

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392.8-036.11-08

Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А.,
Дроков М.Ю., Обухова Т.Н., Куликов С.М. и Российская группа по изучению ОЛ

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПО ПРОТОКОЛУ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОМЛ-10

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Российское многоцентровое рандомизированное исследование ОМЛ-10 ставило своей задачей оценку эффективности 2 курсов консолидации – либо (1-я ветвь) с цитарабином в стандартной дозе (7+3), либо (2-я ветвь) – в высокой дозе (ВДЦ 1 г/м² 2 раза в день 1–3 дня) в сочетании с идарубицином (8 мг/м² 3 дня) и митоксантроном (10 мг/м² 3 дня); после выполнения 2 индукционных курсов 7+3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² на введение и последующей поддерживающей терапией 6 курсами 5+5 (цитарабин+6МР).

Материал и методы. С января 2010 по январь 2013 г. в исследование были включены 250 больных ОМЛ из 20 гематологических центров РФ, из них 125 больных (73 женщины и 52 мужчины) в возрасте от 17 до 59 лет (средний возраст 45 лет) были рандомизированы на 1-ю ветвь терапии (здесь лучше ввести R1, R2 и далее их использовать), 125 больных (69 женщин и 56 мужчин) в возрасте от 16 до 60 лет (средний возраст 43 года) – на 2-ю ветвь. 212 больных были включены в анализ, выполненный в сентябре 2015 г. (о 39 больных нет сведений). Цитогенетические данные представлены у 75% больных: на 1-й ветви 17,3% отнесены к благоприятной группе по цитогенетике, 66,7% – промежуточного риска, 16% – неблагоприятного риска; на 2-й ветви – 20; 53,6 и 21,4% соответственно.

Результаты. Достижение полной ремиссии (ПР) наблюдалось у 153 (72,2%) больных, из них резистентность – у 28 (13,2%), смерть в индукции наступила у 31 (14,6%), смерть в полной ремиссии – у 22 (14,4%). Общая выживаемость (ОВ) всех больных в течение 5 лет составила 30,7%, безрецидивная (БрВ) – 32,7%. Различий в ОВ и БрВ у больных при терапии 1-й и 2-й ветви не было: 31,6 и 29,8%; 39,6 и 25,8% соответственно. При достижении ПР после 1-го курса БрВ на 1-й ветви составила 44%, на 2-й ветви – 31%; после 2-го курса – 34 и 20%. В многовариантном анализе (МА, модель Кокса), включавшем пол, возраст, вариант рандомизации, инициальный лейкоцитоз и число тромбоцитов, процент бластных клеток в периферической крови и костном мозге, группу риска по цитогенетике, альбумин и ЛДГ, достижение ПР после 1-го или 2-го курса, выполнение аллогенной ТГСК в 1-й ПР, определены факторы, статистически значимо негативно влиявших на показатели 5-летней ОВ и БрВ: неблагоприятная цитогенетическая группа (HR 1,9; $p = 0,014$ и HR 3,047; $p = 0,0049$ соответственно), достижение ПР после 2-го курса (HR 2,4; $p = 0,003$ и HR 2,3; $p = 0,007$) и невыполнение аллогенной ТГСК в 1-й ПР (HR 4,71; $p = 0,001$ и HR 4,9; $p = 0,006$).

Закключение. Консолидация ВДЦ не имеет преимуществ перед консолидацией с цитарабином в стандартных дозах при использовании высокой суммарной дозы антрациклинов. Высокодозная консолидация не улучшает долгосрочные результаты выживаемости больных из различных групп риска: при достижении ПР после 2-го курса и из промежуточной/неблагоприятной группы риска по цитогенетике. При достижении ПР после 2-го курса химиотерапии только выполнение аллогенной ТГСК позволяет получить долгосрочные результаты, сопоставимые с таковыми в группах благоприятного прогноза.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, лечение; долгосрочные результаты; Российское многоцентровое рандомизированное исследование ОМЛ-10.

Для цитирования: Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Обухова Т.Н., Куликов С.М. и Российская Группа по изучению ОЛ. Долгосрочные результаты лечения больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу Российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-10. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 60-65. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-2-60-65

Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Kuzmina L.A., Drovkov M.Yu., Obukhova T.N., Kulikov S.M. and Russian Group for the Study of AL

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA ACCORDING TO THE PROTOCOL OF THE RUSSIAN MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL OF AML-10

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

The tasks of the Russian multicenter randomized trial of AML-10 were to evaluate of the efficacy of 2 consolidation courses – either (1st branch) with standard dose Cytarabine (7 + 3), or (2nd branch) – at the high dose (HiDAC 1 g/m², twice a day, 1–3 days) in combination with Idarubicin (8 mg/m², 3 days) and mitoxantrone (10 mg/m², 3 days); after administration of 2 courses of induction 7 + 3 with Daunorubicin in a dose of 60 mg/m² on the introduction and subsequent maintenance therapy by 6 courses 5 + 5 (Cytarabine + 6MP).

Material and methods. From January 2010 to January 2013 250 AML patients were included in the trial from 20 Hematological Centers of the Russian Federation. 125 of 250 patients (73 women and 52 men) aged 17 to 59 years (mean age: 45 years) were randomized to the 1st branch of therapy and 125 patients (69 women and 56 men) aged between 16 and 60 years (mean age: 43 years) – to the 2nd branch. 212 patients were included in the analysis carried out in September 2015 (there is no data about 39 patients). Cytogenetic data are presented in 75% of patients: in the 1st branch 17.3% of cases were referred to favorable group on cytogenetics, 66.7% cases – to the intermediate risk, and 16% cases – to the negative risk; 2nd branch – 20; 53.6 and 21.4% respectively.

Results. Achievement of complete remission (CR) was observed in 153 (72.2%) of patients, the resistance was in 28 (13.2%), death occurred during induction in 31 (14.6%), death in complete remission – in 22 (14.4%). Five year overall survival rate (OS) was 30.7%, disease-free survival (DFS) rate was 32.7%. There was no difference in OS and DFS in patients in the 1st and 2nd branch of treatment: 31.6 and 29.8%; 39.6 and 25.8% respectively. Upon achievement of CR after the 1 course DFS in the 1st branch was in 44%, in the 2nd branch – 31%. After the 2nd course – 34 and 20%. In multivariate analysis (MA, Cox model), including gender, age, randomization option, initial leukocytosis and platelet count, the percentage of blast cells in the peripheral blood and bone marrow, risk for cytogenetics, albumin and LDH, achievement of CR after the 1st or 2nd course, the performance of allogeneic HSCT in the 1st CR, there were identified factors statistically significantly negative affected on the indices of 5-year OS and DFS: unfavorable cytogenetic group (HR 1.9; $p = 0.014$ and HR 3.047; $p = 0.0049$, respectively), achievement of CR after the 2nd course (HR 2.4; $p = 0.003$ and HR 2.3; $p = 0.007$) and the non-performance of allogeneic HSCT in the 1st CR (HR 4.71; $p = 0.001$ and HR 4.9; $p = 0.006$).

Conclusion. Consolidation HiDAC has no advantage over consolidation with standard doses Cytarabine in using a high cumulative dose of anthracyclines. High-dose consolidation does not improve long-term survival results in patients from the various risk groups: in the achievement of CR after the 2nd course and from the intermediate /unfavorable risk group for cytogenetics. Upon reaching the CR after the 2nd course of chemotherapy just the performance of allogeneic HSCT allows you to get long-term results that are comparable with those in groups of favorable prognosis.

Key words: acute myeloid leukemia; the treatment; long-term results; Russian multicenter randomized trial of AML-10.

For citation: Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Kuzmina L.A., Drovkov M.Yu., Obukhova T.N., Kulikov S.M. and Russian Group for the Study of AL. Long-term results of treatment of patients with acute myeloid leukemia according to the protocol of the Russian multicenter randomized trial of AML-10. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2016; 61(2): 60-65. (in Russian). DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-2-60-65

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

Received 14 March 2016

Accepted 10 May 2016

В течение последних полутора десятилетий не подвергается сомнению утверждение о крайне высокой эффективности консолидации полной ремиссии ОМЛ цитарабином в высоких дозах [1]. Чаще всего речь идет о применении 3–4 курсов монотерапии цитарабином после 1–2 курсов индукционных 7+3 и без поддерживающей терапии. Также были опубликованы результаты рандомизированного исследования о преимуществе даунорубина в высоких дозах (90 мг/м² на введение) в программе 7+3, особенно у больных из группы благоприятного и промежуточного прогноза по цитогенетике [2]. Тем не менее необходимость использования цитарабина в высоких дозах при применении в протоколе лечения разных антрациклинов (даунорубина, идарубина) и антрацендиона (митоксантрона) в высокой суммарной дозе (720 мг/м² в перерасчете на даунорубин) не изучена. В связи с этим Российское многоцентровое рандомизированное исследование ОМЛ-10 ставило своей задачей оценку эффективности двух курсов консолидации – либо (1-я ветвь – R1) с цитарабином в стандартной дозе (7+3), либо (2-я ветвь – R2) в высокой дозе (ВДЦ 1 г/м² 2 раза в день 1–3 дня) в сочетании с идарубином (8 мг/м² 3 дня) и митоксантроном (10 мг/м² 3 дня) после выполнения 2 индукционных курсов 7+3 с даунорубином в дозе 60 мг/м² на введение и последующей поддерживающей терапией шестью курсами 5+5 (цитарабин +

6МР). В рамках запланированного исследования предусматривали выполнение трансплантации аллогенного костного мозга всем, кроме больных благоприятной прогностической группы, у кого были доноры и была возможность ее осуществить.

Материал и методы

С января 2010 по июнь 2013 г. в исследование были включены 250 больных ОМЛ из 20 гематологических центров РФ. Детали протокола были опубликованы ранее [3]. 125 больных ОМЛ (73 женщины и 52 мужчины) в возрасте от 17 до 59 лет (средний возраст 45 лет) были рандомизированы на 1-ю ветвь терапии, 125 больных ОМЛ (69 женщин и 56 мужчин) в возрасте от 16 до 60 лет (средний возраст 43 года) – на 2-ю ветвь терапии. Различий по клинико-лабораторным параметрам в группах не обнаружено. Результаты цитогенетического исследования представлены у 75% больных: на 1-й ветви 17,3% отнесено к благоприятной группе по цитогенетике, 66,7% – промежуточного риска, 16% – неблагоприятного риска; на 2-й ветви – 20; 53,6 и 21,4% соответственно. 212 больных были включены в анализ, выполненный в сентябре 2015 г. (о 39 больных нет сведений).

Результаты

Полная ремиссия (ПР) достигнута у 153 (72,2%) больных, резистентность – у 28 (13,2%), смерть в индукции зарегистрирована у 31 (14,6%) больного. На протяжении 20 лет проведения многоцентровых исследований по лечению ОМЛ в России показатель ранней летальности остается крайне высоким.

Для корреспонденции:

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующий научно-клиническим отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России. E-mail: elenap@blood.ru.

For correspondence:

Parovichnikova E.N., MD, PhD, DSc, Head of the Clinical Research department Leukemia chemotherapy, depression hematopoiesis and bone marrow transplantation National Hematology Research Center, Moscow. E-mail: elenap@blood.ru.

Information about authors:

Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0003-2935-4040>; Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>; Troitskaya V.V., <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>; Sokolov A.N., <http://orcid.org/0000-0003-0337-4027>; Klyasova G.A., <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>; Kuzmina L.A., <http://orcid.org/0000-0001-6201-6276>; Drovkov M.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>.

Таблица 1
Результаты индукционного лечения больных ОМЛ
в исследовании ОМЛ-01.10

Результат	Рандомизация				Всего (n = 212)	
	R1 (n = 109)		R2 (n = 103)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полная ремиссия	76	69,7	77	74,5	153	72,2
Резистентность	13	11,9	15	15,5	28	13,2
Ранняя летальность	20	18,3	11	10	31	14,6
Смерть в ремиссии	11 из 76	14,5	11 из 77	14,3	22 из 153	14,4

Конечно, это общий показатель по всем центрам, принимающим участие в исследовании, но, к сожалению, он отражает состояние сопроводительной терапии преимущественно в региональных центрах. В Координационном центре (ГНЦ Минздрава России) показатель летальности в период индукции составил 2,9% [3].

Результаты индукционной терапии в зависимости от ветви рандомизации представлены в табл. 1. После достижения ПР смерть наступила у 22 (14,4%) из 153 больных (общий показатель), при этом, если оценивать только показатели Координационного центра, то постремиссионная летальность фактически в 2 раза ниже – 6,9% [3]. Следует отметить, что смерть в ПР на обеих ветвях исследования одинакова, и ее показатель также достаточно высокий. Если суммировать показатели летальности в период индукции и в постремиссионный период, то оказывается, что фактически треть больных ОМЛ умирают от причин, связанных собственно с лечением.

Общая выживаемость (ОВ) в течение 5 лет всех больных составила 30,7%, безрецидивная (БрВ) – 32,7% (рис. 1). Полученные в настоящем исследовании показатели долгосрочной выживаемости несколько лучше тех, которые были получены ранее. В последних российских многоцентровых исследованиях ОМЛ-01.01 и ОМЛ-06.06 ОВ составляла 25,5 и 25%, а БрВ – 25 и 29% [4, 5].

Сопоставляя результаты анализируемого контролируемого клинического исследования с результатами так называемой рутинной практики гематологических отделений крупнейшего мегаполиса страны,

можем заключить, что даже не столь оптимистичные приведенные показатели выживаемости исследования ОМЛ-10 существенно превышают все показатели гематологических отделений, работающих в общей практике. Доля достижения ПР у больных в группе интенсивной терапии составила лишь 48%, а 4-летняя ОВ – 18%. При этом следует отметить достаточно высокую БрВ этих больных – 36%. Авторы московского исследования также с досадой подчеркивают, что ни одному больному ОМЛ не выполнена аллогенная ТКМ в первой ПР [6].

При сравнении долгосрочных результатов у больных 1-й и 2-й ветви различий в ОВ и БрВ не обнаружено: 31,6 и 29,8%; 39,6 и 25,8% соответственно (рис. 2, 3). Полученные результаты с очевидностью демонстрируют одинаковую эффективность двух видов консолидации – стандартной и высокодозной, и позволяют прийти к заключению, что в рамках проводимого исследования курсы ВДЦ в сочетании с антрациклинами не имеют никаких преимуществ перед классическим протоколом 7+3. Эти результаты, с нашей точки зрения, соответствуют заключению, сделанному 5 лет назад общегерманской исследовательской группой: долгосрочная 5-летняя ОВ больных ОМЛ была одинаковой независимо от суммарной дозы цитарабина, вида антрациклинового антибиотика, доли выполненной аллогенных ТКМ и составляла 41,5–47,5% во всех 6 сравниваемых группах [7]. Этот факт означает, что при соблюдении принципа доза–интенсивность вариации цитостатического воздействия принципиально не изменяют эффективность лечения ОМЛ.

В нашем исследовании при достижении ПР после 1-го курса БрВ на 1-й ветви терапии составила 44%, на 2-й ветви – 31%; после 2-го курса – 34 и 20%, что свидетельствует о том, что ВДЦ не изменяют долгосрочную эффективность при позднем достижении ПР.

На протоколе ОМЛ-10 подразумевалось выполнение трансплантации аллогенного костного мозга (аллогенная ТКМ) у больных в первой ремиссии. Если в предшествующих исследованиях (ОМЛ-01.10 и ОМЛ-06.06) доля больных, которым была выполнена аллогенная ТКМ, была крайне невелика и составляла 2%, то в настоящем исследовании в общей слож-

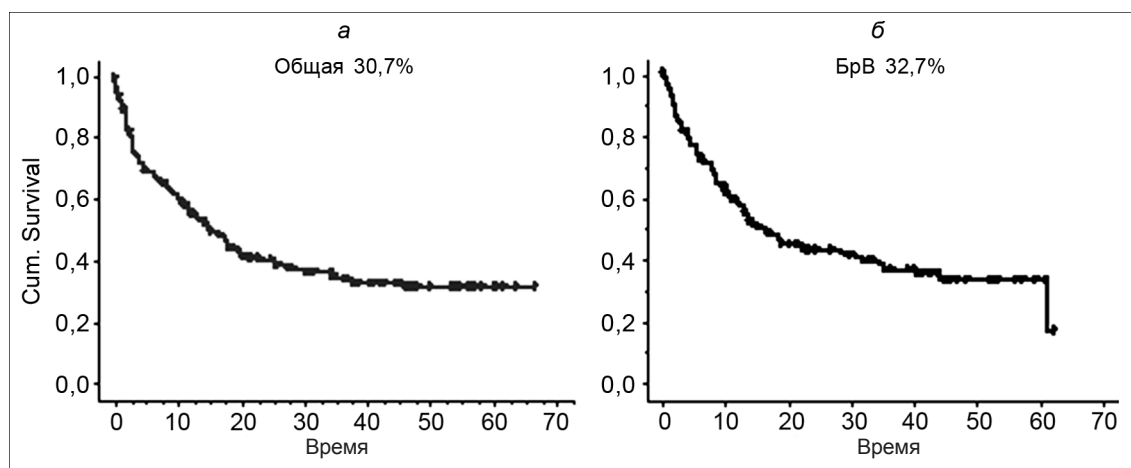


Рис. 1. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость всех больных, включенных в исследование.

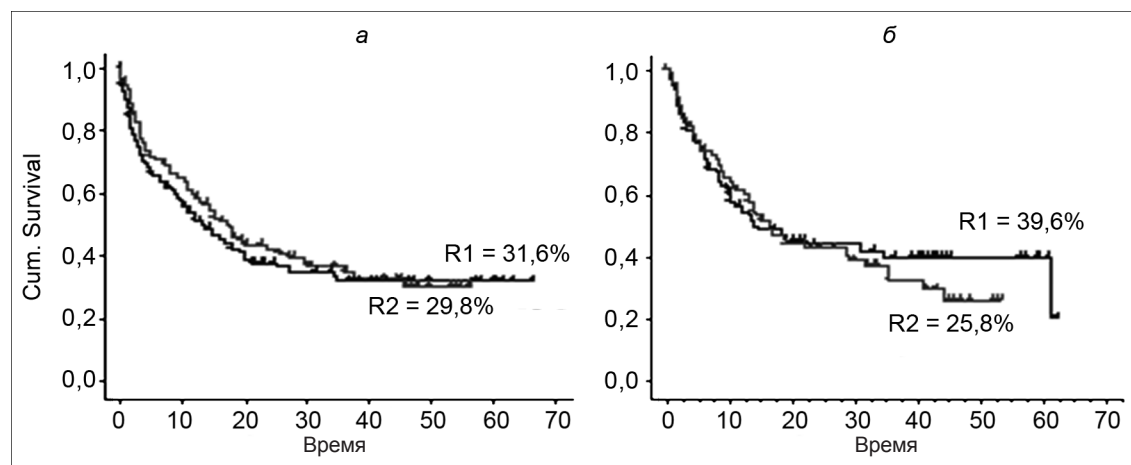


Рис. 2. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных, рандомизированных на разные ветви исследования.

ности выполнено 30 (14%) аллогенных ТКМ у 212 больных, из них 17 (11,1%) из 153 в первой ПР. Не вызывает сомнения необходимость выполнения аллогенной ТКМ практически всем больным ОМЛ, и целесообразно это делать в период первой ремиссии. Международные эксперты рекомендуют подходить к выполнению этого этапа лечения в достаточной степени избирательно. Например, даже в рамках группы благоприятного прогноза по молекулярно-генетическим маркерам аллогенную ТКМ можно рассматривать как этап лечения в первой ПР – у больных с $t(8;21)$ и лейкоцитозом $20 \times 10^9/\text{л}$ и более. У больных благоприятной группы обязательным является и достижение ПР после 1-го курса терапии, иначе группа прогноза оценивается как промежуточная и вопрос о выполнении аллогенной ТГСК у них должен рассматриваться в период первой ПР. Европейские эксперты не сомневаются, что нецелесообразно выполнять аллогенную ТКМ в первой ПР только у больных, у которых при $t(8;21)$ нет лейкоцитоза более $20 \times 10^9/\text{л}$, больных с инверсий 16 хромосомы, у больных с нормальным кариотипом и биаллельной мутацией гена *CEBPA* или мутацией гена *NPM1*, но без мутации гена *FLT3*, при достижении у этих больных ремиссии после первого курса индукции и при отсутствии минимальной резидуальной болезни (МРБ) [7].

Если обсуждать не итоги клинических исследований, а именно реальную практику, то заключение общегерманской группы о том, что в рамках их многоцентрового исследования доля выполненных аллогенных ТКМ не определяла результаты долгосрочной выживаемости (она варьировала от 19 до 33%), может быть поставлено под сомнение. По оценке Шведского популяционного регистра, в том регионе, где доля аллогенных ТКМ составила не 22% как в пяти других, а 46%, общая 5-летняя выживаемость больных ОМЛ превысила 50%. При этом в оставшихся пяти регионах она была совершенно одинаковой и в 2 раза ниже – 20–32% [8]. Хотелось бы подчеркнуть, что при достаточно высокой интенсивности химиотерапевтического воздействия в нашем исследовании ОВ больных хуже (31%), чем в общегерманском 41,5–47,5%; но и доля выполненных аллогенных ТКМ была всего 14%.

Российские эксперты при рассмотрении Российских клинических рекомендаций по лечению ОМЛ в возрасте до 60 лет учитывали, что комплексная оценка группы прогноза у больных ОМЛ в нашей стране осуществляется лишь у незначительной части пациентов, в клинические исследования подавляющее большинство больных не включается, и вследствие этого было принято решение о необходимости рассматривать возможность выполнения аллогенной

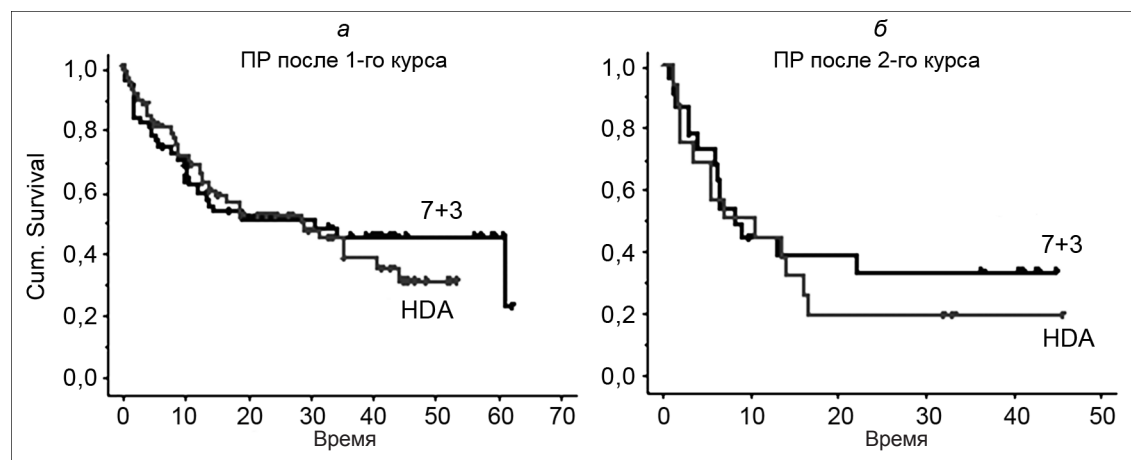


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных, рандомизированных на разные ветви исследования, в зависимости от времени достижения ПР: после 1-го курса (а) и после 2-го курса (б).

Таблица 2

Результаты многовариантного анализа (модель Кокса)

Параметр МА	Выживаемость	HR	p
Группа риска по цитогенетике	Общая	1,9	0,014
	Безрецидивная	3,047	0,0049
Достижение ПР после 1-го или 2-го курса	Общая	2,4	0,003
	Безрецидивная	2,3	0,007
Выполнение алло-ТГСК в 1-й ПР	Общая	4,71	0,001
	Безрецидивная	4,9	0,006

ТКМ у **всех** больных ОМЛ, у кого получена первая ПР [9].

В настоящем исследовании мы включили факт выполнения аллогенной ТКМ в период первой ПР в анализ факторов риска. В многовариантном анализе (МА, модель Кокса), включившем пол, возраст, вариант рандомизации, инициальный лейкоцитоз и число тромбоцитов, процент бластных клеток в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ), группу риска по цитогенетике, альбумин и ЛДГ, достижение ПР после 1-го или 2-го курса, выполнение аллогенной ТГСК в 1-й ПР, определены факторы, статистически значимо негативно влиявшие на показатели 5-летней ОВ и БрВ: неблагоприятная цитогенетическая группа, достижение ПР после 2-го курса и невыполнение аллогенной ТГСК в 1-й ПР (табл. 2).

При достижении ПР после 2-го курса применение ВДЦ в консолидации не изменяет в целом неблагоприятный прогноз, и только выполнение аллогенной ТГСК позволяет изменить долгосрочные результаты в лучшую сторону (рис. 4).

К сожалению, все анализируемые группы невелики, и сделанные заключения по собственным данным могут показаться не столь весомыми. Тем не менее исследовательской группе представляется крайне важным подчеркнуть необходимость задумываться о выполнении аллогенной ТКМ фактически у всех больных ОМЛ, начинать поиск и типирование доноров как можно раньше. Идеальным представляется типирование больного и его потенциальных доноров (родные братья и сестры) еще до начала 1-го индукционного курса химиотерапии; в крайнем случае – перед 2-м курсом индукции.

Таким образом, консолидация ВДЦ не имеет преимуществ перед консолидацией с цитарабином в стандартных дозах при использовании высокой суммарной дозы антрациклинов. Высокодозная консолидация не улучшает долгосрочные результаты выживаемости больных из разных групп риска: при достижении ПР после 2-го курса и из промежуточной/неблагоприятной группы риска по цитогенетике. При достижении ПР после 2-го курса химиотерапии только выполнение аллогенной ТГСК позволяет получить долгосрочные результаты, сопоставимые с таковыми в группах благоприятного прогноза. Рекрутирование больных в исследование по протоколу ОМЛ-01.10 было завершено летом 2013 г. По результатам выполненного исследования в настоящее время в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ больным проводят лечение в соответствии с первой ветвью рандомизации (R1). Всем больным из группы промежуточного и плохого

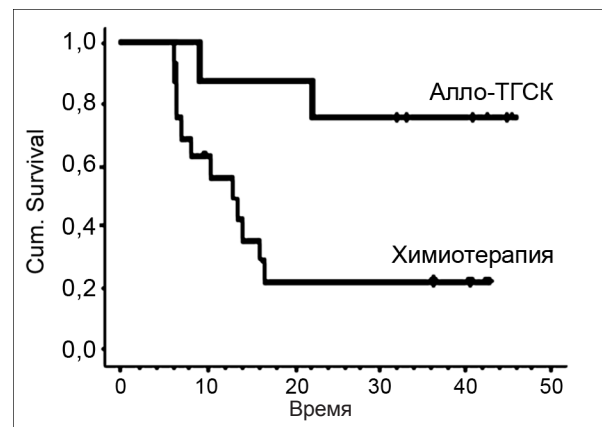


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных, у которых ПР была достигнута после 2-го курса индукции, в зависимости от реализации аллогенной ТГСК (ландмарк-анализ – включены больные прожившие в ПР 6 мес).

риска по цитогенетическим критериям, а также всем больным, у которых ПР получена после 2-го курса индукции, осуществляют поиск НЛА-совместимого донора (родственного или неродственного) с целью выполнения аллогенной ТГСК в период первой ПР. Анализируя опыт работы координационного центра и муниципальных городских отделений гематологии, следует сделать вывод о крайней необходимости у всех больных ОМЛ рассматривать вопрос о возможности выполнения аллогенной ТКМ в первой ПР.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Соколов А.Н., Парамонова Е.В. и др. Лечение острых миелоидных лейкозов по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. *Терапевтический архив*. 2014; 86(7):14–23.
- Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Клясова Г.А., Исаев В.Г., Соколов А.Н., Куликов С.М. и др. Токсичность различных протоколов лечения острых миелоидных лейкозов взрослых: результаты четырех российских многоцентровых исследований. *Терапевтический архив*. 2010; 82(7): 5–11.
- Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Куликов С.М. Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в многоцентровом клиническом исследовании ОМЛ 06.06. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 5(1): 30–8.
- Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В., Иванова А.Л., Ключева О.В., Лукин О.В. и др. Клинические и эпидемиологические характеристики острых миелоидных лейкозов у взрослых больных по результатам работы муниципальных городских гематологических отделений г. Москвы. *Терапевтический архив*. 2015; 87(7): 26–32.
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., Грицаев С.В., Семочкин С.В., Бондаренко С.Н., Троицкая В.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.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Löwenberg B., Pabst T., Vellenga E., van Putten W., Schouten H.C., Graux C., et al.; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(11): 1027–36. doi: 10.1056/NEJMoa1010222
- Fernandez H.F., Sun Z., Yao X., Litzow M.R., Luger S.M.,

- Paietta E.M., et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(13):1249–59. doi: 10.1056/NEJMoa0904544.
3. Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Klyasova G.A., Kuzmina L.A., Sokolov A.N., Paramonova E.V., et al. Treating patients with acute myeloid leukemias (AML) according to the protocol of the AML-01.10 Russian multicenter randomized trial: the Coordinating Center's results. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2014; 86(7):14–23. (in Russian)
 4. Parovichnikova E.N., Savchenko V.G.¹, Klyasova G.A., Isayev V.G., Sokolov A.N., Kulikov S.M., et al. Toxicity of different treatment protocols for acute myeloid leukemias in adults: the results of four Russian multicenter studies. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2010; 82(7): 5–11. (in Russian)
 5. Sokolov A.N., Parovichnikova E.N., Kulikov S.M., Klyasova G.A., Troitskaya V.V., Kokhno A.V., et al. Long-term results of adult acute myeloid leukemia treatment in multicenter clinical trial AML 06.06. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2012; 5(1): 30–8. (in Russian)
 6. Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V., Ivanova V.L., Klyueva O.V., Lunin V.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2015; 87(7): 26–32. (in Russian)
 7. Buchner T., Schlenk R.F., Schaich M., Dohner K., Krah R., Krauter J., et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm-combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(29): 3604–10. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2907
 8. Cornelissen J.J., Gratwohl A., Schlenk R.F., Sierra J., Bornhäuser M., Juliusson G., 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.
 9. Juliusson G., Lazarevic V., Horstedt A.S., Hagberg O., Höglund M.; Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012; 119(17): 3890–9. doi:10.1182/blood-2011-12-379008.
 10. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasiev B.V., Gritsaev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., Troitskaya V.V., et al. Russian experts clinical guidelines for acute myeloid leukemia treatment in patients less than 60 years of age. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2014; 86(7): 4–13. (in Russian)

Поступила 14.03.16

Принята к печати 10.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК УДК 616.155.392.8-036.11:575.224.23]-07

Кострома И.И., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М.

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ С МОНОСОМНЫМ КАРИОТИПОМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Моносомный кариотип – крайне неблагоприятный вариант хромосомных aberrаций у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и миелодиспластическими синдромами (МДС). Для обнаружения клинических и лабораторных параметров, ассоциированных с моносомным кариотипом, проведен ретроспективный анализ данных 76 больных (43 больных ОМЛ и 33 больных МДС). Не выявлено показателей, характерных для случаев с моносомным кариотипом. Медиана общей выживаемости больных ОМЛ и МДС составила 6 и 8 мес соответственно. Вместе с тем у отдельных больных отмечено относительно благоприятное течение ОМЛ и МДС.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы; миелодиспластические синдромы; моносомный кариотип.

Для цитирования: Кострома И.И., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М. Клинико-гематологическая гетерогенность острых миелоидных лейкозов и миелодиспластических синдромов с моносомным кариотипом. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 65–72. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-65-72

Kostroma I.I., Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Chubukina Zh.V., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Tiranova S.A., Potikhonova N.A., Abdulkadyrov K.M.

CLINICO-HAEMATOLOGICAL HETEROGENEITY OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROMES WITH MONOSOMAL KARYOTYPE

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.Petersburg, 193024, Russian Federation

Monosomal karyotype is the extremely poor variant of chromosomal aberrations in patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS). Retrospective analysis of 43 AML and 33 MDS patients was performed to determine typical clinical and hematological features of chromosomal karyotype. No characteristics typical for monosomal karyotype were found. Median of overall survival of AML and MDS patients was 6 and 8 months accordingly. At the same time some patients had relatively favorable course of their disease.

Keywords: acute myeloid leukemia; myelodysplastic syndromes; monosomal karyotype.

For citation: Kostroma I.I., Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Chubukina Zh.V., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Tiranova S.A., Potikhonova N.A., Abdulkadyrov K.M. Clinico-haematological heterogeneity of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes with monosomal karyotype. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(2): 65–72. (in Russian). DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-65-72

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest
Funding. The study had no sponsorship.

Received 25 May 2015
Accepted 10 May 2016