

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-99-111>



Эффективность лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом по данным московского онкологического регистра в период с 2019 по 2023 г.

Т.Н. Толстых^{1,2}, Е.Н. Мисюрин^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻⁴, Е.И. Желнова^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, С.А. Кардовская¹, Т.С. Чуднова^{1,2}, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, К.В. Яцков¹, Л.Т. Шимановская¹, Д.С. Марьин¹, А.Б. Макешова^{1,2}, Н.Г. Чернова⁴, Г.А. Дудина⁵, М.А. Гранаткин⁶, Т.А. Семина⁷, А.В. Мисюрин⁸, М.А. Лысенко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/3, стр. 1;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1;

⁶ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁷Департамент здравоохранения г. Москвы; Россия, 127006 Москва, Оружейный пер., 43;

⁸ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Губкина, 3

Контакты: Татьяна Николаевна Толстых t.perestoronina@mail.ru

Цель исследования – оценка эффективности лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у взрослых в г. Москве в условиях реальной клинической практики по данным московского онкологического регистра.

Материалы и методы. Ретроспективно собраны данные из московского онкологического регистра о постоянных жителях Москвы, которым с января 2019 г. по ноябрь 2023 г. впервые установлен диагноз ОМЛ. Эффективность противоопухолевой терапии оценивали по частоте полных ремиссий, рецидивов, случаев смерти и показателям 3-летней общей и безрецидивной выживаемости. Анализ данных выполнен по состоянию на 01.12.2023.

Результаты. По данным московского онкологического регистра с 01.01.2019 по 01.12.2023 диагноз ОМЛ (исключение – острый промиелоцитарный лейкоз) установлен 752 пациентам с медианой возраста на момент диагностики 64 (19–94) года. При оценке структуры изучаемой выборки в зависимости от половой принадлежности незначительно преобладали лица женского пола: женщины – 56,6 % ($n = 426$), мужчины – 43,4 % ($n = 326$). Из всех включенных в исследование пациентов интенсивную химиотерапию получили 36 % ($n = 275$), тогда как 57 % ($n = 427$) была проведена низкоинтенсивная химиотерапия, а оставшимся 7 % ($n = 50$) пациентов – лучшая сопроводительная терапия. Ранняя летальность (первые 60 дней) во всей группе составила 16 % ($n = 123$), рефрактерными к проводимой терапии оказались 20 % ($n = 149$) выборки. Полной ремиссии достигли 63 % ($n = 473$) больных: 82 % ($n = 225$) из них получали интенсивную химиотерапию, 58 % ($n = 248$) – низкоинтенсивную химиотерапию. Рецидивы заболевания возникли у 41 % ($n = 194$) из 473 пациентов, достигших полной ремиссии. В первой ремиссии аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнена 11 % ($n = 79$) пациентов. При медиане наблюдения 30,1 мес 3-летняя общая выживаемость в группе всех больных составила 27 % (95 % доверительный интервал 23–32), 3-летняя безрецидивная выживаемость – 44 % (95 % доверительный интервал 37–51).

Заключение. Основной проблемой лечения взрослых пациентов с ОМЛ остаются высокая индукционная летальность и ограниченные возможности для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в условиях реальной клинической практики, что является актуальным вопросом, подчеркивающим необходимость развития трансплантационных центров в Москве.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, эффективность противоопухолевой терапии, таргетная терапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реальная клиническая практика

Для цитирования: Толстых Т.Н., Мисюрина Е.Н., Мингалимов М.А. и др. Эффективность лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом по данным московского онкологического регистра в период с 2019 по 2023 г. Онкогематология 2024;19(3):99–111.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-99-111>

Treatment efficiency in patients with acute myeloid leukemia from 2019 to 2023 according to the Moscow Cancer Registry

T.N. Tolstykh^{1,2}, E.N. Misyurina^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2}, E.A. Baryakh^{1–4}, E.I. Zhelnova^{1,2}, D.E. Gagloeva^{1,2}, S.A. Kardovskaya¹, T.S. Chudnova^{1,2}, E.N. Zotina^{1,2}, D.D. Ivanova¹, O.L. Kochneva¹, K.V. Yatskov¹, L.T. Shimanovskaya¹, D.S. Mar'in¹, A.B. Makeshova^{1,2}, N.G. Chernova⁴, G.A. Dudina⁵, M.A. Granatkin⁶, T.A. Semina⁷, A.V. Misyurin⁸, M.A. Lysenko¹

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/3 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁶S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Build. 17, 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁷Moscow Healthcare Department; 43 Oruzheynyy Pereulok, Moscow 127006 Russia;

⁸Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Tatiyana Nikolaevna Tolstykh t.perestoronina@mail.ru

Aim. To evaluate the acute myeloid leukemia (AML) treatment efficacy in adults in Moscow real clinical practice according to the Moscow Cancer Registry data.

Materials and methods. We retrospectively collected data from the Moscow Cancer Registry on Moscow permanent residents who were primary diagnosed with AML from January 2019 to November 2023. The effectiveness of antitumor therapy was assessed by the complete remissions rate, relapses, deaths, and 3-year overall and relapse-free survival. Data analysis performed as of 01.12.2023.

Results. According to the Moscow Cancer Registry, from 01.01.2019 to 01.12.2023, the diagnosis of AML (except for acute promyelocytic leukemia) was established in 752 patients with a median age at the time of diagnosis of 64 (19–94) years. In the studied sample, females slightly predominated: women – 56.6 % ($n = 426$), men – 43.4 % ($n = 326$). Of all patients included in the study, 36 % ($n = 275$) received intensive chemotherapy, while 57 % ($n = 427$) received low-intensity chemotherapy, and the remaining 7 % ($n = 50$) patients received best supportive care. Early mortality (first 60 days) in the total group was 16 % ($n = 123$), 20 % ($n = 149$) of patients were refractory to the therapy. Complete remission was achieved by 63 % ($n = 473$) of patients: 82 % ($n = 225$) of them received intensive chemotherapy, 58 % ($n = 248$) – low-intensity chemotherapy. Relapses occurred in 41 % ($n = 194$) of 473 patients who achieved complete remission. In the first remission, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed in 11 % ($n = 79$) of patients. With a median follow-up of 30.1 months, the 3-year overall survival in total group was 27 % (95 % confidence interval 23–32), and the 3-year relapse-free survival was 44 % (95 % confidence interval 37–51).

Conclusion. The main problem in the treatment of adult AML patients remains high induction mortality and limited opportunities for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in real clinical practice, which emphasizes the need to develop transplant centers in Moscow.

Keywords: acute myeloid leukemia, efficacy of antitumor therapy, targeted therapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, real clinical practice

For citation: Tolstykh T.N., Misyurina E.N., Mingalimov M.A. et al. Treatment efficiency in patients with acute myeloid leukemia from 2019 to 2023 according to the Moscow Cancer Registry. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3): 99–111. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-99-111>

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) охватывает гетерогенную группу заболеваний, обусловленных любым количеством или комбинацией повторяющихся мутаций, хромосомных aberrаций и/или измененных сигнальных путей, приводящих к развитию неэффективного клонального кроветворения на уровне ге-

мопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественниц. Пик заболеваемости ОМЛ, по данным общемировой литературы, приходится на пожилой возраст [1, 2]. Однако подробной информации, характеризующей эпидемиологическую ситуацию по ОМЛ в России, в соответствующей отечественной литературе представлено крайне мало. Согласно имеющимся

данным, в 2020 г. в России диагностировано около 1 тыс. больных ОМЛ, что соответствует заболеваемости 1,3 случая на 100 тыс. населения [3], при этом заболеваемость ОМЛ в г. Москве в 2010 г. достигала 2,9 (среди мужчин — 3,3, женщин — 2,6) случая на 100 тыс. населения. Медиана возраста на момент манифестации онкогематологической нозологии составила 65 (18–92) лет, а максимальная заболеваемость пришлась на группу пациентов от 80 до 84 лет (8,0 на 100 тыс.) [4]. В соответствии с современной классификацией ELN-2022 (European LeukemiaNet, Европейская сеть лейкозов) стратификация пациентов по группам риска в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций — неотъемлемая часть современного подхода к ведению пациентов с ОМЛ, так как позволяет стратегически определиться с терапевтической тактикой [5]. Помимо этого, в настоящее время для больных ОМЛ мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) рассматривается как неотъемлемая часть программной терапии и влияет на прогноз заболевания [6].

Стандартная химиотерапия (ХТ) ОМЛ и реализация аллогенной трансплантации костного мозга достигли предела своих возможностей. Так, по данным популяционного регистра SEER (США, 2012–2017 гг.), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) во всей популяции пациентов с ОМЛ не превышает 30 % [7], а большинство пациентов с ОМЛ достигают ремиссии после индукционного этапа терапии. Тем не менее рецидивы встречаются относительно часто и обусловлены исключительно молекулярной гетерогенностью опухоли, что отрицательно сказывается на долгосрочной выживаемости [8, 9], к тому же у части пациентов имеет место первично-рефрактерное течение заболевания [10].

На выбор терапии 1-й линии при ОМЛ оказывают влияние не только клиничко-биологические факторы опухоли, но и возраст, общее соматическое состояние пациента, наличие коморбидного фона, обуславливающие сложность, а иногда и невозможность проведения требуемых интенсивных курсов терапии. Таким образом, выполнение высокодозной ХТ и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) значительно улучшает перспективы пациентов моложе 60 лет [11], однако лечение пожилых пациентов в основном ограничивается низкодозными программами, не направленными на излечение [12]. В доступных источниках литературы подробно описан опыт лечения ОМЛ отечественными научными группами в рамках федеральных научных центров, в то время как в условиях реальной клинической практики (РКП) данная информация представлена недостаточно полно и носит разрозненный характер, что диктует необходимость ее систематизации. Единственная работа, отражающая клиничко-эпидемиологические характеристики пациентов с ОМЛ и их лечение в условиях здравоохранения г. Москвы, опубликована в 2015 г. [4], в последующем данная информация не обновлялась.

Исходя из вышеизложенного проведение ретроспективного анализа результатов эффективности лечения ОМЛ в РКП представляется достаточно актуальным вопросом.

Цель исследования — оценка эффективности лечения ОМЛ среди взрослых в условиях РКП по данным московского онкологического регистра за предшествующие 5 лет.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование, в ходе которого проанализированы данные 752 пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ с 01.01.2019 по 01.12.2023. Диагноз ОМЛ был верифицирован окружными гематологами г. Москвы и врачами гематологических отделений городских стационаров: Городской клинической больницы (ГКБ) им. С.П. Боткина, ГКБ № 40, ГКБ № 52, ГКБ № 81 и Московским клиническим научным центром. В анализ были включены все морфологические варианты ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза.

Медиана возраста больных в исследуемой группе составила 64 года, размах вариации при этом составил 76 лет (в исследование включены лица от 18 до 94 лет). При оценке структуры изучаемой выборки в зависимости от половой принадлежности отмечено, что незначительно преобладали лица женского пола: женщины — 56,6 % ($n = 426$), мужчины — 43,4 % ($n = 326$). Общесоматический статус согласно шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) у 57 % ($n = 431$) исследуемых был расценен как соответствующий 0–2 баллам, в то время как у остальных 43 % ($n = 321$) пациентов статус по ECOG ≥ 3 балла. Во всех случаях верификация диагноза проводилась в соответствии с критериями пересмотренной классификации Всемирной организации здравоохранения миелоидных новообразований и острых лейкозов (2016) [13, 14] и FAB-классификации [15], а формирование по группам риска осуществлялось согласно молекулярно-генетической классификации ELN-2017 (стратификация по группам риска) [16]. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения в качестве диагностически значимого порога принимали количество миелобластов в костном мозге, равное 20 % и более [14]. Эффективность лечения оценивали по критериям Международной рабочей группы [17].

Для последующего анализа исследуемые пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от интенсивности проводимой терапии: интенсивную ХТ (ИХТ) получили 36 % ($n = 275$) пациентов, низкоинтенсивную ХТ (НХТ) — 57 % ($n = 427$) и лучшую сопроводительную терапию (ЛСТ) — 7 % ($n = 50$). Алло-ТГСК в 1-й линии в качестве консолидации получили 11 % ($n = 79$) пациентов.

К группе ИХТ были отнесены пациенты, получавшие как минимум на этапе индукции циклы «7 + 3» или схожие по интенсивности программы, в качестве консолидации для большинства из этих пациентов выбрана терапия высокими дозами цитарабина. НХТ включала малые дозы цитарабина (МДЦ) 10 мг/м² подкожно 2 раза в день преимущественно в течение 14–21-го дня (>70 % случаев), а также комбинацию МДЦ с ингибиторами BCL-2 (цитарабин в дозе 10 мг/м² подкожно 2 раза 10 дней, венетоклакс 600 мг/сут в 1–28-й дни). Дополнительно в данную группу входили пациенты, получившие монотерапию гипометилирующими агентами (азациитидин в стандартной дозе 75 мг/м² 1 раз в сутки подкожно в 1–7-й дни и децитабин в дозе 20 мг/м² 1 раз в сутки внутривенно за 1 ч в 1–5-й дни цикла) или комбинацию их с венетоклаксом (400 мг/сут в 1–28-й дни). Циклы терапии для низкоинтенсивных опций повторяли каждые 28–35 дней. ЛСТ включала заместительную трансфузионную терапию, а также терапию гидроксикарбамидом и меркаптопурином.

Для оценки эффективности лечения оценены частота достижения полной ремиссии (ПР), количество рефрактерных форм ОМЛ, показатели ранней летальности, летальности в период ПР. Индукционная летальность (ранняя смерть) определялась как летальный исход в течение первых 60 дней терапии вне зависимости от вызвавшей ее причины. Рефрактерными к терапии считали пациентов, у которых ПР отсутствовала после завершения 2 циклов индукции. Пациент исключался из наблюдения при отсутствии информации о нем на протяжении более 12 мес. При анализе долгосрочных результатов оценивали ОВ и безрецидивную выживаемость (БРВ) для всех больных, которые включены в исследование и которым начата ХТ. При расчете ОВ время жизни отсчитывали от 1-го дня инициации избранной терапии до даты смерти от любых причин. БРВ оценивали только для больных, у которых констатирована ПР, а длительность до события рассчитывали от даты достижения ремиссии до даты рецидива или смерти от любых причин.

Анализ результатов лечения выполнен по состоянию на 01.12.2023.

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2 (<https://www.r-project.org>). Анализ включал описательную и статистическую части. Для построения кривых БРВ и ОВ использовали метод Каплана–Майера. Первичной конечной точкой при расчете ОВ считали смерть больного вследствие любой причины, тогда как для БРВ — рецидив или смерть. В анализ БРВ включали только больных, достигших ПР. Цензурировали лишь тех пациентов, которые были живы и находились в ПР на момент проведения анализа. Сравнение выживаемости групп выполняли с помощью *log-rank*-теста. Рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ) и отношение

рисков. Данные статистических гипотез проводили на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-лабораторные характеристики больных на момент диагностики ОМЛ представлены в табл. 1.

Инициальный лейкоцитоз $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался в 8,4 % ($n = 63$) случаев, поражение центральной нервной системы — в 7,5 % (38 случаев из 510 упомянутых проведенных люмбальных пункций). Большинство исследуемых были с первичным ОМЛ — 68,2 % ($n = 513$); вторичный ОМЛ, включающий морфологические признаки предшествующей миелодисплазии и/или связь с ранее проведенной химио- и/или лучевой терапией по поводу других заболеваний, — у 31,8 % ($n = 239$). Стратификация по группам риска в соответствии с классификацией ELN-2017 выполнена у 516 из 752 пациентов, что соответствовало 68,6 %, оставшимся 31,4 % ($n = 236$) диагноз установлен в соответствии с FAB-классификацией. Среди пациентов, стратифицированных на основании молекулярно-генетических особенностей опухоли, к группе благоприятного прогноза отнесены 12,6 % ($n = 65$), тогда как 52,1 % ($n = 269$) имели генетические аномалии, относящиеся к промежуточному риску, а 35,3 % ($n = 182$) имели генотип неблагоприятного цитогенетического риска. МОБ-статус оценен у 26,6 % пациентов.

Интенсивная ХТ проведена преимущественно пациентам моложе 65 лет с первичным ОМЛ. Медиана возраста в данной группе составила 46 (18–74) лет. Лечение НХТ получили больные с медианой возраста 59 (25–92) лет. ЛСТ практиковалась в период пандемии COVID-19 у пациентов старшей возрастной группы с медианой возраста 71 (49–94) год, тяжелым коморбидным статусом, течением коронавирусной инфекции, которым невозможно проведение иной специфической терапии.

Результаты эффективности лечения ОМЛ в зависимости от интенсивности терапии представлены в табл. 2.

При анализе результатов показано, что ИХТ получили 39 % ($n = 275$) пациентов, НХТ — 61 % ($n = 427$). Алло-ТГСК в 1-й линии в качестве консолидации получили 79 (11 %) больных. Во всей группе ранняя (первые 60 дней терапии) летальность составила 13 %. На данный показатель значительно повлияла группа пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции в дебюте ОМЛ в период пандемии COVID-19. Анализ причин ранней летальности во всей группе показал, что COVID-19 как этиологический фактор занимал лидирующее место. Максимальная частота ПР была достигнута у пациентов, получивших ИХТ, — 81 %, при этом у 61 % пациентов — уже после 1-го курса индукционной терапии. В группе НХТ частота ПР составила 58 %. Резистентное течение отмечено у 20 % больных. Рецидивы развились у 194 (41 %) из 470 пациентов, достигших ПР. Большая часть

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики больных

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель Parameter	Интенсивная химиотерапия (n = 275) Intensive chemotherapy (n = 275)	Низкоинтенсивная химиотерапия (n = 427) Low-intensity chemotherapy (n = 427)	Лучшая сопроводи- тельная терапия (n = 50) Best supportive care (n = 50)	Всего (n = 752) Total (n = 752)
Возраст: Age:				
медиана (диапазон), лет median (range), years	46 (18–74)	59 (25–92)	71 (49–94)	64 (18–94)
≥60 лет, n (%) ≥60 years, n (%)	48 (17,4)	383 (89,7)	49 (98,0)	480 (63,8)
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	125 (45,5)	178 (41,7)	23 (46,0)	326 (43,4)
женский female	150 (54,5)	249 (58,3)	27 (54,0)	426 (56,6)
Медиана количества лейкоцитов (диапазон), × 10 ⁹ /л Median leukocytes count (range), × 10 ⁹ /L	151,1 (0,1–302)	172,3 (0,5–344)	108 (1,0–215)	172 (0,1–344)
Количество лейкоцитов в объеме крови >100 × 10 ⁹ /л, n (%) Leukocytes number >100 × 10 ⁹ /L, n (%)	26 (9,5)	32 (7,5)	5 (10,0)	63 (8,4)
Медиана уровня лактатдегидрогеназы (диапазон), Ед/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	2813 (126–5500)	1425,5 (51–2800)	1265 (150–2380)	2775,5 (51–5500)
Вовлечение центральной нервной системы, n/N (%) Central nervous system involvement, n/N (%)	27/239 (11,3)	10/258 (3,9)	1/13 (7,7)	38/510 (7,5)
ECOG 3–4, n (%)	67 (24,4)	188 (44,0)	41 (82,0)	296 (39,4)
Тип острого миелоидного лейкоза, n (%): Type of acute myeloid leukemia, n (%):				
первичный primary	200 (72,7)	282 (66,0)	31 (62,0)	513 (68,2)
вторичный secondary	75 (27,3)	145 (34,0)	19 (38,0)	239 (31,8)
Риск по ELN-2017, n (%): Risk according to ELN-2017, n (%):	236 (85,8)	274 (64,2)	6 (12,0)	516 (68,6)
благоприятный favorable	47 (19,9)	17 (6,2)	1 (25,0)	65 (12,6)
промежуточный intermediate	111 (47)	154 (56,2)	4 (50,0)	269 (52,1)
неблагоприятный unfavorable	78 (33,1)	103 (37,6)	1 (25,0)	182 (35,3)
Диагноз установлен в соответствии с FAB-классификацией, n (%) Diagnosis established according to FAB classification, n (%)	39 (16,5)	153 (35,8)	44 (88,0)	236 (31,4)
МОБ-статус, n (%) MRD status, n (%)	119 (43,3)	68 (15,9)	—	187/702 (26,6)

Примечание. ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; ELN – Европейская сеть лейкозов; FAB-классификация – французско-американско-британская классификация; МОБ – минимальная остаточная болезнь.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ELN – European LeukemiaNet; FAB classification – French-American-British classification; MRD – minimal residual disease.

Таблица 2. Эффективность лечения острого миелоидного лейкоза в зависимости от интенсивности терапии

Table 2. Acute myeloid leukemia treatment efficacy depending on therapy intensity

Показатель Parameter	Интенсивная химиотерапия (n = 275) Intensive chemotherapy (n = 275)	Низкоинтенсивная химиотерапия (n = 427) Low-intensity chemotherapy (n = 427)	Всего (n = 702) Total (n = 702)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	46 (18–74)	59 (25–92)	55 (18–92)
ПР, n (%) CR, n (%)	223 (81)	247 (58)	470 (67)
ПР после 1-го курса, n (%) CR after 1 st course, n (%)	167 (61)	130 (30)	297 (42)
Живы в 1-й ПР, n (%) Alive in 1 st CR, n (%)	114 (41)	117 (27)	231 (33)
Рецидивы, n (%) Relapses, n (%)	80 (36)	114 (46)	194 (41)
Ранняя летальность, n (%) Early mortality, n (%)	30 (11)	63 (15)	93 (13)
Рефрактерность, n (%) Refractory, n (%)	22 (8)	117 (27)	139 (20)
Алло-ТГСК в 1-й ПР, n (%) Allo-HSCT in 1 st CR, n (%)	62 (23)	17 (4)	79 (11)
Летальность от COVID-19, n (%) Death from COVID-19, n (%)	19 (7)	35 (8)	54 (8)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПР — полная ремиссия; алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Here and in table 3: CR — complete remission; allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

рецидивов — 147 (76 %) — развилась в первые 12 мес от достижения ПР.

В качестве стратегии ведения ЛСТ получили 50 пациентов, при этом у 88 % включенных в исследование исходная стратификация группы риска не проводилась. Для этой группы пациентов был характерен высокий показатель летальности, ассоциированный с COVID-19, который составил 28 %.

Результаты лечения в зависимости от группы риска в соответствии с результатами цитогенетического исследования представлены в табл. 3.

Следует подчеркнуть, что стратификация по группам риска согласно классификации ELN-2017 выполнена всего у 72,8 % пациентов, тогда как остальные 27,2 % были не стратифицированы. Эффективность индукционного лечения, оцениваемая по достижению ПР, у больных из групп благоприятного и промежуточного прогноза достаточно высокая. При этом всего у 65 % пациентов группы неблагоприятного прогноза удалось достичь ПР после 2 индукционных циклов по сравнению с 95 % в группе благоприятного прогноза. Также показано, что частота достижения ПР после 1-го индукционного цикла в группе благоприятного прогноза составила 80 %, тогда как в группе промежуточного и неблагоприятного прогнозов — 48 и 37 % соответственно. Рефрактерность к проводимой

терапии чаще наблюдалась у пациентов группы неблагоприятного прогноза и оказалась равна 25 %, в то время как в группе благоприятного прогноза данный показатель составил всего 2 %, эта была пациентка 86 лет с inv16, получившая МДЦ.

Среди пациентов, не стратифицированных по группе молекулярно-цитогенетического риска, частота ПР составила 50 %, при этом показатели ранней летальности и рецидивов уступали таковым лишь в группе с установленным неблагоприятным прогнозом. Высокий показатель рефрактерного течения онкогематологического заболевания установлен у пациентов без исходного молекулярно-цитогенетического исследования.

При медиане наблюдения за выжившими пациентами 30,1 мес 3-летняя ОВ (рис. 1, а) и БРВ (рис. 1, б) в группе всех больных, включая получавших лишь ЛСТ, составили 27 % (95 % ДИ 23–32) и 44 % (95 % ДИ 37–51) соответственно. Медианы ОВ и БРВ равнялись 10 и 23 мес соответственно.

Общая выживаемость и БРВ в зависимости от стратификации по группам риска у пациентов моложе 60 лет представлены на рис. 2. ОВ при сроке 3 года в группе благоприятного прогноза составила 75 % (95 % ДИ 61–93), промежуточного — 49 % (95 % ДИ 38–62), неблагоприятного — 27 % (95 % ДИ 17–43 %)

Таблица 3. Эффективность лечения острого миелоидного лейкоза в зависимости от группы риска по классификации ELN-2017 (European LeukemiaNet, Европейская сеть лейкозов)

Table 3. Acute myeloid leukemia treatment efficacy depending on ELN-2017 classification risk group (European LeukemiaNet)

Показатель Parameter	Благоприятный риск (<i>n</i> = 64) Favorable risk (<i>n</i> = 64)	Промежуточный риск (<i>n</i> = 266) Intermediate risk (<i>n</i> = 266)	Неблагоприятный риск (<i>n</i> = 181) Unfavorable risk (<i>n</i> = 181)	Без стратификации риска (<i>n</i> = 191) Without risk stratification (<i>n</i> = 191)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	52,5 (19–86)	55 (18–90)	54 (18–90)	59,5 (25–94)
ПР, <i>n</i> (%) CR, <i>n</i> (%)	61 (95)	196 (74)	118 (65)	95 (50)
ПР после 1-го курса, <i>n</i> (%) CR after 1 st course, <i>n</i> (%)	51 (80)	129 (48)	67 (37)	50 (26)
Живы в 1-й ПР, <i>n</i> (%) Alive in 1 st CR, <i>n</i> (%)	42 (66)	106 (40)	44 (24)	39 (20)
Рецидивы, <i>n</i> (%) Relapses, <i>n</i> (%)	15 (25)	68 (35)	64 (54)	48 (50)
Ранняя летальность, <i>n</i> (%) Early mortality, <i>n</i> (%)	2 (3)	32 (12)	18 (10)	41 (21)
Рефрактерность, <i>n</i> (%) Refractory, <i>n</i> (%)	1 (2)	38 (14)	45 (25)	55 (29)
Интенсивная терапия, <i>n</i> (%) Intensive chemotherapy, <i>n</i> (%)	47 (73)	111 (42)	78 (43)	39 (20)
Низкоинтенсивная химиотерапия, <i>n</i> (%) Low-intensity chemotherapy, <i>n</i> (%)	17 (26)	155 (58)	103 (57)	152 (80)
Алло-ТГСК в 1-й ПР, <i>n</i> (%) Allo-HSCT in 1 st CR, <i>n</i> (%)	4 (6)	35 (13)	28 (15)	7 (4)

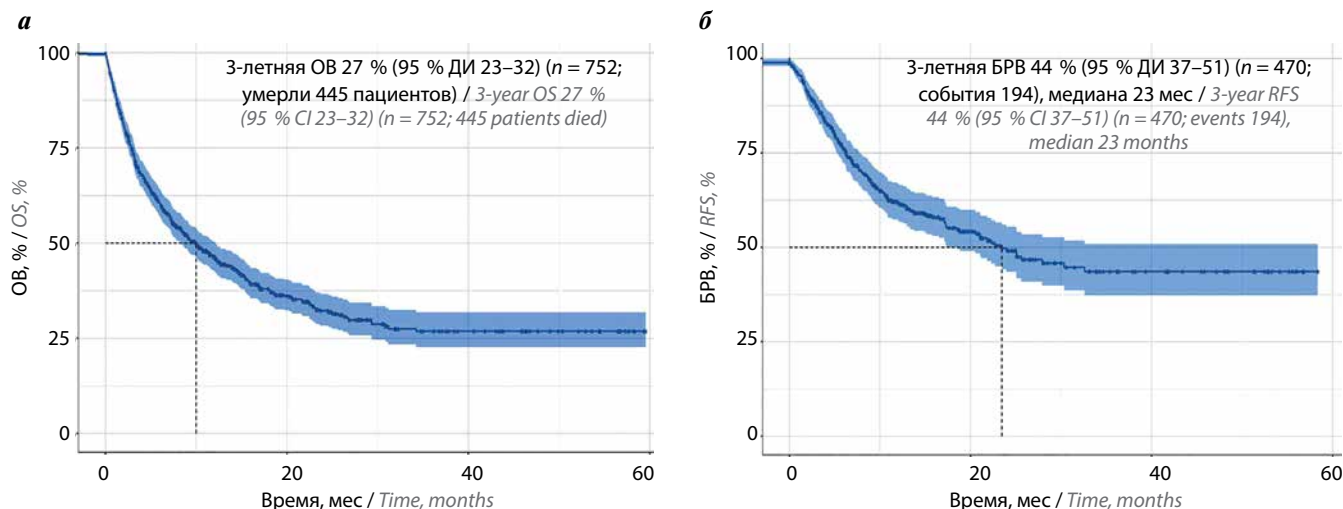


Рис. 1. Выживаемость в группе всех пациентов с острым миелоидным лейкозом: а — общая выживаемость (ОВ); б — безрецидивная выживаемость (БРВ). Здесь и на рис. 2–6: ДИ — доверительный интервал
Fig. 1. Survival in the total group of acute myeloid leukemia patients: а — overall survival (OS); б — relapse-free survival (RFS). Here and in Fig. 2–6: CI — confidence interval

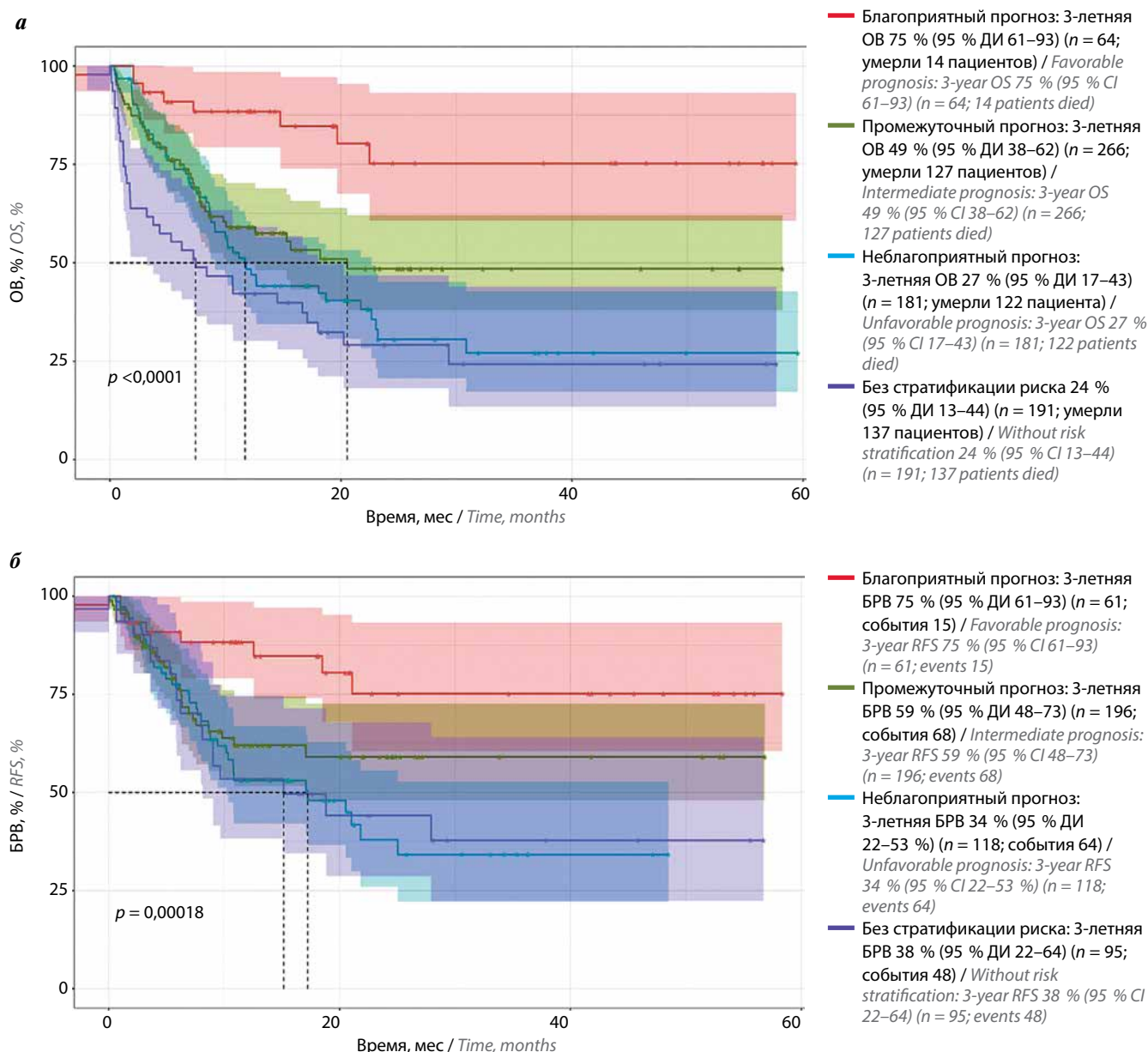


Рис. 2. Выживаемость в зависимости от стратификации по группам риска ELN-2017 (European LeukemiaNet, Европейская сеть лейкозов) у пациентов моложе 60 лет: а – общая выживаемость (ОВ); б – безрецидивная выживаемость (БРВ)
Fig. 2. Survival in patients under 60 years of age according to ELN-2017 (European LeukemiaNet) risk group stratification: а – overall survival (OS); б – relapse-free survival (RFS)

и в группе без стратификации риска – 24 % (95 % ДИ 13–44). Полученные результаты были статистически значимы ($p < 0,0001$). БРВ при сроке 3 года оказалась статистически значимо выше у пациентов группы благоприятного прогноза: 75 % (95 % ДИ 61–93) – по сравнению с группой промежуточного прогноза – 59 % (95 % ДИ 48–73 %); тогда как в группе без стратификации риска БРВ составила 38 % (95 % ДИ 22–64), а в группе неблагоприятного прогноза – 34 % (95 % ДИ 22–53) ($p = 0,00018$).

Анализ ОВ в зависимости от группы терапии представлен на рис. 3.

При ИХТ 3-летняя ОВ была статистически значимо выше, чем в группе НХТ и ЛСТ ($p < 0,0001$), однако пациенты в этой группе были существенно моложе, что затрудняет объективизацию проведенного анализа. В группе пациентов, получавших ЛСТ, ожидаемо никто не перешел 3-летний рубеж. Медиана продолжительности жизни в группе ИХТ составила 20 мес, НХТ – 9 мес. Не выявлено статистически значимых

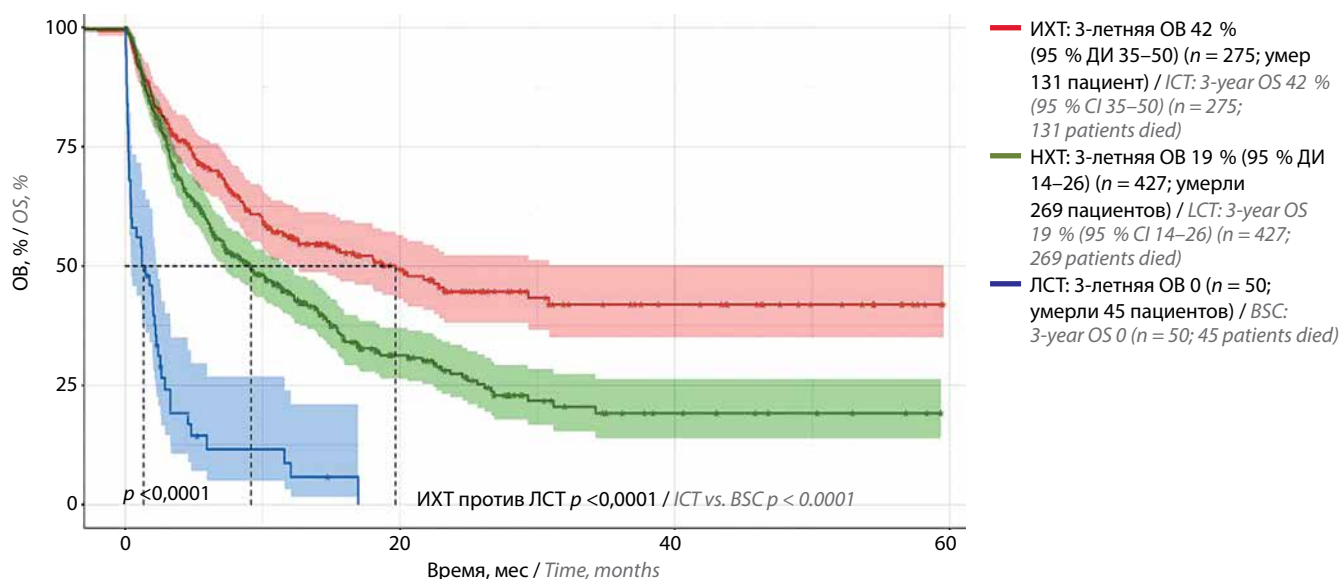


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) в группе всех пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от терапии. Здесь и на рис. 4: ИХТ – интенсивная химиотерапия; НХТ – низкоинтенсивная химиотерапия; ЛСТ – лучшая сопроводительная терапия
Fig. 3. Overall survival (OS) in the total group of acute myeloid leukemia patients depending on therapy. Here and in Fig. 4: ICT – intensive chemotherapy; LCT – low-intensity chemotherapy; BSC – best supportive care

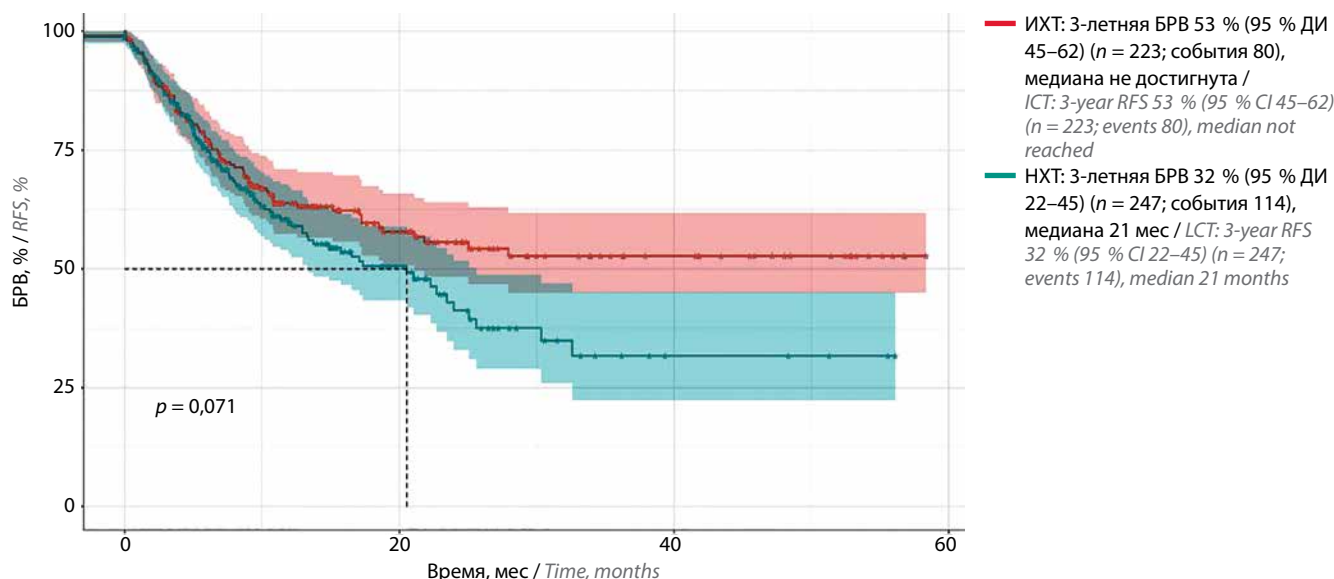


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе всех пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от терапии
Fig. 4. Relapse-free survival (RFS) in the total group of acute myeloid leukemia patients depending on therapy

различий по 3-летней БРВ между группами ИХТ и НХТ ($p = 0,071$) (рис. 4).

Для пациентов с ОМЛ моложе 60 лет (медиана возраста 47,4 года) 3-летняя ОВ составила 41 % (95 % ДИ 34–49), в то время как для пациентов старше 60 лет она равнялась всего 17 % (95 % ДИ 12–24) (рис. 5).

Полученные результаты статистически значимы ($p < 0,0001$).

Безрецидивная выживаемость при сроке 3 года у пациентов моложе 60 лет оказалась 50 % (95 % ДИ 43–59), в то время как у больных старше 60 лет – 34 % (95 % ДИ 24–48) (рис. 6).

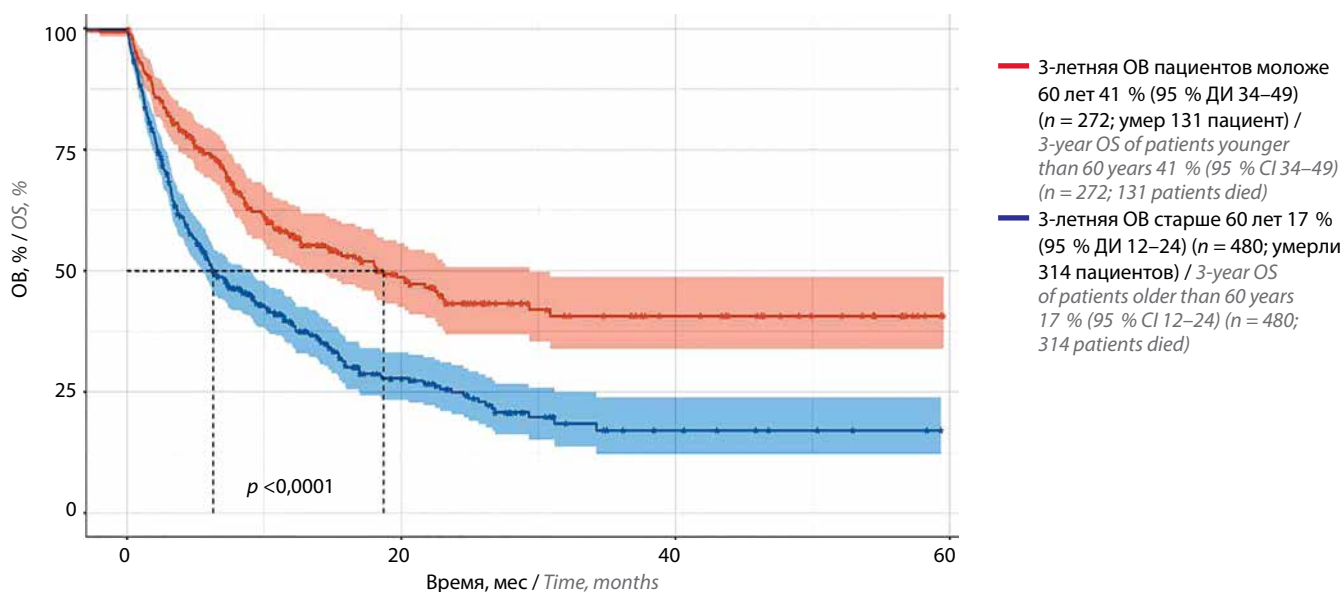


Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от возраста
Fig. 5. Overall survival (OS) by age

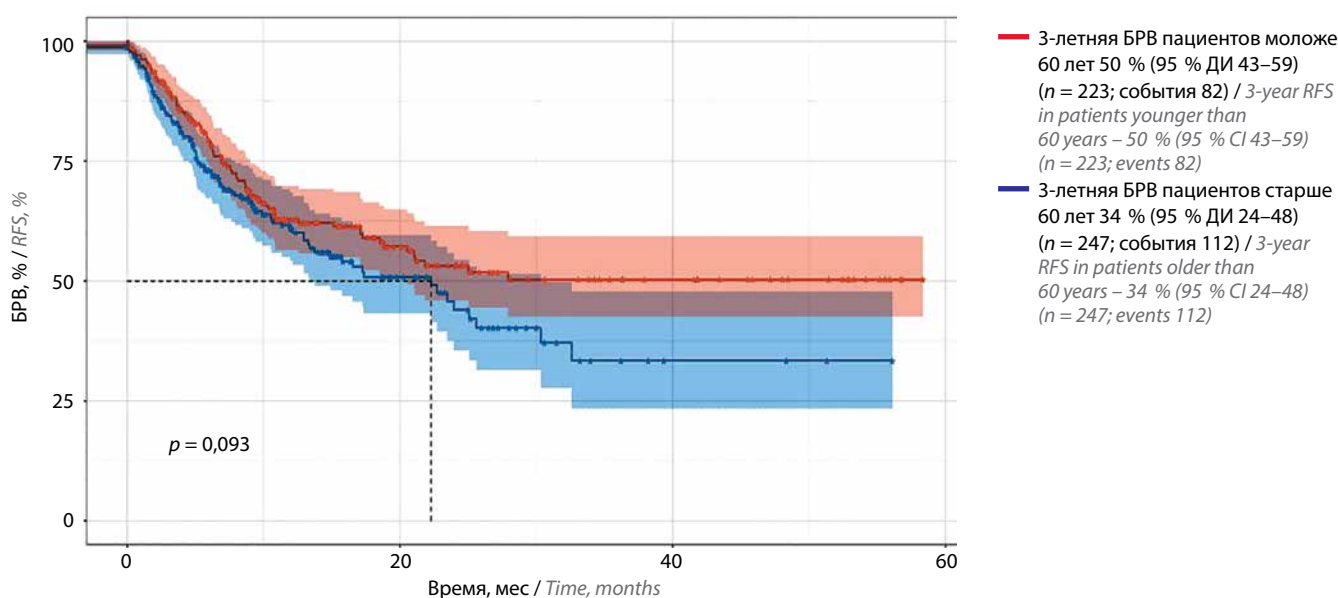


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от возраста
Fig. 6. Relapse-free survival (RFS) by age

Обсуждение

Изученная в настоящем исследовании группа пациентов с ОМЛ является наиболее крупной среди представленных в современной отечественной литературе, посвященной опыту лечения ОМЛ в условиях РКП. В текущей работе проанализированы результаты эффективности лечения ОМЛ в РКП на основе данных московского онкологического регистра, так как в доступных публикациях данные крайне скудны из-за отсутствия достоверной статистики. Демографические характеристики согласуются с соответствующими показателями, представленными в других публикациях. Как и в зарубежных исследованиях, медиана возраста

наших пациентов составила 64 года [18, 19]. ОВ в общей группе пациентов составила 27 %, что сопоставимо с мировыми данными [20, 21].

Как и в проанализированной в ходе подготовки представленной статьи литературе, прогноз, основанный на молекулярно-генетическом профиле, напрямую ассоциирован с исходом заболевания. Данный фактор является ключевым не только в диагностике, но и лечении ОМЛ. Как и общемировые данные, результаты настоящего исследования демонстрируют, что неблагоприятный прогноз согласно классификации ELN на момент верификации диагноза приводит к более высоким показателям летальности по сравне-

нию с промежуточным и благоприятным. Как было упомянуто ранее, без исходной стратификации пациентов по группам риска в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций невозможно проведение оптимальной противоопухолевой терапии. Однако в настоящем исследовании стратификация риска проведена лишь в 55 % случаев, что может свидетельствовать о недостаточном внимании специалистов к данному вопросу, что впоследствии приводит к невозможности рационального выбора риск-адаптированной терапии, что, несомненно, сказывается на долгосрочных результатах. Кроме того, лишь у 26,6 % больных был отслежен МОБ-статус онкогематологического заболевания, что с большей долей вероятности повлияло на определение дальнейшей терапевтической тактики. Российская группа по изучению острых лейкозов в исследовании программной терапии больных ОМЛ, основанной на принципах дифференцированного воздействия, продемонстрировала важность мониторинга МОБ и доказала необходимость выполнения алло-ТГСК для больных в ПР после 1-го курса с МОБ-положительным статусом [6]. Вышесказанное обосновывает важность своевременного мониторинга МОБ.

Одна из нерешенных и насущных проблем — лечение пациентов старшей возрастной группы. Результаты противоопухолевой терапии оставались неудовлетворительными на протяжении нескольких десятилетий, и принципиальных изменений в прогнозе не достигнуто. Известно, что совокупность факторов, связанных с отягощенным соматическим статусом пациента, а также с биологией ОМЛ, зачастую делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным. По данным ряда исследований, проведение стандартной индукционной ХТ у этой категории больных позволяет обеспечить лучшее качество и продолжительность жизни по сравнению с проведением только ЛСТ [22, 23]. В настоящем исследовании более 1/2 (55 %) пациентов получили НХТ, которая включала МДЦ, гипометилирующие препараты, а также ингибитор BCL2 (венетоклакс). Анализ результатов продемонстрировал, что добавление венетоклакса к стандартной индукционной терапии улучшило не только непосредственные, но и отсроченные результаты. Таким образом, появление новых таргетных методов лечения позволило улучшить результаты у пациентов старшей возрастной группы. Следует подчеркнуть, что в настоящее время таргетно-эпигенетическая терапия, включающая комбинацию азациитидина и венетоклакса, кардинально изменила парадигму лечения ОМЛ, став стандартом у лиц старшего возраста согласно многим рекомендательным системам [24].

Важным условием предупреждения рецидива и улучшения показателей выживаемости является

интенсивность постремиссионной терапии. Эффективными могут быть разные виды постремиссионного лечения: высокодозная консолидация, алло-ТГСК и поддерживающая терапия. Выбор поддерживающей терапии должен основываться на результатах комплексного обследования, включая изучение молекулярно-генетических характеристик лейкозных клеток. В настоящем исследовании аллогенную трансплантацию удалось провести всего 79 (11 %) пациентам. Таким образом, в городском здравоохранении остро стоит вопрос о проведении аллогенной трансплантации костного мозга, что подчеркивает необходимость развития высококвалифицированных профильных трансплантационных центров.

Значимое улучшение результатов терапии ОМЛ стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику новых лечебных подходов, включая различные варианты интенсификации многокомпонентной ХТ, аллогенную трансплантацию костного мозга, а также применение патогенетически обоснованных новых таргетных противоопухолевых препаратов [25–27].

Таким образом, в ходе проведенного исследования показано, что в условиях РКП результаты противоопухолевой терапии ОМЛ нельзя признать удовлетворительными, что свидетельствует о нерешенности данной проблемы.

Заключение

Достижение высокой эффективности терапии ОМЛ является актуальной задачей в условиях современной клинической практики и включает несколько основополагающих моментов. Так, одним из ведущих компонентов, который позволит достичь впечатляющих результатов в лечении изучаемой онкопатологии, является полноценная первичная диагностика, основанная на молекулярно-генетических особенностях лейкозных клеток. Знание особенности генетического ландшафта будет являться важным подспорьем при выборе оптимальной терапевтической тактики. К тому же исходное знание о наличии определенных мутаций в клетках опухоли позволит выбрать рациональный вариант лечения с включением доступных и высокоэффективных таргетных препаратов в одной из самых сложных с клинической точки зрения когорте пациентов — лиц пожилого возраста. Определение риска, основанного на цитогенетических особенностях, позволит выделить группу пациентов, нуждающихся в проведении алло-ТГСК. Однако доподлинное определение числа больных, которым необходимо раннее проведение алло-ТГСК, делает актуальным вопрос об объемах данного терапевтического воздействия, что в очередной раз подчеркивает необходимость развития центров, специализирующихся на алло-ТГСК в условиях РКП.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Афанасьев Б.В., Баранова О.Ю., Бондаренко С.Н. и др. Клинические рекомендации «Острые миелоидные лейкозы». М.: Минздрав России, 2020. 87 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/131_1.
Afanas'ev B.V., Baranova O.Yu., Bondarenko S.N. et al. Clinical guidelines "Acute myeloid leukemia". Moscow: Ministry of Health of Russia, 2020. 87 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/131_1 (In Russ.).
- Short N.J., Rytting M.E., Cortes J.E. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2018;392(10147):593–606.
DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31041-9
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
- Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии г. Москвы. *Терапевтический архив* 2015;87(7):26–32.
DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2015;87(7):26–32. (In Russ.).
DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
- Döhner H., Wei A., Appelbaum F. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77.
DOI: 10.1182/blood.202201686
- Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В. и др. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия. *Терапевтический архив* 2021;93(7):753–62.
DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946
Parovichnikova E.N., Lukyanova I.A., Troitskaya V.V. et al. Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2021;93(7):753–62. (In Russ.).
DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946
- Sasaki K., Ravandi F., Kadia M.P. et al. De novo acute myeloid leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer* 2021;127(12):2049–61.
DOI: 10.1002/encr.33458
- Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994;331(14):896–903.
DOI: 10.1056/NEJM199410063311402
- Kantarjian H. Acute myeloid leukemia – major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol* 2016;91(1):131–45. DOI: 10.1002/ajh.24246
- Othus M., Appelbaum F.R., Petersdorf S.H. et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):559–64. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.025
- 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.
DOI: 10.26442/terarkh201890714-22
- Parovichnikova E.N., Loukianova I.A., Troitskaya V.V. 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. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2018;90(7):14–22. (In Russ.).
DOI: 10.26442/terarkh201890714-22
- Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И. и др. Результаты лечения больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше. *Клиническая онкогематология* 2012;5(4):355–60.
Gritsaev S.V., Martinkevitch I.S., Kostroma I.I. et al. Results of treatment of patients aged 60 years or older with acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(4):355–60. (In Russ.).
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90.
DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
- Arber D.A., 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):2391–405.
DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(4):620–5. DOI: 10.7326/0003-4819-103-4-620
- Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. 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
- Lachowiec C.A., Long N., Saultz J. et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2023;7(9):1899–909.
DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009010
- Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
- Turbeville S., Francis K.M., Behm I. et al. Prevalence and incidence of acute myeloid leukemia may be higher than currently accepted estimates among the ≥65 year-old population in the United States. *Blood* 2014;124(21):958. DOI: 10.1182/blood.V124.21.958.958
- Dong Y., Shi O., Zeng Q. et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:14. DOI: 10.1186/s40164-020-00170-6
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics, 2020*. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
- Juliusson G., Antunovic P., Derolf A. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113(18):4179–87. DOI: 10.1182/blood-2008-07-172007
- Lopez A., de la Rubia J., Martin G. et al. Recent improvements in outcome for elderly patients with *de novo* acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res* 2001;25(8):685–92.
DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00006-6
- DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7–17.
DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752
- de Botton S., Montesinos P., Schuh A.C. et al. Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood* 2023;141(2):156–67. DOI: 10.1182/blood.2021014901
- Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L. et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359
- Wei A.H., Tiong I.S. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML. *Blood* 2017;130(23):2469–74. DOI: 10.1182/blood-2017-08-784066

Вклад авторов

Т.Н. Толстых, Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайн исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;

М.А. Мингалимов: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Е.А. Барях, Е.И. Желнова, Д.Э. Гаглоева, С.А. Кардовская, Т.С. Чуднова, Е.Н. Зотина, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, К.В. Яцков, Л.Т. Шимановская, Д.С. Мар'ин, А.Б. Макешова, Н.Г. Чернова, Г.А. Дудина, М.А. Гранаткин, Т.А. Семина, А.В. Мисюрин, М.А. Лысенко: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

T.N. Tolstykh, E.N. Misyurina: concept and design development, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

M.A. Mingalimov: provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

E.A. Baryakh, E.I. Zhelnova, D.E. Gagloeva, S.A. Kardovskaya, T.S. Chudnova, E.N. Zotina, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, K.V. Yatskov, L.T. Shimanovskaya, D.S. Mar'in, A.B. Makeshova, N.G. Chernova, G.A. Dudina, M.A. Granatkin, T.A. Semina, A.V. Misyurin, M.A. Lysenko: provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>

Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>

С.А. Кардовская / S.A. Kardovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4220-7582>

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>

Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>

О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>

А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>

Н.Г. Чернова / N.G. Chernova: <https://orcid.org/0000-0002-0827-4052>

Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>

М.А. Гранаткин / M.A. Granatkin: <https://orcid.org/0000-0002-8538-9646>

Т.А. Семина / T.A. Semina: <https://orcid.org/0009-0007-6301-5516>

А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>

М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.