

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

MYELOID
MALIGNANCIES

Острые миелоидные лейкозы: 10 лет терапии

*О.Ю. Баранова¹, А.С. Антипова¹, О.Д. Захаров²,
Н.А. Фалалеева¹, Г.И. Калетин¹, А.Д. Ширин¹,
Г.Р. Аракелян¹, Н.Н. Тупицын¹, М.А. Френкель¹,
Н.А. Купрышина¹, Т.Н. Обухова³, Е.В. Домрачева³,
В.Б. Ларионова¹, Е.В. Огородникова¹, Е.А. Османов¹*

¹ ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения г. Москвы», ул. Кравченко, д. 14, Москва, Российская Федерация, 119331

³ ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

Acute Myeloid Leukemias: 10-Year Therapy Experience

*O.Yu. Baranova¹, A.S. Antipova¹, O.D. Zakharov²,
N.A. Falaleeva¹, G.I. Kaletin¹, A.D. Shirin¹, G.R. Arakelyan¹,
N.N. Tupitsyn¹, M.A. Frenkel¹, N.A. Kupryshina¹,
T.N. Obukhova³, E.V. Domracheva³, V.B. Larionova¹,
E.V. Ogorodnikova¹, E.A. Osmanov¹*

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

² Municipal Outpatient's Hospital No. 11 under the Department of Healthcare of Moscow, 14 Kravchenko str., Moscow, Russian Federation, 119331

³ Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Цель. Анализ результатов лечения 132 больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), наблюдавшихся в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с января 2003 г. по ноябрь 2014 г.

Методы. В исследование включено 106 пациентов с первичными ОМЛ, 26 — со вторичными и трансформировавшимися из миелодиспластического синдрома. Средний возраст пациентов составил 43,5 года (диапазон 15–82 года). Дизайн исследования предусматривал проведение в группе пациентов моложе 60 лет 1 курса индукции ремиссии по схеме «3+7+7» (идарубин 12 мг/м² в 1–3-й день, цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в 1–7-й день, этопозид 75 мг/м² в 1–7-й день), 2 курсов консолидации ремиссии по схеме HAI (цитарабин 3 г/м² каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни, идарубин 10 мг/м² во 2-й и 4-й дни) и 6 курсов противорецидивной терапии по схеме «1+5+5» (цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в 1–5-й день, идарубин 15 мг/м² в 1-й день, этопозид 75 мг/м² в 1–5-й день). В программе лечения пациентов в возрасте 60–65 лет этопозид отсутствовал, а доза цитарабина на этапе консолидации была снижена до 1 г/м².

Результаты. При анализе эффективности терапии у 71 пациента моложе 60 лет с первичными ОМЛ частота полных ремиссий (ПР) составила 77,5 %. У 41 (74,5 %) больного ПР достигнута уже после 1-го курса индукции. Показатели 5-летней общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости составили 43 и 52 %. В группе благоприятного цитогенетического прогноза частота ПР составила 90 %, 5-летние ОВ и БРВ — 65 и 100 % соответственно. В

ABSTRACT

Objective. To assess treatment outcomes of 132 patients with acute myeloid leukemia (AML) treated in hematology department of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center over the period from January, 2003, till November, 2014.

Methods. 106 patients with primary AML and 26 patients with secondary AML and AML arising from MDS were enrolled in this study. Median age was 43.5 years (varied from 15 to 82). The study design provided 1 cycle of remission induction according to the 3+7+7 scheme (idarubicin 12 mg/m² on days 1–3, cytarabine 100 mg/m² every 12 h on days 1–7, etoposide 75 mg/m² on days 1–7), 2 cycles of consolidation according to the HAI scheme (cytarabine 3 g/m² on days 1, 3, 5; idarubicin 10 mg/m² on days 2, 4), and 6 cycles of maintenance treatment according to the 1+5+5 scheme for patients younger than 60 years (cytarabine 100 mg/m² every 12 h on days 1–5, idarubicin 15 mg/m² on day 1, etoposide 75 mg/m² on days 1–5). The treatment protocol for patients aged 60–65 did not include etoposide, and the cytarabine dose was reduced to 1 g/m² at the remission consolidation stage.

Results. The analysis of treatment efficacy in 71 patients younger than 60 years with primary AML demonstrated that the percentage of complete remissions (CR) was 77.5 %. In 41 (74.5 %) patients the CR was achieved after the 1st induction cycle. The 5-year overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) rates were 43 % and 52 %, respectively. In the favorable cytogenetic risk group, the CR rate was 90 %, 5-year OS and RFS were 65 % and 100 %, respectively; in the intermediate cytogenetic risk group these parameters were 90.5 %, 45 %, and 48 %, respectively. In the high risk

группе промежуточного риска эти показатели были 90,5, 45 и 48 % соответственно. В группе неблагоприятного цитогенетического прогноза ПР были достигнуты у 36,4 % больных, резистентное течение ОМЛ отмечалось у 63,6 % больных, показатели 2-летней ОВ и БРВ составили 16 и 0 % соответственно. Среди пациентов в возрасте 60–65 лет при использовании программы с этапом интенсифицированной консолидации ПР получены в 61,5 % случаев, резистентное течение отмечено у 23,1 % больных. Ранняя летальность в этой группе составила 15,4 %, показатели 3-летней ОВ и БРВ — 14 и 50 % соответственно.

Заключение. Программа терапии с этапом интенсифицированной консолидации продемонстрировала высокие показатели отдаленной выживаемости в группе пациентов с первичными ОМЛ моложе 60 лет. Наилучшие результаты получены в группе благоприятного цитогенетического прогноза. Лечение больных из группы неблагоприятного цитогенетического прогноза, а также пациентов старше 60 лет остается нерешенной проблемой.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, высокие дозы цитарабина.

Получено: 2 апреля 2015 г.

Принято в печать: 31 мая 2015 г.

Для переписки: Ольга Юрьевна Баранова, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-28-64; e-mail: baranova-crc@mail.ru

Для цитирования: Баранова О.Ю., Антипова А.С., Захаров О.Д., Фалалеева Н.А., Калетин Г.И., Ширин А.Д., Аракелян Г.Р., Тупицын Н.Н., Френкель М.А., Купрышина Н.А., Обухова Т.Н., Домрачева Е.В., Ларионова В.Б., Огородникова Е.В., Османов Е.А. Острые миелоидные лейкозы: 10 лет терапии. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(3): 287–301.

group, CR was achieved in 36.4 % patients achieved; the resistant disease was observed in 63.6 % of cases, 2-years OS and DFS rates were 16 % and 0 %, respectively. Among patients aged 60–65 years receiving intensified consolidation therapy, the CR rate was 61.5 %, the resistant disease was observed in 23.1 % of cases. The early mortality rate was 15.4 %, and the 3-year OS and DFS rates were 14 % and 50 %, respectively.

Conclusion. The treatment program with intensified consolidation demonstrated high long-term survival rates in patients with primary AML younger than 60 years. The best results were obtained in the favorable cytogenetic risk group. Management of patients over 60 years of age and patients with AML in high-risk cytogenetic group is still a challenge.

Keywords: acute myeloid leukemia, high doses cytarabine.

Received: April 2, 2015

Accepted: May 31, 2015

For correspondence: Ol'ga Yur'evna Baranova, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-28-64; e-mail: baranova-crc@mail.ru

For citation: Baranova O.Yu., Antipova A.C., Zakharov O.D., Falaleeva N.A., Kaletin G.I., Shirin A.D., Arakelyan G.R., Tupitsyn N.N., Frenkel' M.A., Kupryshina N.A., Obukhova T.N., Domracheva E.V., Larionova V.B., Ogorodnikova E.V., Osmanov E.A. Acute Myeloid Leukemias: 10-Year Therapy Experience. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(3): 287–301. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Мировой опыт терапии острых лейкозов охватывает полувековой период. За это время были достигнуты значительные успехи в изучении биологии этого заболевания, произошло становление основных принципов его терапии. Еще в начале 60-х годов прошлого столетия до начала формирования основных лечебных стратегий острые лейкозы считались фатальным заболеванием. Лечение, которое проводилось на том этапе и заключалось в использовании кортикостероидных гормонов, винкристина, меркаптопурина, метотрексата, циклофосамида, позволяло получить лишь 7–34 % ремиссий, которые практически всегда были очень кратковременными [1]. В 1962 г. И.А. Кассирский и Г.А. Алексеев, авторы руководства «Клиническая гематология», писали о результатах лечения острого лейкоза: «Мы можем констатировать среди нашего материала лишь 2 % больных, длительность жизни которых в связи с применяемой терапией достигала 2–2,5 года» [2]. К концу 1970-х годов после создания ФАБ-классификации [3] стали разрабатываться и оптимизироваться линейно-адаптированные программы терапии острых миелоидных (ОМЛ) и острых лимфобластных лейкозов, что принципиально изменило прогноз этих заболеваний.

Современные программы терапии ОМЛ позволяют получить ремиссии более чем у 70 % больных, а также

увеличить долгосрочную безрецидивную выживаемость (БРВ) до 45–65 % [4–7]. Кроме того, при отдельных вариантах ОМЛ, в частности в группе с цитогенетическими аномалиями *inv*(16), *t*(8;21), такие показатели, как частота полных ремиссий (ПР) и 5-летняя общая выживаемость (ОВ), стали 88 и 74 % соответственно [8–10]. Таким образом, за полувековой период достигнут значительный прогресс в разработке лечебных подходов при ОМЛ — от использования монотерапии малыми дозами цитостатических агентов до создания современных многокомпонентных программ. Последние базируются на цитогенетическом и молекулярном профилях заболевания с проведением при ряде вариантов патогенетической терапии, использованием риск-адаптированного метода аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и инфузий донорских лимфоцитов. Эволюция взглядов на биологию острых лейкозов и совершенствование методов их диагностики нашли отражение в классификациях, начиная с ФАБ и в последующем иммунологической, вплоть до классификации ВОЗ 2008 г. [3, 11–14].

Разработка новых лечебных подходов с целью оптимизировать терапию ОМЛ проводилась на протяжении всего этого времени. Развитие и совершенствование методов диагностики позволяли выделять новые факторы прогноза и разрабатывать риск-адаптированную терапию. В 1996 г. в отделении химиотерапии гемобла-

стозов ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» была создана дифференцированная программа терапии, в которой были выделены три группы риска в соответствии с основными морфоцитохимическими и иммунологическими характеристиками заболевания [15]. Использование этой программы в целом позволило получить ремиссии у 73 % больных с показателями 3-летней ОВ и БРВ 26 и 33 % соответственно [16].

Вместе с тем к началу 2000-х годов с появлением новых результатов крупных мировых рандомизированных исследований стала очевидной необходимость модификации этой программы терапии. На данном этапе основные подходы по оптимизации лечения ОМЛ заключались в интенсификации лечебных программ путем эскалации доз уже используемых цитостатических агентов, а также в добавлении новых противоопухолевых препаратов к существующим схемам химиотерапии. Так, к началу 2000-х годов был накоплен большой мировой опыт по использованию интенсифицированных доз цитарабина (1–3 г/м²) на индукционном и, в особенности, консолидационном этапах лечения [17–20]. Изучалась их эффективность в разных группах цитогенетического прогноза. Получены убедительные данные по оправданности такого лечебного подхода, особенно в группе благоприятного цитогенетического прогноза [21]. Использование эскалированных доз цитарабина стало важным этапом в становлении современных принципов лечения ОМЛ.

В начале 1990-х годов были опубликованы результаты исследований, демонстрирующих достоверное улучшение показателей отдаленной БРВ при использовании этопозида на постремиссионном этапе химиотерапии [22]. Вопрос о предпочтительном использовании того или иного препарата антрациклинового ряда обсуждается давно. Накопленный в 1970–1980-е годы опыт по использованию доксорубина и акларубина продемонстрировал их токсичность и недостаточную эффективность, что в дальнейшем послужило основанием для отказа от использования этих препаратов в лечении ОМЛ. В середине 1990-х годов был предпринят ряд исследований по поиску оптимального по эффективности и токсическому профилю антрациклинового антибиотика. Результаты этих исследований были противоречивы, но в целом соответствовали выводу о равнозначной эффективности сопоставимых доз препаратов антрациклинового ряда (**идарубин — 12 мг/м², митоксантрон — 10 мг/м², даунорубин — 60 мг/м²**) [23, 24]. Вместе с тем собственные результаты, а также данные мировых исследований свидетельствовали в пользу большей эффективности идарубина по факту достижения ПР уже после 1-го курса индукционной терапии, что имело важное прогностическое значение [25].

Таким образом, в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» была разработана новая программа терапии ОМЛ, которая была инициирована в отделении химиотерапии гемобластозов в 2003 г. В программу был включен этап интенсифицированной консолидации с использованием высоких доз цитарабина по 3 г/м² в 1, 3 и 5-й дни (всего 6 введений). Препаратом антрациклинового ряда был выбран идарубин. В целом на основании анализа собственного опыта стало очевидным, что выделение групп риска с учетом факторов прогноза в ранее использовавшейся дифференцированной программе не оправданно, т. к. подавляющее большинство пациентов в соответствии с дизайном исследования были определены в группу не-

благоприятного прогноза [16]. В новой программе было предложено унифицированное лечение для всех больных (кроме варианта М3). Различия в терапии касались только возраста. В лечении пациентов старших возрастных групп (60–65 лет) была предложена интенсифицированная консолидация с дозой цитарабина 1 г/м² (6 введений). Для снижения токсичности лечения этой категории больных принято решение об исключении этопозида из программы. Безусловно, выбор такой терапии определялся главным образом общим состоянием больного к началу противоопухолевого лечения и, как правило, применялся у пациентов в возрасте 60–65 лет. Выбор терапии для больных старше 65 лет решался в индивидуальном порядке и не был предусмотрен новым протоколом. Еще одним важным предложением для пациентов всех возрастных групп было сокращение длительности поддерживающей терапии с 2 лет до проведения 6 курсов ввиду ранней интенсификации терапии на консолидационном этапе. Кроме того, принципиальным моментом стало решение относительно лечения больных с резистентностью к 1-му курсу индукции. В отличие от многих протоколов, в которых после неэффективности 1-го курса «3+7» проводится 2-й курс в аналогичном режиме, в новой программе в этой ситуации было принято решение о проведении 2-го курса индукции в режиме НАМ с максимальной эскалацией дозы цитарабина и заменой идарубина на митоксантрон.

Таким образом, от начала использования новой программы лечения больных ОМЛ за 10-летний период был накоплен достаточный клинический опыт. Целью данной работы стало исследование эффективности и токсичности предложенной терапии, задачами исследования — анализ эффективности терапии в группах больных первичными ОМЛ моложе 60 лет, а также у пациентов старших возрастных групп, изучение клинико-лабораторных особенностей и прогноза у больных с первичными миелоидными саркомами (МС). Кроме того, проведен анализ эффективности и токсичности флударабин- и кладрибин-содержащих режимов лечения пациентов с ранними рецидивами и резистентным течением заболевания.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 132 пациента с ОМЛ, наблюдавшихся в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» за период с января 2003 г. по ноябрь 2014 г. Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации ВОЗ (2001, 2008). Пациенты ранее не получали лечения по поводу острого лейкоза. Из исследования исключен острый промиелоцитарный лейкоз.

Первичные ОМЛ наблюдались у 106 (80,3 %) больных, в т. ч. МС у 12 (9,1 %) пациентов; вторичные ОМЛ — у 13 (9,8 %), ОМЛ, трансформировавшиеся из миелодиспластического синдрома (МДС), — у 13 (9,8 %).

Средний возраст пациентов составил 43,5 года (диапазон 15–82 года), среди них были 61 (46,2 %) мужчина и 71 (53,8 %) женщина.

Диагноз ОМЛ устанавливался в лаборатории иммунологии гемопоза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (руководитель — проф. Н.Н. Тупицын). При исследовании аспирата костного мозга оценивали число миелокариот (10⁹/л), их морфологические характеристики, про-

водили подсчет миелограммы. Цитохимические методы исследования включали определение миелопероксидазы, липидов, α -нафтилацетатэстеразы с ингибированием натрия фторидом и проведение PAS-реакции. Иммунофенотипирование проводилось на свежих образцах аспирата костного мозга с помощью проточной цитофлуориметрии. Экспрессию антигенов изучали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием широкой панели моноклональных антител (CD19, CD20, CD22, cytCD22, CD7, CD5, CD3, cytCD3, MPO, CD117, CD13, CD33, CD64, CD14, TdT, CD34, HLA-DR, CD10, CD38, CD56, CD61, Gly A). Оценка результатов проводилась на проточном цитометре FACScan (Becton HAE-9, США) в гейте бластных клеток, которые идентифицировались на основании светорассеяния. Антиген-позитивными считались наблюдения с экспрессией маркера на более чем 20 % лейкозных клеток для мембранной реакции и на более чем 10 % — для цитоплазматической.

Цитогенетическое исследование проводилось в лаборатории кариологии (руководитель — канд. мед. наук Т.Н. Обухова) ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России. Исследование кариотипа было выполнено у 112 (84,8 %) пациентов. Цитогенетическое исследование осуществлялось согласно международной номенклатуре ISCN (1995). При подготовке образцов костного мозга применялись прямые и краткосрочные способы культивирования. В среднем у каждого пациента проанализировано 20 клеточных метафаз. К изменениям кариотипа, имеющим благоприятное прогностическое значение, отнесены t(8;21) и инверсия хромосомы 16 ($n = 13$; 11,6 %). Неблагоприятные нарушения кариотипа включали числовые и структурные изменения хромосом 5 и 7, аномалии длинного плеча хромосомы 3, а также множественные (≥ 3) аномалии кариотипа ($n = 23$; 20,5 %). Другие хромосомные aberrации рассматривались как промежуточные прогностические факторы ($n = 69$; 61,6 %). Митозы отсутствовали у 7 (6,3 %) больных.

Лечение ОМЛ проводилось по программе, апробированной в отделении с 2003 г. **Индукция ремиссии (схема «3+7+7»):**

- идарубин — 12 мг/м² в/в капельно в 1–3-й день;
- цитарабин — 100 мг/м² каждые 12 ч в виде 1-часовой в/в инфузии в 1–7-й день;
- этопозид — 75 мг/м² в/в капельно в 1–7-й день.

При отсутствии эффекта после 1-го курса индукции больным проводилась терапия по схеме **НАМ:**

- митоксантрон — 10 мг/м² в/в капельно в 1–3-й день;
- цитарабин — 3 г/м² каждые 12 ч в виде 3-часовой в/в инфузии в 1, 3 и 5-й дни.

Только при отсутствии эффекта после 2 курсов индукционной терапии («3+7+7» и НАМ) признавалось первично-резистентное течение заболевания. Дальнейшее лечение таких пациентов проводилось по различным программам (FLAG-M, CLAG-M, малые дозы цитарабина).

Консолидация ремиссии включала 2 курса в интенсифицированном режиме по схеме **НА1:**

- цитарабин — 3 г/м² каждые 12 ч в виде 3-часовой в/в инфузии в 1, 3 и 5-й дни;
- идарубин — 10 мг/м² в/в капельно во 2-й и 4-й дни.

Противорецидивная терапия включала 6 курсов в режиме «1+5+5»:

- цитарабин — 100 мг/м² каждые 12 ч в виде 1-часовой в/в инфузии в 1–5-й день;
- идарубин — 15 мг/м² в/в капельно в 1-й день,
- этопозид — 75 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день.

Пациентам с ФАБ-вариантами М4 и М5, а также при числе лейкоцитов более 30×10^9 /л или выявлении экстрамедуллярных очагов поражения выполняли люмбальные пункции с интратекальным введением дексаметазона 4 мг, метотрексата 15 мг, цитарабина 30 мг на всех этапах лечения (перед каждым циклом).

Терапия МС проводилась по программам, разработанным для ОМЛ. Результаты лечения пациентов старших возрастных групп (> 60 лет) представлены в соответствующем разделе статьи.

Критериями ПР считались число бластных клеток не более 5 % в нормо- или умеренно-клеточном костном мозге, отсутствие бластных клеток в крови, уровень нейтрофилов в крови более $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов более 100×10^9 /л и отсутствие экстрамедуллярных очагов поражения при условии сохранения перечисленных параметров более 1 мес. Резистентность устанавливалась при отсутствии ПР после 2 курсов индукционной терапии («3+7+7» и НАМ). Показатель ранней летальности оценивался в течение первых 60 дней от начала терапии.

БРВ: длительность ремиссии рассчитывалась от времени констатации ПР до момента ее прекращения по причине рецидива. Рецидивом считалось увеличение количества бластных клеток в костном мозге более 5 % или появление экстрамедуллярных очагов поражения.

ОВ: продолжительность жизни определялась от даты начала терапии до смерти по любой причине или даты последнего визита больного в лечебное учреждение.

Расчет выживаемости пациентов проводился на 1 декабря 2014 г. Кривые выживаемости, построенные по методу Каплана—Мейера, сравнивали с использованием лог-рангового теста. Для определения статистической значимости параметрических признаков применялся критерий Стьюдента. Сравнительный анализ непараметрических признаков проводился путем построения таблиц сопряженности (в зависимости от численности исследуемых групп использовался точный критерий Фишера или критерий χ^2). Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS 16.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Лечение больных первичными ОМЛ в возрасте 16–59 лет

Анализируемую группу составил 71 пациент. Среди них было 37 (52,1 %) мужчин, 34 (47,9 %) женщины. Средний возраст больных составил 34 года (диапазон 15–58 лет). Анализ пациентов с МС проведен отдельно.

Основные клинико-лабораторные характеристики анализируемой группы представлены в табл. 1.

ПР были достигнуты у 55 (77,5 %) из 71 больного, при этом у 41 (74,5 %) пациента уже после 1-го курса индукционной терапии. Резистентное течение отмечено у 13 (18,3 %) больных. Показатель ранней летальности составил 4,2 % (на этапе индукции ремиссии умерло 3 пациента).

Рецидивы диагностированы у 21 (38,2 %) из 55 больных с ПР. Большая часть рецидивов (у 16 из 21) развилась в первые 12 мес. от достижения ПР.

Таблица 1. Характеристика больных первичными острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет ($n = 71$)

Показатель	Значение
Средний возраст (диапазон), лет	34 (15–58)
Пол, мужчины/женщины	37/34
Среднее (диапазон) число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	34,8 (1,2–263,6)
Среднее (диапазон) число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	84,5 (5–478)
Экстремедуллярные поражения, n	28 (39,4 %)
ЦНС	9 (12,7 %)
Лимфатические узлы	23 (32,4 %)
Селезенка	14 (19,7 %)
Средний (диапазон) уровень ЛДГ, ЕД/л	2173 (350–33 600)
Среднее (диапазон) число бластных клеток в костном мозге, %	67,3 (20–99,8)
ФАБ-вариант, n	
M0	8 (11,3 %)
M1	15 (21,1 %)
M2	13 (18,3 %)
M4	19 (26,8 %)
M5	8 (11,2 %)
M6	7 (9,9 %)
M7	1 (1,4 %)
Группы цитогенетического прогноза, n	
Благоприятный	9 (14,1 %)
Промежуточный	44 (68,7 %)
Неблагоприятный	11 (17,2 %)
Нет данных	7

Медиана наблюдения за больными составила 17 мес. (диапазон 0,5–176 мес.). Показатели выживаемости: медиана ОВ — 22 мес., 3-летняя ОВ — 47 %, 5-летняя ОВ — 43 %, медиана БРВ — не достигнута, 3-летняя БРВ — 55 %, 5-летняя БРВ — 52 %. Кривые выживаемости представлены на рис. 1 и 2.

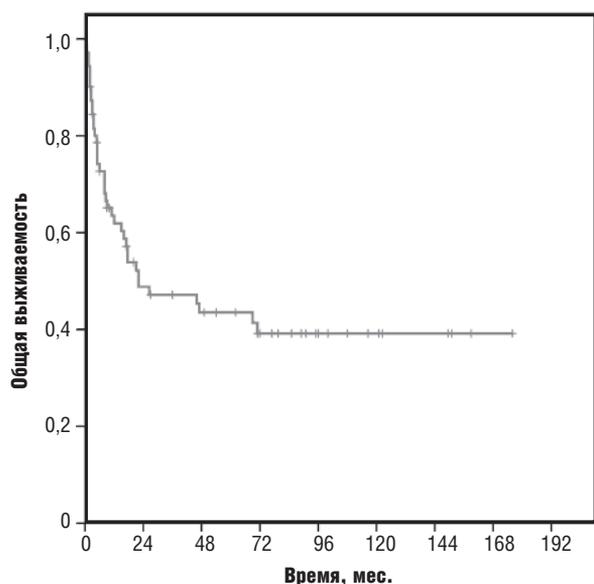
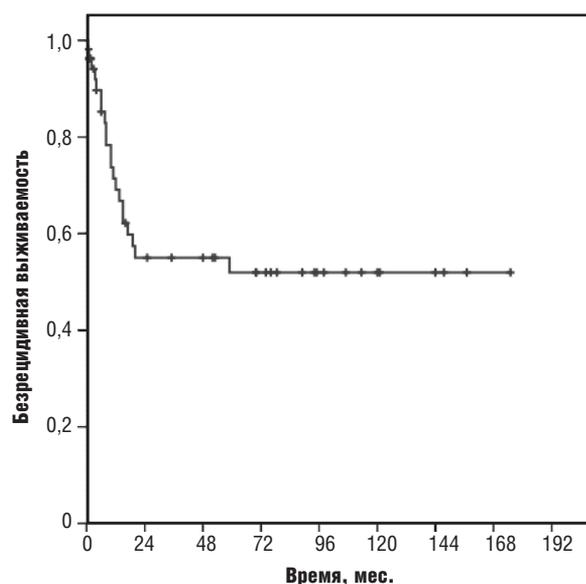
Из 55 больных с ПР программа в полном объеме выполнена только у 19. При этом 6 курсов противорецидивной терапии по схеме «1+5+5» получило 8 пациентов, 4 курса — 11. Число курсов определялось главным образом переносимостью терапии, общим состоянием пациента при

проведении поддерживающего (противорецидивного) этапа. После достижения ПР от лечения отказалось 3 пациента (1 — сразу после завершения этапа индукции, 2 — после интенсифицированной консолидации). Отклонение от дизайна протокола зафиксировано у 7 пациентов, что определялось наличием исходных неблагоприятных факторов прогноза (крайне неблагоприятный кариотип, ФАБ-вариант M0 или M6) либо достижением ремиссии только после 2-го курса индукции. Изменения программы заключались в увеличении количества курсов интенсифицированной консолидации до 3–4 (как правило, проводились 2 курса НАИ и 1–2 курса HiDAC) с планированием в дальнейшем ТГСК уже в период 1-й ПР. Так, 2 больным ОМЛ M6 выполнена аутоТГСК, 3 пациентам — аллоТГСК.

Изменение программы, обусловленное токсическими, в т. ч. инфекционными, осложнениями, имело место у 11 (20 %) пациентов. При этом, как правило, проводился лишь 1 курс интенсифицированной консолидации по схеме НАИ или HiDAC, а 2-й курс консолидации — по схеме «3+7» и далее 4 курса противорецидивной терапии без этопозида.

Ко времени статистической обработки данных под наблюдением оставалось 32 (45,1 %) пациента. Срок наблюдения за 18 больными превышает 5 лет. Остальные 39 больных умерли в разный срок наблюдения. В структуре летальности преобладали случаи с резистентными рецидивами ($n = 19$), а также с первично-резистентным течением заболевания ($n = 9$). В период ПР умерло 8 пациентов, преимущественно из-за инфекционных осложнений, в ранний индукционный период — 3.

Высокодозная консолидация в полном или редуцированном объеме (с включением как минимум 1 курса) была проведена 47 больными. Осложнения после курсов консолидации в интенсифицированном режиме отмечались у большинства пациентов — у 39 (83 %) из 47 больных. В структуре осложнений фебрильная нейтропения зарегистрирована у 22 больных, пневмония — у 14 (из них пневмоцистная — у 3). Вероятный диагноз аспергиллеза легких установлен у 10 пациентов, развитие

**Рис. 1.** Общая выживаемость больных первичными острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет ($n = 71$)**Fig. 1.** Overall survival rate of patients younger than 60 with primary acute myeloid leukemias ($n = 71$)**Рис. 2.** Безрецидивная выживаемость больных первичными острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет ($n = 55$)**Fig. 2.** Relapse-free survival rate of patients younger than 60 with primary acute myeloid leukemias ($n = 55$)

сепсиса отмечено у 11 (в т. ч. 2 случая кандидемии), энтеропатии — у 4. Кроме того, у 1 больной была тяжелая нейротоксичность на фоне применения высоких доз цитарабина, повлекшая за собой развитие комы с летальным исходом. После высокодозной консолидации смертельные исходы зарегистрированы в 2 случаях. У 1 больной смерть наступила вследствие легочного кровотечения на фоне инвазивного аспергиллеза легких, у другой — из-за нейротоксичности высоких доз цитарабина.

В работе отдельно проведен анализ прогностического значения ряда клинико-лабораторных признаков. На непосредственную эффективность терапии в нашем исследовании оказывали влияние только особенности кариотипа ($p = 0,0001$). В группе благоприятного цитогенетического прогноза ($n = 10$) ПР достигнуты у 9 (90 %) больных, резистентное течение отмечено у 1 (10 %) пациента, ранняя летальность отсутствовала. Резистентное течение наблюдалось у пациента с $t(8;21)$. В группе промежуточного цитогенетического прогноза ($n = 42$) ПР констатированы у 38 (90,5 %) больных, резистентность — у 4 (9,5 %). В группе неблагоприятного цитогенетического прогноза ($n = 11$) ПР получены лишь у 4 (36,4 %) больных, резистентное течение наблюдалось у 7 (63,6 %). На показатели ОВ неблагоприятное влияние оказывали возраст старше 35 лет, особенности кариотипа, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 750 ЕД/л. Статистически значимыми при расчете показателей БРВ оказались особенности кариотипа и время достижения ПР — после 1 или 2 курсов индукционной терапии (рис. 3–7).

Лечение больных с первичной миелоидной саркомой

У 12 из 132 больных, включенных в настоящее исследование, опухоль была диагностирована как первичная МС (син.: экстремедуллярная миелоидная опухоль, миелосаркома, гранулоцитарная саркома, хлорома) и составила 9,1 %. Средний возраст пациентов с первичной

МС — 38 лет (диапазон 23–63 года). Среди них было 3 (25 %) мужчины, 9 (75 %) женщин. Локализация опухоли была разнообразной и детально представлена в табл. 2.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга выполнено у 3 пациентов. У 1 пациентки проведено цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) при отсутствии морфологических признаков его поражения. Выявлена инверсия хромосомы 16. Другим 2 больным с первичным отсутствием поражения костного мозга по данным исследования аспирата и трепанобиоптата стандартное цитогенетическое исследование было проведено уже на этапе обнаружения его лейкемической инфильтрации через 1 и 12 мес. от установления диагноза. Выявлены инверсия хромосомы 16 и нормальный кариотип.

Лечение больных с первичной МС проводилось по программам ОМЛ. Обязательным компонентом индукционного и противорецидивного этапов программной терапии была спинномозговая люмбальная пункция с интратекальным введением 3 препаратов (метотрексат, цитарабин и дексаметазон). Лучевая терапия на зоны поражения проведена 3 больным. Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК на постконсолидационном этапе выполнена 2 больным после НАИ, при этом 1 пациентке — в качестве консолидации второй ПР (см. табл. 2).

Медиана наблюдения за больными составила 71 мес. (диапазон 4–109 мес.). ПР были достигнуты у 10 из 12 больных, в большинстве случаев после 2 курсов индукционной терапии. Медианы ОВ и БРВ не достигнуты. Показатели 3-летней ОВ составили 81 %, 5-летней ОВ — 81 %, 3-летней БРВ — 75 %, 5-летней БРВ — 75 %. Рецидивы развились у 2 (20 %) больных.

На момент проведения анализа под наблюдением оставалось 9 (75 %) больных, 1 пациентка отказалась от лечения, 2 — умерли в ранний срок от установления

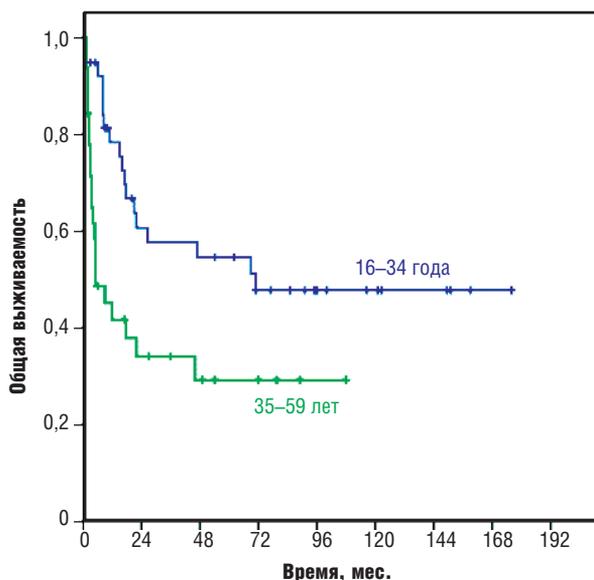


Рис. 3. Общая выживаемость больных первичными острыми миелоидными лейкозами разных возрастных групп (< 35 лет, $n = 39$ и ≥ 35 лет, $n = 32$; $p = 0,01$)

Fig. 3. Overall survival rate of patients with primary acute myeloid leukemias in different age groups (< 35 years, $n = 39$ and ≥ 35 years, $n = 32$; $p = 0.01$)

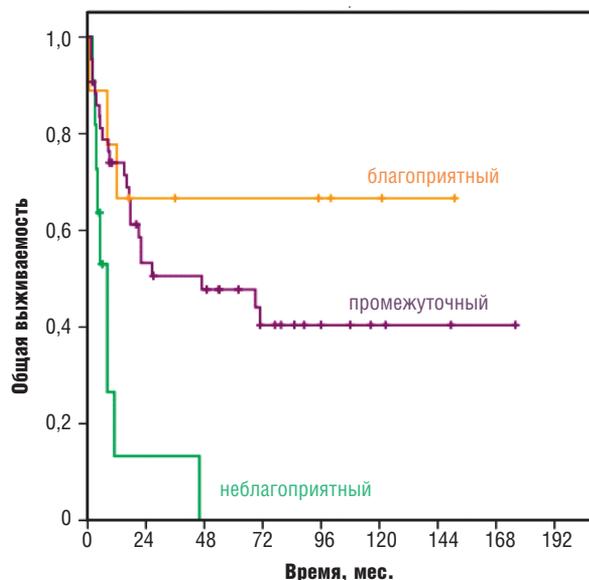


Рис. 4. Общая выживаемость больных первичными острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет в разных группах цитогенетического прогноза: благоприятного ($n = 10$), промежуточного ($n = 42$) и неблагоприятного ($n = 11$) ($p = 0,011$)

Fig. 4. Overall survival rate of patients younger than 60 with primary acute myeloid leukemias in different prognosis groups: favorable ($n = 10$), intermediate ($n = 42$), and unfavorable ($n = 11$) ($p = 0.011$)

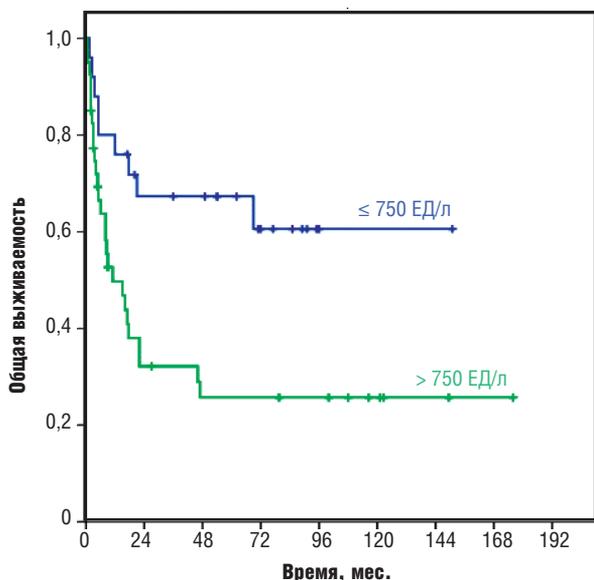


Рис. 5. Общая выживаемость больных первичными острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет в группах с различным уровнем ЛДГ (≤ 750 ЕД/л, $n = 25$ и > 750 ЕД/л, $n = 40$; $p = 0,006$)

Fig. 5. Overall survival rate of patients younger than 60 with primary acute myeloid leukemias in groups with different LDH levels (≤ 750 IU/l, $n = 25$ and > 750 IU/l, $n = 40$; $p = 0.006$)

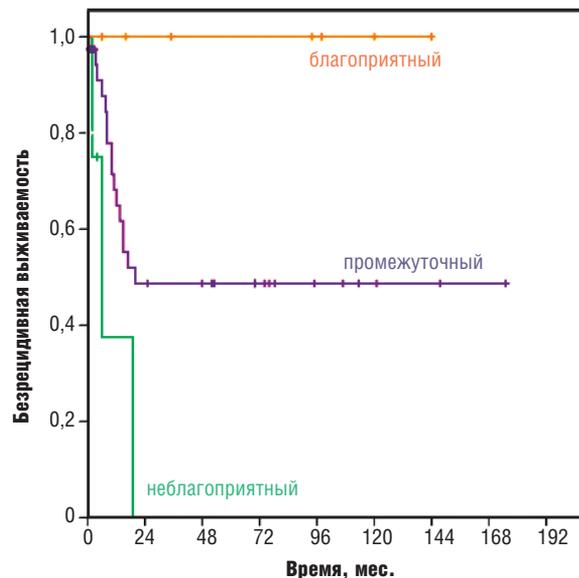


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных первичными острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет в разных группах цитогенетического прогноза: благоприятного ($n = 9$), промежуточного ($n = 38$) и неблагоприятного ($n = 4$) ($p = 0,024$)

Fig. 6. Relapse-free survival rate of patients younger than 60 with primary acute myeloid leukemias in different prognosis groups: favorable ($n = 9$), intermediate ($n = 38$), and unfavorable ($n = 4$) ($p = 0.024$)

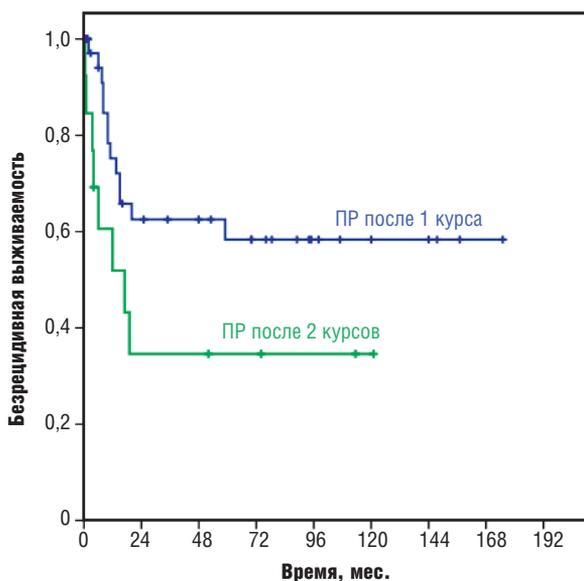


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость больных первичными острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет в группах с различным числом курсов индукции перед достижением полной ремиссии: 1 курс ($n = 41$), 2 курса ($n = 14$) ($p = 0,048$)

Fig. 7. Relapse-free survival rate of patients younger than 60 with primary acute myeloid leukemias who underwent different number of induction cycles to achieve complete remission: 1 cycle ($n = 41$), 2 cycles ($n = 14$) ($p = 0.048$)

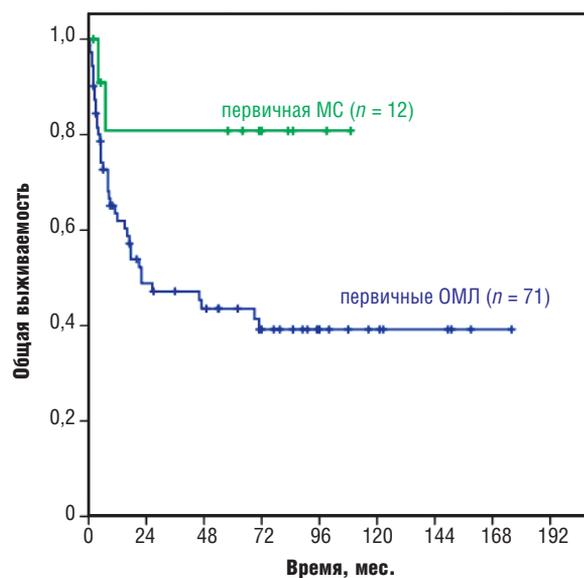


Рис. 8. Общая выживаемость больных с первичной миелоидной саркомой ($n = 12$) и первичными острыми миелоидными лейкозами ($n = 71$) ($p = 0,037$)

Fig. 8. Overall survival rate of patients with primary myeloid sarcoma ($n = 12$) and acute myeloid leukemias ($n = 71$) ($p = 0.037$)

диагноза на фоне резистентного течения заболевания. Программное лечение продолжается у 1 больной.

При анализе эффективности терапии сравнивали группы больных с первичной МС и первичными ОМЛ, получивших стандартную терапию (с включением интенсифицированной консолидации в режиме НAI). Статистически значимых отличий в показателях непосредственной эффективности лечения больных с первичными МС и

первичными ОМЛ не получено ($p = 0,73$). Кривые ОВ и БРВ в группах сравнения представлены на рис. 8 и 9.

Лечение больных старше 60 лет

В исследование включено 35 больных ОМЛ старше 60 лет. Средний возраст составил 69 лет (диапазон 60–82 года). В возрасте 60–65 лет было 12 пациентов, 66–69 лет — 8, старше 70 лет — 15.

Таблица 2. Характеристика и результаты лечения пациентов с первичной миелоидной саркомой (миелосаркомой)

Пациент			Локализация	Лечение			Длительность ремиссии, мес.	Продолжительность жизни, мес.
№	Пол	Возраст, лет		Индукция	Консолидация	Противо-рецидивное		
1	Ж	33	Кожа головы, влагалище, паховые лимфатические узлы	«3+7+7», 1 курс NAI, 1 курс	NAI, 1 курс «1+5», 2 курса	Лучевая терапия	67+	72+
2	Ж	26	Тонкая кишка, лимфатические узлы брыжейки	Оперативное лечение по поводу тонкокишечной непроходимости, затем «3+7+7», 2 курса	NAI, 1 курс АутоТГСК	—	92+	99+
3	Ж	61	Шейно-надключичные лимфатические узлы	«3+7+7», 1 курс	«2+5+5», 1 курс «1+5+5», 2 курса	Лучевая терапия	17	109+
4	М	35	Большеберцовая кость слева с мягкотканым компонентом, забрюшинные, подвздошные, бедренные лимфатические узлы	«3+7+7», 2 курса	NAI, 2 курса	«1+5+5», 2 курса Лучевая терапия	80+	83+
5	Ж	30	Правый яичник, матка, лимфатические узлы ворот печени, малого таза, забрюшинные лимфатические узлы*	«3+7+7», 1 курс	NAI, 2 курса	«1+5+5», 6 курсов	69,5+	71+
6	М	64	Мягкие ткани левой надключичной, подключичной, подмышечной, лопаточной областей и их регионарные лимфатические узлы, нейрорлейкоз, поражение костного мозга**	«3+7», 1 курс	NAI, 2 курса	«1+5+5», 6 курсов	84+	86+
7	Ж	38	Стенка влагалища, регионарные лимфатические узлы	«3+7+7», 1 курс NAI, 1 курс	NAI, 1 курс	«1+5+5», 4 курса	55+	58+
8	Ж	23	Мягкие ткани левой щеки, подвисочной и крыловидно-нёбных ямок, парафарингеального пространства	«3+7+7», 2 курса	NAI, 1 курс Отказ от лечения	—	4+	5+
9	Ж	29	Мягкие ткани бедер, левого локтевого сгиба, шейно-надключичные лимфатические узлы	«3+7», 1 курс При рецидиве: NAI, 1 курс	«3+7», 2 курса При рецидиве: NAI, 1 курс, ВДХТ с аутоТГСК	«1+5», 5 курсов —	42	64+
10	М	32	Средостение, перикард, плевра	«3+5+5», 1 курс	—	—	—	3
11	Ж	38	Периферические, внутрибрюшные, забрюшинные лимфатические узлы, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, почки, селезенка, костный мозг***	«3+5+5», 1 курс HiDAC, 1 курс	NAI, 1 курс	Продолжает лечение	3+	4+
12	Ж	54	Альвеолярный отросток верхней челюсти	«3+7+7», 1 курс NAI, 1 курс	—	—	—	7

ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

* inv(16).

** M4, нормальный кариотип.

*** M4, inv(16).

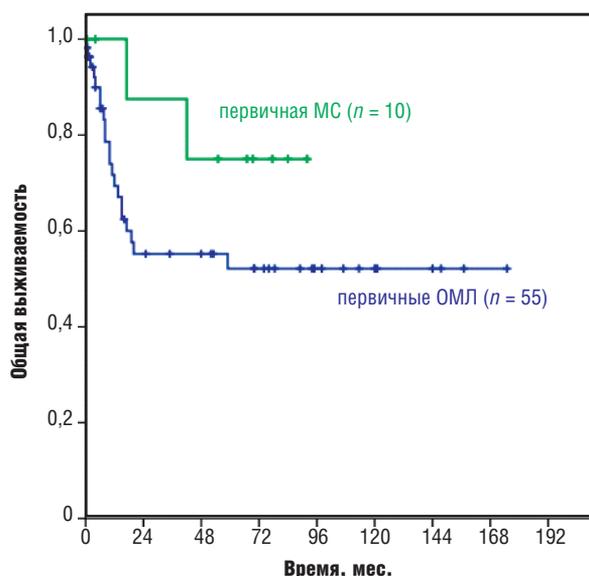


Рис. 9. Безрецидивная выживаемость больных с первичной миелоидной саркомой ($n = 10$) и первичными острыми миелоидными лейкозами ($n = 55$) ($p = 0,192$)

Fig. 9. Relapse-free survival rate of patients with primary myeloid sarcoma ($n = 10$) and acute myeloid leukemias ($n = 55$) ($p = 0.192$)

У 23 больных был диагностирован первичный ОМЛ, у 7 — ОМЛ, трансформировавшийся из МДС, у 5 — вторичные ОМЛ. Цитогенетическое исследование выполнено у 30 (85,7 %) из 35 пациентов. Хромосомный анализ оказался неинформативным вследствие отсутствия митозов у 4 пациентов. Цитогенетические аномалии неблагоприятного прогноза диагностированы у 6 (20 %) больных, аномалии кариотипа промежуточного прогноза — у 20 (66,7 %). Пациентов с благоприятным прогнозом не было. Частота ФАБ-вариантов представлена в табл. 3.

Таблица 3. Распределение больных острыми миелоидными лейкозами старше 60 лет по ФАБ-вариантам

ФАБ-вариант	Число больных
M0	6
M1	6
M2	7
M4	11
M5	2
M6	2
M7	1
Всего	35

Вариант лечения больных старших возрастных групп определялся главным образом возрастом и общим состоянием ко времени установления диагноза. Из общей группы больных старше 60 лет 2 пациентам в связи с крайне тяжелым общим состоянием осуществлялось только симптоматическое лечение, поэтому они были исключены из анализа. Таким образом, программное лечение ОМЛ проводилось 33 из 35 больных.

1. Стандартная по интенсивности индукция с этапами интенсифицированной консолидации ($n = 13$). Индукция ремиссии проводилась по схеме «3+7» либо «3+5» с использованием стандартных доз цитостатических препаратов:

- даунорубин — 45 мг/м² в/в капельно в 1–3-й день; или
- идарубин — 10 мг/м² в/в капельно в 1–3-й день; или
- митоксантрон — 10 мг/м² в/в капельно в 1–3-й день;
- цитарабин — 100 мг/м² в/в капельно каждые 12 ч в 1–7-й или 1–5-й день.

Консолидация ремиссии проводилась по схеме **НАI** либо **НАМ**:

- цитарабин — 1 г/м² каждые 12 ч в/в капельно в 1, 3 и 5-й дни (всего 6 инфузий);
- идарубин — 10 мг/м² в/в капельно во 2-й и 4-й дни; или
- митоксантрон — 10 мг/м² в/в капельно во 2-й и 4-й дни;

и/или **HiDAC**:

- цитарабин — 1 г/м² каждые 12 ч в/в капельно в 1–4-й день.

В зависимости от переносимости лечения проводили 2 курса НАI или 1 курс НАI в комбинации с 2 курсами HiDAC. Противорецидивная терапия включала 4 курса по схеме «1+5»:

- идарубин — 12 мг/м² в/в капельно в 1-й день;
- цитарабин — 100 мг/м² в/в капельно каждые 12 ч в 1–5-й день.

2. Индукция в стандартном дозовом режиме, 2 курса аналогичной по интенсивности консолидации и 2 года не-

прерывной противорецидивной терапии по схеме «1+5» ($n = 8$).

3. Сниженный дозовый режим цитостатических препаратов ($n = 4$): индукция по схеме «2+5» или «3+5»:

- идарубин — 5–6 мг/м² в/в капельно в 1–2-й или 1, 2 и 3-й дни;
- цитарабин — 30–50 мг/м² в/в капельно каждые 12 ч в 1–5-й день.

Консолидация ремиссии и последующая противорецидивная терапия проводились, как правило, по схеме «2+5» или «1+4» в дозовом режиме, аналогичном этапу индукции.

4. Монотерапия малыми дозами цитарабина по 10 мг/м² п/к каждые 12 ч в течение 10–21 дня ($n = 5$). Эпигенетическая терапия ($n = 3$) азациитидином 75 мг/м² п/к в 1–7-й день или децитабином 20 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день.

В возрасте старше 60 лет ПР удалось достичь у 13 (39,3 %) из 33 больных. Резистентное течение констатировано у 14 (42,4 %). На раннем индукционном этапе умерло 6 (18,2 %) пациентов. Исключены из анализа 2 больных, которым не удалось из-за крайне тяжелого общего состояния провести противоопухолевую терапию.

Из 33 пациентов старших возрастных групп стандартная программа терапии с этапом интенсифицированной консолидации была инициирована только у 13 (39,3 %) человек в возрасте 60–65 лет. При анализе непосредственной эффективности этой программы ПР были достигнуты у 8 (61,5 %) из 13 больных. Резистентное течение отмечено у 3 (23,1 %), а смерть в индукции наступила у 2 (15,4 %) пациентов. При отсутствии эффекта после 1-го курса индукции назначали НАМ или НАI. Интенсифицированную консолидацию ремиссии удалось провести всем пациентам. Вариант консолидационной терапии определялся ее переносимостью. Предусмотренные протоколом 2 курса НАI получило только 2 пациента. При развитии тяжелых инфекционных осложнений после 1-го курса НАI в дальнейшем проводили 1 ($n = 2$) или 2 ($n = 4$) курса HiDAC. В период миелосупрессии после 1-го курса консолидации умер 1 пациент. Рецидивы диагностированы у 2 больных. Медиана ОВ составила 13 мес., медиана БРВ — 12,5 мес. (табл. 4).

Таблица 4. Результаты лечения больных острыми миелоидными лейкозами старше 60 лет ($n = 33$)

Показатель	Программы со стандартным дозовым режимом		Программы пониженной интенсивности		
	Интенсифицированная консолидация	Стандартная консолидация	«2+5»/«3+5»	Малые дозы цитарабина	Эпигенетическая терапия
Число больных	13	8	4	5	3
Средний (диапазон) возраст, лет	62,3 (60–65)	68,3 (65–71)	70,9 (65–79)	73,5 (71–78)	74,7 (67–82)
Неблагоприятный кариотип	0	3/7	1/3	1/1	2/3
Промежуточный кариотип	10/10	4/7	2/3	0	1/3
Благоприятный кариотип	0	0	0	0	0
Вторичные ОМЛ и ОМЛ из МДС	2/1	0/1	1/1	0/1	0/3
Полные ремиссии	8 (61,5 %)	2 (25 %)	1 (25 %)	0	2 (75 %)
Резистентность	3 (23,1 %)	3 (37,5 %)	2 (50 %)	5 (100 %)	1 (25 %)
Ранняя летальность	2 (15,4 %)	3 (37,5 %)	1 (25 %)	0	0
Медиана ОВ, мес.	12,5	3	4	7	7,5
1-летняя ОВ, %	41	12	19	0	32
3-летняя ОВ, %	14	0	0	0	Не достигнута
Медиана БРВ, мес.	13	5,5	0	5	5
1-летняя БРВ, %	50	0	0	0	35
3-летняя БРВ, %	50	0	0	0	Не достигнута

Программа, включающая индукцию в стандартном дозовом режиме и стандартную по интенсивности консолидацию, проведена 8 больным, 5 из которых были в возрасте 65–68 лет, 3 — старше 70 лет. ПР достигнуты только у 2 больных, 3 умерли в ранний индукционный период, другие 3 оказались резистентными к проводимой терапии. При отсутствии эффекта после 1-го курса в качестве реиндукции ремиссии использовались малые дозы цитарабина, которые во всех этих случаях оказались неэффективными. Показатели выживаемости были крайне низкими (см. табл. 4).

В группе пациентов старше 70 лет проводилась терапия пониженной интенсивности. Применялись схемы «2+5» и «3+5» ($n = 4$), эпигенетическая терапия ($n = 3$) или лечение малыми дозами цитарабина ($n = 5$).

При использовании схемы «2+5» или «3+5» в сниженном дозовом режиме на индукционном этапе ПР были получены у 1 из 4 больных, резистентное течение отмечалось у 2, ранняя летальность — у 1. Ни один из 4 пациентов не дождал до 2-летнего периода наблюдения.

Эпигенетическая терапия проведена 3 пациентам в возрасте 67, 75 и 82 года соответственно. Число бластных клеток в костном мозге не превышало 30 %. У 2 больных диагностированы множественные хромосомные aberrации, у 1 — кариотип был нормальным. ПР достигнуты у 2 больных. При этом у 1 пациента ремиссия сохраняется 20+ мес. Этому больному проведены 4 курса децитабина и 4 курса консолидации ремиссии в режиме «1+5» (с идарубицином в дозе 12 мг/м²). У другой пациентки со сложным кариотипом, включая моносомию хромосомы 7, полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута уже после 1-го курса индукции азацитидином, цитогенетический ответ — после 2-го курса. Однако эффект оказался недолгим. После 4-го курса эпигенетической терапии у больной развился рецидив, она умерла при попытке индукции повторной ремиссии малыми дозами цитарабина.

Монотерапия малыми дозами цитарабина, как правило, использовалась при резистентности или ранних рецидивах. В качестве первой линии индукции ремиссии лечение малыми дозами цитарабина проведено 5 больным старше 70 лет. Цитогенетические аномалии неблагоприятного прогноза выявлены у 1 больного, кариотип других пациентов неизвестен. У всех больных отмечалось резистентное течение заболевания.

На момент статистической обработки данных медиана наблюдения в общей группе больных старше 60 лет ($n = 33$) составила 5 мес. (диапазон 0,5–85 мес.). Ремиссии сохраняются у 5 пациентов. Из них 4 больных моложе 65 лет получают интенсифицированную консолидацию повышенными дозами цитарабина (длительность ремиссий составляет 1,5+, 4+, 5+, 3+ мес. соответственно) и 1 больной завершил эпигенетическую терапию децитабином (4 курса на этапе индукции) с 4 курсами консолидации по схеме «1+5». Кривые ОВ в разных возрастных группах (< 60, 60–65 и > 65 лет) представлены на рис. 10.

Флударабин- или кладрибин-содержащие схемы в лечении резистентных форм и ранних рецидивов ОМЛ

Схемы, включающие флударабин или кладрибин, были использованы у 18 пациентов с крайне неблагоприятным течением заболевания. У 8 больных с первично-

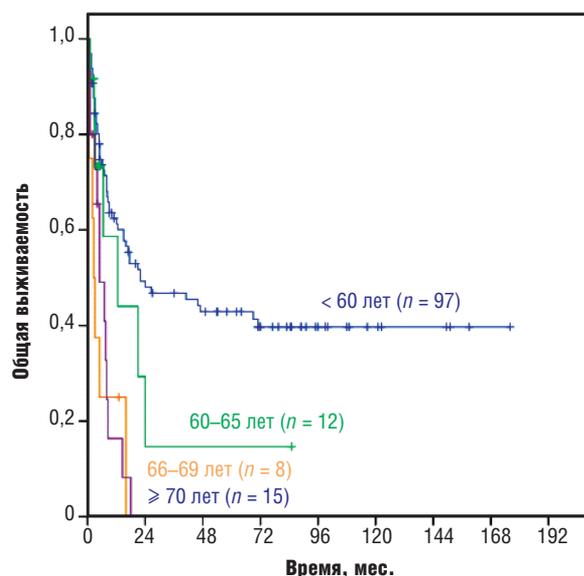


Рис. 10. Общая выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами в разных возрастных группах (< 60, 60–65, 66–69 и ≥70 лет; $p = 0,001$)

Fig. 10. Overall survival rate of patients with acute myeloid leukemias in different age groups (< 60, 60–65, 66–69 and ≥70 years; $p = 0.001$)

резистентным течением указанные режимы применялись в третьей линии индукции 1-й ремиссии (после схем «3+7+7» и НАМ), у 8 — при ранних рецидивах, развившихся на фоне программной терапии в индукции 2-й ремиссии, у 1 — с поздним рецидивом в индукции 3-й ремиссии и у 1 — при развитии раннего рецидива после неродственной аллоТГСК.

Среди особенностей кариотипа в дебюте заболевания транслокация t(8;21) выявлена у 1 (7,1 %) больного с первично-резистентным течением заболевания. Неблагоприятные хромосомные aberrации диагностированы у 5 (35,8 %) пациентов, в т. ч. сложный кариотип — у 2, аномалии длинного плеча хромосомы 3 — у 2, моносомия хромосомы 5 или 7 как единственная аномалия или в составе сложного кариотипа — у 5. Нормальный кариотип выявлен у 8 (57,1 %) пациентов, при этом в рецидиве у 3 из них были диагностированы изменения длинного плеча хромосомы 3 — 3(q21;q26).

Применялись следующие схемы терапии: FLAG-M ($n = 10$), FLAT ($n = 4$), CLAG-M ($n = 4$).

FLAG-M:

- флударабин — 30 мг/м² 1-часовая инфузия в 1–4-й день;
- цитарабин — 2 г/м² в/в инфузия в 1–4-й день;
- митоксантрон — 10 мг/м² в/в инфузия в 1–2-й или 1–3-й день;
- прайминг с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)¹.

FLAT:

- флударабин — 15 мг/м² в/в инфузия во 2–6-й день;

¹ Применение Г-КСФ до начала противоопухолевой терапии с целью повысить пролиферативную активность лейкозных клеток и, как следствие, для более эффективного воздействия химиопрепаратов на делящиеся клетки.

- топотекан — 1,25 мг/м² в/в непрерывная инфузия в 1–4-й день;
- цитарабин — 1 г/м² в/в инфузия каждые 12 ч во 2–6-й день.

CLAG-M:

- кладрибин — 5 мг/м² в/в инфузия в 1–5-й день;
- цитарабин — 2 г/м² в/в инфузия в 1–5-й день;
- митоксантрон — 10 мг/м² в/в инфузия в 1–3-й день;
- прайминг с использованием Г-КСФ¹.

ПР удалось достичь у 8 (44,4 %) из 18 больных (у 5 — при проведении схемы FLAG-M, у 2 — FLAT и у 1 — CLAG-M). Таким образом, эффект отмечен у 5 (41,7 %) из 12 пациентов, получавших FLAG-M, у 2 (50 %) из 4 — FLAT и у 1 (25 %) из 4 — CLAG-M.

Всем 5 больным с ПР после FLAG-M выполнена аллоТГСК (1 — родственная, 3 — неродственная, 1 — инфузии донорских лимфоцитов). Длительность ремиссии у этих 5 пациентов с ПР после FLAG-M и аллоТГСК варьировала от 4 до 8 мес. (4, 5, 7, 7,5 и 8 мес. соответственно). В течение 1-го года после аллоТГСК умерло 4 из 5 пациентов. К настоящему времени длительность ремиссии у 1 больной составляет 58 мес. Необходимо отметить, что ремиссия у этой пациентки была достигнута только после проведения схемы FLAG-M в качестве третьего метода индукционного лечения после неудачи использования «3+7+7» и НАМ. Длительность эффекта у 2 больных с ремиссией после схемы FLAT (1 — первично-резистентное течение и 1 — индукция 3-й ремиссии) составила 2 и 7 мес. соответственно. АллоТГСК этим пациентам выполнить не удалось. У больной с ПР после CLAG-M длительность ремиссии составила 0,5 мес. Пациентка умерла от сепсиса на этапе консолидации ремиссии.

На момент статистической обработки данных остается под наблюдением 1 больная, которой проведена аллоТГСК. Важно отметить, что смерть от токсичности самого курса высокодозной индукции отмечена лишь у 2 (11 %) больных. Все остальные пациенты умерли на фоне резистентного течения заболевания при проведении либо паллиативной, либо только сопроводительной терапии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТГСК была выполнена 19 больным: аутоТГСК — 4, аллоТГСК — 15 (родственная — 5, неродственная — 10).

АутоТГСК проведена 2 больным с первичной МС в период 1-й ($n = 1$) или 2-й ПР ($n = 1$), 3 больным ОМЛ (М6 — 2 и М4 — 1) в период 1-й ПР. Рецидив диагностирован у 1 больного ОМЛ М6 через 8 мес. после трансплантации. Ко времени обработки данных остаются под наблюдением 3 пациента (у всех сохраняются ПР). Медиана наблюдения в этой группе больных не достигнута.

АллоТГСК выполнена в 1-й ПР 5 больным. Причинами проведения послужили вторичный характер ОМЛ у 2 больных, достижение ПР только после 2-го курса индукции ремиссии у других 2 и случай семейного наследования ОМЛ с мутацией в гене *RUNX1* у 1 пациентки. Рецидив диагностирован у 1 больной вторичным ОМЛ через 6 мес. после аллоТГСК. Пациентка умерла на фоне резистентного течения заболевания. Остальные 4 пациента остаются под наблюдением в состоянии ремиссии (рис. 11).

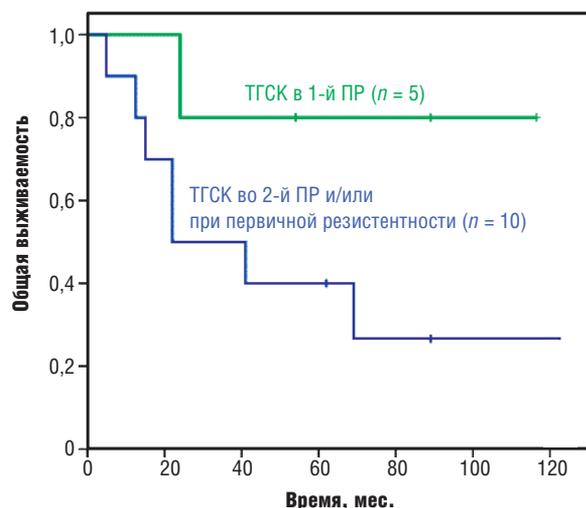


Рис. 11. Общая выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами с аллоТГСК в период 1-й и последующих полных ремиссий ($p = 0,048$)

Fig. 11. Overall survival rate of patients with acute myeloid leukemias who underwent alloSCT during the 1st and subsequent remissions ($p = 0.048$)

В период 2-й и последующих ПР или при получении ремиссии после 3 режимов индукционной терапии аллоТГСК выполнена у 10 пациентов. После аллоТГСК у 7 больных развились рецидивы в срок от 4 до 11 мес. В ранний посттрансплантационный период от токсических осложнений умер 1 пациент. Ко времени статистической обработки данных под наблюдением остаются 2 пациента, длительность ремиссий у которых составляет 56 и 84 мес. соответственно.

Продолжительность жизни больных, у которых аллоТГСК выполнена в 1-й ПР, оказалась статистически значимо больше по сравнению с группой пациентов с аллоТГСК во 2-й ПР или при достижении ПР после 3 индукционных режимов (см. рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Принципиальное улучшение результатов терапии острых лейкозов стало возможным благодаря разработке новых лечебных подходов, включая различные варианты интенсифицированной многокомпонентной химиотерапии, метода трансплантации костного мозга, а также применение новых таргетных противоопухолевых препаратов патогенетического действия. Следует подчеркнуть, что немаловажное значение имеет дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику новых принципов сопроводительного обеспечения — поддерживающей терапии.

Цитарабин является базисным препаратом в терапии ОМЛ на протяжении уже нескольких десятилетий. Стандартный режим предполагает использование его в дозе 100–200 мг/м² на протяжении 7–10 дней [26]. В 1975–1985 гг. были предприняты первые успешные попытки при рецидивах и резистентном течении заболевания, а также у больных с впервые выявленными ОМЛ эскалации дозы цитарабина до 3 г/м² [17, 27, 28]. В начале 1990-х годов в 3 крупных рандомизированных исследованиях были получены убедительные данные, свидетельствующие о преимуществах высокодозного ре-

жима введения цитарабина (2–3 г/м² каждые 3–6 дней) по сравнению со стандартными дозами по показателям БРВ и/или ОВ [18–20]. Результаты этих исследований в дальнейшем послужили основанием для широкого использования высоких доз цитарабина в лечении ОМЛ, в особенности у лиц молодого возраста, на этапах индукции и консолидации ремиссии. Наиболее отчетливо преимущество высокодозного режима использования цитарабина, по данным исследовательской группы CALGB, отмечалось у больных СBF-ОМЛ (ОМЛ, ассоциированный с нарушением функции СBF — гетеродимерного транскрипционного комплекса — Core Binding Factor) с цитогенетическими аномалиями благоприятного прогноза: $t(8;21)$ и $inv(16)/t(16;16)$ [18, 21]. С середины 1990-х годов и до настоящего времени высокие дозы цитарабина используются в рутинной клинической практике и включены в большинство международных рекомендации по лечению ОМЛ преимущественно у лиц молодого возраста [29–31].

Накопленный к началу 2000-х годов мировой опыт, а также анализ собственных результатов терапии ОМЛ в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» стали основанием для создания новой программы, которая была апробирована в отделении химиотерапии гемобластозов в 2003 г. Принципиальными моментами в ней стали проведение унифицированного лечения всех больных вне зависимости от факторов риска, ранняя интенсификация этапа высокодозной консолидации за счет эскалации дозы цитарабина и укорочение этапа противорецидивной терапии до 6 курсов. За основу был выбран режим введения цитарабина, предложенный исследовательской группой CALGB. Препарат использовался в дозе 3 г/м² каждые 12 ч в течение 3 дней [17, 18].

Настоящее исследование не было рандомизированным и носит ретроспективный характер. В работе был проведен отдельный анализ эффективности терапии в группе больных первичными ОМЛ моложе 60 лет, у больных МС и пациентов старших возрастных групп (> 60 лет). Показатели непосредственной эффективности и выживаемости у пациентов моложе 60 лет продемонстрировали наиболее высокие результаты среди всех программ, использовавшихся в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» и оказались сопоставимыми с мировыми и национальными данными [4–7]. Так, ПР были достигнуты у 77,5 % больных, при этом у 74,5 % уже после 1-го курса индукционной терапии, резистентное течение отмечено у 18,3 % больных, показатель ранней летальности составил 4,2 %. Показатели выживаемости: 3-летняя ОВ — 47 %, 5-летняя ОВ — 43 %, 3-летняя БРВ — 55 %, 5-летняя БРВ — 52 %. При ранее проводимой в отделении дифференцированной программе терапии, в основу которой был положен принцип избирательной интенсификации путем добавления этопозида в группе неблагоприятного прогноза (выделяемой с учетом иммуноморфологического профиля заболевания), использования идарубина на всех этапах лечения и длительной (в течение 2 лет) поддерживающей терапии, показатели 3-летней БРВ и ОВ составили 33 и 26 % соответственно [16].

Таким образом, интенсификация консолидации путем эскалации дозы цитарабина с укорочением периода противорецидивной терапии до 4–6 курсов позволила улучшить результаты лечения больных ОМЛ моложе 60 лет.

Кроме того, впервые в истории отделения появилась немалая когорта больных ($n = 18$) с продолжительностью ремиссий более 5 лет [16, 32].

В настоящем исследовании был проведен анализ прогностического значения ряда клинико-лабораторных признаков. Так, на показатели ОВ неблагоприятное влияние оказывали возраст старше 35 лет ($p = 0,01$), особенности кариотипа ($p = 0,011$), уровень ЛДГ > 750 ЕД/л ($p = 0,006$). Статистически значимыми для показателей БРВ были особенности кариотипа ($p = 0,024$) и число курсов индукционной терапии, необходимое для достижения ПР ($p = 0,048$). На непосредственную эффективность терапии в нашем исследовании оказывали влияние только особенности кариотипа ($p = 0,0001$).

Наиболее высокими результаты терапии оказались в группе больных СBF-ОМЛ. В этой группе частота ПР составила 90 %. Резистентное течение отмечалось у 1 больного с $t(8;21)$. За длительный период наблюдения не было диагностировано ни одного случая рецидива. Показатель 5-летней ОВ составил 67 %. Одним из возможных объяснений резистентного течения заболевания у больного с $t(8;21)$ могут быть мутации в гене *c-kit*. Однако исследование молекулярного профиля у этого пациента не проводилось. К настоящему времени в литературе имеется целый ряд сообщений о неблагоприятной прогностической роли мутаций в гене *c-kit* при СBF-ОМЛ. При этих вариантах ОМЛ возможно использование мультикиназного ингибитора дазатиниба, что в настоящее время является предметом активного изучения [33, 34].

Основной проблемой продолжает оставаться оптимизация лечения пациентов из группы неблагоприятного цитогенетического риска. Непосредственная эффективность терапии в этой группе оказалась низкой. В нашем исследовании ПР удалось достичь лишь у 36,4 % больных, резистентное течение наблюдалось у 63,6 %. Кроме того, эскалация доз цитарабина на консолидационном этапе не улучшает показатели выживаемости: 3-летняя ОВ составила 17 %. В течение 24 мес. у всех больных развились рецидивы.

Прогностическая значимость достижения ПР после 1-го курса терапии была показана в ряде исследований. Так, в крупном исследовании MRC AML 10 выживаемость проанализирована у 1711 пациентов. В группе с ремиссией после 1-го курса 5-летняя ОВ составила 51 %, а в группе с ремиссией, достигнутой после 2-го курса, — 42 % ($p < 0,0001$) [25]. В нашем исследовании различия в показателях 5-летней БРВ в зависимости от достижения ПР после 1-го курса также оказались статистически значимыми и составили 62 и 36 % соответственно ($p = 0,048$). Аналогичные данные были получены в исследовании ОМЛ-01.10, предпринятом российской группой по изучению острых лейкозов. Показатели 3-летней БРВ были статистически значимо ниже в группе пациентов, у которых не удалось достичь ПР после 1-го курса индукции (33,9 vs 60 %) [4].

При изучении экспрессии некоторых иммунологических маркеров (CD34, CD7, HLA-DR, коэкспрессия лимфоидных антигенов) нами не было выявлено их достоверного влияния на прогноз. Вместе с тем в современных исследованиях прогностическая значимость особенностей иммунологического профиля заболевания продолжает оставаться предметом изучения. Так, по

данным исследователей из Германии, представленным на ASH-2014, выявлено статистически значимое ухудшение результатов терапии при «ранних» вариантах ОМЛ с экспрессией TdT, CD34, CD117. Неблагоприятная роль такого иммунологического профиля была особенно очевидной в группе промежуточного цитогенетического риска, выделенной в соответствии критериями ELN [35]. Помимо этого при ОМЛ продолжает изучаться роль минимальной остаточной болезни для прогноза заболевания и выбора терапии.

В нашем исследовании изменение программы, обусловленное развитием токсических, а также инфекционных осложнений, имело место у 20 % пациентов. При проведении интенсифицированной консолидации гематологическая токсичность IV степени отмечалась у всех больных, а негематологические осложнения, главным образом инфекционные, — у 83 % больных. Кроме того, у 1 пациентки мы наблюдали тяжелую нейротоксичность на фоне применения высоких доз цитарабина, повлекшую за собой развитие комы и смерть. По данным литературы, результаты большинства исследований свидетельствуют о высокой гематологической и негематологической токсичности эскалированных доз цитарабина, что увеличивает риск летальности и нивелирует преимущества по показателям ОВ [19, 20, 36–39]. В последние годы широко обсуждается вопрос о целесообразности эскалации дозы цитарабина до 2–3 г/м². Так, В. Lowenberg в обзорной статье о роли высоких доз цитарабина в лечении ОМЛ, ссылаясь на результаты последних исследований объединенной кооперативной группы HOVON/SAKK, а также германской группы SAL, указывает на то, что дозы цитарабина более 1 г/м² превышают плато максимального терапевтического эффекта и привносят лишь дополнительную токсичность [36, 37]. Авторы исследований делают акцент на важность проведения ТГСК уже в период 1-й ПР. Представляет интерес, что в цитируемых исследованиях при CBF-ОМЛ также не было получено достоверных преимуществ высоких доз цитарабина (2–3 г/м²) по сравнению с промежуточной дозой 1 г/м² [37, 38].

В исследовании ОМЛ-01.10, предпринятом российской группой по изучению острых лейкозов, использование 2 курсов цитарабина в дозе 1 г/м² (6 введений) в рамках интенсифицированной консолидации с последующим проведением 6 курсов противорецидивной терапии позволило получить высокие показатели 3-летней ОВ и БРВ — 64,6 и 62 % соответственно [4]. Вместе с тем помимо эскалированных доз цитарабина в данном исследовании была использована оптимальная доза даунорубина (60 мг/м²) на этапе индукции ремиссии. Значительной доле больных выполнена ТГСК уже в 1-й ПР, особенно в случаях отсутствия ремиссии после 1 курса индукционной терапии, что также могло сыграть немаловажную роль в улучшении результатов лечения. Таким образом, вопрос оптимальной дозы цитарабина, количество курсов, методика введения препарата (в первую очередь, длительность инфузии, влияющая на фармакокинетику), а также целесообразность комбинирования цитарабина с другими цитостатиками (антрациклиновыми антибиотиками) как в общей группе больных ОМЛ, так и в отдельных группах цитогенетического риска в настоящее время продолжают оставаться предметом изучения.

Важной и одной из нерешенных проблем считается лечение пациентов старших возрастных групп. За по-

следние несколько десятилетий принципиальных изменений в прогнозе у этой категории больных не достигнуто. Хорошо известно, что совокупность факторов, связанных с отягощенным соматическим статусом пациента, а также с биологией острого лейкоза, зачастую делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным. В то же время важно подчеркнуть, что пожилой возраст как таковой не должен становиться единственным фактором, определяющим выбор лечебной тактики у лиц старших возрастных групп, и тем более причиной отказа от проведения стандартной индукционной химиотерапии. В ряде исследований показано, что стандартная индукционная химиотерапия позволяет обеспечить лучшее качество и продолжительность жизни по сравнению с проведением только сопроводительной терапии [40, 41]. Согласно рекомендациям NCCN (2014), стандартная схема «3+7» (даунорубин 45–90 мг/м² в 1–3-й день, или идарубин 12 мг/м² в 1–3-й день, или митоксантрон 12 мг/м² в 1–3-й день) должна рассматриваться как приоритетный лечебный подход при индукции ремиссии у пациентов старших возрастных групп без тяжелой сопутствующей патологии и неблагоприятных цитогенетических изменений. При консолидации ремиссии в этой группе пациентов в качестве одного из возможных лечебных подходов предлагается проводить 1–2 курса HiDAC с дозой цитарабина 1–1,5 г/м², 4–6 введений [30, 31].

В нашем исследовании стандартная программа терапии с этапом интенсифицированной консолидации была проведена 92 % больных в возрасте 60–65 лет. Среди всех пациентов старших возрастных групп доля этих больных составила 41 %. Показатели эффективности терапии оказались обнадеживающими: ПР были достигнуты у 61,5 % больных, резистентное течение отмечено в 23,1 % случаев. Вместе с тем показатель ранней летальности составил 15,4 % по сравнению с 4,2 % у пациентов моложе 60 лет. В целом интенсифицированную консолидацию ремиссии удалось провести всем пациентам до 65 лет. Однако токсичность схемы HAI была высокой, лишь у 2 больных удалось выполнить оба курса консолидации в соответствии с дизайном исследования. У всех пациентов отмечались тяжелые инфекционные осложнения. По нашим данным, схема HiDAC характеризовалась меньшей токсичностью и лучшей переносимостью по сравнению с HAI. Несмотря на высокие показатели 3-летней БРВ, которые составили 50 %, 3-летняя ОВ оказалась низкой — 14 %. Однако эти данные предварительные, т. к. 4 пациента, получающие интенсифицированную консолидацию в настоящее время, находятся на ранних сроках наблюдения (от 2,5 до 5 мес.) и при более длительном периоде наблюдения, по всей видимости, можно ожидать улучшение показателя долгосрочной ОВ этих больных.

Результаты лечения больных старше 65 лет остаются крайне неудовлетворительными. По данным многих клинических исследований, летальность от осложнений терапии варьирует от 10 до 30 % [42–44]. В нашем исследовании в группе из 8 пациентов старше 65 лет использование стандартной по интенсивности индукционной терапии продемонстрировало крайне неудовлетворительные результаты. ПР достигнуты лишь у 2 (25 %) больных, 3 (37,5 %) пациента умерли в ранний индукционный период, еще 3 оказались резистентными к проводимой терапии. Ни один из этих 8 пациентов не пережил 2-летний рубеж.

При невозможности проведения стандартной химиотерапии используются цитостатики в низких дозах. Моделью такой низкодозной терапии на протяжении последних нескольких десятилетий остается монотерапия цитарабином в малых дозах, которая позволяет получить ремиссии у 18 % пациентов и улучшить отдаленную выживаемость по сравнению с гидроксимочевинной или только сопроводительной терапией [45]. Вместе с тем нельзя забывать о том, что монотерапия цитарабином в малых дозах практически неэффективна у пациентов с прогностически неблагоприятными хромосомными аномалиями.

В нашем исследовании результаты терапии сниженной интенсивности оказались крайне неудовлетворительными по причинам резистентности и ранней летальности. Так, монотерапия малыми дозами цитарабина проведена у 5 больных старше 70 лет. У всех пациентов отмечалось резистентное течение заболевания. При использовании схем «2+5» и «3+5» в сниженном дозовом режиме (идарубин 5–6 мг/м² в 1–2-й или 1–3-й день, цитарабин 30–50 мг/м² каждые 12 ч в 1–5-й день) на индукционном этапе ПР были получены лишь у 1 (25 %) из 4 больных, резистентное течение отмечалось у 2 (31,2 %) больных, ранняя летальность составила 43,8 %.

Наиболее приемлемый спектр токсичности отмечался при использовании эпигенетической терапии. Этот метод был применен у 3 пациентов в возрасте 67, 75 и 82 года соответственно с числом бластных клеток в костном мозге менее 30 %. У 2 больных были диагностированы множественные хромосомные аберрации. ПР достигнуты у 2 больных, у одного из них ремиссия сохраняется 20+ мес. Несмотря на преклонный возраст 2 пациентов и наличие сопутствующей патологии, терапия азациитидином характеризовалась относительно низкой токсичностью.

Таким образом, несмотря на неудовлетворительные результаты лечения больных ОМЛ пожилого возраста в целом, ряд пациентов имеет шанс на ПР при стандартной химиотерапии. В связи с этим задача специалистов заключается в своевременном выделении этой категории больных. В нашем исследовании результаты долгосрочной выживаемости пациентов старше 60 лет оказались неудовлетворительными (см. рис. 10). Так, показатели 5-летней выживаемости у пациентов моложе 60 лет составили 42 %, у больных 60–65 лет — 17 %. Ни один из пациентов старше 65 лет не дожил до 2-летнего периода наблюдения. Из имеющегося арсенала противоопухолевых средств наиболее обнадеживающими у пожилых пациентов, в особенности старше 70 лет, представляются гипометилирующие агенты, которые, по данным нашего исследования, ассоциировались с низкой летальностью.

Прогноз у больных с ранними рецидивами и резистентным течением заболевания остается крайне неблагоприятным. Проведенный анализ продемонстрировал высокую непосредственную эффективность флударабин-содержащих режимов, которые позволяют получить ремиссии у 45 % больных. Однако отдаленные результаты терапии в этой группе пациентов остаются неудовлетворительными даже при проведении аллоТГСК. Изучение молекулярно-генетического профиля заболевания с проведением патогенетической терапии (например, сорафенибом при обнаружении мутаций гена *FLT3*), использование новых цитостатиче-

ских препаратов, более широкое участие в кинических исследованиях, возможно, позволят улучшить прогноз в этой категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, цитарабин-антрациклиновая программа терапии с этапом интенсифицированной консолидации с эскалированной дозой цитарабина продемонстрировала высокие показатели выживаемости у пациентов с первичными ОМЛ моложе 60 лет, особенно в группе благоприятного цитогенетического прогноза. Перспективным направлением снижения токсичности терапии и улучшения показателей выживаемости признается деэскалация дозы цитарабина на этапе консолидации ремиссии до 1 г/м². Проведение риск-адаптированной терапии, включая метод ТГСК уже в период 1-й ПР с учетом молекулярного и цитогенетического профиля заболевания, является приоритетным направлением оптимизации лечебных программ при ОМЛ. Лечение больных из группы неблагоприятного цитогенетического прогноза, а также пациентов старше 60 лет остается нерешенной проблемой.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Османов является главным редактором журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» и не участвовал в рецензировании рукописи. Е.В. Домрачева, В.Б. Ларионова, Н.Н. Тупицын и М.А. Френкель являются членами редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» и не участвовали в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: О.Ю. Баранова, А.С. Антипова.

Сбор и обработка данных: О.Ю. Баранова, А.С. Антипова, О.Д. Захаров, Н.А. Фалалеева, А.Д. Ширин, Г.Р. Аракелян, Н.Н. Тупицын, М.А. Френкель, Н.А. Купрышина, Т.Н. Обухова, Е.В. Домрачева, В.Б. Ларионова, Е.В. Огородникова.

Предоставление материалов исследования: О.Ю. Баранова, А.С. Антипова, Н.Н. Тупицын, М.А. Френкель, Н.А. Купрышина, Т.Н. Обухова, Е.В. Домрачева.

Анализ и интерпретация данных: О.Ю. Баранова, А.С. Антипова.

Подготовка рукописи: О.Ю. Баранова, А.Д. Ширин, Г.И. Калетин.

Окончательное одобрение рукописи: Е.А. Османов.

Административная поддержка: Е.А. Османов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Henderson E. Acute myelogenous leukemia. In: Hematology, 3rd edition. McGraw-Hill Book Company, 1983: 239–53.

2. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962.
[Kassirskii I.A., Alekseev G.A. *Klinicheskaya gematologiya*. (Clinical hematology.) Moscow, Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoi literatury Publ., 1962.]
3. Bennet J., Catovsky D., Daniel M. et al. Proposals for the classification of the Acute Leukaemias. French-American-British (FAB) Co-operative Group. Br. J. Haematol. 1976; 33: 451–8.
4. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А. и др. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. Терапевтический архив. 2014; 86(7): 14–23.
[Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Klyasova G.A. et al. Treatment of patients with acute myeloid leukemias according to the protocol of Russian multi-center randomized trial AML-01.10: coordination center results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(7): 14–23. (In Russ.)]
5. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K. et al. A randomised comparison of daunorubicin 90mg/m² vs 60mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014. Oral and Poster Abstracts.
6. Cornelissen J.J., Versluis J., Passweg J.R. et al. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40–60 years. *Leukemia*. 2014; 27. doi: 10.1038/leu.2014.332.
7. Breems D.A., Lowenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin. Hematol.* 2007; 44(4): 259–66.
8. Byrd J.C., Dodge R.K., Carroll A. et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(12): 3767–75.
9. Schlenk R.F., Benner A., Krauter J. et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 2004; 15(18): 3741–50.
10. Marcucci G., Mrozek K., Ruppert A.S. et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(24): 5705–17.
11. Bennett J., Catovsky D., Daniel M. et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Group. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 620–5.
12. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9: 1783–6.
13. Brunning R.D., Matutes E., Borowitz V. et al. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. by E.S. Jaffe, N.L. Harris et al. Lyon: IARC Press, 2001: 106–7.
14. Borowitz M.J., Bene M.C., Harris N.L. et al. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo et al. Lyon: IARC Press, 2008: 150–5.
15. Маркина И.Г. Клиническое значение иммунофенотипирования острых нелимфобластных лейкозов: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
[Markina I.G. *Klinicheskoe znachenie immunofenotipirovaniya ostrykh nelimfoblastnykh leukozov*. (Clinical significance of immunophenotyping of acute non-lymphoblastic leukaemia.) PhD. Diss. (Med.) Moscow, 2000.]
16. Баранова О.Ю., Волкова М.А., Френкель М.А., Тулицын Н.Н., Андреева Л.Ю., Флейшман Е.В., Сокова О.И. Анализ результатов различных программ терапии острых нелимфобластных лейкозов М0-М2, М4-М7 ФАБ-вариантами (по данным Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина, РАМН). Гематология и трансфузиология. 2003; 2: 3–10.
[Baranova O.Yu., Volkova M.A., Frenkel' M.A., Tupitsyn N.N., Andreeva L.Yu., Fleishman E.V., Sokova O.I. Analysis of results of different therapy programs for acute non-lymphoblastic leukemias of M0-M2, M4-M7 FAB types (based on data of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003; 2: 3–10. (In Russ.)]
17. Herzig R.H., Lazarus H.M., Wolf S.N. et al. High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3(7): 992–7.
18. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(14): 896–903.
19. Bishop J.F., Matthews J.P., Young G.A. et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996; 87: 1710–7.
20. Weick J.K., Kopecky K.J., Appelbaum F.R. et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1996; 88(8): 2841–51.
21. Bloomfield C.D., Lawrence D., Byrd J.C. et al. Cancer Res. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. 1998; 58(18): 4173–9.
22. Bishop J.F., Lowenthal R.M., Joshua D. et al. Australian Leukemia Study Group: Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*. 1990; 75: 27–32.
23. Vogler W.R., Velez-Garcia E. et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10(7): 1103–11.
24. Arlin Z., Case D.C. Jr, Moore J. et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia*. 1990; 4(3): 177–83.
25. Wheatley K., Burnett A., Goldstone A. et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukemia derived from the MRC AML 10 trial. *Br. J. Haematol.* 1999; 107: 69–79.
26. Lowenberg B., Downing J.R., Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(14): 1051–62.
27. Wolff S.N., Marion J., Stein R.S. et al. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as consolidation therapy for acute nonlymphocytic leukemia in first remission: a pilot study. *Blood*. 1985; 65(6): 1407–11.
28. Phillips G.L., Reece D.E., Shepherd M.J. et al. High-dose cytarabine and daunorubicin induction and postremission chemotherapy for the treatment of acute myelogenous leukemia in adults. *Blood*. 1991; 77(7): 1429–35.
29. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации российских экспертов по лечению больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет. Терапевтический архив. 2014; 7: 4–13.
[Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanas'ev B.V. et al. Clinical recommendations by Russian experts for treatment of patients younger the 60 years with acute myeloid leukemias. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 7: 4–13. (In Russ.)]
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for AML Treatment Version 2. 2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/_guidelines.asp#aml
31. Dohner H., Estey E.H., Amadori S. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115: 453–74.
32. Калетин Г.И. Оценка некоторых новых схем терапии острых лейкозов взрослых: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
[Kaletin G.I. *Otsenka nekotorykh novykh skhem terapii ostrykh leukozov vzroslykh*. (Evaluation of some new treatment regimens for acute leukemias in adults.) PhD. Diss. (Med.) Moscow, 1994.]
33. Ustun C., Marcucci G. Emerging diagnostic and therapeutic approaches in core binding factor acute myeloid leukaemia. *Curr. Opin. Hematol.* 2015; 22(2): 85–91.
34. Marcucci G., Geyer S., Zhao W. et al. Adding KIT Inhibitor Dasatinib (DAS) to Chemotherapy Overcomes the Negative Impact of KIT Mutation/over-Expression in Core Binding Factor (CBF) Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from CALGB 10801 (Alliance). 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014. Oral and Poster Abstracts.
35. Flurcken A., Schneider T., Singh A. et al. Flow Cytometry-Based Maturity Score As a Novel Prognostic Parameter in AML. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014. Abstract 1006.
36. Lowenberg B. Sense and nonsense of High-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121(1): 26–8.
37. Lowenberg B., Pabst T., Vellenga E. et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1027–36.
38. Schaich M., Rolig C., Soucek S. et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(19): 2696–702.
39. Miyawaki S., Ohtake S., Fujisawa S. et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011; 117(8): 2366–72.
40. Juliusson G., Antunovic P., Derolf A. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009; 113(18): 4179–87.
41. Lopez A., de la Rubia J., Martin G. et al. Recent improvements in outcome for elderly patients with de novo acute myeloblastic leukemia. *Leuk. Res.* 2001; 25(8): 685–92.
42. Appelbaum F.R., Gundacker H., Head D.R. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; 107(9): 3481–5.
43. Kantarjian H., O'Brien S., Cortes J. et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006; 106(5): 1090.
44. Lowenberg B., Zittoun R., Kerkhofs H. et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7(9): 1268–74.
45. Burnett A.K., Milligan D., Prentice A.G. et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007; 109(6): 1114–24.