Клиническая онкогематология. 2025;18(4):340–6

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-4-340-346

Определение порогового значения минимальной остаточной болезни у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих лечение по протоколам «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17»

И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова, К.А. Никифорова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, И.А. Лукьянова, А.А. Иевлева, Ю.А. Чабаева, З.Т. Фидарова, Л.А. Кузьмина, 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. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) — опухолевые клетки, выявляемые высокочувствительными методами (ПЦР, проточная цитометрия) у пациентов в полной ремиссии. Каждый протокол лечения требует определения порогового значения МОБ, т. е. количественного значения лейкозных клеток, которое разделяет пациентов на группы с разным прогнозом.

ЦЕЛЬ. Определить пороговое значение МОБ у пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), получавших терапию по протоколам «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 73 пациента с ОМЛ (возраст ≤ 60 лет). МОБ оценивали методом многоцветной проточной цитометрии после 1-го и 2-го курсов индукции. Статистический анализ включал оценку безрецидивной выживаемости по методу Каплана—Мейера, метод ROC-survival для определения порогового значения МОБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Полная ремиссия достигнута у 89,1 % пациентов. МОБ-отрицательный статус после 1-го курса индукции зафиксирован у 66,7 % пациентов, после 2-го курса — у 74,6 %. С помощью анализа ROC-survival установлены пороговые значения МОБ: 0,1 % после 1-го курса индукции и 0,03 % — после 2-го. При пороге 0,1 % 3-летняя общая выживаемость после 1-го курса индукции состави-

Clinical oncohematology. 2025;18(4):340–6

ONCO clinical HEMATOLOGY

MYELOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-4-340-346

Determination of the Minimal Residual Disease Threshold in Acute Myeloid Leukemia Treated with ‘ОМЛ-17’ and ‘mОМЛ-17’ Regimens

I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova, K.A. Nikiforova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, I.A. Lukianova, A.A. Ievleva, Yu.A. Chabaeva, Z.T. Fidarova, L.A. Kuzmina, 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. Minimal residual disease (MRD) refers to the tumor cells detected in complete remission patients by highly sensitive methods (PCR and flow cytometry). Each treatment regimen requires the determination of MRD threshold, i.e., the leukemic cell count used for prognostic stratification of patients.

AIM. To determine the MRD threshold in acute myeloid leukemia (AML) treated with ‘ОМЛ-17’ and ‘mОМЛ-17’ regimens.

MATERIALS & METHODS. The study enrolled 73 AML patients (age ≤ 60 years). MRD was assessed by multicolor flow cytometry after induction cycles 1 and 2. Statistical analysis included Kaplan-Meier curve for assessing disease-free survival and ROC-survival curve for assessing MRD threshold.

RESULTS. Complete remission was achieved in 89.1 % of patients. MRD-negative status was reported after induction cycle 1 in 66.7 % of patients and after cycle 2 in 74.6 % of patients. By the ROC-survival curve, the MRD threshold values were determined as 0.1 % after induction cycle 1 and 0.03 % after cycle 2. With the threshold 0.1 %, the 3-year overall survival after induction cycle 1 was 47.1 % in patients with the MRD-positive status *vs.* 96.9 % in patients with the MRD-negative status, whereas after induction cycle 2 they were 85.8 % and 51.8 %, respectively.

© «Практическая медицина» 2025. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

ла 47,1 % у пациентов с МОБ-положительным статусом *vs* 96,9 % у пациентов с МОБ-отрицательным статусом, после 2-го курса — 85,8 и 51,8 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мониторинг МОБ после 1-го и 2-го курсов индукционной терапии по протоколам «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17» позволяет выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидивов. Критическими пороговыми значениями МОБ являются 0,1 % после 1-го курса индукции и 0,03 % — после 2-го.

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

Получено: 6 июня 2025 г.
Принято в печать: 9 сентября 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., Никифорова К.А. и др. Определение порогового значения минимальной остаточной болезни у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получающих лечение по протоколам «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17». Клиническая онкогематология. 2025;18(4):340–6. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-4-340-346.

CONCLUSION. Based on MRD monitoring after induction cycles 1 and 2 with ‘ОМЛ-17’ and ‘mОМЛ-17’ regimens, a group of patients at high risk for relapse can be identified. Critical MRD thresholds are 0.1 % after induction cycle 1 and 0.03 % after cycle 2.

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

Received: June 6, 2025 г.
Accepted: September 9, 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., Nikiforova K.A., et al. Determination of the Minimal Residual Disease Threshold in Acute Myeloid Leukemia Treated with ‘ОМЛ-17’ and ‘mОМЛ-17’ Regimens. Clinical oncohematology. 2025;18(4):340–6. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-4-340-346.

ВВЕДЕНИЕ

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) — это опухолевые клетки, обнаруживаемые высокочувствительными методами, такими как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и многоцветная проточная цитометрия (МПЦ), у пациентов в полной клинико-гематологической ремиссии (ПР). При острых лейкозах определение МОБ проводится при условии менее 5 % бластных клеток в пунктате костного мозга и отсутствии экстрамедуллярных очагов поражения.

Оценка МОБ при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) на постиндукционном этапе лечения в настоящее время становится новым инструментом, который используется для выделения пациентов с неблагоприятным течением болезни внутри благоприятной цитогенетической и молекулярной группы риска [1–4]. Таким больным показана трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в первой ПР. Однако каждый протокол лечения требует установления порогового значения МОБ и контрольных точек, при которых измерение будет наиболее информативным.

Пороговое значение МОБ — это расчетный показатель, который определяется статистическими методами. Он обозначает количественное значение лейкозных клеток и позволяет стратифицировать больных ОМЛ на группы в зависимости от прогноза.

Цель настоящего исследования — установить пороговые значения МОБ и контрольные точки ее определения у пациентов с ОМЛ, получавших программное лечение по протоколам «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторная характеристики пациентов

В исследование включено 73 пациента с ОМЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с февраля 2017 г. по январь 2021 г. Критериями включения в исследование были впервые диагностированный ОМЛ, возраст до 60 лет. Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом и ОМЛ с признаками миелодисплазии из выборки были исключены. Всем пациентам на этапе диагностики заболевания выполняли стандартное цитогенетическое исследование, FISH-анализ и молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах *FLT3, NPM1* и *CEBPA* методом фрагментного анализа. Результаты этих исследований учитывали при формировании групп риска согласно классификации Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) 2017 г. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Больные, включенные в исследование с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г., получали терапию по протоколу «ОМЛ-17» (n = 37), а после января 2019 г. — по модифицированному протоколу «mОМЛ-17» (n = 36). Согласно протоколу «ОМЛ-17», благоприятную группу составили пациенты с t(8;21), inv(16), t(16;16), промежуточную — пациенты с нормальным кариотипом и без изменений, свойственных группе неблагоприятного прогноза. В группу неблагоприятного цитогенетического прогноза входили пациенты с комплексными изменениями кариотипа, моносомным кариотипом, –5/5q–, –7/7q–, inv3, t(6;9), 11q23.

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

Показатель	Число пациентов
Медиана (диапазон) возраста, лет	37 (17–58)
Соотношение мужчин/женщин	28:45
Лейкоцитоз ≥ 100 × 10^9/л	17
Медиана (диапазон) ЛДГ, ЕД/л	1029 (205–21 224)
Вовлечение ЦНС	12
Цитогенетическая группа риска	
Благоприятная	15
Промежуточная	53
Неблагоприятная	5

ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Поскольку различий в эффективности индукционной терапии по программам «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17» получено не было [5], в дальнейшем анализе рассматривалась объединенная группа пациентов, получавших лечение по этим двум протоколам.

Пациенты из групп благоприятного и промежуточного прогноза получали индукционную терапию по программе «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) с последующей консолидацией по программе FLARIDA: 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). В случае терапии по модифицированному протоколу «mОМЛ-17» применяли 2 курса индукции «7+3», а в качестве консолидации — 2 курса FLA-G: цитарабин (в средних дозах — 1,5 г/м^2) через 2 ч после введения флударабина (25 мг/м^2 в 1–5-й день). Всем больным с ПР из групп благоприятного и промежуточного прогноза после завершения курсов индукции/консолидации проводили поддерживающую терапию: в зависимости от рандомизации 6 курсов «5+5» или постоянная 2-летняя поддерживающая терапия 6-меркаптопурином и метотрексатом. У всех больных из групп промежуточного и неблагоприятного прогноза в период первой ПР предусматривалось выполнение аллоТГСК как запланированного этапа программной терапии.

После 1-го курса индукции ПР была достигнута у 58 (79,5 %) из 73 пациентов, после 2-го курса — у 65 (89,1 %). Всего после 1-го курса индукции МОБ оценили у 57 из 58 пациентов с ПР, у 38 (66,7 %) из них подтвержден МОБ-отрицательный статус. После 2-го курса МОБ была оценена у 59 из 65 пациентов с ПР, при этом МОБ-отрицательный статус установлен у 44 (74,6 %) из них.

Проточная цитометрия

МОБ исследовалась в аспирате костного мозга после 1-го и 2-го курсов терапии при условии достижения ПР и восстановления показателей периферической крови. Для анализа отбирали первую порцию аспирата костного мозга объемом не более 1 мл в пробирку с ЭДТА. 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, 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-Cy5.5, CD34-PE-Cy7, CD33-APC, CD45-APC-Cy7, CD65-FITC, CD15-PE, CD14-PerCP-Cy5.5, CD66b-FITC, CD11b-APC-Cy7, CD16-PerCP-Cy5.5, CD99-FITC, CD13-PE, CD117-PerCP-Cy5.5. 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-Cy5.5, CD117-PE-Cy7, CD34-APC, CD45-APC-Cy7, CD133-PE, CD19-PerCP, CD19-FITC, CD33-PE, CD13-PerCp-Cy5.5, 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 версии 6.1.3. или Kaluza Analysis 2.1

По результатам цитометрического анализа данных составлялось заключение о наличии/отсутствии МОБ. Поиск МОБ осуществляли методами «пустые места» и «отличное от нормального» с учетом ЛАИФ, если он был установлен в дебюте заболевания [6, 7]. 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.

При наличии признаков значительного разведения образца периферической кровью (преобладание зрелых форм нейтрофилов, отсутствие плазматических клеток, нормальных миелоидных и В-клеточных предшественников) рекомендовалась повторная пункция костного мозга, т. к. количество клеток, относимых к МОБ, могло быть значительно больше в не разведенном кровью образце костного мозга.

При отсутствии МОБ рассчитывали показатель чувствительности по формуле: Чувствительность = 20 /

Количество ядросодержащих клеток × 100 %. В ходе проводимых исследований стремились достичь чувствительность 0,01 %, для чего анализировали не менее 200 000 клеток. В случае отсутствия 200 000 событий делали заключение о низкой клеточности образца и рекомендовали провести повторное исследование.

Статистический анализ

Анализ данных проводили с помощью программного обеспечения SAS v9.4. Сравнение категориальных признаков (доля МОБ-положительных случаев) осуществлялось путем частотного анализа с использованием точного критерия Фишера. Показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), а также вероятность развития рецидива оценивали путем построения кривых с помощью метода Каплана—Мейера, для сравнения оценок в группах использовался логранговый критерий. Для определения пороговых значений МОБ применялся анализ ROC-survival, реализованный в рамках регрессионной модели Кокса (процедура PHREG SAS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение порогового значения МОБ

Основной задачей настоящего исследования было установить пороговое значение МОБ для оптимального определения МОБ-статуса больного. Для оценки порогового значения в тест-системах обычно используются методы ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Традиционный ROC-анализ предполагает в качестве целевого бинарный признак (например, есть/нет). Нашей целью было разделить когорты больных на две группы с максимально различимыми оценками выживаемости. Для этого использовался анализ ROC-survival, при котором в заданной временнóй точке на основе показателей выживаемости вычисляются оценки чувствительности и специфичности в зависимости от порога. Порог выбирается путем максимизации суммы чувствительности и специфичности либо из заданного их уровня.

В классическом ROC-анализе для оценки зависимости чувствительности и специфичности от порога в качестве целевой переменной выступает частота неблагоприятных исходов в конкретной временнóй точке. В ROC-survival целевой точкой является прогнозируемая частота неблагоприятных исходов в контрольной временнóй точке, полученная на основе оценок выживаемости. В нашем случае для оценок выживаемости, параметров регрессионной модели Кокса и проведения анализа ROC-survival за точку отсчета была принята дата окончания 2-го курса индукционной терапии. Контрольной временнóй точкой для построения ROC-зависимостей была выбрана дата через 12 мес. после стартовой точки отсчета.

Факторы, включенные в регрессионную модель Кокса и ROC-survival анализ, — логарифмы уровня МОБ после 1-го и 2-го курсов. МОБ-положительный статус в первой контрольной точке увеличивает риск неблагоприятного события (в контексте анализа БРВ) в 1,88 раза (p = 0,0004), а после 2-го курса индукции — в 2,06 раза (p = 0,0002).

Для выбора оптимальных порогов для определения МОБ-статуса были оценены чувствительность и специфичность метода (рис. 1).

После 1-го курса при снижении порога от 0 до отметки 0,1 % (lg МОБ% = –1,0) чувствительность и специфичность изменяются мало, но при увеличении порога выше 0,1 % (lg МОБ% = –1,0) чувствительность достаточно резко начинает падать (см. рис. 1, *А*). После 2-го курса при снижении порога от 0 до отметки 0,03 % (lg МОБ% = –1,5) чувствительность и специфичность тоже изменяются мало, но при увеличении порога выше 0,03 % чувствительность опять же начинает резко падать (см. рис. 1, *Б*). Это свидетельствует о том,

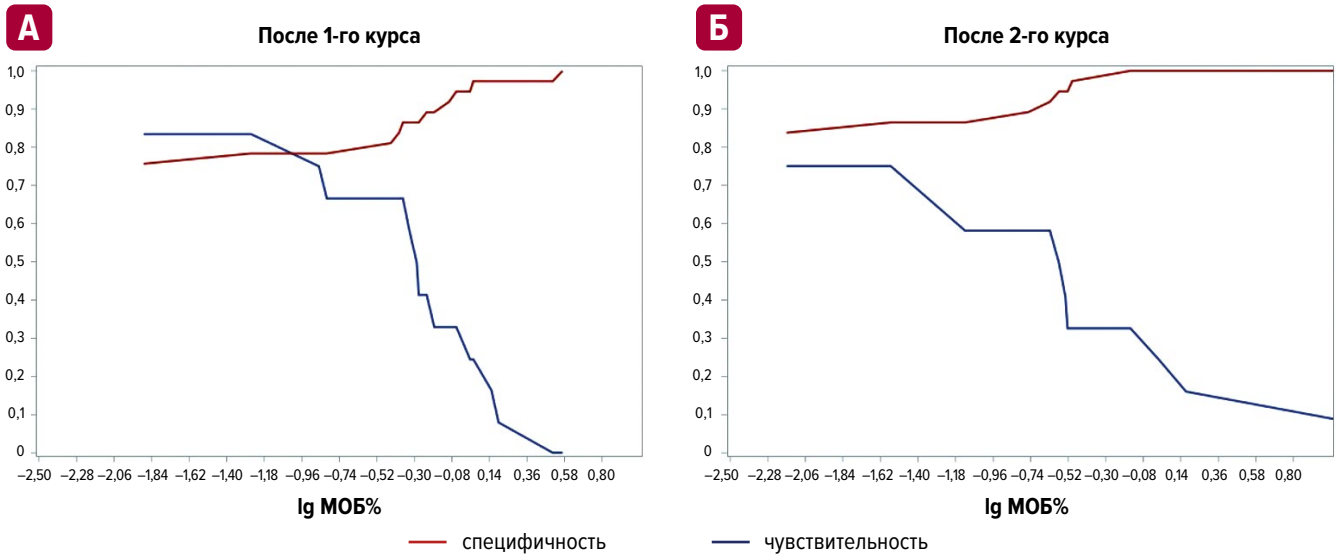

Рис. 1. Результаты анализа ROC-survival. Чувствительность и специфичность 18-месячного прогноза БРВ в зависимости от порога определения МОБ-статуса после (*А*) 1-го и (*Б*) 2-го курсов индукции

МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Fig. 1. The results of the ROC-survival curve analysis. Sensitivity and specificity of the 18-month DFS prognosis depending on the MRD status threshold after induction (*A*) cycle 1 and (*Б*) cycle 2

МОБ — minimal residual disease.

Таблица 2. Частота достижения МОБ-отрицательного статуса после 1-го и 2-го курсов индукции в разных группах риска ELN-2017

Курс индукции	Группа риска ELN-2017, *n*			
	Благоприятная	Промежуточная	Неблагоприятная	*p*
1-й	24/30 (80 %)	10/18 (56 %)	4/12 (33 %)	0,013
2-й	22/27 (81 %)	17/24 (71 %)	5/11 (45 %)	0,090

что оптимальный порог МОБ находится в интервале от 0 до 0,1 %.

Таким образом, в качестве порогового значения МОБ был принят уровень 0,1 %. Соответственно, если у пациента после терапии число остаточных клеток не превышало 0,1 %, то делали вывод об отсутствии МОБ, т. е. о МОБ-отрицательном статусе.

Результаты терапии по протоколам «ОМЛ-17» и «mОМЛ-17»

ПР после 2 курсов индукции достигнута у 65 (89,1 %) из 73 пациентов с ОМЛ, в т. ч. после 1-го курса — у 58 (79,5 %).

МОБ-статус после 1-го курса индукции оценен у 57 из 58 больных ОМЛ с ПР, у 38 (66,7 %) из них подтвержден МОБ-отрицательный статус. После 2-го курса МОБ определена у 59 из 65 пациентов в ПР ОМЛ, МОБ-отрицательный статус был у 44 (74,6 %) из них.

Частота достижения МОБ-отрицательного статуса у пациентов после 1-го и 2-го курсов индукции коррелировала с группой риска ELN-2017 (табл. 2).

Ранее мы уже показали, что на вероятность развития рецидива и БРВ значимо влияет только наличие МОБ после 1-го и 2-го курсов индукции, поэтому для анализа были выбраны именно эти две временны́е точки (неопубликованные данные, статья принята к печати).

На рис. 2 приведены ландмарк-оценки БРВ, отсчитываемые от окончания 2-го курса при установленном пороге МОБ 0,1 %, в группах с МОБ-положительным и МОБ-отрицательным статусом после 1-го и 2-го курсов.

Как видно на рис. 2, предложенный порог хорошо разделяет больных на две группы по БРВ. Таким образом, больные с МОБ > 0,1 % после 1-го или 2-го курса индукции будут иметь меньшую продолжительность жизни.

3-летняя ОВ больных с МОБ ≤ 0,1 % после 1-го курса индукции составила 96,9 %, а с МОБ > 0,1 % — 47,1 %. После 2-го курса индукции 3-летняя ОВ у больных с МОБ ≤ 0,1 % была 85,8 %, а с МОБ > 0,1 % — 51,8 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущей нашей публикации (https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-233-241) показано, что положительный МОБ-статус после 1-го и 2-го курсов индукции служит фактором неблагоприятного прогноза в отношении долгосрочных результатов лечения ОМЛ. Он связан с худшими показателями ОВ и БРВ, высокой вероятностью развития рецидива. В то же время МОБ-отрицательный статус после 1-го курса индукции нивелирует значение фактора риска ELN-2017 к началу терапии.

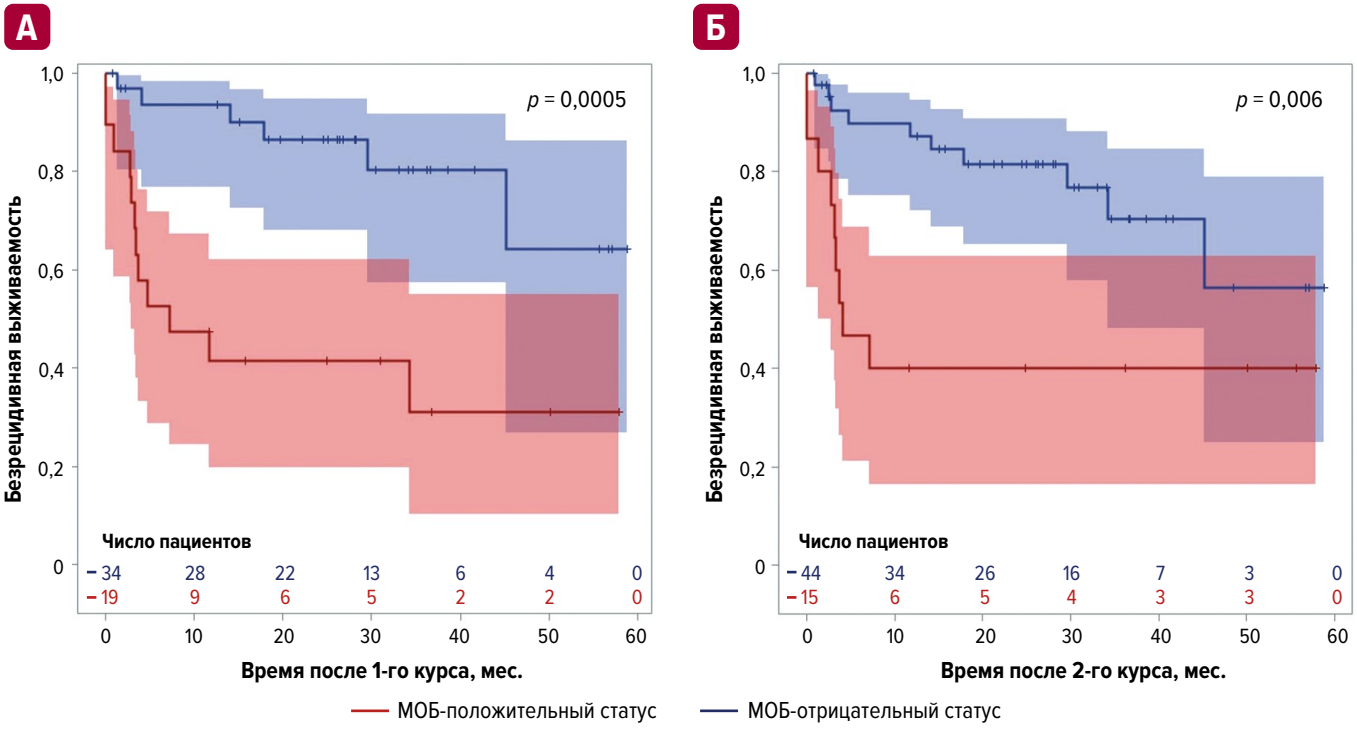

Рис. 2. Ландмарк-оценки БРВ от стартовой точки, соответствующей окончанию 2-го курса, в группах с МОБ-положительным и МОБ-отрицательным статусом после (*А*) 1-го и (*Б*) 2-го курсов индукции

МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Fig. 2. The landmark of DFS from the start-point corresponding to the end of cycle 2 depending on MRD-positive *vs.* MRD-negative status after induction (*A*) cycle 1 and (*Б*) cycle 2

МОБ — minimal residual disease.

Согласно результатам настоящего исследования, оптимальный порог МОБ в случае программного лечения по протоколу «ОМЛ-17» составляет 0,1 % в конце 1-го курса индукции и 0,03 % — в конце 2-го. Уровень МОБ выше этих пороговых значений ассоциируется с более низкими показателями БРВ. В этой связи таким больным может рекомендоваться интенсификация терапии для подавления дальнейшего роста опухолевой популяции.

В литературе можно встретить разные пороговые значения МОБ в зависимости от протокола лечения, контрольной точки исследования, а также применяемого метода анализа (МПЦ или ПЦР). Эти пороговые значения позволяют провести стратификацию больных на группы риска, однако при ОМЛ они варьируют. Так, в исследовании J.F. San Miguel и соавт. были установлены пороги 0,01, 0,1 и 1,0 % после индукционной терапии, при которых 5-летняя вероятность развития рецидивов составила 0, 14 и 85 % соответственно [2]. L. Maurillo и соавт. рассчитали порог МОБ, равный 0,035 % после завершения этапа индукции: при МОБ ≤ 0,035 % 5-летняя БРВ составила 50 %, при МОБ > 0,035 % — 22 % [1]. M. Terwijn и соавт. в протоколе лечения ОМЛ HOVON/SAKK AML 42A установили порог 0,1 % после 2-го курса индукционной терапии. Такой порог обеспечивал 4-летнюю БРВ 52 % у больных с МОБ ≤ 0,1 % и 23 % — при МОБ > 0,1 % [3]. Van der V.H.J. Velden и соавт. в своем исследовании определили пороги МОБ, равные 0,1 и 0,5 % после курса индукции. По данным этих авторов, 3-летняя БРВ больных с МОБ ≤ 0,1 % составляла 85 ± 8 %, при МОБ 0,1–0,5 % — 64 ± 10 %, МОБ > 0,5 % — 14 ± 10 % соответственно [8]. F. Buccisano и соавт. показали, что уровень МОБ < 0,12 % обеспечивает наибольшую вероятность устойчивой ремиссии, а МОБ > 0,25 % связан с высокой частотой развития рецидива на протяжении всей терапии [4]. Порог 0,1 % рекомендуется в опубликованном консенсусе ELN-2017 [9]. Различия в получаемых порогах могут быть связаны со многими причинами, такими как интенсивность химиотерапевтических подходов, разные контрольные точки и методы исследования (ПЦР или МПЦ), квалификация сотрудников, оценивающих МОБ, наборы моноклональных антител, а также методология исследования МОБ.

Оценка МОБ при ОМЛ в постиндукционной фазе лечения становится суррогатным маркером, который можно использовать для выделения больных с неблагоприятным прогнозом внутри благоприятной цитогенетической и молекулярной группы риска. Именно этой категории больных показано выполнение аллоТГСК в первой ПР.

Таким образом, исследование МОБ на этапе индукции может способствовать ранней стратификации пациентов на группы риска и проведению коррекции терапии. С одной стороны, если произошел очень быстрый клиренс опухолевой массы и на основании величины МОБ в контрольной точке установлен благоприятный прогноз, то можно уменьшить интенсивность химиотерапии и тем самым снизить частоту развития побочных эффектов. С другой стороны, когда скорость редукции бластных клеток низкая и в контрольных точках выявляется большое число опухолевых клеток, можно рассмотреть вариант смены препаратов или проведения аллоТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ОМЛ, получавших программное лечение по протоколу «ОМЛ-17»/«mОМЛ-17», определено пороговое значение МОБ после 1-го и после 2-го курсов индукции с помощью анализа ROC-survival, соответствующее оптимальному порогу в интервале от 0 до 0,1 %.

Мониторинг МОБ целесообразно интегрировать в протоколы терапии и проводить в определенные контрольные точки. Нельзя пороговые значения МОБ, полученные на одном протоколе, автоматически переносить на другой, т. к. при разных режимах химиотерапевтического воздействия скорость клиренса опухолевой массы разная. Следовательно, количество аберрантных клеток, принимаемых за порог, может отличаться, особенно на ранних этапах лечения. При разработке нового протокола или режима химиотерапии необходимо проводить проспективные исследования и определять пороговые значения и контрольные точки, а не заимствовать их из других протоколов.

Перспективным направлением дальнейших исследований может стать стандартизация методов оценки МОБ (проточная цитометрия *vs* ПЦР). Кроме того, важно изучить влияние низких значений МОБ (0–0,1 %) на исходы терапии, поскольку в настоящем исследовании их роль осталась не до конца ясной из-за малого числа наблюдений в этой группе.

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: Л.А. Кузьмина, И.А. Лукьянова, З.Т. Фидарова, 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, И.А. Лукьянова, З.Т. Фидарова, Давыдова, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов, А.А. Иевлева, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов.

Подготовка рукописи: И.В. Гальцева, К.А. Никифорова.
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: L.A. Kuzmina, I.A. Lukianova, Z.T. Fidarova, 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, I.A. Lukianova, Z.T. Fidarova, Yu.O. Davydova, K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov, A.A. Ievleva, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov.
Manuscript writing: I.V. Galtseva, K.A. Nikiforova.
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 05.06.2025 г. (протокол № 188).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the National Research Center for Hematology 05.06.2025 (protocol #188).

ORCID

И.В. Гальцева — https://orcid.org/0000-0002-8490-6066
Е.Н. Паровичникова — https://orcid.org/0000-0001-6177-3566
К.А. Никифорова — https://orcid.org/0000-0002-4119-7175
Ю.О. Давыдова — https://orcid.org/0000-0001-5932-0285
Н.М. Капранов — https://orcid.org/0000-0002-6512-910X
И.А. Лукьянова — https://orcid.org/0000-0002-8337-2242
Ю.А. Чабаева — https://orcid.org/0000-0001-8044-598X
З.Т. Фидарова — https://orcid.org/0000-0003-0934-6094
Л.А. Кузьмина — https://orcid.org/0000-0001-6201-6276
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. San Miguel JF, Vidriales MB, López-Berges C, et al. Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification. Blood. 2001;98(6):1746–51. doi: 10.1182/blood.v98.6.1746.

3. 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.

4. 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.

5. Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В. и др. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия. Терапевтический архив. 2021;93(7):753–62. doi: 10.26442/00403660.2021.07.200946. [Parovichnikova E.N., Lukianova I.A., Troitskaya V.V., et al. Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects. Terapevticheskii arkhiv. 2021;93(7):753–62. doi: 10.26442/00403660.2021.07.200946. (In Russ)]

6. Wood B. Multicolor immunophenotyping: human immune system hematopoiesis. Methods Cell Biol. 2004;75:559–76. doi: 10.1016/s0091-679x(04)75023-2.

7. 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.

8. Van der Velden VHJ, van der Sluijs-Geling A, Gibson BES, et al. Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. Leukemia. 2010;24(9):1599–606. doi: 10.1038/leu.2010.153.

9. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2018;131(12):1275–91. doi: 10.1182/blood-2017-09-801498.