

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения РФ

На правах рукописи

Самородова
Ирина Анатольевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ У
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
д.м.н., профессор Б.В. Афанасьев

Санкт-Петербург – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение _____	3
Глава I. Обзор литературы _____	10
Глава II. Методы исследования и характеристика пациентов с острым миелоидным лейкозом _____	33
Глава III. Общий анализ результатов лечения всех пациентов, включенных в исследование _____	45
Глава IV. Эффективность химиотерапии острого миелоидного лейкоза в зависимости от интенсивности индукции и консолидации _____	60
• Эффективность индукции ремиссии острого миелоидного лейкоза	
• Эффективность химиотерапии консолидации острого миелоидного лейкоза	
• Эффективность поддерживающей терапии в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза	
Глава V. Эффективность аутологичной ТГСК в качестве консолидации острого миелоидного лейкоза в первой ремиссии _____	81
Глава VI. Сравнение эффективности химиотерапии и аутологичной трансплантации в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза (land-mark анализ) _____	93
Обсуждение полученных результатов _____	109
Выводы _____	116
Практические рекомендации _____	118
Список сокращений _____	119
Список литературы _____	120

Введение

Актуальность темы.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественное заболевание системы крови, при котором, вследствие врожденной или соматической мутации, развивается клональная экспансия одной из клеток-предшественников миелопоэза с неограниченной способностью к пролиферации, блоком дифференцировки и подавлением нормального кроветворения, что сопровождается развитием соответствующих клинических проявлений (анемия, геморрагические, инфекционными и др. осложнения).

Встречаемость ОМЛ у взрослых составляет до 3% от числа всех онкологических заболеваний и имеет тенденцию к возрастанию в зависимости от возраста – от 2-3 в возрасте от 20 до 40 лет до 13-15 случаев на 100 000 населения к 70-80 годам.

Значительные успехи в изучении патогенеза и факторов прогноза ОМЛ, внедрение новых препаратов привело к изменениям в частоте и продолжительности ремиссий при ОМЛ у взрослых, однако эти результаты не достигли желаемых результатов. Так, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов моложе 60 лет составляет не более 35-50%, а у пациентов старше 60 лет долгосрочная выживаемость не превышает 5-7% (Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., 2014, Dohner H. et al, 2015).

В настоящее время «золотым стандартом» терапии индукции ремиссии ОМЛ является схема химиотерапии «7+3» (цитарабин по 100 мг/м² 2 раза в сутки в 1-7 день, даунорубицин 45 мг/м² 1 раз в сутки в 1-3 день), что позволяет достигнуть ремиссию у 60-80% пациентов до 60 лет и у 40-60% пациентов старше 60 лет (Buchner T. et al, 2012; Dohner H. et al, 2010; Löwenberg B. et al, 2011). При проведении лечения ОМЛ на основе «классических» вариантов химиотерапии (ХТ) дальнейшими этапами являются – консолидация, поздняя интенсификация, поддерживающая терапия. При этом вероятность развития рецидива в течение первых лет с момента постановки диагноза в за-

висимости от возраста равна 40-80% (Beyar-Katz O, 2019; Cornelissen JJ, 2016; Dohner H. et al, 2017). В связи с этим при ОМЛ у взрослых переход на варианты консолидации с применением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на основе высокодозной ХТ с/без иммуноадаптивного компонента являются предметом анализа в течение последних лет.

В настоящее время основным методом сохранения долгосрочной ремиссии при ОМЛ у взрослых остаётся ТГСК от аллогенного донора (алло-ТГСК), сроки выполнения которой для пациентов, находящихся в первой полной ремиссии (1ПР), зависят от цитогенетических и молекулярно-биологических факторов прогноза рецидива заболевания (Dohner H. et al, 2017; Beyar-Katz O, 2019; Schlenk RF, 2013; Harada K, 2019; Saraceni F, 2016).

Благоприятная группа риска пациентов ОМЛ составляет 10—20%. Среди них $t(8;21)(q22;q22)$, $t(16;16)(p13.1;q22)$ или $inv(16)(p13.1q22)$, молекулярно-биологические мутации в генах NPM1, СЕВРА без тандемного удвоения FLT3 (Dohner H. et al, 2017; Савченко В.Г., 2014). Пятилетняя ОВ и БРВ у этой группы пациентов составляет 71% и 44%, соответственно, что не предполагает проведение алло-ТГСК в 1ПР ОМЛ (Beyar-Katz O, 2019, Pfirman et al., 2012).

Пациенты высокой группы риска составляют 30—40%, к ним относятся имеющие $t(6;9)(p23;q34)$, $t(6;11)(q27;q23)$, $t(11;19)(q23;p13.1)$, $t(v;11)(v;q23)$, $t(3;3)(q21;q26.2)$ или $inv(3)(q21q26.2)$, $-5/5q-$, -7 ; $del(17p)$, моносомный и комплексный кариотип, а также тандемное удвоение FLT3 и мутацию гена MLL. До 40—50% пациентов ОМЛ с нормальным кариотипом или другими цитогенетическими aberrациями, отсутствием молекулярно-биологических маркеров находятся в группе промежуточного прогноза (Dohner H, 2017, Harada K, 2019). Важным клиническим признаком неблагоприятного прогноза при ОМЛ является недостижение ремиссии после 1-ого курса индукции. Для этих пациентов показания к алло-ТГСК в 1ПР рассматриваются безусловно, имея неоспоримое преимущество по сравнению с ХТ как в 5-летней ОВ (67% против 46%), так и в 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) (65% против

30%), в первую очередь, за счет меньшей частоты рецидивов в группе алло-ТГСК (24% против 57%) (Афанасьев Б.В., Бондаренко С.Н., 2015).

Тем не менее, проведение алло-ТГСК имеет ряд ограничений – отсутствие донора с допустимой степенью совместимости по генам HLA-системы, высокая вероятность развития тяжелых осложнений (токсические, РТПХ, инфекции и др.), наличие сопутствующих заболеваний, возраст пациента. Ввиду этого, наряду с совершенствованием алло-ТГСК на основе новых режимов подготовки (кондиционирования), профилактики РТПХ, сопроводительной терапии, роль и место ТГСК от аутологичного донора (ауто-ТГСК) в лечении ОМЛ остаётся в зоне постоянного внимания, что особенно актуально в связи с появлением новых классов таргетных препаратов (McMahon SM, 2019; Lee C J, 2018; Rautenberg C, 2019).

Анализ рандомизированных и ретроспективных исследований показал возможность длительной БРВ после ауто-ТГСК у 50% пациентов с 1ПР ОМЛ, до 30% – во второй ремиссии ОМЛ. Сравнение ХТ и ауто-ТГСК выявило заметное снижение частоты рецидива и, следовательно, увеличение 5-летней БРВ – 40% и 58%, 50% и 39%, соответственно (Wang J. et al., Keating A. et al., 2013, Cornelissen J. et al., 2015). По данным различных исследовательских групп ауто-ТГСК, проведенная в 1ПР у пациентов группы низкого цитогенетического риска позволяет достичь БРВ равную 60%, что превышает результаты ХТ и алло-ТГСК у этой группы пациентов (Schlenk RF, 2013; Pflirman et al., 2012; Мелкова К.Н., 2016). По данным EORTC/GIMEMA AML-10 в группах низкого и промежуточного цитогенетического риска результаты ауто-ТГСК и родственной алло-ТГСК были сопоставимы: ОВ – 73,9% против 68,1%, БРВ – 65,7% против 62,1% в группе низкого риска, ОВ – 54,3% против 53,4%, БРВ – 48,5% против 45,2% в группе промежуточного цитогенетического риска (Suci S., 2003). По данным EBMT 2016 при ОМЛ для группы промежуточного риска в отсутствие HLA-идентичного сиблинга или неродственного донора в качестве альтернативы алло-ТГСК может рассматриваться ауто-ТГСК, результаты которой сравнимы с алло-ТГСК при совместимо-

сти 10/10 и значительно превосходят результаты аллогенной ТГСК при совместимости 9/10 (ОВ– 66%, 66% и 55%, соответственно) (EBMT, Saraceni F, 2016). Таким образом, вопрос о необходимости выполнения алло-ТГСК в первой ремиссии ОМЛ пациентам групп низкого и промежуточного цитогенетического риска в настоящее время остаётся открытым. У пациентов группы высокого цитогенетического риска проведение алло-ТГСК либо от идентичных сиблингов, либо от альтернативных доноров (неродственный, гаплоидентичный донор) превосходит в эффективности другие методы лечения (EBMT, Saraceni F, 2016;).

Преимуществом ауто-ТГСК является отсутствие многих серьезных осложнений, связанных с алло-ТГСК и, следовательно, более быстрый период реабилитации, лучшее качество жизни пациентов и меньшая летальность, не связанная с заболеванием. В дополнение к этому, несмотря на успешное применение алло-ТГСК при ОМЛ, внедрение таргетных препаратов, соотношение роли и места ХТ и ауто-ТГСК при лечении ОМЛ у взрослых, особенно, с учётом возраста, в настоящее время требуют дополнительных исследований.

Цель работы.

Изучить влияние факторов прогноза и степени интенсивности химиотерапии, включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, на долгосрочную выживаемость пациентов с ОМЛ, достигших первой ремиссии.

Задачи исследования.

1. Оценить частоту достижения ремиссии, ОВ и БРВ в зависимости от интенсивности химиотерапии индукции и факторов прогноза у пациентов с ОМЛ.
2. Определить оптимальные по эффективности (продолжительность ремиссии, ОВ, БРВ) режимы терапии консолидации в разных прогностических группах пациентов с ОМЛ.
3. Выявить значение поддерживающей терапии в сохранении первой ремиссии ОМЛ в зависимости от интенсивности индукции и консолидации.

4. Определить факторы прогноза при выполнении ауто-ТГСК у пациентов с ОМЛ в первой ремиссии.
5. Сравнить эффективность химиотерапии и ауто-ТГСК в качестве этапа терапии консолидации у пациентов с ОМЛ в первой ремиссии.

Научная новизна исследования.

Впервые проведен анализ эффективности терапии индукции и консолидации ОМЛ в первой ремиссии в зависимости как от факторов прогноза (возраст, исходный уровень лейкоцитов, цитогенетическая группа риска, достижение ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции), так и от интенсивности доз консолидации с построением модели прогнозирования ОВ. Определена целесообразность интенсификации терапии консолидации путем увеличения доз цитарабина выше 1500 мг/м²/сут и эффективность последующей поддерживающей терапии в лечении пациентов с ОМЛ. Проведен сравнительный land-mark анализ эффективности ауто-ТГСК и ХТ (сХТ и ВДХТ), в который включены пациенты, получившие только ХТ и дожившие в ремиссии заболевания до времени медианы выполнения ауто-ТГСК. Выявлены оптимальные показания и определены сроки выполнения ауто-ТГСК в качестве этапа консолидации у пациентов с ОМЛ.

Практическая значимость работы

В ходе исследования разработан эффективный подход к лечению пациентов с ОМЛ, состоящий из 2 курсов ХТ индукции, терапии консолидации с эскалацией доз цитарабина более 2000 мг/м²/сут и последующей поддерживающей терапией. Пациенты низкой группы цитогенетического риска, с уровнем лейкоцитов более 50,0 x 10⁹/л и недостижением ремиссии после 1 курса ХТ нуждаются в консолидации ремиссии с помощью ауто-ТГСК.

Основные положения, выносимые на защиту

В программной терапии ОМЛ показано проведение индукции, состоящей из 2 курсов ХТ, что увеличивает частоту достижения ремиссии и 5-летнюю ОВ.

При проведении терапии консолидации у пациентов группы промежуточного цитогенетического риска, при исходном уровне лейкоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и в случае достижения ремиссии после 1-ого курса терапии индукции целесообразна интенсификация за счет увеличения доз цитарабина (выше $2000 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$).

Проведение поддерживающей терапии после завершения курсов консолидации позволяет улучшить как 5-летнюю ОВ, так и 5-летнюю БРВ пациентов в первой ремиссии ОМЛ.

Применение ауто-ТГСК в качестве метода консолидации способно улучшить результаты ОВ и БРВ у пациентов группы низкого цитогенетического риска, а также у пациентов для достижения ремиссии у которых потребовалось проведение более 1 курса ХТ индукции, у пациентов с исходным уровнем лейкоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

Внедрение результатов работы.

Основные положения диссертации внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, а также в отделениях онкогематологии №2 и №3 СПбГБУЗ «Городской клинической больницы №31».

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Апробация работы.

Результаты выполненных исследований представлены на научно-практической конференции «Современный взгляд на возможности лечения "трудных" онкогематологических пациентов» (Санкт-Петербург, 2015), на «III Конгрессе гематологов России» (Москва, 2016), на «IV Конгрессе гематологов России» (Москва, 2018).

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, описывающих собственные исследования, обсуждения полученных результатов и выводов, списка литературы. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 14 таблицами, 71 рисунком. Библиографический указатель включает 97 литературных источников, из них 82 – зарубежных авторов.

Глава I.

Обзор литературы

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественное заболевание системы крови, при котором, вследствие врожденной или соматической мутации, развивается клональная экспансия одной из клеток-предшественников миелопоэза с неограниченной способностью к пролиферации, блоком дифференцировки и подавлением нормального кроветворения, что сопровождается развитием соответствующих клинических проявлений (анемия, геморрагические, инфекционными и др. осложнения).

ОМЛ составляет 3% от числа всех онкологических заболеваний. Заболеваемость – 4-5 человек на 100.000 населения в год. ОМЛ встречается несколько чаще у людей европеоидной расы в сравнении с негроидной расой, мужчины заболевают ОМЛ в 1,5 раза чаще, чем женщины. С возрастом заболеваемость ОМЛ увеличивается: у детей и подростков до 20 лет заболеваемость менее 1 случая на 100.000 населения, у людей 20-40 лет заболеваемость ОМЛ составляет 2-3 на 100.000 населения, а к 70-80 годам частота ОМЛ резко возрастает до 13-15 случаев на 100.000 населения (Löwenberg V. et al, 1999).

Наиболее полноценные данные по заболеваемости ОМЛ представлены в США посредством SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) – регистра, созданного и поддерживаемого Национальным институтом рака США. По данным Американского Ракового регистра в период с 2011 по 2015 гг. заболеваемость ОМЛ в США составила 4,3 случая на 100.000 населения; среди мужчин – 5,2, среди женщин – 3,6 на 100.000 населения (Noone A M et al, SEER Cancer Statistics Review). Данные Российского регистра представляются заниженными: в 2015 году зарегистрировано 1902 случая ОМЛ, заболеваемость среди всего населения составила 1,3 случай на 100.000 населения (Каприн А.Д. с соавт., 2017).

В настоящее время разрабатываются новые подходы к лечению ОМЛ у взрослых, что находит отражение в растущем уровне ОБ: в 1975-77 гг. 5-

летняя ОВ составляла 6,2%; в 1993-95 гг. – 16,2%; к 2007-15 гг. возросла до 27,8% в общей популяции. В разных возрастных группах (в зависимости от возможностей перенести интенсивные протоколы лечения) по данным Американского Ракового регистра 5-летняя ОВ составляет в возрасте до 45 лет – 58,4%, в возрасте 55-64 года – 12,9%, (в возрасте до 65 лет суммарно – 45,2%) старше 65 лет – 6,7% (Noone A M et al, SEER Cancer Statistics Review).

1.1. Основные направления терапии острого миелоидного лейкоза

В середине 60-х годов XX века для лечения ОМЛ был внедрен препарат цитозинарабинозид (цитарабин), по механизму действия относящийся к группе антиметаболитов, механизм действия – нарушение пиримидинового обмена, ингибирование ДНК-полимеразы, торможение синтеза ДНК, особенно в активно делящихся клетках (в частности, миелобластах).

С начала 70-х годов XX века к цитарабину добавлен даунорубицин, комбинация, которая значительно улучшила результаты лечения ОМЛ. В 70-80-е годы XX в. эмпирическим путем были выработаны оптимальные программы ХТ: «7 + 3» (цитарабин по 100 мг/м² 2 раза в сутки в 1-7 день, даунорубицин 45 мг/м² 1 раз в сутки в 1-3 день) и «TAD» (те же препараты + б-тиогуанин по 60 мг/м² 2 раза в день, 7 дней), которые позволяли достигнуть полной ремиссии у 60-65 % больных. В настоящее время эти схемы ХТ по-прежнему остаются «золотым стандартом» терапии индукции ОМЛ (Rai KR, 1958; Priesler HD et al, 1969; Buchner T. et al., 1985; Dohner H et al, 2010; Burnett AK, 2015).

В 1978 г. была предложена ФАБ-классификация ОМЛ, ставшая основой для диагностики, терапии и прогноза долгосрочной выживаемости пациентов. Развитие и активное внедрение цитогенетических и молекулярно-биологических методов исследования в диагностику ОМЛ, расширило представления о патогенезе ОМЛ, способствовало более глубокому пониманию молекулярно-генетического фона заболевания, что в свою очередь привело к

изменению общепринятой классификации, основанной на морфологических характеристиках (FAB), на классификацию, базирующуюся на цитогенетических характеристиках лейкоза (ВОЗ 2008, 2016) (таблица 1), а также позволило сформировать группы прогноза у пациентов с ОМЛ.

Таблица 1 - Классификация ОМЛ (ВОЗ, 2016).

ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями	<ul style="list-style-type: none"> • ОМЛ с t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1 • Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12) и вариантный; PML-RARA • ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q11);CBFB-MYH11 • ОМЛ с t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL • ОМЛ с t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214 • ОМЛ с inv(3) (q21.3.q26.2) или t(3;3) (q21q26.2); GATA2,MECOM • ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13);RBM15-MKL1 • ОМЛ с BCR-ABL1 • ОМЛ с мутацией NPM1 • ОМЛ с биаллельными мутациями СЕВРА • ОМЛ с мутацией RUNX1
ОМЛ, связанный с миелодисплазией	
Миелоидные новообразования, ассоциированные с предшествующей терапией	
ОМЛ, не охарактеризованные иным образом:	<ul style="list-style-type: none"> • ОМЛ с минимальной дифференцировкой • ОМЛ без созревания • ОМЛ с созреванием • Острый миеломоноцитарный лейкоз • Острый монобластный/моноцитарный лейкоз • Истинный эритролейкоз • Острый мегакариобластный лейкоз • Острый базофильный лейкоз • Острый панмиелоз с миелофиброзом
Миелоидная саркома	
Миелоидные пролиферативные заболевания, ассоциированные с синдромом Дауна	<ul style="list-style-type: none"> • транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) • ОМЛ, ассоциированный с синдромом Дауна

В настоящее время основными прогностическими факторами, определяющими терапевтическую тактику и результаты лечения ОМЛ у взрослых,

помимо возраста пациентов, являются цитогенетические группы риска (с учетом не только кариотипа, но и молекулярных маркеров), количество курсов терапии, потребовавшееся для достижения ремиссии, уровень лейкоцитов в дебюте заболевания (Dohner H. et al, 2017; Савченко В.Г., 2014).

Однако, несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза и прогностических факторов ОМЛ, существенных изменений в частоте и продолжительности ремиссий не достигнуто. В целях улучшения результатов лечения ОМЛ и предотвращения рецидивов проводится множество исследований, направленных на модификацию этапа индукции ремиссии, терапии консолидации, внедрение трансплантационных методик в программу лечения ОМЛ, стратификацию пациентов по группам риска с последующим определением лечебной тактики для пациентов каждой группы риска.

С развитием молекулярно-биологических и цитогенетических методов исследования стало ясно, что наличие или отсутствие тех или иных цитогенетических и молекулярных aberrаций позволяет не только определить прогноз заболевания, но и выбирать тактику лечения для разных групп пациентов, что, в свою очередь, привело к большей индивидуализации подходов к лечению пациентов с ОМЛ. Более того, расширение диагностических возможностей, выявление молекулярных aberrаций и специфических маркеров на опухолевых клетках создали предпосылки для появления новых таргетных препаратов, моноклональных антител, внедрения CART-cell терапии для лечения пациентов с ОМЛ (Dombret H. 2016; Burnett AK, 2013; Ferrara F, 2019).

1.2. Индукция ремиссии острого миелоидного лейкоза – I этап терапии

Как уже было сказано выше, схема терапии «7+3» является стандартным курсом индукции ремиссии при ОМЛ, позволяющая достичь ремиссию у 60-80% пациентов до 60 лет и у 40-60% пациентов старше 60 лет (Dohner H., 2010; Buchner T., 2012; Löwenberg B., 2011). С целью увеличения частоты достижения и продолжительности ремиссий проводились многочисленные

исследования в отношении увеличения доз цитостатиков (даунорубицина, цитарабина) в схемах индукции ремиссии, а также попытки добавления к схеме индукции третьего препарата.

Исследования групп ECOG и HOVON-SAKK показали преимущество 90 мг/м² даунорубицина в сравнении с 45 мг/м² в курсе ХТ индукции в разных возрастных группах в виде большей частоты достижения ремиссии (70% против 54%) при сравнимой токсичности, а также увеличении ОВ у пациентов моложе 65 лет, отмечено увеличение продолжительности жизни в этой возрастной группе с 15,7 месяцев до 23,5 месяцев (Löwenberg В., 2009; Fernandez HF, 2009).

В исследовании британской группы UK NCRI AML 17, сравнившей дозы 90 и 60 мг/м² даунорубицина, показаны сопоставимые результаты по частоте достижения ремиссии (73% против 75%, соответственно), БСВ и ОВ (59% против 60%), однако у пациентов, получавших 90 мг/м² даунорубицина, отмечен более высокий уровень ранней летальности (10% против 5%) (Burnett AK, 2015).

Исследование французской группы ALFA 9801 и японской группы JALSG AML 201 показали схожие результаты в отношении эффективности и токсичности даунорубицина в дозе 80 мг/м² и идарубицина 12 мг/м²: частота достижения ремиссии составила 77,5% и 78,2%, соответственно; ОВ составила 48% и БРВ составила 41% в обеих группах терапии индукции (Dombret H, 2016).

В исследованиях групп SWOG, ALSG, HOVON-SAKK, сравнивших стандартные дозы цитарабина (100-200 мг/м²) с высокими дозами цитарабина (1500-3000 мг/м²) в индукции ремиссии не получено достоверных различий ни в частоте достижения ремиссии (80% против 82%), ни в ОВ (40% против 42%) и БСВ (34% против 35%) (SWOG; Weick et al, 1996; ALSG; Bishop et al, 1996; HOVON-SAKK; Löwenberg В et al, 2011). По данным исследования AML12 группы EORTC-GIMEMA при использовании высоких доз цитарабина (3000 мг/м²) в индукции отмечена большая частота достижения ремиссий

(78,7% против 72%), сопоставимая ранняя летальность, и в группе пациентов моложе 45 лет лучшая БРВ (52,8% против 46,4%) и ОВ (51,9% против 43,3%), чем при использовании стандартных доз цитарабина (Willemze R et al., 2014).

Основываясь на биологии клеток, GAMLCG модифицировала схеме ХТ «7+3» и разработала схему терапии «ТAD», добавив к цитарабину и даунорубицину тиогуанин. Эта схема лечения позволила увеличить частоту достижения ремиссий, и с 1979 года является стандартной схемой терапии индукции в программах лечения GAMLCG (Buchner T., 1982). По результатам GAMLCG (Buchner T., 1999), сравнивших эффективность схем индукции ТAD-ТAD (стандартные дозы цитарабина) и ТAD-НАМ (стандартные – высокие дозы цитарабина), статистически достоверных различий в ОВ и БРВ не получено, однако, у пациентов, относящихся к группе неблагоприятного прогноза (недостижение ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции, высокий уровень ЛДГ, группа высокого цитогенетического риска) отмечена большая частота достижения ремиссии при проведении индукции ТAD-НАМ: 65% против 46%, а также лучшая ОВ 24% против 18%, медиана ОВ составила 13 и 8 месяцев, соответственно.

С целью достижения лучших результатов проводились и многочисленные исследования с добавлением третьего препарата к цитарабину и даунорубицину в схемах индукции ремиссии ОМЛ.

По данным британской группы MRCAML15 (Burnett A.K. et al, 2013) добавление этопозида в курс ХТ индукции не привело к увеличению частоты ремиссий (84 % при проведении «7+3» и 86% при добавлении этопозида), БРВ (34%) и ОВ (54% и 57%, соответственно). В этом же исследовании при проведении в качестве терапии индукции курса ХТ «FLAG-Ida» у пациентов молодого возраста отмечена большая частота достижения ремиссий после 1-ого курса ХТ (77% против 63%) и меньшая частота рецидивов (38% против 55%, $p=0,001$).

Добавление пуриновых аналогов (флюдарабина, кладрибина) к стандартной схеме индукции «7+3» в исследовании польской группы PALG (Holowiecki J. et al, 2012) привело к увеличению 3-летней ОВ у пациентов группы высокого цитогенетического риска: 36% против 20%. Во всех остальных случаях добавление флюдарабина к схеме «7+3» не привело к увеличению частоты достижения ремиссий (55% против 51%), ОВ (35% против 33%), БРВ (42% против 37%), тогда как присоединение к схеме кладрибина позволило увеличить частоту достижения ремиссий (62% против 51%), 3-летнюю ОВ (45% против 33%), БРВ (45% против 37%), особенно у пациентов старше 50 лет (ОВ: 40% против 18%), с исходным уровнем лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ (ОВ: 47% против 18%) и относящихся к группе высокого цитогенетического риска (ОВ: 36% против 20%).

В 2012 году были опубликованы результаты проспективного исследования German AML Intergroup (Buchner et al., 2012), сравнившего эффективность различных курсов ХТ индукции: 2 курса «7+3», 2 курса «цитарабин+идарубицин+этопозид», 1 курс высокими дозами цитарабина (2000 мг/м² в дни 1,3,5,7), двойная индукция «7+3» - цитарабин (2000 мг/м² в дни 1-4) +даунорубицин, а также индукция по схеме «TAD-НАМ»или «НАМ-НАМ».Значимых преимуществ при всех вариантах терапии индукции в сравнении с «7+3» получено не было: частота достижения ремиссии при проведении «7+3» составила 70%, в остальных сравниваемых группах - 74-82%, 5-летняя ОВ при проведении «7+3» составила 44,3%, при остальных вариантах индукции – 41,4 – 47,5%, 5-летняя БРВ при проведении «7+3» - 44,8%, при остальных вариантах – 34,9 – 47,3%, 5-летняя БСВ при проведении «7+3» составила 31,5%, при других вариантах терапии индукции– 27,0 – 38,5%.

Таким образом, ни добавление третьего препарата в схемы терапии индукции, ни увеличение дозы цитарабина не улучшают результатов лечения, достигнутых при проведении стандартной схемы индукции «7+3». Тем не менее продолжают дальнейшие исследования с целью улучшения эффективности терапии индукции и уменьшения ее токсичности.

С получением новых знаний о патогенезе ОМЛ, увеличивается количество таргетных препаратов: анти-CD-33 моноклональное антитело (гемтузумаб озогамин), ингибиторы FLT3-тирозинкиназы (сорафениб, мидостаурин и др.), ингибиторы фанезил трансферазы (типифарниб), гипометилирующие препараты (азациитидин, децитабин), ингибитор гистон-деацетилаз (вориностат), ингибитор путей Hedgehog (гласдегиб) и др.. Множество новых препаратов исследуется с целью улучшения результатов терапии индукции или, по крайней мере, уменьшения токсичности, особенно среди пациентов старшей возрастной группы (Dombret H. 2016; Burnett AK, 2013; Ferrara F, 2019).

Однако, по данным проведенных и продолжающихся в настоящее время исследований, ни один из этих препаратов, как в монорежиме, так и в комбинации с ХТ пока не смог улучшить результатов, которые позволяет получить проведение «золотого стандарта» терапии индукции: схема «7+3».

1.3. Консолидации ремиссии – II этап терапии

Около 70-80% пациентов моложе 60 лет с диагнозом ОМЛ после проведения терапии индукции достигают полной ремиссии, но у большинства из них разовьется рецидив при отсутствии дальнейшего лечения (Löwenberg B et al, 1999; Burnett AK, 2002), медиана БРВ при отсутствии дальнейшего лечения составляет 4-8 месяцев (Milligan D.W. et al., 2006), и даже при проведении терапии вероятность развития рецидива в течение первых лет с момента постановки диагноза в зависимости от возраста равна 40-80% (Beyar-Katz O, 2019; Cornelissen JJ, 2016; Dohner H. et al, 2017). Дальнейшее лечение состоит из терапии консолидации +/- поддерживающей терапии. Задачей терапии консолидации является элиминация остаточного, неопределяемого при морфологическом исследовании, клона бластных клеток.

Основными методами современной терапии консолидации являются ВДХТ, алло-ТГСК и ауто-ТГСК. Проведение ауто-ТГСК и алло-ТГСК у пациентов старше 46 лет сопряжено с более высоким уровнем посттрансплан-

тационных осложнений и летальности в сравнении с пациентами более молодого возраста (Cornelissen J. J. et al., 2007), в связи с чем пациенты старшей возрастной группы обычно получают постремиссионное лечение, состоящее из терапии консолидации и поддерживающей ХТ (Milligan D.W. et al., 2006). Подбор наиболее оптимального варианта терапии консолидации для разных групп пациентов до настоящего времени вызывает неослабевающий интерес специалистов.

1.3.1. Дозы ХТ консолидации.

Цитарабин играет ключевую роль в постремиссионном лечении пациентов с ОМЛ, однако необходимые дозы и количество циклов терапии, позволяющие достичь большую продолжительность ремиссии и ОВ до настоящего времени окончательно не установлены (Milligan D.W. et al., 2006).

В 1994 году были опубликованы результаты исследования CALGB (Mayer R. et al, 1994), сравнивающего эффективность разных доз цитарабина в терапии консолидации: 100 мг/м², 400 мг/м² и 3000 мг/м². В ходе исследования показано преимущество высоких доз цитарабина перед 400 мг/м² и 100 мг/м², как в отношении ОВ (46% против 35% против 31%, $p=0,04$), так и БРВ (39% против 35% против 31%, $p=0,003$). Отмечена меньшая частота рецидивов после 2-х лет наблюдения у пациентов, получивших консолидацию ВДХТ. Однако отмечена высокая частота неврологической токсичности в группе высоких доз цитарабина, особенно среди пациентов старше 60 лет (32%), в связи с чем данный режим консолидации не рекомендуется для пациентов этой возрастной группы.

На протяжении последующих 20 лет для пациентов моложе 60 лет наиболее широко рекомендуемым и используемым режимом консолидации был курс терапии цитарабином в дозе 3000 мг/м² в 1,3,5 дни терапии.

В другом исследовании CALGB (Bloomfield C. Et al, 1998) проведено сравнение эффективности стандартных, средних и высоких доз цитарабина в разных цитогенетических группах (низкого, промежуточного и высокого

риска). Отмечено значимое улучшение 5-летней БРВ при проведении высокодозной (цитарабин 3000 мг/м²) консолидации в сравнении со средними (400 мг/м²) и стандартными (100 мг/м²) дозами цитарабина в группе низкого цитогенетического риска (78% против 57% против 16%, $p < 0,001$) и у пациентов с нормальным кариотипом (40% против 37% против 20%, $p = 0,01$). В группе высокого цитогенетического риска таких результатов не получено, 5-летняя БРВ в этой группе не превысила 21% при всех вариантах терапии консолидации.

Однако проведение терапии высокими дозами цитарабина сопряжено с тяжелой гематологической, неврологической токсичностью, большим количеством инфекционных осложнений, необходимостью в стационарном лечении, потребностях в заместительных гемотрансфузиях и, как следствие, более частой отсрочкой начала очередного курса ХТ в связи с осложнениями высокодозной терапии, в связи с чем в последние годы пересматривается отношение к терапии консолидации. Более того, по данным многочисленных исследований, несмотря на меньшее количество рецидивов при проведении консолидации высокими дозами цитарабина, преимущество по ОВ не получено за счет высокой токсичности и летальности при проведении высокодозных схем ХТ:

В 2014 году были опубликованы результаты метаанализа (Li W., 2014), основывающегося на данных групп ECOG, NCCN, SWOG, ALSG, GAMLCG, CALGB, по данным которого во всех исследованиях проведение терапии консолидации высокими дозами цитарабина (2000-3000 мг/м²) позволяло достичь лучшей БРВ в сравнении со стандартными дозами цитарабина ($HR = 0,67$; 95% CI, 0,49 – 0,9; $p = 0,008$), особенно у пациентов группы низкого цитогенетического риска. Однако это не влияло на результаты ОВ ни в одной группе цитогенетического риска ($HR = 0,84$; 95% CI, 0,55 – 1,27; $p = 0,41$). В группах промежуточного и высокого цитогенетического риска по результатам метаанализа не выявлено преимущество высокодозной консолидации цитарабином перед стандартными дозами несмотря на то, что по данным иссле-

довательских групп CALGB и ALSG получены лучшие результаты ОВ и БРВ при проведении высокодозной консолидации.

По данным рандомизированного исследования AML 8B EORTC/GIMEMA (Hengeveld M. et al., 2012) при проведении высокодозной консолидации (цитарабин 2000 мг/м²) отмечена меньшая частота рецидивов в сравнении со стандартными дозами цитарабина (200 мг/м²): 55% против 75%, соответственно ($p=0,0003$), но большая ЛНЗ: 22% против 3%, что в совокупности привело к сопоставимым результатам 4-летней ОВ: 32% против 34%.

По результатам исследования MRC AML15 (Burnett A.K. et al, 2013), не получено достоверных различий в эффективности консолидации цитарабином 3000 мг/м² в сравнении 1500 мг/м², однако отмечена большая гематологическая токсичность. Проведение суммарно 5 курсов ХТ, содержащих средние – высокие дозы цитарабина в монорежиме или в комбинации с другими цитостатиками, также не выявило преимуществ по сравнению с 4 курсами ХТ.

По данным других исследовательских групп ALFA-9802 (Thomas X. et al., 2011), AML2003 (Schaich M. et al., 2013), AML96 (Schaich M. et al., 2011), JALSG AML201 (Miyawaki S et al., 2011) также не получено достоверных различий в ОВ (30% против 33%, $p=0,77$) и БРВ (37% против 38%, $p=0,86$) при проведении консолидации комбинированными курсами ХТ со стандартными дозами цитарабина по сравнению с высокими дозами цитарабина (как комбинированными, так и в монорежиме), однако отмечена большая токсичность и частота инфекционных осложнений высокодозной ХТ.

1.4. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении ОМЛ

В настоящее время при лечении ОМЛ алло-ТГСК является наиболее предпочтительным методом консолидации, оказывающим излечивающий эффект. Проведенная в первой ремиссии ОМЛ алло-ТГСК имеет неоспоримое преимущество перед протоколом лечения, ограничивающимся только

ХТ, как в 5-летней ОВ (67% против 46%), так и в 5-летней БСВ (65% против 30%), в первую очередь, за счет меньшей частоты рецидивов в группе алло-ТГСК (24% против 57%). Тем не менее, алло-ТГСК до сих пор остаётся методом лечения, который сопровождается развитием ряда тяжёлых осложнений, что приводит к более высокому уровню летальности в ремиссии (25% против 4%), особенно у пациентов старшей возрастной группы. За последние годы удалось достичь снижения летальности, связанной с трансплантацией, за счет внедрения режимов кондиционирования сниженной интенсивности (RIC), преимущественно у пациентов старшей возрастной группы, а также за счет улучшения сопроводительной терапии.

Помимо посттрансплантационных осложнений, использование этого метода лимитировано такими факторами, как отсутствие HLA-идентичного донора – лишь у 20% имеется совместимый родственный донор, длительностью поиска неродственного донора, при этом для 30% пациентов не удаётся подобрать совместимого по генам HLA-системы донора.

Пациентам, которым в силу различных причин не выполнена алло-ТГСК, альтернативным способом консолидации может быть ауто-ТГСК. Ее применение не сопряжено с трудностями подбора донора и высокой летальностью, не связанной с заболеванием (ЛНЗ), ухудшающими ОВ, как при алло-ТГСК, однако эффективность ауто-ТГСК при лечении ОМЛ значительно уступает алло-ТГСК, в первую очередь за счет отсутствия эффекта «трансплантат против лейкоза». В связи с этим роль и место ауто-ТГСК при лечении ОМЛ у взрослых в настоящее время требуют уточнения.

Впервые успешное применение ауто-ТГСК при ОМЛ было описано Gorin и соавт. в 1977 г. при лечении пациента с первым рецидивом ОМЛ.

С 1980х гг. проводилось множество исследований, направленных на определение роли ауто-ТГСК в лечении ОМЛ. Различные исследовательские группы проводили сравнение эффективности ауто-ТГСК и ХТ (Reiffers et al, 1989, 1996; Zittoun et al, 1995; Harousseau et al, 1997; Cassileth et al, 1998), а также ауто-ТГСК и отсутствие дальнейшего лечения (после двух курсов ин-

дукции и двух курсов ХТ консолидации) (MRC AML 10, Burnett et al, 1998; HOVON/SAKK AML 4, Breems et al, 2005) для тех пациентов, у кого не было HLA-совместимого родственного донора. По результатам исследований EORTC/GIMEMA (Zittoun et al, 1995) было получено статистически достоверное улучшение БРВ при проведении ауто-ТГСК (48% против 30%) в сравнении с ХТ. По данным исследовательской группы MRCAML 10 (Burnett et al, 1998) при проведении ауто-ТГСК 7-летняя БРВ превосходила таковую в сравнении с прекращением лечения после двух курсов ХТ консолидации (54% против 40%, $p=0,04$), и частота развития рецидивов после ауто-ТГСК была значительно ниже (37% против 58%), но ни в одном из исследований не было показано различий в ОВ. По результатам метаанализа (Levi et al, 2004; Nathan et al, 2004; Breems et al, 2005) также не было получено достоверных различий в ОВ при проведении ауто-ТГСК с использованием в качестве источника трансплантата костного мозга, однако отмечена лучшая БРВ при проведении ауто-ТГСК. Улучшение БРВ при отсутствии различий в ОВ при проведении ауто-ТГСК в сравнении с ХТ по результатам метаанализа объяснялось двумя причинами. Во-первых, статистически достоверно большим уровнем ЛНЗ при проведении ауто-ТГСК вследствие большей токсичности, чем при проведении ХТ консолидации. Во-вторых, несмотря на более низкую частоту развития рецидивов при проведении ауто-ТГСК (47% против 58%), чем при проведении ХТ или при отсутствии дальнейшей терапии, меньшее количество пациентов выживало после рецидива в группе ауто-ТГСК. В исследованиях других групп (HOVON/SAAK, Vellenga E et al, 2011) также показано преимущество ауто-ТГСК в БРВ (39% против 29%) и меньшая частота рецидивов (57% против 70%) по сравнению с ХТ (при отсутствии моносомии в кариотипе), однако ОВ при обоих вариантах консолидации сравнимы (44% против 41%). При анализе долгосрочного наблюдения отмечено, что при развитии рецидива после ХТ по сравнению с ауто-ТГСК большая часть пациентов (39% против 18%) может быть результативно пролечена с помощью ауто-ТГСК и алло-ТГСК в качестве этапа консолидации во второй ремиссии.

В исследовании EORTC-AML8 сравнивались все три ветви терапии консолидации: ХТ, ауто-ТГСК и алло-ТГСК. Наибольшая частота рецидивов отмечалась при проведении ХТ (57%), наименьшая – в группе алло-ТГСК (27%), однако в этой группе была высокой ЛНЗ, при проведении ХТ – она меньше. И, наконец, 5-летняя БРВ в обеих трансплантационных ветках превосходила результаты ХТ и составляла 55% при проведении алло-ТГСК, 48% - при ауто-ТГСК и 30% при проведении ХТ.

В 2012 году были опубликованы результаты исследования German AML Intergroup (Buchner T. et al, 2012), сравнившего различные варианты терапии консолидации. В группах сравнения в качестве консолидации сравнивались режимы высоких доз цитарабина (2000-3000 мг/м² дважды в сутки), ауто-ТГСК, алло-ТГСК. По результатам этого исследования при всех сравниваемых программах лечения 5-летняя ОВ наблюдалась в пределах от 41 до 47%, 5-летняя БРВ составляла от 34,9% до 47,3%. Достоверных различий между всеми вариантами программ лечения в этом исследовании получено не было.

Большое количество исследований проводилось для сравнения эффективности ауто-ТГСК с алло-ТГСК, в ходе которых рандомизация пациентов происходила по принципу наличия или отсутствия HLA-совместимого родственного донора. По результатам большинства этих исследований (Mitus et al, 1995; Reiffers et al, 1996; Cassileth et al, 1998; Keating et al, 1998; Suci et al, 2003) при проведении ауто-ТГСК отмечена бóльшая частота рецидивов и мёньшая БРВ, чем при проведении алло-ТГСК, но по ОВ различий не было получено в связи с высоким уровнем смертности после проведения алло-ТГСК.

По данным генуэзского исследования (Carella AM et al, 1992) 8-летняя БРВ при проведении ауто-ТГСК и алло-ТГСК составляла около 50%, и значимых различий не было получено. Однако отмечено, что частота развития рецидивов у пациентов после ауто-ТГСК (39%) была идентична частоте развития рецидивов после алло-ТГСК у пациентов без хронической реакции

«трансплантат против хозяина» (РТПХ) (37%), но была выше в сравнении с частотой развития рецидивов после алло-ТГСК, осложнившейся развитием хронической РТПХ (30%).

По данным ретроспективного исследования IBMTR (Lazarus НМ, 2006), сравнивавшего эффективность ауто-ТГСК и неродственной алло-ТГСК без распределения на цитогенетические группы риска (в связи с отсутствием соответствующих данных), отмечена лучшая 3-летняя ОВ (57% против 44%) и 3-летняя БРВ (53% против 43%) при проведении ауто-ТГСК. Высокая летальность, связанная с проведением неродственной алло-ТГСК, превозмогла ее противоопухолевый эффект.

Как уже говорилось выше, с целью уменьшения посттрансплантационных осложнений и летальности в практику алло-ТГСК активно внедряются режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью (RIC). Исследовательская группа EBMT провела сравнение эффективности ауто-ТГСК и RIC родственной алло-ТГСК: ЛНЗ составила 20% при RIC и 11% при ауто-ТГСК; частота развития рецидивов была выше при проведении ауто-ТГСК (37% против 25%); 2-летняя БРВ при ауто-ТГСК была сопоставима с RIC – 43% против 41%. Отмечено значительно лучшее качество жизни пациентов, получивших ауто-ТГСК, без хронической РТПХ, развивавшейся у 50% пациентов в 1-ый год после RIC алло-ТГСК (Gorin N.C., 1998).

Таким образом, несмотря на большее количество рецидивов, низкая ЛНЗ при проведении ауто-ТГСК в сравнении с алло-ТГСК, даже при использовании режимов RIC, позволяет рассматривать ауто-ТГСК как эффективный метод терапии консолидации, учитывая сопоставимую в ряде исследований с алло-ТГСК общую выживаемость пациентов.

1.5. Роль прогностических факторов в выборе лечебной тактики

Одним из важных прогностических факторов в лечении ОМЛ является возраст пациента. С возрастом увеличивается частота хромосомных aberrаций, в том числе неблагоприятных, а также предшествующих нарушений ге-

мопозза (Appelbaum F.R., 2006; Грицаев С.В, 2011). У пациентов старше 60-70 лет существенно ухудшается прогноз заболевания: смертность возрастает до 40-50%, долгосрочная выживаемость не превышает 5% (Juliusson G., 2009). Если у молодых пациентов стандартная терапия позволяет достичь ремиссии у 60-80% пациентов, то в старшей возрастной группе частота достижения ремиссии не превышает 60%. Более того, с возрастом у пациентов увеличивается количество сопутствующих заболеваний и уменьшается способность переносить интенсивные воздействия, такие как высокодозная ХТ и ТГСК, что сказывается на выборе лечебной тактики (интенсивная программа лечения, включающая ХТ+/- ТГСК, низкодозное цитостатическое воздействие или симптоматическая терапия) и, соответственно, на результатах лечения.

В исследованиях групп EORTC/GIMEMA и HOVON-SAAK показана корреляция ОВ и БСВ с возрастом пациентов: если у пациентов моложе 36-40 лет ОВ при алло-ТГСК превышает таковую при ауто-ТГСК и ХТ (61% против 49%), то у пациентов старше 40 лет ОВ сравнима (44% против 42%); в первую очередь, это объясняется увеличением ЛНЗ, у пациентов старшего возраста (25% при алло ТГСК против 4% при ауто-ТГСК) (Cornelissen J. J., 2007; Suci S., 2003).

Однако сам по себе возраст старше 60 лет не является определяющим фактором для того, что воздержаться от проведения интенсивной терапии. В ходе различных исследований показано, что при проведении пациентам старшего возраста программной ХТ с достижением ремиссии приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни (Löwenberg B., 1989; Juliusson G., 2009). Необходимо оценивать совокупность сопутствующих факторов таких как соматический статус, коморбидность, наличие предшествующей химиотерапии по поводу другой патологии, а также наличие и количество хромосомных aberrаций.

Основными факторами, определяющими терапевтическую тактику и результаты лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у взрослых, явля-

ются цитогенетические группы риска (Афанасьев Б.В., 2007). В зависимости от выявляемых изменений кариотипа пациентов стратифицируют на группы низкого, промежуточного и высокого цитогенетического риска. Такое разделение продиктовано различающимся прогнозом и необходимо для выбора постремиссионной терапии (ХТ, ТГСК).

По данным исследовательской группы ЕВМТ у пациентов группы низкого цитогенетического риска моложе 37 лет БРВ составила 73% при проведении алло-ТГСК и 68% при ауто-ТГСК, тогда как у пациентов старше 37 лет отмечалась БРВ 52% и 60%, соответственно, что свидетельствует о возможности проведения ауто-ТГСК пациентам старшего возраста при наличии прогностически благоприятных хромосомных aberrаций.

По данным ретроспективного исследования GALGB оптимальным вариантом консолидации в группе низкого цитогенетического риска являются 3 курса ВДХТ цитарабином (3000 мг/м²). В исследованиях NOVON/SAAK, EORTC/GIMEMA AML-10, французской и немецкой исследовательских групп не показано преимущество алло-ТГСК в группе благоприятного прогноза.

В исследовании AML 96 (Pfirman et al., 2012) пациенты были разделены на три прогностические группы в соответствии с такими показателями, как возраст, количество CD34+ бластов, первичный/вторичный ОМЛ, данные цитогенетической и молекулярно-генетической картины костного мозга. У пациентов группы низкого цитогенетического риска получены наилучшие результаты ОВ после проведения алло-ТГСК (82% против 66% против 55%) в сравнении с ауто-ТГСК и ХТ, соответственно. В промежуточной группе риска проведение ауто-ТГСК ассоциировано с лучшей ОВ – 62% по сравнению с 41% и 44% при проведении ХТ и алло-ТГСК, соответственно.

По результатам исследования, проведенного группой ЕВМТ, у пациентов, относящихся к группе благоприятного прогноза, как по клиническим критериям (возраст моложе 35 лет, достижение ремиссии менее чем за 40 дней), так и молекулярно-генетической картине (inv16, t(8;21)), отмечена

лучшая БРВ (56% против 38%) и меньшая частота рецидивов (40% против 55%) по сравнению с пациентами других прогностических групп. По данным этой же исследовательской группы, у пациентов группы низкого цитогенетического риска долгосрочная БРВ (10 лет) после проведения ауто-ТГСК сравнима с алло-ТГСК и составила 56% и 61%, соответственно.

Подобные результаты получены и у других исследовательских групп (Pethema LMA 99, UCSF 9302), в которых показана БРВ после ауто-ТГСК 52-53%. Однако, при разделении пациентов по цитогенетическим группам БРВ составила 68% в группе низкого риска, 48% в промежуточной группе и 10-20% в группе высокого цитогенетического риска.

К другим прогностическим факторам относятся уровень лейкоцитов на момент верификации диагноза, наличие предшествующего МДС, предшествующей цитотоксической терапии по другому заболеванию, уровень ЛДГ на момент диагностики заболевания, но их значимость по данным различных исследовательских групп варьирует.

1.5.1. Европейские и российские рекомендации по лечению ОМЛ.

С учетом неослабевающего интереса к проблеме выживаемости пациентов с ОМЛ, постоянно проводятся различные исследования, направленные на выбор оптимального варианта лечения, уменьшение ЛНЗ. По мере поступления информации постоянно обновляются рекомендации по лечению, в том числе показания к проведению ТГСК (таблица 2).

Таблица 2 - Показания к проведению трансплантации костного мозга при острых миелоидных лейкозах у взрослых (ЕВМТ 2015)

Острый миелоидный лейкоз	Аллогенная ТКМ			Аутологичная ТКМ
	Родственный совместимый донор	Неродственный совместимый донор	Альтернативный донор	
1 ремиссия (низкий риск)	Терапевтическая опция (II)	Метод разрабатывается (II)	Обычно не рекомендовано (II)	Терапевтическая опция (I)

Продолжение таблицы 2.

1 ремиссия (стандартный риск)	Стандарт (II)	Терапевтическая опция (II)	Метод разрабатывается (II)	Стандарт (I)
1 ремиссия (высокий риск)	Стандарт (II)	Стандарт (II)	Терапевтическая опция (II)	Терапевтическая опция (I)
2 ремиссия	Стандарт (II)	Стандарт (II)	Терапевтическая опция (II)	Терапевтическая опция (II)
3 ремиссия, начинающийся рецидив	Стандарт (III)	Терапевтическая опция (III)	Метод разрабатывается (III)	Обычно не рекомендовано (III)
M3 FAB, МРБ(+)	Стандарт (II)	Терапевтическая опция (II)	Обычно не рекомендовано (III)	Обычно не рекомендовано (III)
M3 FAB, 2 ремиссия и МРБ(-)	Стандарт (II)	Терапевтическая опция (II)	Обычно не рекомендовано (III)	Стандарт (II)
Вне ремиссии	Терапевтическая опция (II)	Терапевтическая опция (II)	Метод разрабатывается (II)	Обычно не рекомендовано (III)

В соответствии с рекомендациями EBMT (2015), пациентам в 1ПР ОМЛ группы низкого цитогенетического риска показано проведение консолидации с помощью ауто-ТГСК или алло-ТГСК от родственного донора. Однако уже к 2016 году по данным EBMT ауто-ТГСК у пациентов ОМЛ не только группы низкого, но и промежуточного риска демонстрирует ОВ и БРВ сравнимую с неродственной алло-ТГСК (78% и 59% - ОВ и БРВ в группе низкого риска; 66% и 51% - в группе промежуточного риска, соответственно). По данным EORTC/GIMEMA AML-10 в группах низкого и промежуточного цитогенетического риска как по ОВ, так и по БРВ, результаты ауто-ТГСК и родственной алло-ТГСК были сопоставимы: ОВ – 73,9% против 68,1%, БРВ – 65,7% против 62,1% в группе низкого риска, ОВ – 54,3% против 53,4%, БРВ – 48,5% против 45,2% в группе промежуточного риска. Таким образом, вопрос о необходимости выполнения алло-ТГСК в первой ремиссии ОМЛ пациентам, относящимся к группам низкого и промежуточного риска, в настоящее время остаётся открытым.

В 2015 году в соответствии с рекомендациями EBMT для пациентов низкой и промежуточной групп риска ОМЛ ауто-ТГСК являлась клинической опцией, решение вопроса о применении которой возможно только после анализа соотношения риска/пользы для пациента. В 2016 году при ОМЛ для группы промежуточного риска в отсутствие HLA-идентичного сиблинга или неродственного донора в качестве альтернативы алло-ТГСК может рассматриваться ауто-ТГСК, результаты которой сравнимы с алло-ТГСК 10/10 и значительно превосходят результаты аллогенной ТГСК 9/10 (ОВ – 66%,66% и 55%, соответственно) (EBMT, Saraceni F, 2016).

У пациентов группы высокого цитогенетического риска в настоящее время проведение алло-ТГСК либо от идентичных сиблингов, либо от альтернативных доноров (пуповинная кровь, гаплоидентичная ТГСК) остается наиболее эффективной консолидацией (EBMT, Saraceni F, 2016;). В многочисленных исследованиях (European Leukemia Net AML Working Party, HOVON/SAKK) показано преимущество алло-ТГСК у пациентов высокой группы риска в первой ремиссии ОМЛ в сравнении с ауто-ТГСК и ХТ (ОВ - 40 против 30%, риск рецидива - 39 против 77%) (EBMT, Saraceni F, 2016; HOVON/SAKK, Cornelissen J. J.). По данным EORTC/GIMEMA AML-10 в группе высокого цитогенетического риска отмечено значимое преимущество родственной алло-ТГСК, как по БРВ – 43,4% против 18,4%, так и по частоте развития рецидивов – 38,2% против 75,9%, и по ОВ 50,2% против 29,4%, несмотря на более высокий уровень ЛНЗ (18,4% против 5,7%) (Suciu S., 2003).

Российские национальные рекомендации по лечению ОМЛ созданы на основе европейских и общемировых стандартов с учетом национальных особенностей.

Так, в РФ цитогенетическое исследование выполняется в основном лишь в крупных Федеральных Центрах и ряде региональных центров. Доля больных, которым проводят это исследование, даже в рамках кооперативного взаимодействия гематологических центров, не превышает 60%. В связи с этим для определения прогноза и выбора адекватной постремиссионной те-

рапии и выставления показаний к проведению ТГСК, в условиях невозможности выполнения цитогенетического и молекулярно-генетического исследования, можно ориентироваться на, так называемые, «синтетические» рекомендации европейских экспертов с добавлениями от российских экспертов, созданные на основе комбинации молекулярно-генетических и клинических признаков ОМЛ (представлены в таблице 3) (Савченко В.Г., 2014).

Таблица 3 - Молекулярно-генетические и клинические признаки ОМЛ, разделяющие больных на благоприятную и неблагоприятную прогностические группы

Цитогенетические маркеры	Молекулярные маркеры	Клинические факторы
Благоприятные прогностические факторы:		
t(15;17), (t(8;21)(q22;q22); inv(16) (p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22)	Мутированный <i>CEBPA</i> (биаллельная мутация), мутированный <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> при нормальном кариотипе	Негативные маркеры МРБ
Неблагоприятные прогностические факторы:		
inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); t(9;22) (t(6;9)(p23;q34); t(v;11)(v;q23); -5 или del(5q); -7; аберрации (17p); комплексный кариотип, моносомный кариотип	Увеличена экспрессия <i>Evi1</i> ; <i>MLL</i> -реаранжировки; <i>FLT3-ITD</i> -мутация; <i>DNMT3A</i> -мутация; <i>C-KIT</i> -мутация [для t(8;21); inv(16)] <i>BAALC</i> -экспрессия <i>ERG</i> -экспрессия <i>MNI</i> -экспрессия <i>WT1</i> -полиморфизм <i>BCR-ABL</i> -позитивность	Вторичный ОМЛ Старший возраст (40—60 лет), для inv(16) старше 35 лет Гиперлейкоцитоз (>100 x 10 ⁹ /л для любого варианта, для t(8;21) – >20 x 10 ⁹ /л) М0-вариант по ФАВ Экспрессия CD34 на бластных клетках Экстрамедуллярные поражения (особенно, кожа) Отсутствие ремиссии после первого курса Персистенция маркеров МРБ

В соответствии с российскими национальными рекомендациями в группе низкого цитогенетического риска оптимальным выбором консолидации является проведение 2-3 курсов терапии высокими дозами цитарабина в монорежиме (3000 мг/м² 2 раза в сутки Д1,3,5) без последующей алло-ТГСК. За исключением тех пациентов, у которых имеется в дебюте заболевания гиперлейкоцитоз, мутация с-KIT, персистирующая минимальная остаточная болезнь. Такие пациенты являются кандидатами на выполнение алло-ТГСК, особенно при наличии низкого трансплантационного риска.

Для группы промежуточного прогноза стандартной консолидацией является 3-4 курсов высоких доз цитарабина (3000 мг/м² 2 раза в сутки Д1,3,5). Однако, учитывая низкие результаты химиотерапевтического воздействия в этой группе пациентов, стандартным подходом является выполнение алло-ТГСК в первой ремиссии для пациентов с низким и промежуточным трансплантационным риском.

Пациентам из группы неблагоприятного прогноза, как и в европейских рекомендациях, показано выполнение алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора.

Ауто-ТГСК в российских рекомендациях является альтернативной опцией для лечения ОМЛ в группах низкого и промежуточного цитогенетического риска и не рекомендуется для лечения пациентов группы высокого цитогенетического риска или в случае неизвестной цитогенетической картины костного мозга. По данным исследования ОМЛ-06.06 Российской группы по изучению острых лейкозов 5-летняя БРВ при проведении ауто-ТГСК (40%) сопоставима с БРВ при проведении поддерживающей терапии (36-43% в зависимости от региона РФ) (Соколов А.Н. с соавт., 2012).

Резюмируя вышесказанное, в настоящее время не существует единого унифицированного подхода к лечению пациентов с ОМЛ. Это объясняется несколькими причинами. Во-первых, у пациентов с ОМЛ невозможно провести адекватные рандомизированные исследования в связи с так называемой «биологической» рандомизацией пациентов по признаку наличия или отсутствия HLA-совместимого родственного или неродственного донора. Во-вторых, выбор схем ХТ индукции и консолидации определяется национальными протоколами лечения. В-третьих, выполнение алло-ТГСК нивелирует различия в характере предшествующей терапии индукции и консолидации, в связи с чем в исследованиях, предусматривающих в последующем проведение ауто-ТГСК или алло-ТГСК, невозможно адекватно оценить долгосрочную выживаемость при различных интенсивностях ХТ консолидации. В-четвертых, при попытке проанализировать отдаленные результаты лечения

достаточно сложно выбрать сопоставимые данные, так в разных исследованиях варьируют возрастные группы пациентов, наличие/отсутствие распределения по группам риска. Более того, в исследованиях разнятся критерии распределения пациентов на прогностические группы: в одних исследованиях происходит распределение только по цитогенетическому признаку, в других исследованиях помимо цитогенетической картины учитывается возраст, срок достижения ремиссии, количество лейкоцитов на момент постановки диагноза и др.

Многие исследовательские группы сравнивают результаты ТГСК с проведением 1-2 курсов терапии консолидации без последующего лечения. Есть предположение, что 1-2 курса терапии консолидации, тем более в средних или стандартных дозах цитарабина, без последующей поддерживающей терапии не является полноценным лечением ОМЛ, обеспечивающим максимально возможную продолжительность ремиссии и жизни.

Результаты разных исследовательских групп, касающиеся сравнения доз цитарабина, как в индукции, так и в консолидации, не поддаются сравнению и представляют сложность в трактовке, так как понятие средних и высоких доз варьирует в каждом исследовании. Так, например, в исследовании NOVON/SAAK (Löwenberg В., 2011), сравнивающим эффективность и токсичность средних и высоких доз цитарабина в курсах индукции и консолидации, не получено преимуществ при проведении высокодозной терапии, однако, отмечена большая токсичность. Стоит обратить внимание на то, что средними дозами цитарабина в данном исследовании была в курсе консолидации суммарная доза цитарабина – 12000 мг/м². Тогда как в исследовании GALGB, например, средними дозами цитарабина является курсовая доза 2000 мг/м². Более того, в части исследований высокие дозы цитарабина используются в монорежиме, тогда как в других исследованиях они комбинируются с другими цитостатиками (митоксантрон, этопозид и т.д.), что также затрудняет сравнение результатов исследований.

Очевидно, что необходим риск-адаптированный подход к лечению ОМЛ, включающий максимально большое количество прогностических факторов, что может позволить определить показания для каждого из обсуждаемых методов лечения (ХТ, ауто-ТГСК, алло-ТГСК), среди которых несомненна роль ХТ и ауто-ТГСК.

Глава II.

Методы исследования и характеристика пациентов с острым миелоидным лейкозом.

В исследование включено всего 135 пациентов с верифицированным диагнозом ОМЛ, лечившихся в отделениях Городской клинической больницы №31, Городских больниц №15 и №17, ОТКМ НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой. Из них 100 пациентов получали только программную ХТ, 35 пациентов получили в качестве консолидации ауто-ТГСК. Ауто-ТГСК выполнялась в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова и в Городской клинической больнице №31.

Период наблюдения – 2005-2014 годы. Интервал наблюдения за пациентами составил от 3 до 92 месяцев. Медиана наблюдения – 15 месяцев.

В исследование включены пациенты в возрасте от 17 лет до 67 лет. Пациенты до 40 лет составили 49% (n66), старше 41 года – 51% (n69). Медиана возраста равна – 41 год. При этом медиана возраста пациентов, получивших ауто-ТГСК, была 30 лет, тогда как в группе пациентов, получивших только ХТ 61% пациентов (n61) в возрасте от 41 до 67 лет, медиана возраста в этой группе – 45 лет (рисунок 1).

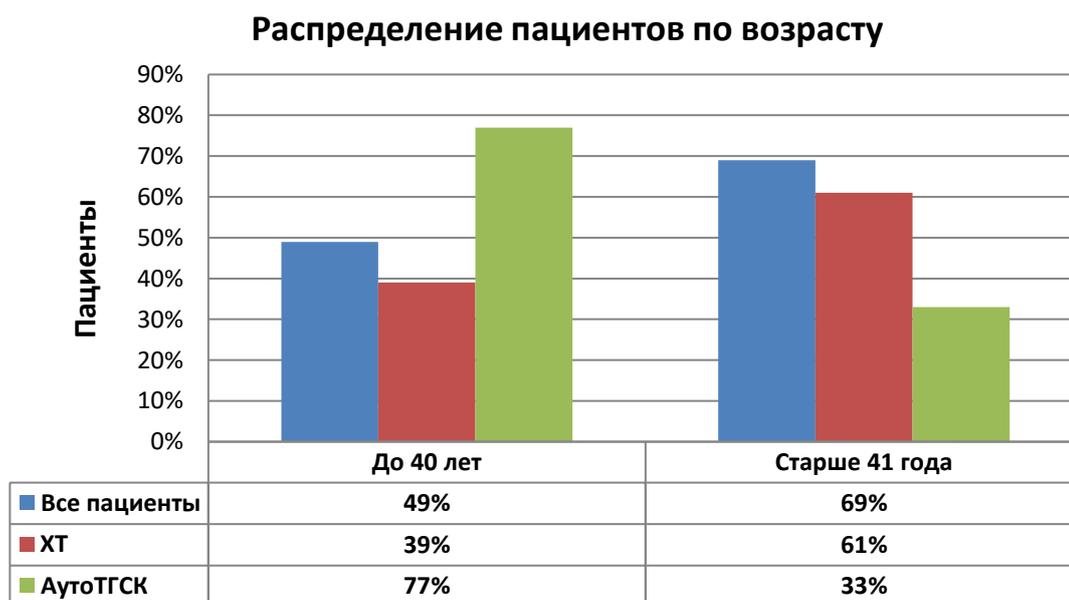


Рисунок 1 - Распределение по возрасту пациентов, как всех, включенных в исследование, так и в группах консолидации только ХТ и ауто-ТГСК.

Распределение пациентов по полу, следующее: женщины – 79 человек (58%), мужчины – 56 человек (42%) (рисунок 2).



Рисунок 2 - Распределение по полу пациентов, включенных в исследование.

Диагноз ОМЛ устанавливался на основании данных морфологического (более 20% бластов), цитохимического, цитофлуорометрического, цитогенетического, молекулярно-генетического исследований костного мозга, полученного методом аспирационной биопсии из грудины или заднего гребня подвздошной кости.

Формулировка диагноза ОМЛ осуществлялась на основании FAB-классификации (таблица 4) и классификации ВОЗ (2016):

Таблица 4 - FAB-классификация острого миелобластного лейкоза

Обозначение	Название	Характеристика
AML-M ₀	ОМЛ с минимальной дифференцировкой	Отсутствие созревания, активность миелопероксидазы менее 3%, есть иммунологические маркёры миелоидной дифференцировки
AML-M ₁	ОМЛ без созревания	Количество бластов превышает или равно 90% незритроидных клеток, активность миелопероксидазы менее 3%
AML-M ₂	ОМЛ с созреванием	Более 10% миелоидных клеток имеют признаки созревания до промиелоцитов, количество моноцитов менее 20%
AML-M ₃	Острый промиелоцитарный лейкоз	Доминирующие клетки - промиелоциты с выраженной атипией

Продолжение таблицы 4.

AML-M _{3a}	Острый промиелоцитарный лейкоз	Доминирующие клетки - промиелоциты с микрогрануляцией и резко положительной реакцией на миелопероксидазу
AML-M ₄	Острый миеломоноцитарный лейкоз	Количество миеломоноцитарных бластных клеток с моноцитарным компонентом более 20% и менее 80%
AML-M _{4E0}	Острый миеломоноцитарный лейкоз	Вариант М, с атипичными эозинофилами (>5%)
AML-M _{5a}	Острый монобластный лейкоз	Количество монобластов в костном мозге >80%
AML-M _{5b}	Острый монобластный лейкоз	Количество монобластов и моноцитов в костном мозге ≥80%
AML-M ₆	Острый эритроидный лейкоз	Доля эритробластов среди нуклеаров в костном мозге ≥50%, доля бластов среди незэритроидных клеток - более 30%
AML-M ₇	Острый мегакариоцитарный лейкоз	Морфологические черты мегакариобластов, CD4V, CD6V

В исследование включено 84% пациентов (n113) с первичным ОМЛ, 3% пациентов (n4) с вторичным ОМЛ, ассоциированным с предшествующей ХТ, 13% пациентов (n18) с ОМЛ, связанным с предшествующим МДС и ХММЛ.

По морфологическому варианту ОМЛ распределение пациентов было следующее:

M0 – у 3% пациентов (n5); M1 – у 20% пациентов (n28); M2 – у 33% пациентов (n45); M4 – у 26% пациентов (n35); M5 – у 12% пациентов (n16); M6 – у 3% пациентов (n4); M7 – у 1% пациентов (n2); M3 – исключены из исследования (рисунок 3).

У двоих пациентов был верифицирован острый лейкоз со смешанным фенотипом, они были распределены в соответствии с миелоидной дифференцировкой в группы M1 и M4.

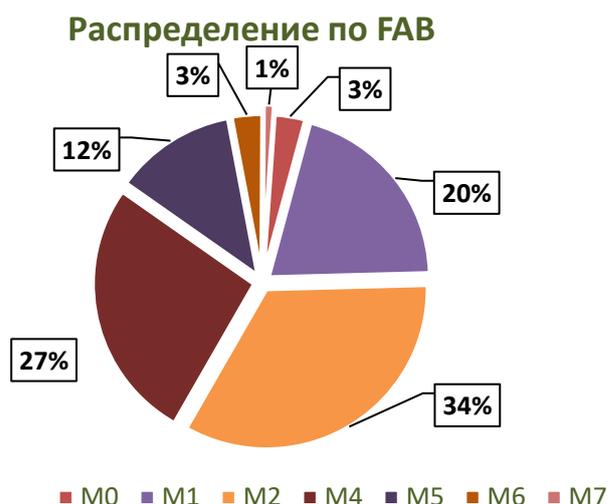


Рисунок 3 - Распределение пациентов, включенных в исследование, по FAB-классификации.

Распределение пациентов по группам риска проводилось в соответствии с классификацией групп риска для ОМЛ (Cheril L. Willman, 2002) (таблица 5):

Таблица 5 - Классификация групп риска для ОМЛ (Cheril L. Willman, 2002)

Цитогенетические поломки	Частота встречаемости у взрослых	Экспрессируемые гены	Генетические и молекулярно-биологические модификации прогноза	
Благоприятные	t(8;21)(q22;q22)	5-8% (<55 лет), редко (>55лет)	AML1/ETO	FLT3-ITD(9%)+del(9q)+комплексные поломки
	inv16(p13q22) t(16;16)(p13;q22)	10% (<45 лет), редко (>45лет)	CBFβ/MYH11	FLT3-ITD(7%)
	t(15;17)(q21;q11) Варианты t(11;17)(q23;q11) t(5;17)(q32;q11) t(11;17)(q13;q11)	15% (<45 лет), редко (>45лет)	PML-RARα PLZF-RARα NPM-RARα NuMA-RARα	FLT3-ITD(37%)
	+8	10%		FLT3-ITD(28%)
Промежуточные	Нормальный кариотип	15-20%		FLT3-ITD(34%) MLL-ITD(10%)
	Другие: -Y,+6 Все другие варианты кариотипа, не относящиеся к благоприятным и неблагоприятным			FLT3-ITD(20-30%)

Продолжение таблицы 5.

Неблагоприятные	Аномалии 11q23 Варианты: t(4;11)(q21;q23) t(9;11)(p22;q23) t(11;19)(q23;p13.1) t(11;19)(q23;p13.3)	5-7%	MLL MLL/AF4 MLL/AF9 MLL/ELL MLL/ENL	FLT3-ITD(0%)
	t(6;9)(p23;q34)	<1%	DEK/CAN	Inv(3)(q21q26)
	t(3;3)(q21;q26)	3-5%	Ribophorin/EVI1	FLT3-ITD(17%)
	-5/del(5q)	<10% (<45 лет), >10% (>45лет)		MDR drug resistance FLT3-ITD(0%)
	-7/del(7q)	<10% (<45 лет), >10% (>45лет)		MDR drug resistance FLT3-ITD(7%)
	Другие: 20q, 21q, del(9q), t(9;22), аномалии 17p, комплексные поломки (≥ 3)			

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование костного мозга на этапе верификации диагноза выполнялось у 94% пациентов (n127). К группе низкого цитогенетического риска отнесено 16% пациентов (n21), 64% пациентов (n87) - в группу промежуточного (стандартного) риска, 20% пациентов (n27) – в группу высокого цитогенетического риска (рисунок 4).

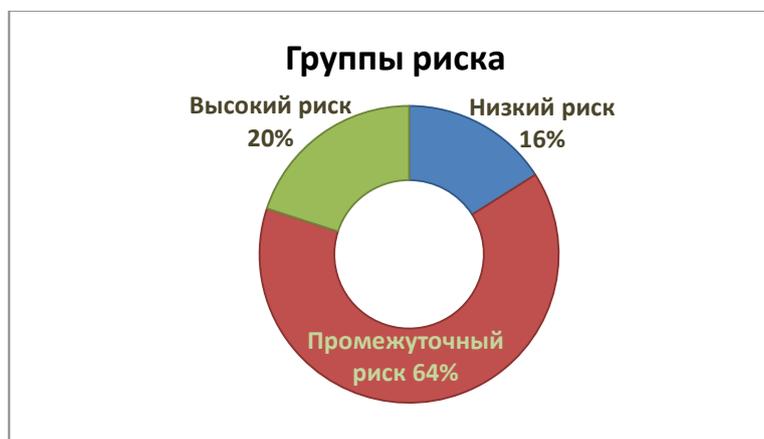


Рисунок 4 - Распределение пациентов, включенных в исследование по группам цитогенетического риска.

Поражение центральной нервной системы в дебюте заболевания оценивалось у 67% пациентов (n90), и нейролейкемия выявлялась у 12% пациентов (n16).

Известно, что уровень лейкоцитов на момент диагностики ОМЛ имеет прогностическое значение. Исходный уровень лейкоцитов у пациентов составлял от 0,5 до $817 \times 10^9/\text{л}$. У 78% пациентов (n105) исходный уровень лейкоцитов был выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$, у 22% пациентов (n30) – меньше $50,0 \times 10^9/\text{л}$ (рисунок 5).

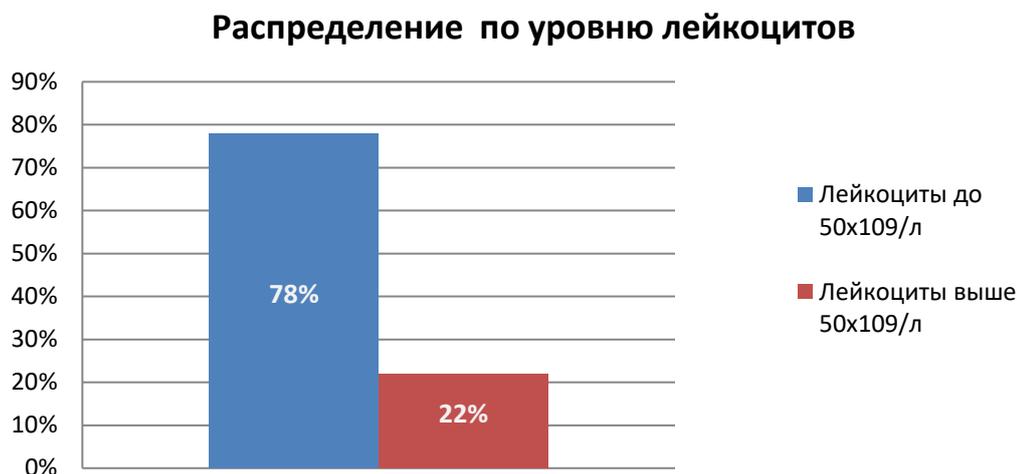


Рисунок 5 - Распределение пациентов в исследовании по исходному уровню лейкоцитов.

Уровень гемоглобина в дебюте заболевания составлял от 28 г/л до 159 г/л, медиана – 82 г/л.

Уровень тромбоцитов в периферической крови на момент диагностики заболевания колебался в пределах от 1,0 до $368,0 \times 10^9/\text{л}$. Медиана – $68,0 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень бластов в костном мозге составлял от 20,0 до 95,5%. Медиана – 63%.

После верификации диагноза, пациенты получали специфическую терапию, состоявшую из трех этапов: индукция ремиссии (достижение ремиссии), терапия консолидации (закрепление достигнутого ответа) и поддерживающая терапия (профилактика рецидива заболевания).

В исследование включались только те пациенты, соматический и коморбидный статус которых позволял им получить программную ХТ. Пациентам, относящимся к группам промежуточного и высокого цитогенетического

риска, в обязательном порядке выполняли типирование генов HLA-системы с целью поиска родственного/неродственного потенциального донора для решения вопроса о возможности выполнения в последующем алло-ТГСК.

В случае отсутствия потенциального донора или несоответствия критериям выполнения алло-ТГСК (возраст, соматический статус), а также пациентам группы низкого цитогенетического риска после проведения индукции ремиссии и достижения ремиссии в качестве консолидации проводилась ХТ или ауто-ТГСК.

2.1. Терапия индукции ремиссии.

В качестве индукции ремиссии пациенты получили 1-2 курса ХТ по схеме «7+3»:

- Цитарабин 100 мг/м² в виде 1-часовой инфузии 2 раза в сутки или в 200 мг/м² в виде 24-часовой непрерывной инфузии в течение 7 дней;
- Даунорубицин 60 мг/м² однократно в сутки в виде короткой 15-минутной инфузии. Для пациентов старше 55 лет с целью уменьшения кардиотоксичности использовался идарубицин 12 мг/м² в виде короткой 15-минутной инфузии в течение первых 3-х дней терапии.

На 21 день от начала 1-ого курса ХТ пациентам выполнялась контрольная аспирационная биопсия костного мозга с морфологическим, цитогенетическим и молекулярно-генетическим исследованием для верификации достижения ремиссии заболевания. При отсутствии восстановления гематологических показателей (количество нейтрофилов в периферической крови больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ при количестве тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$) повторное исследование костного мозга выполнялось через неделю и/или при восстановлении показателей периферической крови.

Оценка ответа на проведенную терапию проводилась в соответствии со следующими критериями:

1. **Полная клинико-гематологическая ремиссия** - в пунктате костного мозга обнаруживается $\leq 5\%$ бластов при нормальном соотношении всех ростков гемопоэза, при количестве нейтрофилов в периферической крови больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ при количестве тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в течение более 1 месяца

2. **Первичная химиорезистентность** - отсутствие полной ремиссии после проведения 2-ого курса терапии индукции.

3. **Рецидив** - $\geq 5\%$ бластов в пунктате костного мозга:

ранний - в сроки менее 12 месяцев после достижения полной ремиссии;

поздний - в сроки более 12 месяцев года после достижения полной ремиссии.

4. **Нейролейкемия** - цитоз более $15/3$ и/или наличие бластов при цитологическом исследовании ликвора.

5. **Общая выживаемость (ОВ)** рассчитывается от даты начала терапии до смерти от любой причины или до даты последней явки больного. Общая выживаемость характеризует всю группу больных и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения.

6. **Безрецидивная выживаемость (БРВ)** рассчитывается от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или последней явки больного. Безрецидивная выживаемость характеризует только группу больных, достигших полной ремиссии, и показывает, какая часть из этих больных имеет возможность прожить указанный срок без признаков возврата заболевания.

7. **Бессобытийная выживаемость (БСВ)** рассчитывается от даты начала лечения до любого "отрицательного" события или до даты последней явки больного. Под "отрицательным" событием понимается: прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания 2-х курсов терапии индукции, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив,

смерть от любой причины, а также вторая опухоль или любое другое позднее осложнение лечения, угрожающее жизни больного. Бессобытийная выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и отражает длительность и качество жизни всех больных данной группы.

2.2. Терапия консолидации ремиссии

В качестве консолидации все пациенты, достигшие ремиссии заболевания, получили 2 курса ХТ в комбинации цитарабин с антрациклинами (в качестве антрациклинов использовались идарубицин, митоксантрон) +\ 1 курс терапии цитарабином в монорежиме или ауто-ТГСК.

По степени интенсивности курсы консолидации ремиссии были разделены на следующие группы:

- сХТ - 2-3 курса ХТ с дозировкой цитарабина до 1500 мг/м²/сутки («7+3», «MiDAC», «MiDAC+Ida», «MiDAC+Mito»)+\ антрациклины (идарубицин в дозе 8 мг/м²/сутки или митоксантрон 10 мг/м²/сутки) в 3-ий – 5-ый дни курса – получали пациенты, лечившиеся в рамках протокола ОМЛ-01.10, а также пациенты, чей соматический и коморбидный статус не позволяли провести ВДХТ;

- ВДХТ – 2-3 курса ХТ с дозировкой цитарабина от 2000 до 6000 мг/м²/сутки в 1-й, 3-й, 5-й дни терапии («HDAC», «HAM»)+\ антрациклины (идарубицин в дозе 8 мг/м²/сутки или митоксантрон 10 мг/м²/сутки) – получали пациенты вне программы протокола ОМЛ-01.10, чей соматический и коморбидный статус позволяли провести ВДХТ;

- ауто-ТГСК, проводимая после 1-2 курсов ВДХТ; выполнялась пациентам низкого и промежуточного цитогенетического риска при наличии дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (высокий уровень лейкоцитов в дебюте заболевания, наличие нейрорлейкемии в дебюте заболевания, достижение ремиссии не после 1-ого курса ХТ индукции), а также при отсутствии тяжелых осложнений на этапах ХТ индукции и консолидации; пациентам молодого возраста, относящимся к группе высокого цитогенети-

ческого риска, ауто-ТГСК выполнялась при отсутствии дополнительных факторов неблагоприятного прогноза.

Перед началом каждого курса терапии консолидации проводилось контрольное исследование аспирата костного мозга с целью подтверждения сохранения ремиссии заболевания.

2.3. Ауто-ТГСК.

Перед выполнением ауто-ТГСК пациентам выполнялись процедуры афереза ПСКК или эксфузии КМ.

Аферезу ПСКК предшествовала стимуляция ростовыми гемопоэтическими факторами (Г-КСФ - «Граноцит», «Нейпоген», «Лейкостим») в дозе 10 мкг/кг/сут. Препарат вводился подкожно 2 раза в день в течение 4 - 5 дней с ежедневным контролем показателей клинического анализа крови. Затем проводилась процедура лейкофереза ПСКК. Минимальное содержание CD34+ клеток, необходимое для проведения ауто-ТГСК 2×10^6 CD34+/кг. В зависимости от количества полученных после первого сеанса CD34+клеток, процедура афереза ПСКК повторялась 1-2 дня.

Эксфузия гемопоэтических стволовых клеток костного мозга проводилась без предварительной стимуляции ростовыми факторами.

В дальнейшем после высокодозного курса ХТ (режима кондиционирования) полученные и предварительно размороженные стволовые клетки вводились пациенту.

В качестве режима кондиционирования у 83% пациентов (n29) применялся циклофосфан с бусульфаном (бусульфан 4 мг/кг/сут перорально в течение 4 дней с Д-7 до Д-4; циклофосфан 60 мг/кг/сут путем внутривенной инфузии в Д-3 и Д-2), у остальных 17% (n6) в качестве режима кондиционирования использовался мелфалан (100 мг/кг/сут путем внутривенной инфузии в Д-4 и Д-3).

2.4. Поддерживающая терапия.

Поддерживающую терапию в группе программной ХТ получали 44% больных (n44). Большинство пациентов (n34) получали терапию по схеме «5+5» (ОМЛ 0 01.10, Паровичникова Е.Н.): цитарабин 50 мг/м² 2 раза в сутки подкожно в течение 5 дней и 6-меркаптопурин 75 мг/м² в сутки в течение 5 дней, суммарно таких курсов проводилось №6, часть пациентов (n9) получала поддерживающую терапию ротационными курсами по немецкому протоколу (Buchner T, 2006): цитарабин в комбинациях с циклофосфамидом, даунорубицином (до суммарной кумулятивной дозы антрациклинов – 550 мг/м²) и 6-меркаптопурином в течение 3 лет.

Поддерживающая терапия не проводилась пациентам, получившим ауто-ТГСК.

Токсичность химиотерапии, как гематологическая, так и негематологическая, оценивались в соответствии с критериями NCI CTCAE версия 4.0.

В связи с тем, что выполнялся ретроспективный анализ данных, группа пациентов, получивших ауто-ТГСК, является селективной, то есть все пациенты в этой группе достигли ремиссии, более того в первой ремиссии дожили до момента проведения ауто-ТГСК. Поэтому исследование было разделено на две части:

- анализ выживаемости пациентов, получивших только ХТ, оценивающий терапию индукции и сравнивающий эффективность сХТ и ВДХТ;
- сравнительный анализ эффективности ауто-ТГСК и ХТ (сХТ и ВДХТ), в который включены пациенты, получившие только ХТ и дожившие в ремиссии заболевания до времени медианы выполнения ауто-ТГСК (так называемый land-mark) –5,8 месяцев от момента достижения ремиссии.

В многофакторный анализ были включены следующие параметры: пол, возраст, уровень лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина на момент верификации диагноза, цитогенетические группы риска, наличие нейрорлейкемии в дебюте заболевания, достижение ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции, варианты терапии консолидации, поддерживающая терапия. Многофактор-

ный анализ проводился для всех пациентов, включенных в исследование, а также для группы land-mark анализа.

Для анализа полученных данных использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Оценку схожести групп проводили по методу таблиц сопряженности, используя Кси-квадрат. Анализ ОВ, БСВ и БРВ проводили по методу Каплана-Майера, используя тесты Log-Rank и Breslow для оценки достоверности различий. При оценке результатов тестирования статистически достоверными считали различия при значениях $p < 0.05$. Многофакторный анализ выполняли по методу пошаговой логистической регрессии и регрессии Кокса. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистической программы SPSS, version21, StatSoft, Inc.

Глава III.

Общий анализ результатов лечения пациентов, включенных в исследование.

В исследование суммарно включено 135 пациентов. Медиана наблюдения составила 15 месяцев (3-92 мес).

Пятилетняя ОВ всех пациентов в исследовании составила 37%. Медиана продолжительности общей выживаемости – 14,5 месяцев (0,1-92,9 месяцев). Пятилетняя БРВ в общей группе – 30%.

Продолжительность ремиссии до рецидива была от 3 до 49 месяцев, медиана продолжительности ремиссии в общей группе - 10 месяцев.

При анализе данных общей группы пациентов, включенных в исследование, возраст являлся независимым прогностическим фактором: 5-летняя ОВ пациентов до 40 лет составила 44,0% против 26,8% у пациентов старше 40 лет ($p=0,003$) (рисунок 6).

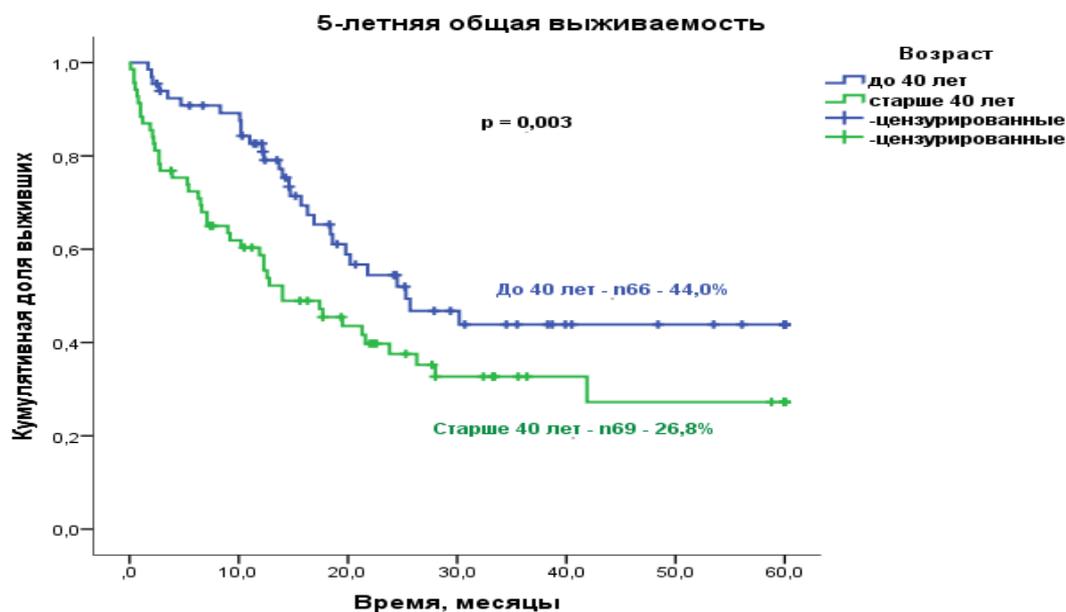


Рисунок 6 - Общая выживаемость всех пациентов в исследовании в зависимости от возраста.

При долгосрочном наблюдении до 5-летней БСВ статистически достоверного различия по возрасту не получено, однако в первые 2 года наблюдения БСВ была выше у пациентов моложе 40 лет: 39,4% против 30,0% ($p=0,002$) (рисунок 7).

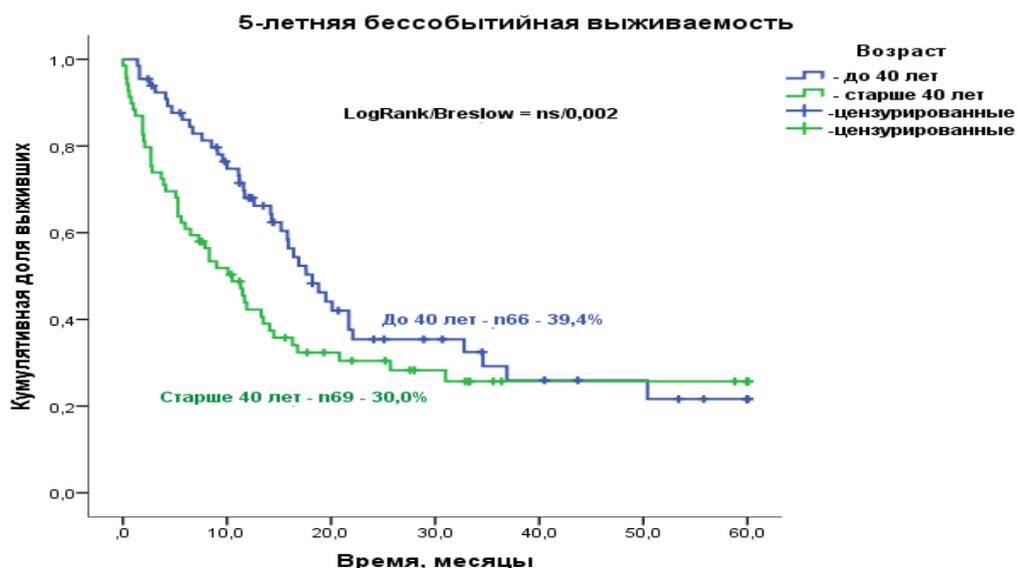


Рисунок 7 - Бессобытийная выживаемость всех пациентов в исследовании в зависимости от возраста.

В ходе исследования достоверных различий в ОВ, БСВ и БРВ по полу не выявлено. Однако стоит отметить, что при многофакторном анализе данных одним из предикторов развития рецидива, увеличивающим его вероятность, является такой параметр, как мужчины молодого возраста (до 40 лет) ($p=0,011$).

Известно, что выживаемость, как общая, так и безрецидивная, у пациентов низкого цитогенетического риска значительно отличается от пациентов остальных цитогенетических групп. В исследовании статистически достоверно установлено это отличие, также продемонстрировано различие в ОВ и БРВ у пациентов промежуточного и высокого цитогенетического риска ($p=0,02$). У пациентов группы низкого цитогенетического риска 5-летняя ОВ и 5-летняя БРВ составили 71,6% и 69,2% соответственно. У пациентов промежуточной группы 5-летняя ОВ равнялась 39,1% и 5-летняя БРВ – 29,0%. Что же касается группы высокого цитогенетического риска, к 33 месяцам наблюдения рецидив случился у всех пациентов этой группы, и 5-летняя ОВ составила 5,6% (рисунок 10 и 11).

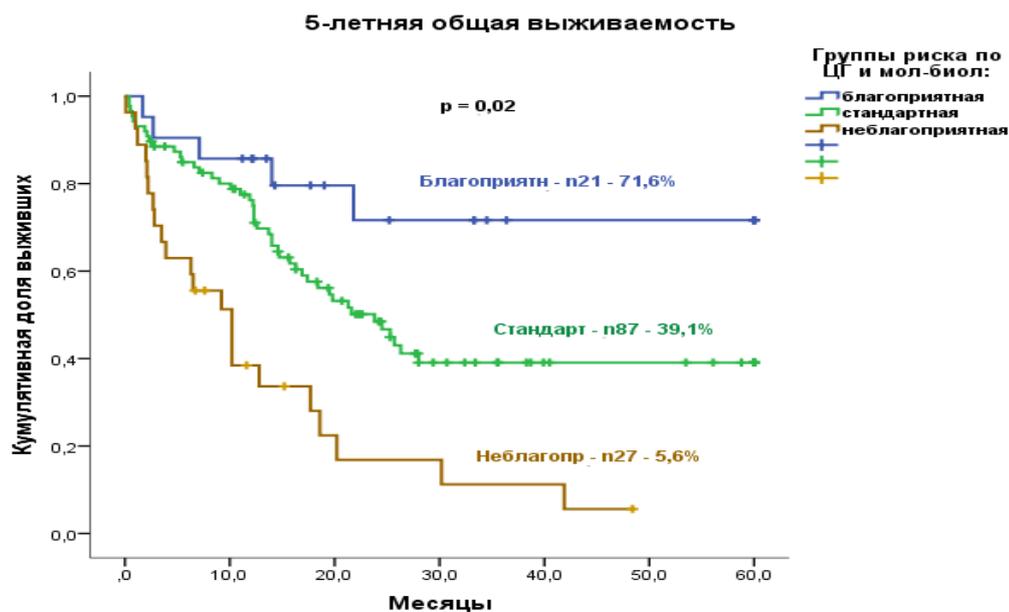


Рисунок 10 - Общая выживаемость среди всех пациентов, включенных в исследование, в зависимости от групп цитогенетического риска.

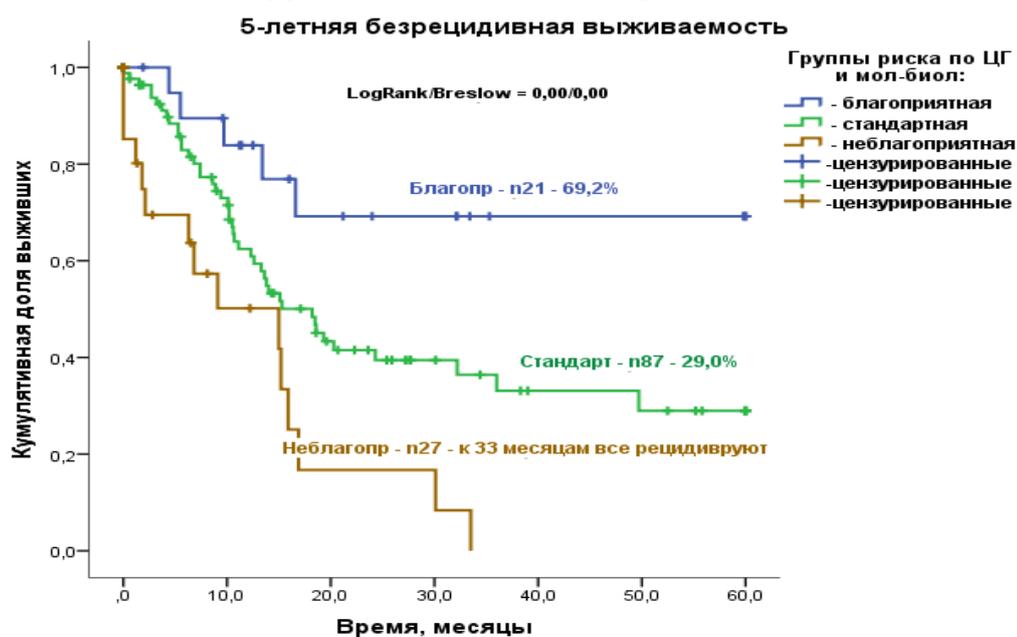


Рисунок 11 - Безрецидивная выживаемость среди всех пациентов, включенных в исследование, в зависимости от групп цитогенетического риска.

При оценке экспоненциальной вероятности были выделены три группы уровня лейкоцитов: 1 группа - $0-5,8 \times 10^9/\text{л}$; 2 группа - $5,8-86,0 \times 10^9/\text{л}$, 3 группа - более $86,0 \times 10^9/\text{л}$, в которых наблюдались различия в ОВ вне зависимости от варианта проводимого лечения, что подтверждает независимость и значимость прогностического влияния исходного высокого уровня лейкоцитов (рисунок 12).

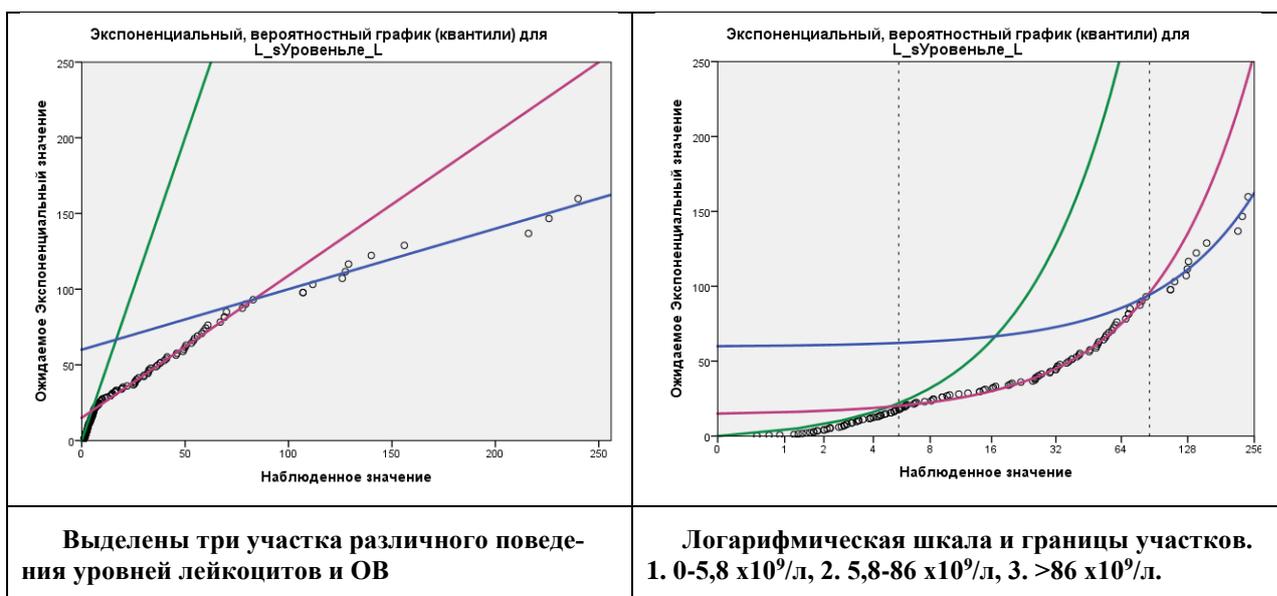


Рисунок 12 - Три группы уровня лейкоцитов, выделенные при экспоненциальной вероятностной оценке.

Выявлены статистически достоверные различия в 5-летней ОВ, БСВ и БРВ при исходном уровне лейкоцитов от $5,8$ до $86,0 \times 10^9/\text{л}$ и более $86,0 \times 10^9/\text{л}$: 5-летняя ОВ – 53,5% против 25% ($p=0,008$) (рисунок 13), 5-летняя БСВ – 38% против 12,5% ($p=0,011$) (рисунок 14), 5-летняя БРВ – 57,7% против 50% ($p=0,035$).

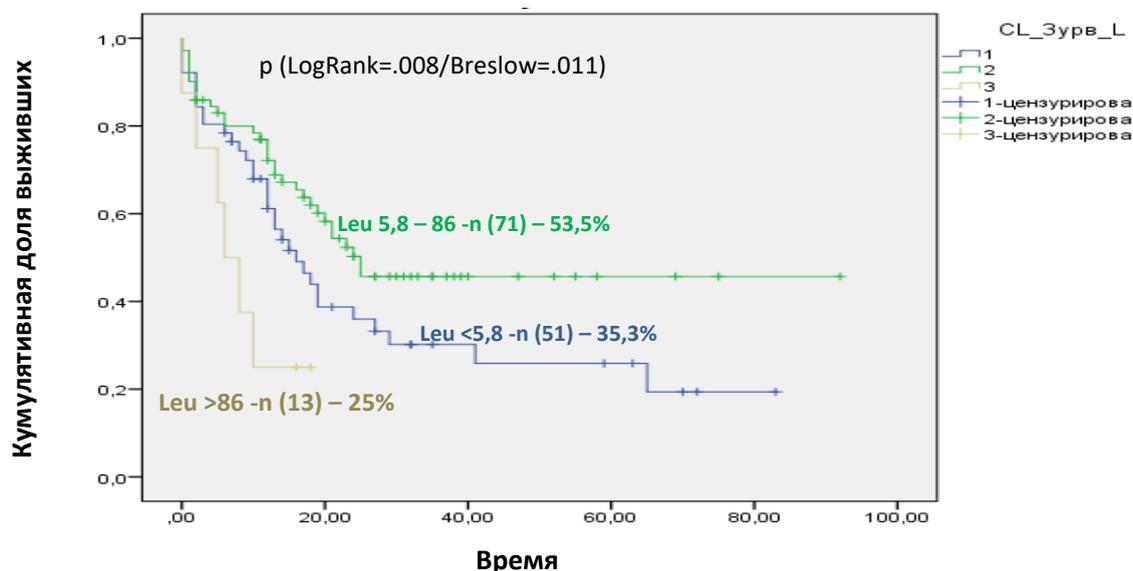


Рисунок 13 - Общая выживаемость пациентов в исследовании в зависимости от исходного уровня лейкоцитов.

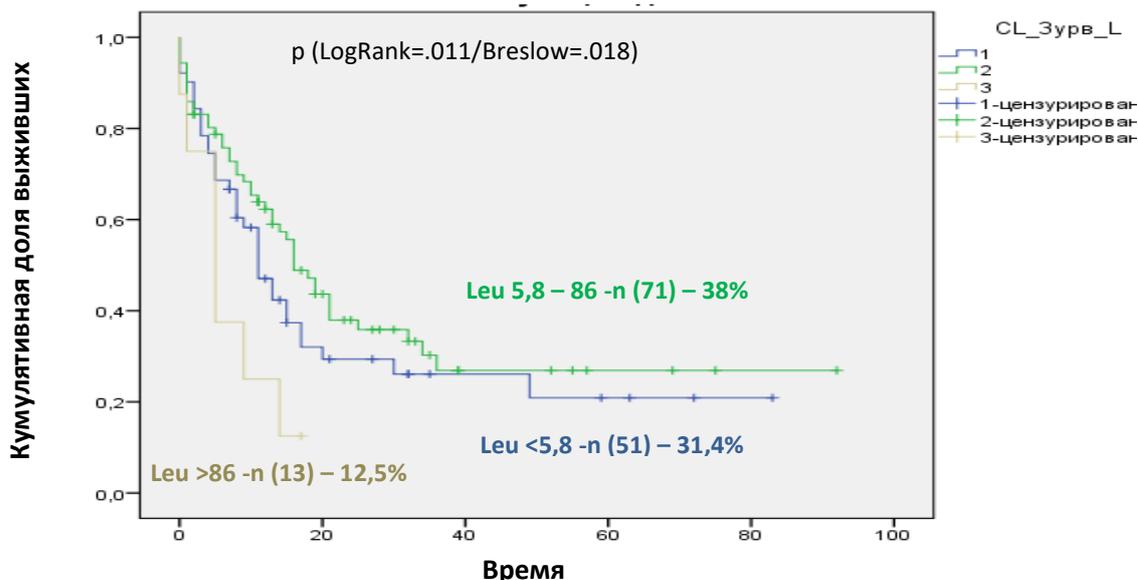


Рисунок 14 - Бессобытийная выживаемость пациентов в исследовании в зависимости от исходного уровня лейкоцитов.

При анализе ОВ, БСВ и БРВ в зависимости от исходного уровня гемоглобина, тромбоцитов и уровня бластов в костном мозге не получено статистически достоверных различий во всех группах наблюдения.

В ходе исследования было проанализировано влияние сочетания факторов неблагоприятного прогноза на ОВ, БСВ и БРВ. К факторам неблагоприятного прогноза были отнесены возраст старше 40 лет (51%), исходный высокий уровень лейкоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ (22%), группа высокого цитогенетического риска (20%).

Наихудшая 5-летняя ОВ отмечалась в группе пациентов, имеющих 2 и более неблагоприятных прогностических факторов, и составила 43,3%, при наличии 1 фактора – 57,1%, при отсутствии неблагоприятных факторов – 51,2% ($p < 0,0001$).

В зависимости от количества факторов неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания 5-летняя БРВ составила 47% при их отсутствии, 45% при наличии 1 фактора, при наличии 2 факторов - 14% ($p < 0,0001$), вне зависимости от варианта дальнейшего лечения (сХТ, ВДХТ, ауто-ТГСК) (рисунок 15).

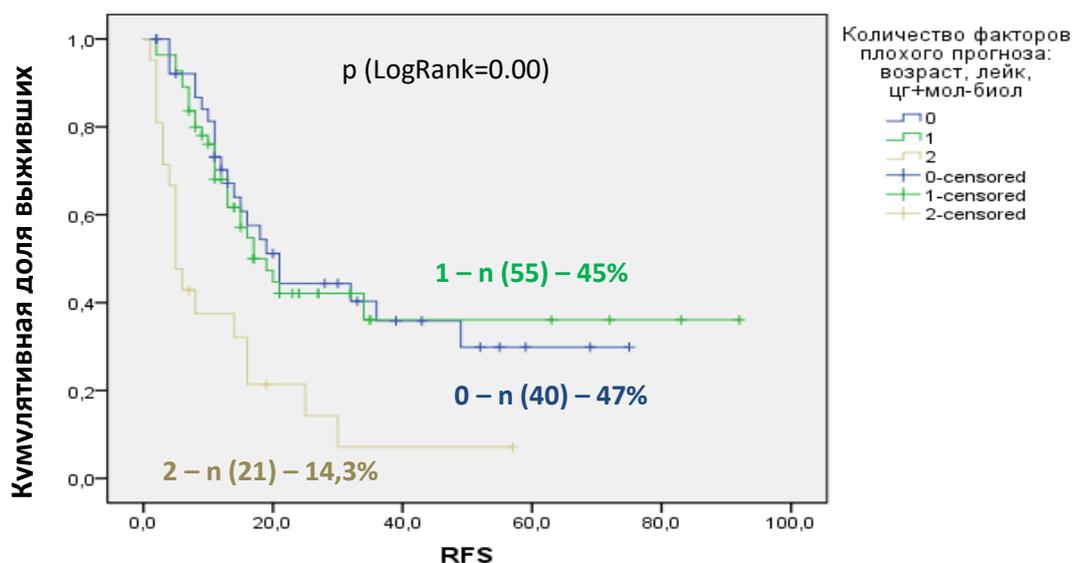


Рисунок 15 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от количества факторов плохого прогноза.

Известно, что отсутствие ответа на первый курс терапии индукции является неблагоприятным прогностическим фактором. При анализе общей когорты пациентов, включенных в исследование, независимо от варианта терапии консолидации, при отсутствии достижения ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции 5-летняя ОВ и БСВ статистически были достоверно ниже – 23,4% против 46,0% ($p < 0,0001$) (рисунок 16) и 17,7% против 27,4% ($p < 0,0001$), соответственно, хотя существенных различий в 5-летней БРВ не получено: 27,0% против 31,0% ($p = 0,03$) (рисунок 17).

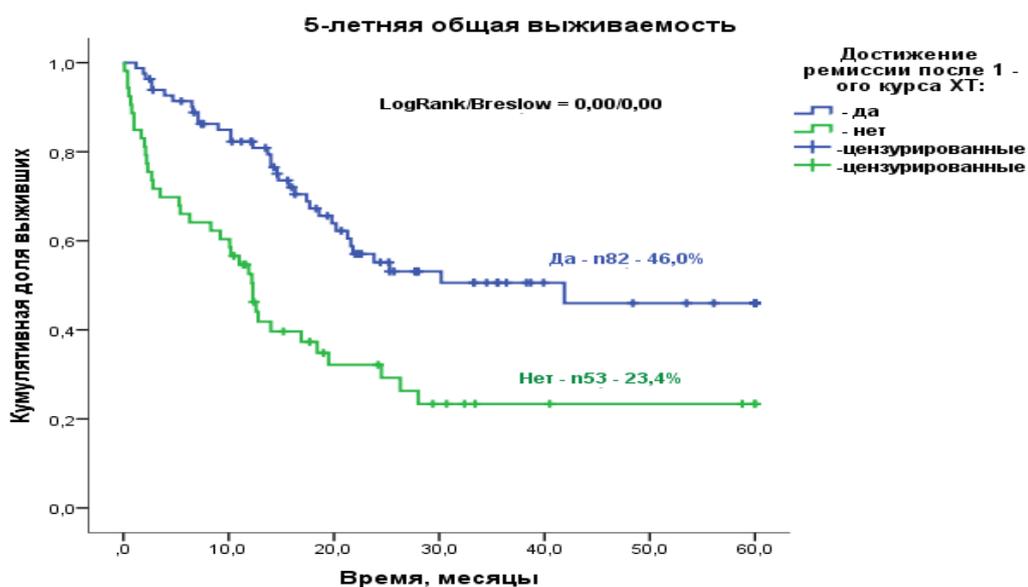


Рисунок 16 - Общая выживаемость пациентов в исследовании в зависимости от сроков достижения ремиссии (после 1-ого курса ХТ или позже).

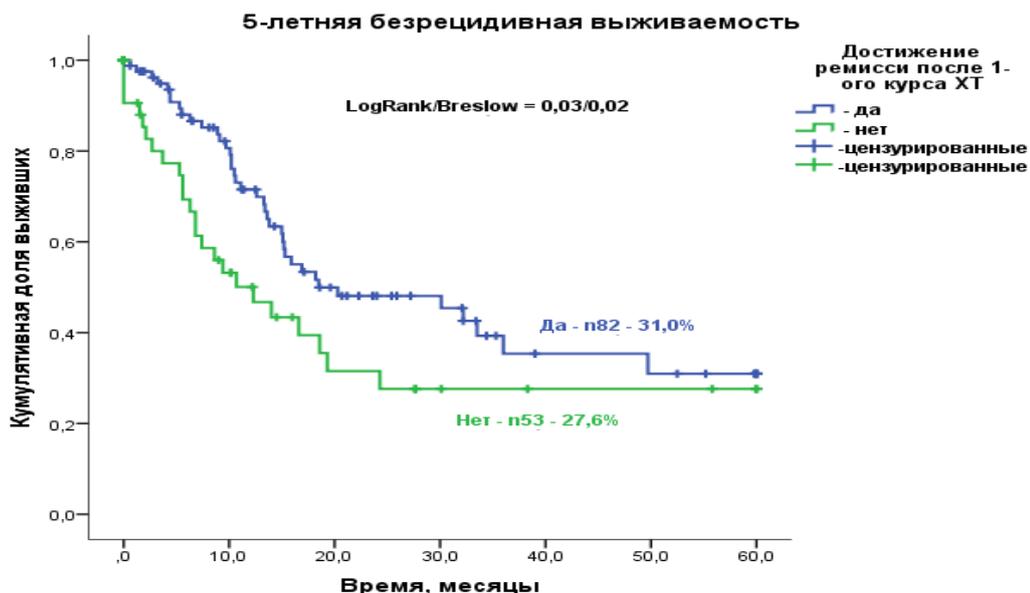


Рисунок 17 - Безрецидивная выживаемость пациентов в исследовании в зависимости от сроков достижения ремиссии (после 1-ого курса ХТ или позже).

В ходе исследования была проведена экспоненциальная вероятностная оценка продолжительности ремиссии (рисунок 18), которая позволила выделить в исследуемой когорте пациентов четыре группы, различающиеся по 5-летней ОВ и БСВ, вне зависимости от варианта проводимой терапии консолидации: 0-7 месяцев, 7-20 месяцев; 20-40 месяцев и более 40 месяцев (рисунок 19).

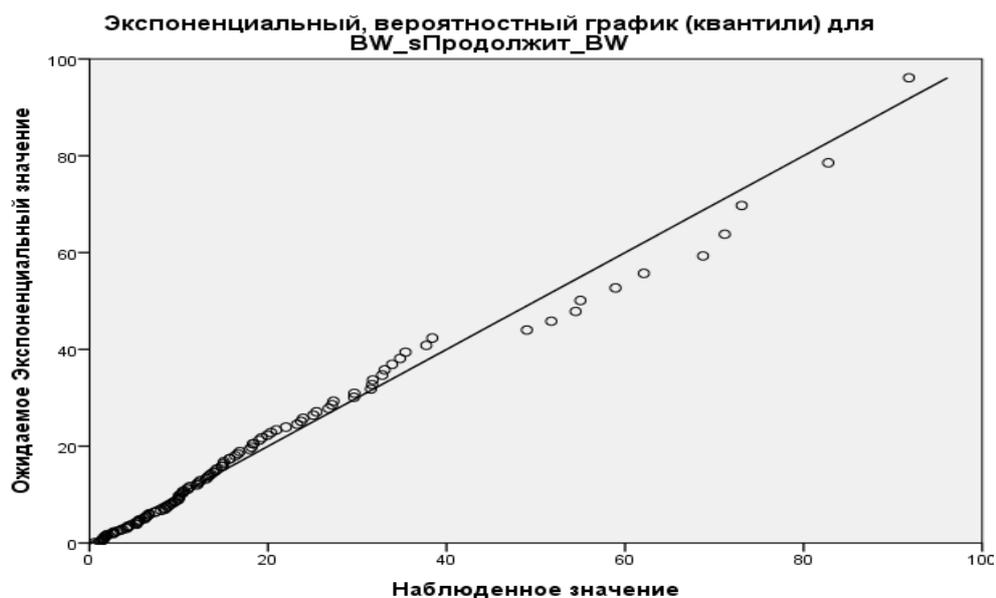


Рисунок 18 - Диаграмма показывает приемлемую подгонку переменной BW (продолжительность ремиссии) экспоненциальным распределением в диапазоне 0-30, после чего изменяется интенсивность наблюдаемых значений и отмечается заметное отклонение от хода переменной теоретического распределения.



Рисунок 19 - По характеру остатков можно выделить четыре интервала переменной BW (продолжительность ремиссии): 0-7 месяцев, 7-20 месяцев; 20 – 40 месяцев и более 40 месяцев.

Если в группе пациентов, у которых ремиссия сохранялась меньше 7 месяцев, 5-летняя ОВ составила лишь 10%, то у пациентов, у которых ремиссия сохранялась более 20 месяцев, 5-летняя ОВ, так же, как и 5-летняя БРВ приближается к 100% ($p < 0,0001$) (рисунок 20 и 21).



Рисунок 20 - Общая выживаемость пациентов в исследовании в зависимости от продолжительности ремиссии (значение «1» соответствует продолжительности ремиссии от 0 до 7 месяцев; значение «2» – от 7 до 20 месяцев; значение «3» – от 20 до 40 месяцев; значение «4» – более 40 месяцев).

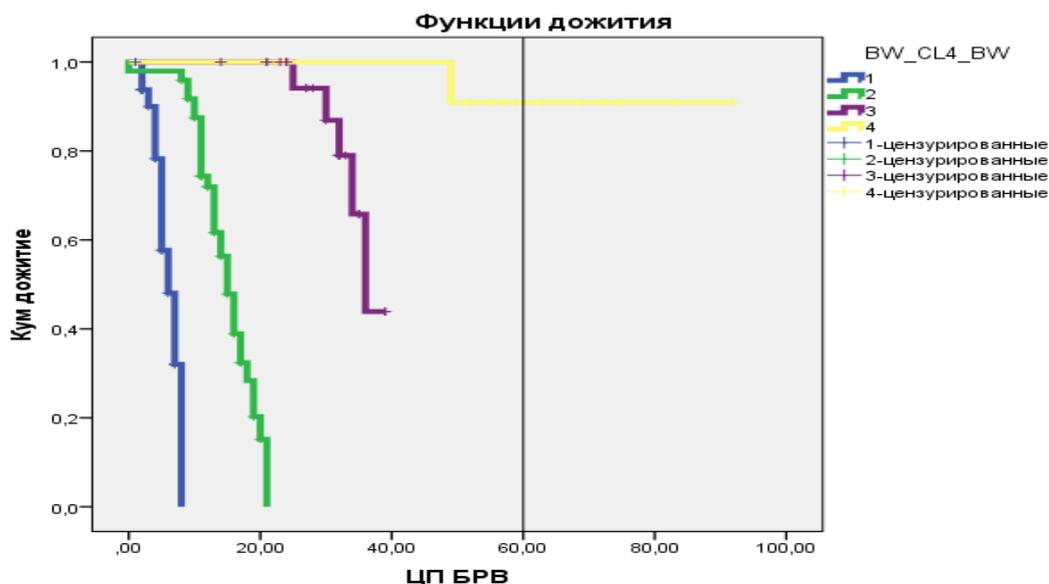


Рисунок 21 - Безрецидивная выживаемость пациентов в исследовании в зависимости от продолжительности ремиссии (значение «1» соответствует продолжительности ремиссии от 0 до 7 месяцев; значение «2» – от 7 до 20 месяцев; значение «3» – от 20 до 40 месяцев; значение «4» – более 40 месяцев).

Зачастую, в связи с тяжестью имеющихся осложнений на фоне дебюта ОМЛ, начало специфической терапии откладывается до стабилизации состояния пациента. Вопрос влияния отсрочки начала специфической терапии до сих пор вызывает дискуссии. В ходе исследования при многофакторном анализе было показано, что продолжительность интервала от момента установления диагноза до начала специфической терапии не влияет на 5-летнюю ОВ и БСВ, но увеличивает вероятность развития рецидива ($p=0,006$), тогда как с большей продолжительностью ремиссии (более 7 месяцев) уменьшается вероятность развития рецидива ($p<0,0001$). При анализе влияния отсрочки начала терапии в каждой группе пациентов в отдельности статистически достоверных различий получено не было.

Также многофакторный анализ показал, что вероятность развития рецидива выше у мужчин молодого возраста до 40 лет ($p=0,011$) в сравнении с остальной популяцией. Проведение поддерживающей терапии при многофакторном анализе общей когорты пациентов достоверно увеличивает 5-летнюю ОВ ($p=0,013$).

В ходе исследования предпринимались попытки построения моделей прогнозирования ОВ и БРВ, а также вероятности рецидива для разных групп пациентов. В итоге была построена лишь одна модель прогнозирования ОВ для всей группы пациентов, включенных в исследование. Модель прогнозирования БРВ и вероятности рецидива построить не удалось, наиболее вероятно в связи с разнородностью и недостаточной численностью пациентов в исследовании.

При проведении многофакторного анализа для построения прогностической модели ОВ для всех пациентов, включенных в исследование, в список потенциальных предикторов прогноза вошли достижение ремиссии, отсутствие ремиссии после 1-ого курса индукции ремиссии, отсутствие терапии консолидации, проведение высокодозной терапии консолидации и поддерживающей терапии, наличие/отсутствие рецидива заболевания. В ходе дальнейшей работы была построена модель, иллюстрирующая прогнозирование ОВ на основании следующих статистически достоверных предикторов: проведение/непроведение терапии консолидации (без разделения на варианты терапии), проведение/непроведение поддерживающей терапии, достижение/недостижение ремиссии после 1-ого курса индукции (в таблице ниже этот параметр соответствует названию первичная химиорезистентность) и наличие/отсутствие рецидива. Цитогенетические факторы не вошли в список предикторов прогноза при построении модели прогнозирования ОВ в общей группе пациентов.

В таблице 6 представлены профили модели, созданные на основании комбинаций переменных. В ячейках на пересечении строк и столбцов указывается количество пациентов с наблюдаемым профилем. Кроме того, выделены цветом случаи профилей, которые не наблюдаются в исходных данных.

Таблица 6 - Профили модели, созданные на основании комбинаций переменных.

Терапия консолидации		Рецидив		Поддерживающая терапия		Первичная химиотерапия		Первичная химиотерапия		Первичная химиотерапия		Первичная химиотерапия		Первичная химиотерапия		XBeta		Профиль кривой	Примечание		
																Частоты	Частоты				
Нет 1	Да 1	Да 1	Поддерживающая терапия	Да 1	Первичная химиотерапия	Нет 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15+1=16	Не наблюдается		
						Да 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14+1=15
		Нет 0	Поддерживающая терапия	Да 1	Первичная химиотерапия	Нет 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13+1=14		
						Да 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12+1=13
		Нет 0	Поддерживающая терапия	Да 1	Первичная химиотерапия	Нет 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11+1=12	Не наблюдается
						Да 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10+1=11
	Нет 0	Поддерживающая терапия	Да 1	Первичная химиотерапия	Нет 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9+1=10	Не наблюдается	
					Да 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	8+1=9	
	Да 0	Да 1	Да 1	Поддерживающая терапия	Да 1	Первичная химиотерапия	Нет 1	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0	7+1=8		
							Да 0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	6+1=7
			Нет 0	Поддерживающая терапия	Да 1	Первичная химиотерапия	Нет 1	0	0	0	0	0	0	27	0	0	0	0	5+1=6		
							Да 0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	4+1=5	
Нет 0			Поддерживающая терапия	Да 1	Первичная химиотерапия	Нет 1	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3+1=4		
						Да 0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2+1=3	
Нет 0		Поддерживающая терапия	Да 1	Первичная химиотерапия	Нет 1	0	0	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1+1=2			
					Да				10										0+1=1		

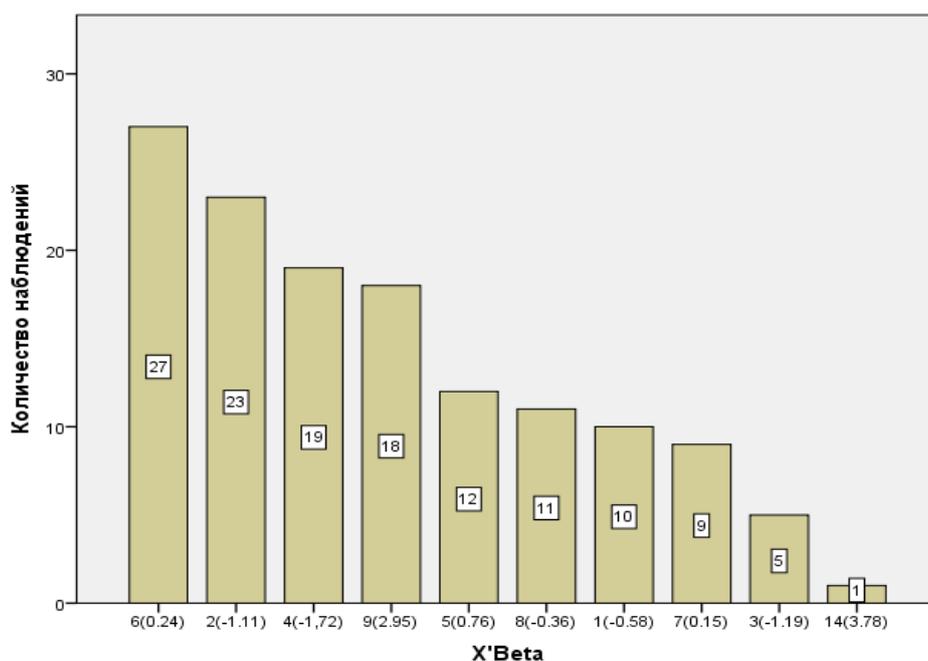


Рисунок 22 - Встречаемость профилей модели в исходных данных

На диаграмме изображена графически встречаемость профилей модели (комбинаций независимых переменных) в исходных данных, упорядоченная по убыванию с нанесением численности профиля (рисунок 22).

Наиболее часто встречающийся в исследовании профиль:

пациенты, у которых после проведения 1-ого курса ХТ индукции не была достигнута ремиссия (достигнута после 2-ого курса ХТ индукции), получившие терапию консолидации (без разделения на варианты консолидации) без последующей поддерживающей терапии, у которых развился рецидив – 20% (n27).

Реже всего в популяции пациентов в исследовании встречаются те, у кого после 1-ого курса ХТ индукции не была достигнута ремиссия заболевания (достигнута после 2-ого курса), в дальнейшем проводилась терапия консолидации с поддерживающей терапией без развития рецидива заболевания в последующем – 3,7% (n5). Также в исследование включен пациент, у которого ремиссия была достигнута только после 2-ого курса ХТ индукции, рецидив развился до проведения терапии консолидации.

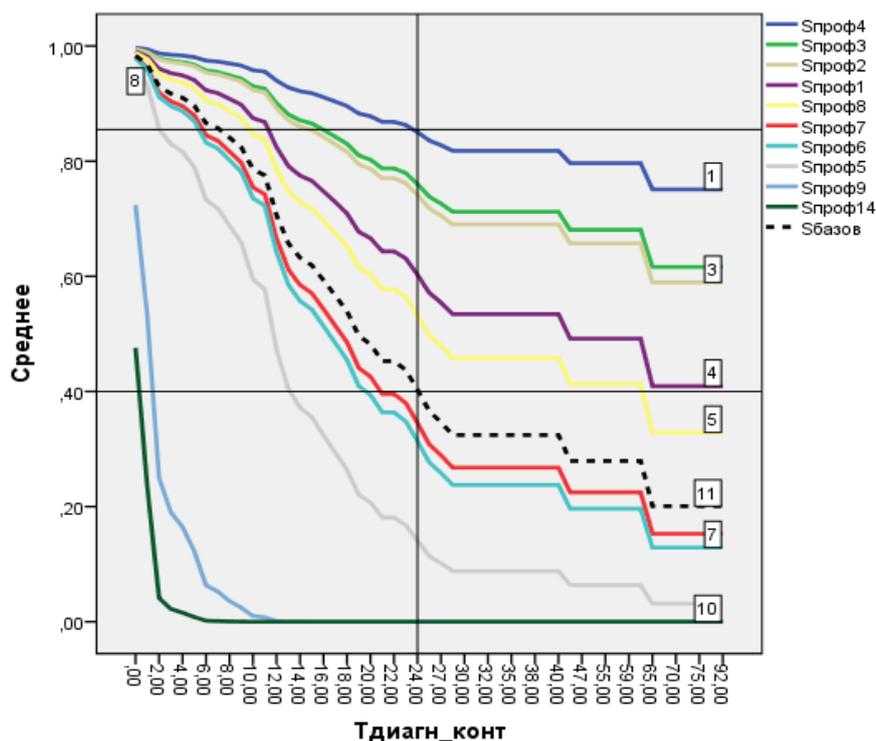


Рисунок 23 - Семейство кривых выживаемости для построенной модели.

На графике представлено семейство кривых общей выживаемости для построенной модели (рисунок 23). Наблюдается 10 профилей, которые помечены номером строки легенды. На график нанесена вертикаль, соответствующая 24 мес. выживаемости.

Пунктиром помечена базовая выживаемость, которая имеет место при средних значениях независимых переменных; базовая 2-летняя выживаемость прогнозируется 40%.

Наилучшая 2-летняя ОВ- 85,5% прогнозируется для тех пациентов, у которых ремиссия достигнута после 1-ого курса ХТ индукции, и которые получили терапию консолидации с последующей поддерживающей терапией, и у них не развился рецидив (таких пациентов – 14% (n19)).

При условии недостижения ремиссии после 1-ого курса ХТ (достижение после 2-ого курса ХТ) с последующей терапией консолидации, но без поддерживающей терапии и при отсутствии развития рецидива в дальнейшем, 2-летняя ОВ прогнозируется 60%.

Среди пациентов, получавших терапию консолидации, наихудшая ОВ ассоциирована с развитием рецидива у пациентов, не достигших ремиссии после 1-ого курса индукции (достигших после 2-ого курса) и не получавших поддерживающую терапию (n12 – 8,8%). Медиана ОВ у таких пациентов составляет 12 месяцев.

Данная модель демонстрирует значимость таких факторов как достижение ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции и проведение поддерживающей терапии. Так, например, у пациентов, получавших терапию консолидации с последующей поддерживающей терапией, при отсутствии в дальнейшем развития рецидива в случае, когда ремиссия достигнута после 1-ого курса ХТ индукции 2-х летняя ОВ прогнозируется 85,5%, тогда как при отсутствии ремиссии после 1-ого ХТ 2-летняя ОВ составляет лишь 75%.

Подобная ситуация прослеживается и с влиянием проведения поддерживающей терапии на ОВ. При сравнении пациентов, достигших ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции, получавших терапию консолидации, без рецидива в дальнейшем, при проведении поддерживающей терапии прогнозируется 2-х летняя выживаемость 85,5%, тогда как при отсутствии поддерживающей терапии при прочих тех же условиях 2-летняя ОВ составляет лишь 73%. Совокупное влияние этих факторов еще более демонстративно: при отсутствии достижения ремиссии после 1-ого курса ХТ и непроведении поддерживающей терапии 2-летняя ОВ прогнозируется 60%, а 5-летняя не превышает 40%.

С учетом относительно небольшой выборки пациентов, для ауто-ТГСК, также, как и для всей группы land-mark, модели прогнозирования ОВ и БРВ построить не удалось.

Таким образом:

1. Возраст является независимым прогностическим фактором. У пациентов моложе 40 лет наблюдалась лучшая 5-летняя ОВ -44% в сравнении с пациентами старше 40 лет – 26,8%.
2. Пятилетняя ОВ и БРВ в разных цитогенетических группах достоверно различаются, что подтверждает необходимость стратификации пациентов на группы цитогенетического риска с целью последующего выбора варианта дальнейшего лечения.
3. Наличие 2 и более факторов неблагоприятного прогноза (возраст, лейкоциты, цитогенетическая группа) при любом варианте терапии консолидации определяет более низкую 5-летнюю ОВ и БРВ.
4. Отсутствие ремиссии после 1-ого курса индукции ремиссии является неблагоприятным прогностическим фактором и ухудшает 5-летнюю ОВ и БРВ вне зависимости от дальнейшего варианта лечения.
5. Пятилетняя ОВ и БРВ по результатам однофакторного и многофакторного анализа в общей когорте пациентов, включенных в исследование, была выше в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию.
6. С увеличением продолжительности ремиссии (более 7 месяцев) уменьшается вероятность развития рецидива и увеличивается 5-летняя ОВ.

Глава IV.

Эффективность химиотерапии острого миелоидного лейкоза в зависимости от интенсивности индукции и консолидации

4.1. Эффективность индукции ремиссии острого миелоидного лейкоза.

Характеристика пациентов, получивших ХТ индукции ремиссии

Программную ХТ в ходе исследования получали 100 пациентов с установленным диагнозом ОМЛ.

Распределение пациентов, получавших только ХТ, по полу следующее: женщины – 60 человек (60%), мужчины – 40 человек (40%).

Большинство пациентов старше 41 года - 61%, медиана возраста пациентов, получавших только ХТ, составила 45 лет.

Первичный ОМЛ был диагностирован у 82% пациентов, вторичный (ассоциированный с предшествующей терапией) – у 2%, ОМЛ с предшествующим МДС/ХММЛ – у 16% пациентов.

По цитогенетическим и молекулярно-генетическим группам риска пациенты (n=100) были распределены следующим образом: группа низкого цитогенетического риска – 16%, промежуточного – 62%, группа высокого цитогенетического риска – 22% (рисунок 24).



Рисунок 24 - Распределение пациентов, получивших только ХТ, по цитогенетическим группам риска.

Частота достижения ремиссии после 1-ого курса терапии индукции составила 54% (n54) (у 1 пациента не проводилась оценка достижения ремиссии после 1-ого курса ХТ), недостижение ремиссии – 37% (n37).

Осложнения терапии индукции.

Постцитостатический период после 1-ого курса терапии индукции осложнился развитием панцитопении IV степени у всех 100% пациентов с потребностью в регулярных заместительных трансфузиях гемокомпонентов. Кровотечения из источников различной локализации и степени тяжести были у 40% (n40) пациентов на этапе проведения и после 1-ого курса ХТ индукции ремиссии. В 3% случаев (n3) кровотечения были фатальными и привели к смерти пациентов.

Наиболее частым осложнением первого постцитостатического периода была фебрильная нейтропения – 69% (n69), сепсис развился у 24% пациентов (n24), осложнился инфекционно-токсическим шоком – у 5% (n5) пациентов.

В постцитостатическом периоде после 1-ого курса ХТ пневмония наблюдалась в 33% случаев (n33), энтеропатия – в 29% случаев (n29), стоматит, мукозит, эзофагит – 28% случаев (n28), инвазивный микоз – 17% случаев (кандидоз – в 9% (n9), аспергиллез – в 8% (n8)), вирусные осложнения – в 14% случаев (n14), токсические осложнения вследствие цитостатического воздействия (токсический гепатит и нефропатия) – у 14% пациентов (n14), также в отдельных случаях имели место такие гнойные осложнения как парапроктит, абсцессы и флегмоны различной локализации – 10% (n10), тромботические и кардиальные осложнения (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбоз подключичной вены) – 8% случаев (n8) (рисунок 25).

Летальность во время 1-ого курса индукции составила 8% (n8), причины смерти: геморрагический синдром – 3%, сепсис – 4%, прогрессия основного заболевания – 1%.



Рисунок 25 - Осложнения постцитостатического периода после 1-ого курса ХТ индукции.

Второй курс терапии индукции был проведен у 82% пациентов (n82). Из них у 11% пациентов (n11), не достигших ремиссии после 1-ого курса индукции, и у 4% пациентов (n4) с достигнутой ремиссией заболевания в качестве 2-ого курса индукции ремиссии были проведены высокодозные курсы ХТ (FLAG, HAM). Остальные пациенты получили в соответствии с программой лечения курс ХТ по схеме «7+3» (таблица 7).

Таблица 7 - Распределение пациентов в зависимости от ответа на 1-ый курс ХТ и варианта 2-ого курса терапии индукции ремиссии.

	Количество пациентов	2-ой курс индукции	Количество пациентов
Ремиссия после 1 – ого курса ХТ	54	Нет	10
		«7+3»	41
		«FLAG», «HAM»	4
Нет ремиссии после 1-ого курса ХТ	37	«7+3»	26
		«FLAG», «HAM»	11

Осложнения постцитостатического периода после 2-ого курса ХТ были распределены следующим образом (n92):

- панцитопения развилась у 95% пациентов (n87); - кровотечения из источников различной локализации и степени тяжести имели место в 21,7% случаев (n20); - фебрильная нейтропения также была самым частым осложнением постцитостатического периода – 63% (n58); - сепсис – 18,4% (n17), осложнившийся развитием инфекционно-токсического шока – 3,2% (n3); - пневмония – 16,3% (n15); - энтеропатия – 18,4% (n17); - стоматит, мукозит, эзофагит – 30,4% (n28); -инвазивный микоз – 13% (кандидоз – 4,3% (n4); аспергиллез – 8,6% (n8)); - вирусные – 10,8% (n10); - токсический гепатит и нефропатия – у 4,3% пациентов (n4); - гнойные осложнения (парапроктит, абсцессы и флегмоны) – 7,6% (n7); - тромботические и кардиальные осложнения (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбоз подключичной вены) – 2,1% (n2) (рисунок 26).



Рисунок 26 - Сравнение развития осложнений в постцитостатическом периоде после 1-ого и 2-ого курсов ХТ индукции ремиссии.

Отмечается выраженное уменьшение количества практически всех осложнений после 2-ого курса ХТ в сравнении с первым, что наиболее вероятно связано с меньшей длительностью панцитопении и лучшим общим ста-

тусом состояния пациента на момент начала 2-ого курса ХТ (у большинства пациентов к началу 2-ого курса индукции восстановлены гематологические показатели, купированы инфекционные осложнения, в отличие от состояния пациентов на момент начала 1-ого курса ХТ). Одинаковое количество случаев аспергиллеза после 1-ого и 2-ого курсов индукции ремиссии объясняется отсутствием верификации случаев аспергиллеза *de novo* после 2-ого курса ХТ.

При анализе данных статистически достоверного влияния этих осложнений после 1-ого курса ХТ на 5-летнюю ОВ не получено, кроме сепсиса, который значительно ухудшает 5-летнюю ОВ: при развитии сепсиса в постцитостатическом периоде после 1-ого курса индукции 5-летняя ОВ составляет 15%, при его отсутствии – 41,3% ($p = 0,00$) (рисунок 27)

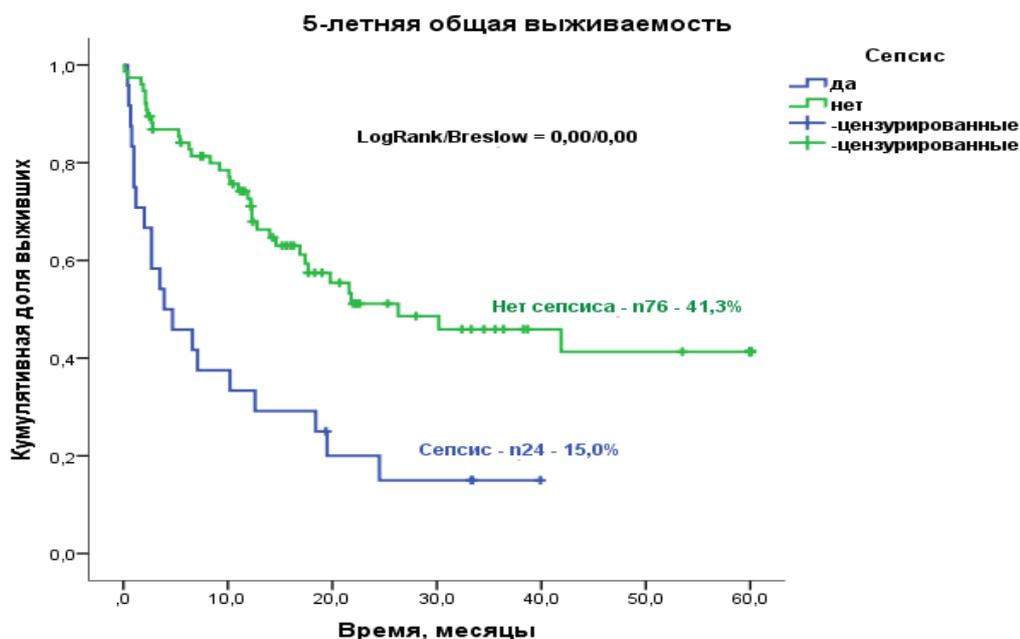


Рисунок 27 - Общая выживаемость пациентов в группе ХТ в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса в постцитостатическом периоде после 1-ого курса ХТ.

Также, как и в первом постцитостатическом периоде инфекционные осложнения, такие как сепсис, ухудшают 5-летнюю ОВ (10% против 40%, $p = 0,00$), не влияя на 5-летнюю БРВ.

Статистически достоверного влияния других осложнений во втором постцитостатическом периоде на ОВ не выявлено.

По результатам очередного контрольного обследования после завершения терапии индукции и восстановления гематологических показателей, ремиссия после 2-ого курса ХТ была достигнута/сохранялась у 81% пациентов (n81).

При этом в случаях недостижения ремиссии после 1-ого курса терапии индукции (n37), ремиссия после 2-ого курса ХТ была достигнута у 28 пациентов, из них у 8 пациентов после проведения высокодозной ХТ, остальные 20 пациентов достигли ремиссии в результате двойной индукции по схеме «7+3». У 4% (n4) пациентов не удалось достичь ремиссии после 2-х курсов ХТ, а также после использования резервных схем ХТ, такие пациенты были признаны первично химиорезистентными и исключены из дальнейшего анализа (таблица 8).

Таблица 8 - Распределение пациентов в зависимости от достижения ремиссии и летальности.

	Ремиссия	Нет ремиссии	Летальность
1-ый «7+3»	54 (54%)	37 (37%)	8 (8%)
2-ой курс ХТ	81 (81%)	4 (4%)	7(7%)

При анализе эффективности терапии индукции и выявлено, что отсутствие 2-ого курса индукции ремиссии ухудшает 5-летнюю ОВ и БСВ, не влияя при этом на БРВ. При проведении 2-ого курса индукции 5-летняя ОВ составила 39,6%, при отсутствии 2-ого курса терапии индукции –18,5% (p = 0,00) (рисунок 28).

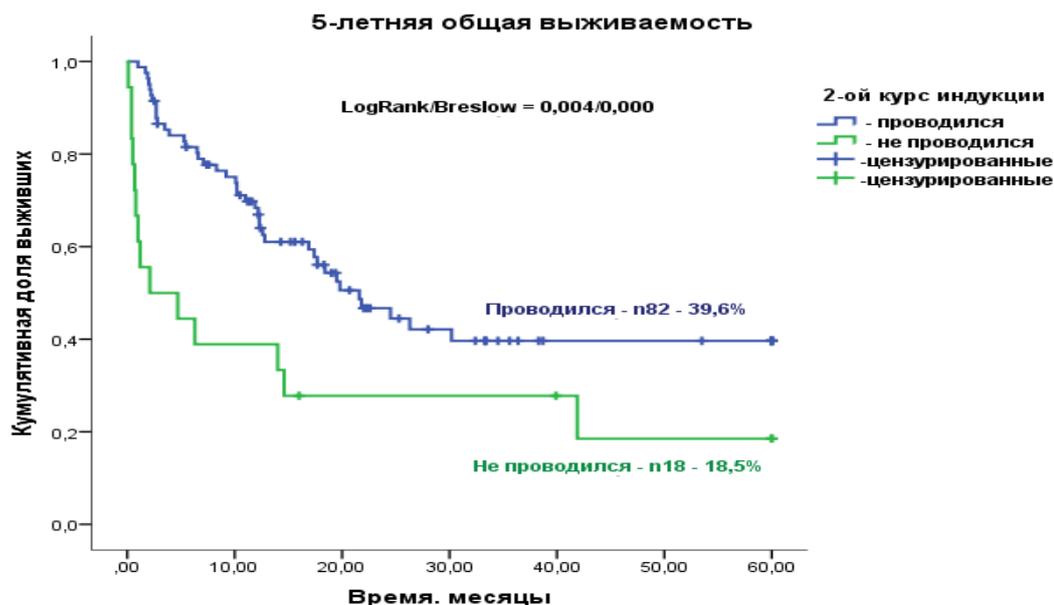


Рисунок 28 - Общая выживаемость пациентов, получивших только ХТ, в зависимости от проведения 2-ого курса ХТ индукции.

В отношении 5-летней БСВ наблюдается подобная тенденция: при проведении 2-ого курса ХТ индукции 5-летняя БСВ составила 26,2% против 8,3% при отсутствии 2-ого курса ХТ индукции ($p = 0,00$). Однако необходимо отметить, что в группу пациентов, которым не проводился 2-ой курс терапии индукции, вошли пациенты, умершие на этапе проведения 1-ого курса индукции, поэтому различия могут быть недостоверны (рисунок 29).

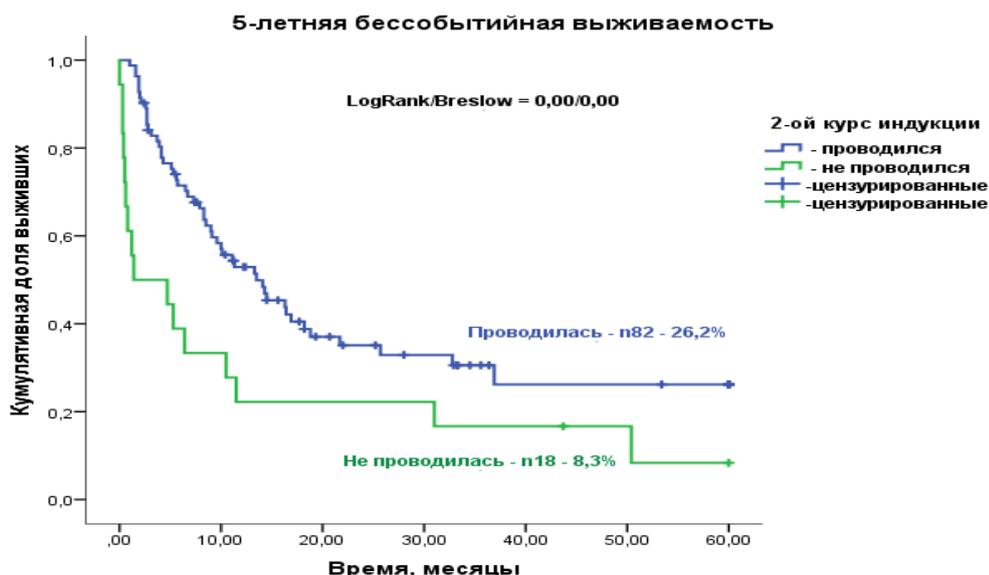


Рисунок 29 - Бессобытийная выживаемость пациентов, получивших только ХТ, в зависимости от проведения 2-ого курса ХТ индукции ремиссии.

Тем не менее при анализе выживаемости пациентов, у которых ремиссия достигнута после 1-ого курса терапии индукции, получено достоверное увеличение 5-летней ОВ при проведении 2-ого курса терапии индукции в сравнении с теми, кому 2-ой курс индукции не проводился: 57,4% против 33,3% ($p = 0,00$) (рисунок 30).

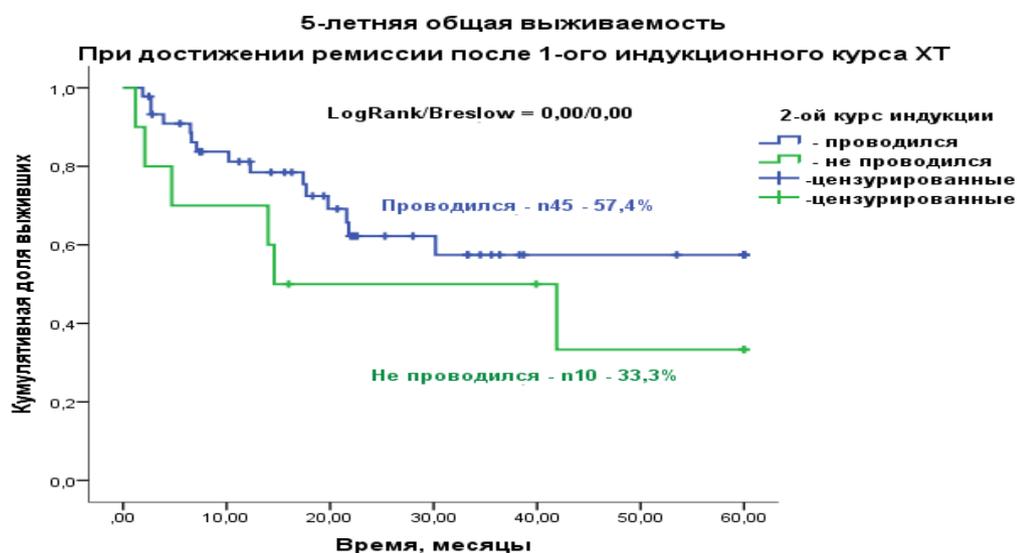


Рисунок 30 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от проведения 2-ого курса индукции при условии, что ремиссия достигнута после 1-ого курса ХТ индукции.

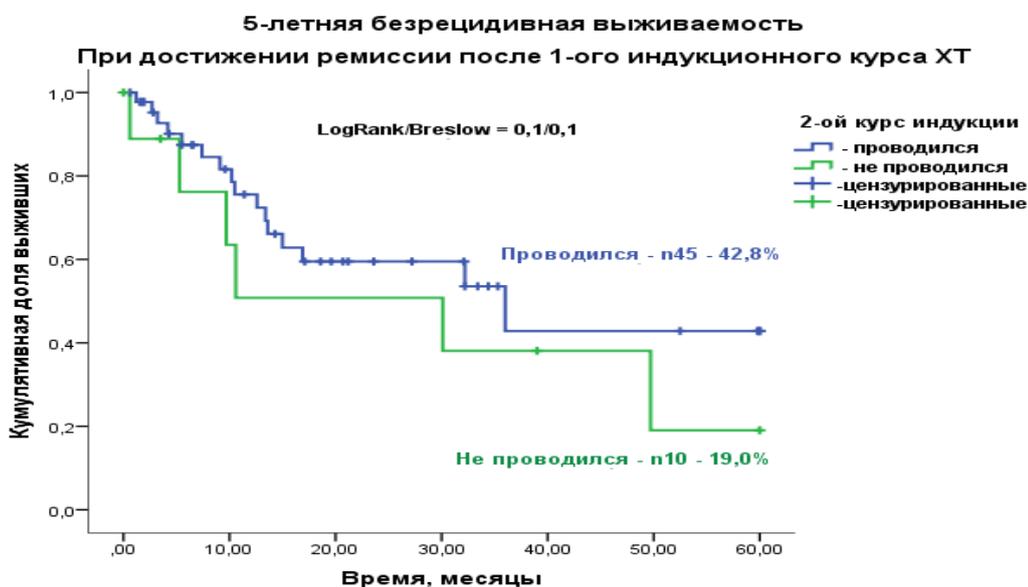


Рисунок 31 - Безрецидивная выживаемость пациентов, достигших ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции, в зависимости от наличия или отсутствия 2-ого курса ХТ индукции.

В отношении БРВ наблюдается та же тенденция: при проведении 2-ого курса индукции у пациентов, достигших ремиссию после 1-ого курса ХТ, 5-

летняя БРВ наблюдалась у 42,8% пациентов, тогда как у пациентов, которым 2-ой курс ХТ индукции не проводился, 5-летняя БРВ составила 19,0%, хотя данные различия статистически не достоверны ($p = 0,1$) (рисунок 31).

Летальность во 2-ой индукции составила 7% (n7). Стоит отметить, что на фоне проведения 2-ого курса индукции умерли только пациенты, у которых не была достигнута ремиссия после 1-ого курса ХТ. Причины летальности: инфекционные осложнения – 5% (n5), прогрессия основного заболевания – 2% (n2).

4.2. Эффективность химиотерапии консолидации острого миелоидного лейкоза

Пациентам, достигшим ремиссии после проведения схем ХТ индукции, проводилась терапия консолидации. Суммарно ХТ консолидации была проведена 81 пациенту: 29% пациентов (n39) получили ХТ стандартной интенсивности (сХТ); 31% пациентов (n42) – ВДХТ. Клинические характеристики пациентов, получивших ХТ консолидации, представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Клинические характеристики пациентов, получивших ХТ консолидации (сХТ и ВДХТ).

		Пациенты, получившие только ХТ, %(n)	
		сХТ	ВДХТ
Количество пациентов		n=39	n=42
Пол	мужчины	30% (12)	45% (19)
	женщины	70% (27)	55% (23)
Возраст	17-67 лет	Медиана 47 лет	Медиана 41 лет
	<40 лет	31% (13)	50% (21)
	>41 года	69% (26)	50% (21)
Диагноз	De novo	90% (35)	88% (37)
	Вторичный (связанный с ХТ)	0% (0)	2% (1)
	ОМЛ с предшеств МДС и ХММЛ	10% (4)	9% (4)

Продолжение таблицы 4.

Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$ (0,5 – 817)	<50	80% (31)	83% (35)
	>50	20% (8)	16% (7)
Нейролейкемия (оценивалась у 78% пациентов)		2% (1)	9% (4)
Группы риска по ЦГ и молек-генет	Низкий	12% (5)	24% (10)
	Промежуточный	65% (25)	69% (29)
	Высокий	23% (9)	7% (3)
Кол-во факторов плохого прогноза:	0	20% (8)	40% (17)
	1	49% (19)	45% (19)
	2	31% (12)	15% (6)
Достижение ремиссии после 1-ого курса ХТ	Да	70% (27)	62% (26)
	Нет	30% (12)	38% (16)
Рецидивы	Всего	48% (19)	45% (19)
	До 7,8 мес	20% (8)	7% (3)

Группы сравнения сопоставимы по количеству пациентов, возрасту, исходному уровню лейкоцитов, цитогенетическим группам риска, частоте достижения ремиссии после 1-ого курса индукции ремиссии.

Пятилетняя ОВ при проведении ХТ консолидации составила 45%. Медиана продолжительности ОВ в этой группе равнялась 16,6 месяцам. При разделении пациентов на группы интенсивности терапии консолидации (сХТ и ВДХТ) получены различия в 5-летней ОВ: при сХТ – 30%, при ВДХТ – 52%

Медиана продолжительности БРВ при сХТ составила 6 месяцев, при ВДХТ – 15 месяцев.

Среди всех пациентов, получавших в качестве консолидации только ХТ (сХТ и ВДХТ) (n81), рецидив заболевания развился у 47% (n38) пациентов, из них в 5% случаев (n4) с поражением ЦНС (1 – изолированный ЦНС, 3 – костно-мозговой+ЦНС).

При проведении консолидации сХТ рецидив документирован у 48% больных (n19), в том числе у 3 пациентов с поражением ЦНС (1 – изолированный ЦНС, 2 – комбинированный). В группе ВДХТ консолидации количество рецидивов было сравнимо – 45% (n19) пациентов, из них у 1 пациента комбинированный рецидив: костно-мозговой с поражением ЦНС.

Продолжительность ремиссии до рецидива составила от 1 месяца до 49 месяцев. Медиана продолжительности ремиссии до рецидива среди всех пациентов, получивших только ХТ, составила 7,3 месяца, при проведении сХТ – 6 месяцев, при проведении ВДХТ – 15 месяцев.

Осложнения постцитостатических периодов после курсов ХТ консолидации были распределены следующим образом:

Панцитопения развивалась у всех 100% пациентов (n81); - кровотечения из источников различной локализации и степени тяжести в 23% случаев (n19); - фебрильная нейтропения по прежнему являлась самым частым осложнением постцитостатического периода – 65% (n53); - сепсис – 33% (n27), осложнившийся развитием инфекционно-токсического шока – 10% (n8); - пневмония – 27% (n22); - энтеропатия – 23% (n19); - инвазивный микоз – 25% (кандидоз – 5% (n4); аспергиллез – 20% (n17)); - вирусные – 8% (n7); - токсический гепатит и нефропатия – у 6% пациентов (n5); - парапроктит, абсцессы и флегмоны различной локализации – 17% (n14); - тромботические и кардиальные осложнения (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбоз подключичной вены) – 5% (n4) (рисунок 32).

Летальность на фоне проведения ХТ консолидации, не связанная с рецидивом, составила 10% (n8). Причинами смерти в равных соотношениях послужили инфекционные, геморрагические и кардиологические осложнения. Большинство смертей в консолидации отмечено при проведении сХТ – 8% (n7), тогда как при ВДХТ летальность составила 1% (n1).

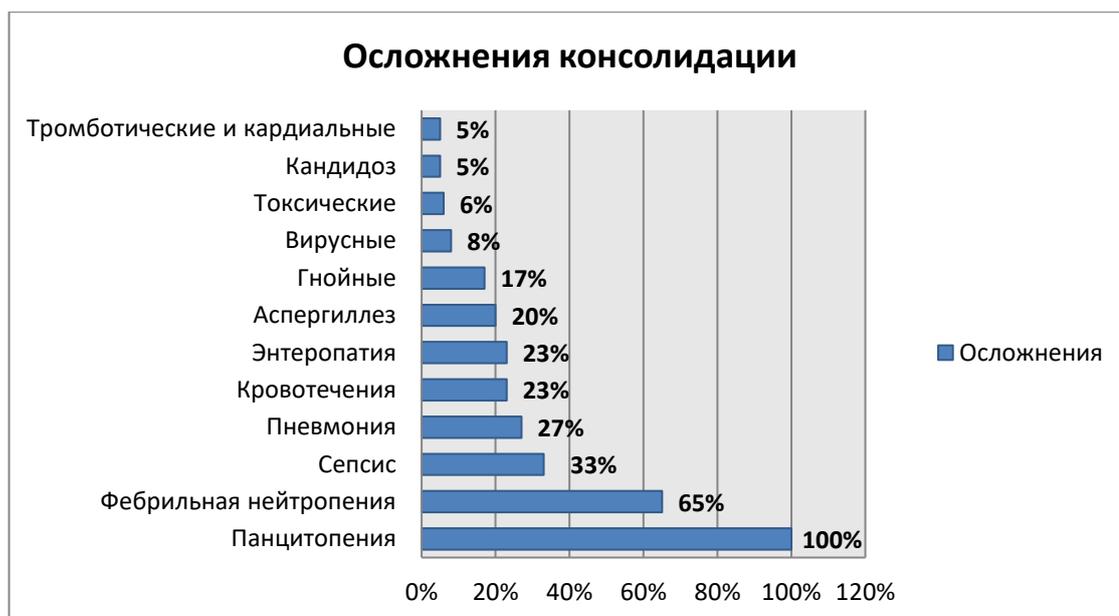


Рисунок 32 - Осложнения постцитостатических периодов после курсов ХТ консолидации.

При сравнительном анализе не выявлено значимого влияния осложнений постцитостатического периода после курсов ХТ консолидации на ОВ.

При сравнении эффективности терапии консолидации в группах разной интенсивности доз: сХТ и ВДХТ, выявлено, что проведение ВДХТ обуславливает лучшую 5-летнюю ОВ (52,5% против 30,2%, $p < 0,0001$) (рисунок 33) и 5-летнюю БРВ (37,7% против 32,2%, $p = 0,1$) в сравнении с сХТ в группе пациентов, получивших в качестве консолидации только ХТ (рисунок 34).

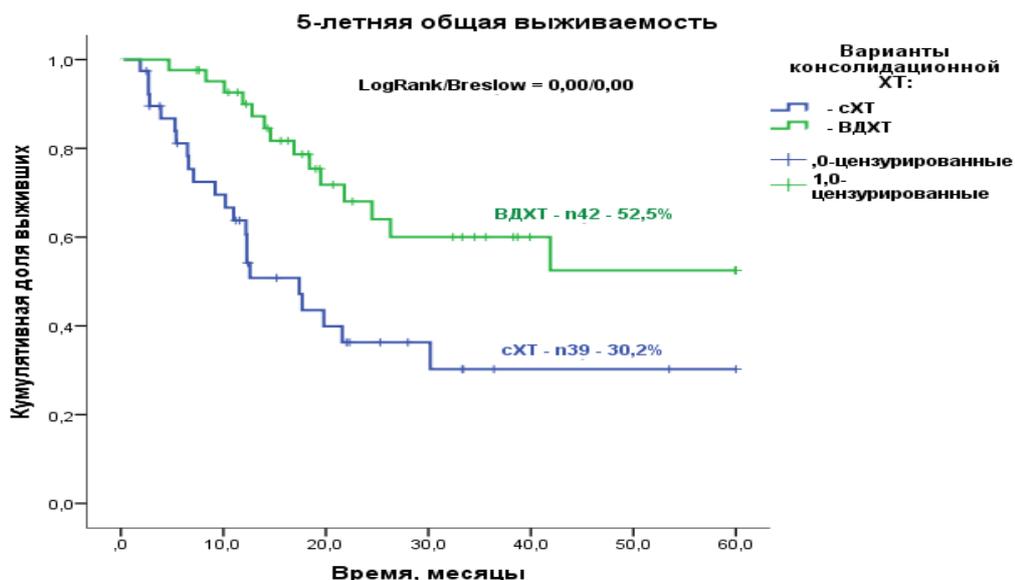


Рисунок 33 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от интенсивности, проводимой ХТ консолидации.

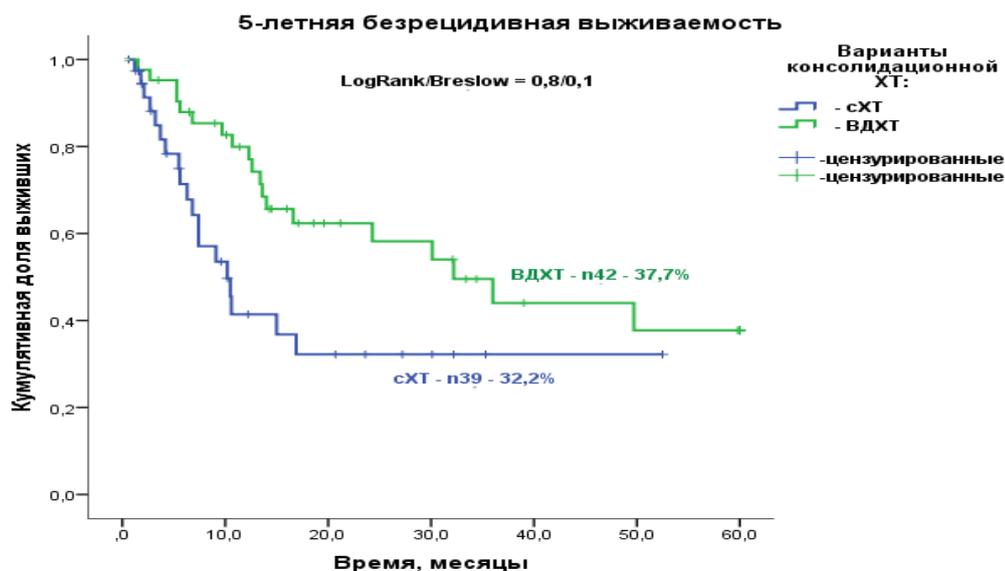


Рисунок 34 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от интенсивности, проводимой ХТ консолидации.

В настоящее время отсутствуют четкие критерии разделения между средними и высокими дозами цитарабина. С учетом растущих тенденций к пересмотру доз цитарабина в консолидации ремиссии ОМЛ в сторону их уменьшения, дозы цитарабина, получаемые пациентами во время консолидации ремиссии, в ходе исследования были разделены на 3 группы: стандартные – 200 мг/м²/сут до 500 мг/м²/сут; средние дозы – 500 мг/м²/сут до 2000 мг/м²/сут и высокие дозы – более 2000 мг/м²/сут. Группы получились сопоставимы по количеству: стандартные дозы цитарабина получили 32 пациента, средние дозы цитарабина получили 25 пациента, высокие дозы – 24 пациента. Было проведено сравнение эффективности терапии при таком разделении доз цитарабина.

Статистически значимые различия получены в 5-летней ОВ для каждой группы: при высоких дозах консолидации 5-летняя ОВ составила 59,1%, при консолидации средними дозами цитарабина – 44,8%, при стандартных дозах цитарабина – 30,6% ($p = 0,00$) (рисунок 35).

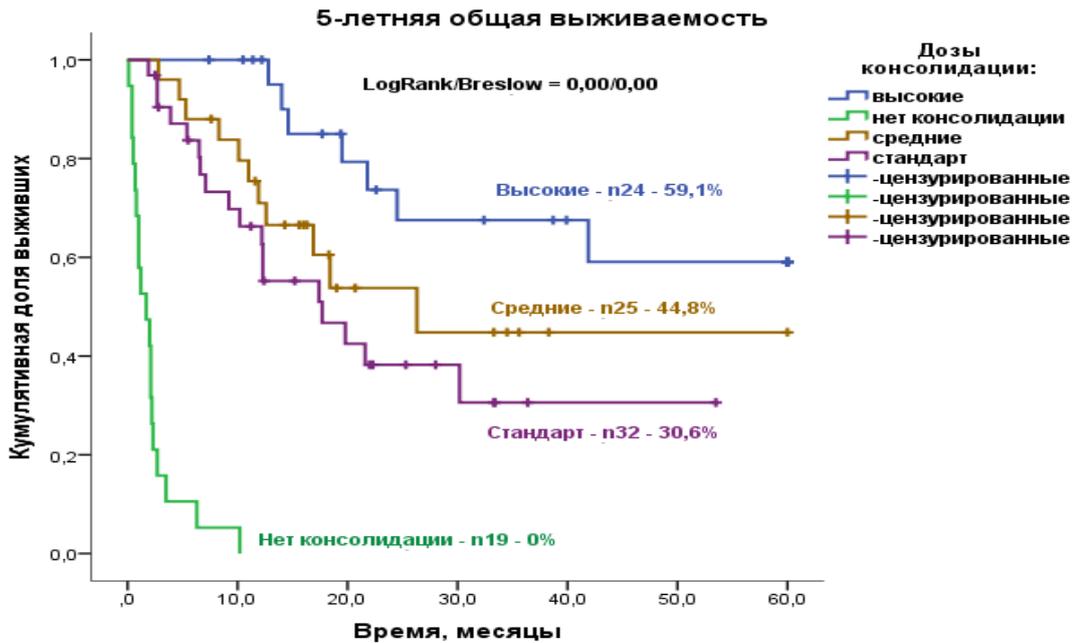


Рисунок 35 - Общая выживаемость в зависимости от интенсивности терапии консолидации при разделении доз на стандартные: 200 - 500 мг/м²/сут; средние дозы – 500 мг/м²/сут до 2000 мг/м²/сут и высокие дозы – более 2000 мг/м²/сут.

По 5-летней БРВ достоверных различий между консолидацией стандартными и средними дозами цитарабина не получено, наилучшая 5-летняя БРВ наблюдалась при проведении консолидации высокими дозами цитарабина: 45,1% против – 39,4% при проведении консолидации как стандартными, так и средними дозами цитарабина ($p = 0,00$) (рисунок 36).

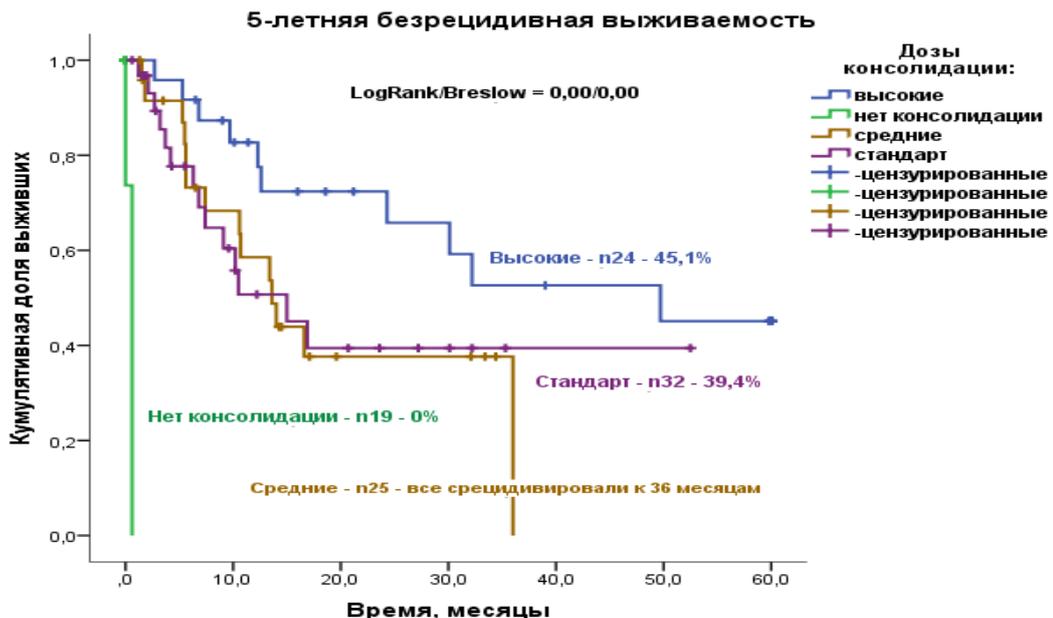


Рисунок 36 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от интенсивности терапии консолидации при разделении доз на стандартные: 200 - 500 мг/м²/сут; средние дозы – 500 мг/м²/сут до 2000 мг/м²/сут и высокие дозы – более 2000 мг/м²/сут.

В ходе исследования показано, что высокий уровень лейкоцитов ($>50,0 \times 10^9/\text{л}$) на момент верификации заболевания при проведении только ХТ негативно влияет на 5-летнюю ОВ (38% против 22%) (рисунок 37) и увеличивает частоту рецидивов (52% против 69%) (рисунок 38):

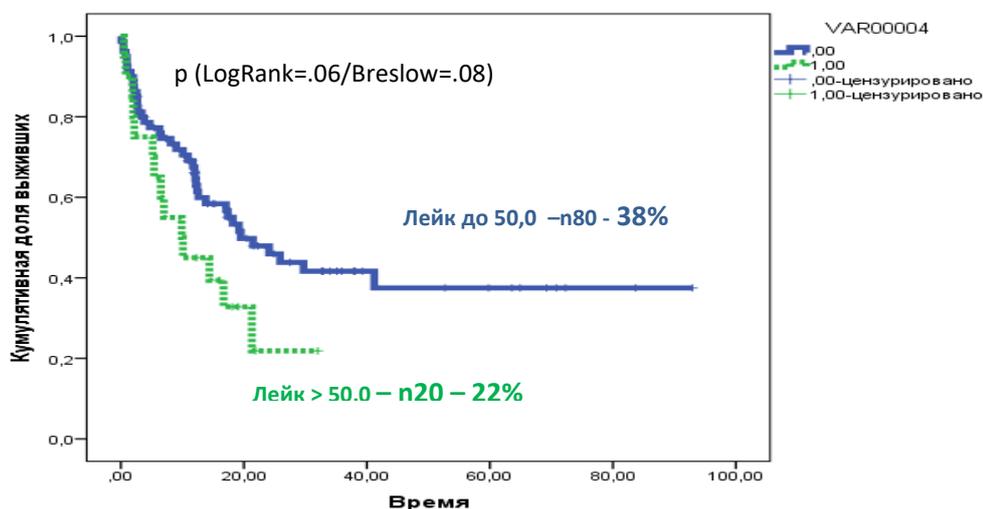


Рисунок 37 - Общая выживаемость в зависимости от исходного уровня лейкоцитов.

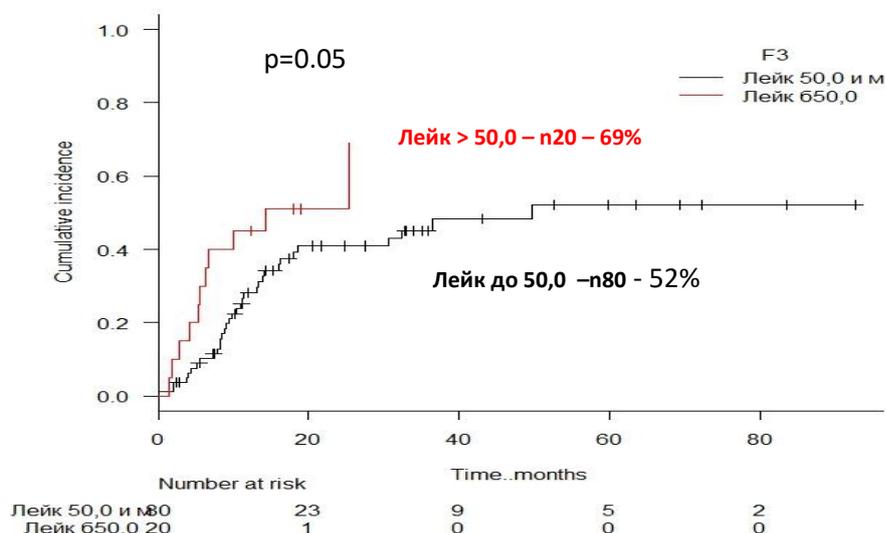


Рисунок 38 - Частота рецидивов в зависимости от исходного уровня лейкоцитов.

При анализе влияния высокого уровня лейкоцитов на 5-летнюю БРВ в каждой группе консолидации, как при уровне лейкоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$, так и при уровне лейкоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$ проведение высокодозной консолидации определяет лучшую 5-летнюю БРВ: при лейкоцитах менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ медиана 5-летняя БРВ при проведении сХТ составила 10 месяцев,

при проведении ВДХТ – 36 месяцев ($p=0,04$); при уровне лейкоцитов в дебюте заболевания выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$ медиана 5-летней БРВ уменьшается в обеих группах: при сХТ – 5 месяцев, при ВДХТ – 24 месяца (рисунок 39).

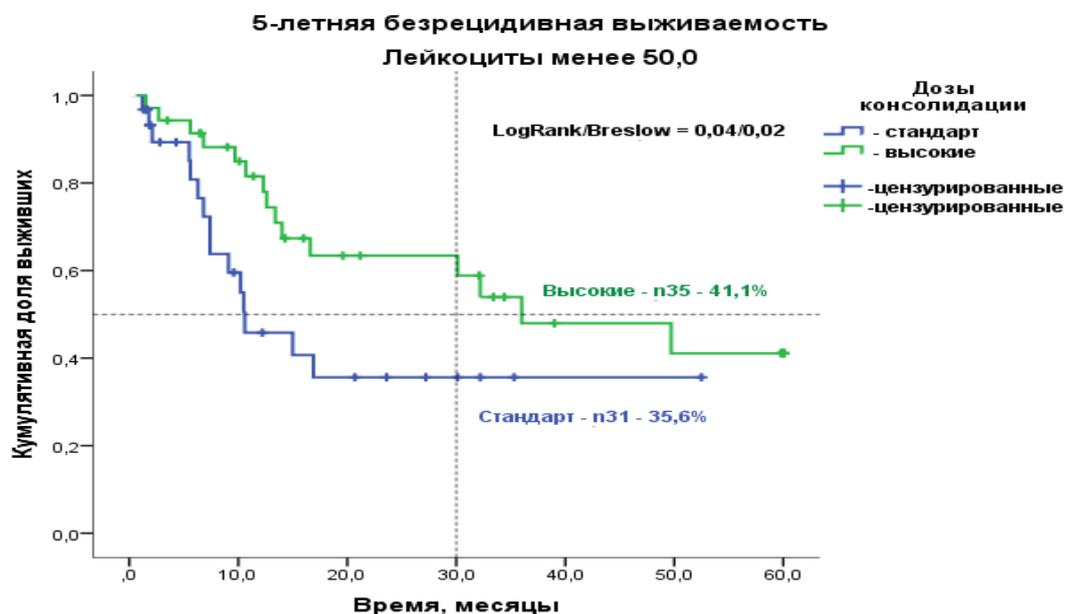


Рисунок 39 - Безрецидивная выживаемость пациентов с исходным уровнем лейкоцитов менее $50,0$ при разных вариантах терапии консолидации.

Такая же тенденция наблюдается и в отношении 5-летней ОВ: проведение сХТ при исходном уровне лейкоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ обуславливает 5-летнюю ОВ равную $34,1\%$, то при исходном уровне лейкоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ 5-летняя ОВ снижается до $18,8\%$. Стоит отметить, что при проведении консолидации ВДХТ при любом уровне лейкоцитов медиана 5-летней ОВ не достигнута.

При отсутствии достижения ремиссии после 1-ого курса ХТ статистически достоверных различий как в 5-летней ОВ, так и в 5-летней БРВ не получено при сравнении сХТ и ВДХТ; тогда как в случае достижения ремиссии после 1-ого курса проведение ВДХТ обеспечивает лучшую 5-летнюю ОВ ($67,5\%$ против $34,3\%$, $p=0,003$) (рисунок 40) и 5-летнюю БРВ (44% против 35% , $p=0,004$) при сравнении с сХТ (рисунок 41).

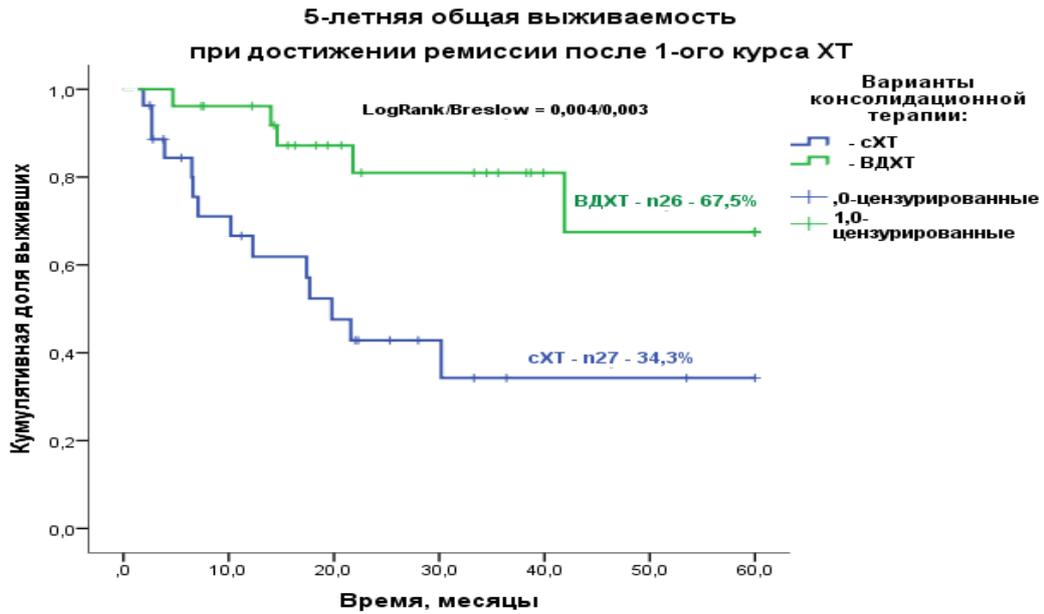


Рисунок 40 - Общая выживаемость пациентов при условии достижения ремиссии после 1-ого курса индукции в зависимости от вариантов дальнейшей терапии консолидации.

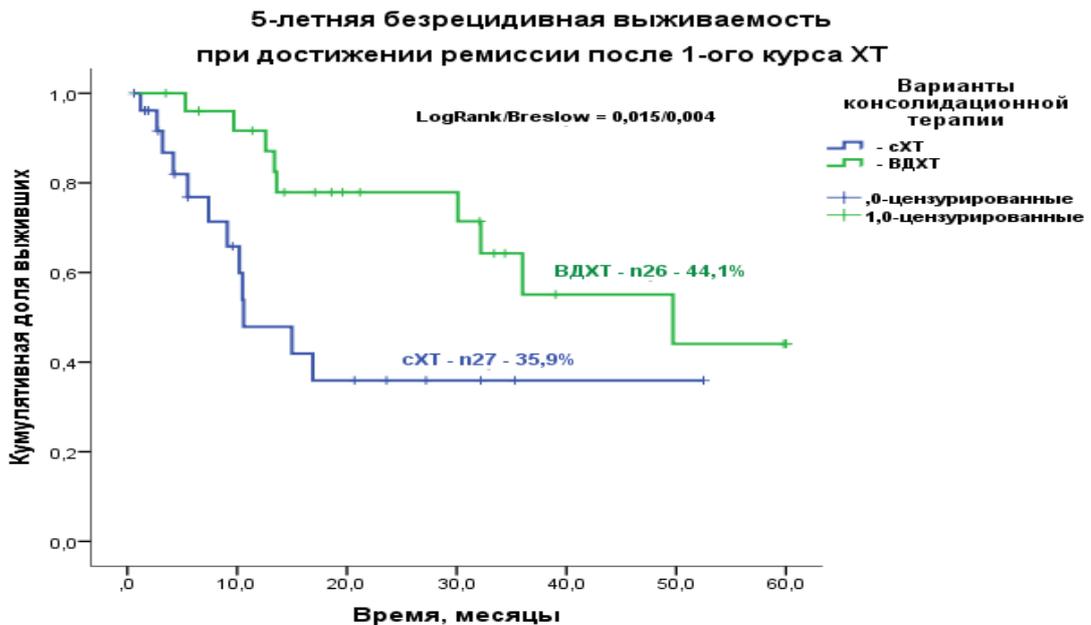


Рисунок 41 - Безрецидивная выживаемость пациентов при условии достижения ремиссии после 1-ого курса индукции в зависимости от вариантов дальнейшей терапии консолидации.

В группах низкого и высокого цитогенетического риска значимых различий между проведением сХТ и ВДХТ не наблюдалось. Тогда как в группе промежуточного цитогенетического риска проведение ВДХТ определяло лучшую 5-летнюю ОВ в сравнении с сХТ (56,6% против 33,6%, $p = 0,01$) (ри-

сунок 42) и 5-летнюю БРВ: медиана БРВ при проведении ВДХТ составила 32 месяца, тогда как при проведении сХТ медиана БРВ лишь 10 месяцев.

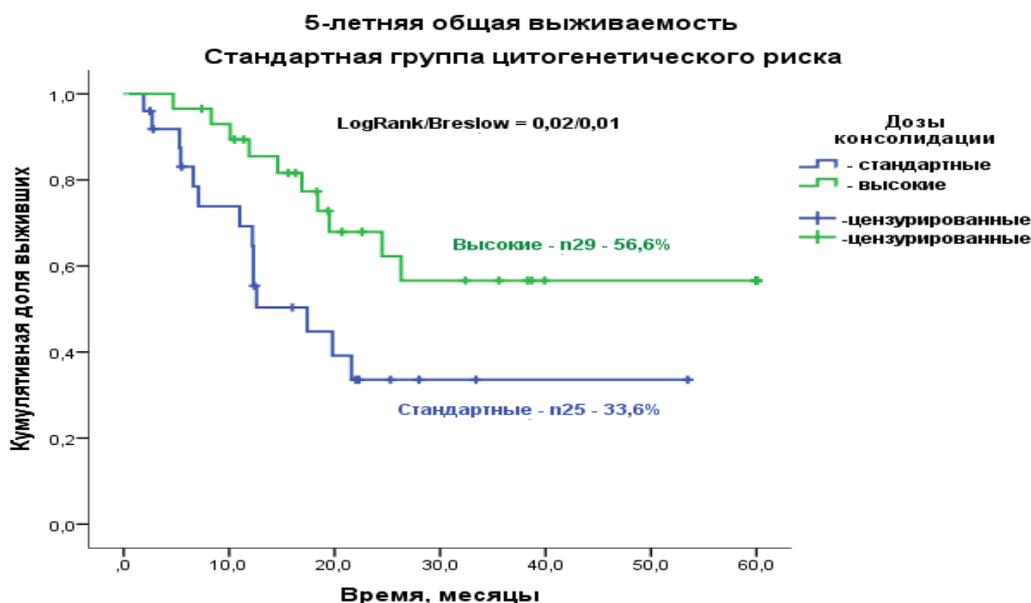


Рисунок 42 - Общая выживаемость в группе промежуточного цитогенетического риска в зависимости от доз терапии консолидации.

4.3. Эффективность поддерживающей терапии в первой ремиссии ОМЛ

Поддерживающую терапию после завершения консолидации ремиссии получали 54% пациентов (n44). Большинство пациентов (n34) получало специфическую терапию по схеме «5+5» №6 (ОМЛ-01.10, Паровичникова Е.Н., 2010). Часть пациентов (n9) получала поддерживающую терапию по немецкому протоколу (Buchner T., 2006) ротационными курсами в течение 3 лет.

В 57% случаев (n25) поддерживающая терапия проводилась у пациентов, получивших высокодозную терапию консолидации, в 43% случаев (n19) - у пациентов, получивших терапию стандартной интенсивности.

В ходе исследования статистически достоверно показано, что проведение поддерживающей терапии в первой ремиссии ОМЛ после завершения курсов консолидации увеличивает как 5-летнюю ОВ (52,7% против 18,1%, $p = 0,00$) (рисунок 43), так и 5-летнюю БРВ: она составила 36,4% при проведении поддерживающей терапии и 25,0% при ее отсутствии ($p = 0,00$) (рисунок 44).

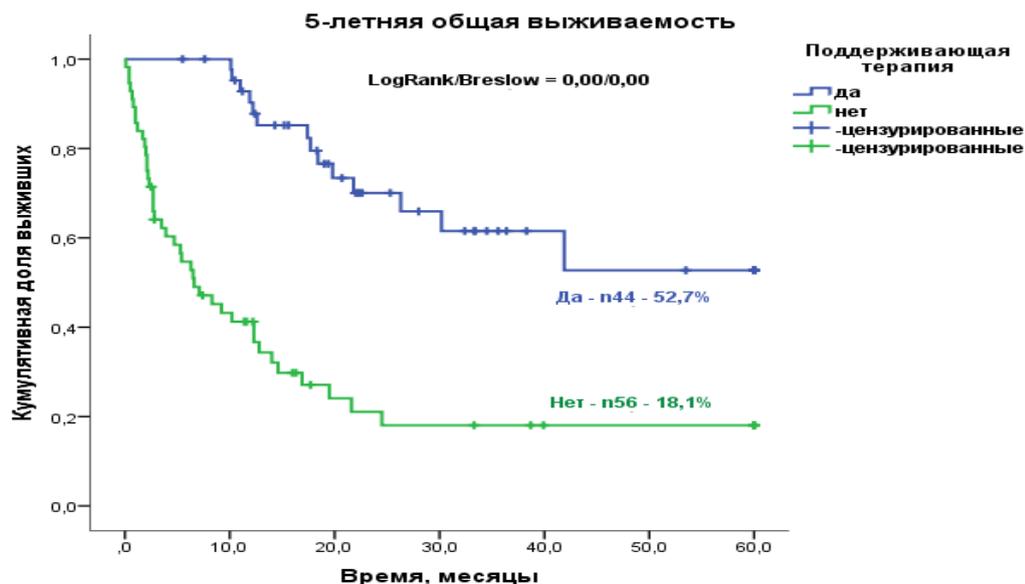


Рисунок 43 - Общая выживаемость пациентов, получивших в качестве консолидации только ХТ, в зависимости от проведения или непроведения поддерживающей терапии.

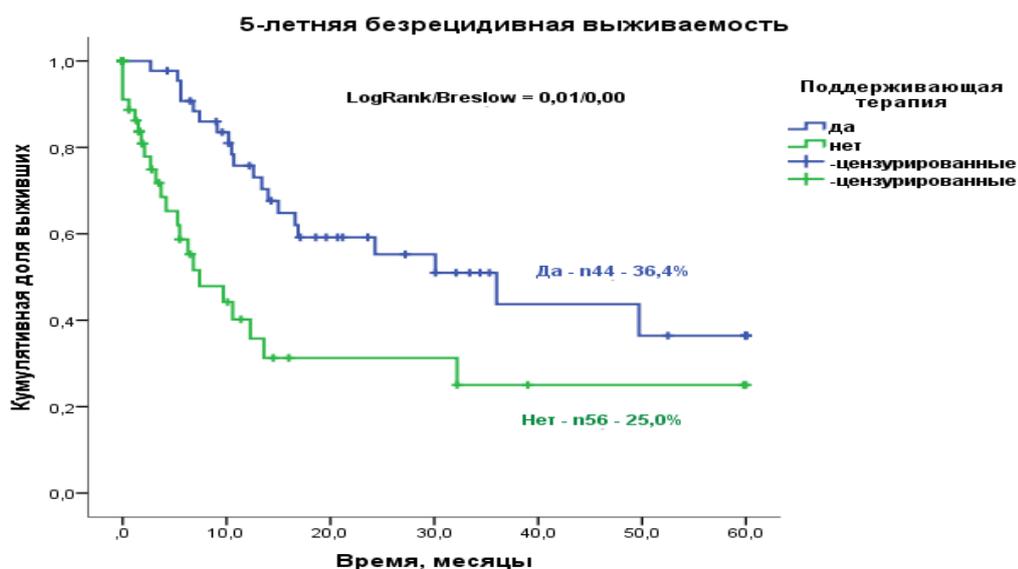


Рисунок 44 - Безрецидивная выживаемость пациентов, получивших в качестве консолидации только ХТ, в зависимости от проведения или непроведения поддерживающей терапии.

Количество рецидивов при проведении поддерживающей терапии после сХТ составило 47% (n9), без поддерживающей терапии – 50%(n10). После высокодозной консолидации в случае проведения поддерживающей терапии количество рецидивов было 44% (n11), без поддерживающей терапии – 47% (n8).

При сравнении эффективности поддерживающей терапии в группах консолидации с разделением на стандартные (200 - 500 мг/м²/сут); средние (500 - 2000 мг/м²/сут) и высокие (более 2000 мг/м²/сут) дозы цитарабина показано, что позитивное влияние проведения поддерживающей терапии на 5-летнюю ОВ и БРВ сохраняется во всех группах интенсивности терапии консолидации. В группе высокодозной ХТ при проведении поддерживающей терапии медиана как 5-летней ОВ, так и 5-летней БРВ не достигнута ($p = 0,01$). При проведении ХТ консолидации средними дозами цитарабина с последующей поддерживающей терапией медиана 5-летней ОВ не достигнута, медиана 5-летней БРВ составила 17 месяцев, тогда как в отсутствие поддерживающей терапии медиана 5-летней БРВ равнялась 10 месяцам, а медиана 5-летней ОВ 16 месяцев. В группе консолидации стандартными дозами цитарабина проведение поддерживающей терапии определяет наилучшую 5-летнюю ОВ равную 47,5% против 7,9% при отсутствии поддерживающей терапии ($p = 0,00$). В отношении БРВ в группе стандартных доз ХТ консолидации при проведении поддерживающей терапии наблюдалась 5-летняя БРВ равная 50,5%, при отсутствии поддерживающей терапии – 15,7% ($p = 0,00$) (рисунок 45).

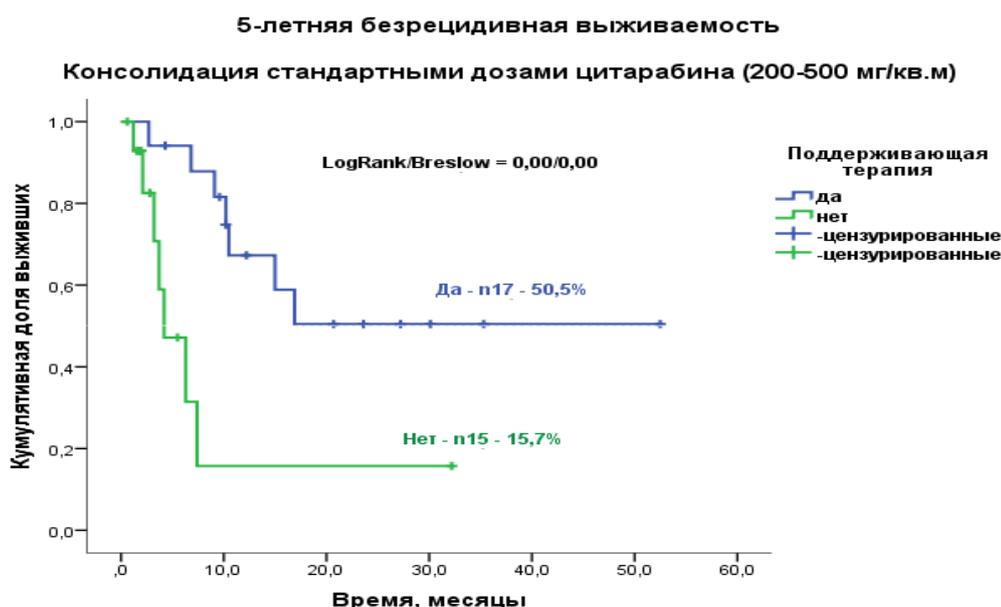


Рисунок 45 - Безрецидивная выживаемость при проведении консолидации стандартными (200 - 500 мг/м²/сут) дозами цитарабина в зависимости от наличия или отсутствия в последующем поддерживающей терапии.

При анализе данных также отмечено, что большинство рецидивов в группе ВДХТ с последующей поддерживающей терапией, описанных ранее (9 из 11) наблюдалось при проведении консолидации дозами цитарабина до 2000 мг/м²/сут.

Таким образом:

1. Частота достижения ремиссии после 1-ого курса терапии индукции составила 54%, после 2-х курсов ХТ индукции- 81%. Проведение 2-ого курса ХТ индукции по схеме «7+3» эффективно даже при отсутствии ремиссии после 1-ого курса. У 77% пациентов из числа тех, у кого не была достигнута ремиссия после 1-ого курса ХТ индукции, ремиссия была достигнута после проведения 2-ого курса ХТ по схеме «7+3». Отсутствие 2-ого курса индукции ухудшает 5-летнюю ОВ и БСВ, не влияя при этом на БРВ.
2. Отмечается уменьшение частоты всех осложнений в постцитостатическом периоде после 2-ого курса ХТ индукции по сравнению с первым, что вероятно связано с меньшей длительностью постцитостатической панцитопении и лучшим общим статусом состояния пациента на момент начала 2-ого курса ХТ.
3. Высокий уровень лейкоцитов ($>50 \times 10^9/\text{л}$) на момент диагностики заболевания при проведении только ХТ ухудшает 5-летнюю ОВ и увеличивает частоту рецидивов.
4. Проведение ВДХТ улучшает 5-летнюю ОВ и БРВ по сравнению с сХТ, как в общей группе, так и при высоком исходном уровне лейкоцитов, при достижении ремиссии после 1-ого курса индукции, и у пациентов группы промежуточного цитогенетического риска.
5. Проведение поддерживающей терапии значимо улучшает 5-летнюю ОВ и БРВ при любой интенсивности доз ХТ консолидации.

Глава V.

Эффективность аутологичной ТГСК в качестве консолидации ОМЛ в первой ремиссии.

5.1. Характеристика пациентов, получивших в качестве консолидации ауто-ТГСК

В исследование включено 35 пациентов, получивших в первой ремиссии ОМЛ в качестве консолидации ауто-ТГСК после проведения терапии индукции и 1-2 курсов ВДХТ.

Интервал от момента достижения ремиссии до проведения ауто-ТГСК составил от 1,7 мес до 16,6 мес, медиана – 5,8 месяцев.

В группе пациентов, получивших ауто-ТГСК, возрастной интервал составил от 17 до 57 лет, медиана возраста – 30 лет. Распределение по возрасту в этой группе больных следующее: 77% (n27) пациентов до 40 лет, 23% (n8) – старше 40 лет (рисунок 46).



Рисунок 46 - Распределение пациентов в группе ауто-ТГСК по возрасту.

Распределение по полу: 45% (n16) пациентов – мужчины, 55% (n19) – женщины. При этом в разных возрастных группах подобное соотношение мужчин и женщин сохраняется: среди пациентов до 40 лет женщин 52% (n14), мужчин – 48% (n13); старше 40 лет – женщины – 62% (n5), мужчины – 38% (n3) (рисунок 47).

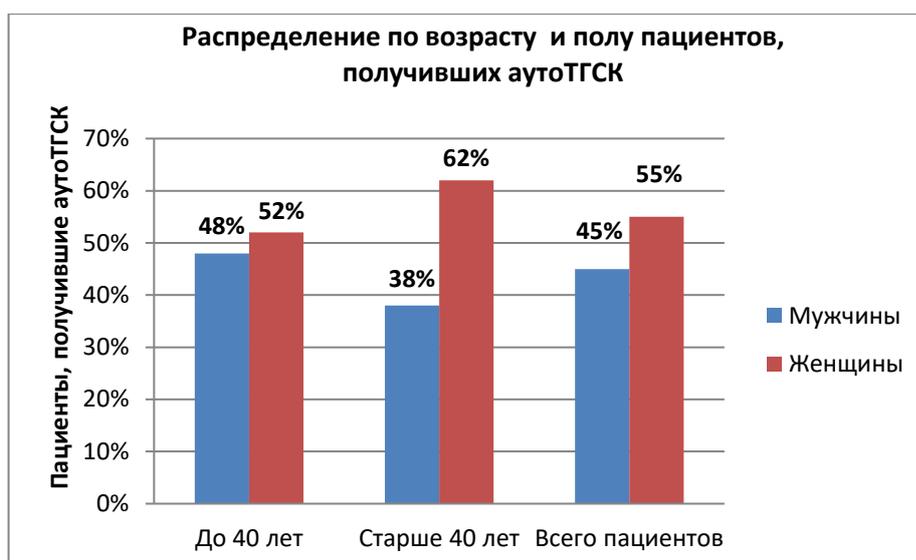


Рисунок 47 - Распределение пациентов в группе ауто-ТГСК по полу и возрасту.

Высокий уровень лейкоцитов ($>50 \times 10^9/\text{л}$) в дебюте заболевания отмечался у 28% пациентов (n10).

Нейролейкемия в дебюте заболевания оценивалась у 22% пациентов (n8), и стоит отметить, что – у 20% пациентов (n7) она выявлялась. У 85% (n6) пациентов с нейролейкемией выявлялся высокий исходный уровень лейкоцитов ($>50,0 \times 10^9/\text{л}$). Большинство из этих пациентов 62% (n5) относилось к группе промежуточного цитогенетического риска, и 28% (n2) – к группе низкого цитогенетического риска. Стоит отметить, что у всех пациенты с нейролейкемией в дебюте заболевания ремиссия была достигнута после 1-ого курса ХТ индукции.

Распределение пациентов по цитогенетическим и молекулярно-генетическим группам риска следующее: 72% пациентов (n25) были отнесены в группу промежуточного риска, и по 14% пациентов (n5) входили в группу низкого и высокого цитогенетического риска, соответственно (рисунок 48).



Рисунок 48 - Распределение пациентов в группе ауто-ТГСК по цитогенетическим группам риска.

По времени достижения ремиссии в группу ауто-ТГСК вошли 23% (n8) пациентов, у которых ремиссия заболевания была достигнута только после 2-ого курса индукции, у остальных 77% (n27) пациентов ремиссия была достигнута после 1-ого курса ХТ индукции.

По сроку выполнения ауто-ТГСК от момента достижения ремиссии пациенты распределились равномерно: 52% пациентов (n18) ауто-ТГСК проведена в срок до 6 месяцев от ремиссии, 48% пациентов (n17) – позже 6 месяцев после достижения ремиссии.

У большинства пациентов 69% (n24) источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови (ПСКК), в 31% случаев (n11) – костный мозг (КМ) (таблица 10).

Таблица 10 - Распределение пациентов в зависимости от источника трансплантата.

Вид трансплантата	Количество пациентов
ПСКК	24 (69%)
КМ	11 (31%)

Перед выполнением ауто-ТГСК пациентам выполнялись процедуры афереза ПСКК или эксфузии КМ. В дальнейшем после высокодозного курса ХТ (режима кондиционирования) полученные и предварительно размороженные стволовые клетки вводились пациенту.

Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) - циклофосфан с бусульфаном использовали у 83% пациентов (n29), у остальных 17% (n6) – немиелоаблативный режим кондиционирования – мелфалан.

Пациентам, получившим ауто-ТГСК, поддерживающая терапия не проводилась.

5.2. Эффективность аутологичной ТГСК.

Медиана ОВ для пациентов этой группы равнялась 21,3 месяцам. Пятилетняя ОВ при проведении ауто-ТГСК составила 51,4%.

Медиана БРВ при проведении ауто-ТГСК составила 15 месяцев (она сравнима с таковой при ВДХТ).

У пациентов моложе 40 лет отмечена лучшая 5-летняя ОВ в сравнении с пациентами старшего возраста: 54,1% против 18,8% (рисунок 49), по 5-летней БРВ значимых различий по возрасту не получено (рисунок 50).

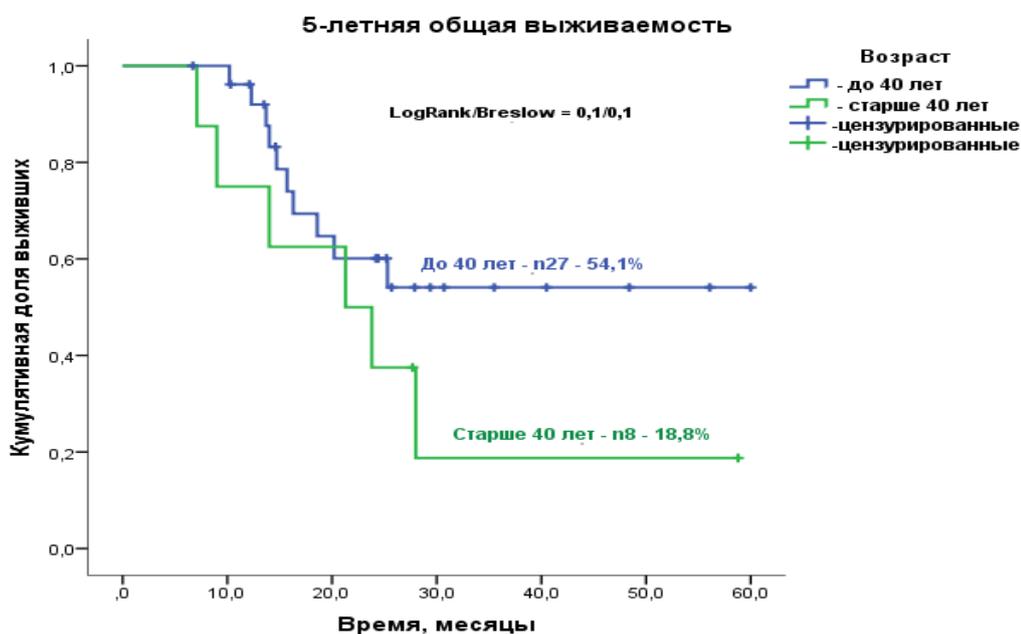


Рисунок 49 - Общая выживаемость у пациентов, получивших ауто-ТГСК, в зависимости от возраста.

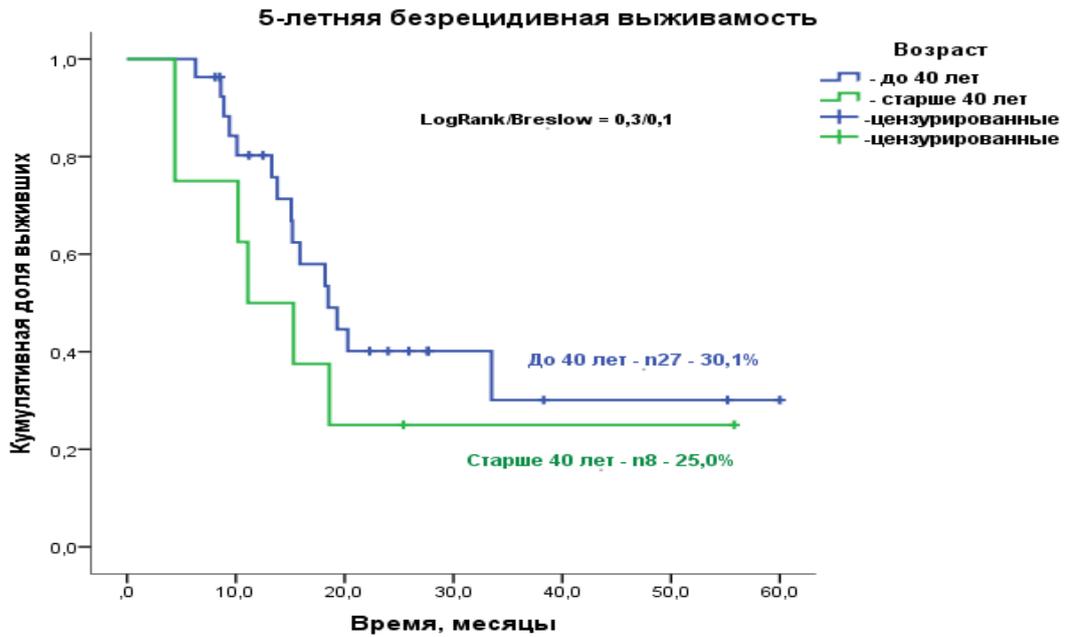


Рисунок 50 - Безрецидивная выживаемость пациентов, получивших ауто-ТГСК, в зависимости от возраста.

Складывается впечатление, что проведение ауто-ТГСК в качестве консолидации способно нивелировать неблагоприятное влияние исходного высокого уровня лейкоцитов на 5-летнюю ОВ и БРВ. В ходе работы получены лучшие результаты 5-летней ОВ (57,9% против 40,6%) и 5-летней БРВ (45,0% против 25,1%) при исходном уровне лейкоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$ в сравнении с уровнем лейкоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$, однако полученные различия статистически не достоверны ($p = 0,2$) (рисунок 51).

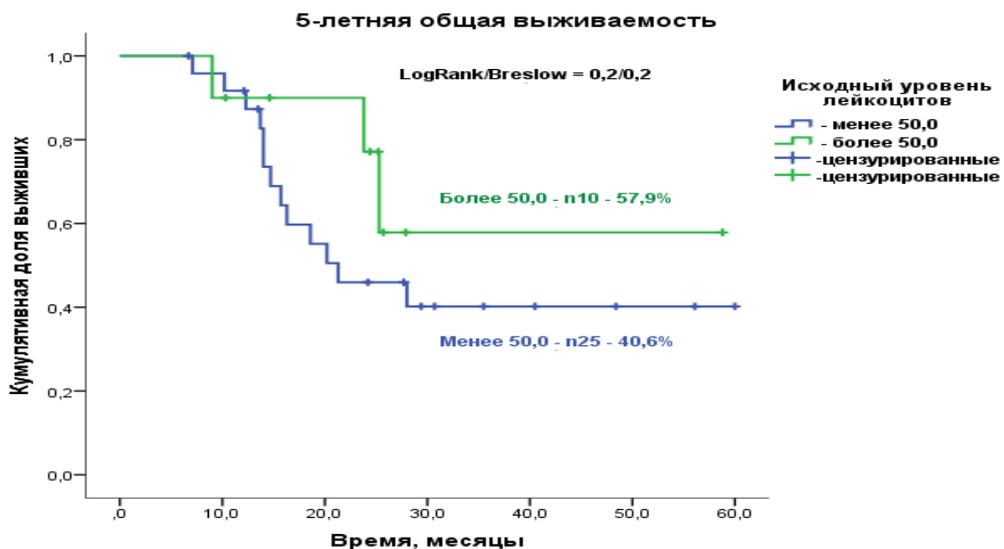


Рисунок 51 - Общая выживаемость при проведении ауто-ТГСК в зависимости от исходного уровня лейкоцитов.

По данным сравнительного анализа в группе пациентов, которым проведена ауто-ТГСК в качестве консолидации, получены лучшие результаты 5-летней БРВ при отсутствии достижения ремиссии после 1-ого курса ХТ, чем у пациентов, ответивших на 1-ый курс ХТ индукции: 50% против 21,2% (рисунок 52). Возможно, полученные различия объясняются тем фактом, что большинству пациентов, не ответивших на 1-ый курс ХТ индукции, ауто-ТГСК проведена в срок до 6 месяцев после достижения ремиссии.

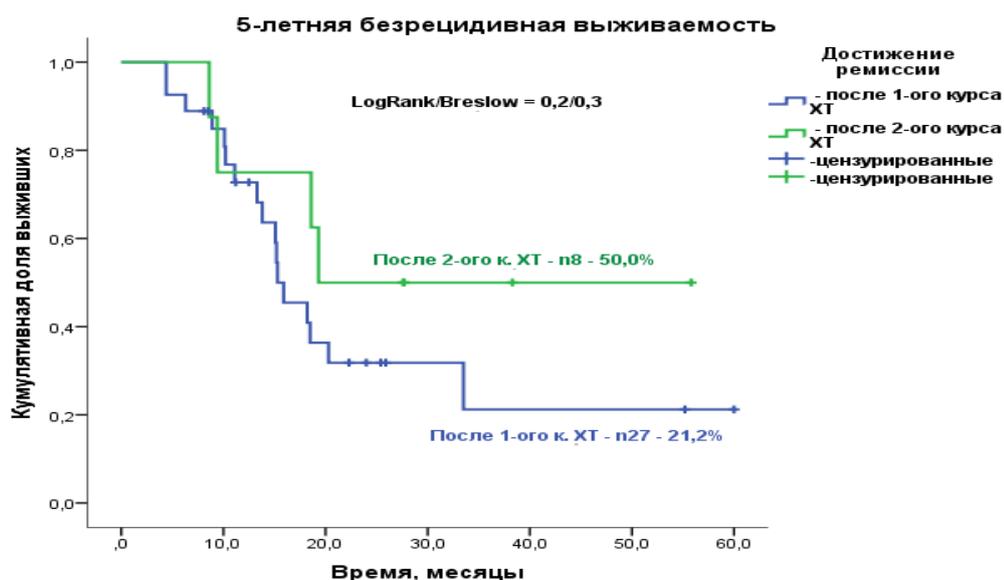


Рисунок 52 - Безрецидивная выживаемость в группе ауто-ТГСК в зависимости от сроков ответа на курс ХТ индукции.

В зависимости от источника трансплантата отмечена лучшая 5-летняя БРВ при проведении ауто-ТГСК с использованием КМ в сравнении с ПСКК: 54,5% против 21,0%. Однако полученные различия статистически не достоверны ($p=0,2$) (рисунок 53).

Не получено различий в 5-летней ОВ и БРВ в зависимости от режима кондиционирования (циклофосфан+бусульфид против мелфалана) перед ауто-ТГСК: 5-летняя ОВ 44,4% против 46,5% и 5-летняя БРВ – 33,3% против 28,0% ($p=0,8$).

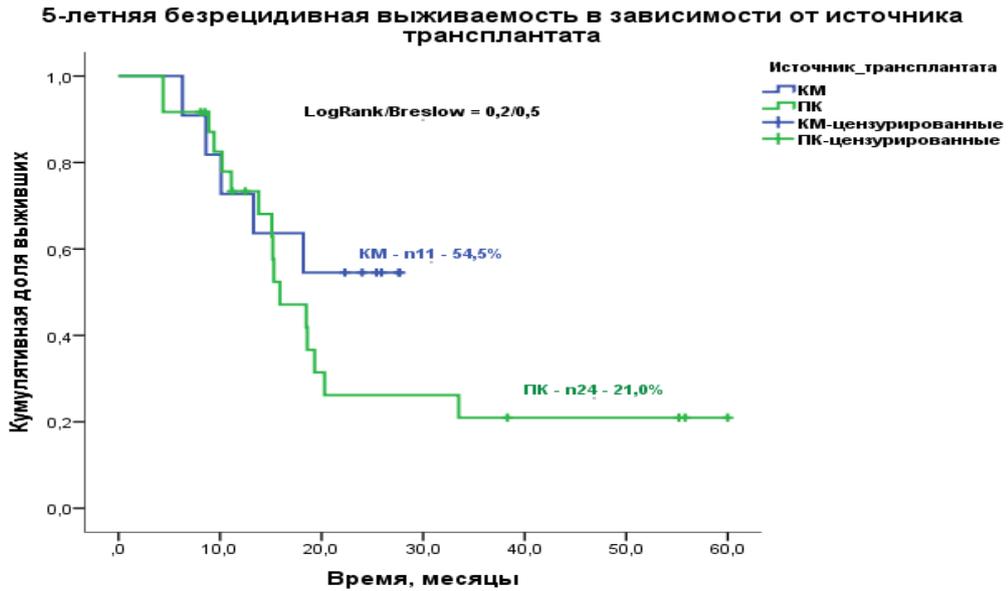


Рисунок 53 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от источника трансплантата.

Сохраняется влияние цитогенетических групп риска на ОВ и БРВ. В группе низкого цитогенетического риска как 5-летняя ОВ, так и 5-летняя БРВ составили 80%. В группе промежуточного цитогенетического риска проведение ауто-ТГСК обеспечивает 5-летнюю ОВ 44,6%, 5-летнюю БРВ 33,4%. В группе высокого цитогенетического риска при проведении ауто-ТГСК все пациенты рецидивируют к 33 месяцам, 5-летняя ОВ составляет 25%. Полученные различия статистически не достоверны, наиболее вероятно в связи с малой численностью групп сравнения (рисунок 54).

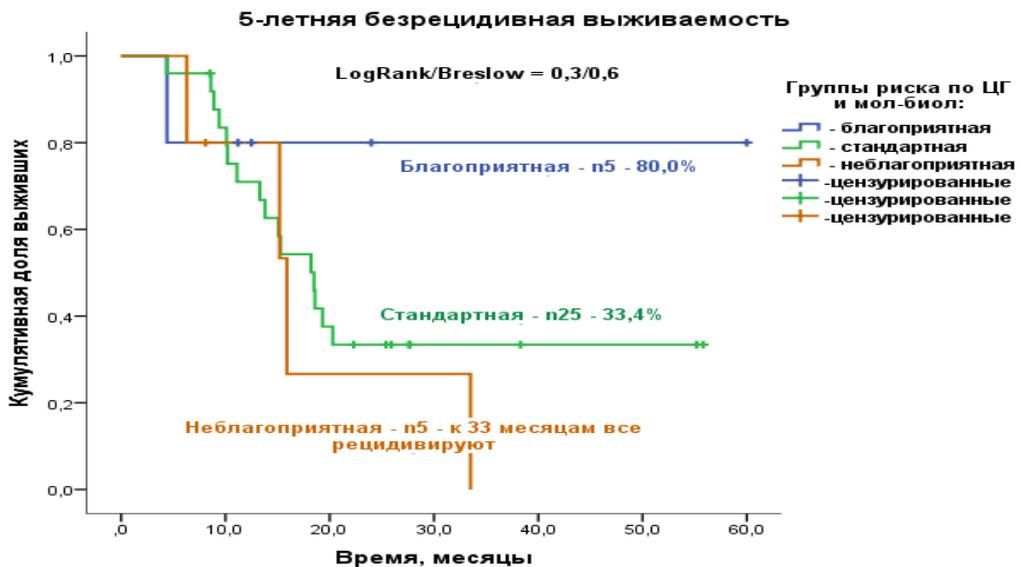


Рисунок 54 - Безрецидивная выживаемость пациентов, получивших ауто-ТГСК, в зависимости от цитогенетических групп риска.

Учитывая достаточно большой разброс по времени выполнения ауто-ТГСК пациентам – от 1,7 месяцев от момента достижения ремиссии до 16,6 месяцев, пациенты в группе получивших ауто-ТГСК были разделены на 2 группы: те, кому ауто-ТГСК была проведена в срок до 6 месяцев от момента достижения ремиссии, и те, кому ауто-ТГСК была выполнена позже. Сравнительные характеристики пациентов в этих двух группах представлены в таблице 11. Группы сравнимы по количеству, возрасту, исходному уровню лейкоцитов, срокам достижения ремиссии, распределению по цитогенетическим группам риска.

Таблица 11 - Распределение пациентов в группах по срокам выполнения ауто-ТГСК (до 6 месяцев и более 6 месяцев от момента достижения ремиссии).

		Пациенты, получившие ауто-ТГСК, (n)	
		До 6 мес после ремиссии	После 6 месяцев после ремиссии
Количество пациентов		n=18	n=17
Пол	мужчины	10	6
	женщины	8	11
Возраст	<40 лет	13	14
	>41 года	5	3
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	<50	16	9
	>50	2	8
Группы риска по ЦГ и молек-генет	Низкий риск	3	2
	Промежуточный риск	12	13
	Высокий риск	3	2
Кол-во факторов плохого прогноза:	0	8	7
	1	8	9
	2	2	1

Продолжение таблицы 6.

Достижение ремиссии после 1-ого курса ХТ	Да	14	13
	Нет	4	4
Рецидивы	Всего	10	11

Стоит отметить, что в зависимости от сроков проведения ауто-ТГСК относительно достижения ремиссии были получены статистически достоверные различия в 5-летней ОВ: 54% при выполнении ауто-ТГСК в срок до 6 месяцев от момента достижения ремиссии и 37% при проведении ауто-ТГСК позже 6 месяцев после достижения ремиссии ($p=0,03$) (рисунок 55).

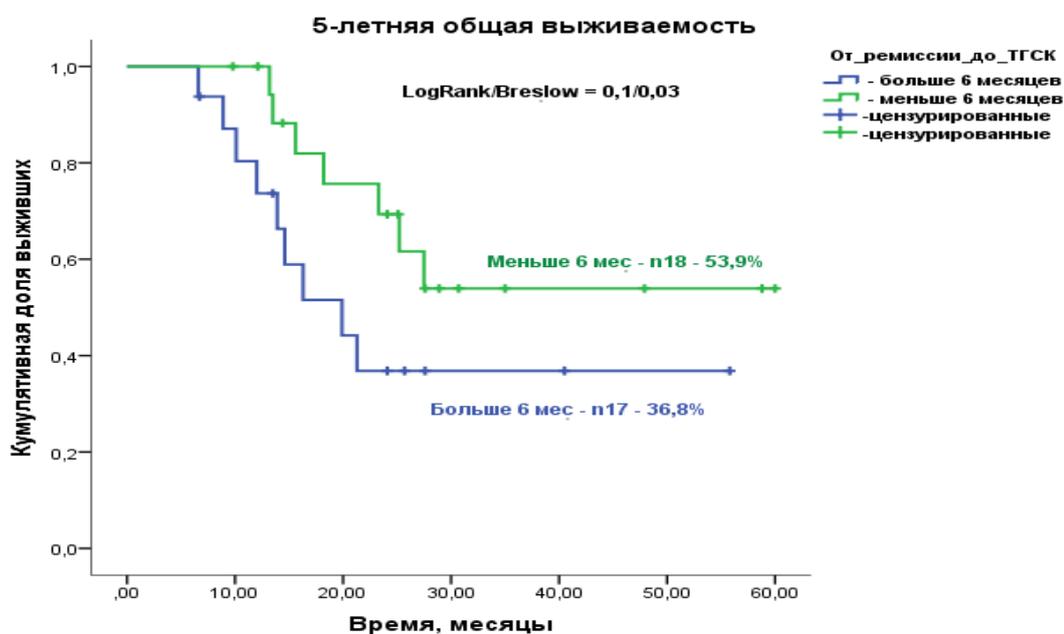


Рисунок 55 - Общая выживаемость при проведении ауто-ТГСК в срок до и после 6 месяцев от момента достижения ремиссии заболевания.

Пятилетняя БРВ также была достоверно выше в группе пациентов, которым ауто-ТГСК была проведена в срок до 6 месяцев после достижения ремиссии: 31,6% против 23,2% ($p = 0,01$) (рисунок 56).

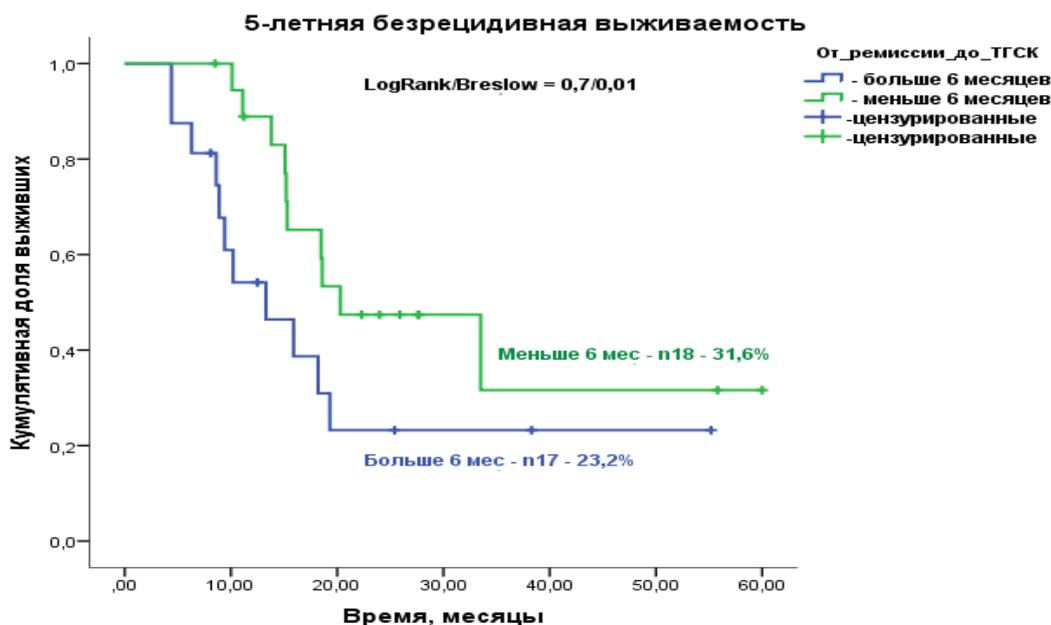


Рисунок 56 - Безрецидивная выживаемость при проведении ауто-ТГСК в срок до и после 6 месяцев от момента достижения ремиссии заболевания.

В группе ауто-ТГСК количество рецидивов составило 60% (n21), из них у 1 пациента развился изолированный рецидив ЦНС. Среди пациентов с верифицированной в дебюте заболевания нейрорлейкемией рецидив развился у 57% пациентов (n4), во всех случаях это был костно-мозговой рецидив. Все эти пациенты относились к группе промежуточного цитогенетического риска, у всех из них в дебюте заболевания отмечался высокий уровень лейкоцитов (от 58,0 до 111,0x10⁹/л), половина пациентов была старше 40 лет. Разграничить пациентов с рецидивом и без рецидива в группе с исходной нейрорлейкемией по какому-либо признаку не удалось.

Летальность на фоне проведения ауто-ТГСК составила 0%.

Осложнения постцитостатического периода после ауто-ТГСК были распределены следующим образом:

- панцитопения закономерно развивалась у всех 100% пациентов- кровотечения из источников различной локализации и степени тяжести имели место в 28% случаев (n10);
- фебрильная нейтропения – 77% (n27);
- сепсис – 31% (n11), осложнившийся развитием инфекционно-токсического шока – 14% (n5);
- пневмония – 28% (n10);
- энтеропатия – 28% (n10);
- инвазивный микоз – 15% (кандидоз – 11% (n4); - аспергиллез – 14% (n5));
- вирусные – 11%

(n4); - токсический гепатит и нефропатия – у пациентов – 9% (n3); - парапроктит, абсцессы и флегмоны различной локализации – 6% (n2); - тромботические и кардиальные осложнения (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбоз подключичной вены) – 3% (n1). Частота развития гнойных осложнений была меньше при проведении ауто-ТГСК в сравнении с ХТ, в остальном характер и частота развития осложнений при обоих вариантах консолидации сопоставимы (рисунок 57).



Рисунок 57 - Сравнение частоты и характера осложнений после проведения ХТ и после проведения ауто-ТГСК в качестве консолидации ремиссии.

Таким образом:

1. При ауто-ТГСК 5-летняя ОВ выше по сравнению с группой сХТ: 5-летняя ОВ 51,4 % при ауто-ТГСК и 30% при сХТ. Медиана БРВ сравнима при ауто-ТГСК и ВДХТ – 15 месяцев, тогда как при сХТ – 6 месяцев.
2. Пятилетняя ОВ и БРВ при проведении ауто-ТГСК в качестве этапа консолидации отмечены выше у пациентов моложе 40 лет.

3. При проведении ауто-ТГСК в качестве консолидации сохраняется значимость распределения пациентов на цитогенетических группы риска: в группе низкого цитогенетического риска 5-летняя ОВ и БРВ составили 80%, тогда как в группе высокого риска все рецидивируют к 33 месяцам, и 5-летняя ОВ составила 25%.
4. Выполнение ауто-ТГСК в срок до 6 месяцев от момента достижения ремиссии достоверно увеличивает 5-летнюю ОВ и БРВ.

Глава VI.

Сравнение эффективности химиотерапии и аутологичной трансплантации в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза (land-mark-анализ)

Как уже говорилось ранее, в связи с тем, что исследование было ретроспективным, группа пациентов, получивших в качестве консолидации ауто-ТГСК, оказалась селективной. Пациенты этой группы достигли ремиссии заболевания, более того в ремиссии заболевания дожили до момента выполнения ауто-ТГСК, и по соматическому статусу и имеющимся осложнениям были способны перенести интенсивную программу лечения, в том числе миелоаблативный режим кондиционирования. Для проведения сравнения эффективности программ лечения с или без ауто-ТГСК в группе пациентов, получивших только ХТ, была проведена селекция. В анализ были включены только те пациенты, которые достигли ремиссии заболевания, и дожили в ремиссии до медианы времени выполнения ауто-ТГСК, то есть 5,8 месяцев от момента достижения ремиссии.

Таким образом, в группы сравнения эффективности ауто-ТГСК и ХТ вошли 91 пациент: 35 пациентов, получивших ауто-ТГСК (38%), и 56 пациентов, получивших ХТ и доживших в ремиссии заболевания до land-mark, из них 20 пациентов (22%), получивших в качестве консолидации ремиссии сХТ, 36 пациентов (40%) – ВДХТ. Группы сравнения сопоставимы по количеству пациентов, исходному уровню лейкоцитов, цитогенетическим группам риска, частоте достижения ремиссии после 1-ого курса индукции. Возраст пациентов в группе ауто-ТГСК закономерно ниже в связи с необходимостью выполнения интенсивной программы режима кондиционирования перед ауто-ТГСК, которая не может быть выполнена у пациентов старшей возрастной группы с сопутствующим коморбидным фоном (таблица 12).

Таблица 12 - Сравнительные характеристики пациентов на момент land-mark/ауто-ТГСК.

		Пациенты на момент land-mark/ауто-ТГСК, % (n)		
		сХТ	ВДХТ	Ауто ТГСК
Количество пациентов		n=20	n=36	n=35
Пол	мужчины	35% (7)	36% (13)	46% (16)
	женщины	65% (13)	64% (23)	54% (19)
Возраст	17-67 лет	Медиана 44 года	Медиана 43 года	Медиана 28 лет
	<40 лет	40% (8)	44% (16)	77% (27)
	>41 года	60% (12)	56% (20)	23% (8)
Диагноз	De novo	95% (19)	86% (31)	88% (31)
	Вторичный (связанный с ХТ)	0% (0)	3% (1)	6% (2)
	ОМЛ с предшеств МДС и ХММЛ	5% (1)	11% (4)	6% (2)
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$ (0,5 – 817)	<50	95% (19)	86% (31)	71% (25)
	>50	5% (1)	14% (5)	29% (10)
Нейролейкемия (оценивалась у 78% пациентов)		0% (0)	8% (3)	20% (7)
Группы риска по ЦГ и молекул-генет	Низкий риск	15% (3)	28% (10)	14% (5)
	Промежуточный риск	65% (13)	64% (23)	72% (25)
	Высокий риск	20% (4)	8% (3)	14% (5)
Кол-во факторов плохого прогноза:	0	20% (4)	39% (14)	43% (15)
	1	75% (15)	44% (16)	49% (17)
	2	5% (1)	17% (6)	8% (3)
Достижение ремиссии	после 1-ого курса ХТ	70% (14)	67% (24)	77% (27)
	после 2-ого курса ХТ	30% (6)	33% (12)	23% (8)
Рецидивы	Всего	50% (10)	39% (14)	60% (21)

Стоит отметить, что среди пациентов, получавших ХТ в качестве консолидации, в группу так называемого «land-mark» (5,8 месяцев от момента достижения ремиссии) не вошли 44% пациентов (n44).

Среди пациентов, не вошедших в группу land-mark, у 27% пациентов (n12) был верифицирован вторичный ОМЛ или ОМЛ, с предшествующим МДС/ХМПЗ.

Возраст 66% пациентов (n29) составлял старше 40 лет. Уровень лейкоцитов больше $50,0 \times 10^9/\text{л}$ на момент постановки диагноза был зафиксирован у 32% пациентов (n14). Нейролейкемия присутствовала у 14% пациентов (n6). К группе высокого цитогенетического риска относилось 34% (n15) пациентов, 7% (n3) - к группе низкого цитогенетического риска.

У 18% (n8) не выявлялось в дебюте заболевания факторов неблагоприятного прогноза, у 48% пациентов (n21) имелось 2 и более фактора неблагоприятного прогноза.

После 1-ого курса ХТ 61% пациентов (n27) не достигли ремиссии, 2-ой курс ХТ получили 73% пациентов (n32). ХТ консолидации в группе пациентов, не вошедших в land-mark анализ, получали 57% (n25), из них 13% (n6) получали ВДХТ, остальные 43% (n19) – сХТ.

Среди пациентов, не вошедших в группу land-mark анализа, n8 (18%) умерли во время 1-ого курса ХТ индукции, n7 (16%) умерли на этапе 2-ого курса ХТ индукции, итого – n15 (34%) пациенты, умершие в индукции. У n4(9%) пациентов не удалось достичь ремиссии после 2-х курсов ХТ, а также после использования резервных схем ХТ. Остальные n25 (57%) получали терапию консолидации.

Среди этих пациентов n3 (7%) выбыли из-под наблюдения, n8 (18%) умерли на этапах терапии консолидации (n7 –на сХТ, n1 –на ВДХТ), и у n14 (31%) развился ранний рецидив (таблица 13).

Таблица 13 - Распределение пациентов, не вошедших в land-mark анализ.

Пациенты, не вошедшие в land-mark анализ				
N = 44				
Смерть в индукции N = 15 (8+7)	Абсолютная химиорезистентность N = 4	Получали ХТ консолидации N = 25		
		Ранний рецидив N = 14	Смерть в консолидации N = 8 (7+1)	Выбыли из-под наблюдения N = 3

Обобщить группу пациентов с ранними рецидивами по какому-либо признаку, не представляется возможным: эти пациенты разного возраста, без нейрорлейкемии, с различным уровнем лейкоцитов на момент верификации диагноза (от 1,5 до 225,0x10⁹/л), с разным количеством факторов неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания (0-2), относящиеся к группам промежуточного и высокого цитогенетического риска; у половины из этих пациентов ремиссия была достигнута после 1-ого курса ХТ индукции; интервал от постановки диагноза до начала специфической терапии составил от 0 до 7 дней; все они получили 2 курса терапии индукции ремиссии; большинство из них (9 из 14) в качестве терапии консолидации получали сХТ; часть пациентов (4 из 14) получали поддерживающую терапию, хотя стоит отметить, что у половины пациентов рецидив развился на этапе терапии консолидации.

Пациентов, получивших терапию консолидации, но недоживших до момента land-mark, также как и с ранними рецидивами невозможно объединить по какому-либо признаку. Стоит отметить, что причиной смерти пациента, умершего на этапе ВДХТ, был острый коронарный синдром с кардиогенным шоком. Учитывая, что это был пациент молодого возраста (31 год) без сопутствующей кардиологической патологии, складывается впечатление о кардиотоксичности антрациклинов, использовавшихся как на этапе индукции, так и на этапе консолидации.

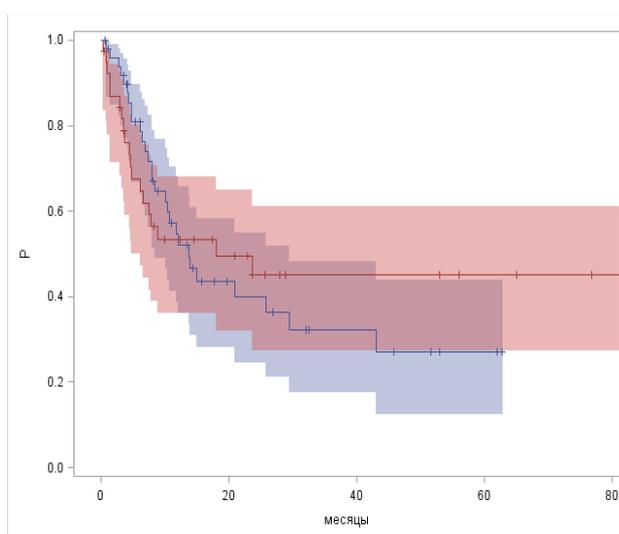
Остальные пациенты, не дожившие до момента land-mark (n7), получали в качестве консолидации сХТ, были разных возрастов, относились к разным цитогенетическим группам риска, с разной эффективностью 1-ого курса ХТ индукции, с различным исходным уровнем лейкоцитов (от 1,2 до 126x 10⁹/л), суммарно получили от 3 до 4 курсов ХТ. Преимущественной причиной смерти являлись инфекционные осложнения, как бактериальные, так и микотические. В ходе анализа данной группы пациентов складывается впечатление о большей токсичности программ стандартной интенсивности в сравнении с ВДХТ.

6.1. Оценка полученных результатов в общей группе land-markанализа.

При анализе группы land-mark в целом 5-летняя ОВ составила 48,5%, 5-летняя БРВ – 33,8%, вероятность развития рецидива – 64%.

У пациентов старше 40 лет в этой группе отмечена лучшая 5-летняя БРВ 45% против 26,9% (p=0,4), и меньшая частота развития рецидивов 54,9% против 70,1% (p=0,3), чем у пациентов моложе 40 лет, однако это не отразилось на 5-летней ОВ 43,3% против 51,2% (p=0,7) (рисунок 58).

БРВ:



Вероятность рецидива:

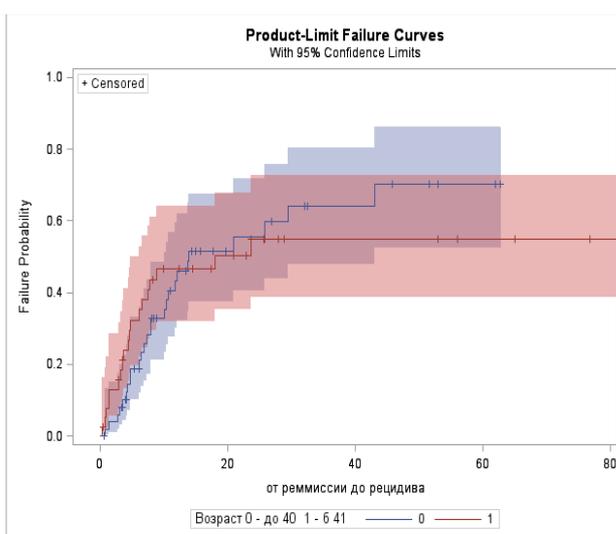


Рисунок 58 - Безрецидивная выживаемость и вероятность рецидива у пациентов в общей группе land-mark анализа в зависимости от возраста.

Исходный высокий уровень лейкоцитов ($>50 \times 10^9/\text{л}$) при анализе в общей группе land-mark анализа перестал быть прогностически значимым фактором, как для 5-летней ОВ (48,1% против 56,3%, $p=0,8$), так и 5-летней БРВ (34,4% против 32,1%, $p=0,8$), и не влиял на вероятность развития рецидива (64%, $p=0,9$ при любом уровне лейкоцитов в дебюте заболевания).

Достижение ремиссии после 1-ого курса ХТ не отражалось на 5-летней БРВ и вероятности развития рецидива в группе land-mark анализа, однако, у тех пациентов, у кого ремиссия была достигнута после 1-ого курса ХТ, отмечалась достоверно лучшая 5-летняя ОВ: 51,9% против 40,9% ($p=0,02$) (рисунок 59).

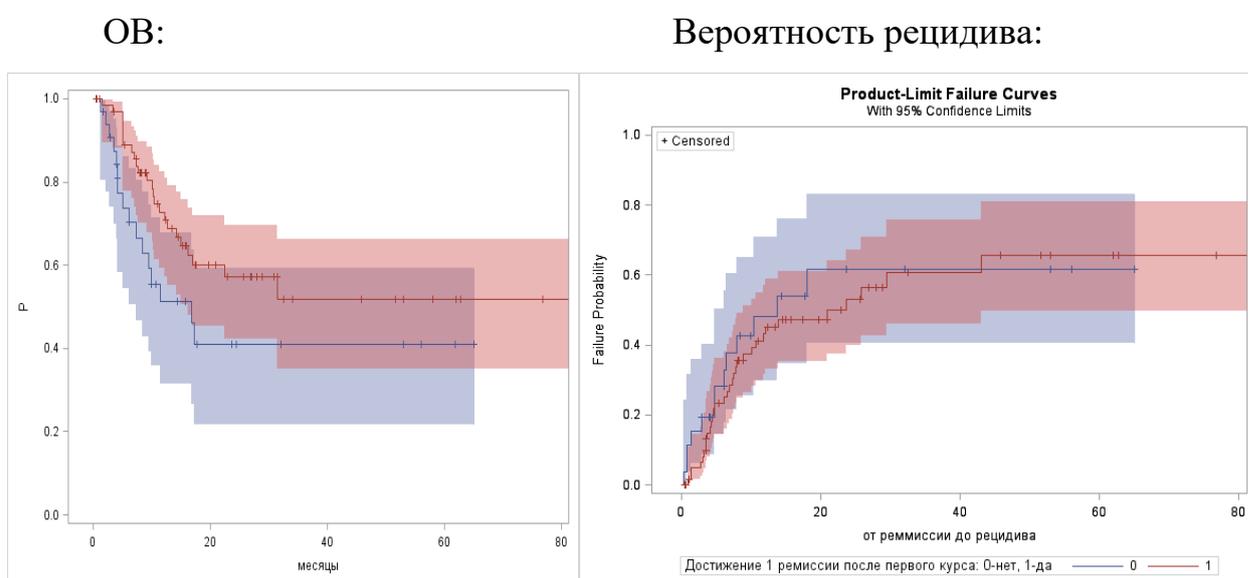


Рисунок 59 - Общая выживаемость и вероятность развития рецидива в группе land-mark анализа при достижении ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции.

Не получено достоверного влияния количества факторов плохого прогноза на момент верификации диагноза на 5-летнюю БРВ и вероятность развития рецидива, однако отмечено их неблагоприятное влияние на 5-летнюю ОВ: при отсутствии факторов плохого прогноза 5-летняя ОВ была 59,6%, при наличии 1 фактора плохого прогноза – 47,2%, при наличии 2 факторов плохого прогноза – 22,5% (рисунок 60).

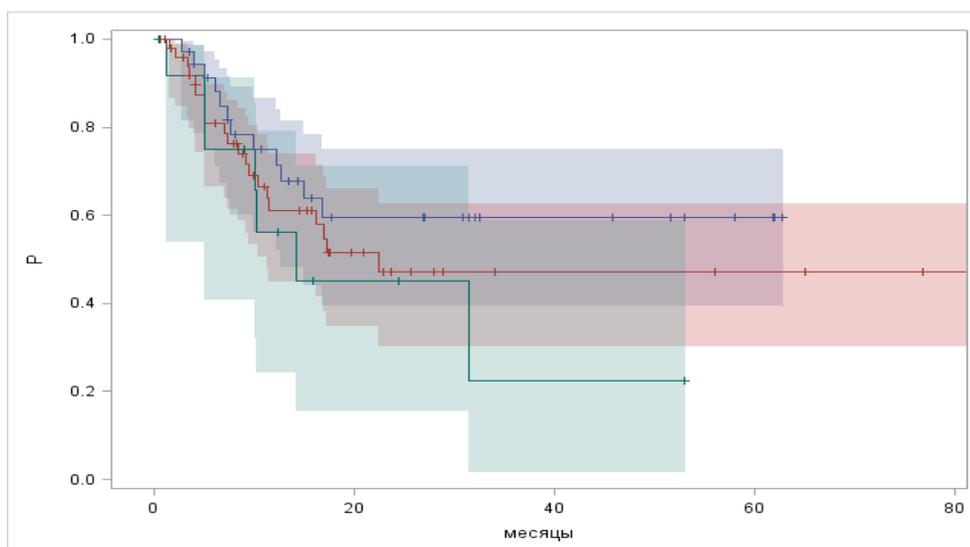


Рисунок 60 - Общая выживаемость в группе land-mark анализа в зависимости от количества факторов плохого прогноза.

Распределение по цитогенетическим группам риска отражалось как, на 5-летней ОВ: 79,5% в группе низкого риска против 51,3% в группе промежуточного риска против 10,6% в группе высокого цитогенетического риска ($p < 0,0001$), так и на 5-летней БРВ, и вероятности развития рецидива: 26,7% против 34,0% против 100% ($p < 0,0001$), соответственно (рисунок 61).

ОВ:

Вероятность рецидива:

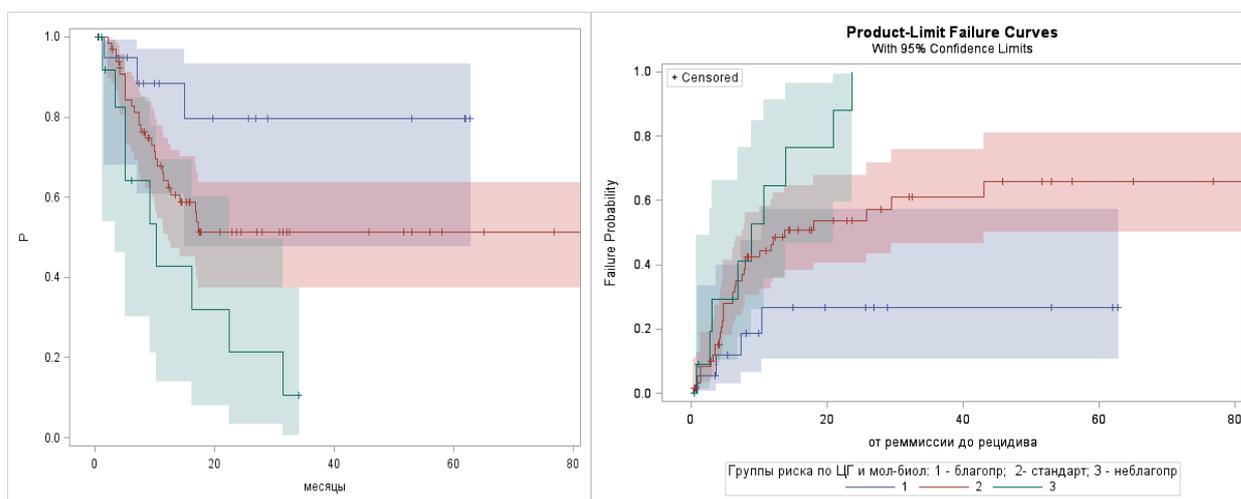


Рисунок 61 - Общая выживаемость и вероятность рецидива в группе land-mark анализа в зависимости от групп цитогенетического риска.

По результатам многофакторного анализа в общей группе land-mark анализа единственным фактором, сохраняющим свою прогностическую значимость в отношении как 5-летней ОВ ($HR=2,3$), так и 5-летней БРВ ($HR=2,0$), является распределение по цитогенетическим группам риска. До-

стижение ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции также увеличивает 5-летнюю ОВ (HR= 0,3).

6.2. Оценка результатов в группе land-mark анализа в зависимости от варианта программы консолидации.

При проведении сравнительного анализа в группе land-mark с разделением пациентов в зависимости от варианта программы консолидации (ХТ против ауто-ТГСК, а также сХТ против ВДХТ против ауто-ТГСК) получены следующие результаты:

При сравнении групп ХТ (без разделения на интенсивность доз цитарабина) и ауто-ТГСК не получено статистически достоверных различий в 5-летней ОВ и 5-летней БРВ, однако в группе ХТ отмечена меньшая вероятность рецидива в сравнении с ауто-ТГСК – 59,6% против 70,1%, $p=0,09$ (рисунок 62).

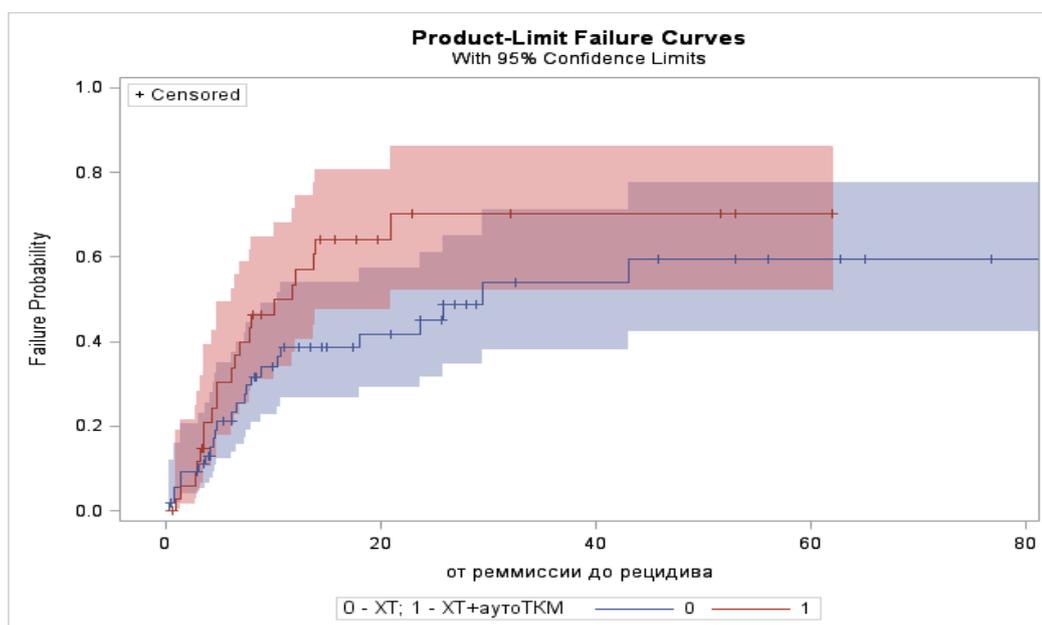


Рисунок 62 - Вероятность развития рецидива в группе land-mark анализа в зависимости от проведения ХТ или ауто-ТГСК в качестве консолидации.

При попытке проанализировать влияние возраста, пола на 5-летнюю ОВ, БРВ, БСВ в отдельных группах – программной ХТ и ауто-ТГСК, различия не достоверны.

В группе низкого цитогенетического риска при проведении ауто-ТГСК 5-летняя БРВ составила 80%, при проведении только ХТ – 67%, это не отразилось на 5-летней ОВ, она составила 80% вне зависимости от варианта терапии консолидации.

В группе промежуточного риска проведение ВДХТ определяет лучшую 5-летнюю ОВ в сравнении с сХТ и ауто-ТГСК (68% против 45%, $p=0,05$) (рисунок 63); 5-летняя БСВ составила 35% при всех вариантах консолидации.

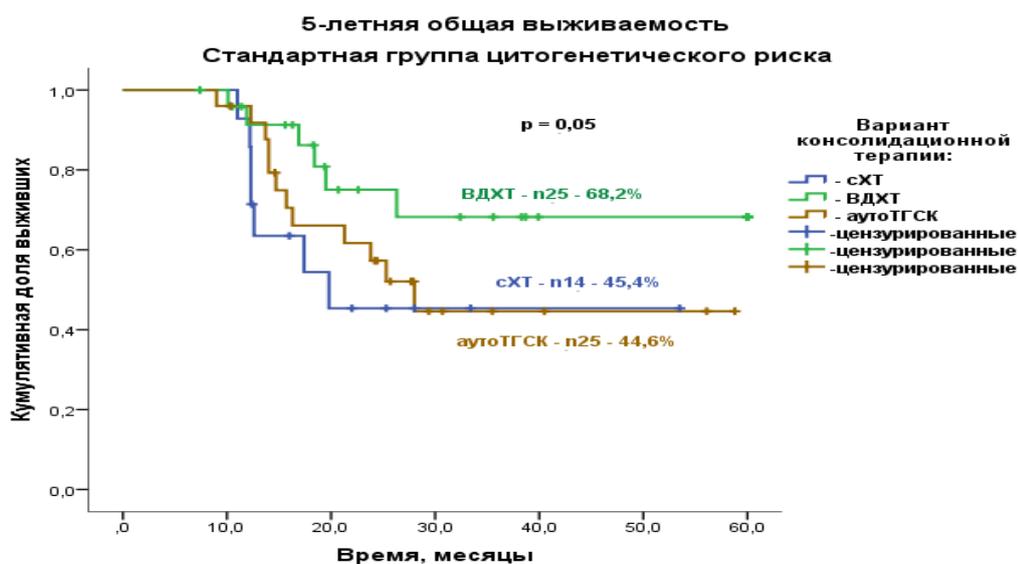


Рисунок 63 - Общая выживаемость пациентов в группе land-mark анализа группы промежуточного цитогенетического риска в зависимости от варианта терапии консолидации.

В группе высокого цитогенетического риска статистически достоверных различий в 5-летней ОВ и БСВ между проведением сХТ, ВДХТ и ауто-ТГСК не получено.

Статистически достоверного влияния нейрорлейкемии на 5-летнюю ОВ, БСВ, БРВ в ходе исследования не выявлено, как при анализе всех пациентов, так и при разделении на группы ХТ и ауто-ТГСК.

При исходном уровне лейкоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ 5-летняя ОВ как при выполнении ауто-ТГСК, так и при проведении ВДХТ составила 60%. Стоит отметить, что при исходном уровне лейкоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ при проведении консолидации сХТ до момента land-mark дожил только 1 пациент (12%). Медиана БСВ при проведении ауто-ТГСК и ВДХТ составила 12 месяцев от land-mark, по БРВ статистически достоверных различий не получено,

однако при проведении только ХТ к 25 месяцам рецидив случился у всех пациентов, при проведении ауто-ТГСК 5-летняя БРВ составила 40%.

В то же время при исходном уровне лейкоцитов ниже $50,0 \times 10^9/\text{л}$ проведение ВДХТ ассоциировано с лучшей 5-летней ОВ (61,7% против 40%, $p=0,02$) (рисунок 64), 5-летней БСВ (37% против 31%, $p=0,01$) и 5-летней БРВ (43,6% против 39,9% против 25,1%, $p=0,02$) в сравнении как с сХТ, так и с ауто-ТГСК (рисунок 65).

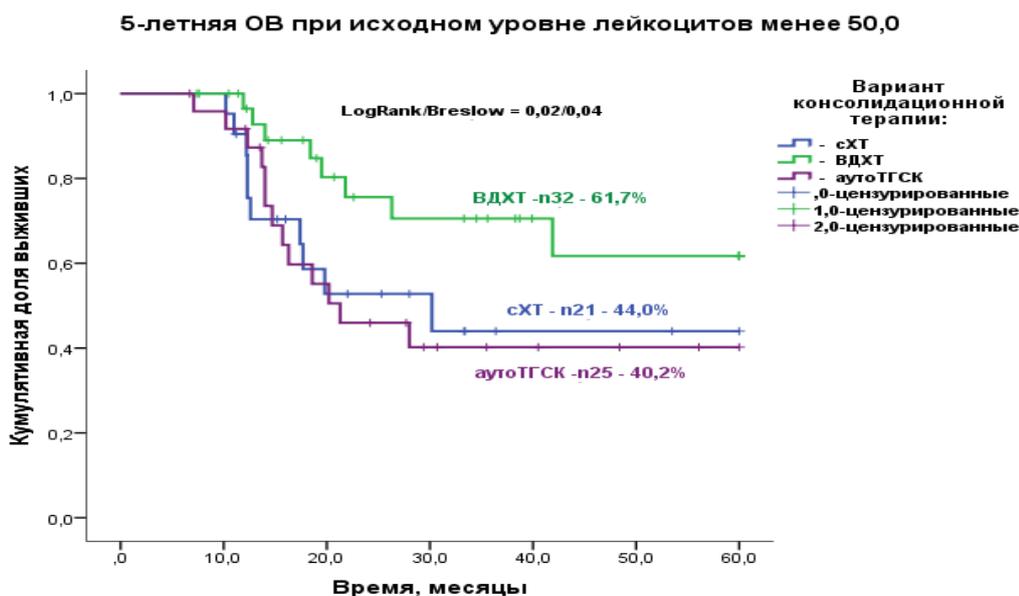


Рисунок 64 - Общая выживаемость в зависимости от варианта терапии консолидации при исходном уровне лейкоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

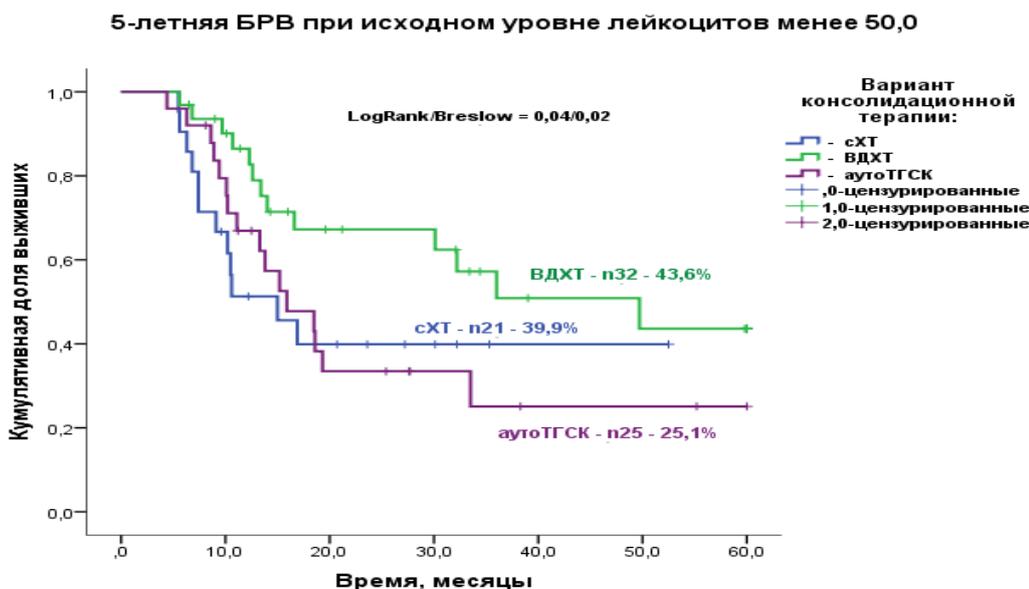


Рисунок 65 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта терапии консолидации (сХТ, ВДХТ, ауто-ТГСК) при исходном уровне лейкоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

Была проанализирована эффективность различных вариантов терапии консолидации при условии достижения ремиссии после 1-ого курса индукции.

В случае, когда после 1-ого курса ХТ индукции удается добиться ремиссии, проведение ХТ в качестве консолидации показывает лучшие результаты в отношении 5-летней ОВ (61,5% против 40,4%, $p=0,01$) и 5-летней БРВ (40,0% против 22,7%, $p<0,0001$) в сравнении с ауто-ТГСК (рисунок 66).

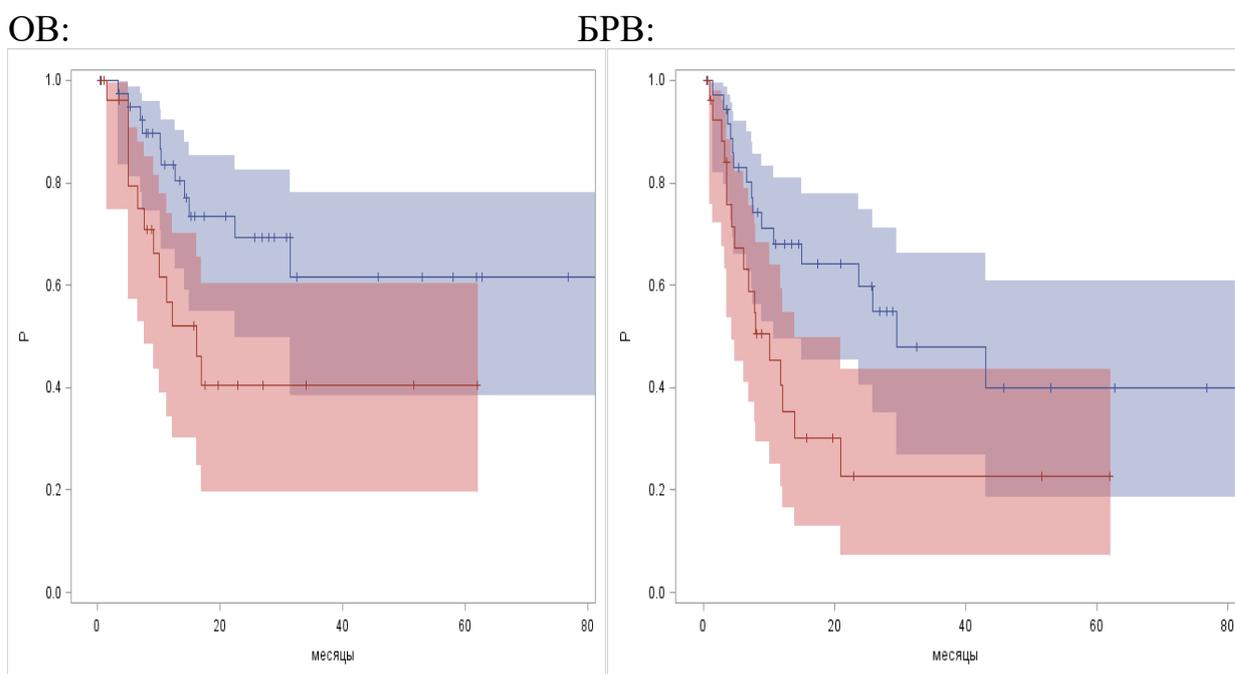


Рисунок 66 - Общая и безрецидивная выживаемость при достижении ремиссии после 1-ого курса терапии индукции в зависимости от варианта терапии консолидации (ХТ и ауто-ТГСК). (Обозначения: - - - ауто-ТГСК; - - - ХТ)

Более того, проведение высокодозной консолидации при достижении ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции достоверно улучшает 5-летнюю БРВ (45,9% против 43,6% против 21,2%, $p = 0,005$) (рисунок 67) и 5-летнюю ОВ (73,7% против 50,1% против 41,0%, $p = 0,004$) по сравнению с сХТ и ауто-ТГСК (рисунок 68):

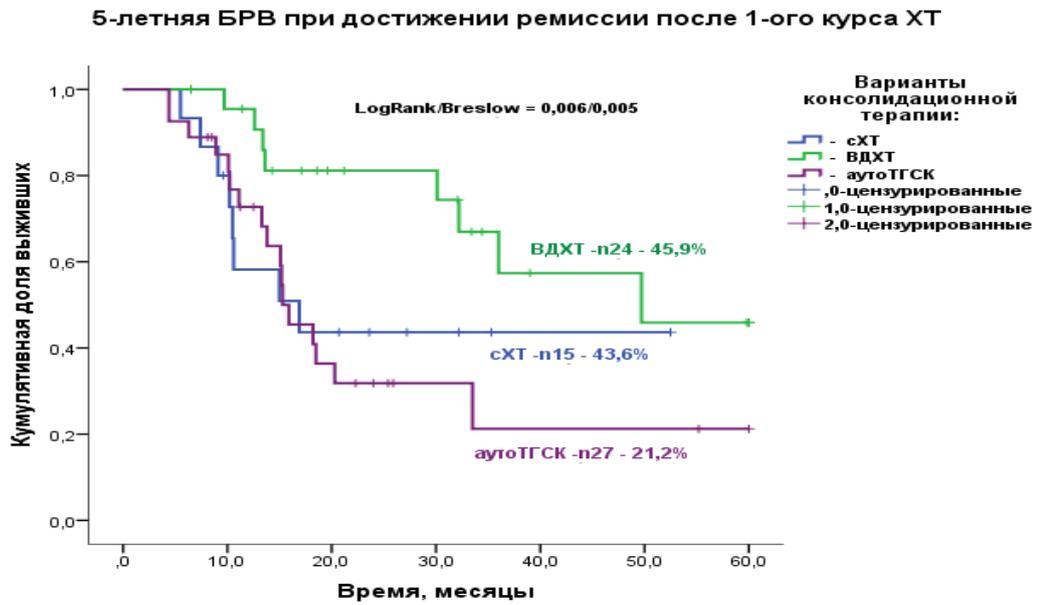


Рисунок 67 - Безрецидивная выживаемость при достижении ремиссии после 1-ого курса терапии индукции в зависимости от варианта терапии консолидации (сХТ, ВДХТ, ауто-ТГСК).

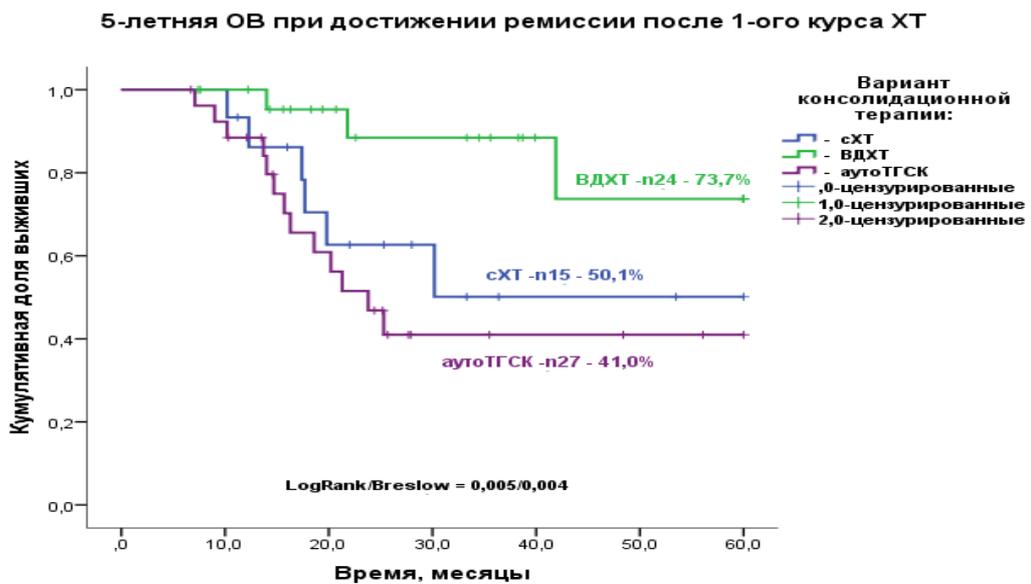
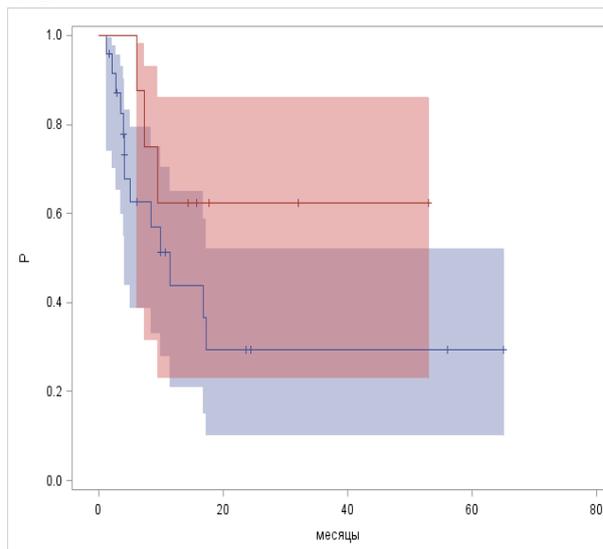


Рисунок 68 - Общая выживаемость при достижении ремиссии после 1-ого курса терапии индукции в зависимости от варианта терапии консолидации (сХТ, ВДХТ, ауто-ТГСК).

Что касается случаев, когда ремиссии удается добиться не после 1-ого курса индукции, то проведение ауто-ТГСК в качестве терапии консолидации предпочтительнее и обеспечивает лучшую 5-летнюю ОВ (62,5% против 29,3%, $p=0,05$) и 5-летнюю БРВ (50,0% против 28,2%, $p=0,05$) в сравнении с ХТ (рисунок 69):

ОВ:



БРВ:

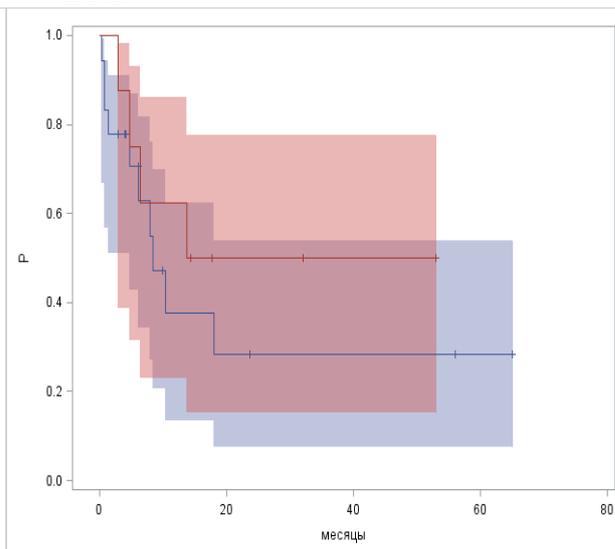


Рисунок 69 - Общая и безрецидивная выживаемость при недостижении ремиссии после 1-ого курса терапии индукции в зависимости от варианта терапии консолидации (ХТ и ауто-ТГСК). (Обозначения: - - - - ауто-ТГСК; - - - - ХТ)

При сравнении эффективности ауто-ТГСК, ВДХТ и сХТ от land-mark достоверных различий между всеми вариантами консолидации не наблюдалось, как в отношении 5-летней ОВ (45% против 59% против 44%, $p=0,10$), так и 5-летней БРВ (29% против 40% против 41%, $p=0,11$) (рисунок 70).

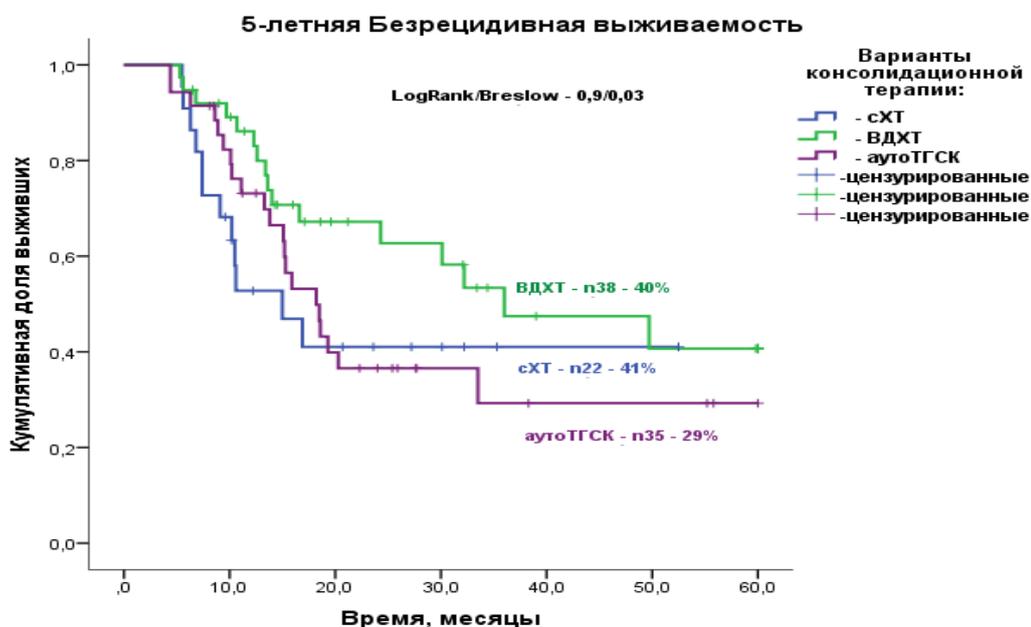


Рисунок 70 - Безрецидивная выживаемость в группе land-mark анализа в зависимости от варианта терапии консолидации (сХТ, ВДХТ, ауто-ТГСК).

Однако отмечена наибольшая вероятность развития рецидива при проведении ауто-ТГСК в сравнении как с сХТ, так и ВДХТ: 70,2 против 57,0% против 55,1% ($p=0,03$), что может быть обусловлено отсутствием оценки минимальной остаточной болезни перед аферезом ПСКК и КМ (рисунок 71).

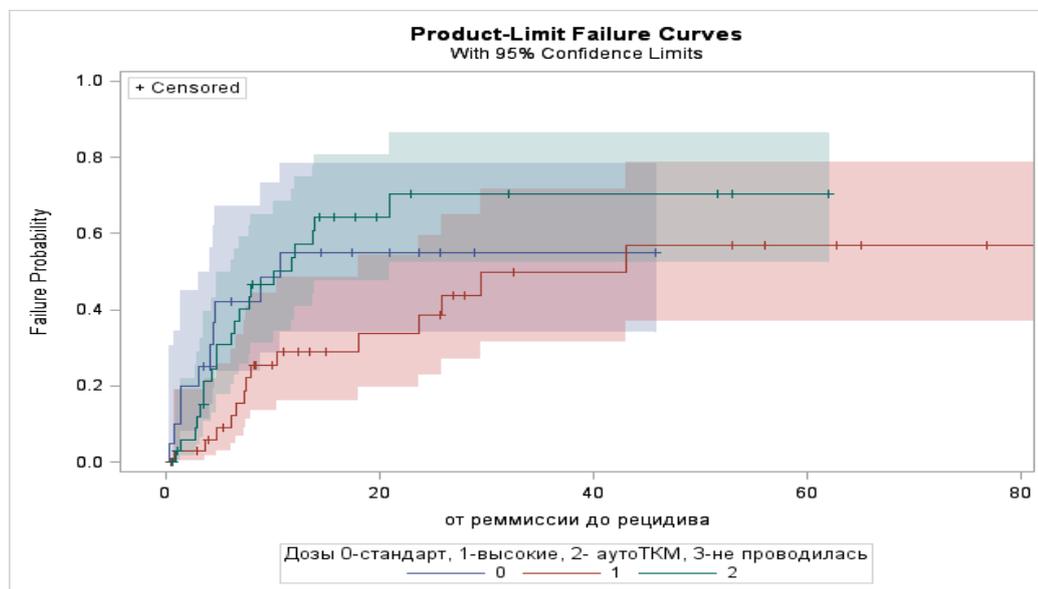


Рисунок 71 - Вероятность развития рецидива в группе land-mark анализа в зависимости от варианта терапии консолидации (сХТ, ВДХТ, ауто-ТГСК).

Стоит отметить, что летальность, несвязанная с рецидивом, при ауто-ТГСК - 0%, при проведении ВДХТ – 1% (n1), наибольшая летальность отмечена при проведении консолидации сХТ –7%(n7). В первую очередь, это обусловлено более длительными периодами постцитостатической панцитопении и бóльшим количеством инфекционных осложнений.

В таблице 14 представлены результаты сравнения эффективности различных вариантов терапии консолидации (сХТ, ВДХТ и ауто-ТГСК) в группе land-markанализа.

Таблица 14 - Сравнение результатов лечения сХТ, ВДХТ и ауто-ТГСК от landmark:

		5-летняя ОВ, %	5-летняя БРВ, %	
Все пациенты		сХТ	44,7	41,0
		ВДХТ	59,7	40,7
		ауто-ТГСК	45,6	29,7
Возраст	До 40 лет	сХТ	33,3	22,2 *
		ВДХТ	69,1	33,5 *
		ауто-ТГСК	54,1	30,1 *
	Старше 40 лет	сХТ	56,3	51,3
		ВДХТ	53,9	46,4
		ауто-ТГСК	18,8	25,0
Диагноз	De novo	сХТ	46,9	43,0
		ВДХТ	55,1	41,3
		ауто-ТГСК	45,7	27,6
	Вторичный и с предшеств. МДС и ХММЛ	сХТ	0 *	0 *
		ВДХТ	80,0 *	40,0 *
		ауто-ТГСК	33,3 *	33,3 *
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	<50	сХТ	44,0 *	39,9 *
		ВДХТ	61,7 *	43,6 *
		ауто-ТГСК	40,2 *	25,1 *
	>50	сХТ	-	-
		ВДХТ	60,0	0
		ауто-ТГСК	60,0	40,0
Группы риска по ЦГ и молек-генет.	Низкий риск	сХТ	100,0	75,0
		ВДХТ	80,0	67,0
		ауто-ТГСК	80,0	80,0
	Промежуточный риск	сХТ	45,4 *	40,8 *
		ВДХТ	68,2 *	37,9 *
		ауто-ТГСК	44,6 *	33,4 *
	Высокий риск	сХТ	0	0
		ВДХТ	0	0
		ауто-ТГСК	25,0	0
Кол-во факторов плохого прогноза:	0	сХТ	40,0 *	20,0 *
		ВДХТ	79,5 *	34,0 *
		ауто-ТГСК	54,2 *	40,7 *
	1	сХТ	47,9	51,4
		ВДХТ	57,0	63,5
		ауто-ТГСК	24,5	0
	2 и более	сХТ	0	0
		ВДХТ	0	0
		ауто-ТГСК	33,3	33,3
Достижение ремиссии	после 1-ого курса ХТ	сХТ	50,0 *	43,6 *
		ВДХТ	73,7 *	45,9 *
		ауто-ТГСК	41,0 *	21,2 *
	после 2-ого курса ХТ	сХТ	38,1	42,9
		ВДХТ	34,7	26,2
		ауто-ТГСК	62,5	50,0

«*» - отмечены статистически достоверные различия ($p < 0,05$)

Таким образом:

1. У пациентов, вошедших в группу land-mark анализа, по результатам однофакторного и многофакторного анализа достижение ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции улучшает 5-летнюю ОВ, не влияя на БРВ.
2. С увеличением количества факторов плохого прогноза на момент верификации диагноза ухудшается ОВ: при отсутствии факторов плохого прогноза ОВ – 59,6%, при наличии 1 фактора плохого прогноза – 47,2%, при наличии 2 факторов плохого прогноза – 22,5%, без достоверного влияния на БРВ.
3. По результатам однофакторного и многофакторного анализа прогностическая значимость цитогенетических групп риска сохраняется в общей группе land-mark анализа в отношении как ОВ, так и БРВ.
4. В группе низкого цитогенетического риска проведение ауто-ТГСК обеспечивает лучшую БРВ в сравнении с ХТ. В группе промежуточного цитогенетического риска при проведении ВДХТ отмечена наилучшая ОВ в сравнении с сХТ и ауто-ТГСК, без достоверных различий в БРВ.
5. При исходном уровне лейкоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и при достижении ремиссии после 1-ого курса ХТ проведение в качестве консолидации ВДХТ обеспечивает лучшую ОВ и БРВ в сравнении с сХТ и ауто-ТГСК.
6. Проведение ауто-ТГСК в качестве консолидации предпочтительнее в отношении ОВ и БРВ в сравнении с ХТ при отсутствии ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции и при исходном уровне лейкоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

Обсуждение полученных результатов

Несмотря на развитие диагностических и усовершенствование лечебных методик, результаты лечения ОМЛ во всем мире остаются неутешительными. Вопросы стратификации пациентов и выбор наиболее подходящей для каждого конкретного пациента лечебной тактики от момента верификации диагноза являются предметом неослабевающего интереса гематологов. Не вызывает сомнений необходимость проведения программного лечения пациентов с ОМЛ, состоящего из терапии индукции, терапии консолидации, включающей в себя алло-ТГСК. Нет единого мнения относительно необходимости проведения поддерживающей терапии у пациентов в первой ремиссии ОМЛ, оптимальных программ терапии индукции и консолидации пациентов с ОМЛ, также как и нет однозначного подхода к лечению пациентов, которым в силу различных причин алло-ТГСК, являющаяся стандартом лечения ОМЛ, не может быть выполнена.

Мнения различных исследовательских групп относительно прогностического значения сроков начала специфической терапии от момента верификации диагноза разнятся. В исследовании Sekeres M. et al., 2009 показано ухудшение ОВ у молодых пациентов при откладывании начала специфической терапии более чем на 5 дней. По данным Bertoli et al., 2013 не выявлено влияние продолжительности интервала от момента постановки диагноза до начала специфической терапии ни на ОВ, ни на раннюю смертность, ни на ответ на проводимую терапию. По нашим данным также увеличение интервала от момента верификации диагноза до начала специфической терапии не влияет на 5-летнюю ОВ, однако достоверно увеличивает вероятность развития рецидива ($p < 0,0001$).

С 1980-х годов наиболее часто применяемой схемой в качестве терапии индукции является схема «7+3». Однако, многие исследовательские группы используют в качестве схем индукции такие как «TAD», «ADE», «FLAG», «FLAG-Ida» и другие. В нашем исследовании пациентам в качестве ХТ индукции проводились 1-2 курса ХТ по схеме «7+3». Частота достижения ре-

миссии после 1-ого курса ХТ индукции составила 54%, после 2-х курсов ХТ – 82%. Смертность в индукции составила 15%. Эти результаты сравнимы с результатами европейских и российских исследовательских групп.

Нами была продемонстрирована эффективность проведения 2-ого курса терапии индукции как у пациентов, достигших ремиссии заболевания после проведения 1-ого курса ХТ, так и у пациентов, у которых ремиссия после проведения 1-ого курса ХТ не была достигнута. В ходе исследования из 26 пациентов, не достигших ремиссии после проведения 1-ого курса ХТ индукции и получивших 2-ой курс ХТ «7+3» у 20 пациентов была достигнута ремиссия, то есть в 77% случаев. Более того, при проведении 1-ого курса ХТ индукции у пациентов, достигших ремиссии после 1-ого курса индукции, наблюдалась 5-летняя общая выживаемость 57,4%, что превосходит показатели общей выживаемости у пациентов, получивших, только 1 курс терапии индукции, она составила 33,3% ($p < 0,0001$). БРВ при проведении 1-ого курса индукции также наблюдалась выше, чем при проведении только одного курса терапии индукции и составила 42,8% и 19,0%, соответственно.

Еще в 60-х годах XX в. было установлено, что интенсификация лечения приводит к улучшению долгосрочных результатов при ОМЛ. Однако в последние годы пересматривается отношение к высокодозной терапии на этапах консолидации в связи с высокой гематологической, неврологической токсичностью цитарабина в высоких дозах. В исследовании MRC AML15 (Burnett A.K. et al, 2013) получена значимо большая гематологическая токсичность при проведении консолидации высокими дозами цитарабина (3000 мг/м²) при отсутствии достоверных различий в эффективности терапии в сравнении с дозами цитарабина 1500 мг/м². По данным российского клинического исследования ОМЛ-06.06 (Паровичникова Е.Н., 2012) отмечено значимое увеличение токсических и инфекционных осложнений при проведении консолидации высокими дозами цитарабина при отсутствии существенного увеличения ОВ и БРВ в сравнении со стандартными дозами консолидации. В исследовании ОМЛ-01.10 (Паровичникова Е.Н., 2014) не получено достовер-

ных различий в ОВ и БРВ при проведении консолидации стандартными и средними (2000 мг/м²/сут) дозами цитарабина: 3-летняя ОВ -64,6% и 58,3%, соответственно, БРВ 62% и 38,8% ($p>0,5$).

В нашем исследовании проводилось сравнение различных вариантов доз цитарабина в терапии консолидации: стандартные дозы – от 200 до 500 мг/м²/сут, от 500 до 2000 мг/м²/сут и более 2000 мг/м²/сут. В ходе нашего исследования показано, что проведение терапии консолидации с использованием высоких доз цитарабина (более 1500 мг/м²/сут, и в частности, более 2000 мг/м²/сут) обеспечивает общую и безрецидивную выживаемость, превышающую таковые при проведении стандартных доз цитарабина, вне зависимости от таких факторов как исходный уровень лейкоцитов, количество курсов, потребовавшихся для достижения ремиссии. При высоких дозах консолидации 5-летняя ОВ составила 59,1%, при консолидации средними дозами цитарабина – 44,8%, при стандартных дозах цитарабина – 30,6% ($p<0,0001$). Также отмечена лучшая 5-летняя ОВ и БРВ пациентов, относящихся к группе промежуточного цитогенетического риска при проведении ВДХТ в сравнении с сХТ: 5-летняя ОВ составила 56,6% против 33,6%, соответственно ($p=0,01$); медиана безрецидивной выживаемости при ВДХТ составила 32 месяца, тогда как при сХТ – 10 месяцев. Таким образом, наши данные не противоречат результатам исследований CALGB (Bloomfield C. et al, 1998) и MRC AML15 (Burnett A.K. et al, 2013) и подтверждают необходимость интенсификации терапии консолидации.

В настоящее время вопрос места и актуальности проведения ауто-ТГСК при лечении ОМЛ снова является объектом внимания многих гематологов. Причинами этого интереса являются, в первую очередь, неудовлетворительные результаты лечения ОМЛ, высокая летальность при использовании трансплантационных методик.

По данным российских исследований одним из факторов эффективности лечения является центр, в котором проводится лечение. В удаленных регионах возможность выполнения интенсивных программ лечения крайне

низка. Более того вопросы подготовки пациентов к аллогенной ТГСК, а главное, посттрансплантационное ведение пациентов в регионах представляет значительные трудности, в связи с чем ухудшаются результаты лечения ОМЛ. Ауто-ТГСК более воспроизводима в сравнении с алло-ТГСК и не сопровождается столь серьезными и требующими длительного специализированного лечения и наблюдения осложнениями. Однако же у определенной группы пациентов при условии достижения полной МОБ (-) ремиссии заболевания выполнение ауто-ТГСК способно обеспечить лучшую ОВ и БРВ с минимальной летальностью на фоне лечения в сравнении с ХТ консолидации.

Многие исследовательские группы отказались от использования ауто-ТГСК в качестве консолидации ремиссии в связи с высоким уровнем посттрансплантационной смертности и крайне низкой частотой достижения 2-ых ремиссий после ауто-ТГСК. Однако за последние годы смертность после ауто-ТГСК сократилась, в первую очередь за счет успехов в сопроводительной терапии. В нашем исследовании летальных исходов, непосредственно связанных с выполнением ауто-ТГСК, не отмечено. Тогда как летальность на фоне проведения терапии консолидации в нашем исследовании составила 1% при проведении ВДХТ и 7% на фоне проведения сХТ, в первую очередь, за счет более длительных периодов постцитостатической панцитопении и количества инфекционных осложнений, наблюдавшихся на фоне проведения сХТ. Таким образом, в ходе нашего исследования сложилось впечатление о большей токсичности сХТ в сравнении с ВДХТ и ауто-ТГСК, в противовес данным европейских исследовательских групп.

Более того после активного внедрения использования в качестве источника трансплантата ПСКК отмечено значительное увеличение ОВ. Стоит отметить, что сокращение частоты рецидивов и увеличение БРВ является основной задачей при лечении ОМЛ, поэтому ауто-ТГСК, как метод, способный обеспечить лучшую БРВ в сравнении с ХТ, вызывает неослабевающий интерес. В нашем исследовании зависимости от источника трансплантата

также достигнуты различия в БРВ: 54,5% при использовании КМ против 21,0% при использовании ПСКК ($p=0,2$), что коррелирует с данными ЕВМТ 2008 (частота рецидивов при использовании ПСКК – 51%, при КМ – 43%).

Складывается впечатление, что для решения вопроса о том, кому показано проведение ауто-ТГСК в качестве консолидации ОМЛ требуется строгая стратификация пациентов с учетом всевозможных факторов, в том числе учитывающих необходимость афереза адекватного количества CD34+ клеток (более $2 \times 10^6/\text{кг}$), то есть, например, требуется исключение пациентов с миелодиспластическим анамнезом, более того терапия индукции и консолидации не должна содержать препараты, способные повлиять на мобилизацию стволовых клеток (например, флюдарабин) (Piscaluga PP, 2013). Срок выполнения ауто-ТГСК от момента достижения, количество курсов ХТ консолидации перед выполнением афереза ПСКК, также как и количество аферезных CD34+ клеток являются факторами, влияющими на БРВ после ауто-ТГСК. По данным Mehta J (1995) проведение двух курсов ХТ консолидации перед аферезом клеток КМ сокращает вероятность развития рецидивов и аферез более чем $2,0 \times 10^8/\text{кг}$ CD34+ клеток улучшает безрецидивную выживаемость при проведении ауто ТГСК с использованием в качестве трансплантата костного мозга за счет сокращения летальности, ассоциированной с ауто-ТГСК.

По данным Gorin NC (1998) пациенты, у которых быстро достигается ремиссия в дебюте заболевания, обычно трансплантируются в срок до 6 месяцев от момента достижения ремиссии. У таких пациентов по результатам исследования не получено достоверного различия в частоте рецидивов в зависимости от очищенного/неочищенного костного мозга в качестве источника трансплантата. Пациенты же, у которых достижение 1 ремиссии потребовало больше времени, обычно трансплантируются позже, чем через 6 месяцев и у них качество очистки аферезного костного мозга статистически достоверно уменьшает количество рецидивов (32% против 54%). (Gorin, 1998). В нашем исследовании группа пациентов, получивших ауто-ТГСК в срок до 6 месяцев после достижения ремиссии, на 30% состояла из пациентов, у ко-

торых для достижения ремиссии потребовалось проведение двух курсов ХТ. Несмотря на этот факт, была выявлена лучшая 5-летняя ОВ в группе пациентов, получивших ауто-ТГСК в срок до 6 месяцев от момента достижения ремиссии (она составила 54%), в то время как при выполнении ауто-ТГСК позже 6 месяцев 5-летняя ОВ сравнялась с результатами ХТ и составила 37%; такая же картина наблюдалась и в отношении БРВ: 31,6% против 23,2%, что свидетельствует о важности фактора времени в проведении ауто-ТГСК в качестве консолидации.

Цитогенетические группы риска являются одним из основных факторов, определяющих выбор лечебной тактики у пациентов с ОМЛ. По нашим данным эффективность ауто-ТГСК и ВДХТ в отношении ОВ у пациентов группы низкого цитогенетического риска равнозначна и составляет 80%, тогда как при проведении ауто-ТГСК отмечена лучшая БРВ в сравнении с проведением ВДХТ: 80% против 67%, в связи с чем ауто-ТГСК может являться наиболее предпочтительным методом консолидации у этой группы пациентов. Эти результаты коррелируют с данными европейских исследовательских групп, таких как EOTRC/GIMEMA, EBMT. У пациентов стандартной группы цитогенетического риска по данным нашего исследования ауто-ТГСК занимает промежуточное положение по эффективности между ВДХТ и сХТ: медиана БРВ при проведении ВДХТ составила 32 месяца, при ауто-ТГСК – 20 месяцев, при сХТ 10 месяцев, хотя в отношении 5-летней ОВ различий между ауто-ТГСК и сХТ не получено, и она составила 45% при обоих вариантах терапии консолидации, уступая ВДХТ, при которой 5-летняя ОВ наблюдалась равная 68%. Для пациентов группы высокого риска, которым не может быть выполнена алло-ТГСК, в нашем исследовании не выявлено преимущество ауто-ТГСК, что соответствует данным EBMT (2015), а также российским клиническим рекомендациям (2014).

Многие международные эксперты не рекомендуют проведение поддерживающей терапии вне клинических исследований. Однако, по данным немецкой группы по лечению ОМЛ под руководством Buchner T. (2003),

проведение поддерживающей терапии после высокодозной консолидации увеличивало 5-летнюю БРВ, в частности, в группе неблагоприятного прогноза. В российском исследовании ОМЛ-06.06 (Паровичникова Е.Н., 2012) показано статистически достоверное снижение частоты рецидивов в группе пациентов, получивших поддерживающую терапию после завершения высокодозной консолидации. В соответствии с российскими национальными рекомендациями, пациентам показано проведение поддерживающей терапии, особенно это касается пациентов старше 60 лет и пациентов, которым проводится невысокодозная консолидация. По нашим данным как в группе ВДХТ при проведении поддерживающей терапии медиана как ОВ, так и БРВ не достигнута ($p=0,01$), так и в группе сХТ при проведении поддерживающей терапии 5-летняя БРВ составила 50,5%, при отсутствии поддерживающей терапии – 15,7% ($p<0,0001$). По результатам многофакторного анализа проведение поддерживающей терапии также увеличивает общую выживаемость и при построении модели прогнозирования ОВ является прогностическим фактором достоверно улучшающим ОВ при прочих равных условиях.

Ауто-ТГСК в российских клинических рекомендациях рассматривается как альтернативный метод консолидации для пациентов низкого и промежуточного цитогенетического риска, однако, ее результаты сопоставимы с таковыми при проведении поддерживающей терапии, в связи с чем она не входит в национальный стандарт лечения ОМЛ. В нашем исследовании пациентам, получившим в качестве консолидации ауто-ТГСК, поддерживающая терапия не проводилась. Однако с учетом полученных различий в ОВ и БРВ в зависимости от наличия или отсутствия поддерживающей терапии во всех группах интенсивности доз цитарабина в ХТ консолидации складывается впечатление, что проведение поддерживающей терапии после проведения ауто-ТГСК способно улучшить не только ОВ, но и снизить частоту развития рецидивов после ауто-ТГСК.

Включение поддерживающей терапии в программу лечения ОМЛ после проведения ауто-ТГСК может рассматриваться как метод сокращения

высокой частоты рецидивов после ауто-ТГСК наряду с внедрением оценки минимальной остаточной болезни перед аферезом ПСКК и КМ.

ВЫВОДЫ

1. Факторами неблагоприятного прогноза, влияющими на 5-летнюю ОВ, являются возраст старше 40 лет ($p=0,003$), исходный высокий уровень лейкоцитов более $86,0 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,008$), цитогенетическая группа, высокий риск ($p=0,02$), недостижение ремиссии после 1-ого курса терапии индукции ($p<0,0001$). В зависимости от количества факторов неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания 5-летняя БРВ была 47% при их отсутствии, 45% при наличии 1 фактора, при наличии 2 факторов - 14% ($p<0,0001$), вне зависимости от варианта дальнейшего лечения (сХТ, ВДХТ, ауто-ТГСК).
2. Проведение двух курсов ХТ индукции увеличивает частоту достижения ремиссии с 54% (1 курс) до 81% (2 курса), 5-летняя ОВ составила 18,5% и 39,6% ($p<0,0001$), соответственно; при достижении ремиссии после 1-ого курса терапии индукции назначение 2-ого курса увеличивает 5-летнюю ОВ до 57,4%, при отсутствии 2-ого курса ОВ- 33,3% ($p<0,0001$).
3. Интенсивность терапии консолидации (дозы цитарабина более 2000 мг/м²/сут) обуславливает лучшую 5-летнюю ОВ 59,1% в сравнении с 44,8% при дозах менее 2000 мг/м²/сут и 30,6% при дозах цитарабина менее 500 мг/м²/сут ($p<0,0001$) и 5-летнюю БРВ: 45,1% против 39,4% в сравнении со стандартными и средними дозами цитарабина ($p<0,0001$) во всех сравниваемых группах пациентов.
4. Поддерживающая терапия после завершения курсов консолидации при проведении ХТ является необходимой частью лечения ОМЛ в первой ремиссии, увеличивая 5-летнюю ОВ (52,7% против 18,1%, $p<0,0001$) и 5-летнюю БРВ (36,4% при против 25,0%, $p<0,0001$) при любой интенсивности терапии консолидации.
5. Наибольшая эффективность ауто-ТГСК в сравнении с ХТ установлена у пациентов низкого цитогенетического риска, с исходным уровнем лейкоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и в случае достижения ремиссии только после 2-

ого курса индукции – 5-летняя БРВ составила 80%; при сравнении пациентов промежуточного и высокого риска ОМЛ преимущество ауто-ТГСК по сравнению с ХТ не было выявлено.

6. Наилучшие результаты при проведении ауто-ТГСК установлены в сроки выполнения в течение первых 6 месяцев от момента верификации ремиссии, что позволяет достичь 5-летнюю ОВ 54% против 37% ($p = 0,03$); 5-летнюю БРВ - 31,6% против 23,2% (более 6 мес.) ($p = 0,01$).

Практические рекомендации

В терапии пациентов с установленным диагнозом ОМЛ рекомендовано проведение химиотерапии, включающей 2 курса терапии индукции по схеме «7+3» с последующей интенсификацией терапии консолидации с использованием высоких доз цитарабина (более 2000 мг/м²/сут) и проведением поддерживающей терапии.

Для пациентов, относящихся к группе низкого цитогенетического риска, с исходным уровнем лейкоцитов более 50,0x10⁹/л, отсутствием ремиссии после 1-ого курса ХТ индукции показано проведение ауто-ТГСК в качестве этапа консолидации ремиссии.

Список сокращений

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ХТ – химиотерапия

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

сХТ – химиотерапия стандартными дозами

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

МДС – миелодиспластический синдром

ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз

ОВ – общая выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

БРВ – безрецидивная выживаемость

ПР – полная ремиссия

ПСКК – периферические стволовые клетки крови

КМ – костный мозг

РТПХ - реакция «трансплантат против хозяина»

РИС – режим кондиционирования сниженной интенсивности

ЛНЗ – летальность, не связанная с заболеванием

МАК – миелоаблативный режим кондиционирования

Список литературы:

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. // Под ред. В.Г.Савченко. – Москва. Практика.2018
2. Руководство по гематологии. // Под ред. А.И. Воробьева – Москва. Медицина. 1985.
3. Noone A M, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
4. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). / Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
5. Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОМЛ взрослых. / Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и соавт. // Гематология и трансфузиология, 2014, т. 59, № S2, стр. 2-29.
6. Савченко В.Г. Клинические рекомендации российских экспертов по лечению больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет. / Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и соавт. // Терапевтический архив, 2014, т.86, №7, стр. 4-13.
7. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. // Под ред. М.А.Волковой. – Москва. Медицина. 2001.
8. Lowenberg B. Acute myeloid leukemia. / Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. // N Engl J Med, 1999; 341:1051-1062.
9. Dombret H. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. / Dombret H., Gardin C. // Blood 2016, 127(1), pp: 53-61. DOI: 10.1182/blood-2015-08-604520

10. Zhu X. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights. / Zhu X., Ma Y., Liu D. // *Journal of Hematology & Oncology* 2010, 3:17. DOI: 10.1186/1756-8722-3-17
11. Афанасьев Б.В. Опыт аллогенной неродственной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад.И.П.Павлова. / Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Семенова Е.В. и соавт. // *Терапевтический архив*. - 2007.-Т.79.- №7.-С.36-43.
12. Афанасьев Б.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами. / Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. // *Онкогематология*, 2006, №1-2, стр: 70-85.
13. Löwenberg B. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. / Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al.: // *N Engl J Med* 2009, 361:1235-1248.
14. Pautas C. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia aged 50 to 70 years: Results of the ALFA-9801 Study. / Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. // *J Clin Oncol*. 2010;28(5):808-814.
15. Ohtake S. Randomized trial of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. / Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. // *Blood*. 2011;117(8):2358-2365.
16. Löwenberg B. Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. / Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, Putten W, Schouten HC et al.. // *N Engl J Med* 2011; 364, pp:1027-36.
17. Braess J. Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG. / Braess J, Spiekermann K, Staib P, Grünneisen A, Wörmann B et al. // *Blood*, 2009, Vol 113, Number 17, pp: 3903-3910. doi:10.1182/blood-2008-07-162842

18. Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission./ Rowe JM //Hematology 2009, 2009:396-405.
19. Buchner T. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. / Buchner T., Hiddemann W., Berdel W.E. et al. //J Clin Oncol. 2003, 21(24):4496-504. DOI:10.1200/JCO.2003.02.133PMID:14673036
20. Stone R.M. Acute Myeloid leukemia. / Stone R.M., O'Donnell M.R., Sekeres M.A.. // Hematology 2004, pp: 98-117
21. Ferrara F. Induction therapy in acute myeloid leukemia: is it time to put aside standard 3+7? / Ferrara F, Vitagliano O. // Hematological oncology, 2019. DOI:10.1002/hon.2615
22. Döhner H. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. / Döhner H, Estey E. H., Amadori S, Appelbaum F. R., Büchner T et al. // Blood, 2010, 115, pp: 453-474. doi:10.1182/blood-2009-07-235358.
23. Fey M. F. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / Fey M. F. & Buske C., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. // Annals of Oncology, 2013, 24 (Supplement 6), pp: 138–143. doi:10.1093/annonc/mdt320.
24. Milligan DW. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. / Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D et al. // Br J Haematol, 2006; 135(4):450–474.doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06314.
25. Schaich M. 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. / Schaich M, Rollig Ch, Soucek S, Kra-

- mer M, Thiede Ch, et al. // *J Clin Oncol*, 2011, Vol 29, No 19, pp: 2696 – 2702. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7303.
26. Li W. Cytarabine in Acute Myeloid Leukemia Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Li W, Gong X, Sun M, Zhao X, Gong B, et al. *High-Dose //PLOS ONE*, 2014, Vol 9, Iss 10, e110153, pp: 1-12. doi:10.1371/journal.pone.0110153.
27. Schaich M. High-Dose Cytarabine Consolidation With or Without Additional Amsacrine and Mitoxantrone in Acute Myeloid Leukemia: Results of the Prospective Randomized AML2003 Trial. / Schaich M, Parmentier S, Kramer M, Illmer T, Stolzel F et al. // *J Clin Oncol*, 2013, Vol 31, No 17, pp: 2094-2102. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.4743.
28. Burnett AK. Optimization of Chemotherapy for Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results of the Medical Research Council AML15 Trial. / Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, Gibson BES, Wheatley K, and Milligan D. // *J Clin Oncol*, 2013, 31:3360-3368. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4874
29. Buchner T. Acute Myeloid Leukemia (AML): Different Treatment Strategies Versus a Common Standard Arm-Combined Prospective Analysis by the German AML Intergroup. / Buchner T, Schlenk R.F., Schaich M., Döhner K., Krahl R., Krauter J. et al. // *J Clin Oncol*, 2012, 30:3604-3610. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.2907
30. Miyawaki Shi. 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 JALSGAML201 Study. / Miyawaki Shi, Ohtake Sh, Fujisawa Sh et al. // *Blood*, 2011, Vol 117, Number 8: 2366-2372. doi:10.1182/blood-2010-07-295279.
31. Willemze R. High-Dose Cytarabine in Induction Treatment Improves the Outcome of Adult Patients Younger Than Age 46 Years With Acute Myeloid Leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 Trial. / Willemze R., Suciú S., Meloni G., Labar B., Marie J.-P. et al. // *J Clin Oncol*, 2014, 32(3), pp:219-230.

32. Burnett AK. Attempts to Optimize Induction and Consolidation Treatment in Acute Myeloid Leukemia: Results of the MRC AML12 Trial. / Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, et al. // *J Clin Oncol*, 2010, 28(4), pp: 586 – 595. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.9088.
33. Бондаренко С.Н. Сравнение эффективности химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии у взрослых. / Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Самородова И.А. с соавт. // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*, 2015, том XXII, №3, стр. 66-72.
34. Hengeveld M. Intensive consolidation therapy compared with standard consolidation and maintenance therapy for adults with acute myeloid leukemia aged between 46 and 60 years: final results of the randomized phase III study (AML 8B) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. / Hengeveld M., Suci S., Karrasch M., Specchia G., Marie J.-P. et al. // *Ann Hematol*, 2012; 91, pp:825–835. DOI 10.1007/s00277-012-1436-z.
35. Cornelissen J. J. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? / Cornelissen J. J., van Putten W. L. J., Verdonck L. F. et al. // *Blood*, 2007; 109, pp: 3658-3666. DOI 10.1182/blood-2006-06-025627.
36. Cornelissen J.J. The European Leukemia Net AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated risk adapted approach. / Cornelissen J.J., Gratwohl A., Schlenk R.F., et al. // *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(10):579–90. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150.
37. Mizutani M. Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first CR. / Mizutani M, Hara M, Fujita H, Aoki J, Kanamori H et al. // *Bone Marrow Transplantation*. 2016; 51, pp: 645–653. doi:10.1038/bmt.2015.349

38. Suciú S. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. / Suciú S., Mandelli F., de Witte T. et al. // *Blood*, 2003;102, pp:1232-1240. DOI 10.1182/blood-2002-12-3714.
39. Mohty M.// *The EBMT Handbook*, 2012, Ch. 19, pp.317-27.
40. Versluis J., Cornelissen J, Craddock Ch, Sanz M, Canaani J and Nagler A. *The EBMT Handbook*, 2019. Ch.IX, pp: 507-522. doi:10.1007/978-3-030-02278-5.
41. Sureda A. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. / Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. // *Bone Marrow Transplantation* (2015)50, pp.1037–56. DOI:10.1038/bmt.2015.6 PMID:25798672
42. Cornelissen J.J. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first remission. / Cornelissen J.J., Blaise D.. // *Blood*, 2016, Vol. 127, №1, pp.62-70. DOI: 10.1182/blood-2015-07-604546.
43. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation versus alternative allogeneic donor transplants in adult acute leukemias. / Gorin NC // *Seminars in Hematology*, 2016, V.53; pp:103–110. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.01.003>.
44. Rautenberg C. Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Prevention, Detection and Treatment. / Rautenberg C, Germing U, Haas R, Kobbe G and Schroeder T// *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, p. 228. doi:10.3390/ijms20010228.
45. Zhao Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. / Zhao Y, Chen X, Feng S. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.027>.
46. Harada K. Risk stratification and prognosticators of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. / Harada K,

- Konuma T, Machida S, Mori J, Aoki J et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.025>.
47. McMahon CM. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: What is the future? / McMahon CM., Luger SM. // *Seminars in Hematology*, 2019, V.56; pp: 102–109. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.08.006>
48. Gorin NC. . Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia in 2015: time to rethink? Present status and future prospects. / Gorin NC, Giebel S, Labopin M, Savani BN, Mohty M et al// *Bone Marrow Transplantation*. 2015; 50, pp:1495–1502. doi:10.1038/bmt.2015.179.
49. Breems D.A. Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. / Breems D.A., Löwenberg B.. // *British Journal of Haematology*, 2005;130, 825–33. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05628.x.
50. Schlenk RF. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. / Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y et al. // *Blood*. 2013, V. 122, pp:1576-1582.
51. Lee C J. Post-remission strategies for the prevention of relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia: expert review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. / Lee C J, Savani BN, Mohty M, Gorin NC, Labopin M et al. // *Bone Marrow Transplantation*, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0286-2>
52. Мелкова К.Н. Материалы 42-го Конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT), 2016. / Мелкова К.Н., Петрова Г.Д. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*, 2016, Том 9, №4, стр. 485-493.
53. Sekeres M. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. / Sekeres M., Elson P., Kalaycio M.E. et al. // *Blood*, 2009, vol.113, №1, pp. 28-36. doi: 10.1182/blood-2008-05-157065.

54. Bertoli S. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. / Bertoli S., B´erard E., Huguet F. et al. // *Blood*, 2013, vol.121, №14, pp.2618-26. DOI: 10.1182/blood-2012-09-454553.
55. Соколов А.Н. Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в многоцентровом клиническом исследовании ОМЛ 06.06. / Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Куликов С.М., Клясова Г.А., Троицкая В.В. и соавт. // *Клиническая онкогематология*, 2012, том 5, №1, стр:30-38.
56. Паровичникова Е.Н. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. / Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А. и соавт. // В сборнике: Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. Савченко В.Г. Москва: Практика, 2012. Стр. 153 – 206.
57. Carella AM. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission: An update of the Genoa experience with 159 patients. / Carella AM, Frassoni F, van Lint MT et al. // *Ann Hematol*, 1992, 64, pp:128.
58. Burnett AK. Randomised comparison of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: Results of MRC-AML 10 trial. / Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RMF et al. // *Lancet*, 1998, 351, pp:700-705.
59. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in AML. / Gorin NC // *Blood*, 1998, 92, pp: 1073-1090
60. Piccaluga PP. Autologous Stem Cell Transplantation For Acute Myeloid Leukemia. / Piccaluga PP, Paolini S, Meloni G et al. // «Innovations in Stem Cell Transplantation», book edited by Taner Demirer. ISBN 978-953-51-0980-8, Published: February 13, 2013. Chapter 10, pp 241-256.
61. Mueller BU. Autologous Transplantation for Older Adults with AML. / Mueller BU, Seipel K, Bacher U, Pabst T. // *Cancers (Basel)*. 2018 Sep 19;10(9). doi: 10.3390/cancers10090340/

62. Lazarus HM. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. / Lazarus HM, Perez WS, Klein JP, Kollman C, Bate-Boyle B et al. // *Br J Haematol*. 2005 Mar;132(6): 755-69.doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05947.x
63. Gorin N C. Autologous stem cell transplantation in AML. / Gorin N C, Labopin M, Polge E, Rocha V. // *Turkish Journal of Hematology*, 2007, 24, vol. 1, suppl.1, pp:4-6.
64. Gorin NC. Autologous Stem Cell Transplantation for Adult Acute Myelocytic Leukemia in First Remission—Better Outcomes After Busulfan and Melphalan Compared With Busulfan and Cyclophosphamide: A Retrospective Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). / Gorin NC, Labopin M, Czerw T, Pabst T, Blaise D et al. // *Cancer*. 2017;123, pp:824-31. DOI:10.1002/cncr.30400
65. Majhail NS. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. / Majhail NS, Farnia S H, Carpenter P A, Champlin R E, Crawford S et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*, November 2015; 21(11): 1863–1869. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.032
66. Linker Ch. The role of autologous transplantation for acute myeloid leukemia in first and second remission. / Linker Ch. // *Best Pract Res Clin Haematol*, March 2007, Volume 20, Issue 1, pp 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2006.11.007>.
67. Gorin NC. Unrelated matched versus autologous transplantation in adult patients with good and intermediate risk acute myelogenous leukemia in first molecular remission. / Gorin NC, Labopin M, Pabst T, Remenyi P, Wu D et al. // *Am J Hematol*. 2017; 92:1318–1323. DOI: 10.1002/ajh.24904
68. Cioch M. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adults With Acute Myeloid Leukemia. / Cioch M, Jawniak D, Wach M, Mańko J, Radomska K et al. // *Transplantation Proceedings* 2016, 48 (5): 1814-70.

69. Demirer T. Autologous transplantation with peripheral blood stem cells collected after granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myelogenous leukemia. / Demirer T, Petersen F B, Bensinger W I, Appelbaum F R, Fefer A et al. // Bone Marrow Transplantation 1996, 18 (1): 29-34.
70. Gorin NC. Optimizing the pretransplant regimen for autologous stem cell transplantation in acute myelogenous leukemia: Better outcomes with busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide in high risk patients autografted in first complete remission: A study from the acute leukemia working party of the EBMT. / Gorin NC, Labopin M, Blaise D, Dumas PY, Pabst T et al. // Am J Hematol. 2018 Jul; 93(7):859-866. doi: 10.1002/ajh.25105.
71. Czerw T. Long-Term Follow-Up of Patients With Acute Myeloid Leukemia Surviving and Free of Disease Recurrence for at Least 2 Years After Autologous Stem Cell Transplantation: A Report From the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. / Czerw T, Labopin M, Gorin NC, Giebel S, Blaise D et al. // Cancer 2016; 122:1880-7. DOI:10.1002/cncr.29990.
72. Петрова Г.Д. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток для консолидации ремиссии острого миелобластного лейкоза с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания. / Петрова Г.Д., Мелкова К. Н., Горбунова Н. В. и соавт. // Онкогематология 1 ' 2016, том 11, стр: 52-61. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-52-61
73. Mehta R. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: identification of modifiable prognostic factors. / Mehta R, Powels R, Singhal S, Horton C, Tait D et al. // Bone Marrow Transplantation, January 1995, Vol 16, Number 4, pp: 499-506.
74. Beyar-Katz O. Superior outcome of patients with favorable-risk acute myeloid leukemia using consolidation with autologous stem cell transplantation. / Beyar-Katz O, Lavi N, Ringelstein-Harlev S, Henig I, Yehudai-Ofir D et al. // Leukemia & Lymphoma, 2019. DOI: 10.1080/10428194.2019.1594214.

75. Limvorapitak W. Outcomes of Intermediate Risk Karyotype Acute Myeloid Leukemia in First Remission Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation Compared to Allogeneic Stem Cell Transplantation and Chemotherapy Consolidation: a Retrospective, Propensity-score Adjusted Analysis. / Limvorapitak W, Barnett M, Hogge D, Forrest D, Nevill T et al. // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2018). doi: 10.1016/j.clml.2018.07.290.
76. Pavlovsky S. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation mobilized with high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia in first complete remission. / Pavlovsky S., Fernandez I., Milone G., Rolon J.M, Corrado C. et al. // *Annals of Oncology*, 1998, 9, pp: 151-157.
77. Keating A. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research. / Keating A, DaSilva G, Pérez W. S., Gupta V, Cutler C. S. et al. // *Hematologica*, 2013, 98(2):185-192.
78. Vellenga E. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. / Vellenga E, Putten W., Ossenkoppele G. J., Verdonck L. F., Theobald M. et al. // *Blood*, 1 December 2011, Vol 118, Number 23. DOI 10.1182/blood-2011-07-370247.
79. Mak YK. Autologous bone marrow transplantation for patients with acute myeloid leukaemia: prospective follow-up study. / Mak YK, Chan CH, Chu YC, Chen YT, Lau CK, Lau JSM. // *HKMJ*, March 2000, Vol 6, No 1; pp:37-42.
80. Baynes R.D. Bone Marrow and Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Focus on Autografting. / Baynes R.D., Hamm C, Dansey R, Klein J, Cassell sL et al.. // *Clinical Chemistry* 2000, 46:8(B), pp: 1239–1251.
81. Nathan P. C. Autologous Bone Marrow Transplantation in Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Meta-analysis. / Nathan P. C., Sung L., Crump M., Beyene J.. Consolidation Therapy With // *Journal of the National Cancer Institute*, 2004, Vol. 96, No. 1, pp:38–45. DOI: 10.1093/jnci/djh003.

82. Gorin N.C. Higher incidence of relapse in patients with acute myelocytic leukemia infused with higher doses of CD34+ cells from leukapheresis products autografted during the first remission. / Gorin N.C, Labopin M, Reiffers J, Milpied N, Blaise Der et al. // *Blood*, 2010, Vol 116, No 17, pp: 3157-3162. doi:10.1182/blood-2009-11-252197.
83. Schlenk R F. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. / Schlenk R F., Taskesen E, Norden Y, Krauter J, Ganser A et al. // *Blood*, 2013, Vol 122, No 9, pp: 1576-1582. doi:10.1182/blood-2013-05-503847
84. Krug U. Increasing intensity of therapies assigned at diagnosis does not improve survival of adults with acute myeloid leukemia. / Krug U, Berdel WE, Gale RP, Haferlach C, Schnittger S et al. // *Leukemia*, 2016, 30, pp: 1230–1236. doi:10.1038/leu.2016.25.
85. Hengeveld M. Intensive consolidation therapy compared with standard consolidation and maintenance therapy for adults with acute myeloid leukaemia aged between 46 and 60 years: final results of the randomized phase III study (AML 8B) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. / Hengeveld M, Suci S, Karrasch M, Specchia G, Marie J-P et al. // *Ann Hematol*, 2012, 91, pp:825–835. DOI 10.1007/s00277-012-1436-z.
86. Грицаев С.В. Сравнительный анализ кариотипа у пожилых пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом. / Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Москаленко М.В., Иванова М.П. и др. // *Клиническая онкогематология*, 2010, 2, стр: 114-118.
87. Грицаев С.В. Возрастные особенности кариотипа острого миелоидного лейкоза. / Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Аксенова В.Ю. и др. // *Терапевтический архив*, 2011, Т.83, №1, стр: 51-55.

88. Appelbaum F.R. Age and acute myeloid leukemia. / Appelbaum F.R., Gundacker H., Head D.R. // *Blood*, 2006; 107(9): 3481–5.
89. Juliusson G. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. / Juliusson G., Antunovic P., Derolf A., Lehmann S., Möllgård L. et al. // *Blood*, 2009; 113:4179-4187. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007>
90. Slovak ML. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. / Slovak ML., Kopecky KJ., Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS et al. // *Blood*. 2000; Vol 96, No13, pp:4075-4083.
91. Helbig G. Long-Term Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) for Acute Myeloid Leukemia (AML)- Single Center Retrospective Analysis. / Helbig G, Kocłęga A, Woźniczka K, Koperal M, Kyrzcz-Krzemień S. // *Pathol. Oncol. Res.*, 2017. DOI 10.1007/s12253-017-0266-7.
92. Rashidi A. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials. / Rashidi A, Walter RB, Tallman MS, Appelbaum FR and Di Persio JF. // *Blood*, 2016, Vol 128, No 6, pp: 763-773. doi:10.1182/blood-2016-03-674127.
93. Saraceni F. Matched and mismatched unrelated donor compared to autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a retrospective, propensity score-weighted analysis from the ALWP of the EBMT. / Saraceni F, Labopin M, Gorin N-C, Blaise D, Tabrizi R et al. // *Journal of Hematology & Oncology*, 2016, 9, pp:79-93. DOI 10.1186/s13045-016-0314-x
94. Kadia T. M. New drugs in acute myeloid leukemia. / Kadia T. M, Ravandi F., Cortes J.& Kantarjian H. // *Annals of Oncology*, 2016, 27, pp: 770–778. doi:10.1093/annonc/mdw015
95. Schlenk R.F. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. / Schlenk R.F. // *Haematologica*, 2014, 99 (11), pp:1663-1670. doi:10.3324/haematol.2014.114611

96. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. / Löwenberg B. // *Blood*, 2013, 121, pp: 26-28. doi:10.1182/blood-2012-07-444851.
97. Brunet S. Treatment of primary acute myeloid leukemia: results of a prospective multicenter trial including high-dose cytarabine or stem cell transplantation as post-remission strategy. / Brunet S, Esteve J, Berlanga J, Rivera JM, Bueno J et al. // *Haematologica*, 2004; 89, pp: 940-949.