

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-14-22>

Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы: опыт Городской клинической больницы № 52

Л.Т. Шимановская¹, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻⁴, Е.И. Желнова^{1,2}, К.В. Яцков¹, Т.С. Чуднова^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}

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, 2/1, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Лилия Тагировна Шимановская vagizova2016@list.ru

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – агрессивное злокачественное новообразование кроветворной системы. Возраст большинства больных с впервые диагностированным ОМЛ составляет ≥ 65 лет. Трудности в лечении данной когорты больных связаны с их коморбидностью и генетическими особенностями гемобластоза, что препятствует достижению значимого прогресса терапии, в отличие от более молодых пациентов с ОМЛ.

Как показали результаты отечественных и зарубежных исследований, возраст является независимым фактором, влияющим на прогноз при ОМЛ. В эпоху появления таргетных препаратов успешное лечение ОМЛ становится возможным.

Цель исследования – оценить показатели общей выживаемости, особенности переносимости и эффективности различных схем терапии в группе пациентов >65 лет с ОМЛ.

Материалы и методы. Представлен собственный опыт лечения пожилых пациентов с ОМЛ в гематологических отделениях Городской клинической больницы № 52. В исследование включены пациенты >65 лет с ОМЛ за период с апреля 2022 г. по сентябрь 2023 г. Суммарно проанализированы данные 40 больных.

Для определения предикторов летального исхода проводились однофакторный и многофакторный регрессионные анализы методом логистической регрессии Кокса. В многофакторный анализ включены переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе. Также проведен анализ 2-летней общей выживаемости методом Каплана–Мейера с построением кривых выживаемости и расчетом медианы выживаемости. Проводился сравнительный анализ 2 групп пациентов, получавших лечение по схемам азацитидин и венетоклакс (AZA + VEN), малые дозы цитарабина (LdaraC).

Результаты. Из 40 пациентов 63 % ($n = 25$) – мужчины, 37 % ($n = 15$) – женщины. Медиана возраста составила 75 лет, все пациенты имели отягощенный коморбидный фон. Пациенты в возрасте 65–69 лет составляли 53 % ($n = 21$), >70 лет – 47 % ($n = 19$).

Противоопухолевое лечение получили 88 % ($n = 35$) больных. Двум пациентам проводилась лучшая сопроводительная терапия, трем – циторедуктивная.

Полная ремиссия после 2 циклов противоопухолевого лечения достигнута у 46 % ($n = 16$) пациентов, у 29 % ($n = 10$) она сохранялась на момент проведения статистического анализа. Ранний рецидив констатирован у 14 % ($n = 5$) больных. Ранняя летальность составила 9 % ($n = 3$). Летальный исход зарегистрирован у 40 % ($n = 16$) пациентов. Рефрактерность к терапии 1-й линии имели 20 % ($n = 7$) больных, из них 36 % ($n = 5$) – на фоне терапии LdaraC, остальные – на фоне комбинации AZA + VEN. Число рецидивов среди пациентов на фоне терапии AZA + VEN и LdaraC сопоставимо.

Заключение. В настоящее время оптимальный режим противоопухолевого лечения у пожилых пациентов с ОМЛ – AZA + VEN. Возможность проведения данного курса в амбулаторных условиях делает его наиболее удобным как для гематологов, так и для пациентов. Важным аспектом в лечении ОМЛ у пожилых пациентов является улучшение и сохранение качества жизни.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, пожилой пациент, инфекционное осложнение, венетоклакс

Для цитирования: Шимановская Л.Т., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А. и др. Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы: опыт Городской клинической больницы № 52. Онкогематология 2024;19(4):14–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-14-22>

Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: personal experience

L. T. Shimanovskaya¹, E. N. Misyurina^{1,2}, E. A. Baryakh¹⁻⁴, E. I. Zhelnova^{1,2}, K. V. Yatskov¹, T. S. Chudnova^{1,2}, T. N. Tolstykh^{1,2}, D. E. Gagloeva^{1,2}

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, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Liliya Tagirovna Shimanovskaya vagizova2016@list.ru

Background. Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive malignancy of the hematopoietic system. Most patients with newly diagnosed AML are 65 years of age or older. Treatment of this cohort of patients is difficult due to the comorbidity of elderly patients and the genetic characteristics of hemoblastosis, which prevents the achievement of significant progress in treatment, in contrast to younger patients with AML.

As domestic and foreign studies have shown, age is an independent universal prognosis factor for AML. In the era of targeted drugs, successful treatment of AML is becoming possible.

Aim. To assess overall survival in elderly patients with AML, tolerability and effectiveness of various treatment regimens in patients with AML ≥ 65 years.

Materials and methods. This paper presents our own experience in the treatment of elderly patients with AML in the hematology departments of the City Clinical Hospital No. 52. The study included patients over 65 years of age with AML from April 2022 to September 2023. A total of 40 patients were analyzed.

To determine the risk factors for death, univariate and multivariate regression analyzes were performed using the logistic regression method. Variables that showed statistical significance on univariate analysis were included in the multivariate analysis. An analysis of 12-month overall survival was also carried out using the Kaplan–Meier method with the construction of survival curves and calculation of median survival. A comparative analysis of two groups of patients treated with the AZA + VEN and LdaraC regimens was carried out.

Results. 63 % ($n = 25$) are men, 37 % ($n = 15$) are women. The median age was 75 years; all patients had complicated premorbid background. 53 % ($n = 21$) of patients were in the age range from 65 to 69 years, 47 % ($n = 19$) were over 70. Antitumor treatment was received by 88 % ($n = 35$) of patients. The remaining 5 underwent: best accompanying ($n = 2$), cytoreductive (early death at this stage) ($n = 3$) therapy.

Complete remission after two cycles of therapy was achieved in 46 % ($n = 16$) of patients, and in 29 % ($n = 10$) it was maintained at the time of analysis. Early relapse occurred in 14 % ($n = 5$). Early mortality was recorded in 9 % ($n = 3$). Death was reported in 40 % ($n = 16$) of patients.

20 % ($n = 7$) of patients were refractory to first-line therapy, of which 36 % ($n = 5$) were treated with low doses of cytarabine (LdaraC), the rest to a combination of azacitidine (AZA) with venetoclax (VEN). The number of relapses among patients on AZA + VEN and LdaraC therapy was comparable.

Conclusion. AZA + VEN is the first-line treatment of choice in older patients with AML. The possibility of conducting this course in an outpatient setting makes it most convenient for both hematologists and patients. An important aspect in the treatment of AML in elderly patients is improving and maintaining quality of life.

Keywords: acute myeloid leukemia, elder patient, infectious complication, venetoclax

For citation: Shimanovskaya L. T., Misyurina E. N., Baryakh E. A. et al. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: personal experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):14–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-14-22>

Введение

Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) — сложная задача во всем мире. С возрастом риск его развития увеличивается: у пациентов <65 лет частота встречаемости составляет 1,3 случая на 100 тыс. населения, тогда как у лиц >65 лет — 12,2 случая. Средний возраст верификации диагноза — 68 лет [1]. Несмотря на недавние достижения в лечении ОМЛ, включая аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и новые противоопухолевые препараты, прогноз при ОМЛ остается неудовлетворительным [2, 3]. Пятилетняя общая выживаемость у пациентов в возрасте 60–65 лет составляет <25 %, среди больных >70 лет —

<10 % [4]. Терапевтический подход у пожилых пациентов с ОМЛ должен начинаться с анализа сопутствующих заболеваний, оценки ожидаемой пользы терапии и осложнений на фоне лечения. Появление в лечебном арсенале гипометилирующих агентов (ГМА) позволило улучшить общую выживаемость пациентов с ОМЛ, снизив химиотерапевтическую токсичность [5, 6]. Усовершенствование методов секвенирования позволило получить всестороннее понимание биологии ОМЛ, породив эру таргетных препаратов и тем самым улучшив клинические исходы гемобластоза [7].

В 2017 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США

выдало ускоренное одобрение венетоклаксу (VEN) в сочетании с ГМА или малыми дозами цитарабина (LdaraC) для лечения впервые верифицированного ОМЛ у пациентов в возрасте ≥ 75 лет или пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые исключают использование интенсивной индукционной терапии [8]. С 2019 г. в России стала доступна комбинация VEN с ГМА, LdaraC в лечении больных ОМЛ — не кандидатов для интенсивной терапии.

Результаты рандомизированных исследований показали, что добавление VEN к ГМА значительно увеличило выживаемость, увеличило процент достижения ремиссии по сравнению с монотерапией ГМА [9]. В данной работе представлен собственный опыт лечения пожилых пациентов с ОМЛ.

Цель исследования — оценить показатели общей выживаемости, особенности переносимости и эффективности различных схем терапии в группе пациентов >65 лет с ОМЛ.

Материалы и методы

В работе представлен собственный опыт лечения пожилых пациентов с ОМЛ в гематологических отделениях Городской клинической больницы № 52.

В исследование включены пациенты >65 лет с ОМЛ за период с апреля 2022 г. по сентябрь 2023 г. Суммарно проанализированы данные 40 больных. Всем пациентам выполнялась оценка соматического статуса по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), у 50 % исследуемой когорты проведена цитогенетическая стандартизация на группы риска. Терапию азациитидином + венетоклаксом (AZA + VEN) выполняли по стандартной схеме [10].

Первый цикл терапии проводили строго 28 дней: VEN с постепенным эскалированием дозы (1-й день — 100 мг, 2-й день — 200 мг, с 3-го дня — 400 мг); AZA подкожно в дозе 75 мг/м² с 1-го по 7-й дни. В случае развития гематологической токсичности продолжительность приема VEN корректировали согласно алгоритму модификации дозы препарата при цитопениях [10]. Комбинация VEN с LdaraC: подкожное введение цитарабина 20 мг 2 раза в день в течение 10 дней; VEN 600 мг (с постепенным эскалированием дозы в 1 цикле) с 1-го по 28-й день курса.

Эффективность противоопухолевого лечения оценивали после каждого курса химиотерапии. Ремиссия заболевания включала полную ремиссию и полную ремиссию с неполным восстановлением показателей крови.

Сопроводительную терапию (антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, гемотрансфузионная, симптоматическая) проводили в зависимости от клинических, лабораторно-инструментальных показаний. Как правило, эмпирически назначали противомикробные препараты. При назначении антибактериальной терапии применяли эскалационный подход, всегда использовали комбинации антибиоти-

ков. В 1-й линии антибактериальной терапии использовали пенициллины/цефалоспорины + ингибитор бета-лактамаз в комбинации с аминогликозидами. При неэффективности данной терапии назначали карбапенемы, полимиксин В и др. на основании результатов бактериологических исследований из различных локусов.

Сравнительный анализ проводили в группах пациентов, получавших курсы терапии по схемам LdaraC и VEN + AZA.

Также проведен статистический регрессионный анализ для определения предикторов неблагоприятного исхода. В однофакторный анализ включены следующие переменные: наличие агранулоцитоза (в дебюте), сепсис, статус заболевания (ремиссия, рецидив, отсутствие ответа на инициальную терапию), анемия (в дебюте), тромбоцитопения (в дебюте), число и длительность госпитализаций, суммарное число дней, проведенных в круглосуточном стационаре.

Статистический анализ

Сравнительный анализ проводили с использованием χ^2 -критерия Пирсона для качественных переменных и t-критерия Стьюдента — для количественных. Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных Python 3.11. Для определения предикторов летального исхода проводили однофакторный и многофакторный регрессионные анализы методом регрессии Кокса. В многофакторный анализ включены переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$. Также проведены анализ 2-летней общей выживаемости методом Каплана—Майера с построением кривых выживаемости и расчетом медианы выживаемости, оценка 2-летней общей выживаемости в зависимости от схемы противоопухолевой терапии (LdaraC/AZA + VEN) методом Каплана—Майера.

Результаты

Проведен анализ клинических, лабораторно-инструментальных данных у 35 из 40 пациентов старшей возрастной группы (>65 лет) с впервые выявленным ОМЛ, которые получали противоопухолевую терапию.

Медиана общей выживаемости составила 14,7 мес, длительности госпитализации — 12 дней (межквартильный интервал 6,25 (15–8,75) дней), наблюдения — 7,3 мес (межквартильный интервал 10,5 (13,8–3,3) мес), возраста — 75 лет.

Пациенты в возрасте 65–69 лет составляли 52 % ($n = 21$), >70 лет — 47 % ($n = 19$), 63 % ($n = 25$) — мужчины, 37 % ($n = 15$) — женщины. Цитогенетическая стандартизация на группы риска проведена у 52 % ($n = 21$) пациентов, 33 % ($n = 7$) пациентов отнесены к группе неблагоприятного прогноза.

Соматический статус по шкале ECOG у 80 % больных составил 2–3 балла. Все пациенты исследуемой

когорты имели отягощенный коморбидный фон. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сердечно-сосудистые (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь), сахарный диабет, патология щитовидной железы. Четверо пациентов имели в анамнезе онкологические заболевания (злокачественные новообразования молочной ($n = 1$), щитовидной ($n = 1$), предстательной ($n = 1$) железы, прямой кишки ($n = 1$)), 1 из них получал химиотерапевтическое лечение, все пациенты находились в ремиссии заболевания на момент верификации ОМЛ. В гемотрансфузионной поддержке в дебюте нуждались 82 % ($n = 40$) исследуемых.

К началу октября 2023 г. летальный исход констатирован у 40 % ($n = 16$) больных, ранняя летальность составила 9 % ($n = 3$). Из 16 пациентов 4 умерли по причине декомпенсации сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), 3 — на этапе проведения циторедуктивной терапии, 3 — от резистентного к терапии течения ОМЛ, остальные — от инфекционных осложнений. К моменту проведения анализа лечение продолжали получать 19 пациентов. Противоопухолевую терапию получили 88 % ($n = 35$) пациентов. Больные получали лечение по 3 схемам: LdaraC, AZA + VEN, LdaraC + VEN.

Лечение AZA + VEN получили 43 % ($n = 15$) больных, LdaraC — 40 % ($n = 14$), LdaraC + VEN — 17 % ($n = 6$). VEN включен в 1-ю линию терапии у 60 % ($n = 21$) исследуемых, у 5 пациентов — во 2-ю линию. После проведения 2 курсов противоопухолевой терапии ремиссии удалось достигнуть у 51 % ($n = 18$) больных, к моменту проведения статистического анализа ремиссия заболевания сохранялась у 29 % ($n = 10$)

пациентов (табл. 1). Больные, достигшие ремиссии, получили в среднем 6 циклов терапии. У пациентов в ремиссии заболевания регрессировала гемотрансфузионная зависимость. Треть пациентов группы AZA + VEN получали лечение в условиях дневного стационара.

Рефрактерность к терапии 1-й линии имели 20 % ($n = 7$) исследуемых, 5 из них — на фоне терапии LdaraC, впоследствии они были переведены на лечение AZA + VEN. После перехода у 2 пациентов удалось достигнуть ремиссии заболевания, у остальных отмечалось клиничко-лабораторное улучшение после 2 курсов терапии, в связи с чем была продолжена терапия по схеме LdaraC. В группе пациентов, получивших AZA + VEN в 1-й линии, 4 не имели ответа на лечение, 2 скончались от прогрессии гемобластоza.

По результатам сравнительного анализа группы пациентов, получавших терапии AZA + VEN и LdaraC, были сопоставимы по всем показателям за исключением медианы возраста (табл. 2).

Проведен регрессионный анализ исследуемой когорты для выявления предикторов неблагоприятного исхода заболевания.

При проведении однофакторного анализа выявлены следующие предикторы летального исхода: число курсов химиотерапии, число госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии, сепсис, 2-я линия антибактериальной терапии, прерывание программной химиотерапии, средняя продолжительность госпитализации >13 дней (табл. 3).

При проведении многофакторного анализа статистическую значимость показали следующие предикторы летального исхода: прерывание программной химиотерапии, средняя продолжительность госпитализации >13 дней (табл. 4).

Таблица 1. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза в 1-й линии терапии, n (%)

Table 1. Acute myeloid leukemia first-line treatment results, n (%)

Показатель Parameter	AZA + VEN ($n = 15$)	LdaraC + VEN ($n = 6$)	LdaraC ($n = 14$)	Всего ($n = 35$) Total ($n = 35$)
Клиничко-гематологическая ремиссия после 1–2 курсов Hematological remission after 1–2 courses	8 (53)	5 (83)	6 (43)	18 (51)
Рецидивы Relapses	3 (20)	1 (17)	3 (21)	7 (20)
Ранняя летальность Early mortality	1 (6)	1 (17)	1 (7)	3 (9)
Оценка не проводилась Not assessed	3 (20)	—	2 (14)	4 (11)
Резистентность к терапии Therapy resistance	4 (27)	—	5 (36)	9 (26)
Смена терапии Change of therapy	2	—	5 — AZA + VEN	7

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: LdaraC — малые дозы цитарабина; AZA — азацитидин; VEN — венетоклакс.

Note. Here and in tables 2, 3: LdaraC — low doses of cytarabine; AZA — azacitidine; VEN — venetoclax.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа 2 групп пациентов в зависимости от схемы терапии

Table 2. Comparative analysis of two patient groups depending on the therapy regimen

Показатель Parameter	LdaraC (n = 14)	AZA + VEN (n = 15)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	10 (71) 4 (29)	9 (60) 6 (40)	0,52
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	76 (67–86)	68 (64–77)	0,001
Медиана числа госпитализаций в стационар (диапазон) Median number of hospital admissions (range)	6 (1–11)	3 (1–18)	0,28
Агранулоцитоз в дебюте заболевания, n (%) Agranulocytosis at the disease onset, n (%)	9 (64)	10 (67)	0,63
Сепсис в процессе лечения, n (%) Sepsis during treatment, n (%)	8 (57)	8 (53)	0,99
Статус заболевания, n (%): Disease status, n (%): ремиссия remission отсутствие полной ремиссии complete remission absence статус не определялся status not assessed	4 (29) 6 (43) 4 (28)	7 (47) 5 (33) 3 (20)	0,392
Медиана количества лейкоцитов в дебюте заболевания (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Median white blood cell count at the disease onset (range), $\times 10^9/\text{L}$	3,65 (1–29)	3,3 (0,7–16,5)	0,73
Медиана количества бластных клеток в костном мозге в дебюте заболевания (диапазон), % Median blast cells count in bone marrow at the disease onset (range), %	34 (6–57)	25 (14–74)	0,56
Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, n (%) Admission to the intensive care unit, n (%)	8 (57)	9 (60)	0,57
Потребность в гемотрансфузиях, n (%) Need for blood transfusions, n (%)	13 (93)	14 (93)	0,79
Развитие фебрильной нейтропении, n (%) Febrile neutropenia, n (%)	12 (86)	13 (87)	0,57
Развитие грибковых инфекций, n (%) Fungal infections, n (%)	10 (71)	11 (73)	0,85

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа

Table 3. Results of univariate regression analysis

Фактор Factor	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Возраст Age	0,504	0,964	0,868–1,071
Пол Gender	0,139	0,206	0,025–1,664
Средняя продолжительность госпитализации >13 дней Average hospital stay >13 days	<0,001	1,774	1,678–1,988
Агранулоцитоз Agranulocytosis	0,189	4,034	0,502–32,421
Число курсов химиотерапии Number of chemotherapy courses	0,015	1,421	1,208–1,858

Окончание табл. 3
End of table 3

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Статус заболевания Disease status	0,104	1,452	0,925–2,277
Уровень лейкоцитов* Leukocyte level*	0,093	0,664	0,412–1,078
Уровень нейтрофилов* Neutrophil level*	0,170	0,420	0,121–1,450
Уровень тромбоцитов* Platelet level*	0,204	0,988	0,969–1,006
Уровень гемоглобина* Hemoglobin level*	0,257	0,974	0,932–1,018
Бластные клетки в костном мозге в дебюте заболевания Blast cells in bone marrow at disease onset	0,300	0,964	0,901–1,032
Число госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии Number of admissions to the intensive care unit	0,002	2,936	1,469–5,866
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0,604	1,732	0,216–13,872
Пневмония Pneumonia	0,504	1,686	0,398–6,474
Гемотрансфузии Blood transfusions	0,630	1,666	0,208–13,349
Пребывание в круглосуточном стационаре Stay in a 24-hour hospital	0,115	0,288	0,057–1,365
Антимикотическая терапия Antifungal therapy	0,080	6,452	0,799–52,064
Схема химиотерапии: Therapy regimen: LdaraC AZA + VEN	0,326 0,870	2,051 1,126	0,488–8,620 0,267–4,755
Наиболее длительная госпитализация Longest hospital stay	0,314	1,031	0,978–1,096
Сепсис Sepsis	0,003	1,318	1,654–3,227
Число госпитализаций в круглосуточный стационар Number of admissions to the 24-hour hospital	0,059	0,781	0,684–1,009
Суммарное число койко-дней Total number of hospital days	0,277	0,998	0,974–1,007
Вторая линия антибактериальной терапии Second line of antibacterial therapy	0,020	1,924	1,457–4,581
Прерывание химиотерапии Interruption of chemotherapy	0,028	2,365	2,169–6,299
Мукозит Mucositis	0,200	2,365	0,633–8,827
Рецидив острого миелоидного лейкоза Relapse of acute myeloid leukemia	0,785	0,748	0,093–6,009
Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии Stay in the intensive care unit	0,394	1,174	0,074–1.306

*В дебюте заболевания.
Примечание. Здесь и в табл. 4: полужирным выделены предикторы, показавшие статистическую значимость.
*At the disease onset.
Note. Here and in table 4: statistically significant predictors are highlighted in bold.

Таблица 4. Результаты регрессионного многофакторного анализа

Table 4. Results of multivariate regression analysis

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Средняя продолжительность госпитализации >13 дней Average hospital stay >13 days	0,010	0,964	0,938–0,991
Число курсов химиотерапии Number of chemotherapy courses	0,428	0,545	0,121–2,445
Число госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии Number of admissions to the intensive care unit	0,467	0,617	0,168–2,268
Сепсис Sepsis	0,075	12,971	0,768–218,843
Прерывание химиотерапии Interruption of chemotherapy	0,053	0,074	0,05–1,836

Причиной высокой летальности пациентов послужили инфекционные осложнения вследствие глубокого иммунодефицита. Нужно отметить, что преобладали пациенты с резистентным и прогрессирующим течением ОМЛ. Наиболее частыми из таких осложнений были фебрильная нейтропения, пневмония.

Антибактериальную терапию в рамках лечения фебрильной нейтропении получали 82 % ($n = 29$) больных, 48 % ($n = 17$) из них требовалась ее эскалация. Мукозит II–III степени выявлен у 33 % ($n = 12$) больных, клостридиальный колит – у 25 % ($n = 9$); у 56 % ($n = 20$) выявлена пневмония чаще бактериального генеза. Одиннадцать (30 %) пациентов перенесли сепсис, 7 из них скончались. У 60 % ($n = 21$) пациентов, получавших антимикотическую терапию, доза VEN была редуцирована. По тяжести состояния 49 % больных требовались лечение и наблюдение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, 31 % из них было необходимо неоднократное пребывание в отделении.

Проведен анализ общей выживаемости методом Каплана–Майера. Медиана общей выживаемости составила 14,7 мес, 2-летняя общая выживаемость – 56 %, медиана наблюдения за выжившими пациентами – 7,3 мес (рис. 1). При сравнении 2-летней общей выживаемости в группах пациентов, получавших химиотерапию по схемам AZA + VEN и LdaraC, статистически значимых различий не выявлено ($\log\text{-rank } p = 0,728$) (рис. 2).

Обсуждение

Как показали результаты исследования, комбинированная терапия AZA + VEN позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов. Адекватная оценка безрецидивной выживаемости затруднительна ввиду короткого периода наблюдения за больными.

По данным нашего исследования, максимальное число ремиссий достигалось после 2 курсов терапии. В другом отечественном исследовании отмечено,

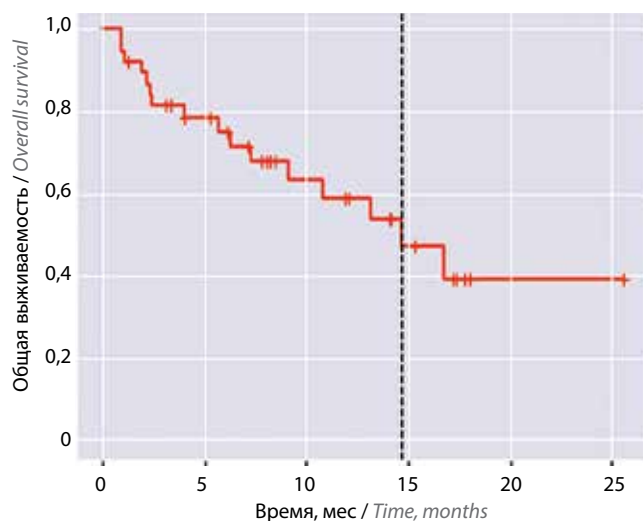


Рис. 1. Двухлетняя общая выживаемость

Fig. 1. Two-year overall survival

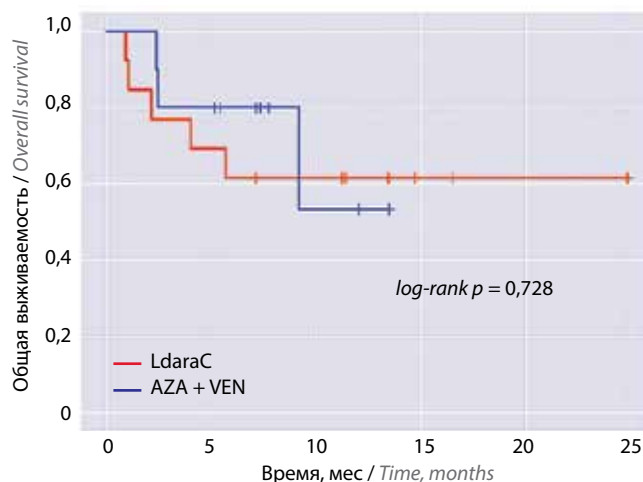


Рис. 2. Двухлетняя общая выживаемость в зависимости от схемы терапии. LdaraC – малые дозы цитарабина; AZA – азацитидин; VEN – венетоклакс

Fig. 2. Two-year overall survival by chemotherapy protocol. LdaraC – low doses of cytarabine; AZA – azacitidine; VEN – venetoclax

что частота ремиссий устойчиво возрастала с увеличением числа проведенных курсов AZA + VEN, максимально к 4-му циклу [11].

В зарубежном исследовании среднее время до 1-го ответа и наилучшего эффекта терапии составило от 1,2 до 2,1 мес соответственно у лиц, получавших лечение венетоклаксом и ГМА [12].

У 5 пациентов группы анализа ремиссия заболевания достигнута после 3-го цикла. Отсутствие положительно-го клинико-лабораторного эффекта после 2 циклов терапии делает ее нецелесообразной. Нужно отметить, что у большинства больных нашей когорты, несмотря на отсутствие ремиссии после 2 курсов AZA + VEN, отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, регрессировала гемотрансфузионная зависимость. Пациенты, не имевшие ответа на лечение после 2 курсов химиотерапии, умерли от прогрессии ОМЛ. В данном исследовании мы не оценивали и не сравнивали степени миелотоксичности на курсах с включением VEN и без него. Все анализируемые пациенты получали 2 цикла терапии с включением VEN в полном объеме. Модификация продолжительности приема VEN у всех пациентов проводилась в ремиссии заболевания в случае глубокой аплазии кроветворения на фоне терапии. Как правило, продолжительность приема VEN сокращалась до 14 дней. При наличии показаний применялись колониестимулирующие факторы у пациентов в ремиссии заболевания.

Схема терапии AZA + VEN удобна для проведения в амбулаторных условиях, что, в свою очередь, уменьшает частоту госпитализаций в круглосуточный стационар и тем самым снижает риски присоединения внутрибольничной инфекции.

Заключение

Пациенты старшей возрастной группы с ОМЛ — одна из наиболее тяжелых групп в когорте гематологических больных. В связи с этим решение о проведении той или иной схемы противоопухолевой терапии должно приниматься с учетом исходного и ожидаемого на фоне лечения качества жизни пациента.

Для минимизации миелосупрессии целесообразна коррекция продолжительности приема VEN у пациентов в ремиссии заболевания. Интересно, что оптимальная продолжительность применения режимов низкой интенсивности на основе VEN не установлена, возможна наблюдательная тактика без специфического лечения у пациентов благоприятной группы цитогенетического риска в длительной ремиссии заболевания. По результатам исследования статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов, получавших терапию по схемам AZA + VEN и LdaraC, не выявлено. Однако с учетом выявленных предикторов неблагоприятного исхода заболевания (средняя продолжительность госпитализации >13 дней, прерывание программной химиотерапии) целесообразным является выбор схемы терапии, предполагающей минимальную потребность в пребывании в круглосуточном стационаре, тем самым снижается риск развития внутрибольничных инфекционных осложнений и прерывания курса химиотерапии.

Таким образом, терапией выбора в 1-й линии у пожилых пациентов с ОМЛ является схема AZA + VEN, позволяющая достичь оптимальных показателей общей выживаемости при сохранении качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(12):1136–52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184
3. Döhner H., Estey E., Grimwade D. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
4. 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;113:4179–87. DOI: 10.1182/blood-2008-07-172007
5. Cashen A.F., Schiller G.J., O'Donnell M.R., DiPersio J.F. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(4):556–61. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9178
6. Welch J.S., Petti A.A., Miller C.A. et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2016;375(21):2023–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1605949
7. Coombs C.C., Tallman M.S., Levine R.L. Molecular therapy for acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(5):305–18. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.210
8. Bohl S.R., Bullinger L., Rücker F.G. New targeted agents in acute myeloid leukemia: new hope on the rise. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1983. DOI: 10.3390/ijms20081983
9. Pollyea D.A., Pratz K., Letai A. et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol* 2021;96(2):208–17. DOI: 10.1002/ajh.26039
10. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V. et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020;383(7):617–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971
11. Гранаткин М.А., Никитин Е.А., Михайлов Е.С. и др. Комбинация азацитидина и венетоклакса в первой линии терапии у пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами: первый опыт. *Клиническая онкогематология* 2022;15(3):282–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288
Granatkin M.A., Nikitin E.A., Mikhailov E.S. et al. Azacitidine/venetoclax combination as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemias: a first step. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology*. 2022;15(3):282–8. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288
12. 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

Вклад авторов

Л.Т. Шимановская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Е.Н. Мисюрина: разработка концепции статьи;
Е.А. Барях, Е.И. Желнова, К.В. Яцков: разработка дизайна исследования;
Т.С. Чуднова: анализ полученных данных;
Т.Н. Толстых, Д.Э. Гаглоева: разработка тактики лечения.

Authors' contributions

L.T. Shimanovskaya: review of publications on the article topic, article writing;
E.N. Misyurina: concept development;
E.A. Baryakh, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov: research design development;
T.S. Chudnova: analysis of the data obtained;
T.N. Tolstykh, D.E. Gagloeva: treatment tactic development.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
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>
К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>

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».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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.

All patients gave written informed consent to participate in the study.