

Эффективность высокодозной консолидации и аутологичной трансплантации костного мозга в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза

И.А. Самородова^{1,2}, С.Н. Бондаренко¹, В.Н. Овечкина¹, А.В. Климович², Э.И. Подольцева², Н.В. Медведева², А.С. Низамутдинова³, Е.В. Карягина⁴, Б.И. Смирнов⁵, И.С. Моисеев¹, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России;

Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;

²СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-т Динамо, 3;

³СПбГБУЗ «Александровская больница»; Россия, 193312 Санкт-Петербург, пр-т Солидарности, 4;

⁴СПбГБУЗ Городская больница № 15; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4;

⁵Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина); Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

Контакты: Самородова Ирина Анатольевна irdoc@mail.ru

Введение. Вопрос выбора наиболее адекватной стратегии лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в случаях, когда по каким-либо причинам невозможно выполнить аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), до сих пор остается открытым.

Цель исследования – оценка долгосрочной выживаемости у пациентов с ОМЛ, получивших в качестве консолидации химиотерапию (ХТ) или аутологичную ТГСК (аутоТГСК) в 1-й ремиссии заболевания.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 135 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет с диагнозом ОМЛ (кроме М3 по классификации FAB). Из них 100 пациентов получали только программную ХТ, 35 больным в качестве консолидации проведена аутологичная трансплантация костного мозга. Пациенты, достигшие ремиссии после завершения индукционных курсов ХТ, в качестве консолидации получали 1 из 3 вариантов лечения: 1) ХТ стандартной интенсивности (сХТ); 2) высокодозную ХТ (ВДХТ); 3) аутоТГСК после 1–2 курсов высокодозной ХТ. К неблагоприятным факторам прогноза были отнесены: возраст >40 лет, гиперлейкоцитоз $>50,0 \times 10^9/\text{л}$, а также неблагоприятный цитогенетический и молекулярно-биологический риск.

Результаты. В соответствии с количеством факторов неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 47 % при их отсутствии, 45 % – при наличии 1 фактора, при наличии 2 факторов – 14 % ($p = 0,000$) вне зависимости от варианта консолидационной терапии (сХТ, ВДХТ, аутоТГСК). Исходный высокий уровень лейкоцитов при проведении только ХТ (сХТ и ВДХТ) негативно влияет на общую выживаемость (ОВ) (38 % против 22 %) и увеличивает частоту рецидивов (52 % против 69 %). При исходном уровне лейкоцитов $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ 5-летняя ОВ при проведении аутоТГСК и ВДХТ составила 60 %. Выполнение аутоТГСК при недостижении ремиссии после 1-го индукционного курса ХТ ассоциировано с лучшей 2-летней ОВ (62 % против 35 %, $p = 0,05$), бессобытийной выживаемостью (БСВ) (50 % против 22 %, $p = 0,05$) и БРВ (50 % против 37 %, $p = 0,05$) по сравнению с ВДХТ и сХТ. В группе благоприятного цитогенетического риска при проведении аутоТГСК 5-летняя БРВ составила 80 %, при проведении только ХТ – 67 %, что не отразилось на 5-летней ОВ – она составила 80 % вне зависимости от варианта консолидационной терапии.

Заключение. АутоТГСК – предпочтительный вариант консолидации у пациентов группы благоприятного риска и у лиц, не достигших ремиссии после 1-го курса ХТ.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, химиотерапия, аутологичная трансплантация костного мозга

Для цитирования: Самородова И.А., Бондаренко С.Н., Овечкина В.Н. и др. Эффективность высокодозной консолидации и аутологичной трансплантации костного мозга в первой ремиссии острого миелоидного лейкоза. Онкогематология 2018;13(1)8–20.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-8-20

The efficacy of high-dose consolidation and autologous bone marrow transplantation in first remission of acute myeloid leukemia

I.A. Samorodova^{1,2}, S.N. Bondarenko¹, V.N. Ovechkin¹, A.V. Klimovich², E.I. Podolceva², N.V. Medvedeva², A.S. Nizamutdinova³, E.V. Karyagina⁴, B.I. Smirnov⁵, I.S. Moiseev¹, L.S. Zubarovskaya¹, B.V. Afanasyev¹

¹R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6/8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia;

²City Clinical Hospital № 31; 3, prospect Dinamo, St. Petersburg 197110, Russia;

³Aleksandrovskaya Hospital; 4, prospect Solidarnosti, St. Petersburg 193312, Russia;

⁴City Clinical Hospital № 15; 4, Avangardnaya St., St. Petersburg 198205, Russia;

⁵Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI"; 5, Professora Popova St. Petersburg 197376, Russia

Introduction. The question of the most adequate treatment strategy of AML in cases when it is impossible to perform allogeneic HSCT because of any reason still remains open.

The aim of this study was to assess the long-term survival of patients with AML who received chemotherapy (CT) or autologous HSCT as consolidation in the first remission of the disease. It was included 135 patients aged 18 to 67 years, with a verified diagnosis of AML (except FAB M3) in the study. Of these, 100 patients received only CT, 35 patients received consolidation with autologous bone marrow transplantation. Patients who achieved remission after completion of induction CT courses received one of three treatment options as consolidation: 1) chemotherapy of standard-intensity (sCT); 2) high-dose chemotherapy (HDCT); 3) autologous HSCT (autoHSCT) conducted after 1–2 courses of high-dose CT. Adverse prognostic factors were identified as: age over 40 years, hyperleucocytosis more than $50,0 \times 10^9/L$ and unfavorable cytogenetic and molecular-biological risk group.

Materials and methods. Depending on the number of prognostic factors at the onset of disease relapse-free survival (RFS) was 47 % in their absence, 45 % in the presence of 1 factor, in the presence of 2 factors – 14 % ($p = 0,000$), regardless of the variant of consolidation therapy (sCT, HDCT, autoHSCT). A high level of white blood cells adversely affects OS (38 % vs. 22 %) and increases the frequency of relapse (52 % vs. 69 %) when performing only CT (sCT and HDCT). At initial white blood cells level more than $50,0 \times 10^9/L$ the 5-year OS was 60 % when performing both autoHSCT and HDCT. Performance of autoHSCT at failure to achieve remission after the 1st induction course CT is associated with the best 2-year OS (62 % vs. 35 %, $p = 0,05$), EFS (50 % vs. 22 %, $p = 0,05$) and RFS (50 % vs. 37 %, $p = 0,05$) in comparison with HDCT and sCT. In favorable cytogenetic risk group 5-year RFS was 80 % when performing autoHSCT and 67 % when performing HDCT; the 5-year OS was 80 % regardless of consolidation therapy option.

Conclusion. AutoHSCT is the preferred consolidation option in favorable risk group patients, and after failure to achieve remission after the 1st CT course.

Key words: acute myeloid leukemia, chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Samorodova I.A., Bondarenko S.N., Ovechkina V.N. et al. The efficacy of high-dose consolidation and autologous bone marrow transplantation in first remission of acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):8–20.

Введение

В настоящее время при лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) наиболее предпочтительным методом консолидации, оказывающим излечивающий эффект, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Проведенная в 1-й ремиссии ОМЛ аллоТГСК имеет неоспоримое преимущество перед протоколом лечения, ограниченным только химиотерапией (ХТ), как в отношении 5-летней общей выживаемости (ОВ) (67 % против 46 %), так и в 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) (65 % против 30 %), в первую очередь за счет меньшей частоты рецидивов в группе аллоТГСК (24 % против 57 %) [1]. Тем не менее аллоТГСК до сих пор остается методом лечения, при котором снижение ОВ во многом обусловлено развитием ряда тяжелых осложнений, что приводит к более высокому уровню смертности в ремиссии (25 % против 4 %) [2]. Основным фактором, определяющим терапевтическую тактику и результаты лечения ОМЛ у взрослых, является принадлежность пациента к группе цитогенетического риска (ЦГР) [3]. Так, например, у лиц группы благоприятного риска долгосрочная ОВ после проведения программной ХТ сравнима с аллоТГСК. Таким образом, вопрос о необходимости выполнения аллоТГСК в 1-й ремиссии ОМЛ этим пациентам, а также больным стандартной группы риска в настоящее время остается открытым. В многочисленных исследованиях показано преимущество аллоТГСК у паци-

ентов группы неблагоприятного риска в 1-й ремиссии ОМЛ (ОВ – 40 против 30 %, риск рецидива – 39 против 77 %) [2, 4, 5]. Однако использование этого метода лимитировано такими факторами, как отсутствие HLA-идентичного донора – лишь в 20 % случаев имеется совместимый родственник донор, длительностью поиска неродственного донора, при этом для 30 % пациентов не удается подобрать совместимого по генам HLA-системы донора.

Для пациентов, особенно при наличии факторов неблагоприятного прогноза (неблагоприятная цитогенетическая группа, возраст >40 лет, высокий уровень лейкоцитов в момент постановки диагноза), которым в силу различных причин не выполнена аллоТГСК, альтернативным способом консолидации может стать аутологичная ТГСК (аутоТГСК). Ее применение не сопряжено с трудностями подбора донора и такими тяжелыми посттрансплантационными осложнениями, ухудшающими ОВ, как при аллоТГСК, однако эффективность аутоТГСК значительно ей уступает. В связи с этим роль и место аутоТГСК при лечении ОМЛ у взрослых в настоящее время требуют уточнения. В соответствии с рекомендациями ЕВМТ (2015) пациентам в первой полной ремиссии ОМЛ благоприятной прогностической группы показано проведение консолидации с помощью аутоТГСК или аллоТГСК от родственного донора. У лиц стандартной и неблагоприятной групп риска ОМЛ аутоТГСК является клинической опцией, решение вопроса о применении которой

возможно только после анализа соотношения риск–польза [6, 7]. По данным ЕВМТ (2016), при проведении аутоТГСК у пациентов с ОМЛ групп благоприятного и стандартного риска ОВ и БРВ сравнимы с неродственной аллоТГСК (78 % и 59 % – ОВ и БРВ в группе благоприятного риска; 66 % и 51 % – в группе стандартного риска соответственно) [8]. В исследованиях групп EORTC/GIMEMA и HOVON-SAAK показана корреляция ОВ и БСВ с возрастом: если у лиц <36–40 лет ОВ при аллоТГСК превышает таковую при аутоТГСК и ХТ (61 % против 49 %), то у больных >40 лет ОВ сравнима (44 % против 42 %); в основном это объясняется увеличением смертности, связанной с лечением, у пациентов старшего возраста (25 % при аллоТГСК против 4 % при аутоТГСК) [2, 5].

Цель исследования – оценка долгосрочной выживаемости у лиц с диагнозом ОМЛ, получивших в качестве консолидации ХТ или аутоТГСК в 1-й ремиссии заболевания.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 135 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет, медиана 45 лет, с верифицированным диагнозом ОМЛ (кроме М3 по классификации FAB), лечившихся в гематологических отделениях городских клинических больниц № 31, 15 и 17, в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2005–2014 гг. Из них 100 пациентов получали только программную ХТ, 35 больным назначена в качестве консолидации аутоТГСК.

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

Формулировка диагноза ОМЛ осуществлялась на основании FAB-классификации и классификации Всемирной организации здравоохранения (2008). По морфологическому варианту ОМЛ пациентов распределили следующим образом: М0 – у 3 % ($n = 5$); М1 – у 20 % ($n = 28$); М2 – у 33 % ($n = 45$); М4 – у 26 % ($n = 35$); М5 – у 12 % ($n = 16$); М6 – у 3 % ($n = 4$); М7 – у 1 % ($n = 2$); М3 – исключены из исследования.

В исследовании участвовали 84 % ($n = 113$) пациентов с первичным ОМЛ, 3 % ($n = 4$) – с вторичным ОМЛ, связанным с предшествующей ХТ, и 13 % ($n = 18$) – с ОМЛ с предшествующими миелодиспластическим синдромом (МДС) и хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ).

Распределение по группам риска проведено в соответствии с классификацией групп риска ОМЛ (Cheril L. Willman, 2002). К группе благоприятного ЦГР отнесены 16 % ($n = 21$) пациентов, 64 % ($n = 87$) – к группе промежуточного (стандартного) риска, 20 % ($n = 27$) – к группе неблагоприятного прогноза.

По неблагоприятным факторам прогноза пациенты были распределены следующим образом: возраст >40 лет (51 %; $n = 69$), гиперлейкоцитоз >50,0 × 10⁹/л (22 %; $n = 30$), группа неблагоприятного цитогенетического и молекулярно-биологического риска (20 %; $n = 27$).

В качестве индукции ремиссии все участники получили 1–2 курса ХТ по схеме «7+3»: цитарабин 100 мг/м² в виде 1-часовой инфузии 2 раза в сутки или 200 мг/м² в виде 24-часовой непрерывной инфузии в течение 7 дней; даунорубин 60 мг/м² однократно в сутки в виде короткой 15-минутной инфузии, пациентам >55 лет с целью уменьшения кардиотоксичности назначали идарубин 12 мг/м² в виде короткой 15-минутной инфузии в течение первых 3 дней терапии.

На 21-й день от начала 1-го курса ХТ была выполнена контрольная аспирационная биопсия КМ с морфологическим, цитогенетическим и молекулярно-генетическим исследованием для верификации достижения ремиссии заболевания. При отсутствии восстановления гематологических показателей (количество нейтрофилов в периферической крови >1,5 × 10⁹/л при числе тромбоцитов >100,0 × 10⁹/л) повторное исследование КМ выполняли через неделю и/или при восстановлении показателей периферической крови.

Достижение полной клинико-гематологической ремиссии верифицировалось при выполнении следующих условий: в пунктате КМ обнаруживается ≤5 % бластов при нормальном соотношении всех ростков гемопоэза, при количестве нейтрофилов в периферической крови >1,5 × 10⁹/л, количестве тромбоцитов >100,0 × 10⁹/л, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкоэмического роста. Указанные показатели должны сохраняться в течение >1 мес.

В дальнейшем пациенты, достигшие ремиссии после завершения индукционных курсов ХТ, в качестве консолидации получали один из трех вариантов лечения:

- ХТ стандартной интенсивности (сХТ) – 2–3 курса ХТ с дозировкой цитарабина до 1,5 г/м² в сутки («7+3», «MiDAC», «MiDAC+Ida», «MiDAC+Mito»);
- высокодозную химиотерапию (ВДХТ) – 2–3 курса ХТ с дозировкой цитарабина от 2 до 6 г/м² в сутки в 1-й, 3-й, 5-й дни терапии +/- антрациклины (HDAC, HAM);
- аутоТГСК после 1–2 курсов ВДХТ. У большинства пациентов (80 %; $n = 28$) источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови (ПСКК), в 20 % случаев – КМ. Миелоаблативный режим кондиционирования – циклофосфан с бусульфаном – использовали у 83 % больных ($n = 29$), у остальных 17 % ($n = 6$) – немиелоаблативный режим кондиционирования – мелфалан. АутоТГСК выполняли в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова и в городской клинической больнице № 31. Интервал от момента верификации диаг-

ноза до проведения аутоТГСК составил от 3,6 до 18 мес, медиана – 7,8 мес.

Поддерживающее лечение в группе программной ХТ получали 44 % больных ($n = 44$). Большинству из них ($n = 34$) назначали терапию по схеме «5+5»: цитарабин 50 мг/м² 2 раза в сутки подкожно в течение 5 дней и 6-меркаптопурин 75 мг/м²/сут в течение 5 дней. Суммарно таких курсов проводилось 6, часть пациентов ($n = 9$) получали поддерживающую терапию ротационными курсами: цитарабин в комбинациях с циклофосфамидом, даунорубицином (до суммарной кумулятивной дозы антрациклинов 550 мг/м²) и 6-меркаптопурин в течение 3 лет. Поддерживающую терапию не назначали лицам с выполненной аутоТГСК.

В связи с тем, что был проведен ретроспективный анализ данных, группа получивших аутоТГСК является селектированной, т.е. все эти пациенты достигли ремиссии, более того, в 1-й ремиссии дожили до момента проведения аутоТГСК. Поэтому исследование было разделено на 2 этапа:

- анализ выживаемости получивших только ХТ с целью оценить индукционную терапию и сравнить эффективность сХТ и ВДХТ;
- сравнительный анализ эффективности аутоТГСК и ХТ (сХТ и ВДХТ), куда были включены только пациенты, дожившие в ремиссии заболевания до времени медианы выполнения аутоТГСК (так называемый *land-mark*) – 7,8 мес от момента постановки диагноза.

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

- ОВ рассчитывали от даты постановки диагноза до смерти от любой причины или до даты последней явки больного;
- БРВ рассчитывали от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или последней явки больного;
- БСВ рассчитывали от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или до даты последней явки больного. Под «отрицательным» событием понимали прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания 2 курсов индукционной терапии, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины, а также появление второй опухоли или любое другое позднее осложнение лечения, угрожающее жизни больного.

В многофакторный анализ, проводимый для общей когорты пациентов, были включены пол, возраст, уровень лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина на момент верификации диагноза, группы ЦГР, наличие нейтролейкемии, достижение ремиссии после 1-го курса индукционной ХТ, варианты консолидационной терапии, поддерживающая терапия.

Для анализа полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статисти-

стики. Оценку схожести групп проводили по методу таблиц сопряженности, используя хи-квадрат. Анализ ОВ, БСВ и БРВ проведен по методу Каплана–Майера с использованием тестов Log-Rank и Breslow для оценки достоверности различий. При оценке результатов тестирования статистически достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполнен по методу пошаговой логистической регрессии и регрессии Кокса. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистической программы SPSS, version 21, StatSoft, Inc.

Результаты

В исследовании участвовали 135 пациентов. Медиана наблюдения составила 45 мес (3–92 мес). Отсутствие ремиссии после 1-го курса индукционной терапии констатировано у 39 % ($n = 53$) больных. У 4 % ($n = 4$) участников не удалось достичь ремиссии после 2 курсов ХТ и использования ее резервных схем, а также с учетом смертности в 1-й индукции – 8 % ($n = 8$), во 2-й индукции – 7 % ($n = 7$) из дальнейшего анализа эти пациенты были исключены. Стоит отметить, что на фоне 2-го индукционного курса умерли только пациенты, у которых не была достигнута ремиссия после первого курса ХТ. Суммарная смертность в индукции составила 15 %.

Консолидационную терапию проводили 116 пациентам: 29 % ($n = 39$) – сХТ, 31 % ($n = 42$) – ВДХТ, 26 % ($n = 35$) – аутоТГСК.

В группе получивших только ХТ до времени медианы аутоТГСК дожили 66 пациентов (66 %), из них 7 – в рецидиве заболевания, в связи с чем они были исключены из анализа эффективности терапии от *land-mark*.

Таким образом, в группы сравнения эффективности аутоТГСК и ХТ вошли 95 участников: 35 получивших аутоТГСК (37 %) и 60 получивших ХТ и доживших в ремиссии заболевания до *land-mark*, из них 22 пациента (23 %) получили в качестве консолидации ремиссии сХТ, 38 (40 %) – ВДХТ. Группы сравнения сопоставимы по числу пациентов, исходному уровню лейкоцитов, группам ЦГР, частоте достижения ремиссии после 1-го индукционного курса. Возраст участников в группе аутоТГСК закономерно ниже в связи с необходимостью выполнения интенсивной программы кондиционирования перед аутоТГСК, которая не может быть выполнена у лиц старшей возрастной группы с сопутствующим коморбидным фоном.

Клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

ОВ всех участников исследования составила 37 %, БРВ – 30 % (рис. 1). Продолжительность ремиссии до рецидива составила от 3 до 49 мес, медиана в общей группе – 24 мес, в группе аутоТГСК – 15,2 мес.

Среди всех получавших в качестве консолидации только ХТ (сХТ и ВДХТ) ($n = 81$) рецидив заболевания развился у 47 % ($n = 38$) пациентов, из них в 5 %

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Показатель Parameter		Всего пациентов, n (%) Total patients, n (%)	Пациенты, получившие только ХТ, n (%) Patients received only CT, n (%)		Пациенты на момент land-mark/ аутоТГСК, n (%) Patients at the time of land-mark/ autoHSCT, n (%)		
			сХТ sCT	ВДХТ HDCT	сХТ sCT	ВДХТ HDCT	Ауто-ТГСК AutoHSCT
Число пациентов Number of patients		n = 135	n = 39	n = 42	n = 21	n = 38	n = 35
Пол Gender	Мужчины male	56 (41)	12 (30)	19 (45)	7 (33)	15 (40)	16 (46)
	Женщины female	79 (59)	27 (70)	23 (55)	14 (67)	23 (60)	19 (54)
Возраст Age	17–67 лет 17–67 years	Медиана 41 год Median 41 year	Медиана 47 лет Median 47 year	Медиана 41 лет Median 41 year	Медиана 44 года Median 44 year	Медиана 43 года Median 43 year	Медиана 28 лет Median 28 year
	<40 лет <40 years	66 (49)	13 (31)	21 (50)	9 (43)	17 (45)	27 (77)
	>41 года >41 years	69 (51)	26 (69)	21 (50)	12 (57)	21 (55)	8 (23)
Диагноз Diagnosis	<i>De novo</i>	113 (4)	35 (90)	37 (88)	20 (96)	33 (87)	31 (88)
	Вторичный (связанный с ХТ) Secondary (associated with CT)	4 (3)	0	1 (2)	0	1 (3)	2 (6)
	ОМЛ с предшествующими МДС и ХММЛ AML with previous MDS and CMML	18 (13)	4 (10)	4 (9)	1 (4)	4 (10)	2 (6)
Лейкоциты × 10 ⁹ /л (0,5–817) Leukocytes × 10 ⁹ /L (0.5 – 817)	<50	105 (78)	31 (80)	35 (83)	20 (96)	32 (84)	25 (71)
	>50	30 (22)	8 (20)	7 (16)	1 (4)	6 (16)	10 (29)
Нейролейкемия (оценивали у 78 % пациентов) Neuroleukemia (assessed in 78 % of patients)		16 (12)	1 (2)	4 (9)	0	3 (8)	7 (20)
Группы ЦГР Cytogenetic risk groups	Благоприятная Favorable	21 (15)	5 (12)	10 (24)	4 (19)	10 (26)	5 (14)
	Стандартная Standard	87 (65)	25 (65)	29 (69)	13 (62)	25 (66)	25 (72)
	Неблагоприятная Unfavorable	27 (20)	9 (23)	3 (7)	4 (19)	3 (8)	5 (14)
Кол-во факторов плохого прогноза Number of poor prognosis factors	0	41 (30)	8 (20)	17 (40)	5 (24)	4 (37)	15 (43)
	1	63 (47)	19 (49)	19 (45)	15 (72)	18 (47)	17 (49)
	2	30 (22)	12 (31)	6 (15)	1 (4)	6 (16)	3 (8)
Достижение ремиссии после 1-го курса ХТ Achieving remission after the 1 st CT course	Да Yes	82 (61)	27 (70)	26 (62)	14 (67)	24 (63)	27 (77)
	Нет No	53 (39)	12 (30)	16 (38)	7 (33)	14 (37)	8 (23)
Рецидивы Relapses	Всего Total	60 (44)	19 (48)	19 (45)	11 (52)	16 (42)	21 (60)
	До 7,8 мес Before 7.8 month	12 (9)	8 (20)	3 (7)	–	–	–

Примечание: ХТ – химиотерапия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; сХТ – химиотерапия стандартной интенсивности; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз; ЦГР – цитогенетический риск.

Note: CT – chemotherapy; HSCT – hematopoietic stem cells transplantation; sCT – chemotherapy of standard intensity; HDCT – high-dose chemotherapy; AML – acute myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; CMML – chronic myelomonocytic leukemia.

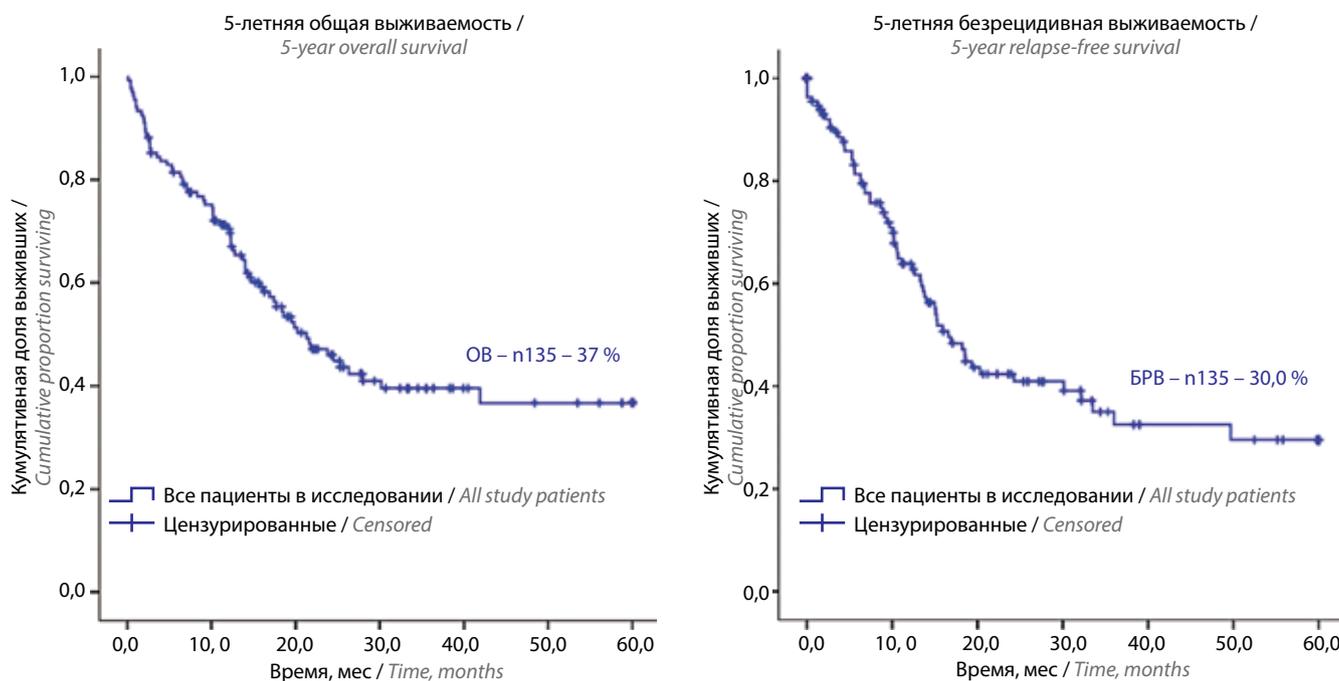


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость всех пациентов в исследовании
Fig. 1. Overall and relapse-free survival of all study patients

случаев ($n = 4$) – с поражением центральной нервной системы (ЦНС) (1 – изолированный, 3 – костномозговой + ЦНС).

При проведении консолидации сХТ рецидив документирован у 48 % больных ($n = 19$), в том числе у 3 пациентов с поражением ЦНС (1 – изолированный ЦНС, 2 – комбинированный). В группе ВДХТ количество рецидивов значимо не отличалось – 45 % ($n = 19$) пациентов, из них у 1 больного возник комбинированный рецидив: костномозговой с поражением ЦНС. Результаты сравнения эффективности сХТ и ВДХТ представлены в табл. 2.

В группе аутоТГСК количество рецидивов составило 60 % ($n = 21$), из них в 1 случае развился изолированный рецидив ЦНС.

Летальность на фоне проведения консолидационной ХТ составила 12 % ($n = 10$); причинами смерти в равных соотношениях послужили инфекционные, геморрагические и кардиологические осложнения. Большинство смертей в консолидации отмечено при проведении сХТ – 8 % ($n = 7$); ВДХТ – 4 % ($n = 3$); аутоТГСК – 0 %.

Проведение ВДХТ обуславливает лучшую 5-летнюю ОБ (52,5 % против 30,2 %, $p = 0,00$) и 5-летнюю БРВ (37,7 % против 32,2 %, $p = 0,1$) в сравнении с сХТ в группе получивших в качестве консолидации только ХТ (рис. 2).

По результатам однофакторного анализа в общей когорте пациентов 5-летняя БРВ оказалась выше в группе получавших поддерживающую терапию – 54,5 % против 45,8 % ($p = 0,028$).

При недостижении ремиссии после первого индукционного курса ХТ 5-летняя ОБ и БСВ статисти-

чески были достоверно ниже – 54,5 % против 30,2 % ($p = 0,000$) и 43,2 % против 22,2 % ($p = 0,000$) соответственно независимо от интенсивности консолидационной терапии. При этом при сравнении эффективности сХТ, ВДХТ и аутоТГСК от land-mark по данным однофакторного анализа выполнение аутоТГСК при недостижении ремиссии после 1-го индукционного курса ХТ ассоциировано с лучшей 2-летней ОБ (62 % против 35 %, $p = 0,05$), БСВ (50 % против 22 %, $p = 0,05$) и БРВ (50 % против 37 %, $p = 0,05$) по сравнению с ВДХТ и сХТ.

Возраст является независимым прогностическим фактором: ОБ у лиц до 40 лет составила 53,2 % против 36,8 % у лиц >40 лет ($p = 0,003$); БСВ – 39,4 % против 30,0 % ($p = 0,002$).

В группе благоприятного ЦГР при проведении аутоТГСК 5-летняя БРВ составила 80 %, при назначении только ХТ – 67 %. Это не отразилось на 5-летней ОБ – она составила 80 % вне зависимости от варианта консолидационной терапии. В группе стандартного риска проведение ВДХТ определяет лучшую 5-летнюю ОБ в сравнении с сХТ и аутоТГСК (68 % против 45 %, $p = 0,05$); 5-летняя БСВ составила 35 % при всех вариантах консолидации. В группе высокого ЦГР статистически достоверных различий в 5-летней ОБ и БСВ между проведением сХТ, ВДХТ и аутоТГСК не получено.

Исходный высокий уровень лейкоцитов при проведении только ХТ (сХТ и ВДХТ) негативно влияет на 5-летнюю ОБ (38 % против 22 %) и увеличивает частоту рецидивов (52 % против 69 %).

При исходном уровне лейкоцитов $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ 5-летняя ОБ при проведении аутоТГСК и ВДХТ

Таблица 2. Сравнение результатов химиотерапии стандартной интенсивности и высокодозной химиотерапии у пациентов, получивших в качестве консолидационной терапии только химиотерапию

Table 2. Comparison of treatment results with sCT and HDCT in patients who received only CT as a consolidation therapy

Показатель Parameter		5-летняя ОВ, % 5-years OS, %	5-летняя БРВ, % 5-years RFS, %
Все пациенты Total patients	cХТ sCT	30,2*	32,2
	ВДХТ HDCT	52,5*	37,7
Возраст Age	До 40 лет <40 years	cХТ sCT	34,3
		ВДХТ HDCT	53,0
	Старше 40 лет ≥40 years	cХТ sCT	30,4*
		ВДХТ HDCT	53,9*
Диагноз Diagnosis	<i>De novo</i>	cХТ sCT	33,7*
		ВДХТ HDCT	47,4*
	Вторичный и с предшествующими МДС и ХММЛ Secondary and with previous MDS and CMML	cХТ sCT	0*
		ВДХТ HDCT	80,0*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes × 10 ⁹ /L	<50	cХТ sCT	34,1*
		ВДХТ HDCT	55,2*
	>50	cХТ sCT	18,8
		ВДХТ HDCT	53,6
Группы по цито- и молекулярно- генетическому риску Cytogenetic and molecular genetic risk groups	Благоприятная Favorable	cХТ sCT	80,0
		ВДХТ HDCT	71,1
	Стандартная Standard	cХТ sCT	33,6*
		ВДХТ HDCT	56,6*
	Неблагоприятная Unfavorable	cХТ sCT	0
		ВДХТ HDCT	0
Кол-во факторов плохого прогноза Number of poor prognosis factors	0	cХТ sCT	40,0*
		ВДХТ HDCT	62,9*
	1	cХТ sCT	43,1
		ВДХТ HDCT	53,0

Окончание таблицы 2

End of table 2

Показатель Parameter		5-летняя ОВ, % 5-years OS, %	5-летняя БРВ, % 5-years RFS, %
Кол-во факторов плохого прогноза Number of poor prognosis factors	2 и более 2 and more	сХТ sCT	8,0*
		ВДХТ HDCT	0*
Достижение ремиссии Remission achieving	после 1-го курса ХТ After 1 st CT course	сХТ sCT	34,3*
		ВДХТ HDCT	67,5*
	после 2-го курса ХТ After 2 nd CT course	сХТ sCT	25,9*
		ВДХТ HDCT	28,7*

Примечание: БРВ – безрецидивная выживаемость; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; сХТ – химиотерапия стандартной интенсивности; ОВ – общая выживаемость; ХТ – химиотерапия. *Отмечены статистически достоверные различия ($p < 0,005$).
Note: RFS – relapse-free survival; HDCT – high-dose chemotherapy; sCT – chemotherapy of standard intensity; OS – overall survival; CT – chemotherapy. *Statistically significant differences ($p < 0.005$).

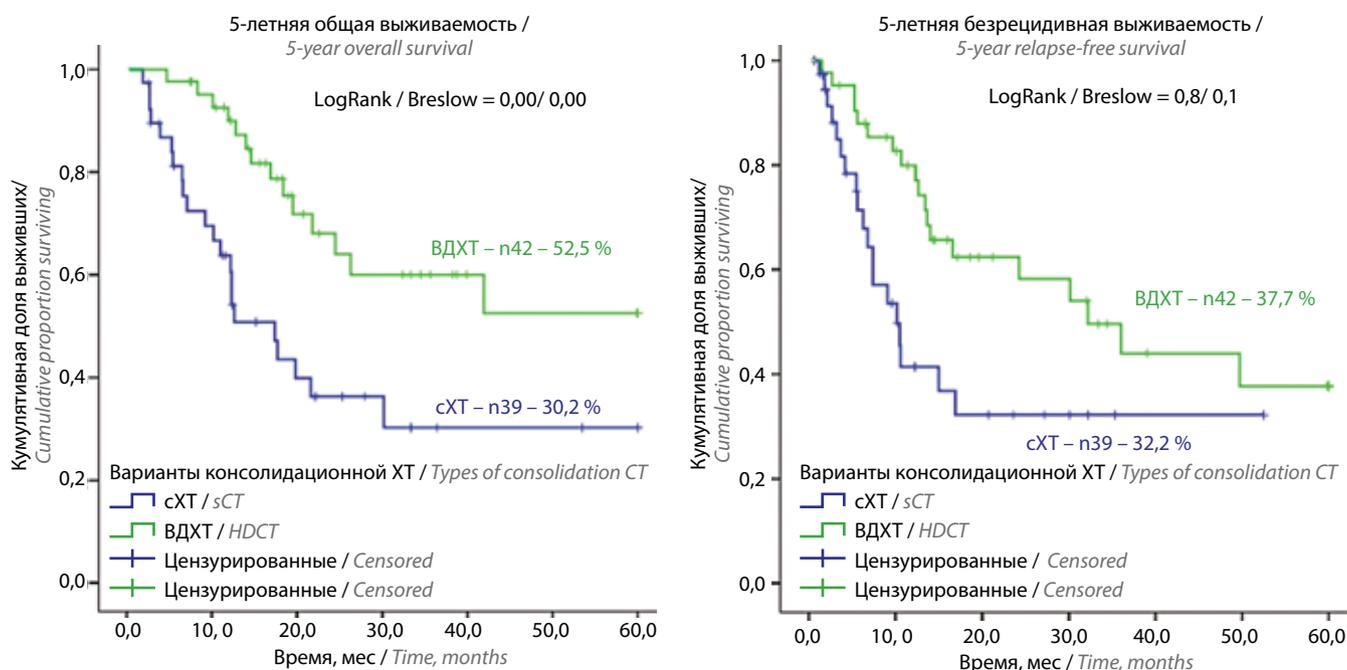


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов, получивших в качестве консолидационной терапии только химиотерапию (стандартной интенсивности и высокодозную)

Fig. 2. Overall and relapse-free survival of patients who received only CT (sCT and HDCT) as consolidation therapy

составила 60 %. Стоит отметить, что при исходном уровне лейкоцитов $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ до момента land-mark при проведении сХТ дожил только 1 (12 %) пациент. Медиана БСВ при проведении аутоТГСК и ВДХТ составила 12 мес от land-mark, относительно БРВ статистически достоверных различий не получено, однако при проведении только ХТ к 25-му месяцу рецидив возник у всех пациентов, при проведении аутоТГСК 5-летняя БРВ составила 40 %. В то же время при

исходном уровне лейкоцитов $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ проведение ВДХТ ассоциировано с лучшей 5-летней ОВ (55 % против 40 %, $p = 0,008$) и БСВ (37 % против 31 %, $p = 0,01$) и 2-летней БРВ (63 % против 35 %, $p = 0,016$) в сравнении как с сХТ, так и с аутоТГСК.

При анализе ОВ, БСВ и БРВ в зависимости от исходного уровня гемоглобина, тромбоцитов и уровня blasts в КМ на момент постановки диагноза статистически достоверных различий не получено.

В соответствии с количеством факторов неблагоприятного прогноза (возраст, уровень лейкоцитов, молекулярно-цитогенетическая группа риска) в дебюте заболевания БРВ составила 47 % при их отсутствии, 45 % при наличии 1 фактора, а при наличии 2 факторов – 14 % ($p = 0,000$) вне зависимости от варианта консолидационной терапии (сХТ, ВДХТ, аутоТГСК).

При сравнении эффективности аутоТГСК, ВДХТ и сХТ от *land-mark* достоверных различий между всеми вариантами консолидации не наблюдалось как в отношении 5-летней ОВ (45 % против 59 % против 44 %; $p = 0,10$), так и 5-летней БРВ (29 % против 40 % против 41 %; $p = 0,11$) (рис. 3).

Более подробно результаты сравнения эффективности аутоТГСК, ВДХТ и сХТ от *land-mark* представлены в табл. 3.

Стоит отметить, что в зависимости от сроков проведения аутоТГСК относительно достижения ремиссии были получены статистически достоверные различия при анализе 5-летней ОВ: 54 % при выполнении аутоТГСК в срок до 6 мес от момента достижения ремиссии ($n = 21$) и 37 % при проведении аутоТГСК позже 6 мес после достижения ремиссии ($n = 14$; $p = 0,03$). При этом статистически достоверных различий по частоте рецидивов не получено.

При многофакторном анализе было показано, что продолжительность интервала от момента установления диагноза до начала цитостатической терапии не влияет на 5-летнюю ОВ и БСВ, но увеличивает вероятность развития рецидива ($p = 0,006$), в то же время при увеличении продолжительности ремиссии (>7 мес) значительно сокращается вероятность развития рецидива ($p = 0,000$). У мужчин в возрасте до 40 лет вероятность развития рецидива выше ($p = 0,011$) в сравнении с остальной популяцией. В результате многофакторного анализа также выявлено достоверное увеличение 5-летней ОВ при проведении поддерживающей терапии в общей когорте пациентов ($p = 0,013$), а также улучшение 5-летней ОВ при назначении высокодозной консолидации и аутоТГСК ($p = 0,004$) по сравнению со стандартными дозами консолидации у лиц в 1-й ремиссии ОМЛ.

Обсуждение

Вопрос наиболее адекватной стратегии лечения ОМЛ в случаях, когда по каким-либо причинам невозможно выполнить аллоТГСК, до сих пор вызывает дискуссии. Аутологичная ТГСК при ОМЛ в большинстве случаев рассматривается как клиническая опция. За последние годы уменьшилась не связанная с рецидивом летальность при выполнении аутоТГСК. Наиболее вероятно, что это произошло благодаря успехам сопроводительной терапии [6, 9]. В нашем исследовании летальных исходов, непосредственно связанных с выполнением аутоТГСК, не отмечено.

Частота развития рецидива после аутоТГСК остается высокой и, к сожалению, за последние годы зна-

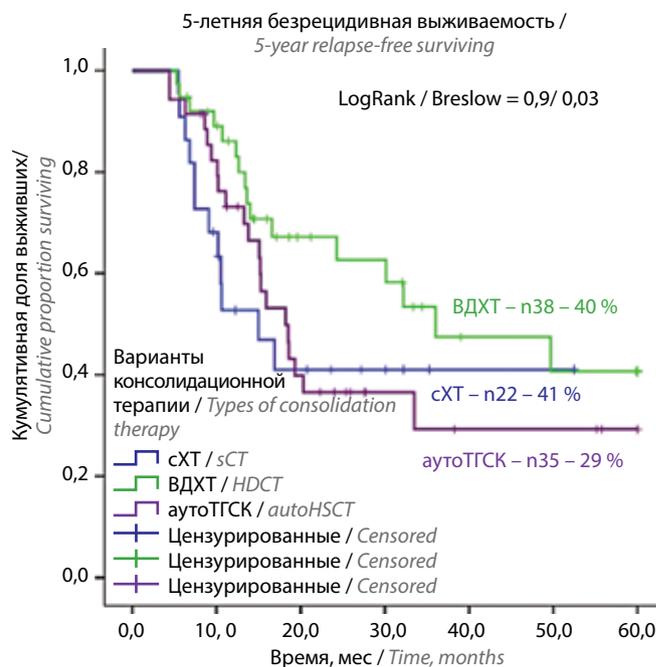


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость от *land-mark* при консолидации стандартными дозами цитарабина, высокими дозами цитарабина и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 3. Relapse-free survival from *land-mark* in patients received consolidation with standard cytarabine doses, high cytarabine doses and autoHSCT

чимых улучшений в этом отношении не достигнуто. По данным различных авторов, 3–5-летняя БРВ после аутоТГСК составляет от 28 % до 53 % [10]. По нашим данным, 5-летняя БРВ в группах благоприятного и стандартного риска составила 80 и 40 % соответственно. В ходе многоцентрового исследования выявлена зависимость частоты рецидивов не только от возраста (>45 лет) и позднего достижения ремиссии (>40 дней), но и от источника трансплантата (частота рецидивов при использовании ПСКК составила 51 %, при использовании КМ – 43 %), а также от сроков проведения аутоТГСК от момента достижения ремиссии [11, 12]. В нашем исследовании выявлена лучшая 5-летняя ОВ в группе получивших аутоТГСК в срок до 6 мес от момента достижения ремиссии (она составила 54 %), в то время как при выполнении аутоТГСК позже 6 мес 5-летняя ОВ сравнялась с результатами ХТ и составила 37 %. Для пациентов группы высокого риска, которым не может быть выполнена аллоТГСК, в нашем исследовании не выявлено преимущество аутоТГСК, что соответствует данным ЕВМТ (2015), а также российским клиническим рекомендациям (2014) [7, 13, 14].

В исследовании М. Sekeres и соавт. (2009) показано ухудшение ОВ у молодых пациентов при откладывании начала специфической терапии более чем на 5 дней [15]. По данным Vertoli и соавт. (2013), не выявлено влияния продолжительности интервала от момента постановки диагноза до начала специфической терапии ни на ОВ, ни на раннюю смертность, ни на ответ на проводимую терапию [16]. По нашим данным, интервал до начала специфической терапии также

Таблица 3. Сравнение результатов лечения химиотерапии стандартной интенсивности, высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток от *land-mark*

Table 3. Comparison of treatment results with sCT, HDCT and autoHSCT from *land-mark*

Показатель Parameter		5-летняя ОВ, % 5-years OS, %	5-летняя БРВ, % 5-years RFS, %
Все пациенты Total patients		сХТ sCT	44,7*
		ВДХТ HDCT	59,7*
		аутоТГСК autoHSCT	44,7*
Возраст Age	До 40 лет <40 years	сХТ sCT	33,3
		ВДХТ HDCT	69,1
		аутоТГСК autoHSCT	54,1
	Старше 40 лет ≥40 years	сХТ sCT	56,3
		ВДХТ HDCT	53,9
		аутоТГСК autoHSCT	18,8
Диагноз Diagnosis	<i>De novo</i>	сХТ sCT	46,9
		ВДХТ HDCT	55,1
		аутоТГСК autoHSCT	45,7
	Вторичный и с предшествующим МДС и ХММЛ Secondary and with previous MDS and CMML	сХТ sCT	0*
		ВДХТ HDCT	80,0*
		аутоТГСК autoHSCT	33,3*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes × 10 ⁹ /L	<50	сХТ sCT	44,0*
		ВДХТ HDCT	61,7*
		аутоТГСК autoHSCT	40,2*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes × 10 ⁹ /L	>50	сХТ sCT	-
		ВДХТ HDCT	62,5
		аутоТГСК autoHSCT	57,9
Группы по цито- и молекулярно- генетическому рisku Cytogenetic and molecular genetic risk groups	Благоприятная Favorable	сХТ sCT	100,0
		ВДХТ HDCT	71,1
		аутоТГСК autoHSCT	80,0
	Стандартная Standard	сХТ sCT	45,4*
		ВДХТ HDCT	68,2*
		аутоТГСК autoHSCT	44,6*
	Неблагоприятная Unfavorable	сХТ sCT	0
		ВДХТ HDCT	0
		аутоТГСК autoHSCT	25,0

Окончание таблицы 3

End of table 3

Показатель Parameter		5-летняя ОВ, % 5-years OS, %	5-летняя БРВ, % 5-years RFS, %	
Кол-во факторов плохого прогноза Number of poor prognosis factors	0	сХТ sCT	40,0*	20,0*
		ВДХТ HDCT	79,5*	34,0*
		аутоТГСК autoHSCT	54,2*	40,7*
	1	сХТ sCT	47,9	51,4
		ВДХТ HDCT	57,0	63,5
		аутоТГСК autoHSCT	24,5	0
	2 и более 2 and more	сХТ sCT	0	0
		ВДХТ HDCT	0	0
		аутоТГСК autoHSCT	33,3	33,3
Достижение ремиссии Remission achieving	После 1-го курса ХТ After 1 st CT course	сХТ sCT	50,0*	43,6*
		ВДХТ HDCT	73,7*	45,9*
		аутоТГСК autoHSCT	41,0*	21,2*
	После 2-го курса ХТ After 2 nd CT course	сХТ sCT	38,1	42,9
		ВДХТ HDCT	34,7	26,2
		аутоТГСК autoHSCT	60,0	50,0

Примечание: БРВ – безрецидивная выживаемость; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; сХТ – химиотерапия стандартной интенсивности; ОВ – общая выживаемость; ХТ – химиотерапия. *Отмечены статистически достоверные различия ($p < 0,005$).
Note: RFS – relapse-free survival; HDCT – high-dose chemotherapy; sCT – chemotherapy of standard intensity; OS – overall survival; CT – chemotherapy. *Statistically significant differences ($p < 0.005$).

не влияет на 5-летнюю ОВ, однако увеличивает вероятность развития рецидива. По этому вопросу необходимы дополнительные исследования.

По данным немецкой группы по лечению ОМЛ под руководством Т. Бюхнера (2003), проведение поддерживающей терапии после высокодозной консолидации увеличивало 5-летнюю БРВ, в частности в группе неблагоприятного прогноза [17]. В российском исследовании ОМЛ-06.06 показано статистически достоверное снижение частоты рецидивов в группе пациентов, получивших поддерживающую терапию после завершения высокодозной консолидации [18]. Согласно нашим данным также отмечено положительное влияние поддерживающей терапии на 5-летнюю ОВ при многофакторном анализе.

В ходе данного исследования показано преимущество высокодозной консолидации, в том числе с использованием аутоТГСК, перед стандартными дозами цитарабина. Несмотря на небольшую группу наблюдения, это соответствует результатам других, более

крупных исследований. Так, по данным исследовательской группы GALGB, применение высокодозной консолидации (3 г/м² цитарабина) у пациентов благоприятной и промежуточной прогностических групп способствовало достоверному увеличению 5-летней БРВ до 78 % и 40 % соответственно по сравнению со стандартными (100 мг/м² и 400 мг/м² цитарабина) дозами в консолидации [19].

Заключение

В заключение необходимо отметить, что наше исследование было ретроспективным и нерандомизированным, в связи с чем выводы неоднозначны. Тем не менее есть основания полагать, что частота рецидивов у пациентов благоприятной группы риска, получивших в качестве консолидационной терапии аутоТГСК, меньше. При недостижении ремиссии после 1-го курса ХТ проведение аутоТГСК также является предпочтительным вариантом консолидации. По всей видимости, высокий риск развития рецидивов требует

оценки минимальной резидуальной болезни перед заготовкой трансплантата (периферические стволовые клетки крови, КМ). Также необходимо решить вопрос о проведении эпигеномной терапии после аутоТГСК. Пациенты старшей возрастной группы (не только >60 лет, но и >40 лет) с гиперлейкоцитозом в дебюте и неблагоприятными молекулярно-генетическими

изменениями имеют худший прогноз вне зависимости от вида консолидации. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью определения предпочтительного варианта консолидационной и поддерживающей терапии при невозможности выполнения аллоТГСК, стандартной для этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Самородова И.А. и др. Сравнение эффективности химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии у взрослых. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2015; том XXII, № 3, с. 66–72. [Bondarenko S.N., Moiseev I.S., Samorodova I.A. et al. Comparison of chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cells transplantation efficacy in first remission of acute myeloid leukemia in adults. Uchenye zapiski SPbGMU im. Akad. I. P. Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University 2015, XXII(3);66–72 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-3-66-80.
2. Cornelissen J.J., van Putten W.L.J., Verdonck L.F. et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood 2007;109:3658–66. DOI: 10.1182/blood-2006-06-025627. PMID: 17213292.
3. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Семенова Е.В. и др. Опыт аллогенной неродственной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Терапевтический архив 2007; 79(7):36–43. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Semenova E.V. et al. The experience of allogeneic unrelated hematopoietic stem cells transplantation in the bone marrow transplantation clinic of Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive 2007;79(7):36–43 (In Russ.)].
4. Cornelissen J.J., Gratwohl A., Schlenk R.F. 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. PMID: 22949046.
5. Suci S., Mandelli F., de Witte T. et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. Blood 2003;102(4):1232–40. DOI 10.1182/blood-2002-12-3714. PMID: 12714526.
6. Mohty M. The EBMT Handbook 2012, Ch. 19, pp. 317–27.
7. Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplantation 2015;50(8):1037–56. DOI: 10.1038/bmt.2015.6. PMID: 25798672.
8. Мелкова К.Н., Петрова Г.Д. Материалы 42-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (апрель 2016 г., Валенсия). Клиническая онкогематология 2016;9(4):485–93. [Melkova K.N., Petrova G.D. Materials of the 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (April, 2016; Valencia). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2016;9(4):485–93 (In Russ.)].
9. Cornelissen J.J., Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first remission. Blood 2016;127(1):62–70. DOI: 10.1182/blood-2015-07-604546. PMID: 26660427.
10. Breems D.A., Lowenberg B. Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. British Journal of Haematology 2005;130:825–33. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05628.x. PMID: 16156852.
11. Valardo R., Frassoni F. The EBMT Handbook, 2008, pp. 357–70.
12. Материалы конференции Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), 2008. Клиническая онкогематология 2008;1(2):183–5. [Proceedings of the European Bone Marrow Transplantation Conference (EBMT), 2008. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology 2008;1(2):183–5 (In Russ.)].
13. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОМЛ взрослых. Гематология и трансфузиология 2014;59(S2):2–29. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasiev B.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of AML in adults. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2014;59(S2):2–29 (In Russ.)].
14. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации российских экспертов по лечению больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет. Терапевтический архив 2014;86(7):4–13. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasiev B.V. et al. Russian experts' clinical guidelines for acute myeloid leukemia treatment in patients less than 60 years of age. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive 2014;86(7):4–13 (In Russ.)].
15. Sekeres M., Elson P., Kalaycio M.E. et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. Blood 2009;113(1):28–36. DOI: 10.1182/blood-2008-05-157065. PMID: 18827183.
16. Bertoli S., Bérard E., Huguet F. et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. Blood 2013;121(14):2618–26. DOI: 10.1182/blood-2012-09-454553. PMID: 23365464.
17. Buchner T., Hiddemann W., Berdel W.E. et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM)

for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia(AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4496–504. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.133. PMID: 14673036.

19. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А. и др. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. В сб.: Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко М.: Практика, 2012. С. 153–206. [Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Klyasova G.A. et al. Clinical protocol AML-01.10 on the treatment of acute myeloid

leukemia in adults. In: Program treatment of blood diseases. V.G. Savchenko (ed.). Moscow: Praktika, 2012. P. 153–206 (In Russ.)].

20. Bloomfield C.D., Lawrence D., Byrd J.C. et al. Frequency of Prolonged Remission Duration after High-Dose Cytarabine Intensification in Acute Myeloid Leukemia Varies by Cytogenetic Subtype. *Cancer Research* 1998;58(18):4173–79. PMID: 9751631.

ORCID авторов

И.А. Самородова: <https://orcid.org/0000-0001-9321-9084>

ORCID of authors

I.A. Samorodova: <https://orcid.org/0000-0001-9321-9084>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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