

Проблема минимальной остаточной болезни в гематологии

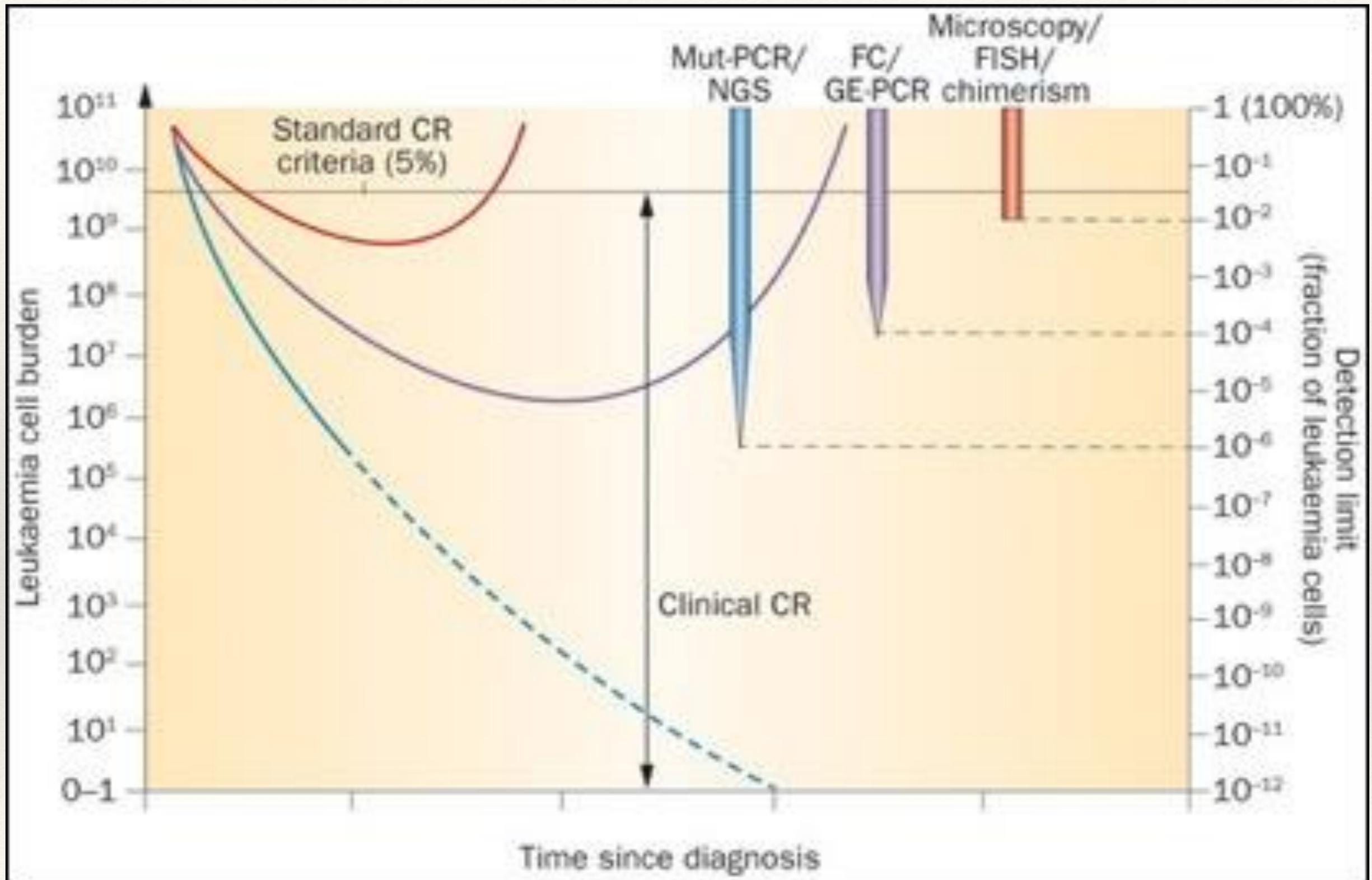
Волошин Сергей Владимирович



ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»

Пороги обнаружения МОБ по сравнению с традиционной клинической полной ремиссией



Hourigan, C. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia / C. Hourigan, J. Karp // Nature Reviews Clinical Oncology. – August 2013. – Vol. 10. – P. 460-471. doi:10.1038/nrclinonc.2013.100.

#0. Зарождение...

Точная дата неизвестна...



Georges Mathé
(1922-2010)

«К 1965 г. только 50 пациентов с острым лейкозом имели ремиссию, длящуюся более 5 лет. У большинства пациентов с острым лейкозом при наличии «полной» ремиссии возникали рецидивы. Возможно, возвращение заболевания связано с пролиферацией персистирующих лейкозных клеток, которые **не могут быть определены с помощью рутинных методов...**»

«Горькое ощущение выигранной битвы в уже проигранной войне».

–Карл фон Клаузевиц «О ВОЙНЕ»

#1. Концепция...

1980-1990 гг.

В литературных источниках встречаются такие понятия как
“*residual leukemic disease*” [Kumar S.,1978],
“*residual disease*”, “*residual leukemia*” [van Dongen J.J.M., 1986],
“*clonal remission*” [Beutler E.,1984; Fialkow Ph., 1984, 1991]

Группа голландских ученых развили концепцию МОБ изучая острый миелоидный лейкоз с использованием проточной цитометрии [Martens A., Hagenbeek A., 1985].

Estrov A. (1986) в работе, посвященная культивированию костного мозга у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, находящихся в ремиссии писал: «...необходимо изучение механизмов, которые будут ингибировать пролиферацию «резидуальных бластных клеток» (“*residual leukemic blasts*”) *in vivo*.

Начиная с этих оригинальных исследований начался большой интерес к концепции МОБ, которую в 1990-х гг. Armitage распространил на индолентные НХЛ.

Первое описание значимости методики ПЦР в определении МОБ при лимфомах встретилось в работах Gribben J. (1991).

Gale R. критически относился к определению МОБ, называя её «измеряемой остаточной болезнью», как к индивидуальному прогностическому фактору для пациента, указывая, что негативный статус может быть по причине недостаточного объема образца. Что вероятно может объяснить, почему у некоторых пациентов, достигших МОБ негативного статуса, развился рецидив.

Минимальная остаточная/резидуальная болезнь (МОБ или МРБ) - это остаточная популяция опухолевых клеток у пациентов с полной ремиссией заболевания.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и
трансфузиологии ФМБА России

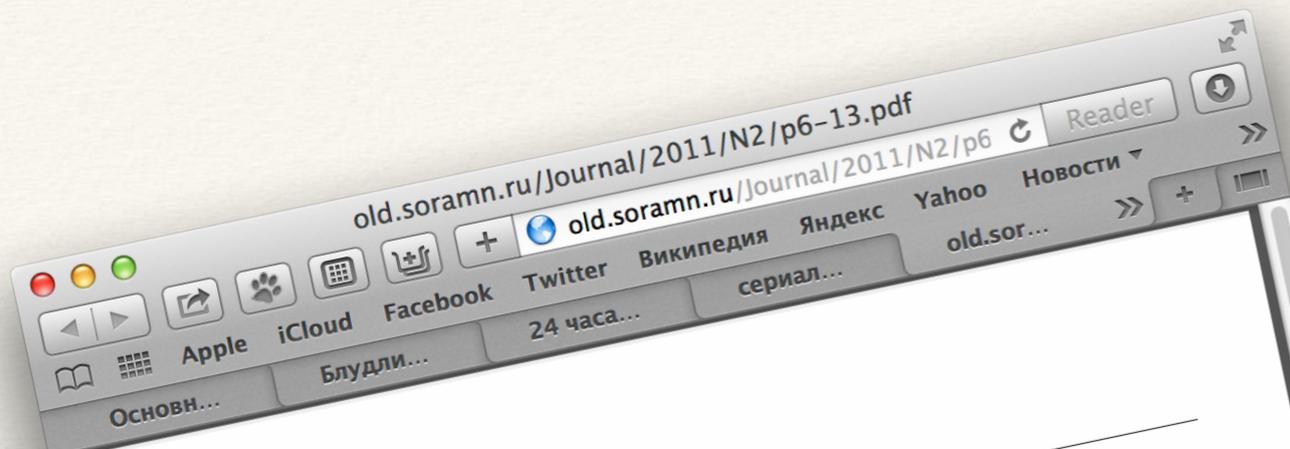


Основан в 1932 г.

Профессор Абдулкадыров К.М.



1933 - 2016 гг.



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.155.392.8-036.11:616-006.63

ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ И МИНИМАЛЬНАЯ РЕЗИДУАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Сергей Васильевич ГРИЦАЕВ, Ирина Степановна МАРТЫНКЕВИЧ, Михаил Викторович МОСКАЛЕНКО, Кудрат Мугутдинович АБДУЛКАДЫРОВ
ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства
191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

В обзоре литературы представлены данные о роли слитых генов *RUNX1-RUNX1T1* и *CBFB-MYH11*, мутаций генов *FLT3-ITD* и *NPM1*, а также избыточной экспрессии гена *WT1* в качестве маркеров минимальной резидуальной болезни у больных острыми миелоидными лейкозами.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, минимальная резидуальная болезнь, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *NPM1*, *FLT3-ITD*, *WT1*.

Одним из основных подходов к лечению больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) является адаптация интенсивности цитостатической терапии к риску возникновения рецидива [1, 2]. Несмотря на принципиальное значение результатов комплексного обследования, проводимого в период верификации заболевания, следует признать, что прогнозирование ОМЛ — динамический процесс с регулярным изучением и оценкой маркеров риска. Такой подход позволяет своевременно переместить больного из одной группы риска в другую, изменить тактику лечения и обосновать целесообразность выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АллотТСК) даже при наличии исходных неблагоприятных хромосомных aberrаций или отложить ее проведение. Согласно рекомендациям Международной группы экспертов, наряду с изучением морфологических, иммунологических и цитогенетических характеристик бластных клеток обязательным элементом первичного обследования больных ОМЛ являются молекулярные исследования [1]. С помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) удается выявить ряд неслучайных слитых генов (*PML-RARα*, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLLT3-MLL*, *DEK-NUP214*), приобретенные соматические мутации в генах *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *MLL*, *NRAS*, *WT1*, *KIT*, *TET2*, *IDH1* и нарушения экспрессии генов *WT1*, *EVII*, *ERG*, *MNI*, *BAALC*.

Практическая ценность молекулярных исследований обусловлена не только возможностью более

Грицаев С.В. — д.м.н., гл.н.с., e-mail: genetics.spb@mail.ru
Мартынкевич И.С. — к.б.н., вед.н.с., e-mail: genetics.spb@mail.ru
Москаленко М.В. — н.с., e-mail: genetics.spb@mail.ru
Абдулкадыров К.М. — д.м.н., проф., Заслуженный деятель наук РФ, руководитель гематологической клиники, e-mail: genetics.spb@mail.ru

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

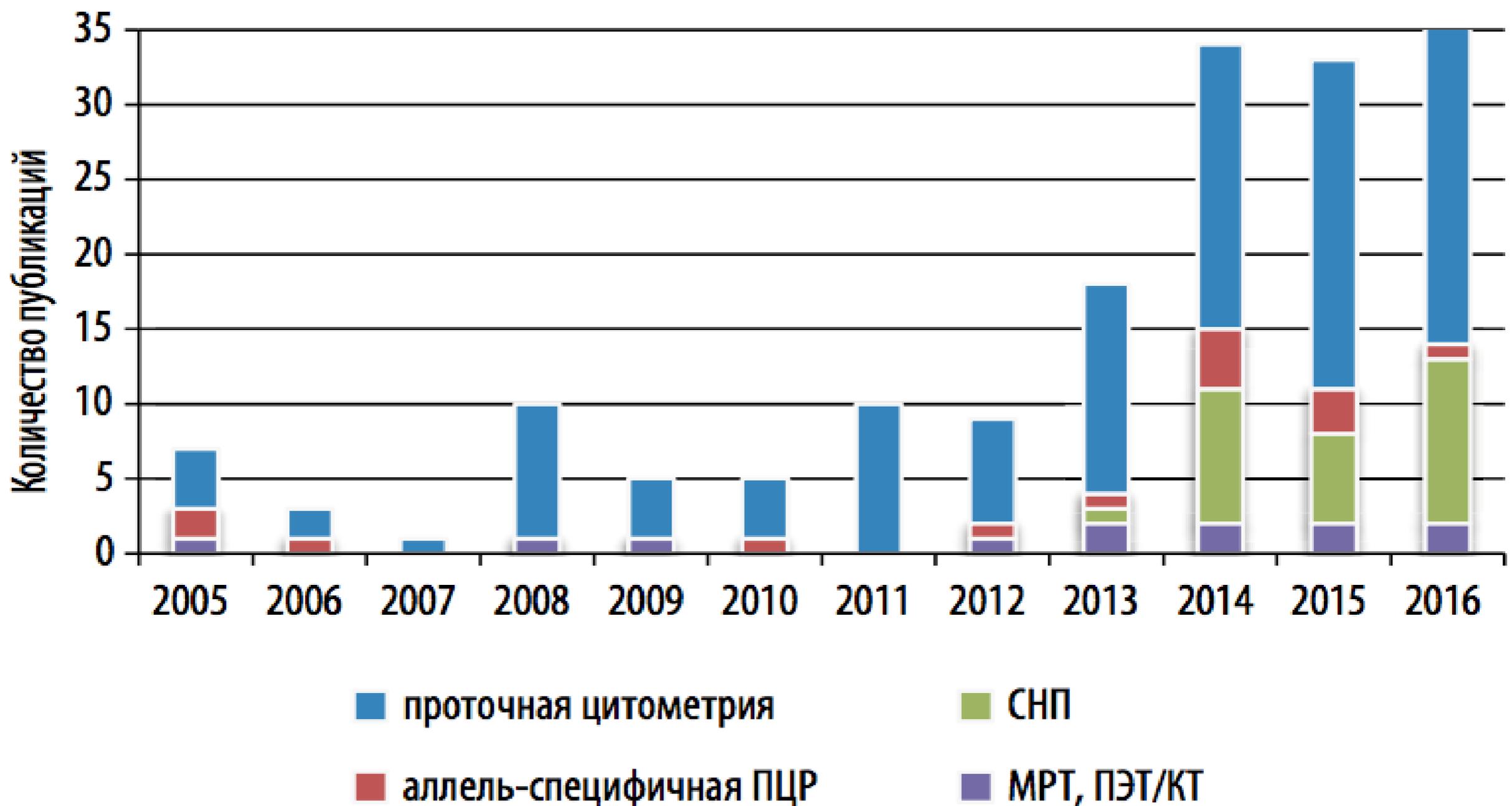
Пособие для врачей

Санкт-Петербург
1999

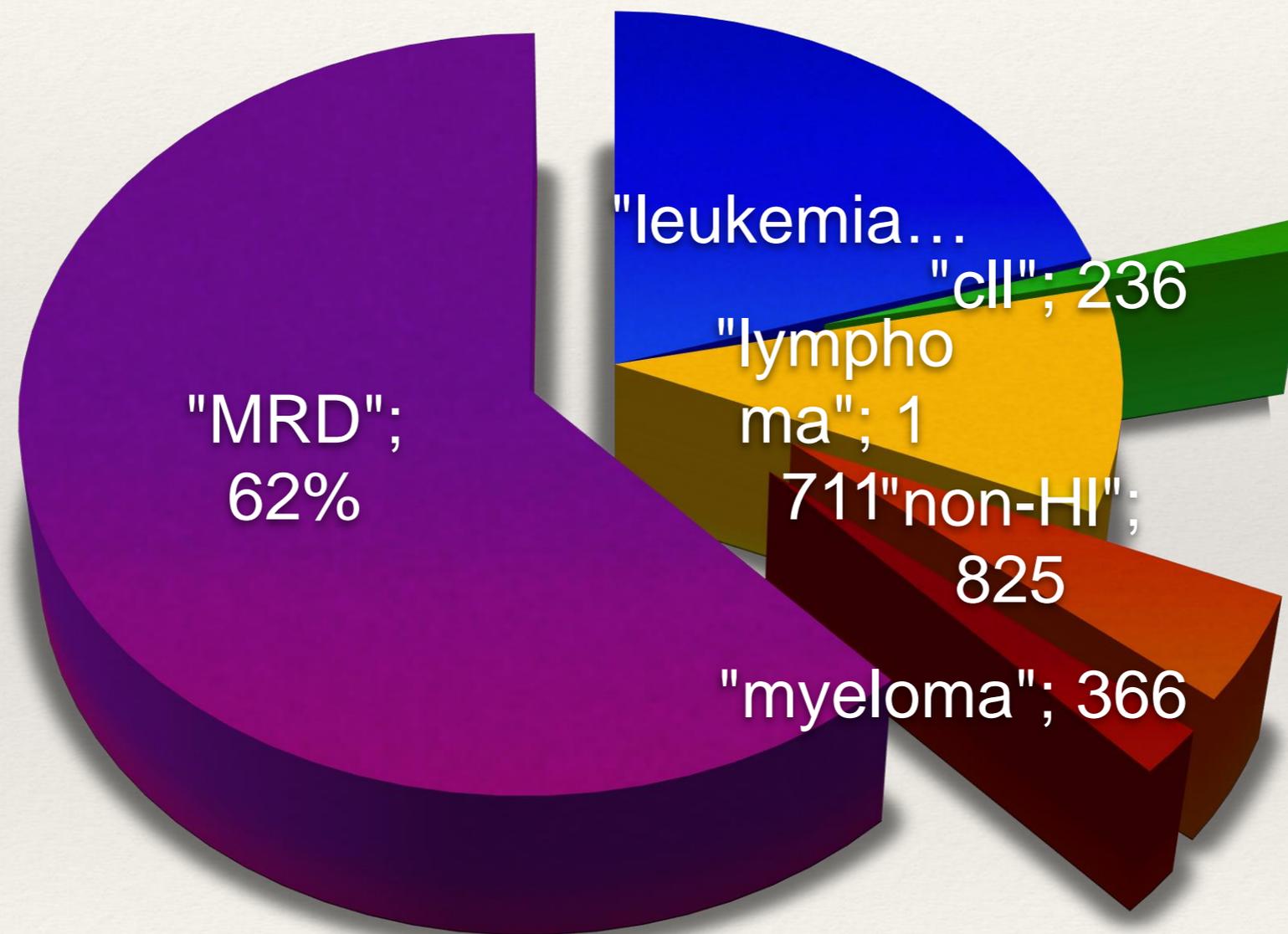
#2. Развитие...

2000 г. - по наст. время

Публикационная активность (данные PubMed)



Публикационная активность (данные PubMed)



#3. Философия...

Минимальная остаточная (резидуальная) болезнь
(МОБ) – это состояние организма после лечения, при
котором сохраняется популяция опухолевых клеток,
не выявляемая при стандартном
цитологическом (морфологическом)
исследовании крови и костного мозга,
но выявляемая более чувствительными методами.

Термин минимальная остаточная болезнь (minimal residual disease) используется для обозначения ***состояние пациента***, когда сохраняется небольшое количество опухолевых клеток после проведенного лечения, при этом у пациента нет явных признаков заболевания, которое находится в фазе полной ремиссии.

Минимальная остаточная болезнь – это интегральный показатель совокупной роли генетических механизмов, эпигенетических процессов и гемопоэтического микроокружения в формировании ответа на проводимую терапию, выраженный через величину остаточного опухолевого клона.

Поскольку детекция минимальной остаточной болезни определяется прежде всего чувствительностью метода, то возможно говорить об «измеряемой остаточной болезни» (measurable residual disease).

#4. Методы и методология...

Основные методы выявления МОБ

Морфологическая оценка	Многоцветная проточная цитометрия	ПЦР	Секвенирование нового поколения
5%			
Выявление 1 клетки из 20			
	0,01%		
	4-цветная: 1 клетки из 10 000 0,001%	0,001%	
	8-цветная: 1 клетки из 100 000	Выявление 1 клетки из 100 000	0,0001%
			Выявление 1 клетки из 1 000 000

Сравнение высокочувствительных современных методов выявления МОБ

Параметры сравнения	Проточная цитометрия	Аллель-специфичная ПЦР (ASO-qPCR)	Секвенирование нового поколения
Применимость	около 100%	60-70%	$\geq 90\%$
Необходимость исходного материала опухоли	Нет, но определение исходного иммунофенотипа желательно	Да, для изготовления зондов для конкретного пациента	Необходим для идентификации доминирующего клона
Обработка проб	24-48 ч	Может быть отложена	Может быть отложена
Чувствительность	≥ 1 в 10^5	≥ 1 в 10^5	≥ 1 в 10^5-10^6
Трудоемкость и сложность	несколько часов	Несколько дней; требует изготовления пациент-специфичных праймеров	Несколько дней; требует биоинформатической поддержки
Стандартизация	Стандартизована консилиумом EuroFlow	Выполнена для отдельных заболеваний	В процессе
Доступность	Высокая	около 60 лабораторий участников EuroMRD	Ограничивается одной платформой

Метод	Чувствительность	Частота применения	Преимущества	Недостатки
ПЦ	3-4-цв. $10^{-3} - 10^{-4}$ 6-9-цв. $10^{-4} - 10^{-6}$	ОЛЛ > 90% ХЛЛ – 100% ММ – 100%	- широко применимо и доступно; - быстро (1-2 дня); - низкая стоимость;	- переменная чувствительность (наличие сходства между нормальными и опухолевыми клетками); - в процессе стандартизации
RQ-PCR	$10^{-5} - 10^{-6}$	ОЛЛ – 90-95% ММ – 60-70%	- стандартизированная методика (EuroMRD); - высокая чувствительность	- стоимость больше, чем ПЦ; - необходимо наличие исходного образца с детектируемой болезнью; - длительное выполнение; - наличие пациент-специфичных праймеров.
Fusion transcript PCR	$10^{-4} - 10^{-5}$	Пре-В-ОЛЛ – 25-40% Т-ОЛЛ – 10-15%	- быстро (2-3 дня); - возможность отследить «мишень» на протяжении всей терапии;	применимость у ограниченной группы пациентов; - высокая частота ошибок (нестабильность РНК – ложноотрицательные результаты; кросс-контаминация образцов – ложноположительные результаты)
NGS	10^{-6}	> 95% всех онкогематологических заболеваний ММ ~90%	- возможно: ПК/КМ	- отсутствует стандарт; длительное выполнение (недели); - ограниченная доступность; - высокая стоимость (но, цена снижается); - требуется наличие исходного образца с детектируемой болезнью.

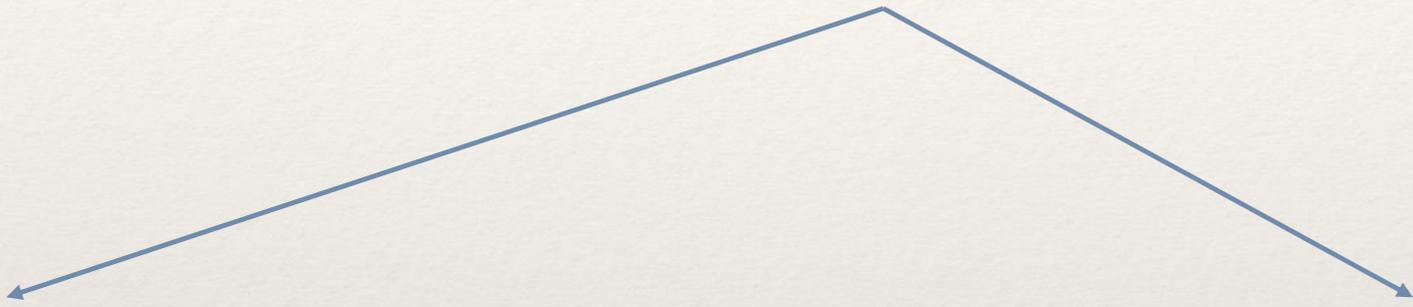
Детекция МОБ зависит от выбора «идеального» метода

1. Техническая возможность (количественная методика, точность, высокие чувствительность и специфичность, воспроизводимость метода в основной популяции/легкая стандартизация, длительность выполнения, экономическая доступность/стоимость);

2. Вид биологического материала, направленного на исследование (периферическая кровь, аспират/биоптат костного мозга, аспират лимфатического узла, спинномозговая жидкость, аферезный продукт).

Минимальная остаточная болезнь

...не выявляемая при стандартном цитологическом (морфологическом) исследовании крови и костного мозга...



Методы визуализации

- ПЭТ-КТ
- МРТ ?

Маркерное обнаружение:

- Мультипараметрическая проточная цитофлюорометрия
- Аллель-специфический олигонуклеотидный анализ
- Секвенирование нового поколения

ПЭТ-КТ* диагностика опухолевого поражения при ЛПН

- ❖ ПЭТ-КТ – метод исследования, основанный на визуализации распределения в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами
- ❖ метод обладает высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (75%)
- ❖ выполнение ПЭТ-КТ в режиме обследования всего тела позволяет выявлять очаги поражения (в т.ч. костные и экстрамедуллярные при ММ) для оценки полноты ответа при МОБ-негативных результатах ПЦ, ПЦР и ССП

* 18-фтордезоксиглюкоза (ФДГ)

#4. Методы и методология...

*«Идеального» метода, как и методологии
на сегодняшний день нет...*

Проблемы детекции и мониторинга МОБ

- ❖ Отсутствие молекулярных маркеров у 50% больных
- ❖ Не разработаны критерии МОБ для отдельных нозологических форм
- ❖ Для большинства генетических повреждений методики не стандартизированы
- ❖ Отсутствует унифицированный алгоритм мониторинга МОБ
- ❖ Не определены эффективные методы терапевтического воздействия на остаточный опухолевый клон с целью его эрадикации

#5. Консенсус...

Анализ маркеров МОБ должен стать таким же обязательным элементом протоколов лечения больных гемобластозами, как определение первичного фенотипа опухолевых клеток, кариотипа и мутаций в генах при первичной диагностике

#5. Консенсус...

Выбор лучшего метода для каждой клинической ситуации зависит от биологии опухоли, т.е. детерминировано наличием специфических маркеров, которые позволяют отличить опухолевые клетки от нормальных клеток.

Диагностика и мониторинг ХМЛ

- Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (при невозможности FISH) **каждые 3 месяца до подтверждения ПЦО, далее при неэффективности**
- Качественная (определение типа транскрипта) ПЦР *BCR-ABL* – **скрининг**
- Количественная ПЦР *BCR-ABL* **каждые 3 месяца**

Терапевтические опции при ХМЛ

Лечение

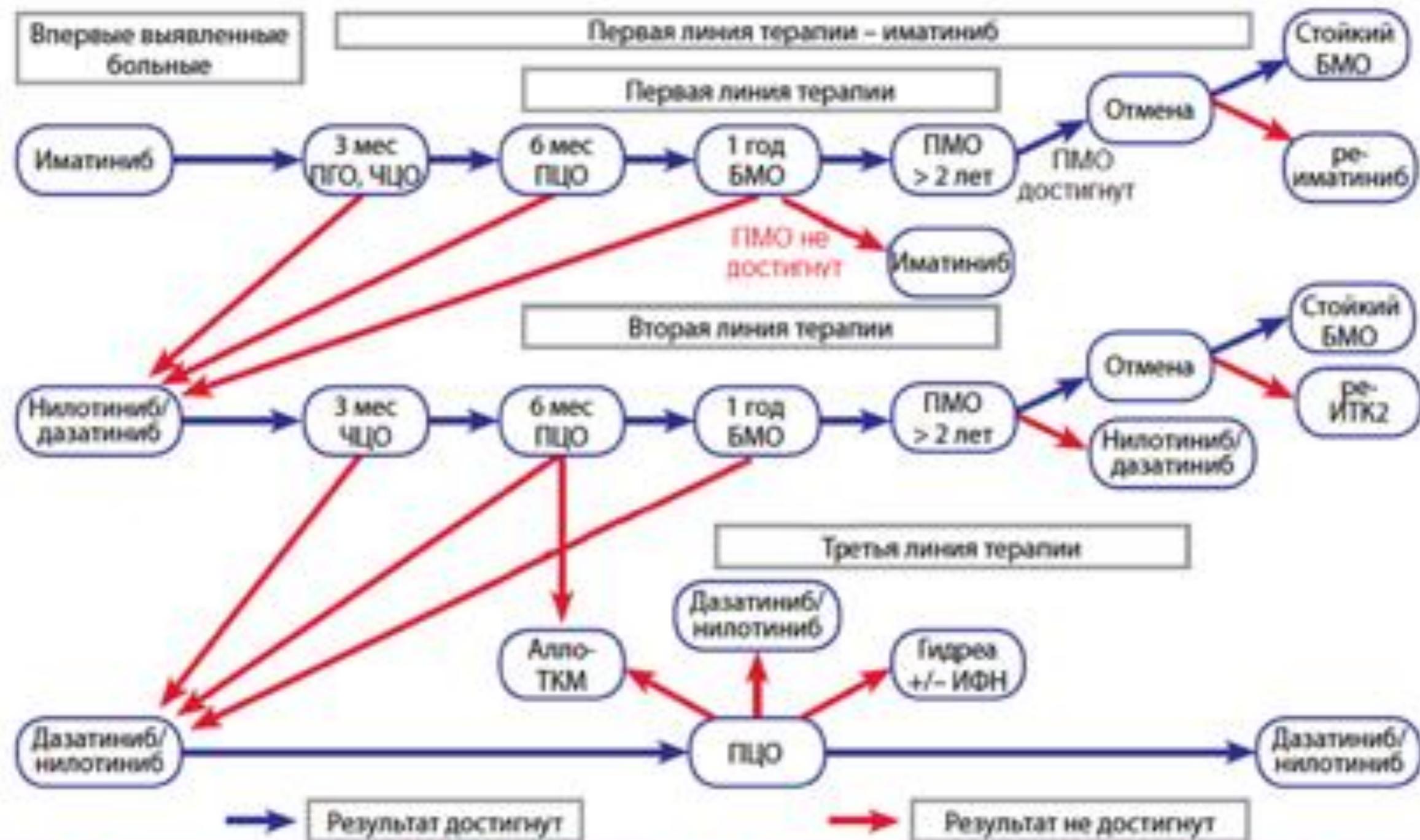
- Ингибиторы тирозинкиназ (Иматиниб, Нилотиниб, Дазатиниб, Бозутиниб)
 - АллоТГСК
 - Химиотерапия

Клинические исследования
(Асциминиб, Понатиниб)

Наблюдение без терапии

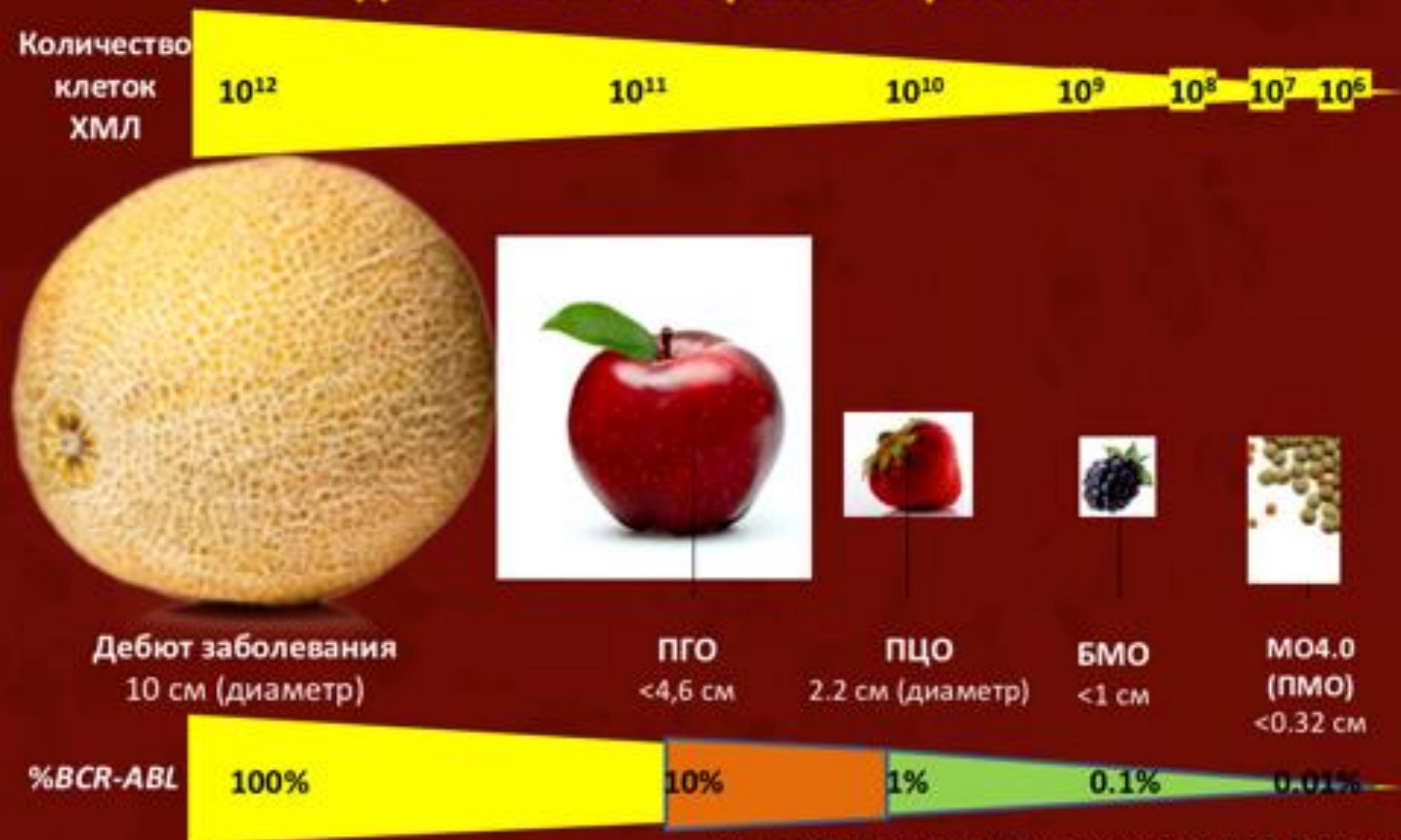


Программа лечения больных ХМЛ

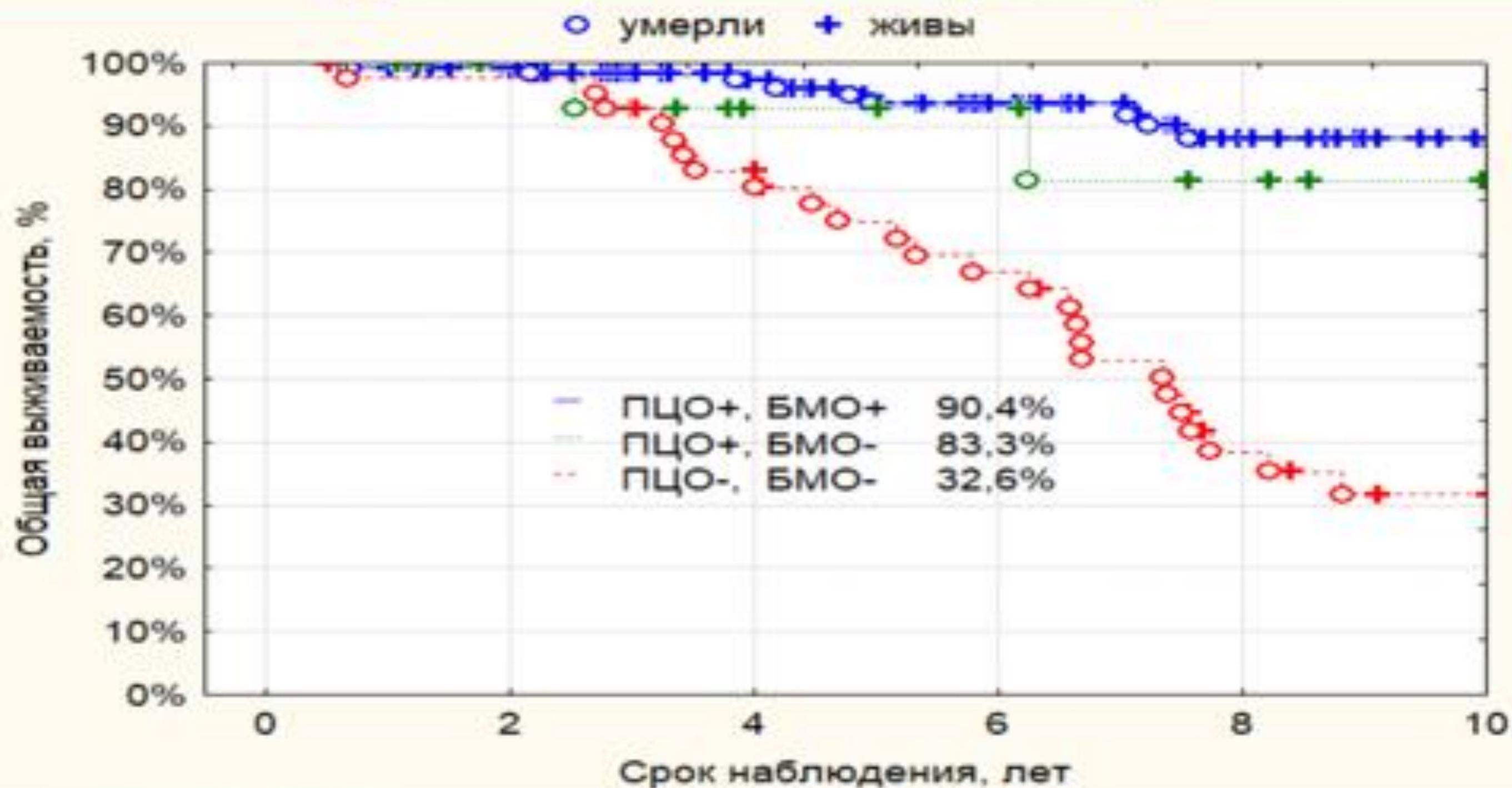


Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г. и др. Фармакоэкономический анализ ремиссии хронического миелолейкоза без лечения. Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 14-20

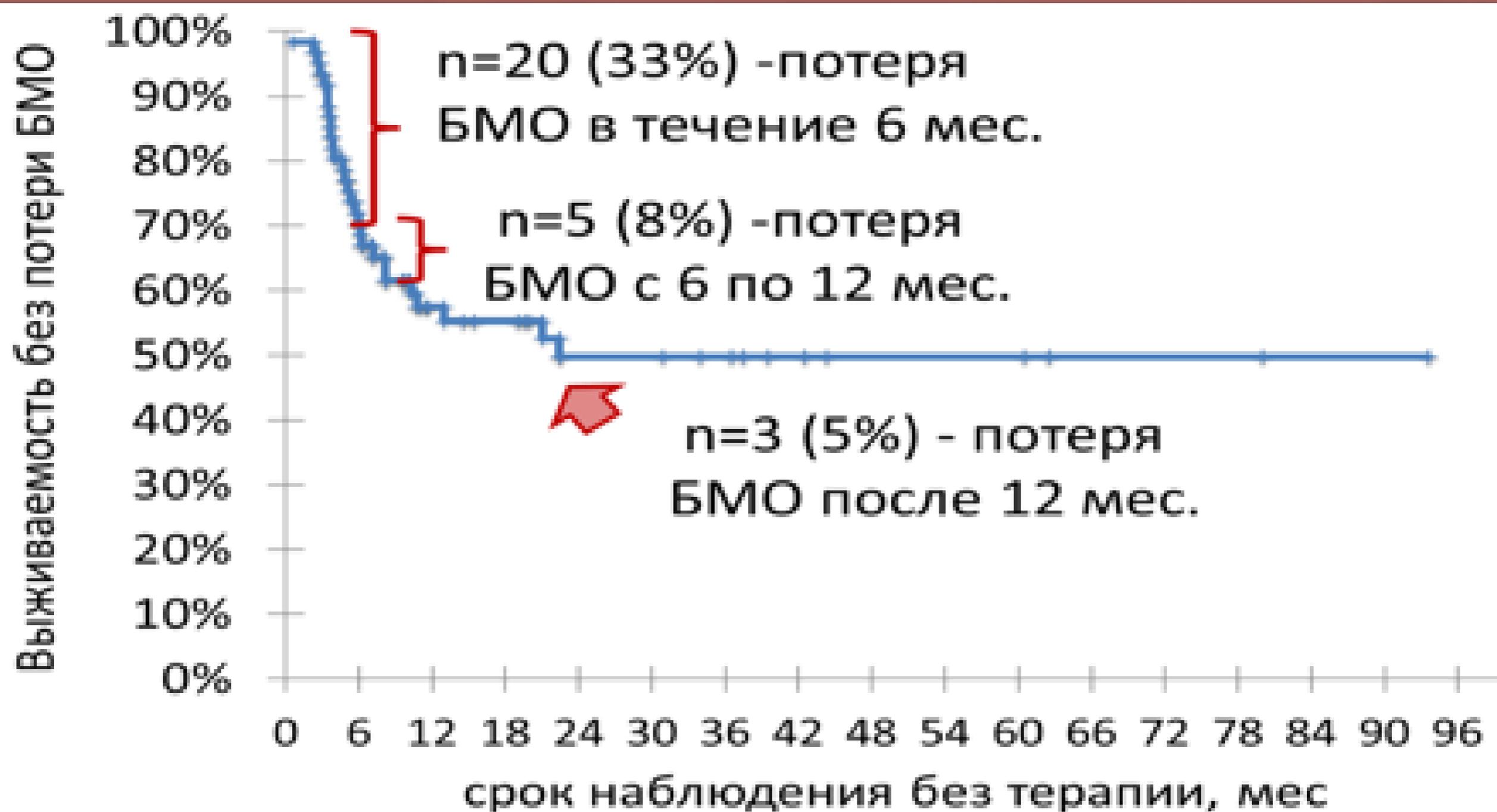
Виды ответа на терапию при ХМЛ



Выживаемость больных ХМЛ в зависимости от достигнутого ответа (n=208)



Ремиссия хронического миелолейкоза без лечения



Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Шуваев В.А. и др. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ. Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 12. С. 86-96.

#6. Клиническое значение...

#6.1. Клиническое значение...

Определение эффективности терапии

Типы полной ремиссии, основанные на методах выявления МОБ

- ❖ Объективные данные (**Клиническая** полная ремиссия)
- ❖ Микроскопия (**Гематологическая** ПР)
- ❖ Цитогенетический анализ/FISH (**Цитогенетическая** ПР)
- ❖ Полимеразная цепная реакция/ПЦР в режиме реального времени (**Молекулярная** ПР)
- ❖ Многоцветная проточная иммунофлуоресцентная цитометрия (**Цитометрическая** ПР)
- ❖ Высокоразрешающее секвенирование (**HTPS**-ПР)

Минимальная остаточная болезнь. Хронический лимфолейкоз.

- ❖ Существует ряд новых подходов к лечению, но для определения оптимального потребуется много времени при проведении рандомизированных контролируемых исследований направленных на оценку БПВ или ОВ, а использование МОБ (через 3 месяца после лечения) в качестве пробной конечной точки может значительно ускорить этот процесс...



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- 1 Guideline on the use of minimal residue disease as an
- 2 endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies
- 3
- 4
- 5
- 6 Draft

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179047.pdf



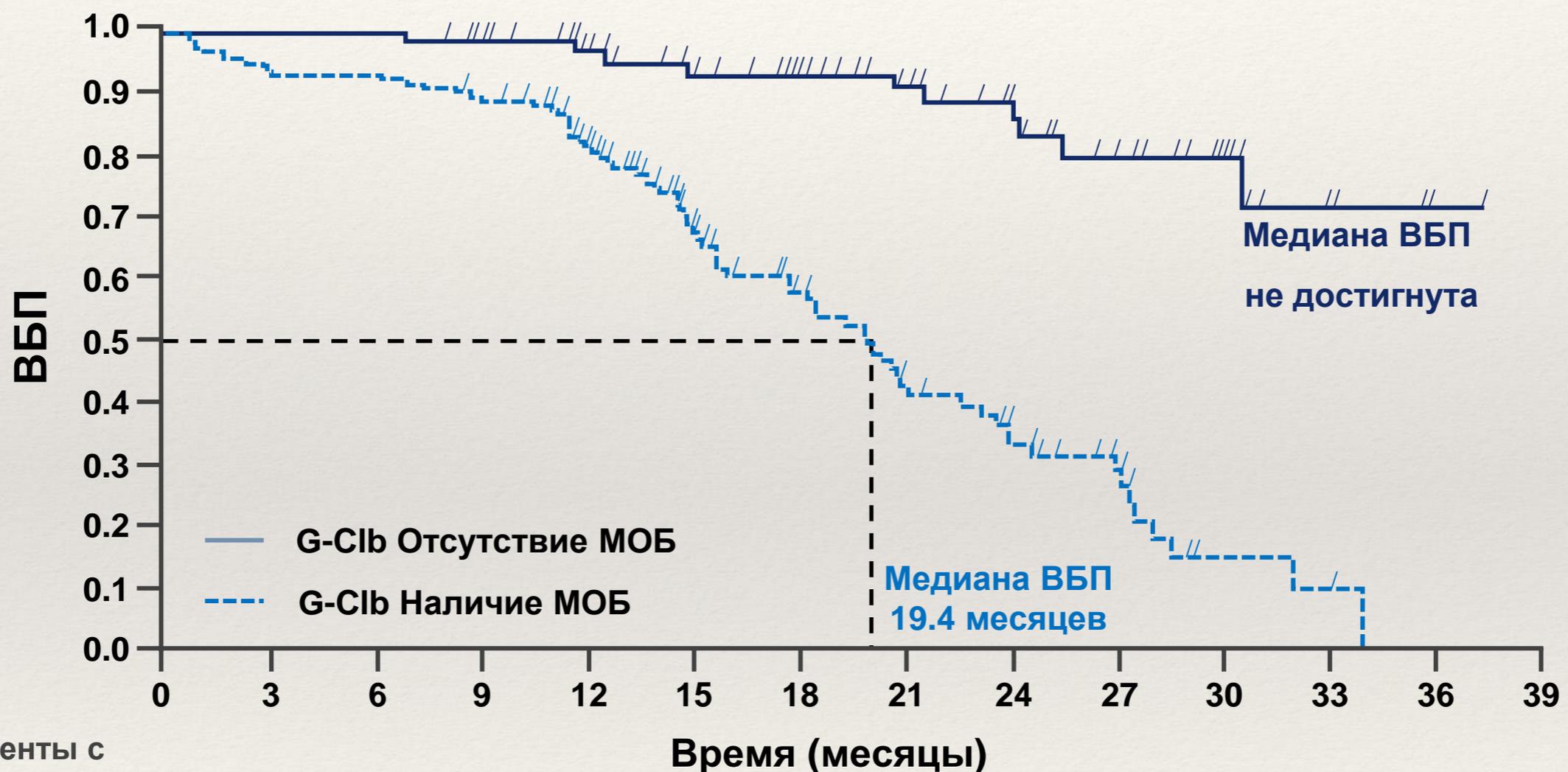
U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Public Workshop on Minimal Residual Disease (MRD) as a Surrogate Endpoint in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm340707.htm

CLL11: У пациентов, которые достигают эрадикации МОБ, ВБП выше по сравнению с пациентами у которых выявляется МОБ

Отсутствие МОБ в крови после терапии по схеме G-C1b связано с благоприятным течением заболевания в процессе наблюдения

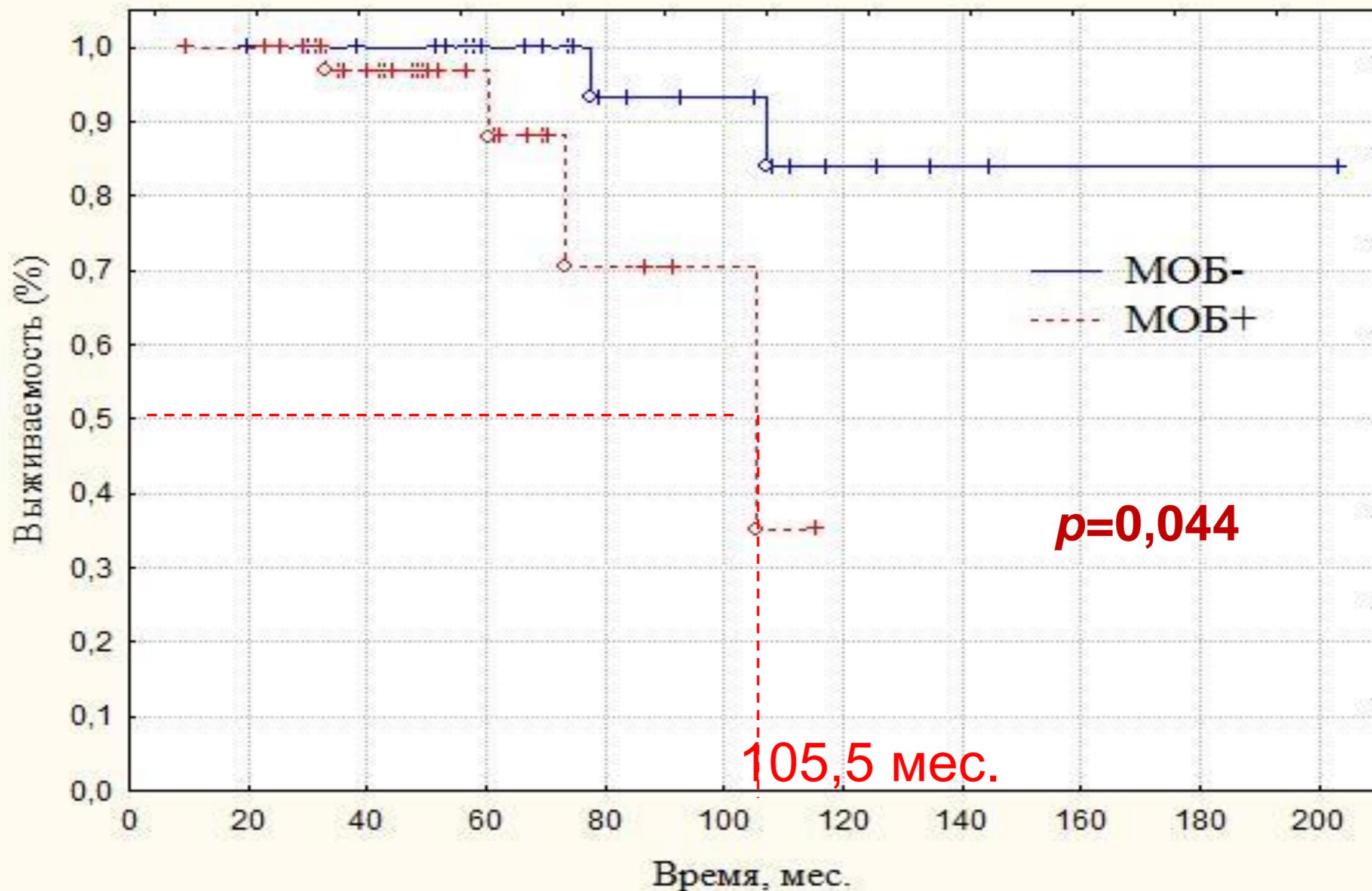


Пациенты с риском G-C1b MRD- отсутствует	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
G-C1b MRD- определяется	87	87	87	80	68	57	45	37	28	19	8	4	1	0
	144	134	133	127	89	54	38	26	16	7	3	0	0	0

Минимальная остаточная болезнь. Частота выявления при хроническом лимфолейкозе.

Исследование	Диагноз	Программа лечения	МОБ —
Seymour J.F. и др., 2018 (MURANO)	ХЛЛ	R-Venetoclax vs R-Bendamustine	53% 12%
Hallek M. и др., 2019 (CLL14)	ХЛЛ	Venetoclax + Obinutuzumab vs Chlorambucil + Obinutuzumab	57* (76)% 17* (35)%
Fischer K. и др., 2012	ХЛЛ	R-Bendamustine	58%
Michallet A.S. и др., 2018 (MABLE)	ХЛЛ	R-Bendamustine vs R-Chlorambucil	41% 13%
Stilgenbauer S. и др., 2018 (GREEN)	ХЛЛ	Obinutuzumab+ Bendamustine	59%
Стадник Е.А. и др., 2017 (BEN- 001)	ХЛЛ	R-Bendamustine	27%
Кувшинов А.Ю. и др., 2018	ХЛЛ	R-Bendamustine	35%

Минимальная остаточная болезнь. Хронический лимфолейкоз, ОВ



Клиническое значение МОБ при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ, N=493)

	Низкий (менее 10^{-4})	Промежуточный (10^{-4} - 10^{-2})	Высокий (более 10^{-2})	
БПВ	68,7 мес.	40,5 мес.	15,4 мес.	
ОВ	не достигнута	не достигнута	48,4 мес.	p<0,0001

Минимальная остаточная болезнь. Множественная миелома.

- ❖ При отрицательной МОБ, выявляемой с помощью различных высокочувствительных методов, наблюдались лучшие показатели ВБП и ОВ у пациентов с ММ, достигших ПО.
- ❖ Состояние МОБ является маркером результатов лечения у пациентов с ММ в долгосрочной перспективе.
- ❖ МОБ следует рассматривать как новую конечную точку в клинических исследованиях и очевидный суррогатный маркер ОВ.

FDA News Release

FDA authorizes first next generation sequencing-based test to detect very low levels of remaining cancer cells in patients with acute lymphoblastic leukemia or multiple myeloma

For Immediate Release

September 28, 2018

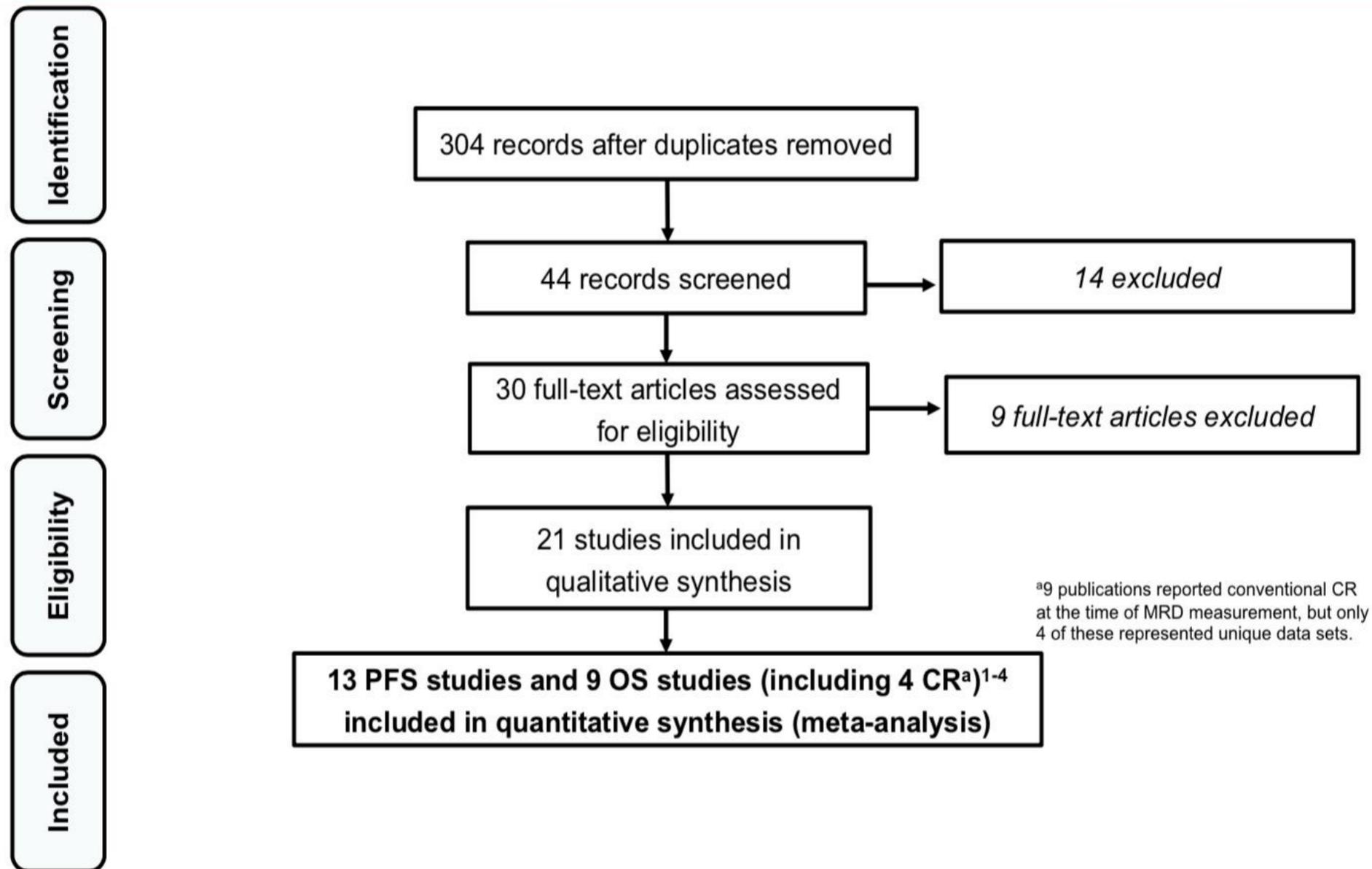
Release

Today the U.S. Food and Drug Administration permitted marketing of ClonoSEQ assay, a next generation sequencing (NGS)-based test for minimal residual disease (MRD) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) or multiple myeloma. MRD is a measure of the amount of cancer cells remaining in a person's bone marrow.

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622004.htm>

Минимальная остаточная болезнь. Множественная миелома.

A meta-analysis of MRD papers



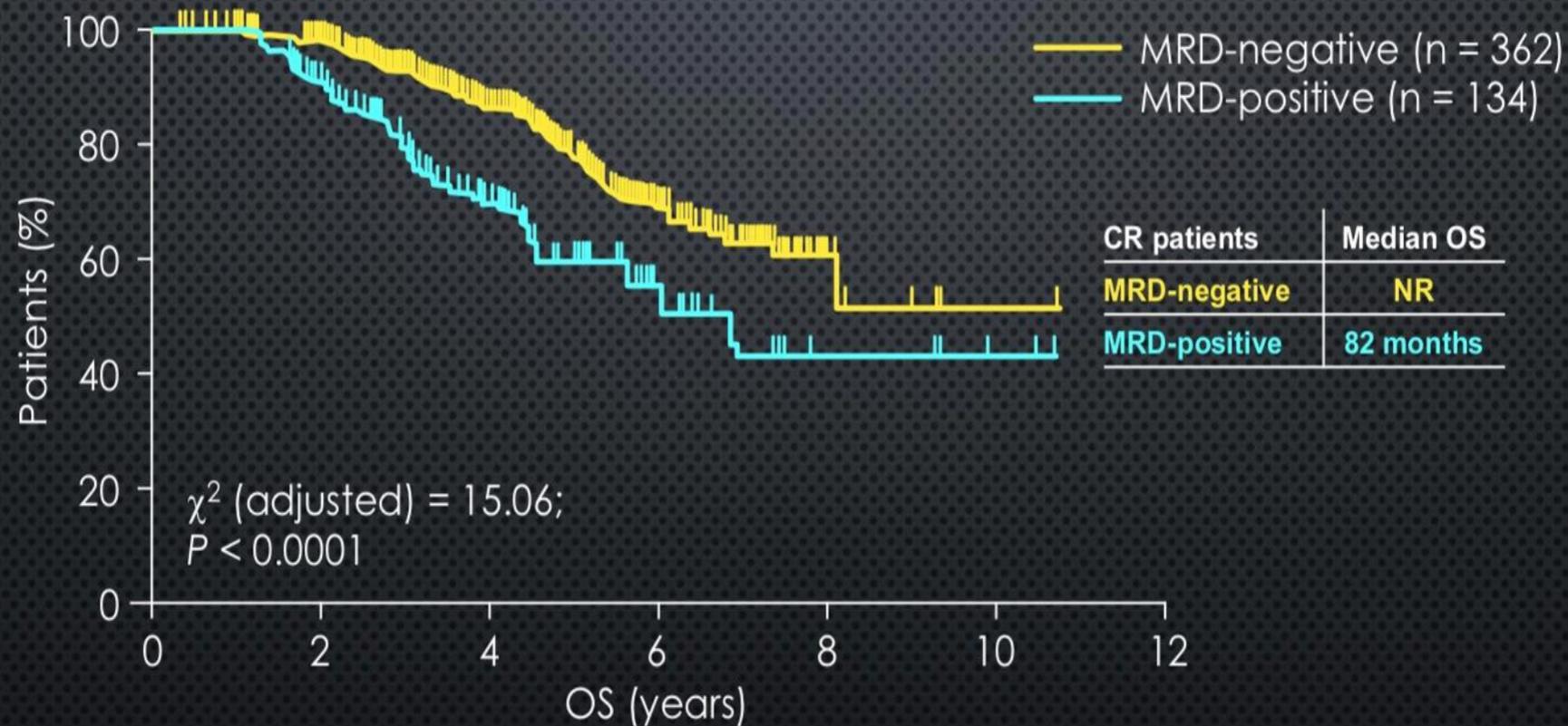
CR, complete response; MRD, minimal residual disease; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

1. Paiva B, et al. J Clin Oncol. 2011;29:1627-33.
2. Paiva B, et al. Blood. 2012;119:687-91.
3. Rawstron AC, et al. J Clin Oncol. 2013;31:2540-7.
4. Swedin A, et al. Br J Haematol. 1998;103:1145-51.

Минимальная остаточная болезнь. Множественная миелома.

THE EFFECT OF MRD STATUS ON OS (CR PATIENTS)

20



No. of patients at risk:

MRD-negative	362	359	331	274	218	138	76	34	8	3	1
MRD-positive	134	131	111	81	55	35	20	10	5	5	2

Data are adjusted for different proportions of patients being MRD-positive and MRD-negative by study.

Минимальная остаточная болезнь. Множественная миелома.

International Myeloma Working Group (IMWG) MRD Criteria¹

MRD negative: absence of aberrant clonal plasma in bone marrow aspirate, ruled out by an assay with minimum sensitivity of 1:10⁵ nucleated cells or higher (ie, 10⁻⁵ sensitivity)

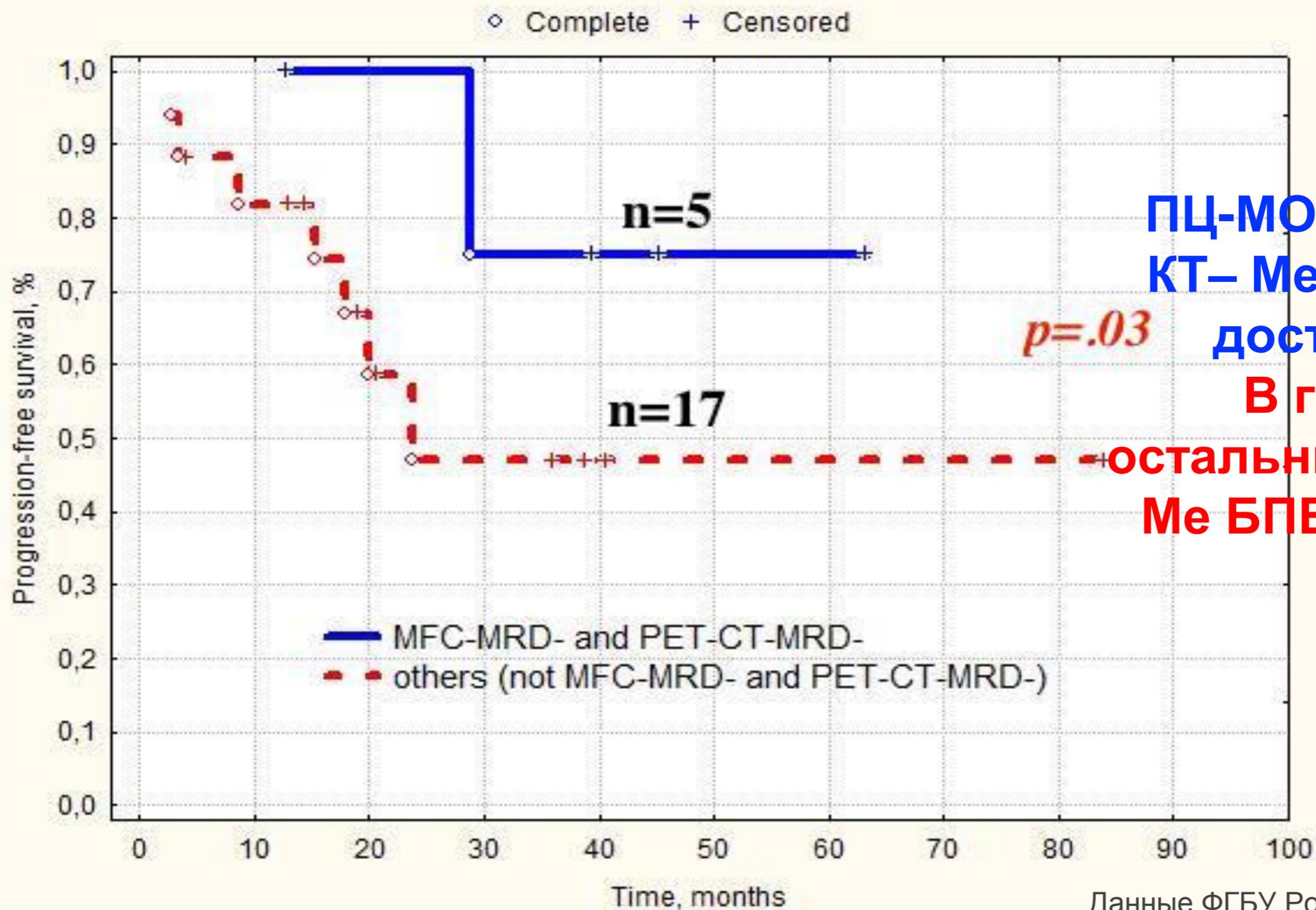
Sustained MRD negative: MRD negativity in the marrow (flow or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart; subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD negative at 5 years)

Imaging plus MRD negative: MRD negativity as defined by flow or NGS, plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline, a preceding PET/CT, decrease to less mediastinal blood pool SUV, or decrease to less than that of surrounding normal tissue

Based on flow cytometry or NGS (such as Euroflow standard operation procedure for MRD detection in MM, or other validated equivalent methods; LymphoSIGHT, or other validated equivalent method)

Минимальная остаточная болезнь. Множественная миелома.

Оценка БПВ согласно критериям ответа IMWG 2016

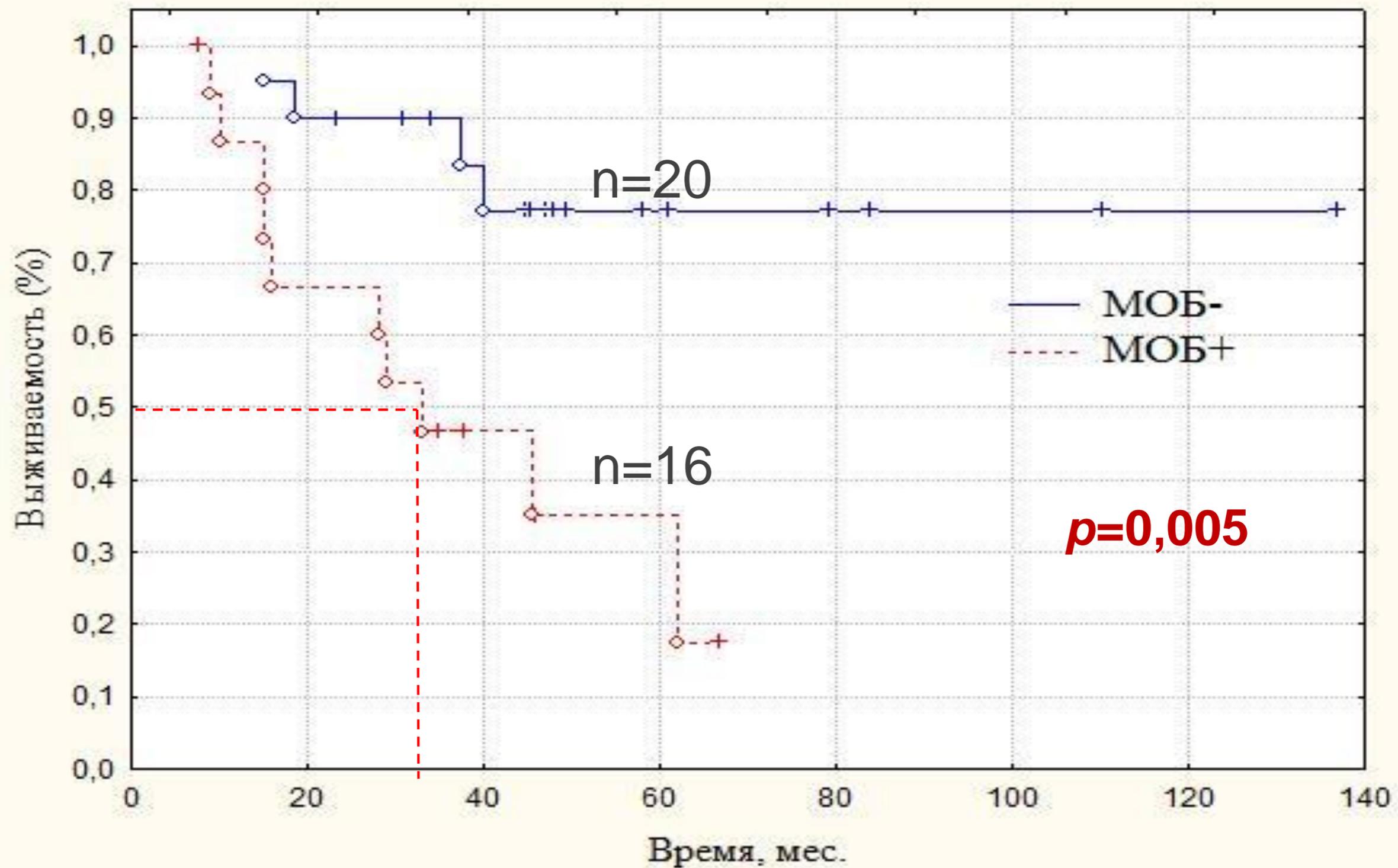


ПЦ-МОБ- и ПЭТ-КТ- Ме БПВ – не достигнута
В группе остальных ответов Ме БПВ – 23 мес.

#6.2. Клиническое значение...

Прогностический фактор рецидива заболевания

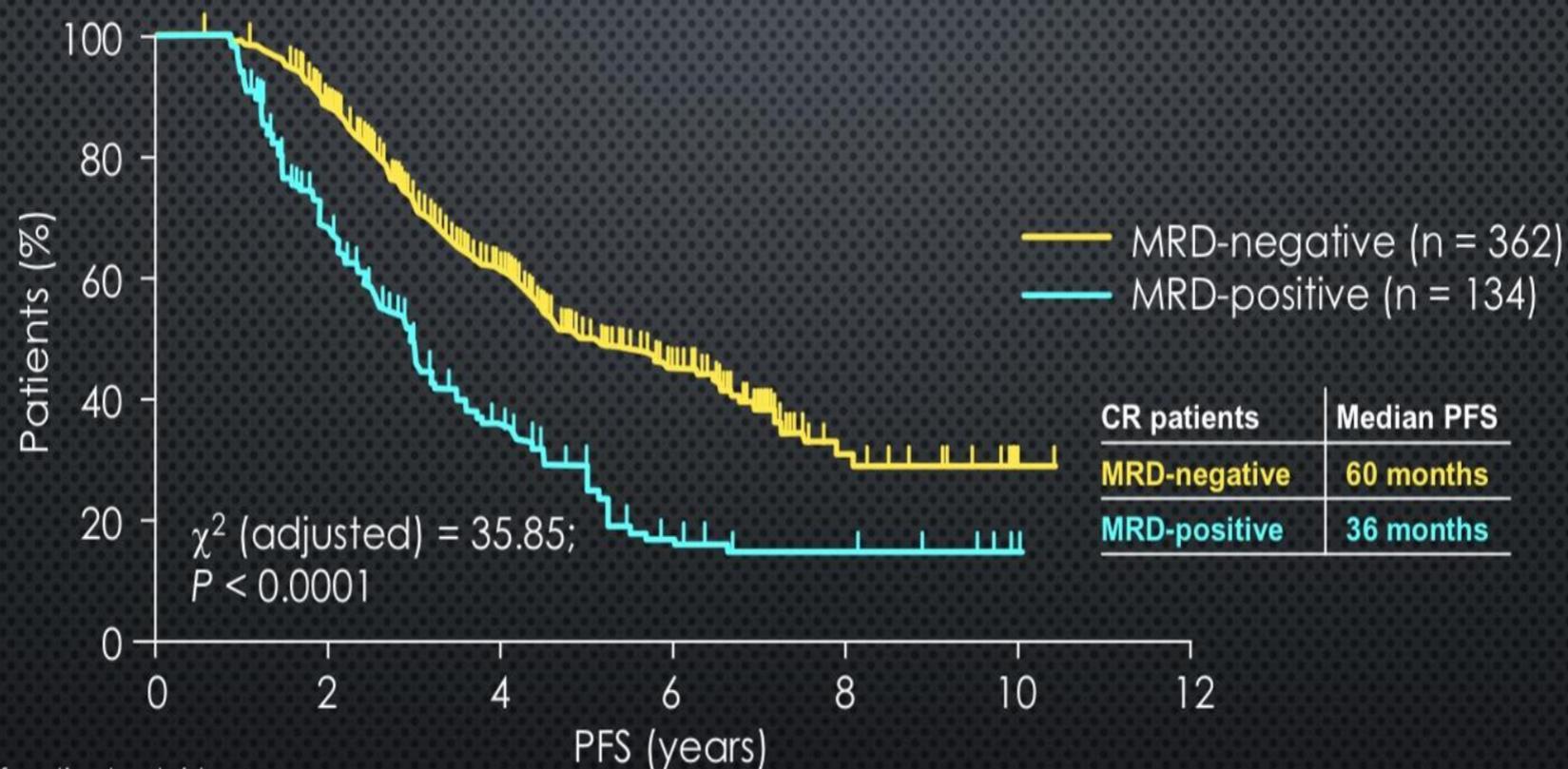
Минимальная остаточная болезнь. Хронический лимфолейкоз, БПВ, ПР



Минимальная остаточная болезнь. Множественная миелома.

THE EFFECT OF MRD STATUS ON PFS (CR PATIENTS)

19



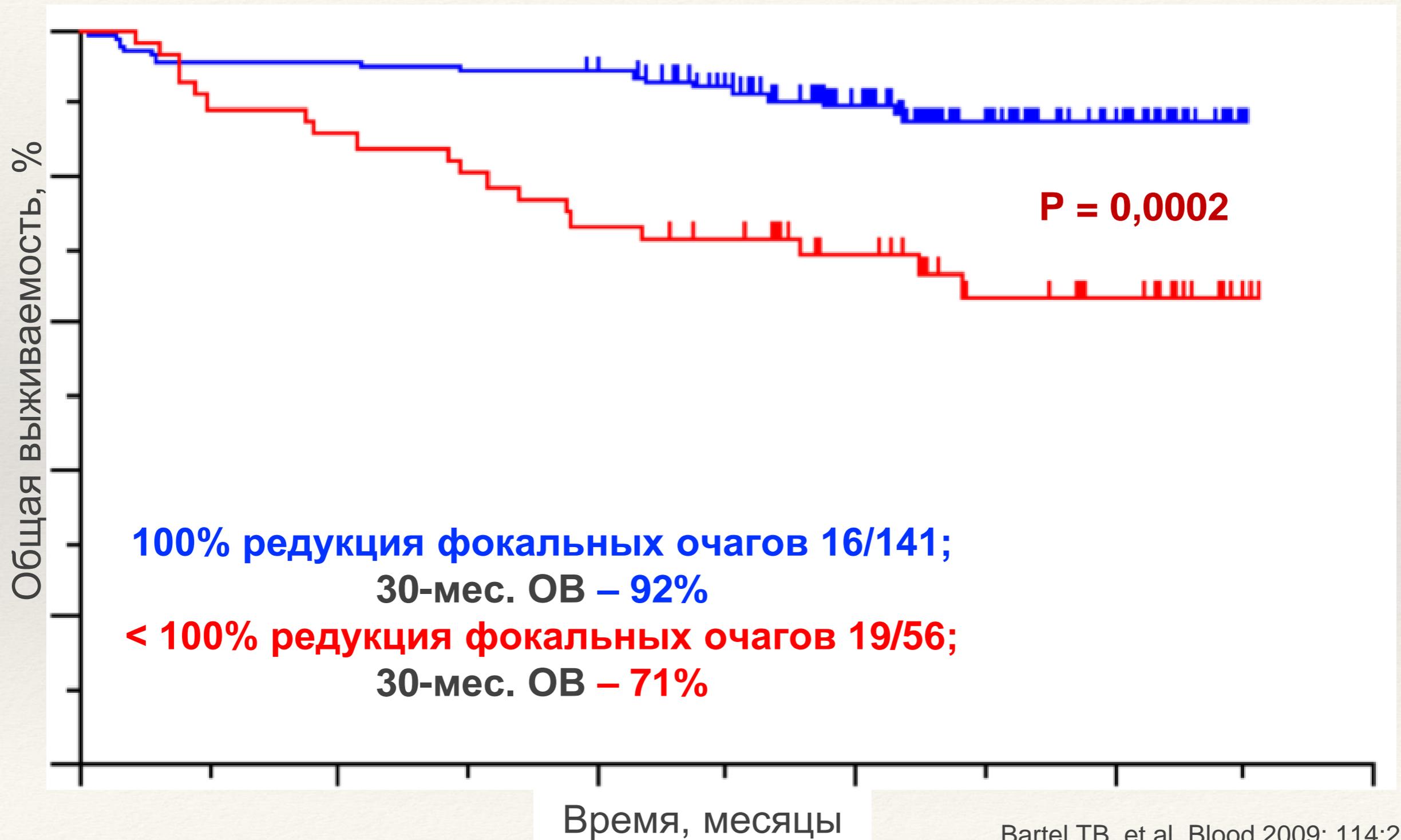
No. of patients at risk	0	2	4	6	8	10	12				
MRD-negative	362	359	301	211	155	96	65	35	16	12	1
MRD-positive	134	129	86	51	33	19	12	7	7	5	0

Data are adjusted for different proportions of patients being MRD-positive and MRD-negative by study.

Минимальная остаточная болезнь.

Множественная миелома.

Влияние редукции фокальных очагов (ПЭТ-КТ) до АТГСК на БПВ



#6.3. Клиническое значение...

*Контроль ремиссии
и триггер противорецидивного лечения*

Использование МОБ в онкогематологии (риск-стратификация и принятие решения о терапии)

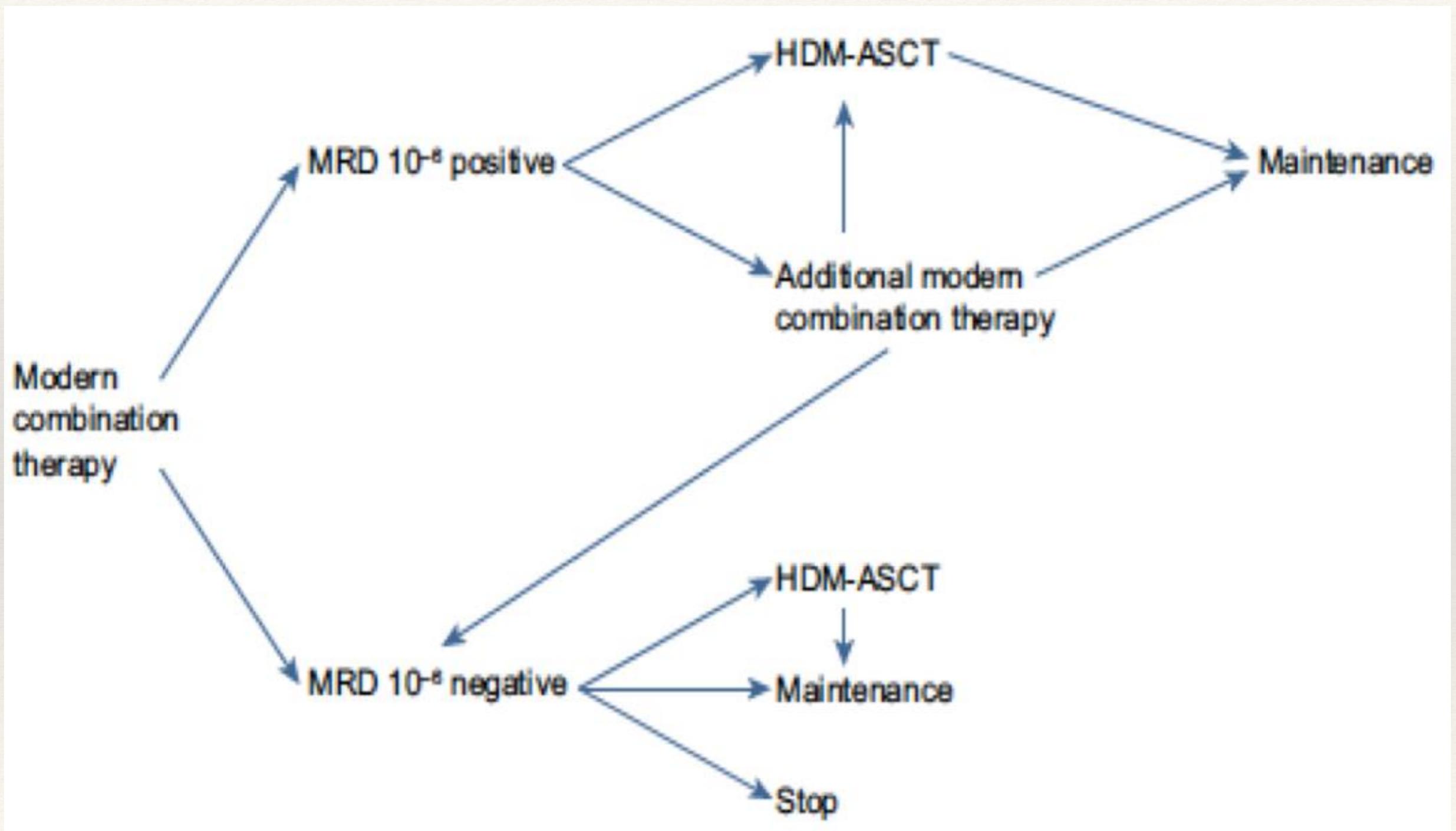
Заболевание	Популяция	Чувствительность	Метод
ОЛЛ ¹	взрослые, постиндукция	10 ⁻⁵	qPCR
ОЛЛ ²	дети, первичная диагностика	10 ⁻⁴ -10 ⁻⁵	ПЦ и/или qPCR
ОМЛ ³	NPM1-mutated	10 ⁻⁵	qPCR
ОМЛ ⁴	дети, de novo	10 ⁻⁴	ПЦ
ММ ⁵	Post-ASCT	10 ⁻⁵	ПЦ
ХЛЛ ⁶	Post-chemotherapy	10 ⁻⁴	ПЦ

¹Bruggemann M, et al. Blood. 2006;107:1116-1123; ²Pui C-H, et al. N Eng J Med. 2009:2730-2741; ³Ivey A, et al. N Eng J Med. 2016;374:422-433; ⁴Rubinitz JE, et al. Lancet Oncol. 2010;11:543-552; ⁵Paiva B, et al. Blood. 2008;112:4017-4023; ⁶Ysebaert L. et al. Leukemia. 2010;24:1310-1316

Минимальная остаточная болезнь

Множественная миелома

МОБ-адаптированная терапия



#7. Заключение...

Новые технологии и понимание генетики, эпигенетики и молекулярных аномалий в онкогематологии делают возможным измерение минимальных количеств опухолевых клеток и изменяют наше понимание «ремиссии».

*Вопрос, который остается, это сможем ли мы элиминировать все опухолевые клетки с помощью проводимой терапии и достигнуть излечения или могут ли наши пациенты жить долгое время с минимальными остатками болезни при **хорошем качестве жизни?***

#8. Перспективы...

Появление новых классов лекарственных препаратов и технологий (CAR-T терапия) потенциально может изменить роль МОБ в течении гемобластозов

Совершенствование методов детекции МОБ при исследовании геномной информации, полученной из циркулирующих в крови опухолевых клеток (CTCs) или бесклеточной ДНК (cfDNA), а также с помощью масс-спектрометрии

Минимальная остаточная болезнь

- ❖ История МОБ – один из самых захватывающих примеров, когда сложные базовые исследования были перенесены в высокотехнологичную лабораторную диагностику.
- ❖ Несомненно, что диагностика МОБ будет включена во все ВСЕ протоколы лечения, поскольку данные о МОБ предоставляют наиболее оптимальное отражение реакции *in vivo* на лечение, что дает клиницисту лучшее понимание и возможность контроля клинического течения заболевания у КАЖДОГО пациента (персонализированная медицина).
- ❖ Справедливо предположить, что такая индивидуализированная медицина в конечном итоге приведет к улучшению результатов лечения у ВСЕХ пациентов.
- ❖ Внедрение новой, особенно целенаправленной (таргетной) терапии создаст дополнительные условия для применения мониторинга MRD.
- ❖ Совместные Международные усилия необходимые для обеспечения того, чтобы все диагностические «МОБ-лаборатории» говорили на одном языке «МОБ», а работа над стандартизацией методов должна быть продолжена.