

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-83-91>

Детекция минимальной остаточной болезни после индукционной химиотерапии и ауто-ТГСК и ее клиническое значение при множественной миеломе

С.В. Чулкова^{1,2}, Н.А. Купрышина¹, А.А. Семенова¹, О.П. Колбаская¹, Г.С. Тумян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет); Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1а

Контакты: Светлана Васильевна Чулкова chulkova@mail.ru

Введение. Исследование минимальной остаточной болезни (МОБ) – необходимый этап детального анализа персистенции опухолевого клона в костном мозге больных множественной миеломой (ММ), что важно для оценки глубины ремиссии на фоне лечения. Оценка МОБ может быть полезной для построения прогноза ММ и выбора тактики ведения больных.

Цель исследования – оценка частоты МОБ и ее прогностической значимости у больных ММ в процессе лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 56 больных ММ, средний возраст которых составлял $54,9 \pm 1,3$ года. Все больные получали индукционную химиотерапию (ИХТ), которую проводили по схеме Vrd. После ИХТ и через 100 дней после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) оценивали статус МОБ. Оценка МОБ-статуса выполнена методом многоцветной проточной цитометрии (FACSCanto II, программа Kaluza Analysis v2.1, США). Моноклональные антитела: CD45, CD19, CD27, CD56, CD28, CD38, CD117, CD19, CD81, легкие цепи иммуноглобулина κ/λ , 7AD (Becton Dickinson, США).

Результаты. Частота МОБ-негативного статуса после ИХТ составила 35,7 %, после ауто-ТГСК – 56,7 %. Отмечено снижение количества аномальных плазматических клеток (ПК) в костном мозге в 1,3 раза по сравнению с этапом ИХТ. Установлена конверсия МОБ-позитивных случаев на фоне лечения. В группе с содержанием ПК в костном мозге после ИХТ от 0,01 до 0,1 % МОБ-статус изменился после ауто-ТГСК и стал негативным у 53 % пациентов. При наличии более 0,01 % ПК после ИХТ частота прогрессирования возросла более чем в 2 раза и составила 50,0 % ($p < 0,05$). Среднее число ПК у пациентов без прогрессирования болезни, выявляемых после ауто-ТГСК, было значительно меньше – 0,02 % против 0,31 %, $p < 0,05$.

Заключение. Частота МОБ-негативного статуса на этапе ИХТ и после ауто-ТГСК отличается, поэтому важны несколько точек контроля. После аутоТГКС наблюдают конверсию МОБ-позитивных случаев в негативные. Прогрессирование ММ наблюдалось достоверно чаще при МОБ-позитивном статусе. Мониторинг МОБ может помочь в выборе кандидатов на присоединение поддерживающего лечения ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, ауто-ТГСК, минимальная остаточная болезнь, проточная цитометрия

Для цитирования: Чулкова С.В., Купрышина Н.А., Семенова А.А. и др. Детекция минимальной остаточной болезни после индукционной химиотерапии и ауто-ТГСК и ее клиническое значение при множественной миеломе. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(3):83–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-83-91>

Detection of minimal residual disease after induction chemotherapy and autologous HSCT and its clinical significance in multiple myeloma

Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Natalia A. Kupriyushina¹, Anastasiya A. Semenova¹, Olga P. Kolbatskaya¹, Gayane S. Tumyan¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University); 1a Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Svetlana Vasilievna Chulkova chulkova@mail.ru

Background. Minimal residual disease (MRD) study is a necessary step for detailed analysis of tumor clone persistence in bone marrow of patients with multiple myeloma (MM), which is important for assessing the depth of remission during treatment. MRD assessment can be useful for building a prognosis of MM and choosing patient management tactics.

Aim. To assess the frequency of MRD and its prognostic significance in patients with MM during treatment.

Materials and methods. The study included 56 patients with MM, the average age of which was 54.9 ± 1.3 years. All patients received induction chemotherapy, which was carried out according to the Vrd regimen. After induction therapy and 100 days after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), MRD status was assessed. MRD status was assessed by multicolor flow cytometry (FACSCanto II, Kaluza Analysis v2.1 software, USA). Monoclonal antibodies: CD45, CD19, CD27, CD56, CD28, CD38, CD117, CD19, CD81, immunoglobulin light chains kappa/lambda, 7ADD (Becton Dickinson, USA).

Results. The frequency of MRD-negative status after induction therapy was 35.7 %, after auto-HSCT – 56.7 %. A decrease in the number of abnormal plasma cells (PC) in the bone marrow by 1.3 times was noted compared to the induction therapy stage. Conversion of MRD-positive cases was established during treatment. In the group with the PC content in the bone marrow after induction therapy more than 0.01 %, but less than 0.1 %, the MRD status changed after auto-HSCT and became negative in 53 % of patients. In the presence of PC more than 0.01 % after induction, the progression rate increased more than 2-fold and was 50.0 % ($p < 0.05$). The average number of PCs in patients without disease progression detected after auto-HSCT was significantly lower: 0.02 % versus 0.31 %, $p < 0.05$.

Conclusion. The frequency of MRD-negative status at the stage of induction therapy and after auto-HSCT differs, so several control points are important. After auto-HSCT, there is a conversion of MRD-positive cases to negative ones. Progression of MM was observed more often with MRD-positive status. Monitoring of MRD can help in selecting candidates for joining maintenance treatment of MM.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, minimal residual diseases, flow cytometry

For citation: Chulkova S.V., Kupriyushina N.A., Semenova A.A. et al. Detection of minimal residual disease after induction chemotherapy and autologous HSCT and its clinical significance in multiple myeloma. *Rossiiskij bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(3):83–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-83-91>

Введение

Множественная миелома (ММ) составляет около 13 % среди опухолей гемопоэтической природы [1]. Миелома характеризуется пролиферацией в костном мозге и экстрамедуллярных очагах патологического клона плазматических клеток (ПК), которые продуцируют моноклональный парапротеин. Заболеваемость ММ варьирует и составляет от 3 до 6 случаев на 100 тыс. населения. По данным 2021 г., в Российской Федерации зарегистрирован 3831 новый случай ММ, а грубый показатель заболеваемости составил 2,63 случая на 100 тыс. населения [2].

Лечение ММ на современном этапе представляет собой проведение высокодозной химиотерапии (ХТ) с использованием современных лекарственных препаратов (талидомида, леналидомида, бортезомиба) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [3–5]. Такая стратегия позволяет практически до 7 лет увеличить медиану общей выживаемости больных с ММ стандартного риска [3, 6, 7]. Тем не менее после лечения часто наблюдаются рецидивы, что обуслов-

лено наличием остаточного клона опухолевых клеток в костном мозге (минимальная остаточная болезнь, МОБ), который рутинные методы диагностики не обнаруживают. Вследствие этого важным этапом в лечении ММ становится определение МОБ, что помогает понять глубину ремиссии и в дальнейшем открывает возможности стратифицировать больных на группы риска возврата болезни. Оценку МОБ проводят на основании определения aberrантного иммунофенотипа ПК, который не характерен для нормальных клеток [8].

Определение МОБ-статуса выполняют на этапе индукционной ХТ (ИХТ) и через 100 дней после ауто-ТГСК. По данным ряда исследований, достижение МОБ-негативного статуса коррелирует с хорошими показателями выживаемости больных ММ [8]. В настоящей работе представлен собственный опыт определения МОБ-статуса и оценка его влияния на результаты лечения ММ.

Цель исследования — оценка частоты МОБ и ее прогностической значимости у больных ММ в процессе лечения.

Материалы и методы

Исследование костного мозга

Исследование костного мозга пациентов с ММ проведено в лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Подсчет миелограммы выполняли 2 независимых врача-морфолога на световом микроскопе Zeiss Axioskop (Carl Zeiss, Германия). Миелокарициты подсчитывали на гематологическом анализаторе ABX Micros ES 60 (Horiba ABX, Франция). Процентный подсчет клеток пунктата проводили по методу М.И. Аринкина (подробнее см. в [9]). Иммунологическое исследование выполнено методом 8-цветной проточной цитофлуориметрии (FACSCanto II, Becton Dickinson, США) с использованием панели моноклональных антител (Becton Dickinson, США) для плазмоклеточных опухолей, рекомендованной европейским консорциумом EuroFlow в 2012 г.

Пробоподготовку проводили по стандартной методике протокола А.С. Rawstron и соавт. [7].

После получения суспензии клеток костного мозга к образцу прибавляли моноклональные антитела согласно используемой панели антител (табл. 1). Инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре в темноте, от несвязавшихся антител отмывали

раствором CellWash. Анализ и учет реакции проводили на 3–5 млн событий.

По параметрам FSC-A (прямое светорассеяние) против SSC-A (боковое светорассеяние) выполняли гейтирование для выделения синглетов. Обязательным этапом являлось исключение нежизнеспособных клеток на основании ядерного красителя 7-ADD. Гейтирование для выделения всей популяции ПК проводили по маркерам CD38 и CD138. Выделяли все события CD138⁺ и CD38⁺, включая ПК даже с низкой экспрессией антигена.

Затем проводили разделение популяции опухолевых и нормальных ПК. Миеломные клетки имеют высокие характеристики FSC и/или SSC, не экспрессируют CD45-, CD19-, CD27-антигены и характеризуются наличием гомогенной экспрессии CD56 или CD28. Плотность экспрессии маркера CD38 ниже, чем на нормальных. Учитывали не менее 2 признаков aberrantности.

На рис. 1 представлена популяция опухолевых ПК. После того как популяция ПК с aberrantным иммунофенотипом обнаружена, подсчитывали процент клеток с aberrantным фенотипом от всех клеток образца. Позитивными по МОБ-статусу считали образцы, в которых процент ПК в костном мозге составлял 0,01 и более.

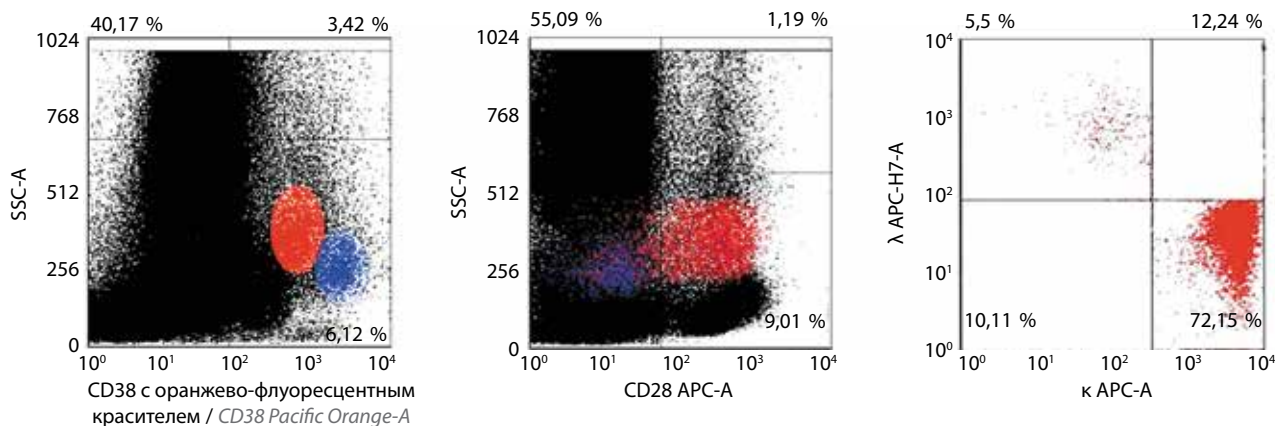


Рис. 1. Пример опухолевого и нормального клона плазматических клеток. Популяции клеток: красный – с aberrantным фенотипом, синий – с нормальным фенотипом. Моноклональность по к-типу

Fig. 1. Example of tumor and normal clone of plasma cells. Cell populations: red – with aberrant phenotype, blue – with normal phenotype. Kappa type monoclonality

Таблица 1. Панель антител для иммунофенотипирования множественной миеломы

Table 1. Antibody panel for immunophenotyping of multiple myeloma

Проба Sample	РacBlu/450	РacOr/V500	FITC	PE	PE-Cy5	Pe-Cy7	APC	APC-H7
1	CD45	CD138	CD38	CD56	CD27	CD19	κ	λ
2	CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81

Характеристика больных

В работу включены 56 больных ММ, средний возраст которых составил $54,9 \pm 1,3$ года. Все больные получали ИХТ, которая проводилась по схеме Vrd, от 1 до 5 циклов, медиана — 3,0. После ИХТ у каждого больного оценивали статус МОБ. Далее через 100 дней после ауто-ТГСК повторно выполняли анализ МОБ.

Мобилизацию стволовых клеток выполняли в стабильной фазе гемопоэза гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором ($10\text{--}16$ мкг/кг/день). Сбор осуществляли на сепараторе клеток крови Amicus ((Baxter, США). Для проведения 1 ауто-ТГСК содержание в трансплантате $CD34^+$ -клеток составляло не менее 2×10^6 /кг.

Полная ремиссия (отсутствие секреции моноклонального парапротеина в моче и сыворотке, нормальное соотношение свободных легких цепей, отсутствие внескостномозговых компонентов и количество ПК $<5\%$) достигнута у 66,0 % ($n = 33$) пациентов. У 14,0 % ($n = 7$) отмечен очень хороший частичный ответ на ИХТ (секреция моноклонального парапротеина в моче и сыворотке или редукция 90 % и более парапротеина в сыворотке и уровень М-протеина в моче <100 мг/сут), а у 4,0 % наблюдали частичную ремиссию.

Результаты

Проведен анализ частоты встречаемости аномально экспрессирующихся антигенов на ПК. Аберрантное отсутствие В-клеточного антигена CD19 отмечено в 91,1 % случаев, CD45 не присутствовал на миеломных клетках в 66,7 %, CD56 экспрессировался в 74,5 % случаев. Аномальная экспрессия CD28 обнаруживалась в 43,0 % случаев, а аномальное отсутствие или сниженная экспрессия антигена CD27 — в 60,0 % случаев.

Анализ оценки МОБ-статуса у больных ММ выполнен на 2 этапах. На первом этапе МОБ оценили после ИХТ. Количество образцов с МОБ-негативным

статусом составило 35,7 %. Пример МОБ-негативного статуса после ИХТ представлен на рис. 2.

Следует отметить, что у 66 % пациентов отмечен полный ответ на ИХТ. В среднем количество аномальных ПК составило $1,02 \pm 0,5$ % ($n = 56$), медиана — 0,037. Разброс процента ПК после ИХТ представлен в табл. 2. Как видно из данных таблицы, МОБ не выявляли в 21,4 % образцов, а в 14,5 % случаев количество аномальных ПК варьировало от 0,0011 до 0,008 %. В 61,3 % образцов выявлены аномальные ПК в количестве 0,01–4,3 %, а в 1 случае обнаружен 31 % ПК. На рис. 3 представлен МОБ-позитивный случай после ИХТ.

Таблица 2. Количество аномальных плазматических клеток (ПК) в костном мозге после индукционной терапии

Table 2. Number of abnormal plasma cells (PCs) in bone marrow after induction therapy

Степень Degree	Количество образцов, $n = 56$, абс. (%) Number of samples, $n = 56$, abs. (%)	Количество ПК, % Number of PCs, %
10^{-5}	12 (21,4)	0
10^{-3}	8 (14,5)	0,0011–0,008
10^{-2}	35 (61,3)	0,01–4,3
—	1 (1,8)	31,0

После проведения ауто-ТГСК результаты оценки миеломных клеток в костном мозге были следующими. Количество МОБ-негативных случаев составило 56,1 %. Среднее количество аномальных ПК составило $0,19 \pm 0,08$ %, медиана — 0,005 ($n = 41$). По сравнению с количеством миеломных клеток на этапе ИХТ их количество статистически значимо уменьшилось в 1,3 раза ($p = 0,017$) (табл. 3).

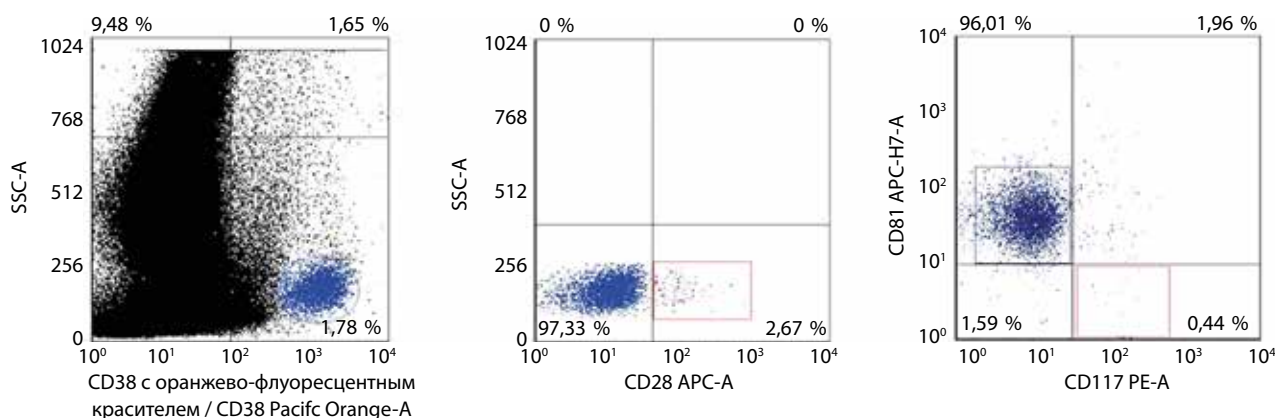


Рис. 2. Пример негативного статуса минимальной остаточной болезни у больного Г. после индукционной терапии

Fig. 2. Example of minimal residual disease negative status in patient G. after induction therapy

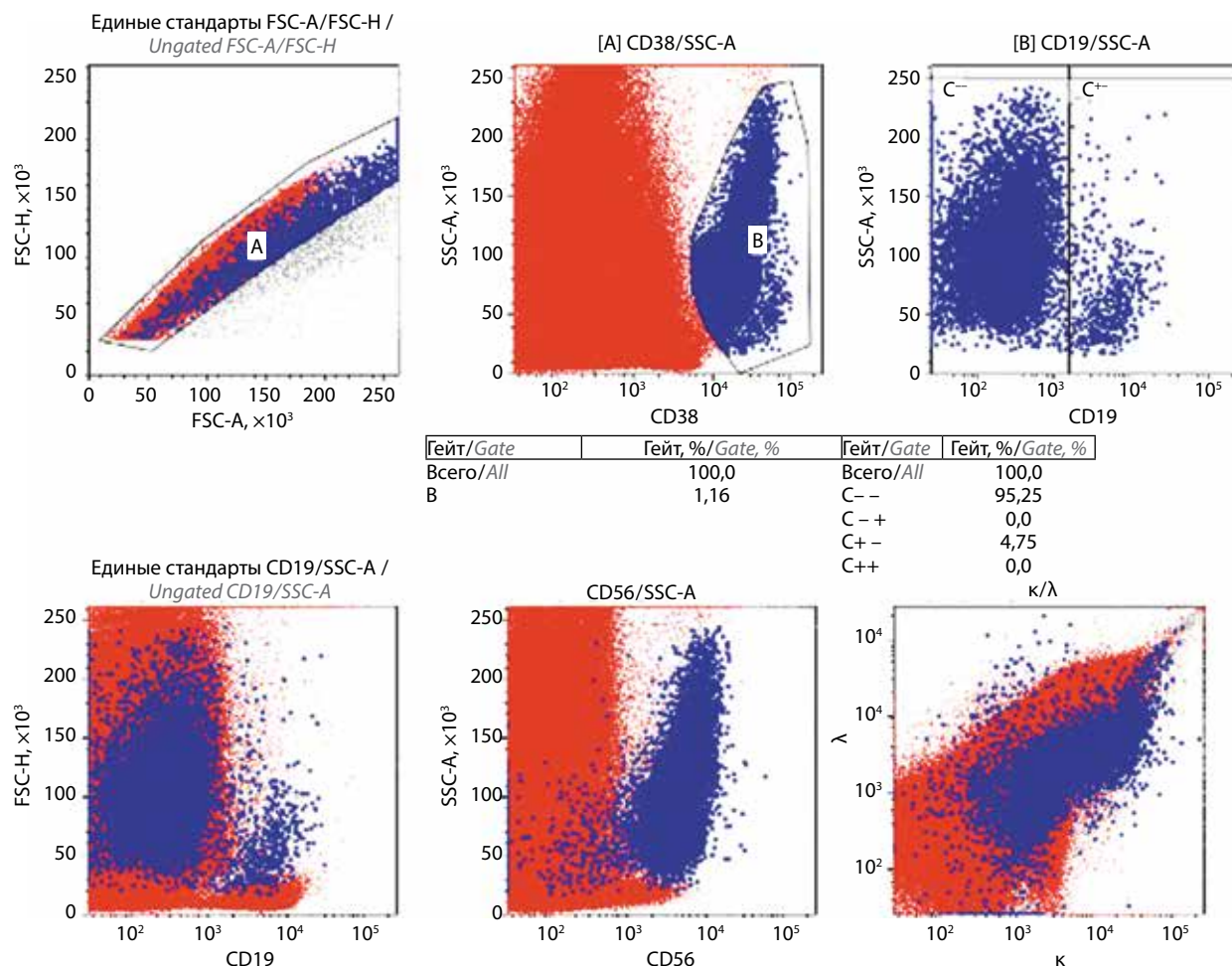


Рис. 3. Пример цитогрaмм позитивного статуса минимальной остаточной болезни у больного Д. Популяция аномальных плазматических клеток выделена синим цветом, имеет фенотип CD19⁻CD56⁺CD27⁻CD45⁻

Fig. 3. Example of cytograms of minimal residual disease positive status in patient D. The population of abnormal plasma cells is highlighted in blue, has the phenotype CD19⁻CD56⁺CD27⁻CD45⁻

Таблица 3. Содержание аномальных плазматических клеток у пациентов до трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и на 100-й день лечения (n = 41)

Table 3. Content of abnormal plasma cells in patients before autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and on the 100th day of treatment (n = 41)

Количество миеломных клеток в костном мозге Number of myeloma cells in bone marrow	Среднее, % Mean, %	Стандартное отклонение Standard deviation	Стандартная ошибка среднего Standard mean error	p
После индукционной химиотерапии After induction chemotherapy	0,279	0,592	0,09	0,017
После аутоТГСК After auto-HSCT	0,198	0,542	0,08	

Нужно отметить, что у 15 пациентов, которым проведена ауто-ТГСК и выполнен контроль аномальных ПК после трансплантации, сохранился МОБ-негативный статус. Дополнительно 8 пациентов приобрели МОБ-негативный статус на 100-й день после

ауто-ТГСК, у 2 пациентов количество ПК уменьшилось на порядок. На рис. 4 представлен пример МОБ-негативного статуса.

Среди МОБ-негативных образцов после трансплантации число аномальных ПК в 48,8 % случаев

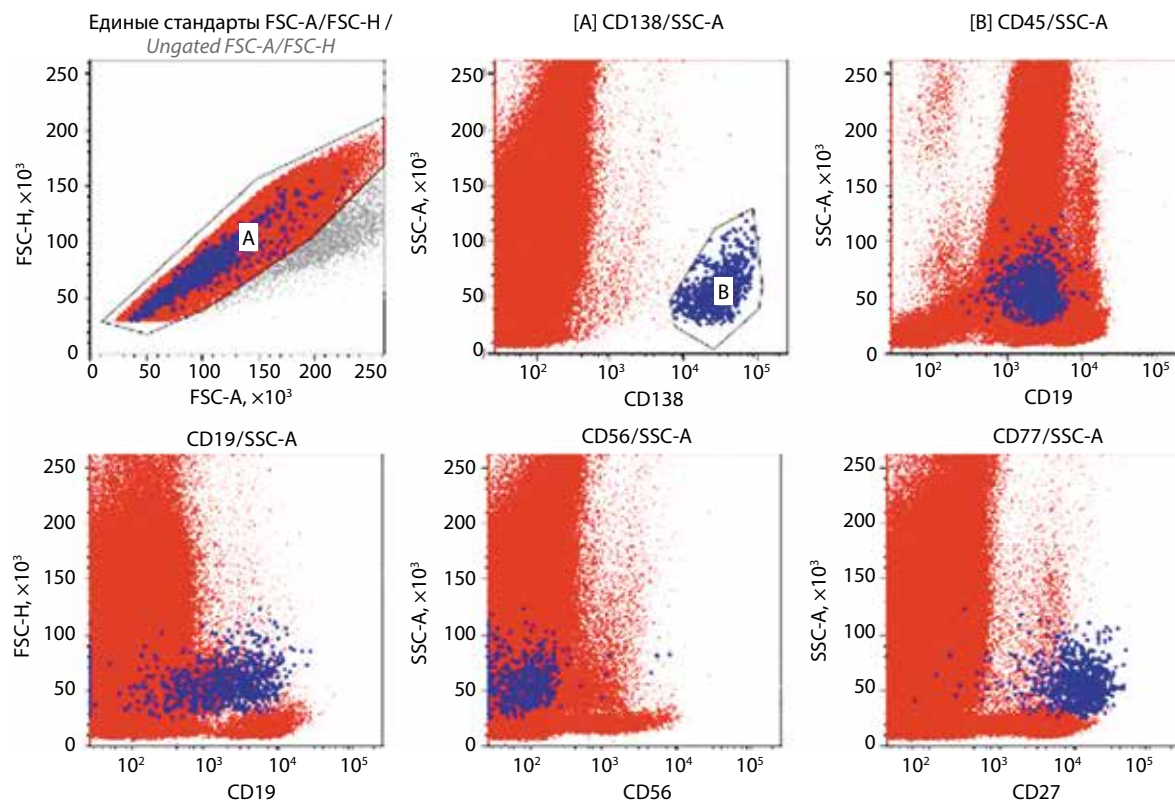


Рис. 4. Пример цитограмм негативного статуса минимальной остаточной болезни у больного П. после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Большинство нормальных плазматических клеток — гейт В (синий цвет) иммунофенотипа $CD19^+CD56^-CD27^+$

Fig. 4. Example of cytograms of minimal residual disease negative status in patient P. after auto-HSCT. The most normal plasma cells gate B (in blue color) immunophenotype $CD19^+CD56^-CD27^+$

составляло не более 0,0 %, а в 13,5 % образцов обнаруживались от 0,0011 до 0,008 % клеток (табл. 4).

Таблица 4. Количество аномальных плазматических клеток (ПК) в костном мозге после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Table 4. Number of abnormal plasma cells (PCs) in bone marrow after autologous hematopoietic stem cell transplantation

Степень Degree	Количество образцов, абс. (%) Number of samples, abs. (%)	Количество ПК, % Number of PCs, %
10^{-5}	20 (48,8)	0,0
10^{-3}	4 (9,8)	0,0011–0,008
10^{-2}	17 (41,4)	0,01–2,01

Мы отдельно оценили случаи, которые характеризовались содержанием ПК после ИХТ более 0,01 %, но меньше 0,1 % (табл. 5). Оказалось, что после проведения ауто-ТГСК у 53 % пациентов МОБ-статус изменился и стал негативным. Число ПК $<0,01$ % мы наблюдали в 26,7 % образцов, такое же количество случаев характеризовалось содержанием менее чем 0,001 % ПК в костном мозге. Необходимо отме-

тить, что в 7 случаях МОБ-негативность, достигнутая после ауто-ТГСК, сохранилась через 3–6–12 мес контрольного исследования.

Таблица 5. Конверсия статуса минимальной остаточной болезни после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Table 5. Conversion of minimal residual disease status after autologous hematopoietic stem cell transplantation

Количество миеломных клеток в костном мозге Number of myeloma cells in bone marrow	Частота выявления, абс. (%) Frequency of detection, abs. (%)
Пороговый уровень: Threshold level:	
$<0,001$	4 (26,7)
$<0,01$	4 (26,7)
$<1,0$	7 (46,7)
Всего Total	15 (100,0)

Затем мы проанализировали результаты лечения ММ в зависимости от наличия МОБ на этапе ИХТ и после ауто-ТГСК (табл. 6). При негативном статусе

Таблица 6. Взаимосвязь наличия минимальной остаточной болезни (МОБ) в костном мозге после индукционной терапии и результатов лечения множественной миеломы

Table 6. Relationship between the presence of minimal residual disease (MRD) in bone marrow after induction therapy and the treatment results of multiple myeloma

МОБ-статус Status MRD	Число пациентов с МОБ, абс. (%) Number of patients with MRD, abs. (%)		Итого Total	p
	без прогрессирования no progression	прогрессирование progression		
Негативный Negative	16 (80,0)	4 (20,0)	20 (100,0)	0,02
Позитивный Positive	15 (50,0)	15 (50,0)	30 (100,0)	
Всего Total	31 (62,0)	19 (38,0)	50 (100,0)	

Таблица 7. Частота прогрессирования в 2 группах больных (абс. (%)) в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) до и после лечения

Table 7. Frequency of progression in 2 groups of patients (abs. (%)) depending on minimal residual disease (MRD) status before and after treatment

Группа пациентов Group of patients	МОБ-статус Status MRD		Итого Total	p
	без прогрессирования no progression	прогрессирование progression		
1-я группа 1 st group	18 (85,7)	3 (14,3)	21 (100,0)	0,032
2-я группа 2 nd group	8 (53,3)	7 (46,7)	15 (100,0)	
Всего Total	26 (72,2)	10 (27,8)	36 (100,0)	

МОБ после ИХТ прогрессирование отмечено в 20,0 % случаев ($n = 4$). При наличии в костном мозге более 0,01 % аномальных ПК частота прогрессирования возрастала более чем в 2 раза и составила 50,0 % ($n = 15$), различия были статистически значимыми ($p = 0,02$).

Практически аналогичная картина сохранялась при МОБ-негативном статусе после ауто-ТГСК — у 18,2 % МОБ-негативных пациентов отмечено прогрессирование болезни против 46,7 % при МОБ-позитивности. Среднее число аномальных ПК у пациентов без прогрессирования ММ, выявляемых после ауто-ТГСК, было значительно меньше и составляло $0,02 \pm 0,01$ % ($n = 26$) против $0,31 \pm 0,19$ % ($n = 11$) при прогрессировании болезни. Различия были статистически значимыми ($p = 0,021$).

Проводя дальнейший анализ, мы выделили 2 группы больных. Первая — пациенты, у которых до проведения ауто-ТГСК и после таковой определялся МОБ-негативный статус, а также те, у кого произошла конверсия и МОБ-статус стал негативным после трансплантации. Вторая группа — пациенты, у кото-

рых МОБ-статус и на этапе ИХТ, и после ауто-ТГСК был позитивным. Сравнение результатов лечения в этих 2 группах больных представлено в табл. 7. Как можно видеть, наилучшими результатами лечения характеризовалась 1-я группа, в которой частота прогрессирования составила 14,3 %. Во 2-й группе практически в 50 % случаев наблюдалось прогрессирование, что практически в 3,2 раза выше, чем в 1-й группе ($p = 0,032$).

Обсуждение

В лечении ММ одним из важных этапов становится определение клона миеломных клеток в костном мозге на фоне проводимого лечения, что позволяет понять его эффективность и оценить перспективу дальнейшей терапии. В нашем исследовании выполнена оценка МОБ в костном мозге больных ММ в процессе лечения в 2 точках. Мониторинг осуществляли после циклов ИХТ по схеме Vrd и затем после трансплантации костного мозга через 100 дней.

Сообщается, что проведение ИХТ приводит к более стойким ремиссиям с достижением полного ответа и положительно отражается на выживаемости больных [10, 11]. По результатам нашего исследования мы установили, что после ИХТ у 66,0 % пациентов достигнута полная ремиссия, а у 14,0 % отмечен очень хороший частичный ответ. Оценка популяции миеломных клеток в костном мозге показала, что в дальнейшем, после проведения ауто-ТГСК, количество МОБ-негативных случаев увеличилось до 56,1 %. При этом среднее количество миеломных клеток после ауто-ТГСК статистически значимо уменьшилось в 1,3 раза по сравнению с этапом ИХТ. Принимая во внимание эти данные, можно констатировать, что оценка МОБ — это дополнительный шаг в мониторинге эффективности лечения.

Важным наблюдением в нашей работе стала конверсия МОБ-положительных случаев на фоне лечения. Мы изучили случаи, которые характеризовались содержанием от 0,01 до 0,1 % ПК в костном мозге после ИХТ. В этой группе МОБ-статус изменился после ауто-ТГСК и стал негативным у 53 % пациентов. При этом 26,7 % образцов костного мозга характеризовались количеством ПК $<0,001$ % и в таком же числе случаев их количество было $<0,01$ %. В 7 случаях МОБ-негативность, которая была достигнута после ауто-ТГСК, сохранилась через 3 мес контрольного исследования. Эти факты демонстрируют, что МОБ-статус после ИХТ не может рассматриваться в отдельности от дальнейших этапов лечения. При этом пороговый уровень при оценке МОБ не может быть ниже 0,01 % и в перспективе — 0,001 %. Дело в том, что случаи МОБ-негативности, характеризующиеся числом клеток $<0,001$ %, наиболее перспективны в отношении благоприятного течения болезни и более стойкой ремиссии, что показал следующий этап нашей работы.

Мы провели оценку результатов лечения ММ в зависимости от наличия МОБ на этапе ИХТ и после ауто-ТГСК. При наличии $>0,01$ % миеломных клеток в костном мозге после ИХТ частота прогрессирования статистически значимо возрастала более чем

в 2 раза и составила 50,0 %. Практически аналогичная картина сохранялась при МОБ-положительном статусе после ауто-ТГСК. При этом среднее число миеломных клеток у пациентов без прогрессирования болезни после ауто-ТГСК было значительно меньше: 0,02 % против 0,31 %. Эти результаты в сочетании с данными литературы подчеркивают важность МОБ-негативности на фоне лечения ММ, поскольку имеется статистически значимая связь с прогнозом заболевания, и мы видим, что прогрессирование болезни у пациентов развивается чаще при наличии МОБ-положительности [12].

Проведенный нами анализ в пределах 2 групп дополнительно показал, что преимущество имеют пациенты, у которых до ауто-ТГСК и после ее проведения определялся МОБ-негативный статус, а также те, у кого произошла конверсия из положительного статуса после трансплантации. Частота прогрессирования в этой группе была в 3 раза ниже. Наши результаты не противоречат другим работам, в которых приведены данные оценки МОБ-статуса в качестве прогностического фактора при ММ [13]. Сообщается, что выживаемость без прогрессирования у МОБ-негативных пациентов после ауто-ТГСК была статистически значимо выше в 2 раза, чем у МОБ-положительных больных [14].

Заключение

Оценка МОБ в процессе проведения лечения ММ позволяет составить представление о клоне аномальных ПК, их резистентности в процессе лечения, что влияет на выбор тактики ведения пациентов, например в пользу поддерживающей терапии. По результатам исследования пороговый уровень определения аномальных ПК в костном мозге методом проточной цитометрии не может быть ниже 0,01 % и в перспективе — 0,001 %. Стратификация на группы в зависимости от статуса МОБ, который должен оцениваться в динамике, может помочь наиболее точно прогнозировать течение болезни. Сохранение МОБ-положительности на всех этапах терапии ММ служит отрицательным прогностическим признаком, поскольку в этом случае частота прогрессирования увеличивается в несколько раз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
3. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
4. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91(7):719–34. DOI: 10.1002/ajh.24402
5. Rocchi S., Zannetti B.A., Marconi G., Lanza F. Multiple myeloma: the role of autologous stem cell transplantation

- in the era of immunotherapy. *Cells* 2024;13(10):853. DOI: 10.3390/cells13100853
5. Ricciuti G., Falcone A., Cascavilla N. et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Panminerva Med* 2020;62(4):220–4. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.04114-2
 6. Bashir Q., Braunstein M., Buck T. et al. Overcoming barriers to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: recommendations from a multidisciplinary roundtable discussion. *Transplant Cell Ther* 2023;29(11):666–73. DOI: 10.1016/j.jct.2023.08.028
 7. Rawstron A., Orfao A., Beksac M. et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008;93(3):431–8. DOI: 10.3324/haematol.11080
 8. Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Anderson K.C. et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4(23):5988–99. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002827
 9. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Морфология клеток костного мозга в норме и патологии, интерпретация миелограмм. М.: Триада, 2018. 245 с.
 10. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W. et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1993–9. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0100
 11. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516–20. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116129
 12. Bertamini L., D'Agostino M., Gay F. MRD Assessment in multiple myeloma: progress and challenges. *Curr Hematol Malig Rep* 2021;16(2):162–71. DOI: 10.1007/s11899-021-00633-5
 13. Mina R., Oliva S., Boccadoro M. Minimal residual disease in multiple myeloma: state of the art and future perspectives. *J Clin Med* 2020;9(7):2142. DOI: 10.3390/jcm9072142. Erratum in: *J Clin Med* 2020;9(8):E2630. DOI: 10.3390/jcm9082630
 14. Paiva B., Vidriales M., Cervero J. et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008;112(10):4017–23. DOI: 10.1182/blood-2008-05-159624

Вклад авторов

С.В. Чулкова: анализ данных, написание текста рукописи, работа с литературой, перевод;
Н.А. Купрышина, О.П. Колбаская: получение и анализ данных;
А.А. Семенова, Г.С. Тумян: разработка дизайна исследования, анализ рукописи, сбор данных.

Author's contributions

S.V. Chulkova: data analysis, manuscript writing, literature review, translation;
N.A. Kupryshina, O.P. Kolbatskaya: data collection and analysis;
A.A. Semenova, G.S. Tumyan: study design, manuscript analysis, data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Чулкова / S.V. Chulkova: <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>
Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>
А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>
О.П. Колбаская / O.P. Kolbatskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8493-9012>
Г.С. Тумян / G.S. Tumyan: <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Funding. The work was completed without financial support.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Статья поступила: 21.03.2025. Принята к публикации: 18.08.2025. Опубликовано онлайн: 25.09.2025.

Article submitted: 21.03.2025. Accepted for publication: 18.08.2025. Published online: 25.09.2025.