

Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия

Е.Н. Паровичникова✉, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, М.Ю. Дроков, Л.А. Кузьмина, А.Н. Соколов, А.В. Кохно, З.Т. Фидарова, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, А.И. Кашлакова, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, Е.П. Сысоева, В.Н. Двирнык, Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков, Ю.В. Сидорова, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева, В.Г. Савченко

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

Аннотация

Цель. Проанализировать результаты терапии больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) по протоколам ОМЛ-17 и модифицированному ОМЛ-17 (мОМЛ-17) в рамках двух последовательных пилотных исследований с целью разработки оптимальной химиотерапевтической стратегии в лечении больных ОМЛ в возрасте до 60 лет.

Материалы и методы. В исследование включены 89 больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет, получавших терапию согласно протоколам ОМЛ-17 и мОМЛ-17. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования осуществляли всем больным. Оценивали наличие мутаций в генах *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* методом фрагментного анализа. У 35 больных выполнили исследование на *mutTP53*, *mutRUNX1* методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing – NGS). Минимальную остаточную популяцию опухолевых клеток оценивали методом многоцветной проточной цитометрии. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.3.

Результаты. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 89,7% больных, пролеченных по интенсивным программам, и у 52,4% больных, получивших низкодозное воздействие. Рефрактерными к терапии оказались 8,8% больных, пролеченных интенсивно, и 38% – не ответили на низкодозное воздействие. Показатель ранней летальности составил 3%. Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость всех больных, включенных в 2 последовательных исследования, составили 60 и 67% соответственно. Значимым стал показатель минимальной остаточной болезни (МОБ) после 1-го курса индукционной терапии. Трехлетняя безрецидивная выживаемость тех больных, у кого ПР достигнута после 1-го индукционного курса и МОБ не выявлена (получен МОБ-негативный статус), составила 90% в сравнении с 43% у тех, у кого при достижении ПР после 1-го курса определялся МОБ-позитивный статус ($p=0,00001$).

Заключение. Ключевой фактор, существенно влияющий на долгосрочные результаты терапии, – это показатель МОБ после 1-го курса индукции.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, минимальная остаточная болезнь, группа риска, трансплантация аллогенных стволовых клеток

Для цитирования: Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Соколов А.Н., Кохно А.В., Фидарова З.Т., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Кашлакова А.И., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Сысоева Е.П., Двирнык В.Н., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Сидорова Ю.В., Куликов С.М., Чабаева Ю.А., Савченко В.Г. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 753–762. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946

Информация об авторах / Information about the authors

✉Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. Тел.: +7(495)612-43-13; e-mail: elenap@blood.ru; ORCID: 0000-0001-6177-3566

Лукьянова Ирина Анатольевна – врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром. ORCID: 0000-0002-8337-2242

Троицкая Вера Витальевна – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по лечебной работе, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Дроков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, рук. сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, врач-гематолог. ORCID: 0000-0001-9431-8316

Кузьмина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ТКМ. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Соколов Андрей Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0003-1494-7978

Кохно Алина Владимировна – канд. мед. наук, нач. клинично-диагностического отд. ORCID: 0000-0003-0261-5941

Фидарова Залина Таймуразовна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром. ORCID: 0000-0003-0934-6094

✉Elena N. Parovichnikova. E-mail: elenap@blood.ru; ORCID: 0000-0001-6177-3566

Irina A. Lukianova. ORCID: 0000-0002-8337-2242

Vera V. Troitskaya. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Mikhail Yu. Drovok. ORCID: 0000-0001-9431-8316

Larisa A. Kuzmina. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Andrei N. Sokolov. ORCID: 0000-0003-1494-7978

Alina V. Kokhno. ORCID: 0000-0003-0261-5941

Zalina T. Fidarova. ORCID: 0000-0003-0934-6094

Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects

Elena N. Parovichnikova✉, Irina A. Lukianova, Vera V. Troitskaya, Mikhail Yu. Drovkov, Larisa A. Kuzmina, Andrei N. Sokolov, Alina V. Kokhno, Zalina T. Fidarova, Irina V. Galtseva, Yuliya O. Davydova, Anastasiia I. Kashlakova, Elena O. Gribanova, Evgenii E. Zvonkov, Elena P. Sysoeva, Valentina N. Dvirnyk, Tatiana N. Obukhova, Andrei B. Sudarikov, Yuliya V. Sidorova, Sergei M. Kulikov, Yuliia A. Chabaeva, Valerii G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the results of treatment in patients with acute myeloid leukemia (AML) within protocols AML-17 and modified AML-17 (mOML-17) as part of two consecutive pilot studies in order to develop the best treatment strategy for AML patients aged below 60 years.

Materials and methods. The study included 89 AML patients who were aged below 60 years and received treatment within the AML-17 and mOML-17 protocols. Cytogenetic and molecular genetic studies were performed in all patients. The presence of mutations in the *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* genes was assessed by fragment analysis. 35 patients underwent a study for *mutTP53*, *mutRUNX1* using next generation sequencing (NGS). The minimum residual population of tumor cells was evaluated by multicolor flow cytometry. Statistical analysis was performed using the procedures of the SAS 9.3 package.

Results. Complete remission (CR) was achieved in 89.7% of patients treated with intensive chemotherapy (CT) courses and in 52.4% of patients treated with low-dose CT courses. 8.8% of intensively treated patients were refractory to therapy, and 38% did not respond to low-dose exposure. The early mortality rate was 3%. The overall survival and disease-free 3-year survival for patients included in 2 consecutive studies was 60% and 67%, respectively. The level of minimal residual disease (MRD) after the first course of induction CT was an important prognostic indicator. The three-year relapse-free survival for patients in whom CR was achieved after the first course of induction CT and in whom MRD was not detected (MRD-negative status was obtained) was 90% compared to 43% for patients who were MRD positive after the first course of induction CT ($p=0.00001$).

Conclusion. The key factor that significantly affects the long-term results of therapy is the rate of MRD after the first course of induction CT.

Keywords: acute myeloid leukemia, minimal residual disease, risk group, transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells

For citation: Parovichnikova EN, Lukianova IA, Troitskaia VV, Drovkov MYu, Kuzmina LA, Sokolov AN, Kokhno AV, Fidarova ZT, Galtseva IV, Davydova YuO, Kashlakova AI, Gribanova EO, Zvonkov EE, Sysoeva EP, Dvirnyk VN, Obukhova TN, Sudarikov AB, Sidorova YuV, Kulikov SM, Chabaeva YA, Savchenko VG. Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (7): 753–762. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. научно-клинической лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Давыдова Юлия Олеговна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики научно-клинической лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0001-5932-0285

Yuliya O. Davydova. ORCID: 0000-0001-5932-0285

Кашлакова Анастасия Игоревна – врач-стажер отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0002-3548-8929

Anastasiia I. Kashlakova. ORCID: 0000-0002-3548-8929

Грибанова Елена Олеговна – канд. мед. наук, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0002-4155-7820

Elena O. Gribanova. ORCID: 0000-0002-4155-7820

Звонков Евгений Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0002-9669-8482

Evgenii E. Zvonkov. ORCID: 0000-0002-9669-8482

Сысоева Елена Павловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний. ORCID: 0000-0002-5056-9540

Elena P. Sysoeva. ORCID: 0000-0002-5056-9540

Двирнык Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Обухова Татьяна Никифоровна – канд. мед. наук, зав. лаб. кариологии. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Tatiana N. Obukhova. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Судариков Андрей Борисович – д-р биол. наук, зав. научно-клинической лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Andrei B. Sudarikov. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Сидорова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0003-1936-0084

Yuliya V. Sidorova. ORCID: 0000-0003-1936-0084

Куликов Сергей Михайлович – канд. техн. наук, зав. информационно-аналитическим отд. ORCID: 0000-0002-6288-7570

Sergei M. Kulikov. ORCID: 0000-0002-6288-7570

Чабаева Юлия Александровна – канд. техн. наук, зам. зав. информационно-аналитическим отд. ORCID: 0000-0001-8044-598X

Yuliia A. Chabaeva. ORCID: 0000-0001-8044-598X

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Введение

Современное лечение острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у больных в возрасте от 18 до 60 лет в значительной мере унифицировано. Так, в Европейских клинических рекомендациях 2017 г. (Европейская сеть по изучению лейкозов, European LeukemiaNet – ELN, 2017) на этапе индукции всем больным моложе 60 лет предлагают выполнение программы «7+3». Американские эксперты в последней версии рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2021) рассматривают более дифференцированный подход, основанный на результатах исходных молекулярно-генетических исследований и на итогах рандомизированных исследований [1, 2].

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) рассматривается как этап программного лечения фактически у всех больных ОМЛ, за исключением больных из группы благоприятного прогноза с быстрым клиренсом опухолевого клона [1, 2]. Все принципы стратификации больных основаны на исходных молекулярно-генетических характеристиках лейкоемического клона. И фактически нет информации о том, какова эффективность и есть ли необходимость вообще выполнять аллоТГСК у больных, у которых быстро получена полная ремиссия (ПР) и отсутствует минимальная остаточная популяция опухолевых клеток. Еще в 2012 г. группа экспертов из ELN пришла к консенсусу в том, что рекомендовать аллоТГСК больным ОМЛ в первой ПР (1ПР) следует, если предполагается увеличить вероятность общей выживаемости (ОВ) у них на 10% и более [3].

Цель исследования – анализ результатов терапии больных ОМЛ по протоколам ОМЛ-17 и модифицированного ОМЛ-17 (МОМЛ-17) в рамках двух последовательных пилотных исследований с целью разработки оптимальной химиотерапевтической стратегии в лечении больных ОМЛ в возрасте до 60 лет.

Материалы и методы

С января 2017 г., когда инициировано исследование ОМЛ-17, по март 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» включены 89 больных, из них в ОМЛ-17 – 50 больных, в МОМЛ-17 – 39 больных. Медиана возраста всех больных составила 38 лет (17–59), мужчин – 36, женщин – 53.

Цитогенетическое, включая исследование FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), молекулярно-генетическое исследования осуществляли всем больным. Методом фрагментного анализа оценивали наличие мутаций в генах: *fms*-подобная тирозинкиназа 3 (*FLT3*), нуклеофосмин 1 (*RUNX1*), гене, кодирующем транскрипционный фактор D (ССААЕ/enhancer-binding protein α – *CEBPA*). У 35 больных выполнили исследование на *mutTP53* (ген-онкосупрессор P53), ген, *runt*-подобный транскрипционный фактор 1 (*runt-related transcription factor 1* – *mutRUNX1*) методом секвенирования нового поколения (*next generation sequencing* – NGS), и эту информацию учитывали при формировании групп риска в соответствии с классификацией ELN-2017 [1].

Протокол ОМЛ-17 предусматривал больным ОМЛ из группы благоприятного и промежуточного прогноза по цитогенетике в качестве 1-го индукционного курса классическую программу «7+3»: даунорубин 60 мг/м² 1 раз в день 1–3-й дни и цитарабин 200 мг/м² в день в виде непрерывной инфузии 1–7-й дни. Второй курс индукции FLARIDA, составленный на основе программы FLA-G-Ida, состоял из цитарабина в средних дозах (1,5 г/м²) через 2 ч после

введения флударабина (25 мг/м² в 1–5-й дни) и идарубицина (8 мг/м², 1, 3-й дни). Этот курс повторяли и в качестве консолидации. Для больных из группы неблагоприятного прогноза по итогам цитогенетического анализа (аномалии, ассоциированные с миелодиспластическим синдромом – МДС) предложен на этапе индукционного воздействия не классический курс «7+3», а программа низкодозного длительного цитостатического воздействия с гипометилирующим праймингом (AZA/DAC-Ida-ARA-C – азацитидин/децитабин + идарубицин + цитарабин), ранее у таких больных не применявшаяся, но положительно зарекомендовавшая себя в терапии больных ОМЛ, развившихся из МДС [4].

С января 2019 г. этот проект ОМЛ-17 модифицирован (МОМЛ-17): в качестве 2 индукционных курсов у больных из группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по классификации ELN-2017 (за исключением больных ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазией, – ОМЛ/исМДС стали применять 2 курса «7+3», а в качестве консолидации – 2 курса FLA-G. Больным же с аномалиями, ассоциированными с МДС, как и в исходном проекте, использовали программу AZA/DAC-Ida-ARA-C. При отнесении больных в категорию ОМЛ/исМДС и, соответственно, лечению их по программе AZA/DAC-Ida-ARA-C нами сделаны некоторые исключения: включены больные с *inv3/t(3;3)(q21;q26.2)* и *t(6;9)*, которых по классификации Всемирной организации здравоохранения не относят к ОМЛ/исМДС [5].

Клинико-лабораторные характеристики больных на момент диагностики ОМЛ в двух исследованиях с отдельным представлением данных о больных из группы ОМЛ/исМДС, пролеченных по протоколу AZA-Ida-ARA-C, представлены в табл. 1.

Больные в ПР из группы благоприятного и промежуточного прогноза после завершения курсов индукции/консолидации рандомизированы на два варианта поддерживающей терапии: 6 курсов «5+5» или постоянная 2-летняя поддерживающая терапия 6-меркаптопурином и метотрексатом. Всем больным из групп промежуточного и неблагоприятного прогноза в период 1ПР предусматривали выполнение аллоТГСК как запланированного этапа программной терапии. Больным из группы благоприятного прогноза аллоТГСК выполняли при персистенции минимальной остаточной болезни (МОБ) после 4 курсов индукции/консолидации при наличии гиперлейкоцитоза в дебюте заболевания. Всем больным выполняли детекцию МОБ методом проточной цитометрии после 1, 2-го индукционных курсов, перед и после аллоТГСК.

В общей сложности из 89 больных, включенных в 2 последовательных исследования, у 21 применен протокол низкодозного воздействия. Однако необходимо отметить, что у 7 (33%) из них 1-м курсом стал «7+3», поскольку информация о неблагоприятных изменениях кариотипа поступила позже. Потом эти больные переведены на AZA-Ida-ARA-C. Все они анализируются в одной группе ОМЛ/исМДС. Но нами представлена информация по эффективности терапии в зависимости от того, какой курс стал 1-м – «7+3» или AZA-Ida-ARA-C.

У 68 больных без неблагоприятных аномалий 1-м курсом стал «7+3». Отклонения от протокола зафиксированы у 2 из 38 больных в исследовании ОМЛ-17 и у 2 из 30 в МОМЛ-17 (переход на цитарабин в малых дозах вследствие развития тяжелых осложнений после стандартных курсов «7+3»). Также по программе раннего доступа 1 больному на протоколе AZA-Ida-ARA-C и 4 больным на МОМЛ-17 на этапе консолидации ремиссии был назначен мидостаурин после выявления у них мутаций в гене *FLT3*.

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики больных
Table 1. Patient clinical and laboratory characteristics

	ОМЛ-17 (FLARIDA; n=38)	мОМЛ-17 (FLA-G; n=30)	Низкодозная программа (n=21)	Все больные (n=89)
Медиана возраста, лет (разброс)	35,5 (17–58)	37 (19–57)	41 (18–59)	38 (17–59)
М/Ж, абс (%)	15/23 (39/61)	12/18 (40/60)	9/12 (42,2/57,8)	36/53 (40,4/59,6)
Медиана лейкоцитов, ×10 ⁹ /л (разброс)	43,5 (0,5–360)	30 (1,1–174)	8,3 (0,8–144)	22 (0,5–360)
Доля больных с лейкоцитами >100×10 ⁹ /л	7/38 (18,4%)	9/30 (30%)	1/21 (4,8%)	17/89 (19,1%)
Медиана ЛДГ, ЕД/л (разброс)	1044 (205–8566)	1045 (250–21224)	818 (255–5233)	964 (205–21224)
Вовлечение ЦНС, абс. (%)	3/37 (8,1)	6/30 (20)	5/19 (26,3)	14/86 (16,3)
Благоприятная, абс. (%)	14	18		32 (36)
t(8;21)	3	4		7
inv16	3	3		6
biCEBPa	0	1		1
mutNPM1	7	6		13
mutNPM1+FLT3-ITD ^{low}	1	4		5
Промежуточная, абс. (%)	16	8	2*	26 (29)
НК без каких-либо из трех мутаций	6	5	1	12
НК wtNPM1+FLT3 ^{low}	1	2		3
НК mutNPM1+FLT3 ^{high}	2			2
НК CEBPa	1	1		2
+8	3			3
t(9;11)	1			1
другое	2		1	3
Группа риска по ELN-2017				
Неблагоприятная, абс. (%)	8	4	19	31 (35)
-7/7q-			10 (2 в составе КК)	10
Inv3, t(3;3). EVI1			3 (2 в составе МК)	3
-5/5q-*			4 (3 в составе КК)	4
Моносомный кариотип			4 (1 в составе КК)	4
Комплексный кариотип			8	8
Другой неблагоприятный:				
KMT2A	2	1	3 (в составе КК)	6
mutTP53,	1		1	2
mutRUNX1,	3 (1 с FLT3 ITD)			3
t(6;9)			1	1
НК+FLT3-ITD ^{high**}	3	3		6

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; EVI1 (Ecotropic Virus Integration Site 1 Protein Homolog) – принимает участие в регуляции транскрипции, гемопоэзе, апоптозе, дифференцировке клеток; KMT2A – лизин метилтрансфераза 2A – ген, принимает участие в экспрессии генов на ранних этапах гемопоэза (ранее MLL); FLT3 ITD – мутация в гене FLT3 по типу внутренней тандемной дупликации; *вошли в группу ОМЛ/исМДС, пролеченных по «низкодозному» протоколу, так как имели полугодовой анамнез миелодисплазии; **НК+FLT3-ITD – НК и обнаружение FLT3-ITD с аллельным отношением более 0,5.

Таблица 2. Результаты индукционной терапии в зависимости от варианта протокола
Table 2. Results of induction therapy depending on the protocol option

	Все больные (2017–2020; n=89)	Интенсивные программы		Низкодозная программа (n=21)	
		ОМЛ-17 (FLARIDA; 2017–2018; n=38)	МОМЛ-17 (FLA-G; 2019–2020; n=30)	«7+3» AZA-Ida-ARA-C (n=7)	AZA-Ida-ARA-C (n=14)
ПР, абс. (%)	72 (81)	33 (86,8)	28 (93,3)	4 (57)	7 (50)
Рефрактерность, абс. (%)	14 (16)	4 (10,5)	2 (6,7)	2 (29)	6 (43)
Ранняя летальность, абс. (%)	3 (3)	1 (2,7)	0	1 (14)	1 (7)

Таблица 3. Достижение МОБ-негативного статуса у больных на разных протоколах после 1 или 2-го курса индукции

Table 3. Achievement of MRD-negative in patients on different protocols after the 1st or 2nd course of induction

	Все больные (2017–2020; n=89)	ОМЛ-17 (FLARIDA; 2017–2018; n=38)	МОМЛ-17 (FLA-G; 2019–2020; n=30)	Низкодозная программа	
				«7+3» AZA-Ida-ARA-C (n=7)	AZA-Ida-ARA-C (n=14)
ПР, абс. (%)	72 (81)	33 (86,8)	28 (93,3)	4 (57)	7 (50)
ПР1, абс. (%)	66 (74)	29 (76,3)	26 (86,7)	4 (57)	7 (50)
МОБ-1, абс. (%)	41/65* (63)	15/28* (53,6)	21/26 (80,8)	3/4 (75)	2/7 (28,6)
МОБ-2, абс. (%)	50/65* (76,9)	22/32* (68,8)	20/23* (87)	4/4 (100 %)	4/6 (67)

Примечание. ПР1 – ПР после 1-го курса, МОБ-1 – МОБ-негативный статус после 1-го курса, МОБ-2 – МОБ-негативный статус после 2 курсов; *у нескольких больных в ПР исследование МОБ не выполнено.

Таблица 4. Постремиссионные события в зависимости от протокола
Table 4. Post-remission events depending on the protocol

	Больные в ИПР				
	Все (n=72)	ОМЛ-17 (FLARIDA; n=33)	МОМЛ-17 (FLA-G; n=28)	Низкодозная программа (n=11)	
				«7+3» AZA-Ida-ARA-C (n=4)	AZA-Ida-ARA-C (n=7)
Смерть в ИПР, абс. (%)	3 (4,2)	–	2 (7,1)	–	1 (9)
Рецидивы, абс. (%)	16 (22)	12 (33,4)	2 (7,1)	–	2 (18)
АллоТГСК в ПР1, абс. (%)	29 (40,3)	14 (42,4)	10 (35,7)	–	7 (63,6)
Медиана времени до аллоТГСК, мес	5,0	5,3	3,8	–	3,8
АллоТГСК во 2-й ПР после развития рецидива	2	2	–	–	–

МОБ в лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга оценивали методом многоцветной проточной цитометрии. С 2017 по 2019 г. анализ проведен с помощью 6-цветного цитометра BD FACSCanto II (BD Biosciences, США), а с 2019 г. – 13-цветного цитометра CytoFLEX (Beckman Coulter, КНР).

Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.3.

Весь анализ выполнен по принципу «намерение лечить». Анализ осуществлен по состоянию данных исследования на момент 16.06.2020.

Результаты

Показатели эффективности индукционной терапии в каждом из протоколов представлены в **табл. 2**.

МОБ-статус оценивали у больных после каждого индукционного курса на момент восстановления показателей периферической крови. После 1-го курса МОБ-статус оценен

фактически у всех больных, у кого получена ПР после 1-го курса: у 65 (98,5%) из 66. После 2-го – у 65 (90,3%) из 72. Результаты по достижению МОБ-негативности представлены в **табл. 3**.

Информация о летальности в период ПР, числе рецидивов, доле аллоТГСК и медиане их выполнения отражены в **табл. 4**. Также внесены сведения о выполненных аллоТГСК у больных с рецидивами после достижения 2-й ПР.

Поскольку не обнаружено существенных отличий в эффективности индукционной терапии по программе ОМЛ-17 (FLARIDA) и МОМЛ-17 (FLA-G), больных из этих двух групп объединили для дальнейшего анализа в одну. Больных ОМЛ/исМДС всегда анализировали отдельно. Таким образом, оценка эффективности индукционного этапа по интенсивным программам с оценкой МОБ-статуса, постремиссионных событий в зависимости от группы риска по ELN-17 выполнена у 68 больных. Результаты представлены в **табл. 5**.

Трехлетняя ОБ и безрецидивная выживаемость (БРВ) всех больных, включенных в два последовательных иссле-

Таблица 5. Эффективность индукционной терапии и постремиссионные события у больных в зависимости от группы риска ELN-17 при применении интенсивных программ ОМЛ-17 (FLARIDA) и мОМЛ-17 (FLA-G)
Table 5. The effectiveness of induction therapy and post-remission events in patients depending on the risk group ELN-17 when using intensive programs acute myeloid leukemia (AML)-17 (FLARIDA) and modified acute myeloid leukemia – mAML-17 (FLA-G)

Показатели эффективности	Все больные, пролеченные по интенсивным программам (n=68)	Группа благоприятного риска (n=32)	Группа промежуточного риска (n=24)	Группа неблагоприятного риска (за исключением больных ОМЛ/исМДС; n=12)
ПР, абс. (%)	61 (89,7)	32 (100)	21 (87,5)	8 (66,7)
ПР1, абс. (%)	55 (81)	30 (93,8)	17 (70,8)	8 (66,7)
МОБ-1, абс. (%)	36/54* (66,7)	23/29 (79,3)	9/17 (52,9)	4 (50)
МОБ-2, абс. (%)	42/55* (76,4)	23/26 (88,5)	15/21 (71,4)	4 (50)
Ранняя летальность, абс. (%)	1 (1,5)	0	0	1 (8,3)
Смерть в 1ПР, абс. (%)	2 (3,3)	1 (3,1)	1 (4,8)	0
Рецидивы, абс. (%)	14 (22,9)	4 (12,5)	7(33,3)	3 (37,5)
АллоТГСК в ПР1, абс. (%)	24 (39,3)	9 (28,1)	11 (52,4)	4 (50)
Медиана времени до аллоТГСК, мес	5,0	5,5	4,6	5,4

дования, составила 60 и 67% соответственно. При сопоставлении результатов ОВ по программам интенсивной части протоколов ОМЛ-17 и мОМЛ-17 (для больных благоприятной, промежуточной и неблагоприятной без МДС-ассоциированных изменений кариотипа группы) и по программе низкодозного воздействия (для больных с неблагоприятными МДС-ассоциированными цитогенетическими аномалиями) обнаружены значимо более плохие результаты у больных из группы ОМЛ/исМДС, хотя эффективность интенсивных протоколов сопоставимая (рис. 1, а). При этом отмечено, что БРВ больных существенно не отличается во всех подгруппах (рис. 1, б). То есть если у больных с МДС-ассоциированными изменениями достигается ПР, то безрецидивное течение заболевания у них при выполнении аллоТГСК на тех сроках наблюдения, которые представлены в исследовании, соответствует показателям в других подгруппах.

При анализе ОВ и БРВ больных, включенных в интенсивную часть протоколов, получены отличия в показателях ОВ в зависимости от группы риска по ELN-17 (рис. 2).

Анализ по оценке значимости достижения МОБ-негативного статуса выполнен только для больных, пролеченных по интенсивным протоколам, так как именно у этих больных необходимо сразу после 1-го курса определиться, выполнять или нет в 1ПР аллоТГСК. Больные ОМЛ/исМДС всегда однозначно являются кандидатами на трансплантацию. Принимали во внимание только МОБ-негативный статус после 1-го курса индукции и только у тех больных, у кого она получена после 1-го курса, поскольку достижение ПР после 2-го курса индукции само по себе является неблагоприятным фактором, определяющим необходимость выполнения аллоТГСК (рис. 3).

Чтобы оценить роль аллоТГСК в целом по всей когорте больных, включенных в интенсивную часть исследования, проведен ландмарк-анализ. За точку ландмарка принята медиана времени от достижения ПР до выполнения аллоТГСК (5 мес). Сопоставлены БРВ и вероятность развития рецидива (ВРР) у больных, кому выполнили аллоТГСК в 1ПР и кому проводили только химиотерапию. Результаты проведенного анализа представлены на рис. 4.

Трехлетняя БРВ больных, проживших в ПР 5 мес и которым не выполнили аллоТГСК, составила 75% в срав-

нении с 55% – кому аллоТГСК проведена в 1ПР ($p>0,05$). ВРР также не отличается и составляет 18% на сроках наблюдения 36 мес.

На основе регрессионной модели Кокса исследованы взаимодействия ключевых факторов и их влияние на БРВ: интегрированного клинического показателя (группы риска ELN-17), времени достижения МОБ отрицательности (после 1-го курса) и их сочетаний (рис. 5).

Задача анализа – оценить вклады МОБ-статуса и индекса ELN-17 в общую прогностическую модель результатов терапии. Доли выполненных аллоТГСК у больных с МОБ-позитивным и МОБ-негативным статусом отличались незначительно: 50 и 36,1% ($p=0,2$), поэтому мы полагаем, что факт выполнения аллоТГСК не влияет существенно на характер взаимодействия этих факторов. На графике отчетливо видно, что достижение МОБ-негативности фактически нивелирует значение фактора по риску ELN-17 на момент начала терапии.

Общий мультивариантный анализ с включением многих факторов выполнен только для больных из интенсивной части протоколов ОМЛ-17/мОМЛ-17. Для ОВ в анализ включены 8 факторов: пол, возраст старше 40 лет, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) более 800 МЕ/мл, гиперлейкоцитоз более 100 тыс., нейролейкемия, группа риска по ELN-17, группа цитогенетического риска, мутация в гене *FLT3* с аллельным отношением более 0,5. Для БРВ – те же 8 факторов, а также добавлен МОБ-статус после 1-го курса индукции.

В результате пошагового отбора выделен один фактор, наиболее значимо связанный с ОВ и БРВ, это – МОБ-негативный статус после 1-го курса. Если у больного достигается МОБ-негативный статус, то у него в 11–12 раз выше, чем при МОБ-позитивном статусе, вероятность 3-летней ОВ и БРВ: отношение рисков 0,085, $p=0,0192$ и отношение рисков 0,088, $p=0,0016$ соответственно.

Обсуждение

В классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей миелоидной природы выделены ОМЛ/исМДС. У больных этой группы долгосрочный прогноз заболевания крайне неблагоприятный, особенно это касается

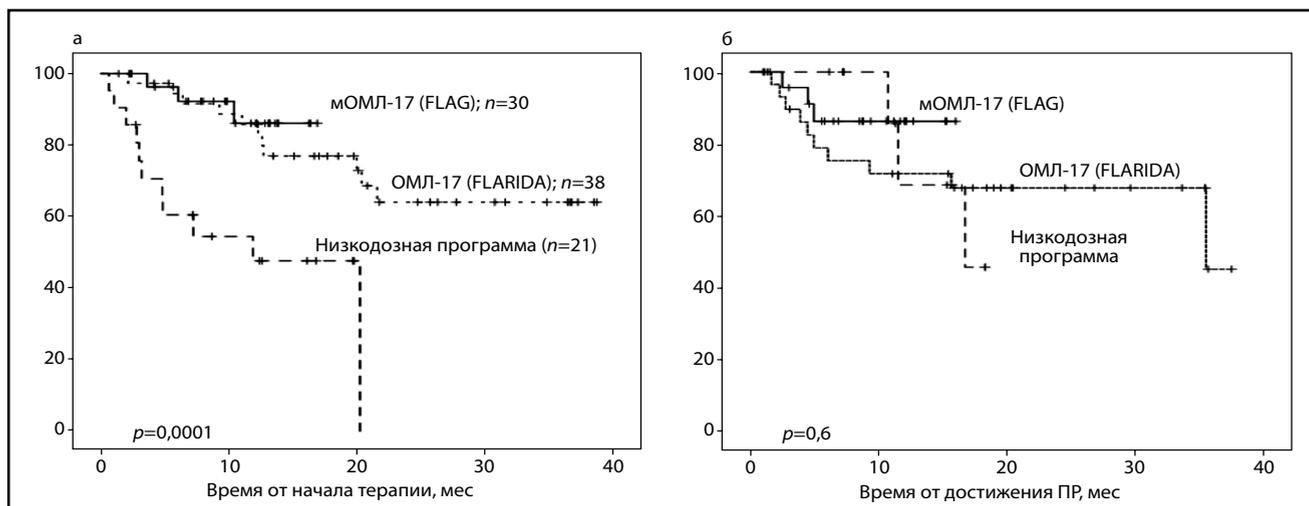


Рис. 1. ОВ (а) и БРВ (б) в зависимости от выполненной программы химиотерапии.
Fig. 1. Overall survival – OS (a) and relapse-free survival – RFS (b) depending on the chemotherapy program performed.

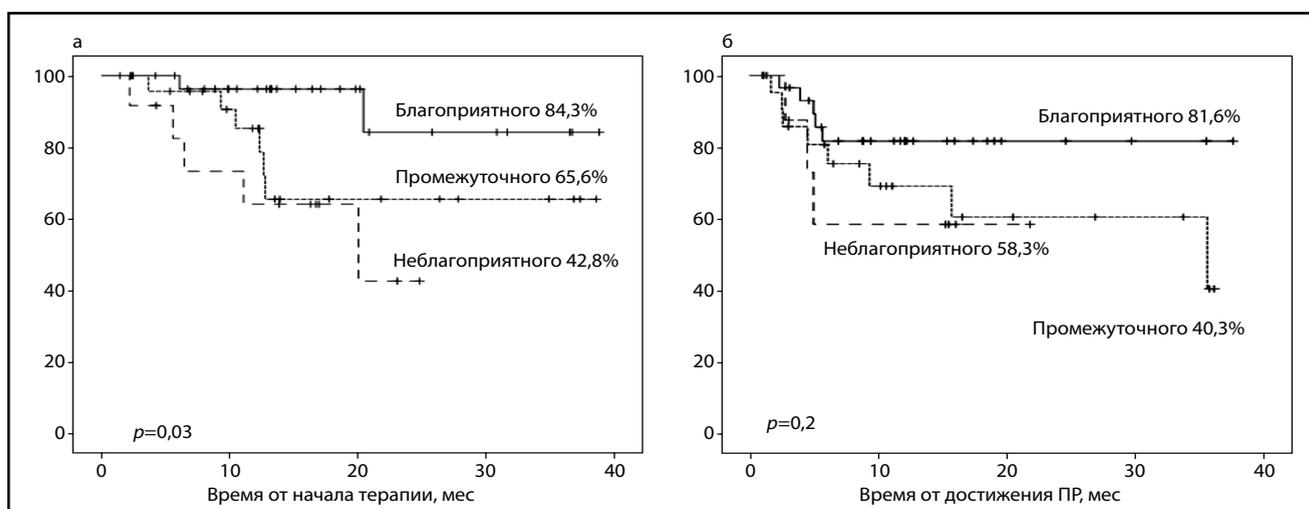


Рис. 2. ОВ (а) и БРВ (б) больных ОМЛ на протоколах ОМЛ-17 (FLARIDA) и мОМЛ-17 (FLA-G) в зависимости от группы риска.
Fig. 2. OS (a) and RFS (b) of AML patients on the AML-17 (FLARIDA) and mAML-17 (FLA-G) protocols, depending on the risk group.

больных с комплексным и моносомным кариотипом [6–8]. Остается противоречивой трактовка диагноза у больных с *inv3/t(3;3)(q21;q26.2)*. Нами принято решение о лечении их по программе низкодозного продолженного воздействия AZA/DAC-Ida-ARA-C, поскольку долгосрочные результаты лечения по стандартным программам крайне неудовлетворительны (ОВ менее 5% в течение 5 лет) [9].

Проводимое в ФГБУ «НМИЦ гематологии» исследование по лечению *de novo* ОМЛ подразумевало у больных ОМЛ/исМДС иной, отличный от стандартного курса «7+3» индукционный подход. Решение об изменении программы индукции у этих больных принято на основании ранее полученных данных: достижение ПР лишь у 60% больных, рефрактерность после 2 курсов «7+3» у 36%, значимо худшие показатели БРВ и ВРР [10]. Другой вариант терапии у больных ОМЛ/исМДС рассматривается и в рекомендациях NCCN-2.2020. Следует подчеркнуть, что для больных ОМЛ/исМДС в возрасте старше 60 лет, которые могут быть пролечены интенсивно, эксперты NCCN-2.2020 в качестве терапии выбора рекомендуют ингибитор *bcl-2* в сочетании

с гипометилирующими препаратами [2]. Также показано, что увеличение интенсивности индукционных курсов за счет применения цитарабина или даунорубина в высоких дозах или использование альтернативных антрациклинов (идарубин, митоксантрон) не приводило к улучшению показателей ОВ и БРВ [11, 12]. Лишь длительная неинтенсивная поддерживающая терапия достоверно увеличивала вероятность безрецидивного течения заболевания у больных ОМЛ с неблагоприятным кариотипом: с 12 до 23% [13].

По результатам нашего пилотного проекта применение низкодозного продолженного воздействия не привело к ухудшению результатов. Необходимо отметить значимо меньшую по сравнению с «7+3» токсичность проводимого курса. Больным этой группы в 1/2 случаев удалось выполнить аллотГСК с медианой времени от достижения ПР до трансплантации в 3,2 мес. И БРВ этих больных (43%) незначительно отличается от показателей больных, пролеченных интенсивно. Самая главная проблема – недостижение ПР при использовании известных подходов: до момента возможного выполнения аллотГСК большая часть этих больных с реф-

рактерным течением ОМЛ просто не доживают. И именно для этой группы крайне важным представляется поиск новых способов индукционного воздействия или применение аллоТГСК в качестве 2-го курса индукции независимо от факта достижения ПР. Такой подход представлен немецкой исследовательской группой AML-CG и состоял в том, что в течение 1-го индукционного курса осуществляли поиск потенциального донора и выполняли аллоТГСК с медианой от момента начала лечения в 93 дня [14]. ОВ и БРВ больных ОМЛ с комплексным кариотипом составили 60% в течение 5 лет. Это очень оптимистичные результаты. Следует отметить, что в большинстве публикаций от трансплантационных центров указывается, что при неблагоприятном кариотипе, особенно моносомном и комплексном, даже после выполнения аллоТГСК отмечаются крайне невысокие показатели БРВ (18–20%), в основном за счет развития рецидивов [7, 15]. Эти данные свидетельствуют о необходимости использовать посттрансплантационное воздействие с помощью либо ингибиторов тирозинкиназ, либо гипометилирующих агентов в сочетании с трансфузиями лимфоцитов донора, либо ингибиторов bcl-2. Перспективным на этапе индукции у больных ОМЛ с неблагоприятным кариотипом представляется комбинированный подход: одномоментное использование гипометилирующих агентов и венетоклакса у этих больных. В работе исследователей из MD Anderson Cancer Center указывается, что у больных ОМЛ в возрасте старше 60 лет общая частота достижения ПР и ПР с неполным восстановлением составляет 67%, при этом она одинакова у больных *de novo* ОМЛ и ОМЛ, возникшим вследствие предшествующей химиорадиотерапии. У больных с неблагоприятным кариотипом ПР достигается в 60% случаев с медианой ее продолжительности 6,7 мес [16]. Мы полагаем, что гипометилирующие препараты в сочетании с венетоклаксом должны стать терапией 1-й линии у больных ОМЛ с моносомным и комплексным кариотипом, и в новом многоцентровом исследовании ОМЛ-21 курс «азацитидин + венетоклак» запланирован в качестве терапии 1-й линии для больных ОМЛ/исМДС.

Для больных ОМЛ, включенных в интенсивную часть анализируемого исследования ОМЛ-17 и относящихся к группе благоприятного, промежуточного и неблагоприятного риска по классификации ELN-17 (кроме больных ОМЛ/исМДС), эффективность индукционной терапии 2 курсами «7+3» высокая – 89,7% ПР. Причем частота достижения 1ПР несколько отличалась, не достигая статистической значимости, в зависимости от ELN-17 факторов риска. Доля больных с МОБ-негативной ПР после 1-го курса индукции в зависимости от группы риска по ELN-17 сопоставима: благоприятного – 79,3%, промежуточного – 52,9%, неблагоприятного (без ОМЛ/исМДС) – 50%; $p > 0,05$.

В нашем исследовании показатели ОВ больных ОМЛ в зависимости от группы молекулярно-генетического риска достоверно отличались. При этом БРВ больных сопоставима во всех группах риска.

Предложенный протокол продемонстрировал высокую эффективность и у больных ОМЛ с нормальным кариотипом (НК) и с *RUNX1*, *RUNX1/FLT3^{low}* – 78% 3-летняя БРВ. Также у больных из группы благоприятного прогноза показана высокая значимость отсутствия МОБ при достижении ПР после 1-го индукционного курса – фактически нулевая ВРР на представленных сроках наблюдения. Полученные данные послужили основой для создания в новом многоцентровом исследовании того алгоритма, который предлагает для больных ОМЛ с *inv16* вообще не рассматривать выполнение аллоТГСК в период 1ПР, а больных с *t(8;21)* и с *RUNX1*,

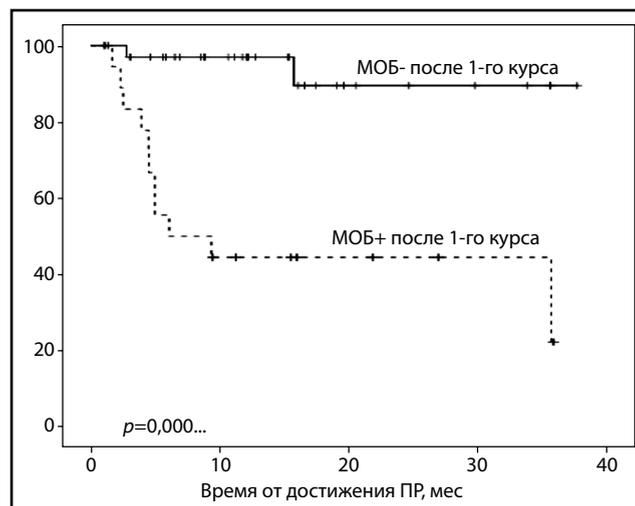


Рис. 3. БРВ больных ОМЛ, пролеченных по интенсивным программам, в зависимости от достижения МОБ-негативной ПР после 1-го курса индукции.

Fig. 3. RFS of AML patients treated according to intensive programs, depending on the achievement of MRD-negative complete remission after the 1st course of induction.

RUNX1/FLT3^{low} включать в рандомизированное сравнение по оценке роли аллоТГСК при достижении МОБ-негативной ПР после 1-го курса, а при сохраняющейся МОБ после 1-го курса – аллоТГСК рассматривать в качестве обязательного этапа терапии.

Больные из группы неблагоприятного молекулярного прогноза – ОМЛ с НК и мутацией гена *FLT3* с высоким аллельным отношением $\geq 0,5$ (*FLT3^{high}* ОМЛ), а также больные из группы промежуточного прогноза (НК без мутаций, НК с мутациями гена *FLT3^{low}* ± *CEBPa*, НК с мутациями гена *FLT3^{high}* в сочетании с мутациями *RUNX1*) обычно рассматриваются в качестве кандидатов на выполнение аллоТГСК в 1ПР. Необходимо отметить, что у больных *FLT3^{high}* ОМЛ сама частота достижения ПР крайне невелика (50%). У 1/2 больных этой небольшой группы констатирована рефрактерность. Возможно, использование ингибиторов *FLT3*-тирозинкиназы на всех этапах терапии позволит у значимо большего числа больных достигнуть ПР, а достижение МОБ-негативного статуса и затем постоянная поддерживающая терапия *FLT3*-ингибиторами в течение 2 лет от достижения ПР позволит получить сопоставимые с аллоТГСК результаты долгосрочной выживаемости. Мы можем лишь пока сказать, что при одинаковой доле выполненных аллоТГСК отличий в ОВ и БРВ в описываемых подгруппах (*FLT3^{high}* ОМЛ, ОМЛ с НК без мутаций, ОМЛ с НК с мутациями гена *FLT3^{low}* ± *CEBPa* или с мутациями гена *FLT3^{high}* в сочетании с мутациями *RUNX1*) не получено. А при достижении МОБ-негативной ПР после 1-го курса 3-летняя БРВ очень высока (100%) в сравнении с 18% при МОБ-позитивной ПР.

Экспертная группа по ОМЛ Европейской организации по трансплантации рекомендует выполнение аллоТГСК в 1ПР всем больным ОМЛ с мутацией гена *FLT3* без учета показателей МОБ. Исключение составляют больные ОМЛ с сочетанной мутацией гена *FLT3* в низком аллельном отношении ($< 0,5$) и мутацией *RUNX1* при достижении у них МОБ-негативной ПР [17]. Мы полагаем, что и у больных ОМЛ с НК и различными сочетаниями мутаций в генах

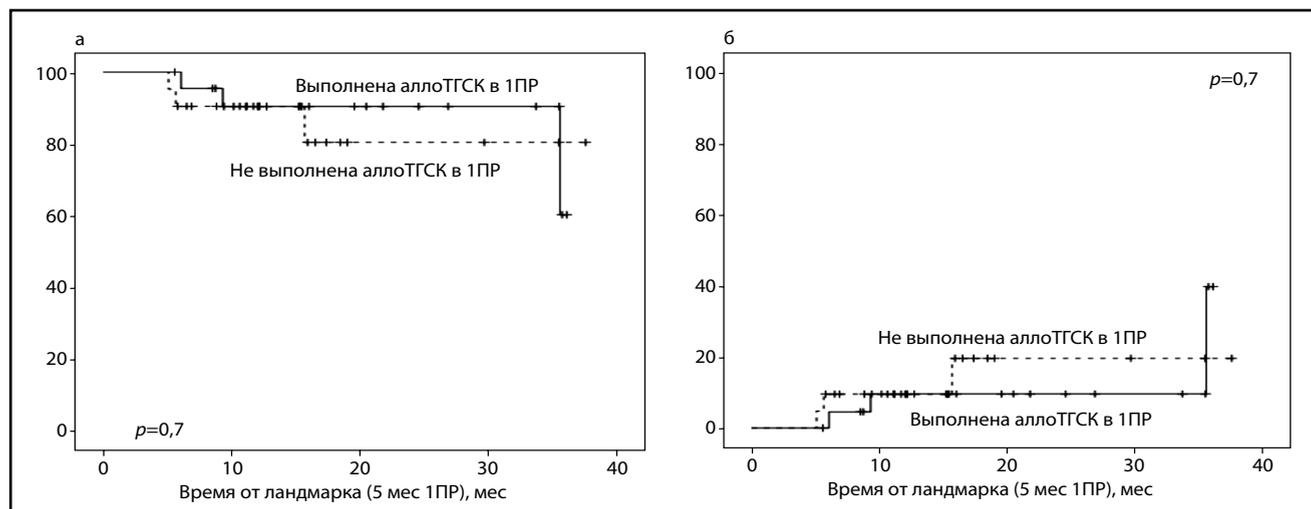


Рис. 4. БРВ и ВРР у больных, проживших в ПР 5 мес, в зависимости от того, выполнена им аллоТГСК или нет (ландмарк-анализ).

Fig. 4. RFS and likelihood of relapse in patients who have lived in complete remission for 5 months, depending on whether they underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or not (landmark analysis).

FLT3, *RUNX1*, *CEBPa* (группа НК) при достижении у них МОБ-негативности после 1-го курса индукции можно отложить выполнение аллоТГСК на 2-ю ремиссию: ни у одного больного из этой группы с отсутствием МОБ не зарегистрировано рецидивов по сравнению с 80% ВРР у тех, у кого МОБ после 1-го курса выявляли. Также надо отметить, что доказательных работ о сочетанной оценке МОБ-статуса и роли аллоТГСК у больных *FLT3*^{high}ОМЛ, у больных ОМЛ с НК с различными мутациями нами не найдено, тем более что все изложенные рекомендации основаны на результатах, полученных на протоколах без применения ингибиторов *FLT3*-тирозинкиназы.

Мониторинг МОБ для больных ОМЛ в настоящее время рассматривается как необходимая часть программной терапии. В нашем исследовании очень значимым, дискриминирующим стал показатель МОБ у больных, у которых получена морфологическая ПР после 1-го курса индукционной терапии. Именно в этой подгруппе больных ОМЛ остается нерешенным вопрос о необходимости выполнения аллоТГСК в 1ПР, поскольку достижение морфологической ПР после 2-го курса однозначно считается фактором высокого риска развития рецидивов. Трехлетняя БРВ тех больных, у кого ПР достигнута после 1-го индукционного курса и МОБ не выявлена, составила 90% в сравнении с 43% у тех, у кого при достижении ПР после 1-го курса определялся МОБ-положительный статус ($p=0,00001$). Достоверные отличия получены и при сравнении 3-летней БРВ у больных в ПР с МОБ-негативным и МОБ-положительным статусом и после 2-го курса индукции (83% против 41%; $p=0,001$), однако подгруппы больных, у которых достигнута ремиссия после 1 и/или 2-го курсов индукции и у которых оценивается МОБ после 2-го курса, очень гетерогенны (МОБ+/МОБ-, МОБ+/МОБ+, МОБ-/МОБ-, МОБ-/МОБ+). Мы полагаем, что ключевым фактором является оценка полноты ПР после 1-го курса.

Важно отметить, что БРВ больных, у кого достигнута МОБ-негативная ПР после 1-го курса, очень оптимистична независимо от группы риска. Поскольку больным во всех группах независимо от МОБ-статуса выполняли аллоТГСК, то остается неясным, какова истинная роль трансплантации у больных в 1-й МОБ-негативной ПР. При этом если выполнить анализ, который основывается на расчетах от так

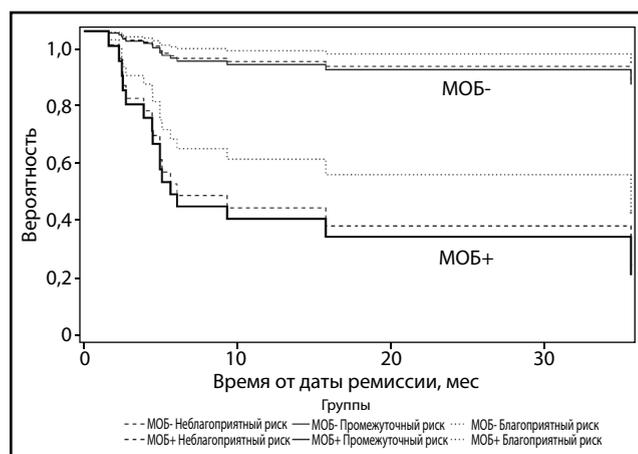


Рис. 5. Модельные оценки БРВ больных с МОБ-негативным и МОБ-положительным статусом после 1-го курса индукции из разных групп риска.

Fig. 5. Model estimates of RFS in patients with MRD-negative and MRD-positive status after the 1st course of induction from different risk groups.

называемого ландрмарка или медианы времени до выполнения аллоТГСК (5 мес), то оказывается, что 3-летняя БРВ больных, переживших в ПР 5 мес и более, совершенно сопоставима у тех, кому проводили только химиотерапию (75%), и у тех, кому выполнили аллоТГСК (50%). И по результатам этого анализа непонятно, нужна ли аллоТГСК? Возможно, многим больным, кто пережил в ПР длительное время, при условии химиотерапевтического воздействия адекватной (!) интенсивности аллоТГСК может быть перенесена на 2-ю ПР или при условии частого мониторинга МОБ – на время выявления МОБ после периода негативных результатов.

Заклучение

Для больных в ПР после 1-го курса, но с МОБ-положительным статусом необходимость выполнения аллоТГСК очевидна. Причем аллоТГСК больным должна быть выполнена как можно раньше.

Таким образом, наши исследования свидетельствуют о том, что:

- 1) для получения более достоверной информации необходимо включение существенно большего числа больных;
- 2) для объективной оценки прогноза следует сочетать исходные «статичные» характеристики лейкомиического клона с его динамическими свойствами – химиочувствительностью и клиренсом МОБ;
- 3) выделение в отдельную терапевтическую категорию с иной химиотерапевтической стратегией больных ОМЛ/исМДС полностью оправданно;

4) остается нерешенным вопрос о целесообразности выполнения аллоТГСК больным ОМЛ (кроме ОМЛ/исМДС) после достижения у них МОБ-негативной ПР после 1-го курса индукции. Решением этих вопросов может послужить новое многоцентровое исследование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

аллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
 БРВ – безрецидивная выживаемость
 ВРР – вероятность развития рецидива
 МДС – миелодиспластический синдром
 МОБ – минимальная остаточная болезнь
 НК – нормальный кариотип
 ОВ – общая выживаемость
 ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОМЛ/исМДС – острые миелоидные лейкозы с изменениями, свойственными миелодисплазии
 ПР – полная ремиссия
 ПРР – первая полная ремиссия
CEBPA (CCAAT/enhancer-binding protein α) – ген, кодирующий транскрипционный фактор D
 ELN (European LeukemiaNet) – Европейская сеть по изучению лейкозов
FLT3 – ген fms-подобная тирозинкиназа 3
 Inv3 – инверсия хромосомы 3
NPM1 – ген нуклеофосмин 1

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Bloomfield. Review Article Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-48. DOI:10.1182/blood-2016-08-733196
2. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Jan 6;19(1):16-27. doi: 10.6004/jnccn.2021.0002.
3. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(10):579-90. DOI:10.1038/nrclinonc.2012.150
4. Ye XN, Zhou XP, Wei JY, et al. 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
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-240. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
6. Anelli L, Pasciolla C, Zagaria A, et al. Monosomal karyotype in myeloid neoplasias: a literature review. *Onco Targets Ther*. 2017;10:2163-71. DOI:10.2147/OTT.S133937
7. Brands-Nijenhuis AV, Labopin M, Schouten HC, et al. Monosomal karyotype as an adverse prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in first complete remission: a retrospective survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Haematologica*. 2016;101(2):248-55. DOI:10.3324/haematol.2015.132654
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209-21. DOI:10.1056/NEJMoa1516192
9. Rogers HJ, Vardiman JW, Anastasi J, et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentages associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014;99(5):821-9. DOI:10.3324/haematol.2013.096420
10. Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., и др. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):14-22 [Parovichnikova EN, Lukianova IA, Troitskaya VV, et al. Results of program acute myeloid leukemia therapy use in National medical research center for hematology of the Ministry of Health of Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(7):14-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890714-22
11. Büchner T, Berdel WE, Schoch C, et al. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2480-9. DOI:10.1200/JCO.2005.04.5013
12. Baron F, Stevens-Kroef M, Kicinski M, et al. Impact of induction regimen and allogeneic hematopoietic cell transplantation on outcome in younger adults with acute myeloid leukemia with a monosomal karyotype. *Haematologica*. 2019;104(6):1168-75. DOI:10.3324/haematol.2018.204826
13. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, 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. DOI:10.1200/JCO.2003.02.133
14. Schmid C, Schleuning M, Tischler J, et al. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype – results from a prospective pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:46-53. DOI:10.1038/bmt.2011.15
15. van Gelder M, de Wreede LC, Schetelig J, et al. Monosomal karyotype predicts poor survival after allogeneic stem cell transplantation in chromosome 7 abnormal myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(4):879-88. DOI:10.1038/leu.2012.297
16. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17. DOI:10.1182/blood-2018-08-868752
17. Bazarbachi A, Bug G, Baron F, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with *FLT3*-internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020;105(6):1507-16. DOI:10.3324/haematol.2019.243410

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021

