

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

MYELOID
MALIGNANCIES

Обоснование поддерживающей терапии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами моложе 65 лет по данным ретроспективного анализа в протоколах ОМЛ-2000 и ОМЛ-2007

*С.В. Семочкин^{1,2}, Т.Н. Толстых¹, В.В. Лунин³,
Н.К. Хуазева³, А.И. Костин³, С.А. Черныш³,
М.Е. Почтарь³, В.Л. Иванова³*

¹ ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

³ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность длительной поддерживающей терапии в сравнении с интенсивной консолидацией у пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ).

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование было включено 198 пациентов с медианой возраста 43,9 года (диапазон 15–64 года) с впервые диагностированным ОМЛ. В период с 2000 по 2009 г. 97 пациентов получили лечение по протоколу ОМЛ-2000, предусматривавшему 2 цикла индукции по схеме «7+3» (доза даунорубина 45 мг/м²), 3 цикла консолидации «5+1» и поддерживающую терапию такими же циклами в течение 2 лет. В последующее исследование по протоколу ОМЛ-2007 был включен 101 пациент, получавший в период с 2007 по 2012 г. терапию в объеме «7+3» и НАМ. Допускалось проведение 2 циклов «7+3», если полная ремиссия (ПР) не была достигнута после первого. Далее проводили 4 цикла лечения высокими дозами цитарабина без последующей поддерживающей терапии.

Результаты. В целом ПР достигнута у 57,1 % больных. Общая 2-летняя выживаемость оказалась лучше для протокола ОМЛ-2000 (39,2 ± 5,0 vs 28,5 ± 4,8 %; $p = 0,052$). Поддерживающая терапия увеличила медиану кумулятивного риска рецидивов с 1,2 до 2,1 года ($p = 0,008$). Применительно к 5-летним показателям безрецидивной и общей выживаемости различий не получено при медиане наблюдения за пациентами 3,3 и 9,9 года соответственно. Неблагоприятное прогностическое значение в отношении 5-летней общей

Rationale for Maintenance Treatment of Patients with Acute Myeloid Leukemia below 65 Years of Age According to Data of a Retrospective Analysis of Protocols AML-2000 and AML-2007

*S.V. Semochkin^{1,2}, T.N. Tolstykh¹, V.V. Lunin³,
N.K. Khuazheva³, A.I. Kostin³, S.A. Chernysh³,
M.E. Pochtars³, V.L. Ivanova³*

¹ Dmitrii Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology under the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

³ S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-zd, Moscow, Russian Federation, 125284

ABSTRACT

Objective. To evaluate the efficacy of prolonged maintenance therapy versus intensified consolidation for patients with acute myeloid leukemia (AML).

Patients and methods. 198 patients with median age 43.9 years (ranging from 15 to 64) with newly diagnosed AML were enrolled in this retrospective study. Over the period from 2000 to 2009, 97 patients were assigned to receive treatment in accordance with Protocol AML-2000 which provided 2 cycles of induction according to the «7+3» scheme (the dose of daunorubicin is 45 mg/m²), 3 cycles of consolidation according to the «5+1» scheme, and 2-year maintenance treatment consisting of the same cycles. 101 patients were enrolled in the subsequent study according to Protocol AML-2007; over the period from 2007 to 2012, they received an induction cycle «7+3» followed by a cycle HAM. Two cycles «7+3» could perform, if the complete remission (CR) was achieved after the first cycle. Then there were 4 cycles of treatment with high-dose cytarabine without subsequent maintenance treatment.

Results. In total, 57.1 % of patients achieved CR. 2-year overall survival (OS) was higher for Protocol AML-2000 (39.2 ± 5.0 vs 28.5 ± 4.8 %; $p = 0.052$). The maintenance treatment prolonged the median cumulative relapse risk from 1.2 to 2.1 years ($p = 0.008$). However no statistically significant difference was observed for the 5-year relapse-free survival and OS between the two trials with the median follow-up for surviving patients equal to 3.3 and 9.9 years, respectively. Age ≥ 46 years ($p = 0.004$), baseline

выживаемости имели возраст 46 лет и старше ($p = 0,004$), исходный лейкоцитоз $50\ 000/\mu\text{л}$ и более ($p = 0,035$) и вторичный тип ОМЛ ($p = 0,020$). Интенсивная консолидация по протоколу ОМЛ-2007 сопровождалась более высокой частотой нежелательных явлений III–IV степени, включая нейтропению (100 vs $68,9\%$; $p < 0,001$), тромбоцитопению (100 vs $55,2\%$; $p = 0,012$) и энтеропатию ($29,4$ vs 0% ; $p = 0,001$).

Заключение. Поддерживающая терапия представляет собой эффективную лечебную опцию при ОМЛ, продлевающую медиану кумулятивного риска рецидивов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, поддерживающая терапия.

Принято в печать: 19 сентября 2014 г.

Для переписки: С.В. Семочкин, д-р мед. наук, профессор, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997; тел.: +7(495)653-14-78; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

Для цитирования: Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Лунин В.В., Хуазева Н.К., Костин А.И., Черныш С.А., Почтарь М.Е., Иванова В.Л. Обоснование поддерживающей терапии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами моложе 65 лет по данным ретроспективного анализа в протоколах ОМЛ-2000 и ОМЛ-2007. Клин. онкогематол. 2014; 7(4): 564–572.

leukocytosis $\geq 50\ 000/\mu\text{л}$ ($p = 0.035$) and secondary AML ($p = 0.020$) had a negative prognostic effect on the 5-year OS. Intensive consolidation according to Protocol AML-2007 was associated with higher incidence of III/IV degree adverse events, including neutropenia (100 vs 68.9% ; $p < 0.001$), thrombocytopenia (100 vs 55.2% ; $p = 0.012$), and enteropathy (29.4 vs 0% ; $p = 0.001$).

Conclusion. The maintenance treatment is an effective therapeutic option for AML, since it prolongs the median cumulative relapse risk.

Keywords: acute myeloid leukemia, maintenance treatment.

Accepted: September 19, 2014

For correspondence: S.V. Semochkin, MD, PhD, DSci, Professor, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997; Tel: +7(495)653-14-78; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

For citation: Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Lunin V.V., Khuazheva N.K., Kostin A.I., Chernysh S.A., Pochtar' M.E., Ivanova V.L. Rationale for Maintenance Treatment of Patients with Acute Myeloid Leukemia below 65 Years of Age According to Data of a Retrospective Analysis of Protocols AML-2000 and AML-2007. *Klin. Onkologematol.* 2014; 7(4): 564–572 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Выбор терапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), как правило, определяется возрастом пациента, его общим состоянием, спектром сопутствующих заболеваний, а также отдельными клиническими и биологическими прогностическими факторами, включая цитогенетические и молекулярные находки [1]. Индукционная терапия, основанная на комбинации цитарабина и одного из доступных антрациклинов, остается стандартом лечения ОМЛ для пациентов моложе 60–65 лет, который не претерпел существенных изменений за последние 20–30 лет [2]. Вероятность достижения полной ремиссии (ПР) у молодых пациентов составляет около 60–80 % [3]. В некоторых исследованиях продемонстрировано улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) при применении в индукции высоких доз цитарабина вместо стандартных [4]. Постремиссионная терапия является обязательной опцией, поскольку продолжительность ремиссии у пациентов, которые ее не получали, не превышает 6–9 мес. [5]. Консолидация с помощью высоких доз цитарабина, по крайней мере у пациентов с благоприятным и промежуточным риском, существенно улучшает БРВ и общую выживаемость (ОВ) [6]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) служит важным компонентом терапии, значительно увеличивающим выживаемость пациентов с ОМЛ промежуточного и высокого риска по сравнению с консолидацией, ограниченной по интенсивности [7].

Одним из нерешенных вопросов в лечении ОМЛ остается целесообразность длительной миелосупрессивной поддерживающей терапии, которая в настоящее время не рассматривается в качестве общепринятой рекомендации [8, 9]. Между тем в пользу данной опции свидетельствует ряд работ германской кооперированной группы по лечению ОМЛ (German AML Cooperative

Group — AMLCG), продемонстрировавших улучшение БРВ в случае ее применения [10].

С целью оценить возможную роль поддерживающей терапии в лечении ОМЛ у взрослых выполнено сравнительное исследование эффективности двух клинических протоколов, различающихся по подходам к постремиссионной терапии: короткая интенсивная консолидация высокими дозами цитарабина без поддерживающей терапии vs консолидация со сниженной интенсивностью с последующей длительной поддерживающей терапией. Вторичными целями исследования были идентификация клинических и биологических факторов прогноза и оценка токсичности разных режимов консолидации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное нерандомизированное исследование было включено 198 пациентов (103 мужчины и 95 женщин) в возрасте 15,4–63,8 года (медиана 43,8 года) со всеми морфологическими вариантами ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза (М3). Допускалось включение пациентов с морфологическими признаками миелодисплазии либо с предшествующей химио- и/или лучевой терапией в анамнезе по поводу других заболеваний. Лечение проводилось по двум протоколам в гематологических отделениях ГКБ им. С.П. Боткина (Москва) в период с мая 2000 г. по декабрь 2012 г. Ни одному из пациентов, включенных в анализ, не выполнялась аллоТГСК в первой линии. Оценка результатов проведена по состоянию на 01.09.2013 г.

ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Диагноз и морфологический вариант ОМЛ устанавливали согласно FAB-классификации [11]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в качестве диагностического порога

принималось количество миелобластов в костном мозге 20 % и более [12]. Иммунофенотипирование бластных клеток было выполнено 173 (87,4 %) пациентам, цитогенетическое исследование — 44 (22,2 %).

ПРОТОКОЛ ОМЛ-2000

Согласно данному протоколу (консолидация сниженной интенсивности с последующей поддерживающей терапией продолжительностью до 2 лет), индукция осуществлялась с помощью 2 циклов «7+3» в стандартных дозах (цитарабин 100 мг/м² в виде короткой в/в инфузии каждые 12 ч в 1–7-й день; даунорубицин 45 мг/м² в/в в 1–3-й день). Первый контроль статуса костного мозга проводился на 21–28-й день протокола. При обнаружении более 30 % бластных клеток 2-й цикл индукции начинали немедленно вне зависимости от показателей крови. При сниженной клеточности костного мозга и количестве бластных клеток менее 30 % повторную костномозговую пункцию выполняли через 7 дней. При нарастании числа бластных клеток и сохраняющейся гипоплазии в повторном пункте 2-й цикл начинали незамедлительно при любых показателях крови. Больных с персистирующим лейкозом после 2 циклов «7+3» исключали из исследования.

Пациентам, достигшим ПР, далее проводили 3 цикла консолидации по схеме «5+1» (цитарабин 100 мг/м² в виде короткой в/в инфузии каждые 12 ч в 1–5-й день; даунорубицин 45 мг/м² в/в в 1-й день) с интервалом 28–35 дней. После окончания консолидации всем больным проводилась поддерживающая терапия аналогичными циклами «5+1» до 2 лет общей продолжительности лечения. В течение 1-го года терапии циклы «5+1» выполнялись с интервалом 28–35 дней, на 2-й год — каждые 60 дней. Оценка костномозгового кроветворения осуществлялась перед каждым курсом консолидации и поддерживающей терапии.

ПРОТОКОЛ ОМЛ-2007

Согласно данному протоколу (постремиссионная терапия в объеме 4 циклов высокодозного цитарабина — HiDAC), в качестве 1-го индукционного цикла все пациенты получали схему «7+3» в стандартных дозах, аналогично протоколу ОМЛ-2000. Первое контрольное исследование костного мозга проводили на момент восстановления гематологических показателей, как правило на 21–28-й день от начала лечения. Если к 35-му дню сохранялась периферическая цитопения, то контрольную пункцию осуществляли в любом случае. В качестве 2-го цикла проводился курс по схеме НАМ (цитарабин 3 г/м² в/в за 3 ч каждые 12 ч в 1–3-й день; митоксантрон 10 мг/м² в/в в 3–5-й день). В случае плохой переносимости химиотерапии пациентам с числом бластных клеток в костном мозге менее 5 % допускалось повторное назначение схемы «7+3» по решению лечащего врача. У ослабленных пациентов с числом бластных клеток в костном мозге 5 % и более также допускалось проведение 2-го цикла по схеме «7+3», но с заменой даунорубицина на альтернативный препарат: митоксантрон или идарубицин.

После 2 циклов индукции пациентов, достигших ПР, переводили на постремиссионную терапию в объеме 4 курсов HiDAC (цитарабин 3 г/м² в/в за 3 ч каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни), которые выполняли каждые 3–4 нед.

При наличии тяжелых осложнений допускалось увеличение интервала до 6 нед. Никакой последующей терапии не было предусмотрено, т. е. поддерживающая терапия не проводилась.

Профилактика нейролейкоза

Профилактика нейролейкоза была идентичной в обоих протоколах и предусматривала интратекральные введения трех препаратов (метотрексат — 15 мг, цитарабин — 30 мг и преднизолон — 12 мг или дексаметазон — 4 мг) в 1-й день каждого цикла химиотерапии пациентам с FAB-вариантами ОМЛ М4/М5 и в случае исходного лейкоцитоза более $30 \times 10^9/\text{л}$ при всех морфологических вариантах.

Оцениваемые показатели

Эффективность протоколов лечения оценивали по частоте ПР, рецидивов, случаев смерти, показателям 2- и 5-летней ОВ и БРВ. При определении событий руководствовались приведенными ниже формулировками. Смерть в индукции определяли как летальный исход в течение первых 60 дней терапии вне зависимости от вызвавшей ее причины. ПР считали достигнутой при наличии в костномозговом пунктате менее 5 % бластных клеток при нормальной или несколько сниженной клеточности, нормальных значениях показателей крови и отсутствии экстрамедуллярных поражений. Рефрактерными к терапии считали пациентов, у которых ПР отсутствовала после завершения 2 циклов индукции. По времени диагностики рецидивы классифицировали как ранние при установлении в срок менее 12 мес. от момента постановки диагноза или как поздние, если они возникли по истечении этого периода. Пациента считали выбывшим из-под наблюдения при отсутствии информации о нем более 12 мес.

Нейролейкоз диагностировали в случае обнаружения бластных клеток в цитоцентрифугированном препарате ликвора при цитозе более 5 клеток/мкл. При обнаружении опухолевых образований в головном или спинном мозге с помощью компьютерной либо магнитно-резонансной томографии, а также при наличии клинических признаков вовлечения черепно-мозговых нервов устанавливалось опухолевое поражение ЦНС.

В качестве возможных предикторов прогноза при анализе использовались такие факторы, как возраст, пол, исходное количество лейкоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и более, количество бластных клеток в костном мозге 20–29 vs ≥ 30 %, экспрессия антигена CD34 на опухолевых клетках не менее 10 и 20 %, поражение ЦНС, спленомегалия, недостижение ПР после первого курса индукции, тип ОМЛ и цитогенетическая группа риска. Оценка токсичности выполнена у 103 пациентов, у которых имелись соответствующие данные в полном объеме. Тяжесть нежелательных явлений оценивали с помощью критериев NCI-CTCAE (версия 4.0) [13].

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием компьютерной программы SPSS 20.0. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана—Мейера [14]. Для вычисления показателей ОВ анализировались временные параметры всех больных, включенных в исследование.

Точкой отсчета для ОВ считался момент начала терапии, а под событием понимали смерть больного по любой причине. В анализ БРВ включались только больные, достигшие ПР. Точкой отсчета для БРВ считали дату подтверждения ПР, а под событиями понимали рецидив и смерть вследствие любой причины. Цензурировали лишь тех пациентов, которые находились под наблюдением в ПР на момент проведения анализа. Больных, судьба которых оказалась неизвестной, учитывали во временной точке, когда было документировано, что они остаются под наблюдением в ПР. Стандартную ошибку для показателей выживаемости рассчитывали по формуле Гринвуда [15]. Значимость различий между кривыми выживаемости определяли с помощью лог-рангового критерия [16]. Многофакторный анализ предполагаемых предикторов прогноза выполняли методом логистической регрессии по Коксу [15]. Сравнительный анализ качественных признаков между группами проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 , порядковых — *U*-критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Протокол лечения				Всего (<i>n</i> = 198)	
	ОМЛ-2000 (<i>n</i> = 97)		ОМЛ-2007 (<i>n</i> = 101)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Медиана (диапазон) возраста, лет	45,6 (15,4–63,8)		39,4 (15,5–62,5)		43,9 (15,4–63,8)	
Мужской пол	47	48,5	56	55,4	103	52,0
Число лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	27	27,8	41	40,6	68	34,3
Медиана (диапазон) уровня ЛДГ, ЕД/л	521 (125–3170)		426 (107–9642)		512 (107–9642)	
Поражение ЦНС	5	5,2	13	12,9	18	9,1
Гепатомегалия	35	36,1	40	39,6	75	37,9
Спленомегалия	20	20,6	33	32,7	53	26,8
Лимфаденопатия	15	15,5	20	19,8	35	17,7
Экспрессия CD34 на опухолевых клетках (<i>n</i> = 95)						
< 10 %	3	7,7	9	16,1	12	12,6
≥ 10 %	36	92,3	47	83,9	83	87,4
Морфологические варианты ОМЛ по FAB (<i>n</i> = 193)						
M0	6	6,3	13	13,4	19	9,9
M1	19	19,8	21	21,6	40	20,7
M2	39	40,6	28	28,9	67	34,7
M4	21	21,9	28	28,9	49	25,4
M5	6	6,3	5	5,1	11	5,7
M6	4	4,1	2	2,1	6	3,1
M7	1	1,0	0	0,0	1	0,5
Тип ОМЛ						
Первичный	91	93,8	90	89,1	181	91,4
С признаками МДС	5	5,2	9	8,9	14	7,1
Связанный с терапией	1	1,1	2	2,0	3	1,5
Цитогенетический прогностический вариант ОМЛ* (<i>n</i> = 44)						
Благоприятный	5	31,2	5	17,9	10	22,7
Промежуточный	9	56,3	21	75,0	30	68,2
Неблагоприятный	2	12,5	2	7,1	4	9,1

ПРИМЕЧАНИЕ: $p > 0,05$ при всех вариантах сравнения.

* Благоприятный прогноз — inv(16) или t(16;16), t(8;21); промежуточный — нормальный кариотип, +8, t(9;11), другие неопределенные; неблагоприятный — комплексные аберрации (≥ 3 клональных хромосомных аномалий), -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 — не t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с мая 2000 г. по декабрь 2012 г. в протокол ОМЛ-2000 было включено 97 пациентов (47 мужчин и 50 женщин) с медианой возраста 45,6 года (диапазон 15,4–63,8 года). Позднее, с мая 2007 г. по апрель 2012 г., больные лечились преимущественно по протоколу ОМЛ-2007: 101 пациент (56 мужчин и 45 женщин) с медианой возраста 39,4 года (диапазон 15,5–62,5 года).

Основные исходные биологические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Статистически значимых различий ни по одному параметру не выявлено, однако частота случаев исходного лейкоцитоза $30 \times 10^9/\text{л}$ и более (40,6 vs 27,8 %) и спленомегалии (32,7 vs 20,6 %) была несколько выше при протоколе ОМЛ-2007. Группы не различались по исходному уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, числу случаев поражения ЦНС, гепатомегалии и экспрессии антигена CD34 на поверхности опухолевых клеток. Цитогенетический вариант ОМЛ был оценен у 44 (22,2 %) пациентов: 10 (22,7 %) случаев были отнесены к группе благоприятного прогноза, 30 (68,2 %) — промежуточного и 4 (2,7 %) — неблагоприятного. Самыми частыми морфоцитохимическими вариантами ОМЛ были следующие: M1 — 40 (20,7 %) больных, M2 — 67 (34,7 %) и M4 — 49 (25,4 %). Большинство пациентов были с первичным ОМЛ (*n* = 181, 24,5 %), имели признаки миелодисплазии (*n* = 14, 7,1 %) и были связаны с ранее проведенной химио- и/или лучевой терапией по поводу других заболеваний (*n* = 3, 1,5 %).

Результаты лечения

Результаты терапии представлены в табл. 2.

Частота ПР была идентичной в обоих протоколах и составила 58,8 % в ОМЛ-2000 и 55,4 % в ОМЛ-2007 ($p = 0,4$).

Отсутствовали различия в отношении индукционной летальности: 27 (27,8 %) vs 32 (31,6 %) соответственно ($p = 0,8$). В качестве осложнений, приведших к смерти в индукции, были документированы сепсис/септический шок у 34 (57,7 %) из 59 пациентов, геморрагические состояния — у 10 (16,9 %), пневмония — у 6 (10,2 %), гиперлейкоцитоз и синдром острого лизиса опухоли — у 3 (5,1 %), токсическая энтеропатия — у 2 (3,4 %), бактериальный эндокардит и тифлит — по 1 (1,7 %) случаю.

Таблица 2. Результаты лечения

Параметр	Протокол лечения				Всего (<i>n</i> = 198)	
	ОМЛ-2000 (<i>n</i> = 97)		ОМЛ-2007 (<i>n</i> = 101)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смерть в индукции	27	27,8	32	31,6	59	29,8
Рефрактерность к терапии	13	13,4	13	12,9	26	13,1
Ремиссия после 1 курса полихимиотерапии	37	38,1	39	38,6	76	38,4
ПР	57	58,8	56	55,4	113	57,1
Рецидивы	30	30,9	24	23,8	54	27,3
Ранние	11	11,3	13	12,9	24	12,1
Поздние	19	19,6	11	10,9*	30	15,2
Смерть в ремиссии	8	8,2	6	5,9	14	7,1
Выбыли из-под наблюдения	1	1,1	4	3,9	5	2,5
Остаются под наблюдением в первой ПР	18	18,6	22	21,8	40	20,2

* $p = 0,047$.

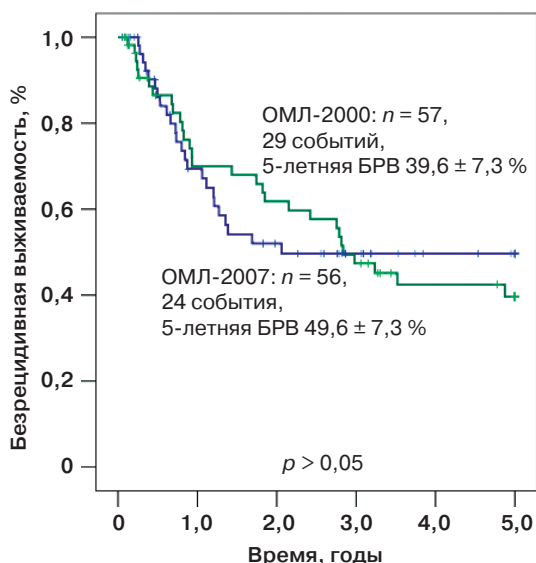


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получавших лечение по протоколам ОМЛ-2000 и ОМЛ-2007

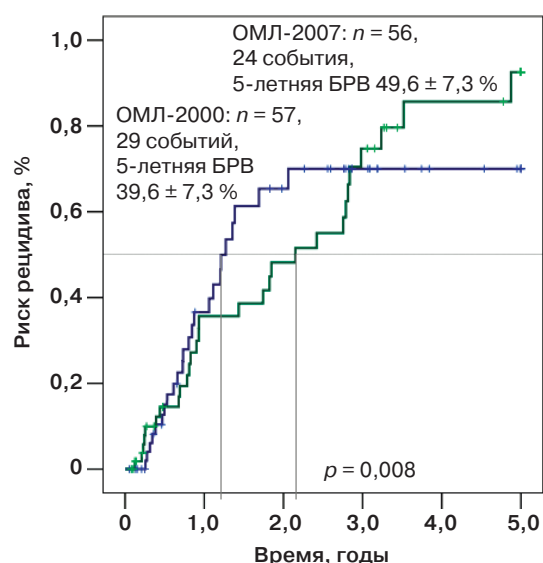


Рис. 2. Кумулятивный риск рецидивов в группах пациентов, получавших лечение по протоколам ОМЛ-2000 и ОМЛ-2007

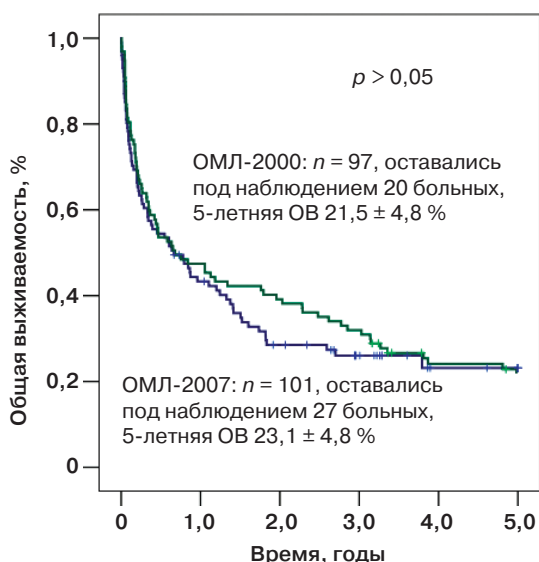


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получавших лечение по протоколам ОМЛ-2000 и ОМЛ-2007

По частоте случаев рефрактерности к терапии (13 [13,4 %] vs 13 [12,9 %]) и смерти в ремиссии от токсических осложнений (8 [8,2 %] vs 6 [5,9 %]) также не было выявлено никаких различий между протоколами ($p > 0,05$).

Рецидивы развились у 54 (27,3 %) пациентов, из которых 24 (12,1 %) были ранними, а 30 (15,2 %) — поздними. Частота поздних рецидивов была выше при протоколе ОМЛ-2000 (19,6 vs 10,9 %; $p = 0,047$).

Анализ показателей БРВ представлен на рис. 1.

Безрецидивная 2-летняя выживаемость в протоколе ОМЛ-2000 составила $61,8 \pm 6,9$ vs $52,0 \pm 7,3$ % ($p = 0,2$) в ОМЛ-2007, а 5-летняя — $39,6 \pm 7,3$ vs $49,6 \pm 7,3$ % ($p = 0,9$) при медиане наблюдения 9,9 и 3,3 года соответственно.

Медиана времени до развития рецидивов у больных, достигших ПР, в протоколе ОМЛ-2000 составила 2,1 года vs 1,2 года ($p = 0,008$) в протоколе ОМЛ-2007 (рис. 2).

Таблица 3. Нежелательные явления III–IV степени, документированные на этапе консолидации ремиссии

Нежелательные явления	Протокол лечения		p		
	ОМЛ-2000 (n = 47)	ОМЛ-2007 (n = 56)			
Гематологическая токсичность					
Анемия	36	76,6	52	92,9	0,020
Нейтропения	31	66,0	56	100,0	< 0,001
Тромбоцитопения	29	61,7	56	100,0	< 0,001
Негематологическая токсичность					
Инфекции	38	80,9	54	96,4	0,012
Повышение АЛТ/АСТ	2	4,3	6	10,7	0,20
Тошнота/рвота	0	0,0	3	5,4	0,200
Энтеропатия	4	8,5	14	25,0	0,025
Тромбозы/гиперкоагуляция	1	2,1	3	5,4	0,400
Геморрагический синдром	17	14,9	13	23,2	0,200

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Кривые общей выживаемости представлены на рис. 3. В течение 2 лет ОВ составила $39,2 \pm 5,0$ % для протокола ОМЛ-2000 vs $28,5 \pm 4,8$ % для ОМЛ-2007 ($p > 0,05$), а 5-летняя ОВ — $21,5 \pm 4,8$ vs $23,1 \pm 4,8$ % ($p = 0,5$) соответственно.

Токсичность терапии

Анализ токсических осложнений III–IV степени, имевших место в период консолидации ремиссии, представлен в табл. 3.

Консолидация по протоколу ОМЛ-2007 сопровождалась более высокой частотой токсических осложнений III–IV степени по сравнению с ОМЛ-2000: анемия ($92,9$ vs $76,6$ %; $p = 0,020$), нейтропения ($100,0$ vs $66,0$ %; $p < 0,001$), тромбоцитопения ($100,0$ vs $61,7$ %; $p < 0,001$), тяжелые инфекционные осложнения ($96,4$ vs $80,9$ %; $p = 0,012$) и энтеропатия ($25,0$ vs $8,5$ %; $p = 0,025$).

Факторы прогноза

Анализ вероятных факторов прогноза, которые могли оказывать влияние на эффективность лечения, представлен в табл. 4.

Таблица 4. Прогностическое значение отдельных биологических и лабораторных показателей

Параметр	Число пациентов	%	Полная ремиссия			5-летняя ОВ		
			p^1	ОР (95% ДИ)	p^2	Живы	В ± ст. ош.	p^3
Протокол лечения								
ОМЛ-2000	97	58,8				27	21,5 ± 4,8	
ОМЛ-2007	101	55,4	0,400	1,15 (0,65–2,01)	0,600	20	23,1 ± 4,8	0,500
Возраст, лет								
< 46	103	66,0				31	24,6 ± 5,1	
≥ 46	95	47,4	0,006	0,46 (0,26–0,82)	0,008	16	12,0 ± 4,1	0,004
Пол								
Мужской	103	58,8				23	15,5 ± 4,6	
Женский	95	54,2	0,300	0,79 (0,45–1,40)	0,400	24	20,6 ± 5,0	0,500
Исходное число лейкоцитов								
< 50 × 10 ⁹ /л	152	59,9				40	21,1 ± 3,9	
≥ 50 × 10 ⁹ /л	46	47,8	0,200	0,61 (0,32–1,19)	0,200	7	7,5 ± 6,0	0,035
ЛДГ, ЕД/л								
< 700	66	65,2				18	22,1 ± 6,0	
≥ 700	25	60,0	0,800	0,80 (0,31–2,07)	0,700	5	17,5 ± 7,9	0,500
Поражение ЦНС								
Нет	180	56,7				43	18,3 ± 3,6	
Есть	18	61,1	0,500	1,20 (0,45–3,24)	0,700	4	16,5 ± 9,7	0,900
Спленомегалия								
Нет	145	61,4				34	18,0 ± 4,0	
Да	53	45,3	0,031	0,52 (0,28–0,98)	0,043	13	18,1 ± 6,5	0,400
ПР после 1 цикла терапии								
Нет	51	100,0				20	31,1 ± 8,0	
Да	62	100,0	1,000	1,0	1,000	27	34,8 ± 7,2	0,200
Исходное число бластных клеток в костном мозге, %								
20–29	10	60,0				1	10,0 ± 9,5	
≥ 30	188	56,9	0,600	0,88 (0,24–3,22)	0,900	46	18,9 ± 3,5	0,300
Тип ОМЛ								
Первичный	181	58,0				47	20,9 ± 3,5	
Вторичный ⁴	17	47,1	0,300	0,64 (0,24–1,74)	0,400	0	0,0 ± 0,0	0,020
CD34+								
< 10 %	12	83,3				4	33,3 ± 13,6	
≥ 10 %	83	61,4	0,100	0,32 (0,07–1,55)	0,200	23	20,8 ± 5,7	0,600
< 20 %	16	87,5				7	43,8 ± 12,4	
≥ 20 %	79	59,5	0,028	0,21 (0,05–0,99)	0,048	20	19,3 ± 5,5	0,100
Кариотип								
Благоприятный прогноз	10	100,0				5	50,0 ± 15,8	
Промежуточный и неблагоприятный прогноз	33	67,6	0,037	0,71 (0,36–0,84)	0,044	9	21,2 ± 8,2	0,200

В ± ст. ош. — выживаемость, рассчитанная с помощью метода Каплана—Мейера ± стандартная ошибка; ОР (95% ДИ) — отношение рисков (95%-й доверительный интервал), рассчитаны с помощью многовариантной логистической регрессии.

¹ Значение p рассчитано с помощью теста χ^2 .

² Значение p рассчитано для ОР.

³ Значение p получено в лог-ранговом тесте.

⁴ Вторичный ОМЛ, включая 3 случая, связанные с предшествующей химио- и/или лучевой терапией, и 14 — ОМЛ с морфологическими признаками миелодисплазии.

Принимая во внимание отсутствие различий между протоколами по частоте ПР и показателям 5-летней ОВ, окончательный анализ выполнен у всех пациентов. В условиях однофакторного анализа вероятность достижения ПР снижали возраст 46 лет и старше (отношение рисков [ОР] 0,46; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,26–0,82; $p = 0,008$), наличие «пальпируемой» спленомегалии (ОР 0,52; 95% ДИ 0,28–0,98; $p = 0,043$), экспрессия CD34 на опухолевых клетках 20 % и более (ОР 0,21; 95% ДИ 0,05–0,99; $p = 0,048$), промежу-

точный и неблагоприятный прогноз по кариотипу (ОР 0,71; 95% ДИ 0,36–0,84; $p = 0,044$). На 5-летнюю ОВ оказывали отрицательное влияние возраст 46 лет и старше ($p = 0,004$), исходное число лейкоцитов крови 50×10^9 /л и более ($p = 0,035$) и вторичный характер ОМЛ ($p = 0,020$). На 5-летнюю ОВ не влияли такие факторы, как протокол лечения, пол, поражение ЦНС, спленомегалия, уровень ЛДГ в сыворотке, исходное число бластных клеток в костном мозге в пределах 20–29 % и положительная экспрессия CD34 на опухолевых клетках.

Таблица 5. Многофакторный анализ предикторов 5-летней общей выживаемости

Параметр	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст ≥ 46 лет	0,68 (0,39–1,24)	0,026
Лейкоциты ≥ 50 000/мкл	0,68 (0,46–0,99)	0,043
Вторичный ОМЛ	0,70 (0,48–0,95)	0,200

При многофакторном анализе только возраст 46 лет и старше ($p = 0,026$) и исходный лейкоцитоз $50 \times 10^9/\text{л}$ и более ($p = 0,043$) ухудшали 5-летнюю ОВ (табл. 5).

По объединенным данным двух протоколов у всех пациентов, в конечном итоге достигших ПР ($n = 113$), факт ее отсутствия после первого цикла «7+3» не оказывал значимого влияния на выживаемость (5-летняя ОВ $31,1 \pm 8,0$ vs $34,8 \pm 7,2$ %; $p = 0,2$). Между тем анализ данного параметра, выполненный отдельно для каждого протокола, позволил выявить существенные различия (рис. 4).

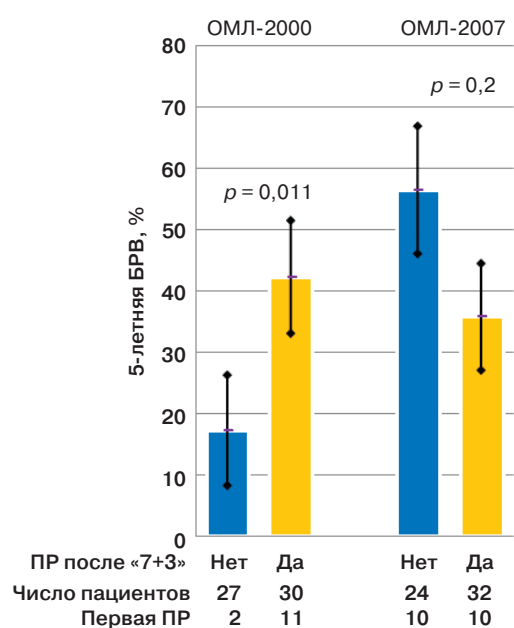
При протоколе ОМЛ-2000 отсутствие ремиссии после первого цикла «7+3» достоверно ухудшало 5-летнюю БРВ ($17,3 \pm 9,0$ vs $42,3 \pm 9,2$ %; $p = 0,011$), тогда как при протоколе ОМЛ-2007 статистически значимых различий не только не было получено, но и прослеживалась, скорее, обратная тенденция ($56,4 \pm 10,4$ vs $35,8 \pm 8,7$ %; $p = 0,2$).

Анализ 5-летней БРВ при протоколе ОМЛ-2007 в зависимости от варианта выбора второго цикла терапии показал, что при проведении лечения по схеме НАМ у пациентов в ПР, достигнутой после первого цикла «7+3», 5-летняя БРВ составила 55 ± 15 %, при проведении НАМ вне ПР — $52,2 \pm 21,8$ % и в случае повторного назначения «7+3» — $40,5 \pm 9,0$ % соответственно ($p > 0,05$ для всех сравнений).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной нами работе при использовании двух протоколов лечения ОМЛ у взрослых, различающихся по общей интенсивности и продолжительности, были получены идентичные результаты: частота ПР для протокола ОМЛ-2007 составила 58,8 %, для протокола ОМЛ-2000 — 55,4 % ($p = 0,4$), а 5-летняя ОВ — $21,5 \pm 4,8$ и $23,1 \pm 4,8$ % соответственно ($p = 0,5$). Полученные нами данные уступают результатам ряда контролируемых исследований. В частности, в работах Восточной онкологической кооперированной группы в США (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG, 1980–2009 гг.) у пациентов моложе 60 лет ($n = 1920$) частота достижения ПР в результате индукции по схеме «7+3» составила порядка 72 %, а 5-летняя ОВ — около 30 % [17]. Одним из основных методов повышения эффективности лечения остается снижение индукционной летальности, определяемой в нашем исследовании как смерть по любой причине в первые 60 дней терапии и составившей 27,8 и 31,6 % соответственно.

Применение в консолидации высоких доз цитарабина остается текущим стандартом лечения ОМЛ у пациентов моложе 60–65 лет [1, 4–6]. Существует серия исследований, в которых было выполнено сравнение стандартного лечения (2 цикла индукционной терапии по схеме «7+3» с последующими 3–4 циклами консолидации HiDAC) с разнообразными по набору и дозам цитостати-

**Рис. 4.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса ремиссии после первого индукционного цикла «7+3»

ческих препаратов схемами консолидации. Показатели 5-летней БРВ и ОВ для групп рандомизации ни в одном из исследований не продемонстрировали улучшения по сравнению с группой стандартной терапии [18]. В нашем исследовании высокодозная консолидация по сравнению с низкоинтенсивной сопровождалась большей частотой нежелательных явлений III–IV степени, включая миелосупрессию и тяжелые инфекционные осложнения. Вместе с тем большая токсичность высокодозной консолидации не была связана с увеличением постремиссионной летальности ($8,2$ vs $5,9$ %; $p = 0,8$).

Лучшая ОВ при 2-летнем периоде наблюдения ($39,2 \pm 5,0$ vs $28,5 \pm 4,8$ %; $p = 0,052$) при использовании протокола ОМЛ-2000, предусматривающего поддерживающую терапию, к 5 годам снизилась и сравнялась с аналогичным показателем, полученным для протокола ОМЛ-2007, что объясняется большей частотой поздних рецидивов ($19,6$ vs $10,9$ %; $p = 0,041$). С другой стороны, принимая во внимание меньшую медиану наблюдения за оставшимися под наблюдением пациентами, получившими лечение по протоколу ОМЛ-2007 ($3,3$ vs $9,9$ года), нельзя исключать некоторых случаев поздних рецидивов в ближайшем будущем и, соответственно, дальнейшего ухудшения показателей выживаемости. Таким образом, представляется целесообразным назначение поддерживающей терапии пациентам, не получившим в первой линии аллоТГСК, которая улучшает показатели БРВ за счет увеличения медианы кумулятивного риска рецидивов с 1,2 до 2,1 года ($p = 0,008$).

Согласно данным литературы, поддерживающая терапия не может конкурировать по эффективности с аллоТГСК, но может быть рекомендована для пациентов, не получивших ее [19]. В частности, в одном из ранних исследований AMLCG пациенты, сохранившие ремиссию после завершения консолидации по программе TAD (тиогуанин, цитарабин и даунорубин), были рандомизированы на получавших и не получавших длительную поддерживающую терапию. Циклы 5-дневного цитарабина в комбинации последовательно с одним из четырех

препаратов: тиогуанин, циклофосфамид, ломустин (CCNU) и даунорубин — повторяли каждые 4 нед. У пациентов, получавших поддерживающую терапию, 10-летняя БРВ оказалась значимо лучше и составила 18 vs 6 % ($p = 0,0001$) [20]. В более позднем исследовании AMLCG была выполнена оценка эффективности такой же поддерживающей терапии после интенсивной двойной индукции по схеме TAD-НАМ (тиогуанин, цитарабин и даунорубин — высокие дозы цитарабина, митоксантрон) и консолидации по схеме TAD. Вслед за этим пациенты в результате рандомизации получали либо поддерживающую терапию модифицированными курсами TAD в течение 3 лет, либо один высокодозный цикл S-НАМ (митоксантрон, высокие дозы цитарабина). В работе было показано, что поддерживающая терапия увеличила медиану БРВ с 12 до 19 мес. ($p = 0,012$) [21].

Несмотря на то что цитогенетические и молекулярные находки считаются наиболее мощными предикторами прогноза, данные по ним, как правило, не доступны перед началом терапии и не используются при планировании лечения [22]. Отсутствие ответа на первый курс индукции и большой объем опухолевой массы, оцениваемый, например, по исходному уровню лейкоцитов или активности ЛДГ, остаются ценными прогностическими маркерами [1, 5]. В нашем исследовании вероятность достижения ПР снижали возраст пациентов 46 лет и старше ($p = 0,008$), «пальпируемая» спленомегалия ($p = 0,043$), экспрессия CD34 на опухолевых клетках 20 % и более ($p = 0,048$), промежуточная и неблагоприятная прогностические цитогенетические группы ($p = 0,044$). На 5-летнюю ОВ оказывали неблагоприятное влияние возраст 46 лет и старше ($p = 0,004$), исходное число лейкоцитов крови $50 \times 10^9/\text{л}$ и более ($p = 0,035$) и вторичный характер ОМЛ ($p = 0,020$). Экспрессия CD34 ≥ 10 % на опухолевых клетках в отличие от уровня 20 % и более не оказывала в нашем исследовании влияния ни на частоту достижения ПР, ни на показатели выживаемости. По литературным данным, точный пороговый уровень значимой экспрессии CD34 не определен и варьирует от 7 до 25 % и более [23, 24].

В представленном нами протоколе ОМЛ-2000 отсутствие ПР после первого цикла «7+3» со стандартной дозой даунорубина $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ было достоверным фактором неблагоприятного прогноза. Сходная направленность показателей наблюдалась также в российском многоцентровом исследовании ОМЛ у взрослых, в котором индукция проводилась по схеме «7+3» с дозой даунорубина $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ [25]. Напротив, в нашем исследовании ОМЛ-2007 подобной закономерности не выявлено. По всей видимости, интенсификация терапии у больных, не достигших ПР после одного цикла «7+3», циклом НАМ с последующей консолидацией высокими дозами цитарабина в определенной степени может нивелировать прогностическое значение исходного события, т. е. первичной резистентности.

ВЫВОДЫ

1. В условиях нерандомизированного исследования обе терапевтические концепции постремиссионной терапии ОМЛ (короткая интенсивная консолидация высокими дозами цитарабина против консолидации сниженной интенсивности и последующей поддерживающей

терапией) продемонстрировали сходную клиническую эффективность: 5-летняя ОВ составила $21,5 \pm 4,8$ и $23,1 \pm 4,8$ % соответственно ($p = 0,5$).

2. Поддерживающая терапия у пациентов с ОМЛ, которым в силу обстоятельств не выполняется аллоТГСК, считается оправданной опцией, продлевающей медиану кумулятивного риска рецидивов с 1,2 до 2,1 года ($p = 0,008$).

3. Негативными предикторами в отношении 5-летней ОВ служат возраст 46 лет и старше ($p = 0,004$), исходное число лейкоцитов в крови $5 \times 10^9/\text{л}$ и более ($p = 0,035$) и вторичный характер ОМЛ ($p = 0,020$).

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов у взрослых. Гематология и трансфузиология. 2014; 59(1, прил. 2): 1–29.
[Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanas'ev B.V. et al. National clinical recommendations for diagnosing and treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 59(1, suppl. 2): 1–29. (In Russ.)]
2. Recher C., Bene M.C., Lioure B. et al. Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2014; 28(2): 440–3.
3. Teuffel O., Leibundgut K., Lehrnbecher T. et al. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Haematol.* 2013; 161(2): 192–203.
4. Willemze R., Suciu S., Meloni G. et al. 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. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(3): 219–28.
5. Milligan D.W., Grimwade D., Cullis J.O. et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br. J. Haematol.* 2006; 135(4): 450–74.
6. Bloomfield C.D., Lawrence D., Byrd J.C. et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.* 1998; 58(18): 4173–9.
7. Бондаренко С.Н., Семенова Е.В., Вавилов В.Н. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе в первой ремиссии. Терапевтический архив. 2013; 85(7): 18–25.
[Bondarenko S.N., Semenova E.V., Vavilov V.N. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in the first remission. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85(7): 18–25. (In Russ.)]
8. Baer M.R. Is there a role for maintenance therapy in acute myeloid leukaemia? *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009; 22(4): 517–21.
9. Dohner H., Estey E.H., Amadori S. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115(3): 453–74.
10. Buchner T., Berdel W.E., Krug U., Berdel W.E. et al. Maintenance for acute myeloid leukemia revisited. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2007; 8(4): 296–304.
11. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103(4): 620–5.
12. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth edition. Lyon: IARC Press, 2008.
13. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published May 28, 2009.
14. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Statist. Assn.* 1958; 53(282): 457–81.
15. Prentice R.L., Kalbfleisch J.D. Mixed discrete and continuous Cox regression model. *Lifetime Data Anal.* 2003; 9(2): 195–210.
16. Berty H.P., Shi H., Lyons-Weiler J. Determining the statistical significance of survivorship prediction models. *J. Eval. Clin. Pract.* 2010; 16(1): 155–65.
17. Kantarjian H., O'Brien S. Questions regarding frontline therapy of acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2010; 116(21): 4896–901.
18. Reese N.D., Schiller G.J. High-dose cytarabine (HD araC) in the treatment of leukemias: a review. *Curr. Hematol. Malign. Rep.* 2013; 8(2): 141–8.
19. Баранова О.Ю., Волкова М.А., Френкель М.А. и др. Анализ результатов различных программ терапии острых нелимфообластных лейкозов МО-M2, M4-M7 ФАБ-вариантами (по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Гематология и трансфузиология. 2003; 48(2): 3–10.

[Baranova O.Yu., Volkova M.A., Frenkel' M.A. et al. Analysis of results of different treatment programs for acute nonlymphoblastic leukemias with MO-M2, M4-M7 FAB variants (According to data of N.N. Blokhin Cancer Research Center of RAMS). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003; 48(2): 3–10. (In Russ.)]

20. Buchner T., Urbanitz D., Hiddemann W. et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3(12): 1583–9.

21. Buchner T., Hiddemann W., Berdel W.E. et al. 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. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(24): 4496–504.

22. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Запreeва И.М. и др. Эффективность первого и повторного курсов индукционной терапии больных de novo острым миелоидным лейкозом. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; 33(1): 67–75.

[Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Zapreeva I.M. et al. Effectiveness of the first and repeated courses of induction therapy of patients with de novo diagnosed acute myeloid leukemia. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 33(1): 67–75. (In Russ.)]

23. Zhu H.H., Liu Y.R., Jiang H. et al. CD34 expression on bone marrow blasts is a novel predictor of poor prognosis independent of FLT3-ITD in acute myeloid leukemia with the NPM1-mutation. *Leuk. Res.* 2013; 37(6): 624–30.

24. Repp R., Schaekel U., Helm G. et al. Immunophenotyping is an independent factor for risk stratification in AML. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2003; 53(1): 11–9.

25. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Соколов А.Н. и др. Первые результаты лечения острых миелоидных лейкозов взрослых по протоколу ОМЛ-01.10 научно-исследовательской группы гематологических центров России. *Терапевтический архив*. 2012; 84(7): 10–15.

[Parovichnikova E.N., Klyasova G.A., Sokolov A.N. et al. First results of treatment of adults with acute myeloid leukemia according to protocol OML-01.10 of the scientific research group of hematological centers of Russia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84(7): 10–15. (In Russ.)]