ida: цитарабин в средних дозах (1,5 г/м^2) через 2 ч после введения флударабина (25 мг/м^2) в 1–5-й день и идарубицин (8 мг/м^2) в 1-й и 3-й дни. Этот цикл повторялся и на этапе консолидации. В модифицированном протоколе «mОМЛ-17» в качестве индукции применяли 2 цикла «7+3», консолидации — 2 цикла FLAG. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава Российской Федерации.

Проточная цитометрия

МОБ в аспирате костного мозга исследовалась после 1-го и 2-го циклов при условии достижения полной ремиссии (ПР) и восстановления показателей периферической крови. Для цитометрического исследования образец костного мозга лизировали, используя раствор с аммония ацетатом (PharmLyse, BD Biosciences, США), лейкоциты осаждали центрифугированием при скорости 400 g в течение 3,5 мин, сливали надосадочную жидкость и отмывали раствором на основе фосфатно-солевого буфера (CellWASH, BD Biosciences, США). Из полученной суспензии клеток для исследования отбирали 2 × 10^6 лейкоцитов в каждую пробирку. Если клеточность образца была недостаточной, то для анализа брали максимально возможное количество клеток, разделяя весь образец на необходимое число пробирок. Затем к клеткам добавляли флюоресцентно меченные моноклональные антитела, инкубировали в течение 20 мин, отмывали раствором на основе фосфатно-солевого буфера и анализировали. В период с 2016 по 2018 г. в лаборатории применяли наборы антител CD7/CD56-FITC (антитело выбиралось в зависимости от лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа [ЛАИФ] пациента), CD19/CD4-PE (антитело выбиралось в зависимости от ЛАИФ пациента), HLA-DR-PerCP, CD34-PE-Cy7, CD33-APC, CD45-APC-Cy7, CD65-FITC, CD15-PE, CD14-PerCP, CD66b-FITC, CD11b-APC-Cy7, CD16-PerCP, CD99-FITC, CD13-PE, CD117-PerCP. С 2019 по 2020 г. использовались антитела против антигенов CD38-FITC, CD7/CD56/CD4-PE (антитело выбиралось в зависимости от ЛАИФ пациента), HLA-DR-PerCP, CD117-PE-Cy7, CD34-APC, CD45-APC-Cy7, CD133-PE, CD19-PerCP, CD19-FITC, CD33-PE, CD13-PerCP, CD65-FITC, CD56-PE-Cy7, CD123-APC. С 2020 г. применялась панель антител против антигенов CD15-FITC, CD2/CD7/CD19/CD11a/CD56-PE (антитело выбиралось в зависимости от ЛАИФ пациента), CD34-PE-Dazzle594, CD117-PC5.5, CD33-PE-Cy7, CD13-APC, CD14-APC-Alexa700, CD11b-APC-Cy7, HLA-DR-BV421, CD45-BV510, CD16-BV605, CD38-FITC, CD371-PE, CD99-APC, CD123-APC-Alexa700, CD45RA-APC-Cy7, CD10-BV605. 6-цветный анализ выполняли на цитофлюориметре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США). 11-цветный анализ осуществляли с помощью 13-цветного проточного цитометра CytoFLEX (Beckman Coulter, КНР). При использовании 11-цветной панели перед внесением моноклональных антител добавляли BD Horizon™ Brilliant Stain Buffer (BD Biosciences, США). Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения FACSDiva Software Version 6.1.3. или Kaluza Analysis 2.1.

В результате цитометрического анализа данных составлялось заключение о наличии/отсутствии МОБ. Поиск МОБ осуществляли методами «пустые места» и «отличное от нормального» [4, 5]. За МОБ принимали популяцию, которая состояла из 20 и более клеток с аберрантным фенотипом. Долю МОБ определяли относительно всех клеток образца после исключения дебриса на графиках прямого и бокового светорассеяния.

Статистический анализ

Анализ данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6, R 3.6.3 и IBM SPSS v.23 (США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для непарных одиночных сравнений применяли критерий Манна—Уитни или парный непараметрический критерий Уилкоксона. Количественные данные в тексте

Таблица 2. Результаты терапии по протоколу «ОМЛ-17» и события в период ремиссии у пациентов с ОМЛ в зависимости от прогноза по классификации ELN-2017

Показатель	Группа риска по ELN-2017, *n*			Число пациентов
	Благоприятная	Промежуточная	Неблагоприятная	
Всего пациентов	34 (46,6 %)	26 (35,6 %)	13 (17,8 %)	73 (100 %)
Достижение ПР	33 (97,1 %)	23 (88,5 %)	9 (69,2 %)	65 (89,1 %)
Достижение ПР после 1-го цикла индукции	31 (91,2 %)	18 (69,2 %)	9 (69,2 %)	58 (79,5 %)
Достижение ПР после 2-го цикла индукции	2 (5,9 %)	5 (19,2 %)	0	7 (9,6 %)
Рефрактерность	0	3 (11,5 %)	3 (23,1 %)	6 (8,2 %)
Ранняя летальность	1 (2,9 %)	0	1 (7,7 %)	2 (2,7 %)
МОБ– после 1-го цикла индукции	24/30 (80 %)	10/18 (55,6 %)	4/9 (44,9 %)	38/57 (66,7 %)
МОБ– после 2-го цикла индукции	22/27 (81,5 %)	17/23 (73,9 %)	5/9 (55,6 %)	44/59 (74,6 %)
аллоТГСК в 1-й ПР	11/33 (33,3 %)	12/23 (52,2 %)	6/9 (66,7 %)	29/65 (44,6 %)

ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПР — полная ремиссия.

Таблица 3. Показатели ОВ, ВРР, БРВ в зависимости от демографических и клинико-лабораторных параметров (однофакторный анализ)

Параметр	ОВ на 20 мес.	ВРР на 20 мес.	БРВ на 20 мес.
Пол (женщины *vs* мужчины)	66,1 *vs* 91,7 % (p = 0,030)	35,7 *vs* 17,8 % (p = 0,100)	60,2 *vs* 82,2 % (p = 0,053)
Группа риска по ELN-2017 (благоприятная *vs* промежуточная *vs* неблагоприятная)	90,5 *vs* 65,3 *vs* 59,3 % (p = 0,052)	24,5 *vs* 31,3 *vs* 33,3 % (p = 0,360)	72,8 *vs* 65,5 *vs* 66,7 % (p = 0,430)
Возраст (< 40 *vs* ≥ 40 лет)	80,1 *vs* 68,8 % (p = 0,570)	29,2 *vs* 26,8 % (p = 0,630)	70,8 *vs* 65,9 % (p = 0,870)
ЛДГ (< 800 *vs* ≥ 800 ЕД/л)	63,9 *vs* 81,5 % (p = 0,360)	31,8 *vs* 27,2 % (p = 0,700)	64,2 *vs* 71,1 % (p = 0,900)
МОБ после 1-го цикла индукции (не выявлена *vs* выявлена)	95,8 *vs* 51,8 % (p = 0,0007)	16,0 *vs* 45,3 % (p = 0,0008)	84,0 *vs* 47,4 % (p = 0,0001)
МОБ после 2-го цикла индукции (не выявлена *vs* выявлена)	85,2 *vs* 58,3 % (p = 0,090)	14,1 *vs* 55,0 % (p = 0,002)	83,9 *vs* 40,0 % (p = 0,001)
МОБ ко времени ПР (не выявлена *vs* выявлена)	94,4 *vs* 53,1 % (p < 0,0001)	17,1 *vs* 48,7 % (p = 0,0004)	83,0 *vs* 45,5 % (p < 0,0001)
Нейролейкоз (нет *vs* есть)	78,8 *vs* 66,7 % (p = 0,540)	27,7 *vs* 33,3 % (p = 0,074)	69,2 *vs* 66,7 % (p = 0,760)
Бластные клетки (< 60 *vs* ≥ 60 %)	68,4 *vs* 79,4 % (p = 0,720)	21,5 *vs* 31,0 % (p = 0,580)	74,4 *vs* 67,0 % (p = 0,740)
Лейкоциты (< 100 *vs* ≥ 100 × 10^9/л)	76,1 *vs* 76,5 % (p = 0,710)	27,0 *vs* 31,1 % (p = 0,810)	69,5 *vs* 68,8 % (p = 0,970)
Группа цитогенетического риска (благоприятная *vs* промежуточная *vs* неблагоприятная)	86,2 *vs* 72,3 *vs* 80,0 % (p = 0,480)	15,4 *vs* 34,0 *vs* 20,0 % (p = 0,300)	84,6 *vs* 62,5 *vs* 80,0 % (p = 0,210)
Мутация *FLT3-ITD* (нет *vs* есть)	81,4 *vs* 63,2 % (p = 0,100)	30,0 *vs* 22,1 % (p = 0,580)	70,1 *vs* 66,7 % (p = 0,780)
Аллельная нагрузка *FLT3-ITD* (< 50 *vs* ≥ 50 %)	50,0 *vs* 62,5 % (p = 0,690)	16,7 *vs* 28,6 % (p = 0,500)	62,5 *vs* 71,4 % (p = 0,750)

ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; БРВ — безрецидивная выживаемость; ВРР — вероятность развития рецидива; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ — общая выживаемость; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПР — полная ремиссия.

указаны в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего или медианы (межквартильного интервала). Сравнение качественных признаков (доля МОБ-положительных случаев) осуществлялось с помощью точного критерия Фишера. Показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также вероятность развития рецидива оценивали путем построения кривых с помощью метода Каплана—Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность протокола «ОМЛ-17» представлена в табл. 2.

После 1-го цикла индукции ПР была достигнута у 58 (79,5 %) из 73 пациентов, после 2 циклов — у 65 (89,1 %). Всего МОБ после 1-го цикла индукции оценили у 57 из 58 пациентов с ПР, у 38 (66,7 %) из них подтвержден МОБ-отрицательный статус. После 2-го цикла МОБ определяли у 59 из 65 пациентов с ПР, при этом МОБ-отрицательный статус выявлен у 44 (74,6 %) из них. В группе благоприятного прогноза у 6 больных сохранялся МОБ-положительный статус после 1-го цикла индукции, у 2 из 6 больных после 2-го цикла удалось достичь МОБ-отрицательного статуса. У 1 пациента статус МОБ– после 1-го цикла изменился на МОБ+ после 2-го цикла. В группе неблагоприятного прогноза то же самое установлено у 2 больных, а у

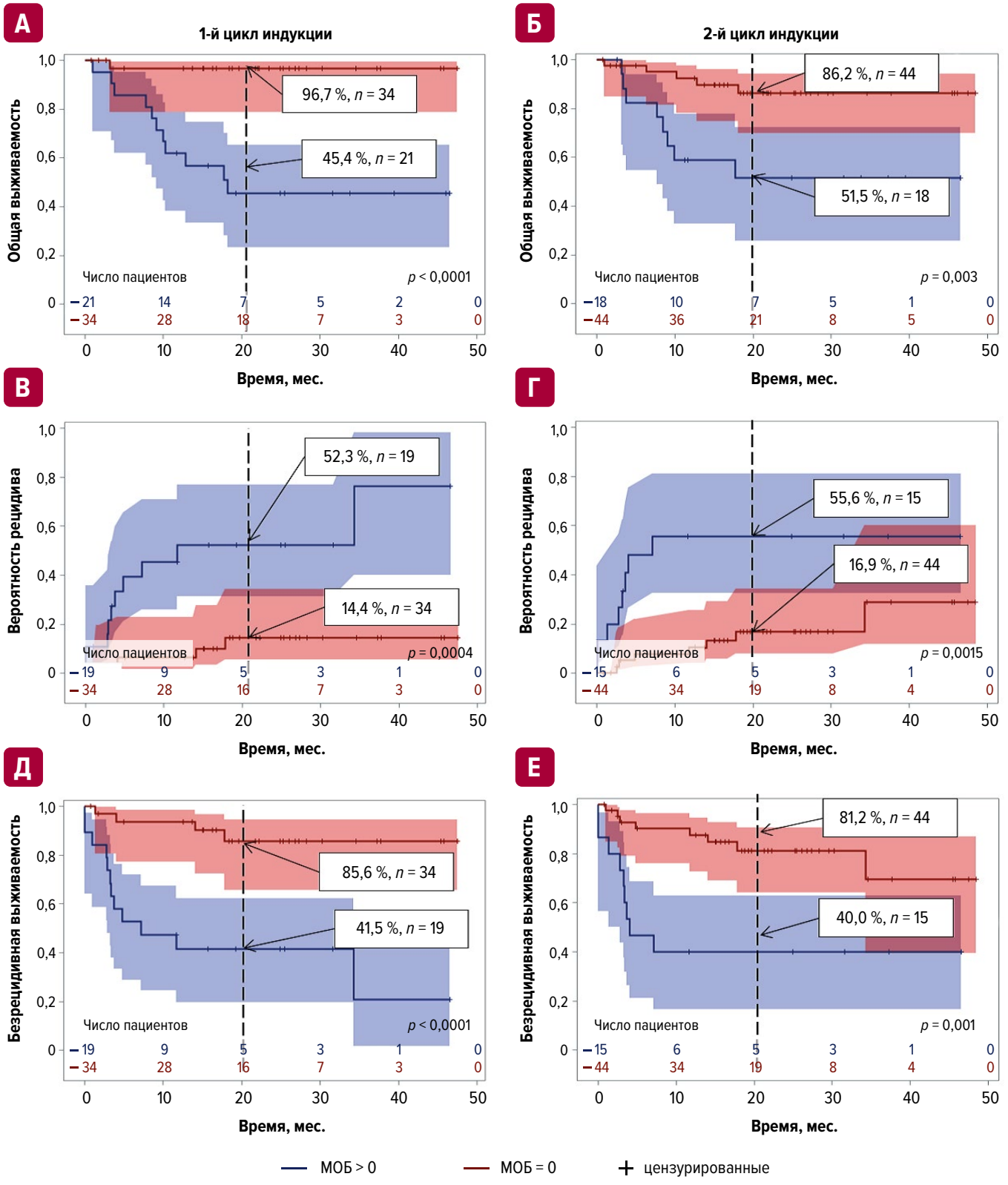

Рис. 1. (*А, Б*) Общая выживаемость пациентов с ОМЛ после (*А*) 1-го и (*Б*) 2-го циклов индукции в зависимости от МОБ-статуса. (*В, Г*) Вероятность развития рецидива у пациентов с ОМЛ после (*В*) 1-го и (*Г*) 2-го циклов индукции в зависимости от МОБ-статуса. (*Д, Е*) Безрецидивная выживаемость пациентов с ОМЛ после (*Д*) 1-го и (*Е*) 2-го циклов индукции в зависимости от МОБ-статуса
МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Fig. 1. (*А, Б*) Overall survival of AML patients after (*А*) the first and (*Б*) the second induction cycles depending on MRD status. (*В, Г*) Probability of relapse in AML patients after (*В*) the first and (*Г*) the second induction cycles depending on MRD status. (*Д, Е*) Disease-free survival of AML patients after (*Д*) the first and (*Е*) the second induction cycles depending on MRD status
МОБ — minimal residual disease.

3 пациентов с МОБ– статус подтвердился только после 2-го цикла индукционной терапии (см. табл. 2).

Значения МОБ после 1-го цикла индукции были в пределах 0,009–8,0 % (медиана 0,43 %), а после 2-го цикла — 0,006–4,0 % (медиана 0,18 %).

Проведен однофакторный анализ показателей общей выживаемости (ОВ), вероятности развития рецидива (ВРР) и безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов в зависимости от следующих клинико-лабораторных параметров: пол, возраст, молекулярно-генетический риск по ELN-2017, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), МОБ-статус после 1-го и 2-го индукционных циклов (табл. 3). Показатели ОВ значимо различались в зависимости от пола и наличия МОБ+ после 1-го цикла и ко времени достижения ПР. Подтверждена связь ВРР, БРВ с наличием МОБ+ после 1-го, 2-го циклов индукции и у пациентов с ПР (см. табл. 3). Результаты терапии оценивались через 20 мес. от начала индукционного режима, т. к. в этой точке 50 % больных, включенных в исследование, оставались под наблюдением и оценка показателей выживаемости была достаточно надежной.

В результате многофакторного анализа с пошаговым отбором единственным достоверным признаком, связанным с ОВ и БРВ, оказался МОБ-статус ко времени констатации ПР (рис. 1). Анализ включал в качестве исходных следующие факторы: статус МОБ при подтверждении ремиссии, пол, возраст старше 40 лет, наличие нейролейкоза, доля бластных клеток в дебюте заболевания (> 60 %), ЛДГ > 800 ЕД/мл, число лейкоцитов более 100 × 10^9/л, риск по ELN-2017, цитогенетический риск, наличие мутации *FLT3-ITD* и аллельная нагрузка *FLT3-ITD* > 0,5. Достижение МОБ-негативности при констатации ПР существенно (в 10–12 раз) снижает риск летального исхода и рецидивов заболевания (относительный риск для ОВ 0,09, $p = 0{,}001$; для БРВ 0,16, $p = 0{,}0002$).

Далее были изучены факторы, связанные с отдаленным прогнозом заболевания. Согласно литературным данным, наиболее важным прогностическим фактором является группа риска по классификации ELN-2017. С помощью регрессионной модели Кокса оценивали сочетанное влияние ключевых параметров на показатели БРВ, таких как группа риска по ELN-2017, время достижения МОБ-негативности (после 1-го цикла). На графике, отображающем гипотетические (модельные) оценки БРВ, видно, что достижение МОБ-отрицательного статуса фактически нивелирует значение фактора риска по ELN-2017 к началу индукционной терапии (высокий риск МОБ-положительного статуса; относительный риск 5,5; 95%-й доверительный интервал 2,0–14,7; $p = 0{,}0007$) (рис. 2).

Таким образом, положительный МОБ-статус после индукционных циклов ассоциируется с худшими показателями отдаленной выживаемости (ОВ, БРВ), увеличивает риск развития рецидивов. МОБ-отрицательный статус после 1-го цикла индукции нивелирует прогностическое значение риска по ELN-2017 ко времени начала терапии.

Исходя из описанных выше данных, МОБ-положительный статус после 1-го и 2-го циклов оказался фактором неблагоприятного прогноза долгосрочных результатов терапии ОМЛ. Следующим шагом стал

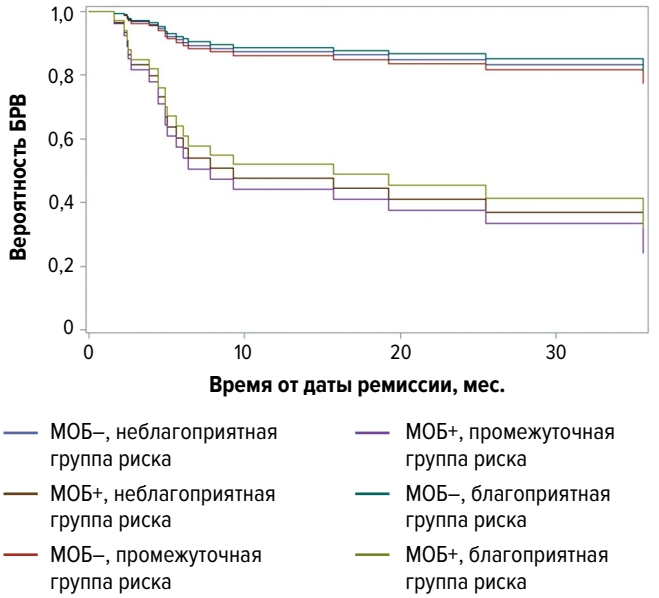

Рис. 2. Модельные оценки показателей БРВ у больных ОМЛ в полной ремиссии с МОБ-отрицательным/положительным статусом после 1-го цикла индукции из разных групп риска ELN-2017

БРВ — безрецидивная выживаемость; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Fig. 2. DFS model estimation in AML patients with complete remission depending on MRD-negative *vs.* MRD-positive status after the first induction cycle with regard to ELN-2017 risk groups

БРВ — disease-free survival; МОБ — minimal residual disease.

вопрос, какая из этих точек более информативна для выявления МОБ и можно ли ограничиться только одним измерением.

Для ответа на эти вопросы была проверена основная базовая гипотеза: при оценке событий после 2-й контрольной точки имеет ли значение МОБ-статуса в предыдущей точке или важен только текущий статус МОБ. Сочетание МОБ-статусов в двух контрольных точках определяет четыре группы пациентов с ОМЛ: 1) больные с МОБ– после 1-го и 2-го циклов (МОБ1,2 = 0; $n = 30$); 2) больные с МОБ+ после 1-го и 2-го циклов (МОБ1,2 > 0; $n = 11$); 3) больные с МОБ+ после 1-го цикла и МОБ– после 2-го цикла (МОБ1 > 0; $n = 8$); 4) больные с МОБ– после 1-го цикла, но МОБ+ после 2-го цикла (МОБ2 > 0; $n = 4$). Оценка показателей ОВ, БРВ и ВРР в этих группах представлена на рис. 3. Восстановление показателей периферической крови после 2-го цикла принята за точку отсчета временны́х интервалов (ландмарк-анализ). Оценка отдаленной выживаемости и времени развития рецидива проводилась в точке 30 мес., т. к. $^2/_3$ больных ОМЛ, включенных в исследование, оставались еще под наблюдением, а показатели выживаемости уже статистически значимо различались.

Наиболее благоприятный прогноз отмечался у больных ОМЛ с МОБ-отрицательным статусом после 1-го и 2-го циклов индукции: к 30 мес. наблюдения ОВ составила 100 %, БРВ — 91 %, а ВРР — 9 %. При обнаружении МОБ+ характеристики клинического исхода были значимо хуже вне зависимости от того, когда выявлена МОБ-позитивность: после 1-го, 2-го или обоих циклов индукции (см. рис. 3). Так, ВРР

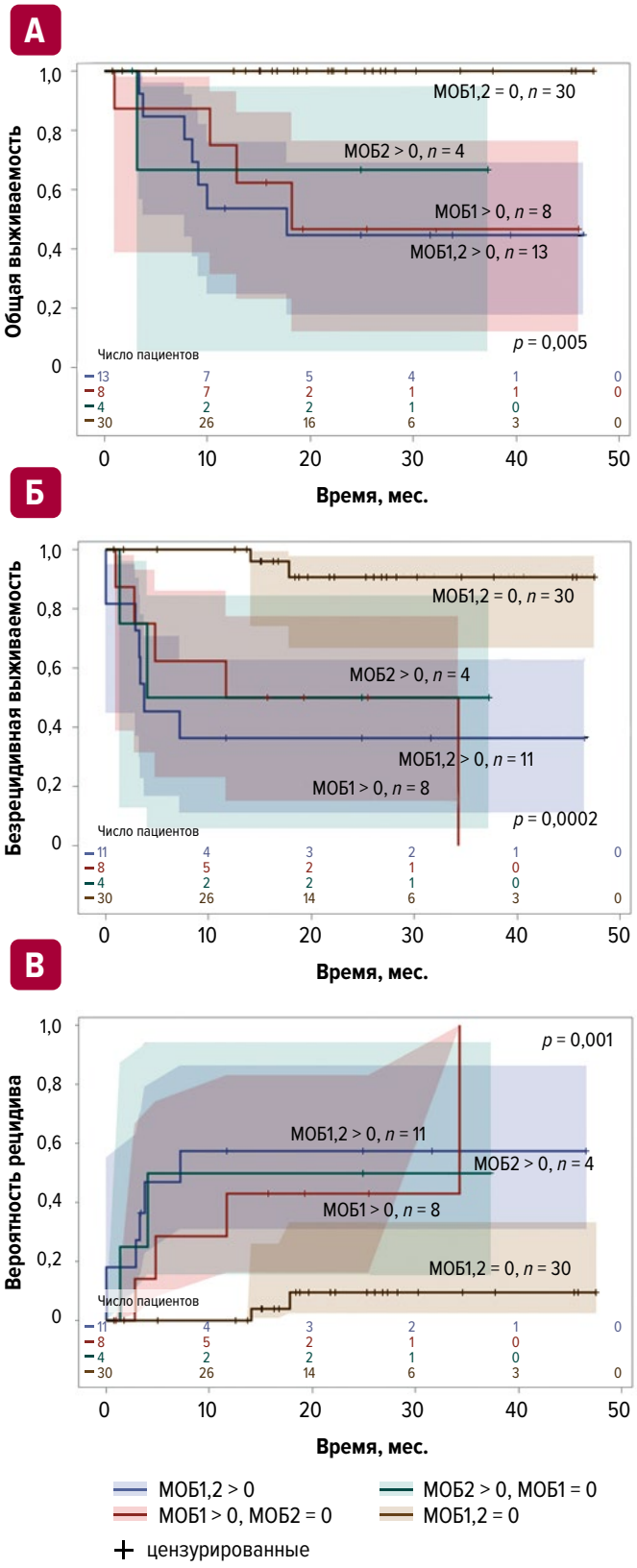

Рис. 3. (*А*) Общая выживаемость, (*Б*) безрецидивная выживаемость и (*В*) вероятность развития рецидива у больных ОМЛ в полной ремиссии в зависимости от сочетания МОБ-статусов после 1-го и 2-го циклов индукции. Отсчет времени от момента восстановления показателей периферической крови после 2-го цикла

Fig. 3. (*A*) Overall survival, (*Б*) disease-free survival and (*B*) probability of relapse in AML patients with complete remission depending on the combination of MRD-statuses after the first and second induction cycles. Time is counted from the moment of the peripheral blood recovery after the second cycle

Таблица 4. Результаты двухфакторной регрессионной модели Кокса с включением измерений уровня МОБ после 1-го и 2-го циклов индукции у пациентов с ОМЛ

Цикл	Фактор	ОР	*p*
1	Log МОБ	1,68	0,013
2	Log МОБ	1,63	0,014

МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОР — относительный риск.

при 30 мес. наблюдения после начала 2-го цикла у больных с МОБ1,2 > 0 составила 58 %, с МОБ1 > 0 — 43 %, с МОБ2 > 0 — 50 % соответственно. Показатели ОВ у пациентов с МОБ1,2 > 0 — 45 %, с МОБ1 > 0 — 47 %, с МОБ2 > 0 — 67 % соответственно. Показатели БРВ с МОБ1,2 > 0 составили 36 %, с МОБ1 > 0 — 50 %, с МОБ2 > 0 — 50 % соответственно.

Согласно данным, приведенным на рис. 3, можно прийти к выводу, что раннее достижение и сохранение МОБ-отрицательного статуса значительно улучшают прогноз заболевания. Недостижение или позднее достижение МОБ– одинаково негативно влияют на частоту неблагоприятных событий.

Исследование сравнительной прогностической значимости 1-го и 2-го измерений МОБ было продолжено на двухфакторной модели Кокса. Дополнительно был изучен вопрос о возможности уточнения порога заключения о МОБ-положительном статусе. Результаты двухфакторной регрессионной модели Кокса с включением измерений уровня МОБ после 1-го и 2-го циклов показали, что МОБ+ в первой контрольной точке увеличивает риск неблагоприятного события в 1,68 раза (p = 0,013), а МОБ+ после 2-го цикла — в 1,63 раза (p = 0,014) (табл. 4).

Таким образом, относительный риск, отражающий вес факторов, входящих в прогностическую модель МОБ1 и МОБ2, примерно одинаковый. Следовательно, несмотря на ожидаемую вероятность неблагоприятных исходов после 2-й контрольной точки, информация о МОБ в 1-й точке имеет столь же важное значение. Это подтверждают результаты оценки выживаемости согласно Каплану—Мейеру в 4 группах, выделенных по статусу МОБ. С помощью этого анализа и модели Кокса в настоящей работе решали одну задачу двухфакторного анализа, в ходе которой проверялся и оценивался вклад в прогностическую модель измерения МОБ в 1-й и 2-й точках терапии на этапе индукции. Гипотеза, согласно которой МОБ-статус во 2-й точке нивелирует прогностическое значение измерения МОБ в 1-й точке, не подтвердилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

В зарубежной и отечественной литературе нет данных, подтверждающих необходимость последовательного измерения МОБ в двух точках на этапе индукции/консолидации. Ряд авторов [6] доказывали необходимость мониторинга МОБ двумя методами (полимеразной цепной реакцией и многоцветной проточной цитометрией [МПЦ]), но в одной точке исследования. В исследовании M. Brüggemann и соавт. показано, что начальная кинетика редукции опухолевой

массы имеет большую прогностическую значимость [7]. В работе голландской группы значимой точкой определения МОБ методом МПЦ был временной период после 2-й фазы индукции у пациентов с ОМЛ, проходящих терапию в рамках протокола HOVON/SAKK AML (Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research Acute Myeloid Leukemia) [2]. В 2018 г. группа исследователей из Национального исследовательского института рака Великобритании под руководством S.D. Freeman провела проспективную оценку прогностической ценности МОБ, определяемой методом МПЦ после 1-го и 2-го циклов индукционной терапии [8]. Пациенты, которые достигли ПР, были разделены на две группы в зависимости от результатов оценки МОБ. Исследователи пришли к выводу, что МОБ-положительный статус после 2-го цикла индукции является крайне неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на показатели ОВ. Более того, долгосрочные результаты лечения больных с МОБ-положительным статусом были сопоставимы с таковыми при резистентном течении заболевания.

В настоящее время разрабатываются принципы лечения взрослых больных ОМЛ, основанные на оценке МОБ методом МПЦ. Использование цитарабина в средних и высоких дозах у взрослых пациентов с ОМЛ приводит к небольшому увеличению процента ремиссий, однако не влияет на показатели долгосрочной выживаемости [9–12]. В исследовании L. Maurillo и соавт. [13] показано, что проведение высокодозной химиотерапии не влияет на скорость редукции МОБ и даже увеличивает количество остаточных опухолевых клеток по сравнению с пациентами, получавшими стандартные дозы препаратов. При применении стандартных и высоких доз цитарабина у больных с МОБ-отрицательным статусом 5-летняя ОВ составляла 60 и 30 % соответственно (p = 0,007) [13]. Тактика интенсификации терапии в зависимости от МОБ-статуса не подтверждена у взрослых пациентов с ОМЛ, поскольку не улучшала прогноз заболевания. По-видимому, необходима разработка персонализированных программ лечения пациентов с ОМЛ. Так, в протоколе AML02 (NCT00136084) риск-адаптированная терапия у детей с ОМЛ заключалась в раннем (на 22-й день) определении МОБ-статуса (при МОБ ≥ 1 %) и сопряженным с ним раннем начале следующего цикла химиотерапии в сочетании с таргетным препаратом (гемтузумаб озогамицин), что позволяло снизить частоту развития рецидивов в этом исследовании [14].

Таким образом, изучение МОБ-статуса интегрировано в различные протоколы терапии и определяется в контрольных точках выбранным методом. При разработке нового протокола или режима химиотерапии необходимо проводить проспективные исследования, а также определять контрольные точки и пороговые значения МОБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования не представляется возможным сделать окончательный вывод о том, что измерение МОБ в какой-то одной точке (после 1-го или 2-го цикла индукции) является достаточным и обладает максимальной прогностической значимостью. Согласно полученным данным, фактически формируются две разные по клиническому течению группы пациентов с ОМЛ: МОБ-отрицательные в 1-й и 2-й точках и все остальные. Таким образом, определение МОБ в двух точках программной терапии ОМЛ является оптимальным фактором для прогнозирования исходов лечения. МОБ-положительный статус в каждой из этих точек ассоциируется с высоким риском развития рецидивов и худшими показателями выживаемости. Мониторинг МОБ на этапе индукции ремиссии служит важным инструментом индивидуализации терапии и улучшения прогноза у пациентов с ОМЛ.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: И.В. Гальцева, Е.Н., Паровичникова, Л.А. Кузьмина, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова.
Сбор и обработка данных: И.А. Лукьянова, Ю.О. Давыдова, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов.
Подготовка рукописи: И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova, L.A. Kuzmina, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova.
Data collection and processing: I.A. Lukianova, Yu.O. Davydova, K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov.
Research materials provision: all authors.
Data analysis and interpretation: I.V. Galtseva, Yu.O. Davydova, K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov.

Manuscript writing: I.V. Galtseva, Yu.O. Davydova, K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 24.04.2025 г. (протокол № 187).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the National Research Center for Hematology 24.04.2025 (protocol #187).

ORCID

И.В. Гальцева — https://orcid.org/0000-0002-8490-6066
Е.Н. Паровичникова — https://orcid.org/0000-0001-6177-3566
Ю.О. Давыдова — https://orcid.org/0000-0001-5932-0285
Н.М. Капранов — https://orcid.org/0000-0002-6512-910X
К.А. Никифорова — https://orcid.org/0000-0002-4119-7175
Ю.А. Чабаева — https://orcid.org/0000-0001-8044-598X
Л.А. Кузьмина — https://orcid.org/0000-0001-6201-6276
И.А. Лукьянова — https://orcid.org/0000-0002-8337-2242
В.В. Троицкая — https://orcid.org/0000-0002-4827-8947
Т.В. Гапонова — https://orcid.org/0000-0002-9684-5045
С.М. Куликов — https://orcid.org/0000-0002-6288-7570

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maurillo L, Buccisano F, Del Principe MI, et al. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2008;26(30):4944–51. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9814.
2. Terwijn M, van Putten WLJ, 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.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
4. Wood B. Multicolor immunophenotyping: human immune system hematopoiesis. Methods Cell Biol. 2004;75:559–76. doi: 10.1016/s0091-679x(04)75023-2.
5. Wood BL. Flow cytometric monitoring of residual disease in acute leukemia. Methods Mol Biol. 2013;999:123–36. doi: 10.1007/978-1-62703-357-2_8.
6. Venditti A, Piciocchi A, Candoni A, et al. GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood. 2019;134(12):935–45. doi: 10.1182/blood.2018886960.
7. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? Blood. 2012;120(23):4470–81. doi: 10.1182/blood-2012-06-379040.
8. Freeman SD, Hills RK, Virgo P, et al. Measurable Residual Disease at Induction Redefines Partial Response in Acute Myeloid Leukemia and Stratifies Outcomes in Patients at Standard Risk Without NPM1 Mutations. J Clin Oncol. 2018;36(15):1486–97. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3425.
9. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. J Clin Oncol. 2013;31(27):3360–8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.4874.
10. Capizzi RL, Powell BL, Cooper MR, et al. Sequential high-dose ara-C and asparaginase in the therapy of previously treated and untreated patients with acute leukemia. Semin Oncol. 1985;12(2 Suppl 3):105–13.
11. Wu D, Duan C, Chen L, Chen S. Efficacy and safety of different doses of cytarabine in consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia patients: a network meta-analysis. Sci Rep. 2017;7(1):9509. doi: 10.1038/s41598-017-10368-0.
12. Preisler H, Raza A, Larson R, et al. Some reasons for the lack of progress in the treatment of acute myelogenous leukemia: a review of three consecutive trials of the treatment of poor prognosis patients. Leuk Res. 1991;15(9):773–80. doi: 10.1016/0145-2126(91)90460-b.
13. Maurillo L, Buccisano F, Piciocchi A, et al. Minimal residual disease as biomarker for optimal biologic dosing of ARA-C in patients with acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2015;90(2):125–31. doi: 10.1002/ajh.23893.
14. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. Lancet Oncol. 2010;11(6):543–52. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5.