

## Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, И.А. ЛУКЬЯНОВА, В.В. ТРОИЦКАЯ, М.Ю. ДРОКОВ, Т.И. ЛОБАНОВА, Л.А. КУЗЬМИНА, А.Н. СОКОЛОВ, А.В. КОХНО, З.Т. ФИДАРОВА, Г.А. БАСХАЕВА, О.А. ГАВРИЛИНА, В.А. ВАСИЛЬЕВА, Т.Н. ОБУХОВА, С.А. КУЗНЕЦОВА, А.Б. СУДАРИКОВ, В.Н. ДВИРНЫЙ, И.В. ГАЛЬЦЕВА, Ю.О. ДАВЫДОВА, С.М. КУЛИКОВ, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель.** Проанализировать результаты терапии 173 больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в возрасте от 18 до 60 лет в НМИЦ гематологии МЗ РФ.

**Материалы и методы.** В основе индукционной и консолидирующей программы у 139 (80%) больных лежал унифицированный протокол: 4 курса «7+3» с различными антрациклинами (даунорубин – 2 курса, идарубин, митоксантрон) и постоянным введением цитарабина на втором индукционном курсе. У 20% больных в качестве двух курсов консолидации применяли курс цитарабина в дозе 1 г/м<sup>2</sup> 2 раза в день в течение 1–3 дней в сочетании с идарубицином и митоксантроном. Трансплантация алогенного костного мозга выполнена в период первой полной ремиссии (ПР) 40% больным.

**Результаты.** Частота достижения ПР у всех больных составила 78,6%, рефрактерные формы зарегистрированы у 13,9%, ранняя летальность – у 7,5% больных. Семилетняя общая выживаемость (ОВ) всех больных составила 40,7%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 43,2%. При оценке эффективности в зависимости от группы цитогенетического риска стало очевидным, что 5-летняя ОВ и БРВ у больных с транслокацией (8;21) не могут считаться удовлетворительными – 50 и 34% соответственно. При этом у больных с инверсией 16-й хромосомы (inv16) эти показатели составили 68,6 и 63,5%. Полученные результаты заставили пересмотреть программу консолидации у больных ОМЛ этой подгруппы. Медиана времени до выполнения трансплантации алогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) у больных в первой ПР составила 6,5 мес, что взяли за точку отсчета при выполнении ландмарк-анализа у больных, кому не выполнили алло-ТГСК. Ландмарк-анализ показал, что у больных ОМЛ из группы благоприятного прогноза алло-ТГСК недостоверно уменьшает вероятность развития рецидива (0 и 36%) и не изменяет БРВ (33 и 64%). У больных из группы промежуточного и неблагоприятного прогноза выполнение алло-ТГСК значительно уменьшает вероятность развития рецидива (26 и 66%; 20 и 100%) и достоверно улучшает вероятность 7-летней БРВ (68,7 и 30%; 45,6 и 0%). Алло-ТГСК также значительно улучшает БРВ (68 и 22%) и уменьшает вероятность развития рецидива (25 и 78%) у больных, у которых ПР достигнута только после второго курса индукции. При этом алло-ТГСК не оказывает влияния на БРВ больных при достижении ПР после первого курса: 55 и 50%.

**Заключение.** При выполнении мультивариантного анализа показано, что после достижения первой ПР независимыми факторами прогноза для оценки вероятности развития рецидива являются группа риска по цитогенетике (относительный риск – HR=2,3), время достижения ПР (HR=2,9) и факт алло-ТГСК в первой ПР (HR=0,16).

*Ключевые слова:* острые миелоидные лейкозы, группа риска, трансплантация алогенных стволовых клеток крови.

## Results of program acute myeloid leukemia therapy use in National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russian Federation

E.N. PAROVICHNIKOVA, I.A. LOUKIANOVA, V.V. TROITSKAYA, M.Y. DROKOV, T.I. LOBAOVA, L.A.KUZMINA, A.N.SOKOLOV, A.V. KOKHNO, Z.T. FIDAROVA, G.A.BASKHAEVA, O.A. GAVRILINA, V.A.VASILYEVA, T.N. OBUKHOVA, S.A. KUZNETSOVA, A.B. SUDARIKOV, V.N. DVIRNIK, I.V. GALTSEVA, J.O.DAVIDIVA, S.M. KULIKOV, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

**Objective.** To analyze treatment results of 172 patients with acute myeloid leukemia (AML) aged 18-60 years in National Medical Research Center for Hematology of MHRF.

**Materials and methods.** Inductive and consolidation program for 139 (80%) patients was based on a standardized protocol: 4 courses “7+3” with different anthracycline use (2 courses of daunorubicin, idarubicin, mitoxantrone) and continuous use of cytarabine on the second inductive course. In 20% of patients cytarabine courses at the dose of 1 g/m<sup>2</sup> 2 times a day for 1-3 days combined with idarubicin and mitoxantrone were used as two consolidation courses. Allogenic bone marrow transplantation was performed in the first complete remission (CR) period in 40% of patients.

**Results.** The frequency of CR achievement in all patients was 78.6%, refractory forms were observed in 13.9% of patients, early mortality – in 7.5% of patients. Seven-year overall survival (OS) rate was 40.7%, relapse free survival (RFS) – 43.2%. When estimating effectiveness depending on cytogenetic risk group it was demonstrated that 5-year OS and RFS in patients with translocation (8; 21) cannot be considered as satisfying, it accounted for 50 and 34%, respectively. At the same time in patients with 16th chromosome inversion (inv16) these characteristics accounted for 68.6 and 63.5%. Acquired results forced reconsidering of the consolidation program in AML patients of this subgroup. The median time to allogenic blood stem cells transplantation (allo-BSCT) in patients with first CR was 6.5 months that was taken as a reference point in landmark analysis of patients in whom allo-BSCT was not performed. Landmark analysis showed that in AML patients of favorable prognosis group allo-BSCT does not significantly reduce the probability of relapse (0 and 36%) and does not influence RFS (33 and 64%). In patients of border-line and poor prognosis allo-BSCT significantly reduces relapse probability (26 and 66%; 20 and 100%) and significantly increases a 7-year RFS (68.7 and 30%; 45.6 and 0%). Allo-BSCT also results in significant RFS increase and reduces the probability of relapse (25 and 78%) in patients in whom CR was achieved only after the second induction course. At the same time allo-BSCT does not influence patients who achieved CR after the first treatment course: 55 and 50%.

**Conclusion.** Multivariate analysis showed that cytogenetic risk group (HR=2.3), time of CR achievement (HR=2.9), and allo-BSCT transplantation (HR=0.16) are independent factors for disease relapse prognosis after achieving CR.

*Keywords:* acute myeloid leukemia, risk group, allogenic blood stem cells transplantation.

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови  
 БРВ – безрецидивная выживаемость  
 ВДЦ – высокие дозы цитарабина  
 МРБ – минимальная резидуальная болезнь  
 НМИЦ гематологии МЗ РФ – Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России  
 ОВ – общая выживаемость  
 ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ПР – полная ремиссия  
 СЕВР $\alpha$  – ССААТ-энхансер-связывающий белок альфа  
 ELN – European Leukemia Net  
 Inv16 – инверсия 16-й хромосомы  
 FLT3 – fms-подобная тирозинкиназа 3  
 FLT3 ITD – fms-подобная тирозинкиназа 3 внутренняя тандемная дупликация  
 HR – относительный риск  
 NPM 1 – нуклеофосмин 1

На протяжении фактически 45 лет, прошедших с момента внедрения в практику гематологов программы «7+3», мало что изменилось – долгосрочные результаты терапии взрослых больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в возрасте до 60 лет остаются неизменными – независимо от того, используют или не используют в протоколах цитарабин в высоких дозах, выполняют или нет трансплантацию аллогенного костного мозга, дифференцируют ли цитостатическое воздействие в зависимости от группы риска или нет. Более убедительного исследования, чем выполненного немецкой кооперативной группой под руководством Томаса Бюхнера, пожалуй, в современной литературе, посвященной лечению ОМЛ у взрослых больных, просто не существует. В этом рандомизированном проспективном исследовании продемонстрировано, что независимо от интенсивности индукции/консолидации (в расчете на дозы цитарабина) и от использования дополнительных цитостатических препаратов, иных, отличных от даунорубина, антрациклиновых антибиотиков, от доли выполненных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК), общие результаты лечения ОМЛ остаются одинаковыми. При пяти вариантах программного лечения ОМЛ 5-летняя общая и безрецидивная

выживаемость (ОВ и БРВ) варьировали от 45 до 50% [1]. При любых подходах независимым прогностическим фактором оставались возраст и аномалии кариотипа, которые относили либо к благоприятной, либо промежуточной, либо к неблагоприятной прогностической группе.

В последней версии рекомендаций по лечению больных ОМЛ в возрасте от 19 до 60 лет изложены современные подходы европейских и отчасти американских экспертов к терапии ОМЛ у этой возрастной группы. Ими регламентируется применение в индукции даунорубина в дозе не менее 60 мг/м<sup>2</sup>, постоянная инфузия цитарабина в курсах индукции, отказ от использования в период консолидации цитарабина в высоких дозах (более 1 г/м<sup>2</sup> в течение 3–5 дней), постулируется целесообразность применения цитарабина в дозе 0,5–1 г/м<sup>2</sup> в течение 3–5 дней, высказано единогласное мнение о необходимости выполнения алло-ТГСК фактически всем больным ОМЛ в хорошем соматическом статусе, за исключением небольшой группы с СВФ-лейкемией и хорошим клиренсом остаточной опухолевой популяции клеток (минимальная резидуальная болезнь – МРБ) [2].

Итоги многоцентровых исследований, проводимых в течение 25 лет российской группой по лечению острых лейкозов, позволяют признать, что заключения наших ис-

#### Сведения об авторах:

*Лукьянова Ирина Анатольевна* – врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>,

*Троицкая Вера Витальевна* – к.м.н., зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

*Дроков Михаил Юрьевич* – к.м.н., с.н.с. отделения ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

*Лобанова Татьяна Игоревна* – врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6407-0428>

*Кузьмина Лариса Анатольевна* – к.м.н., зав. отделением ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

*Соколов Андрей Николаевич* – к.м.н., с.н.с. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0003-1494-7978>

*Кохно Алина Владимировна* – к.м.н., в.н.с. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

*Фидарова Залина Таймуразовна* – к.м.н., врач-гематолог, с.н.с. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

*Басхаева Галина Александровна* – врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

*Гаврилина Ольга Александровна* – к.м.н., врач-гематолог, с.н.с. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрес-

сий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

*Васильева Вера Алексеевна* – врач-гематолог отделения ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

*Обухова Татьяна Никифоровна* – к.м.н., зав. лабораторией кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

*Кузнецова Светлана Александровна* – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3002-6864>

*Судариков Андрей Борисович* – д.б.н., зав. научно-клинической лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

*Двирник Валентина Николаевна* – к.м.н., зав. центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

*Гальцева Ирина Владимировна* – к.м.н., зав. лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

*Давыдова Юлия Олеговна* – врач КДЛ, лаборатория иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

*Куликов Сергей Михайлович* – к.т.н., зав. информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

*Савченко Валерий Григорьевич* – проф., акад. РАН, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

#### Контактная информация:

*Паровичникова Елена Николаевна* – д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, [elenap@blood.ru](mailto:elenap@blood.ru), <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

следований во многом соответствуют выводам международных экспертов:

1. Уменьшение суммарной дозы антрациклинов не «компенсируется» применением цитарабина в высоких дозах (ВДЦ);
2. Консолидация по программе «7+3» (2 курса) с идарубицином и митоксантроном сопоставима по эффективности с двумя курсами ВДЦ с теми же антрациклинами;
3. Консолидация ВДЦ не улучшает долгосрочные результаты выживаемости больных как при достижении полной ремиссии (ПР) после 2-го курса, так и в промежуточной/неблагоприятной группе риска по цитогенетике;
4. Достижение ПР после 2-го курса – неблагоприятный фактор, и только выполнение алло-ТГСК позволяет добиться долгосрочных результатов, сопоставимых с таковыми в группе благоприятного прогноза;
5. Поддерживающая терапия уменьшает вероятность развития рецидива и после применения ВДЦ;
6. Алло-ТГСК – обязательный этап лечения для большинства больных ОМЛ в возрасте до 60 лет.

Однако есть две позиции, которые остаются несогласованными или противоречивыми. Во-первых, в рекомендациях ELN вновь обсуждается вопрос о целесообразности выполнения трансплантации аутологичного костного мозга – подходе, который фактически в течение двух десятилетий в РФ не использовали. Во-вторых, в РФ существует такой феномен, как лечение в региональных центрах, который является значимым отрицательным прогностическим фактором и заставляет адаптировать протоколы лечения, оптимизировать интенсивность цитостатического воздействия, так как увеличение агрессивности лечения уменьшает полноценность выполнения протокола и его воспроизводимость в региональных центрах.

Последнее заключение представляется исключительно важным, поскольку даже в рамках кооперированных исследований связанная с химиотерапией летальность больных в региональных центрах существенно отличается в худшую сторону от показателей координационного центра [3]. Следствием этого являются статистически значимые отличия в 5-летней ОВ больных. Протоколы, предлагаемые для многоцентрового исследования, должны быть «проверены» в пилотных проектах, в их основу должен быть заложен принцип воспроизводимости в региональных центрах без потери общей эффективности.

На основании выполненных российских исследований, а также международных рекомендаций по лечению ОМЛ созданы российские рекомендации, в частности по терапии ОМЛ у больных в возрасте моложе 60 лет [4]. В этих рекомендациях предусмотрен фактически один вариант индукционной терапии (2 курса «7+3» с даунорубицином в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> на введение) и два варианта консолидирующего лечения (2 курса ВДЦ с / без антрациклинов или 2 курса «7+3» с антрациклинами, отличающимися от примененных в индукционных программах).

Последнее многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ОМЛ-01.10 завершили в 2013 г. Пятилетняя ОВ и БРВ всех больных, включенных в исследование, и независимо от отклонений от протокола составила 30,7 и 32,7% соответственно [3]. В координационном центре (ГНЦ МЗ – НИИЦ гематологии МЗ РФ) в исследование ОМЛ-01.10 к 2013 г. включены 72 больных, а в анализ вошли 68 из них. Трехлетняя ОВ этих больных составила 45,6%, БРВ – 41,5% [5]. При анализе только тех больных, у кого удалось (хоть и с отклонениями) реализовать протокол лечения, 3-летняя ОВ на первом варианте лечения со-

ставила 64,6%, на втором – 58,3%; 3-летняя БРВ на первом варианте – 62%, на втором – 38,8% ( $p>0,5$ ). И эти показатели больных – снятых и не снятых вследствие отклонений от протокола. Этот факт заставляет предположить, что вынужденные изменения в программе лечения вследствие тяжелых осложнений (например, переход на программу с цитарабином в малых дозах) приводят к ухудшению долгосрочных результатов терапии, по крайней мере на тех сроках наблюдения, которые представлены. С конца 2013 г. всем больным индукционную и консолидирующую терапию в координационном центре решено осуществлять по унифицированной программе – в соответствии с первым вариантом протокола ОМЛ-01.10: два индукционных курса «7+3» с даунорубицином в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> на введение и постоянной инфузией цитарабина на втором курсе; два консолидирующих курса «7+3» с цитарабином в стандартной дозе в сочетании с идарубицином (8 мг/м<sup>2</sup>, 3 дня) и митоксантроном (10 мг/м<sup>2</sup>, 3 дня). Согласно протоколу, трансплантация аллогенного костного мозга предусмотрена тем больным, у которых ПР достигнута после второго курса индукции, и больным из группы промежуточного и неблагоприятного прогноза (оцененным по молекулярно-генетическим маркерам).

Целью настоящей публикации стал анализ 7-летних результатов лечения больных ОМЛ в возрасте от 18 до 60 лет. С учетом того факта, что в рандомизированном исследовании ОМЛ-01.10 мы не обнаружили зависимости долгосрочных результатов лечения от интенсивности курсов консолидации, все больные ОМЛ из ОМЛ-01.10 и больные, пролеченные по унифицированному протоколу, объединены для анализа в единую группу. Этот анализ выполнен для последующей разработки проекта нового исследования.

## Материалы и методы

В исследование включены 175 больных *de novo* ОМЛ в возрасте от 18 до 60 лет, которым проводили химиотерапию с января 2010 по октябрь 2017 г. Медиана возраста составила 37 лет (18–59), мужчин – 71, женщин – 104. Двое больных погибли до начала какого-либо лечения, поэтому эффективность лечения оценивали у 173 больных.

Цитогенетическое исследование выполнено всем, но оценка кариотипа возможна лишь у 166 (95%) больных: по итогам цитогенетического анализа 26 (15,6%) больных отнесены в группу благоприятного прогноза, 108 (64,7%) – промежуточного (из них у 74 больных определялся нормальный кариотип), 33 (19,7%) – неблагоприятного. У 36 из 74 больных с нормальным кариотипом было проведено исследование с целью детекции мутаций в генах FLT3 (*fms*-подобная тирозинкиназа 3 с внутренней tandemной дупликацией – FLT3 ITD), CCAAT-энхансер-связывающий белок альфа (CEBPA), NPM1 (нуклеофосмин 1). Мутации исследованы методом фрагментного анализа, поэтому аллельную нагрузку при обнаружении FLT3 ITD или CEBPA оценить оказалось невозможно. В связи с этим все больные с нормальным кариотипом, у которых выявлены только мутации гена NPM1 или NPM1 в сочетании с CEBPA при отсутствии мутаций FLT3 ITD, отнесены к группе благоприятного прогноза ( $n=9$ ); больные, у которых выявляли мутации FLT3 ITD в сочетании с NPM1 и/или CEBPA, – к группе промежуточного прогноза ( $n=7$ ); больные, у которых определялись только мутации FLT3 ITD, – к группе неблагоприятного прогноза ( $n=5$ ). Всего группу с известным кариотипом и мутациями составили 114 больных (37 – благоприятного, 39 – промежуточного, 38 – неблагоприятного прогноза), у которых рассчитали в дальнейшем 5-летнюю

**Таблица 1. Эффективность лечения в зависимости от группы риска в соответствии с результатами цитогенетического исследования**

Результаты терапии	Группа риска, оцениваемого по цитогенетическому исследованию [n (%)]					Все больные* (n=173)
	Благоприятного (n=25)			Промежуточного (n=108)	Неблагоприятного (n=33)	
	Inv16 (n=10)	t(8;21) (n=15)	Все (n=25)			
ПР после 1-го курса	9 (90)	13 (86,7)	22 (88)	89 (82,4)	20 (60,5)	136 (78,6)
Резистентность	9 (100)	11 (73,3)	20 (75)	60 (55,5)	17 (51,5)	100 (56)
Ранняя летальность	0	1 (6,65)	1 (4)	11 (10,9)	12 (36,5)	24 (13,9)
Смерть в первой ПР	1 (10)	1 (6,65)	2 (8)	8 (7,4)	1 (3)	13 (7,5)
Доля алло-ТГСК** в первой ПР	2 (22)	1 (7,7)	3 (13,6)	5 (5,6)	3 (15)	12 (8,4)
Доля алло-ТГСК** в первой ПР	3/9 (33,4)	7/14 (50)	10/23 (43,5%)	51/101 (50,5)	18/32 (56,2)	81/160 (50,6)
Доля алло-ТГСК** в первой ПР	2 (22)	4 (30,1)	6 (23,7)	37 (47,6)	10 (50)	55 (40,4)

\*Оценка эффективности выполнена с включением 7 больных, у кого не был известен кариотип.

\*\*При расчетах не учитывали больных, погибших в период индукционной терапии (2 курса).

ОВ, БРВ и вероятность развития рецидива. С учетом неполного обследования всех больных основной анализ выполнен только на основании распределения по группам цитогенетического риска (n=166).

Как отмечалось ранее, подавляющему числу больных – 80% (n=139) – проводили терапию по унифицированной модели протокола ОМЛ-01.10.

Для оценки эффективности лечения подсчитывали частоту достижения ПР, оценивали количество рефрактерных форм ОМЛ, показатели ранней летальности, летальности в период ПР. При анализе долгосрочных результатов оценивали ОВ и БРВ для всех больных, которые включены в исследование и которым начата химиотерапия. Больных, погибших до начала лечения (n=2), в анализ эффективности не включали. При расчете ОВ время жизни отсчитывали от первого дня терапии до даты смерти от любых причин; использовали данные всех больных, включенных в исследование. БРВ оценивали только для больных, у которых получена ПР, и длительность до события рассчитывали от даты достижения ремиссии до даты рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считалась дата последнего контакта с больным. Больных, которым выполнена трансплантация аллогенного костного мозга, включали в общий анализ и не цензурировали на момент выполнения процедуры. Для оценки роли аллогенной трансплантации костного мозга в каждой из подгрупп риска выполняли ландмарк-анализ: больных, кому выполнили алло-ТГСК в первой ПР, сравнивали с больными, кто прожил в первой ПР до медианы срока выполнения алло-ТГСК (6,5 мес от момента достижения ПР). При оценке вероятности развития рецидива смерть в ПР считалась цензурированием. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.3. При сравнении оценок выживаемости в группах использован лог-ранг тест. Пороговый уровень статистической значимости равен 0,05.

## Результаты

После двух курсов по программе «7+3» ПР достигли у 136 (78%) из 173 больных, 13 (7,5%) больных умерли на этапе индукционной терапии, у 24 (14,5%) больных констатировали рефрактерное течение заболевания.

Результаты индукционного лечения у всех больных и в зависимости от группы риска в соответствии с результатами цитогенетического исследования представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что эффективность индукционного лечения, оцениваемая по достижению ПР после двух курсов индукции, у больных из группы благоприятного и про-

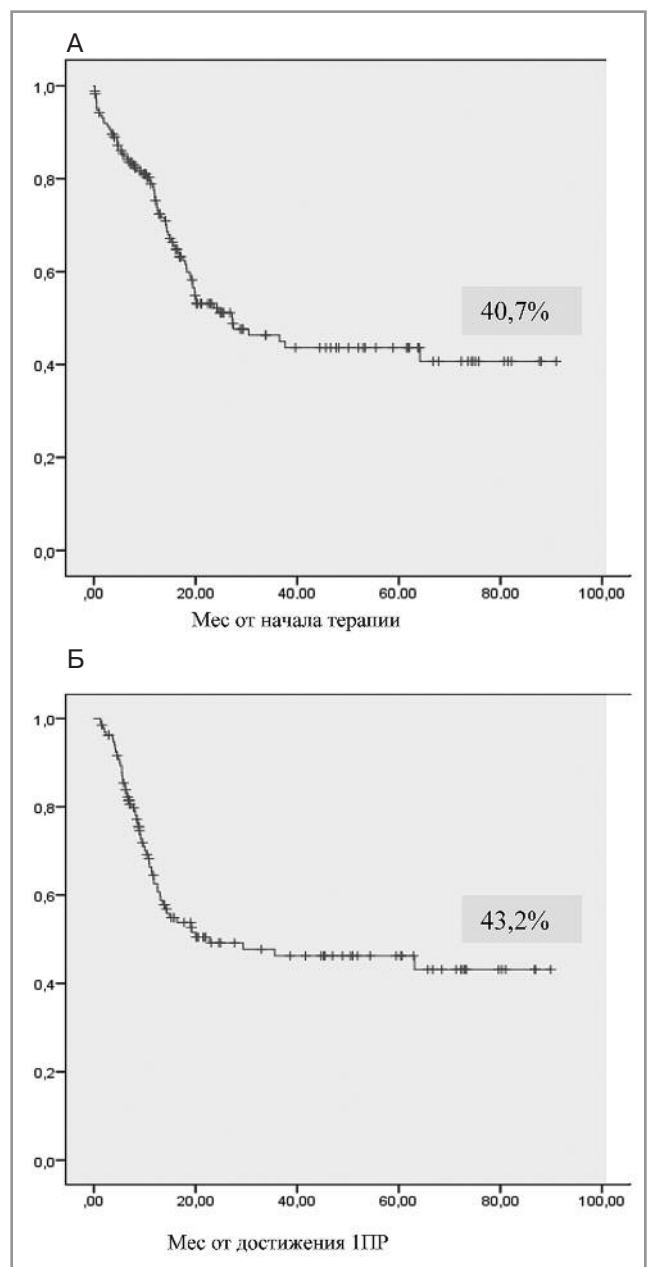


Рис. 1. А – ОВ, Б – БРВ больных ОМЛ.

**Таблица 2. Результаты лечения в зависимости от цитогенетической группы риска**

Долгосрочные 5-летние результаты, %	Группа прогноза по результатам цитогенетического исследования			
	Благоприятного		Промежуточного	Неблагоприятного
	Inv16	t(8;21)		
ОВ	68,6	51,9	38	27
БРВ	63,5	34	38	31
Вероятность рецидива	14,3	51,4	44,2	52,3

**Таблица 3. Пятилетние показатели ОВ, БРВ и вероятности развития рецидива у больных в группах прогноза, основанных на сочетанной молекулярно-цитогенетической оценке**

Долгосрочные 5-летние результаты, %	Группа прогноза по молекулярно-цитогенетической оценке		
	Благоприятного	Промежуточного	Неблагоприятного
ОВ	59,2 <i>p=0,004</i>	42,9 <i>p=0,021</i>	25
БРВ	53,4	45	36
Вероятность рецидива	36,6	52,2	50,9

*Примечание.* Показатели *p* представлены по отношению к группе плохого прогноза.

**Таблица 4. Влияние факторов риска на вероятность БРВ и вероятность развития рецидива (ВРР) у больных в первой ПР**

Фактор прогноза	Долгосрочные результаты	Корреляционные связи	
		HR	<i>p</i>
Достижение ПР после 1-го или 2-го курса	БРВ	–	–
	ВРР	2,92	0,023
Группа риска по цитогенетике	БРВ	2,07	0,017
	ВРР	2,29	0,016
Выполнение алло-ТГСК в первой ПР	БРВ	0,46	0,03
	ВРР	0,156	0,0002

межуточного риска достаточно высокая и не отличается между собой. При этом у больных из группы неблагоприятного прогноза только у 60,5% больных удалось достичь ПР после двух курсов: при сравнении с 88% (*p=0,02*) в группе благоприятного и с 82,4% в группе промежуточного прогноза (*p=0,01*). Также существенные различия получены при сравнении частоты достижения ПР после первого курса индукции у больных из группы благоприятного прогноза (75%) с группой неблагоприятного прогноза (51,5%, *p=0,02*). При этом частота достижения ПР после первого курса индукции не значительно отличается у больных из группы промежуточного (55,5%) и неблагоприятного прогноза (51,5%). Однако у больных в группе промежуточного прогноза при выполнении второго курса индукции достоверно чаще удается достичь ПР, чем у больных из группы неблагоприятного прогноза: 32,6 и 13% (*p=0,0001*). Этот факт говорит о том, что, если у больных из группы неблагоприятного прогноза не получена ПР после первого курса, не имеет смысла повторять индукционный курс – надо проводить иную индукционную терапию.

Таким образом, после завершения индукционной терапии двумя курсами «7+3» регистрируется значительная доля рефрактерных форм ОМЛ у больных из группы неблагоприятного прогноза (36,5%). Все вышесказанное заставляет искать новые подходы, которые могли бы изменить эффективность индукционного этапа, особенно у больных данной группы. Причем очевидно, что это надо изменить не за счет агрессивности воздействия (которое плохо воспроизводится во многих гематологических центрах), а за счет изменения способа цитостатического воздействия.

Возвращаясь к информации, представленной в табл. 1, хотелось бы подчеркнуть достаточно высокую долю боль-

ных, кому в первой ПР выполнена алло-ТГСК, – 39,3%. В то же время, естественно, эта доля оказалась несколько выше (*p=0,1*) у больных из группы промежуточного и неблагоприятного прогноза.

Семилетняя ОВ (рис. 1, А) и БРВ (рис. 1, Б) у всех больных составила 40,7% (*n=173*) и 43,2% (*n=136*) соответственно, а вероятность развития рецидива – 44,7%.

У больных, которым удалось полностью воспроизвести программу лечения хоть и с отклонениями (159 из 173, 93%), и они не переводились на терапию малыми дозами цитарабина, 7-летняя ОВ и БРВ составили 43,1 и 44,5% соответственно, а вероятность развития рецидива – 42,3%. Эти показатели фактически не отличаются от показателей всей когорты больных, что свидетельствует о том, что изменение интенсивности подхода у менее чем 10% больных (*n=13*) не существенно повлияло на 7-летние результаты выживаемости всех больных.

Показатели ОВ в нашем центре оказались абсолютно сопоставимы как с результатами одноцентровых (43% – MDAnderson Центр, США), так и многоцентровых исследований (немецкое межгрупповое исследование – 41,4–47,5%) [1, 6].

Долгосрочные результаты лечения в зависимости от цитогенетической группы риска представлены в табл. 2. Вероятность 5-летней ОВ и БРВ в целом соответствует данным литературы: низкая вероятность развития рецидивов у больных из группы благоприятного прогноза (особенно у больных с inv16) и высокая – у больных из группы неблагоприятного прогноза. Следует обратить внимание на неудовлетворительные показатели как БРВ, так и вероятности развития рецидива у больных с t(8;21). Эти результаты, к сожалению, повторяют закономерность, полученную в предыдущем рандомизированном клиническом ис-

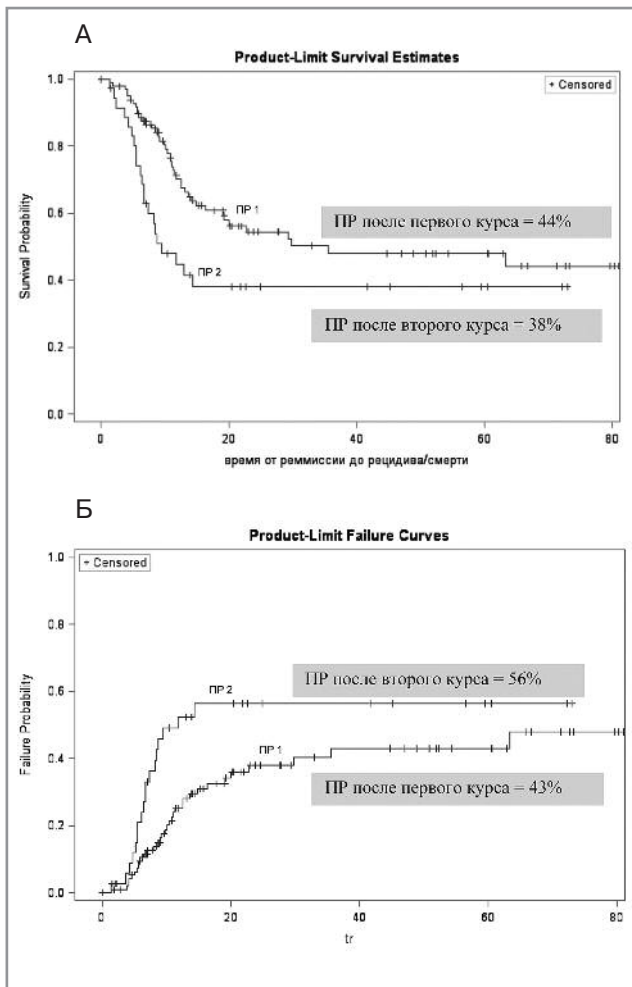


Рис. 2. БРВ (А) и вероятность развития рецидива (Б) в зависимости от времени достижения ПР.

следовании ОМЛ-06.06, в котором применяли цитарабин в высоких дозах (несколько курсов), где 5-летняя БРВ с указанной транслокацией составляла 18% [7].

При выполнении анализа только у тех 114 больных, у кого известен и кариотип, и мутационный статус, получили долгосрочные результаты, представленные в табл. 3.

При сравнении показателей, представленных в табл. 2 и 3, видно, что 5-летняя ОВ и БРВ, а также вероятность развития рецидива у больных в группах прогноза, основанных на сочетанной молекулярно-цитогенетической оценке, мало отличаются от таковых в группах, сформированных только на основании цитогенетического риска. Вероятно, это объясняется малой долей выполненных молекулярных исследований.

Помимо оценки цитогенетического и молекулярно-генетического риска, нами выполнен событийный анализ в зависимости от времени достижения первой ПР – после первого (ПР1,  $n=100$ ) или второго курса индукционной терапии (ПР2,  $n=36$ ). Вероятность 5-летней БРВ оказалась достоверно выше ( $p=0,02$ ) у больных в ПР1 (44%), чем у больных в ПР2 (38%; рис. 2, А). Соответственно и вероятность развития рецидива у них была ниже: 43% в сравнении с 56% ( $p=0,02$ ; рис. 2, Б).

С учетом того, что алло-ТГСК реализована фактически у 40% больных в период первой ПР, выполненный ландрмарк-анализ помогает объективно оценить роль алло-ТГСК. Для этого у больных ОМЛ с известным результатом цитогенетического исследования, кому выполнена алло-ТГСК в

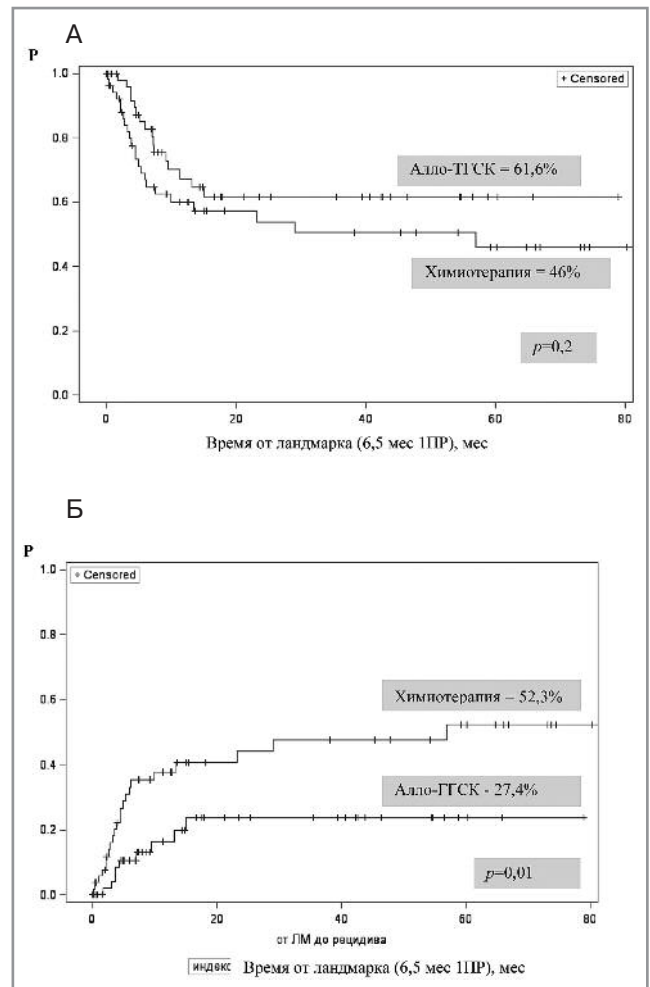
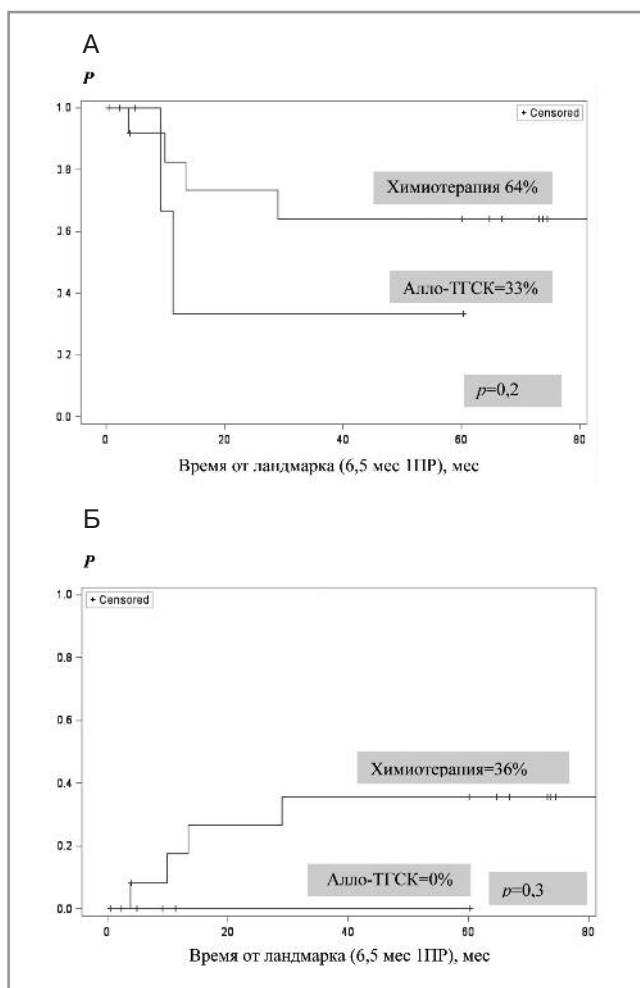


Рис. 3. БРВ (А) и вероятность развития рецидива (Б) у больных в зависимости от выполнения алло-ТГСК в период первой ПР (ландрмарк-анализ).

первой ПР ( $n=51$ ), БРВ рассчитывали от даты трансплантации, а у больных в группе сравнения (кому не выполняли алло-ТГСК) – от времени ландрмарка, что является медианой времени от достижения первой ПР до выполнения алло-ТГСК (6,5 мес). В этой группе сравнения учитывали только тех больных, кто прожил в первой ПР чуть более полугод (6,5 мес). Эффективность терапии в зависимости от вида алло-ТГСК в данной работе мы не оценивали. Результаты анализа БРВ и вероятности развития рецидива у больных с известным кариотипом представлены на рис. 3.

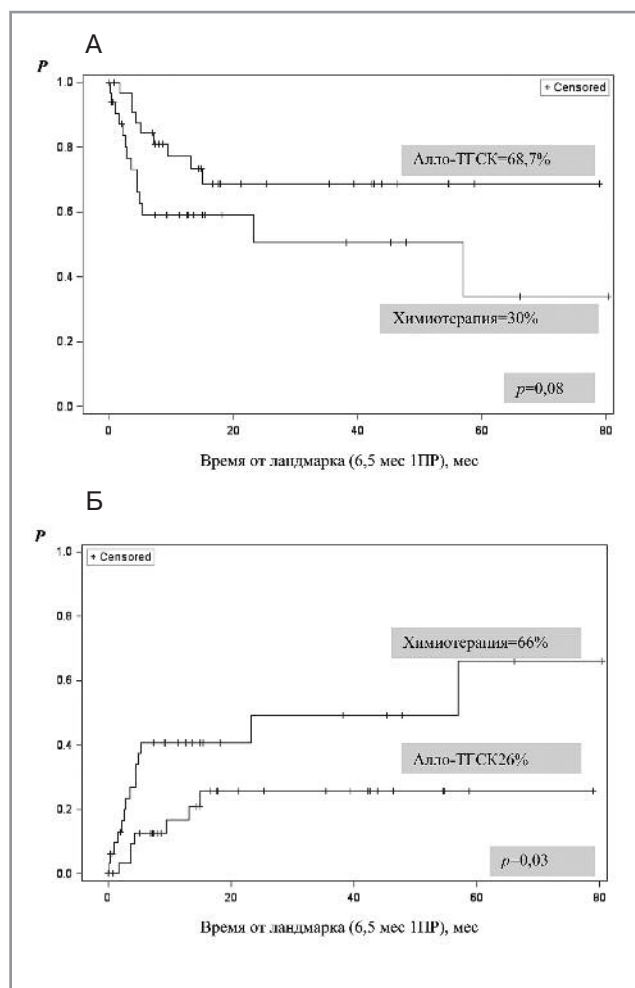
Результаты ландрмарк-анализа свидетельствуют о том, что вероятность развития рецидива в течение 5 лет статистически значимо ниже у больных, кому выполнена алло-ТГСК (24,7 и 52,3%,  $p=0,01$ ). При этом вследствие рисков, обусловленных алло-ТГСК, вероятность БРВ статистически значимо не отличается ( $p=0,18$ ) у больных, кто прожил в первой ПР 6,5 мес без трансплантации (46%), и у тех, кому алло-ТГСК выполнена (61,6%). Представленные результаты диктуют необходимость совершенствовать терапию осложнений, связанных с алло-ТГСК. Весьма вероятно, что эффективность алло-ТГСК в общей программной терапии можно увеличить и за счет уменьшения временного интервала до возможного выполнения алло-ТГСК (6,5 мес). Именно в этот временной промежуток времени – от достижения ПР до ландрмарка – зарегистрированы смерти в ПР на этапе консолидации ( $n=3$ , 2,5%) и ранние рецидивы ( $n=19$ , 14,5%), что составляет 17% от тех, у кого получена первая ПР.



**Рис. 4.** БРВ (А) и вероятность развития рецидива (Б) у больных из группы благоприятного прогноза в зависимости от выполнения алло-ТГСК.

Если рассматривать эффекты алло-ТГСК у больных в зависимости от группы риска, то результаты нашего анализа совпадают с рекомендациями международного экспертного сообщества. У больных из группы благоприятного прогноза выполнение алло-ТГСК не приносит дополнительных преимуществ: 5-летняя БРВ больных, кому выполнили ( $n=6$ ) или нет ( $n=13$ ) алло-ТГСК, не отличается – 33 и 64% соответственно ( $p=0,2$ ; **рис. 4, А**). Также не получено статистически значимых отличий при оценке вероятности развития рецидива. На **рис. 4, Б** видно, что вероятность развития рецидива у больных из группы благоприятного прогноза после алло-ТГСК ниже: 0% в сравнении с 36%, – но это не достоверные отличия ( $p=0,3$ ). Несомненно, результаты долгосрочной выживаемости больных из этой группы прогноза могли бы быть значительно лучше, и они свидетельствуют о необходимости внесения изменений в постремиссионную терапию, особенно у больных с t(8;21).

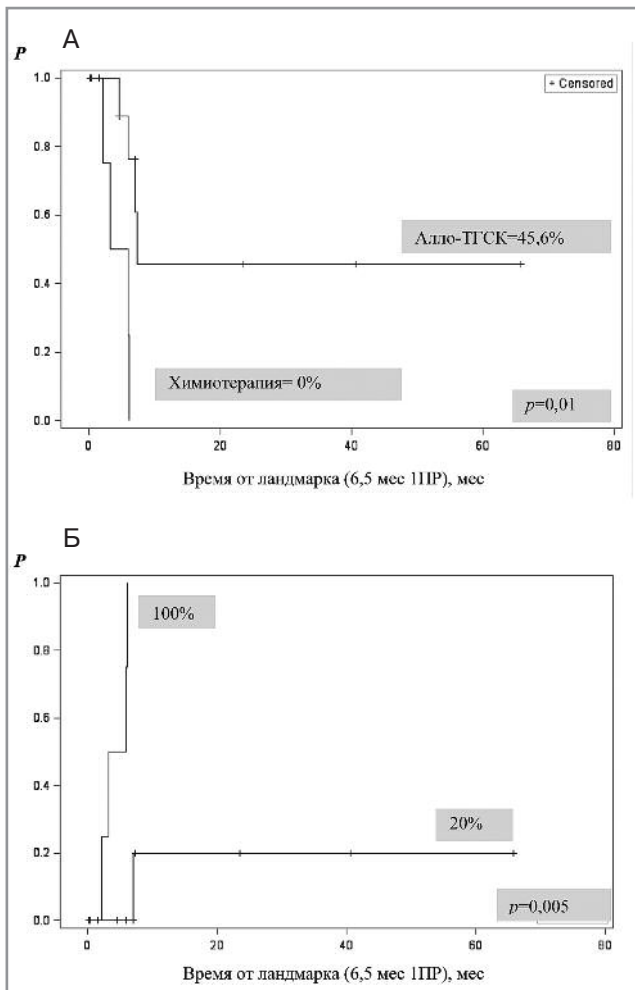
Результаты ландмарк-анализа, сравнивающие 5-летнюю вероятность развития рецидива и БРВ больных, кому выполнили или не выполнили алло-ТГСК, в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза, отражены на **рис. 5 и 6**. На представленных **рис. 5 и 6** видно, что для больных из групп промежуточного и неблагоприятного цитогенетического прогноза выполнение алло-ТГСК даже через достижении первой ПР крайне важно. Достоверно ( $p=0,03$ ) отличается вероятность развития рецидива у больных из группы проме-



**Рис. 5.** БРВ (А) и вероятность развития рецидива (Б) у больных из группы промежуточного риска в зависимости от выполнения алло-ТГСК.

жуточного прогноза, которым выполнена алло-ТГСК (26%), от тех, кому продолжена химиотерапия (66%; **см. рис. 5, А**). Вероятность БРВ у них также выше, но не достигает статистической значимости ( $p=0,08$ ; **см. рис. 5, Б**). Для больных из группы неблагоприятного прогноза алло-ТГСК является единственным методом «спасения»: БРВ на химиотерапии составляет 0%, а вероятность развития рецидива – 100%. Причем если выполняется алло-ТГСК, БРВ приближается к 50% (45,6%), а вероятность развития рецидива не отличается от таковой в других группах цитогенетического риска – 20%.

При оценке роли алло-ТГСК в период первой ПР у больных ОМЛ в зависимости от времени достижения ПР (после первого или второго курса) получены данные, совпадающие с ранее нами опубликованными результатами [5]. Так, по результатам ландмарк-анализа у больных, у кого ПР получена после первого индукционного курса, 5-летняя БРВ оказалась одинаковой, независимо от выполнения (55%) или невыполнения (50%) алло-ТГСК ( $p=0,7$ ; **рис. 7, А**). В то же время, если ПР достигнута лишь после второго курса, невыполнение алло-ТГСК ассоциировалось с крайне низкой вероятностью БРВ – 22% в течение одного года. Лишь выполнение алло-ТГСК у больных этой группы позволяло получить долгосрочные результаты, сопоставимые с таковыми у больных ПР1 – 68% (**рис. 7, Б**). Оценка вероятности развития рецидива у этих больных полностью совпадает с характеристикой БРВ.

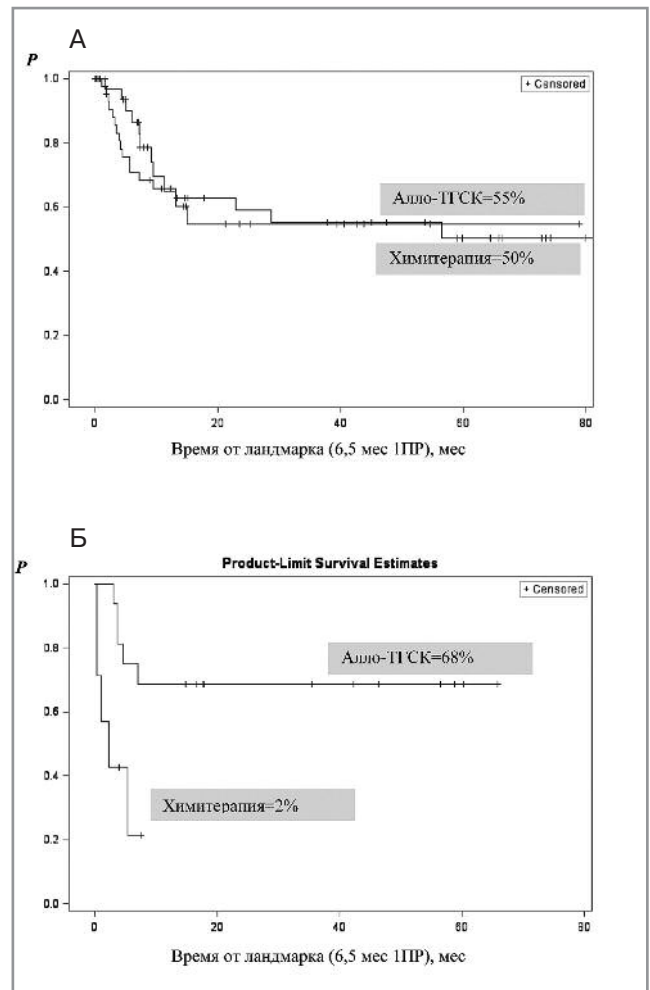


**Рис. 6.** БРВ (А) и вероятность развития рецидива (Б) у больных из группы неблагоприятного риска в зависимости от выполнения алло-ТГСК.

Для оценки корреляционной связи между выявленными нами факторами, их влияния на БРВ и вероятность развития рецидива выполнили многофакторный анализ, включивший 4 основных параметра: возраст больного, группа цитогенетического риска, достижение ПР после первого или второго курса индукции, факт выполнения алло-ТГСК. При программной терапии ОМЛ, которая выполнялась в НМИЦ МЗ РФ с 2010 по 2017 г., независимыми факторами, ассоциированными с прогнозом, стали группа цитогенетического риска, достижение ПР после первого или второго курса и выполнение алло-ТГСК. Возраст оказался незначимым параметром. В табл. 4 представлены относительные риски (НР) для каждого из значимых параметров, и они свидетельствуют о том, что на вероятность БРВ оказывают влияние два независимых фактора – группа риска по цитогенетике и факт алло-ТГСК, а на вероятность развития рецидива – три: помимо группы риска по цитогенетике и факта алло-ТГСК, достижение ПР после первого или второго курса индукции.

## Заключение

За пять лет, прошедшие с момента первой публикации о результатах лечения ОМЛ в координационном центре, несмотря на существенно большее число больных ( $n=173$ ), выводы об основных факторах, влияющих на исходы терапии у



**Рис. 7.** БРВ больных, у которых ПР получена после первого (А) или после второго индукционного курса (Б) в зависимости от выполнения алло-ТГСК.

больных ОМЛ в возрасте от 18 до 60 лет, не изменились. Имеет значение исходная группа риска, оцененная по цитогенетическому исследованию, время достижения ПР (достижение ПР после второго курса – крайне неблагоприятный фактор) и факт выполнения алло-ТГСК в период первой ПР.

Протокол терапии, основанный на 4 курсах «7+3» с последующими 6 курсами поддерживающего лечения, позволяет получать стабильные, сопоставимые со всеми исследовательскими группами и центрами, долгосрочные результаты. Малоудовлетворительной представляется эффективность лечения больных из группы благоприятного прогноза, особенно ОМЛ с  $t(8;21)$ . Такое объяснение этому, как отсутствие курсов консолидации цитарабином в высоких дозах, однако, представляется не столь очевидным, так как ни в одном из наших предшествующих исследований, включавших такие курсы, не получены более высокие показатели эффективности. Это заставляет искать новые подходы к консолидации у таких больных. Также показалось целесообразным изменить способ цитостатического воздействия у больных из группы неблагоприятного прогноза по цитогенетике – с импульсного на продленное, низкодозное. В результате проведенной экспертной работы разработан пилотный проект, основанный на дифференцированном индукционном подходе в зависимости от исходного кариотипа опухолевых клеток и обязательном мониторинге минимальной резидуальной болезни (МРБ).



Существенным недостатком выполненного в нашем центре молекулярного исследования является невозможность четко оценить прогноз у больных с нормальным кариотипом. Тем не менее известно, что группа неблагоприятного прогноза, основанная на оценке кариотипа, может пополниться только за счет больных с нормальным кариотипом и с высокой экспрессией FLT3 ITD (>0,05%) – очень небольшой когортой больных. Поэтому для выбора индукционной терапии, принципиально отличающейся от стандартного курса «7+3», представляется достаточным перед началом индукции оценить лишь цитогенетические аномалии. Для больных из группы неблагоприятного прогноза по итогам цитогенетического анализа предложен на этапе индукционного воздействия не классический курс «7+3», а программа низкодозного длительного цитостатического воздействия с гипометилирующим праймингом, ранее у таких больных не применявшаяся, но положительного зарекомендовавшая себя в терапии больных МДС [8].

Большим ОМЛ из группы благоприятного и промежуточного прогноза по цитогенетике запланировано в программу консолидации с целью потенцирования эффекта цитарабина включить флударабин (курс на основе программы «FLAG-Ida» – флударабин, цитарабин, идарубидин – FLARIDA). Эффективность программы FLAG-Ida (особенно у больных из группы благоприятного прогноза по цитогенетике)

нетике) продемонстрирована в ряде исследований, как многоцентровых (MRC-17), так и одноцентровых [9,10].

Таким образом, с января 2017 г. в НМИЦ гематологии МЗ РФ начато новое пилотное клиническое исследование по лечению больных ОМЛ (ОМЛ-17), в котором используется дифференцированный подход на этапе индукционного воздействия в зависимости от кариотипа бластных клеток, а также новая программа консолидации на основе протокола FLAG-IDA, в которой предусмотрена некоторая редукция доз препаратов по сравнению с курсом, использованным в исследовании MRC-17. После завершения этапа консолидации больных из группы благоприятного и промежуточного прогноза рандомизируют на два варианта поддерживающего лечения (6 курсов «5+5» или постоянная поддерживающая терапия 6-МР и метотрексатом), а больным из группы неблагоприятного прогноза выполняют поддерживающее лечение курсами азациитидина+цитарабина в малых дозах до трех лет ПР. Всем больным предусмотрена трансплантация аллогенного костного мозга при наличии HLA-совместимого донора (не позднее 6,5 мес от достижения ПР). Возможно, единственным исключением из показаний к алло-ТГСК в первой ПР станет отсутствие МРБ после первого курса индукции.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Büchner T, Schlenk R, Schaich M, Döhner K, Krahl R, Krauter J, Heil G, Krug U, Sauerland M, Heinecke A, Späth D, Kramer M, Scholl S, Berdel W, Hiddemann W, Hoelzer D, Hehlmann R, Hasford J, Hoffmann V, Döhner H, Ehninger G, Ganser A, Niederwieser D, Pfirrmann M. Acute Myeloid Leukemia (AML): Different Treatment Strategies Versus a Common Standard Arm – Combined Prospective Analysis by the German AML Intergroup. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(29): 3604-3610. doi:10.1200/JCO.2012.42.2907
- Betül Oran, Jeff L. Jorgensen, David Marin, Sa Wang, Sairah Ahmed, Amin M. Alousi, Borje S. Andersson, Qaiser Bashir, Roland Bassett, Genevieve Lyons, Julianne Chen, Katy Rezvani, Uday Papat, Partow Kebriaei, Keyur Patel, Gabriela Rondon, Elizabeth J. Shpall, Richard E. Champlin. Pre-Transplantation Minimal Residual Disease With Cytogenetic And Molecular Diagnostic Features Improves Risk Stratification In Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*. 2017 (Jan); 102: 110-117. doi:10.3324/haematol.2016.144253
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Обухова Т.Н., Куликов С.М. Долгосрочные результаты лечения больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-10. *Гематология и трансфузиология*. 2016; (61):60-5. [Savchenko VG., Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Sokolov AN, Klyasova GA, Kuzmina LA, Drokov MYu, Obukhova TN, Kulikov SM, and Russian Group for the study of AL. Long-term results of treatment of patients with acute myeloid leukemia according to the protocol of the Russian multicenter randomized trial of AML-10. *Hematology and transfusiology*. 2016; (61):60-5. (In Russ.)]. doi 10.18821/0234-5730-2016-61-2-60-65
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., Грицаев С.В., Семочкин С.В., Бондаренко С.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Баранова О.Ю., Лапин В.А., Константинова Т.С., Самойлова О.С., Капорская Т.С., Шагохин С.В. Клинические рекомендации российских экспертов по лечению больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет. *Терапевтический архив*. 2014; 86(7):4-13. [Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanasyev BV, Gritsaev SV, Semochkin SV, Bondarenko SN, Troitskaya VV, Sokolov AN, Kuzmina LA, Klyasova GA, Baranova OYu, Lapin VA, Konstantinova TS, Samoylova OS, Kaporskaya TS, Shatokhin SV. Clinical recommendations of Russian experts on treatment of patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years. *Therapeutic archive*. 2014; 86(7): 4-13. (In Russ.)].
- Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Парамонова Е.В., Галстян Г.М., Кессельман С.А., Дроков М.Ю., Обухова Т.Н., Куликов С.М., Савченко В.Г. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. *Терапевтический архив*. 2014; 86(7):14-23. [Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Klyasova GA, Kuzmina LA, Paramonova EV, Galstyan GM, Kesselman SA, Drokov MYu., Obukhova TN, Kulikov SM, Savchenko VG. Treatment of patients with acute myeloid leukemia according to the protocol of the Russian multicenter randomized study OML-01.10: results of the coordination center. *Therapeutic archive*. 2014; 86 (7): 14-23. (In Russ.)].
- Hagop Kantarjian. Acute myeloid leukemia—Major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol*. 2016; 91:131-145. doi: 10.1002/ajh.24246
- Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Куликов С.М., Клясова Г.А., Троицкая В.В., Кохно А.В., Анчукова Л.В., Фролова М.В., Капланов К.Д., Константинова Т.С., Капорская Т.С., Загоскина Т.П., Москов В.И., Домникова Н.П., Пристupa А.С., Гаврилова Л.В., Свиридова Е.И., Лапин В.А., Ротанова М.Н., Савченко В.Г. Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в многоцентровом клиническом исследовании ОМЛ 06.06. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 83 5(1):30-8. [Sokolov AN, Parovichnikova EN, Kulikov SM, Klyasova GA, Troitskaya VV, Kokhno AV, Anchukova LV, Frolova MV, Kaplanov KD, Konstantinova TS, Kaporskaya TS, Zagoskina TP, Moscow VI, Domnikova NP, Attack AS, Gavrilova LV, Sviridova YeI, Lapin VA, Rotanova MN, Savchenko VG. Long-term results of adults acute myeloid leukemia treatment in multicenter clinical trial AML 06.06. *Clinical oncology. Fundamental research and clinical practice*. 2012; 83 5(1): 30-8. (In Russ.)].
- Ye XN, Zhou XP, Wei JY, Xu GX, Li Y, Mao LP, Huang J, Ren YL, Mei C, Wang JH, Lou YJ, Ma LY, Yu WJ, Ye L, Xie LL, Luo YW, Hu C, Niu LM, Dou MH, Jin J, Tong HY. Epigenetic priming with decitabine followed by low-dose idarubicin/cytarabine has an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(6):1311-8. doi: 10.3109/10428194.2015.1091931
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, Gibson BE, Wheatley K, Milligan D. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013 (Sep 20); 31(27):3360-8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.4874
- Li R, Hu X, Wang L, Cheng H, Lv S, Zhang W, Wang J, Yang J, Song X. Fludarabine and cytarabine versus high-dose cytarabine in consolidation treatment of t(8; 21) acute myeloid leukemia: A prospective, randomized study. *Am J Hematol*. 2017 (Jan); 92(1):12-17. doi: 10.1002/ajh.24569

Поступила 19.03.2018