

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКИХ БИОТЕХНОЛОГИЙ»

УДК 616.1155.392.8:632.934.3

**ЛЕНДИНА**  
**Ирина Юрьевна**

**РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ  
ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА  
У ВЗРОСЛЫХ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Минск, 2016

Работа выполнена в Республиканском центре гематологии и пересадки костного мозга на базе учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска

Научный руководитель: **Усс Анатолий Леонидович**, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска

Официальные оппоненты: **Алейникова Ольга Витальевна**, член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

**Ходулева Светлана Александровна** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 с циклом гематологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Оппонирующая организация: **ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»**

Защита состоится « 22 » сентября 2016 г. в 13:00 на заседании совета по защите диссертаций Д.03.11.01 при ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» по адресу: 220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 160.

Телефон ученого секретаря (017) 289-86-20, e-mail: [4kosmcheva@mail.ru](mailto:4kosmcheva@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий».

Автореферат разослан « 19 » августа 2016 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент

С.М. Космачева

## ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является наиболее распространенным злокачественным миелоидным заболеванием у взрослых. Как продемонстрировало исследование Surveillance, Epidemiology and End Results, за 2009–2013 гг. средний возраст на момент постановки диагноза составляет 67 лет.

В 2007 г. в Республике Беларусь в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями лейкозы отмечались в 3,2% случаев у мужчин, занимая 9-е место, и в 2,8% случаев у женщин – 10-е место.

По данным Республиканского регистра болезней крови, всего за 10 лет наблюдения (2004–2013 гг.) в Республике Беларусь ОМЛ заболели 1959 человек (в среднем 196 человек в год). В структуре острых лейкозов у взрослых ОМЛ занимает не менее 70% впервые выявленных случаев.

Медиана общей выживаемости пациентов с острым миелоидным лейкозом 40–59 лет за 2006–2010 гг. в Республике Беларусь составляла 118 сут.

Актуальность проблемы лечения ОМЛ у взрослых обусловлена недостаточной эффективностью применяемых протоколов цитостатической терапии, в которых используются стандартные дозы антрациклинов. При использовании данных схем химиотерапии вероятность достижения ремиссии составляет 57,3% случаев и медиана общей выживаемости не превышает 15,7 мес. (H.F. Fernandez, 2009).

Пути повышения эффективности лечения ОМЛ у взрослых являются интенсификация этапов индукции и консолидации ремиссии, а также использование соответствующих прогнозу заболевания индивидуализированных и контролируемых по противоопухолевому эффекту программ терапии, т.е. риск-адаптированная терапия.

Один из предварительно апробированных вариантов интенсификации терапии – применение эскалированных доз антрациклинов (даунорубицина) в индукции ремиссии и высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в ее консолидации (B. Löwenberg, 2009). Опубликованные предварительные результаты сравнительной оценки эффективности применения стандартных и эскалированных доз антрациклинов в протоколах индукции ремиссии показывают повышение вероятности выхода в стадию ремиссии с 57,3 до 70,6% и увеличение медианы общей выживаемости с 15,7 до 23,7 мес.

Сегодня предметом пристального изучения является разработка риск-адаптированной терапии ОМЛ, подразумевающей интенсификацию консолидационных программ в соответствии с нарастанием риска осложнений заболевания (J.M. Rowe, 2009).

Одной из основных причин заболеваемости и летальности пациентов, получающих химиотерапию, являются инфекционные осложнения. Бактериальные инфекции кровотока регистрируются у 20–25% пациентов в период миелотоксического агранулоцитоза на фоне проводимой химиотерапии. Летальность при неадекватной антибактериальной терапии у таких пациентов составляет 50% и более, в то время как при адекватной антибактериальной терапии – менее 12% (Л.С. Страчунский, 2007).

Таким образом, актуальность вопросов выбора оптимального режима химиотерапии на различных этапах лечения, выявления факторов прогноза заболевания, профилактики и лечения инфекционных осложнений и недостаточная их изученность предопределили необходимость проведения настоящего исследования.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Настоящее исследование выполнялось в рамках НИР «Разработать и внедрить способ повышения эффективности химиотерапии острого миелоидного лейкоза взрослых путем применения дифференцированного терапевтического подхода на основе оценки прогноза, ответа на химиотерапию по динамике апоптоза лейкозных клеток и маркеров минимальной остаточной болезни, эскалации доз антрациклинов в индукции и интенсивной консолидации ремиссии» (ГНТП «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Трансплантология и регенеративная медицина», № госрегистрации 20122421 от 24.07.2012).

### **Цель и задачи исследования**

**Цель** настоящей работы – повысить эффективность терапии острого миелоидного лейкоза взрослых путем применения метода, основанного на оценке исходного риска, использования эскалированных доз антрациклинов в индукции ремиссии и ее высокодозной консолидации.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1) оценить результаты лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом с использованием программы химиотерапии, включающей индукцию ремиссии стандартными дозами антрациклинов;

2) разработать метод терапии пациентов с острым миелоидным лейкозом, основанный на использовании эскалированных доз антрациклинов в индукции ремиссии под контролем динамики минимальной остаточной болезни (МОБ) и сравнить его со стандартным протоколом индукции ремиссии;

3) изучить частоту и степень выраженности побочных эффектов при проведении индукционной терапии с эскалированными дозами антрациклинов и высокодозной консолидации;

4) определить иммунофенотипические факторы прогноза общей и безрецидивной выживаемости;

5) изучить риск развития инфекционных осложнений у пациентов с острым миелоидным лейкозом при использовании режимов химиотерапии с эскалированными дозами антрациклинов в сравнении со стандартной программой «7+3».

**Объектом исследования** послужили пациенты с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, находившиеся на лечении в Республиканском центре гематологии и пересадки костного мозга на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска и в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель.

**Предметом исследования** были непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом: достижение полной ремиссии, длительность безрецидивной выживаемости, медиана общей выживаемости, токсичность терапии и частота инфекционных осложнений; данные диагностического комплекса на различных этапах терапии: клинико-лабораторные проявления заболевания, цитоморфологическая и иммунофенотипическая характеристика костного мозга.

### **Научная новизна**

Впервые предложена стратификация взрослых пациентов с ОМЛ на основе контроля МОБ после 1-го курса индукции ремиссии. Разработана оригинальная программа терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых пациентов с оценкой МОБ на всех этапах лечения на основе определения лейкоз-ассоциированного фенотипа (ЛАФ) бластных клеток костного мозга. Показано отсутствие кумулятивной токсичности химиотерапевтического воздействия при использовании эскалированных доз антрациклинов в индукции и высокодозной консолидации. Разработанный подход показал высокую противоопухолевую активность (достижение клинико-гематологической ремиссии) при дифференцированном назначении различных по интенсивности курсов химиотерапии. Проведенное исследование послужило основой для разработки протокола диагностики и лечения пациентов с ОМЛ. Впервые определена прогностическая значимость экспрессии CD25 на поверхности бластных клеток у пациентов с ОМЛ на длительность общей и безрецидивной выживаемости. Исследование впервые продемонстрировало отсутствие различий в отношении риска развития эпизодов инфекционных осложнений у пациентов с ОМЛ, пролеченных

с использованием эскалированных доз антрациклинов в индукции ремиссии в сравнении со стандартными дозами антрациклинов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Программа химиотерапии, включающая индукцию ремиссии эскалированными дозами антрациклинов и учет динамики минимальной остаточной болезни, обладает более высокой противоопухолевой эффективностью, чем применение стандартного протокола «7+3».

2. Режимы химиотерапии с использованием эскалированных доз антрациклинов и высоких доз цитарабина обладают схожей гематологической и органной токсичностью по сравнению со стандартной программой «7+3».

3. Терапия консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина позволяет достигать увеличения длительности общей и безрецидивной выживаемости в сравнении со стандартной терапией консолидации по протоколам «7+3», «5+2» и длительной «ротационной» поддерживающей терапией.

4. Экспрессия CD25 на поверхности бластных клеток является независимым фактором прогноза продолжительности ремиссии и общей выживаемости пациентов с острым миелодным лейкозом при проведении курса индукции с эскалированными дозами антрациклинов.

5. Режимы химиотерапии с использованием эскалированных доз антрациклинов и высоких доз цитарабина не имеют различий в сравнении со стандартной программой «7+3» по риску развития эпизодов инфекционных осложнений.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Тема диссертационного исследования, цель, задачи и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научным руководителем работы д.м.н. А.Л. Уссом. Соискатель самостоятельно установил факторы исходного риска у пациентов с ОМЛ, что отражено в публикациях [1, 2, 5, 7, 8, 10, 11], написанных без соавторов и в соавторстве с научным руководителем. Разработка критериев лейкоз-ассоциированного фенотипа бластных клеток выполнена совместно со старшим научным сотрудником научного отдела учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска В.В. Смольниковой [5, 11]. Оценка клинического значения экспрессии CD25 на бластных клетках выполнена соискателем совместно с сотрудниками Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга на базе учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска, где соискатель принимал участие в лечебно-диагностической работе по профилю диссертационного исследования, что отражено в публикациях [5, 6, 11], вклад диссертанта – 90%.

Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных данных литературы по теме диссертации (85%). Личный вклад соискателя (95%) выражался в планировании и реализации всех этапов работы: отбор участников исследования и получение информированного согласия; разработка дизайна; выполнение комплекса обследований, включая сбор анамнеза, клинический осмотр, выполнение миелограммы на всех этапах терапии ОМЛ с оценкой клинико-гематологического статуса, назначение и проведение специфического лечения.

Анализ клинико-anamнестических данных, результатов лечения ОМЛ представлен в статьях [5–8, 10, 11], выявление факторов риска прогрессирования ОМЛ представлено в статьях [1, 2, 5–8, 11], оценка роли режимов химиотерапии на риск инфекционных осложнений представлена в статьях [3, 4, 9]. Долевое участие соискателя в публикациях составило от 85 до 90%.

Формирование компьютерной базы данных, анализ и оценка полученных результатов, их статистическая обработка, формулирование выводов и оформление результатов диссертационного исследования выполнены соискателем лично. На основании проведенного исследования соискателем разработана инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь [15], вклад диссертанта – 80%.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Материалы исследований, включенных в диссертацию, доложены на VII съезде гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь (Минск, 2012 г.); Международном медицинском конгрессе «Внедрение современных достижений медицинской науки в практику охраны здоровья Украины» (Киев, 2012 г.); на I Евразийском конгрессе «Трансплантация стволовых клеток» (Минск, 2013 г.), Международном симпозиуме «Acute Leukemias XV Biology and Treatment Strategies» (Мюнхен, 2015 г.).

### **Опубликование результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 статей в научных рецензируемых журналах, 5 тезисов в сборниках научных трудов и материалах конференций (общим объемом 3,63 авторских листа). Публикаций без соавторов – 1. Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению, 1 методическое пособие.

Получен патент на изобретение «Способ индукции ремиссии у пациента с острым миелобластным лейкозом» №18955, заявка на изобретение № а20130774 от 19 июня 2009 г. Национального центра интеллектуальной

собственности Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников и 6 приложений. Текст диссертации изложен на 113 страницах компьютерного текста, содержит 17 таблиц, 10 рисунков. Библиографический список включает 7 отечественных и 95 зарубежных источников и 11 собственных публикаций.

*Автор выражает искреннюю признательность и благодарность сотрудникам ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» и УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска за помощь и содействие в выполнении настоящей работы.*

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика пациентов, методы исследования**

В исследование включены пациенты, у которых диагноз ОМЛ был выставлен согласно международным критериям.

Из общей группы – 62 пациента с впервые выставленным диагнозом ОМЛ – 31 человек получал в качестве индукционной терапии стандартные дозы антрациклинов (группа контроля) и 31 пациент пролечен с использованием эскалированных доз антрациклинов в индукции (группа исследования). Данные о группах приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Этапы исследования	Группа исследования, n=31	Группа контроля, n=31
Оценка эффективности индукционной терапии	19	31
Оценка эффективности консолидационной терапии	17	24
Оценка токсичности консолидационной терапии	19	16
Оценка МОБ	31	–
Оценка экспрессии CD25 на бластных клетках как фактора риска	31	–



Для установления диагноза ОМЛ выполнено стандартное обследование пациентов, которое включало аспирационную биопсию костного мозга, проточную цитофлуориметрию и цитогенетическое исследование клеток костного мозга.

Клинико-лабораторные данные на момент постановки диагноза в контрольной группе и группе исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа контроля, n=31	Группа исследования, n=31	p
Возраст (Me, 25–75 перцентили), лет	48 (39–55)	37 (24–48)	0,0059
Содержание бластных клеток (Me, 25–75 перцентили), %	49,8 (15,8–68,0)	51,0 (35,9–71,9)	0,3008
Лейкоциты (Me, 25–75 перцентили), клеток $\times 10^9/\text{л}$	15,0 (3,4–38,6)	9,5 (3,0–27,1)	0,5037
Гемоглобин (Me, 25–75 перцентили), г/л	88 (75,5–102,0)	103 (92,0–114,0)	0,0059
Тромбоциты (Me, 25–75 перцентили), клеток $\times 10^9/\text{л}$	56 (27,3–138,8)	63 (29,3–128,0)	0,9775
Подтип по ФАБ, абс. (%):			0,7197
М0	1 (3,2)	4 (12,9)	
М1	10 (32,3)	2 (6,5)	
М2	12 (38,7)	14 (45,2)	
М3	–	–	
М4	8 (25,8)	10 (32,3)	
М5	–	1 (3,2)	

Примечание – ФАБ – франко-американо-британской классификации острых лейкозов.

В отличие от терапии острого лимфобластного лейкоза, где используются программы терапии для пациентов до 40 лет и старше 40 лет, в терапии ОМЛ исследовательские протоколы не имеют такого ранжирования.

Статистическая разница ( $p < 0,05$ ) в возрасте пациентов в группе контроля и группе исследования не была клинически значимой.

### **Персонификация программы цитостатической терапии ОМЛ**

При содержании CD25+ бластных клеток в костном мозге до начала лечения менее 10% и при отсутствии бластных клеток (0%) с ЛАФ после 1-го курса терапии индукции ремиссии по протоколу «7+3» с эскалированными

дозами антрациклинов (на +14-е сутки от начала лечения) ограничивались одним курсом индукции ремиссии.

После констатации факта полной клинико-гематологической ремиссии пациента переводили на терапию консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина по протоколу HiDAC.

При содержании CD25+ бластных клеток в костном мозге до начала лечения менее 10% и клеток с ЛАФ в контрольной пункции после 1-го курса индукции ремиссии 0,01% и более проводили 2-й курс со стандартными дозами антрациклинов.

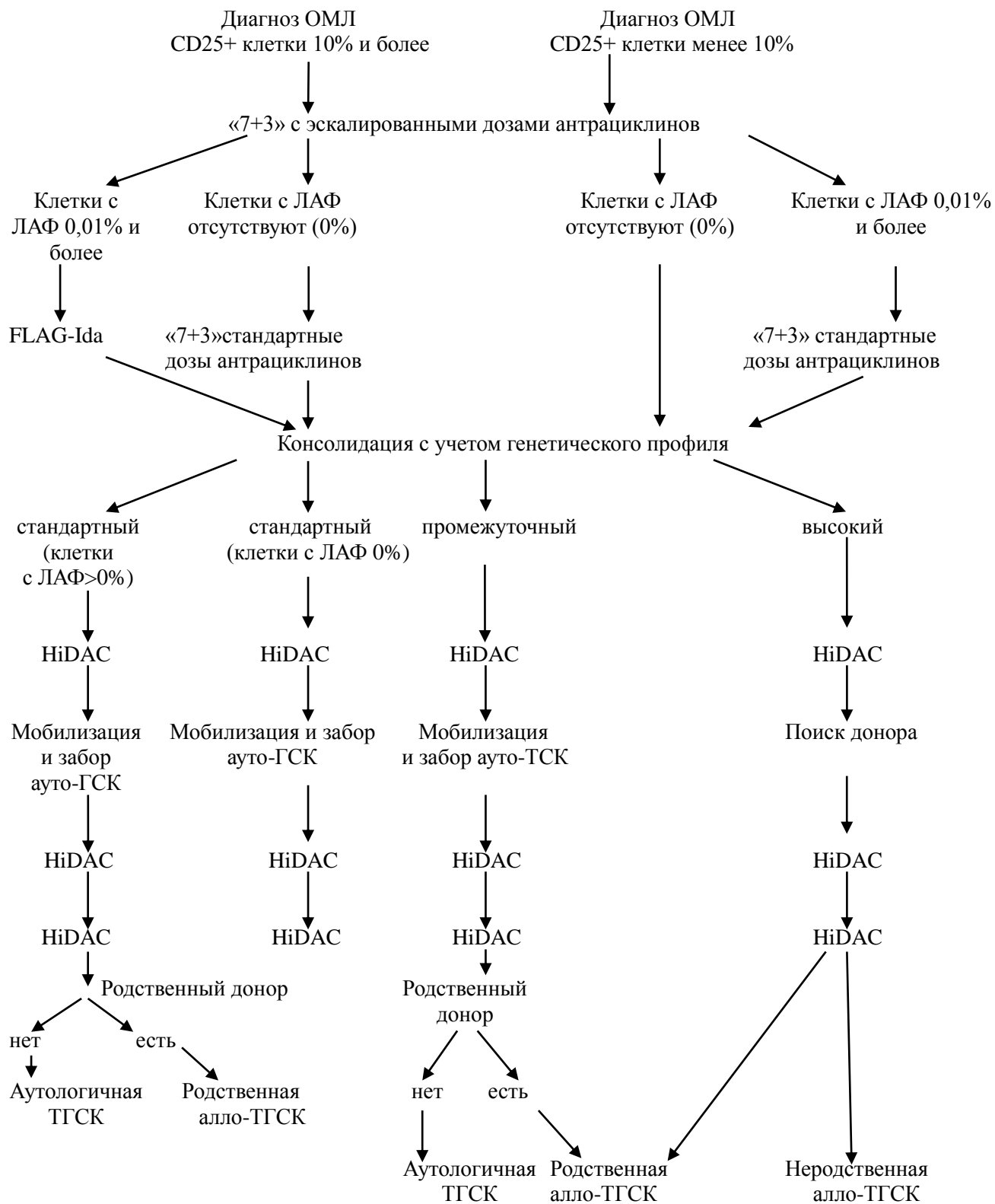
При содержании CD25+ клеток до начала лечения 10% и более и при отсутствии клеток с ЛАФ в контрольной пункции (0%) после 1-го курса индукции ремиссии проводили 2-й курс со стандартными дозами антрациклинов.

При содержании CD25+ бластных клеток в костном мозге до начала лечения 10% и более, а бластных клеток с ЛАФ в контрольной пункции костного мозга после 1-го курса индукции ремиссии 0,01% и более в качестве 2-го индукционного курса проводили лечение по протоколу химиотерапии с высокими дозами цитарабина, идарубицином и флударабином (FLAG-Ida).

При содержании клеток с ЛАФ в костном мозге **пациента с благоприятным генетическим профилем** 0,01% и более после 3 курсов консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина по протоколу HiDAC осуществляли курс высокодозной цитостатической терапии с аллогенной или аутологичной (при условии отсутствия клеток с ЛАФ в трансплантате) трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

**Пациентам с промежуточным и неблагоприятным генетическим профилем** после терапии консолидации ремиссии независимо от наличия в костном мозге клеток с ЛАФ проводили высокодозную химиотерапию с аллогенной (родственной либо неродственной) или аутологичной (при условии отсутствия клеток с ЛАФ в трансплантате) ТГСК.

Протокол лечения ОМЛ иллюстрируется схемой программы терапии, представленной на рисунке 1.



**Рисунок 1. – Схема программы терапии ОМЛ**

Примечание – «7+3», FLAG-Ida, HiDAC – названия курсов цитостатической терапии.

### Статистические методы обработки данных

Для математической обработки и статистического анализа данных мы использовали программы Microsoft Excel и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде значений медианы и диапазона (25–75-я перцентили), а также в виде средних значений и 95%-го доверительного интервала. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, для сравнения зависимых выборок – W-критерий Вилкоксона с непараметрическим распределением, а статистически значимым считалось различие при  $p < 0,05$ . Для сравнения двух величин, выраженных в процентах, использовали  $\chi^2$  тест. Результаты считали статистически значимыми, если  $p \leq 0,05$ . Выживаемость пациентов рассчитывали по методу Каплан – Майера, достоверность различий – с помощью long-rank test.

### Результаты собственных исследований

#### Эффективность и переносимость терапии индукции

Для оценки эффективности СХТ проанализированы результаты лечения 31 пациента, у которых диагноз ОМЛ был установлен с января 2010 по декабрь 2012 г.

Проведенный анализ пациентов по полу выявил следующее распределение в группе стандартной химиотерапии: женщин было 17 (55,0%), мужчин – 14 (45,0%).

Для проведения расчета возрастных критериев оценивалось количество полных лет пациента на момент постановки диагноза. Медиана возраста пациентов в группе СХТ составила 48,0 лет.

Данные по общей группе пациентов, пролеченных СХТ, представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Данные обследования пациентов, пролеченных СХТ, на момент постановки диагноза, n=31

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Возраст на момент постановки диагноза, лет	48,0	39,0	55,0
Содержание бластных клеток в костном мозге, %	49,8	15,8	68,0
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	15,0	3,4	38,6
Уровень гемоглобина, г/л	88,0	75,5	102,0
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	56,0	27,2	138,5

Для оценки эффективности курса индукции ремиссии с эскалированными дозами антрациклинов в исследование были включены 19 пациентов в возрасте 19–58 лет (медиана 40,6 года) с первичным ОМЛ.

По полу получено следующее распределение: 12 женщин и 7 мужчин.

На момент установки диагноза уровень бластных клеток в костном мозге пациентов составлял от 22 до 90% (58,1+23,6%).

Уровень лейкоцитов в периферической крови варьировал в пределах  $1,13-100,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $25,5+34 \times 10^9/\text{л}$ ), причем гиперлейкоцитоз ( $более 70,0 \times 10^9/\text{л}$ ) обнаружен у 3 пациентов.

Бластные клетки на момент первичной диагностики выявлены в периферической крови пациентов в количестве 0–93% (38,7+31,6%).

Уровень тромбоцитов составлял  $16-444 \times 10^9/\text{л}$  ( $100,4+97,2 \times 10^9/\text{л}$ ), причем гемостатически недостаточный уровень тромбоцитов ( $менее 50 \times 10^9/\text{л}$ ) – у 5 пациентов.

### **Результаты индукции ремиссии**

Из 50 пациентов с первичным ОМЛ, включенных в исследование, клиничко-гематологическая ремиссия диагностирована у 41.

В группе пациентов, пролеченных с использованием стандартных доз антрациклинов в индукции, ремиссия достигнута у 24 из 31 (77,0%).

У пациентов, которым проводилась индукция ремиссии с эскалированными дозами антрациклинов, цитоморфологическая ремиссия диагностирована у 17 (89,5%) из 19 пациентов, полная иммунофенотипическая ремиссия – у 16 пациентов (84,0%).

В соответствии с разработанной программой для достижения ремиссии:

– 10 пациентов получили по одному курсу «7+3» с эскалированными дозами антрациклинов;

– 4 пациентам провели 1 курс «7+3» с эскалированными дозами антрациклинов и 1 курс FLAG-Ida;

– 3 пациентам провели 1 курс «7+3» с эскалированными дозами антрациклинов и 1 курс со стандартными дозами антрациклинов.

### **Сравнительная характеристика токсичности курсов индукции с различными дозами антрациклинов**

Для оценки переносимости терапии индукции ремиссии выполнена оценка общей и гематологической токсичности (таблица 4). Использовались критерии токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (Cancer Therapy Evaluation Program) Version 3.0.

Таблица 4. – Токсичность терапии индукции ремиссии с эскалированными дозами антрациклинов, n=19

Пациент	Вид токсичности							
	кардио-токсичность	лихорадка	гастроинтестинальная	фебрильная нейтропения	гепатотоксичность	инфекционные осложнения	легочная	гематологическая
№1	1	2	1	–	2	1	1	4
№2	1	3	1	3	1	2	1	4
№3	1	3	1	3	1	2	1	4
№4	1	3	2	3	1	3	3	4
№5	1	3	2	3	1	3	3	4
№6	1	1	1	–	1	2	1	4
№7	1	3	1	3	2	2	1	4
№8	3	5	3	5	3	5	5	5
№9	1	3	2	3	3	2	2	4
№10	1	3	3	3	1	3	3	4
№11	1	2	1	2	1	1	1	4
№12	1	2	2	3	2	2	1	4
№13	1	3	2	2	1	1	1	4
№14	1	2	2	2	1	1	1	4
№15	1	3	2	2	1	2	1	4
№16	1	3	4	3	3	3	1	4
№17	1	3	4	3	1	3	1	4
№18	2	3	2	3	1	2	1	4
№19	2	3	2	3	1	3	3	4
Me	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>1,0</b>	<b>4,0</b>
<sup>25</sup> Q	<b>1,0</b>	<b>2,5</b>	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>1,0</b>	<b>4,0</b>
<sup>75</sup> Q	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	<b>1,5</b>	<b>3,0</b>	<b>2,5</b>	<b>4,0</b>

В результате наблюдений не выявлено эпизодов выраженной кардиотоксичности при использовании эскалированных доз антрациклинов: у большинства пациентов выраженность побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не превышала I степени.

Степень выраженности побочных эффектов терапии индукции ремиссии была оценена и в контрольной группе пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, получавших стандартные дозы антрациклинов – (45 мг/м<sup>2</sup>) (таблица 5).

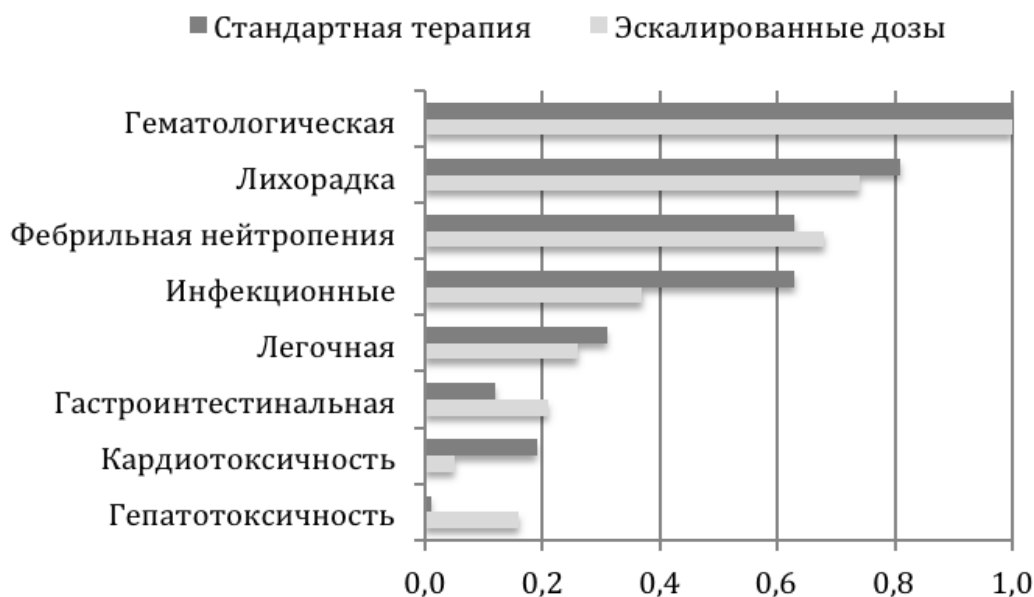
Таблица 5. – Токсичность терапии индукции ремиссии со стандартными дозами антрациклинов, n=16

Пациент	Вид токсичности							
	кардио-токсичность	лихорадка	гастроинтестинальная	фебрильная нейтропения	гепатотоксичность	инфекционные осложнения	легочная	гематологическая
№1	1	0	2	0	0	0	0	3
№2	1	3	0	3	1	2	0	4
№3	3	3	2	3	1	2	1	4
№4	1	3	2	3	1	4	3	4
№5	1	3	3	3	1	3	0	4

Продолжение таблицы 5

№6	1	1	2	2	1	1	1	4
№7	1	3	2	2	1	3	0	4
№8	3	3	2	2	0	3	3	4
№9	1	3	2	2	0	3	3	4
№10	1	3	3	3	0	3	1	4
№11	1	3	2	3	0	4	0	4
№12	1	3	2	3	0	4	1	4
№13	1	3	2	3	0	1	1	4
№14	1	3	2	3	0	4	4	4
№15	1	2	2	0	0	0	1	4
№16	3	3	2	3	0	4	3	4
Me	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	<b>0,0</b>	<b>3,0</b>	<b>1,0</b>	<b>4,0</b>
25Q	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>2,0</b>	<b>0,0</b>	<b>1,8</b>	<b>0,0</b>	<b>4,0</b>
75Q	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	<b>1,0</b>	<b>4,0</b>	<b>3,0</b>	<b>4,0</b>

Для оценки степени гематологической токсичности использовалось определение глубины нейтропении. Этот вид нарушений гемопоэза был зафиксирован в 100% случаев в двух группах сравнения (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Частотный анализ различных видов осложнений на фоне терапии индукции ремиссии эскалированными и стандартными дозами антрациклинов**

Примечание –  $p > 0,05$ .

Таким образом, частота встречаемости различных вариантов токсичности, с учетом их тяжести, в группах сравнения идентична и статистически неразличима ( $p > 0,05$ ).

С целью максимально полной оценки гематологической токсичности был проведен дополнительный анализ зависимости пациентов от гемокомпонентной терапии (таблица 6).

Таблица 6. – Сравнительный анализ объемов гемокомпонентной заместительной терапии и динамики отстройки тромбоцитопоэза и гранулоцитопоэза после курса индукции ремиссии в зависимости от вида терапии, n=35, M±m

Показатель	Дозы антрациклинов		p
	эскалированные, n=19	стандартные, n=16	
Тромбоцитарная масса, количество доз	59,8±31,1	32,0±22,5	p>0,05
Уровень тромбоцитов >50×10 <sup>9</sup> /л, сутки после курса	22,6±11,3	22,6±11,5	p>0,05
Уровень тромбоцитов >100×10 <sup>9</sup> /л, сутки после курса	24,2±12,1	27,1±13,2	p>0,05
Уровень лейкоцитов >0,5×10 <sup>9</sup> /л, сутки после курса	20,7±10,5	10,8±10,7	p>0,05
Уровень лейкоцитов >1,0×10 <sup>9</sup> /л, сутки после курса	23,7±10,1	17,6±9,6	p>0,05

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что в результате исследования не выявлено существенных отличий в токсичности режима индукции ремиссии с эскалированными дозами антрациклинов и дополнительными курсами FLAG-Ida по сравнению со стандартным режимом «7+3».

#### **Эффективность и переносимость терапии консолидации ремиссии**

В группе пациентов с ОМЛ, получивших в индукции эскалированные дозы антрациклинов, в качестве консолидационной терапии использовались курсы высокодозного цитарабина – HiDAC – в соответствии с ранее описанной программой.

После проведения 3 курсов HiDAC пациенты при отсутствии МОБ продолжали находиться на амбулаторном наблюдении с проведением исследования костного мозга каждые 3 мес. для контроля МОБ с использованием проточной цитофлуориметрии.

Пациенты с ОМЛ из группы, получившей в индукции стандартные дозы антрациклинов (2 курса «7+3»), в качестве консолидации получили 2 курса «7+3» со стандартными дозами антрациклинов.

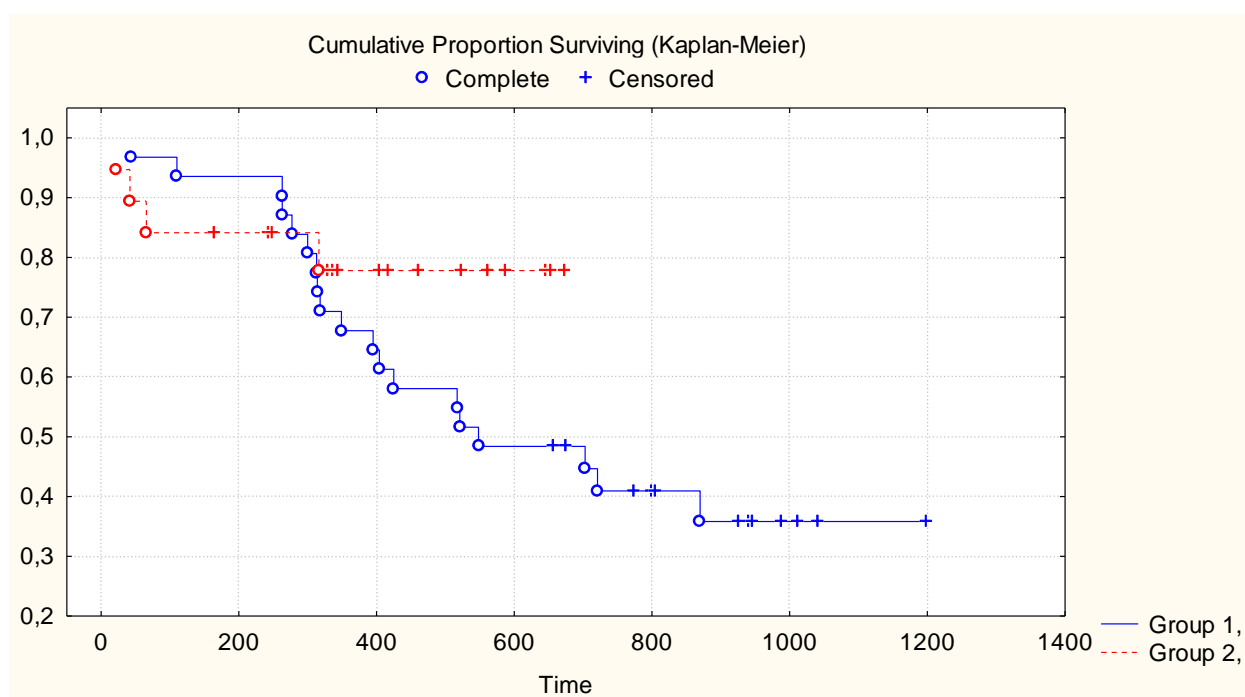
В соответствии с ранее принятыми стандартами лечения эта группа пациентов получала длительную поддерживающую терапию ротирующими курсами «7+3» или «5+2» в течение 3 лет, но не менее 20 курсов.

Была выполнена оценка общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах пациентов с ОМЛ, получавших консолидационную терапию в различных режимах.



При оценке результатов разработанной программы мы исключили из анализа пациентов, которым была проведена аутологичная или аллогенная родственная и неродственная трансплантация ввиду их небольшого числа на тот момент.

Показатель двухлетней общей выживаемости пациентов, включенных в протокол исследования (получивших индукционную терапию с эскалированными дозами антрациклинов и консолидацию ремиссии высокодозным цитарабином), составил 78,9%, в то время как аналогичный показатель у пациентов контрольной группы (получивших стандартную химиотерапию) был 48,0% (рисунок 3).



**Рисунок 3. – Общая выживаемость пациентов группы сравнения (Group 1, стандартная химиотерапия) и группы пациентов, включенных в протокол исследования (Group 2, высокодозная консолидация) ( $p < 0,05$ )**

Свободная от болезни двухлетняя выживаемость включенных в исследование пациентов составила 87,5%, в контрольной группе – 48,0% различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Выраженность основных токсических проявлений терапии консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина не превысила аналогичных показателей при индукционной терапии.

### **Экспрессия CD25-клеток на бластных клетках как фактор риска**

Для оценки влияния экспрессии CD25 на прогноз заболевания в исследование был включен 31 пациент. Для терапии всех пациентов в качестве

индукционного курса был использован протокол «7+3» с эскалированными дозами антрациклинов (даунорубин 90 мг/м<sup>2</sup>).

При содержании CD25+ клеток до начала лечения менее 10% пациенты относились к группе ОМЛ (CD25-), а при содержании CD25+ клеток до начала лечения 10% и более – пациенты относились к группе ОМЛ (CD25+).

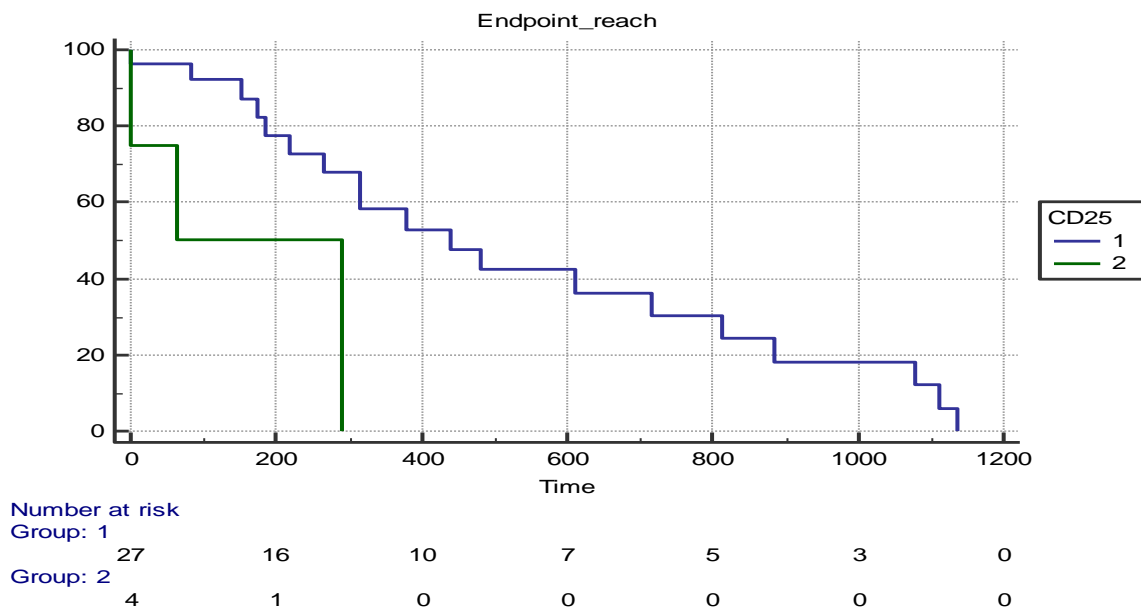
Данные по распределению пациентов в зависимости от экспрессии CD25 представлены в таблице 7.

Таблица 7. – Распределение пациентов с ОМЛ в зависимости от экспрессии CD25, n=31

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Экспрессия CD25-	27	87,1
Экспрессия CD25+	4	12,9

Полученные результаты распространенности ОМЛ с экспрессией CD25 соответствуют опубликованным данным международных клинических исследований: выявление экспрессии CD25 в 13% случаев первичных ОМЛ.

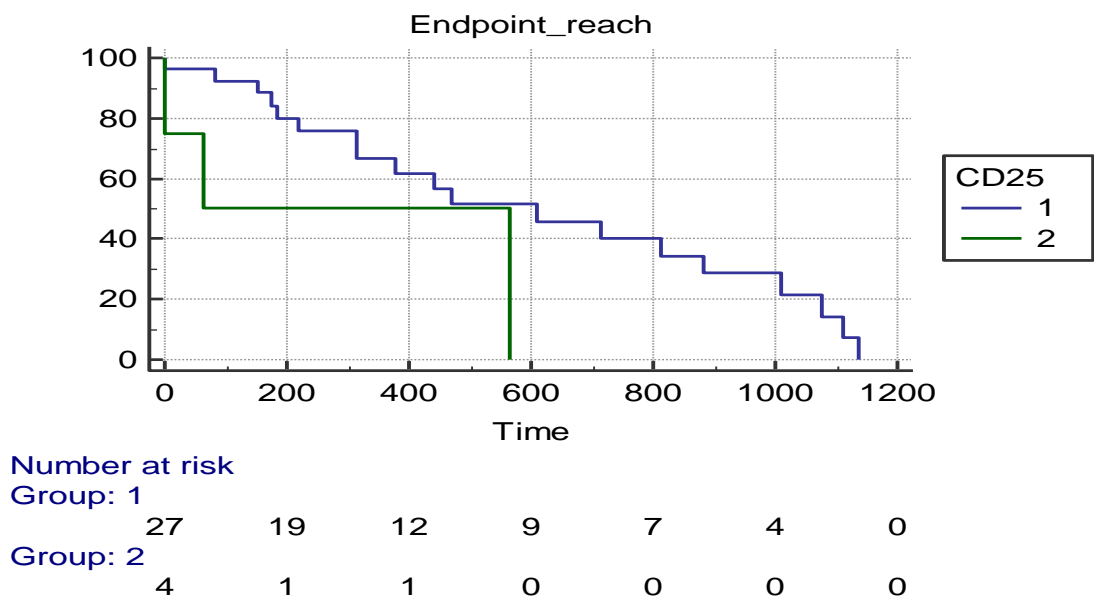
Нами также выполнена оценка продолжительности безрецидивной выживаемости в группах пациентов в зависимости от экспрессии CD25. Полученные результаты представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4. – Безрецидивная выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от наличия экспрессии CD25 на бластных клетках**

Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациентов с ОМЛ (CD25-) составила 440 сут., в группе пациентов с ОМЛ (CD25+) – 63 сут. и была статистически значимой (p=0,0068).

Мы исследовали оценку общей выживаемости в сравниваемых группах. Полученные результаты представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5. – Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от наличия экспрессии CD25 на бластных клетках**

Медиана общей выживаемости в группе пациентов с ОМЛ (CD25–) составила 610 сут., в группе пациентов с ОМЛ (CD25+) – 63 сут. и была статистически значимой ( $p=0,0485$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе безрецидивной и общей выживаемости при экспрессии CD25 на бластных клетках у пациентов с ОМЛ. Различия в группах пациентов с экспрессией и без экспрессии CD25 были статистически значимы ( $p<0,05$ ).

### **Профилактика и лечение инфекционных осложнений**

Из предположения, что более высокие дозы цитостатических препаратов приведут к увеличению частоты эпизодов инфекционных осложнений, была проведена оценка частоты развития фебрильной нейтропении у пациентов с ОМЛ в зависимости от типа терапии индукции.

#### **1. Схема химиотерапии**

При сравнении схемы «7+3» со стандартными и эскалированными дозами антрациклинов в индукции по риску развития фебрильной нейтропении у пациентов с ОМЛ были получены данные об отсутствии статистически значимых различий в этих группах (71% против 71% соответственно,  $p=1,0$ , точный критерий Фишера).

## **2. Стадия заболевания**

Риск развития фебрильной нейтропении оказался существенно выше при рецидиве, чем при ремиссии (85% против 28% соответственно,  $p=0,0008$ , точный критерий Фишера).

## **3. Возраст**

Медиана возраста составила 57 лет (25–75 перцентили – 47–58 лет), в пределах от 25 до 75 лет. Использование логистической регрессии не показало статистически значимой связи между возрастом пациентов и вероятностью развития фебрильной нейтропении (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,93–1,01;  $p=0,095$ ).

## **4. Продолжительность нейтропении**

Нами отмечена слабая положительная связь продолжительности нейтропении и риска развития лихорадки (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,05–1,32;  $p=0,005$ ).

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

## **Основные научные результаты диссертации**

1. Программа индукции ремиссии по протоколу «7+3» с эскалированными дозами антрациклинов с учетом динамики минимальной остаточной болезни обладает более высокой противоопухолевой эффективностью: вероятность достижения цитоморфологических ремиссий – 89,5%, иммунофенотипических – 84% (против 77% цитоморфологических ремиссий в контрольной группе), чем применение стандартных протоколов «7+3» (ОШ 2,48; 95% ДИ 0,46–13,43) [1, 2, 5, 10].

2. Частота встречаемости различных вариантов токсичности с учетом их тяжести идентична и статистически не различима ( $p>0,05$ ) в группе пациентов с острым миелоидным лейкозом, получавших в индукции эскалированные дозы антрациклинов, и в группе сравнения, за исключением повышенной частоты встречаемости гастроинтестинальной токсичности и легочных осложнений слабой выраженности (1 балл и менее) в группе индукции ремиссии стандартными дозами антрациклинов [6].

3. Терапия консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина позволяет обеспечивать высокую вероятность увеличения общей выживаемости по сравнению со стандартной терапией консолидации по протоколам «7+3», «5+2» и длительной ротационной поддерживающей терапией. Показатель двухлетней общей выживаемости составил 78,9% против 48% в контрольной группе, а свободной от болезни двухлетней выживаемости – 87,5% против 48% в контрольной группе ( $p=0,049$ ) [6, 7, 8].

4. Экспрессия CD25 на бластных клетках у пациентов с острым миелоидным лейкозом является важным прогностическим фактором риска

развития рецидива острого лейкоза. Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациентов с ОМЛ (CD25-) составила 440 сут., в группе пациентов с ОМЛ (CD25+) – 63 сут. и была статистически значимой ( $p=0,0068$ ). Медиана общей выживаемости в группе пациентов с ОМЛ (CD25-) составила 610 сут., в группе пациентов с ОМЛ (CD25+) – 63 сут. и была статистически значимой ( $p=0,0485$ ) [11].

5. Режимы химиотерапии с использованием эскалированных доз антрациклинов и высоких доз цитарабина обладают схожим риском развития эпизодов инфекционных осложнений по сравнению со стандартной программой «7+3» (71% против 71% соответственно,  $p=1,0$ , точный критерий Фишера) [3, 4, 9].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для лечения взрослых пациентов с впервые диагностированным ОМЛ следует использовать курс индукционной терапии 7+3 с эскалированными дозами антрациклинов [1, 2, 5–7, 12, 14].

2. Для формирования показаний к проведению дальнейших этапов терапии значимыми являются результаты оценки МОБ после 1-го индукционного курса. Разработанный способ лечения пациентов с ОМЛ позволяет строить оптимальную, с точки зрения сочетания противоопухолевой эффективности и переносимости, персонифицированную схему терапии для каждого пациента, которая обеспечивает максимальную вероятность длительной выживаемости. Достижение положительного эффекта стало возможным благодаря применению высокоспецифичного и высокочувствительного способа определения содержания клональных клеток в костном мозге с помощью многоцветной проточной цитометрии. Данный способ позволяет непосредственно контролировать динамику опухолевого клона в процессе лечения и оперативно определять его необходимый объем, исключая заведомо неэффективные этапы и тем самым уменьшая его кумулятивную токсичность [5–9, 12, 14].

3. Экспрессия CD25 на бластных клетках у пациентов с ОМЛ является одним из факторов риска в комплексной оценке показаний для выбора вида индукционной и консолидационной терапии [2, 5, 7, 8, 11, 12].

4. Профилактика и лечение инфекционных осложнений являются важной составляющей проведения терапии пациентов с острым миелоидным лейкозом. Наиболее значимыми факторами риска для развития инфекционных эпизодов являются: стадия заболевания (атака или рецидив) и продолжительность нейтропении [4, 9, 13, 15].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах

1. Острый миелоидный лейкоз: современные подходы к диагностике и лечению / И. Ю. Лендина, В. А. Змачинский, Д. Г. Цвирко, А. Л. Усс // Пробл. здоровья и экологии. – 2011. – № 1. – С. 29–34.
2. Острый миелоидный лейкоз: терапия в первой ремиссии / И. Ю. Лендина, Е. А. Кузьмич, К. В. Сальников, А. Л. Усс // ARS Medica. Искусство медицины. – 2012. – № 13. – С. 110–118.
3. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами / И. Ю. Лендина, И. О. Стома, И. А. Искров, А. Л. Усс, И. А. Карпов, С. В. Власенко // Рецепт. – 2014. – № 5. – С. 127–135.
4. Антибактериальная терапия у пациентов с острыми лейкозами / И. Ю. Лендина, И. О. Стома, И. А. Искров, А. Л. Усс, И. А. Карпов, С. В. Василенко // Здоровоохранение. – 2015. – № 1. – С. 71–74.
5. Риск-адаптированная терапия острого миелоидного лейкоза взрослых на основе мониторинга минимальной остаточной болезни / А. Л. Усс, В. А. Змачинский, Д. Г. Цвирко, И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова, И. А. Искров // Здоровоохранение. – 2015. – № 3. – С. 51–55.
6. Переносимость терапии острого миелоидного лейкоза высокими дозами антрациклинов и цитарабина / И. Ю. Лендина, В. А. Змачинский, Д. Г. Цвирко, К. В. Сальников, И. А. Искров // Здоровоохранение. – 2015. – № 6. – С. 52–56.

### Статьи и тезисы в научных сборниках и материалах конференций

7. Постремиссионная терапия пациентов с острым миелоидным лейкозом в первой ремиссии / А. Л. Усс, Н. Ф. Миланович, О. М. Морозова, И. Ю. Лендина, И. А. Искров // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии: сб. науч. ст. VII съезда гематологов и трансфузиологов Респ. Беларусь, Минск, 24–25 мая 2012 г. / М-во здравоох. Респ. Беларусь ; ГУ «РНПЦ Т и МБ» ; ред.кол. : Г. Я. Хулуп [и др.]. – Минск, 2012. – С. 370–373.
8. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в терапии пациентов с острым миелоидным лейкозом в первой ремиссии / Н. Ф. Миланович, О. М. Морозова, И. Ю. Лендина, И. А. Искров // Актуальные вопросы трансплантации стволовых клеток: сб. материалов I Евраз. конгр. «Трансплантация стволовых клеток», Минск, 25–27 сент. 2013 г. / редкол.: О. В. Алейникова [и др.]. – Минск, 2013. – С. 98–100.
9. Lendzina, I. Impact of chemotherapy regimens with escalated anthracyclines on incidence of febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia / I. Lendzina / Haematologica. – 2015. – Vol. 100, s. 1. – P. 718.

10. Uss A. et al. The Method of Risk-Adapted Therapy Adult Acute Myeloid Leukemia Based on the Monitoring Minimal Residual Disease by Multicolor Flow Cytometry //Annals of Hematology. – 233 Spring ST, New York, NY 10013 USA: Springer, 2015. – Т. 94. – С. S87–S87.

11. Лендина, И. Ю. Экспрессия CD25 на бластных клетках как фактор риска у пациентов с острым миелоидным лейкозом / И. Ю. Лендина // Академическая наук – проблемы и достижения: сб. статей 7-й междунар. науч.-практ. конф. в дистанционном формате, North Charleston, 15–16 февр. 2016 г. – М., 2016. – Т. 3. – С. 9–12.

### **Инструкции**

12. Метод повышения эффективности лечения острого миелоидного лейкоза взрослых на основе применения персонифицированного терапевтического подхода: инструкция по применению №210-1213 : утв. 05.12.2013 / УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минск ; сост.: А. Л. Усс, Д. Г. Цвирко, В. А. Змачинский, Н.Ф. Миланович, И. А. Искров, К. В. Сальников, В. В. Смольникова, И. Ю. Лендина. – Минск, 2013. – 14 с.

13. Алгоритм антибактериального лечения пациентов с лихорадкой и нейтропенией: инструкция по применению №115-1014 : утв. 12.11.2014 / УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска ; сост.: И. О. Стома, И. А. Карпов, А. Л. Усс, Н. Ф. Миланович, И. Ю. Лендина, И. А. Искров, С. В. Власенкова. – Минск, 2014. – 19 с.

### **Патент**

14. Способ индукции ремиссии у пациента с острым миелобластным лейкозом : пат. №18955 Респ. Беларусь: МПК А61 31/704 / Д. Г. Цвирко, И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова, И. А. Искров, А. Л. Усс, В. А. Змачинский, К. В. Сальников; дата публ.: 28 февр. 2015.

### **Методические пособия**

15. Антибактериальная терапия инфекций у пациентов после химиотерапии и/или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : метод. пособие / И. О. Стома, Ю. Л. Горбич, И. А. Карпов, Н. Ф. Миланович, И. Ю. Лендина. – Минск: ДокторДизайн, 2015. – 44 с.

## РЭЗІЮМЭ

Лендзіна Ірына Юр'еўна

### Рызыка-адаптаваная тэрапія вострых міелоідных лейкозаў у дарослых

**Ключавыя словы:** востры міелоідны лейкоз, эскаліраваныя дозы антрацыклінаў, фактары рызыкі, экспрэсія CD25, антыбактэрыяльная тэрапія інфекцыйных ускладненняў, фебрыльная нейтрапенія.

**Мэта даследавання:** павысіць эфектыўнасць тэрапіі вострага міелоіднага лейкозу ў дарослых, ужываючы метады, заснаваны на ацэнцы зыходнай рызыкі, выкарыстанні эскаліраваных доз антрацыклінаў у індукцыі рэмісіі і яе высокадознай кансалідацыі.

**Метады даследавання:** клінічны, імуналагічны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Праграма індукцыі рэмісіі па пратаколу «7+3» з эскаліраванымі дозамі антрацыклінаў і дадатковымі курсамі FLAGIda прадэманстравала больш высокую эфектыўнасць (верагоднасць дасягнення рэмісіі – 89,5% супраць 77% у кантрольнай групе), чым прымяненне стандартных пратаколаў «7+3» (СШ 2,48; 95% ДІ 0,46–13,43). Тэрапія кансалідацыі рэмісіі з высокімі дозамі цытарабіна забяспечвае высокую верагоднасць працягласці агульнай выжывальнасці ў параўнанні са стандартнай тэрапіяй кансалідацыі, паказчык двухгадовай агульнай выжывальнасці склаў 78,9% супраць 48% у кантрольнай групе, а свабоднай ад хваробы двухгадовай выжывальнасці – 87,5% супраць 48% у кантрольнай групе ( $p=0,049$ ). Экспрэсія CD25 на бластных клетках у пацыентаў з вострым міелоідным лейкозам з'яўляецца важным прагнастычным фактарам рызыкі развіцця рэцыдыву. Медыяна безрэцыдыўнай выжывальнасці ў групе пацыентаў з ОМЛ (CD25–) склала 440 сут., у групе з ОМЛ (CD25+) – 63 сут. ( $p=0,0068$ ). Рэжымы хіміятэрапіі з выкарыстаннем эскаліраваных доз антрацыклінаў і высокіх доз цытарабіна маюць падобную таксічнасць у адносінах рызыкі развіцця эпیزодаў інфекцыйных ускладненняў у параўнанні са стандартнай праграмай «7+3» (71% супраць 71% адпаведна,  $p=1,0$ , дакладны крытэрыі Фішара).

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны пры лячэнні пацыентаў з вострымі міелоіднымі лейкозамі.

**Вобласць ужывання:** транспланталогія, гематалогія.



## РЕЗЮМЕ

Лендина Ирина Юрьевна

### Риск-адаптированная терапия острых миелоидных лейкозов у взрослых

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, эскалированные дозы антрациклинов, факторы риска, экспрессия CD25, антибактериальная терапия инфекционных осложнений, фебрильная нейтропения.

**Цель работы:** повысить эффективность терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых путем применения метода, основанного на оценке исходного риска, использовании эскалированных доз антрациклинов в индукции ремиссии и ее высокодозной консолидации.

**Методы исследования:** клинический, иммунологический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Программа индукции ремиссии по протоколу «7+3» с эскалированными дозами антрациклинов и дополнительными курсами FLAGIda продемонстрировала более высокую эффективность (вероятность достижения ремиссии – 89,5% против 77% в контрольной группе), чем применение стандартных протоколов «7+3» (ОШ 2,48; 95% ДИ 0,46–13,43). Терапия консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина обеспечивает повышение длительности общей выживаемости в сравнении со стандартной терапией консолидации, показатель двухлетней общей выживаемости составил 78,9% против 48% в контрольной группе, а свободной от болезни двухлетней выживаемости – 87,5% против 48% в контрольной группе ( $p=0,049$ ). Экспрессия CD25 на бластных клетках у пациентов с острым миелоидным лейкозом является важным прогностическим фактором риска развития рецидива. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с ОМЛ (CD25–) составила 440 сут., в группе с ОМЛ (CD25+) – 63 сут. ( $p=0,0068$ ). Режимы химиотерапии с использованием эскалированных доз антрациклинов и высоких доз цитарабина обладают схожей токсичностью в отношении риска развития эпизодов инфекционных осложнений в сравнении со стандартной программой «7+3» (71% против 71% соответственно,  $p=1,0$ , точный критерий Фишера).

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты могут быть использованы в лечении пациентов с острыми миелоидными лейкозами.

**Область применения:** транспланталогия, гематология.

## SUMMARY

**Lendzina Irina**

### **Risk-adapted treatment of acute myeloid leukemia in adults**

**Keywords:** acute myeloid leukemia, escalated doses of anthracyclines, prognostic factors, CD25 expression, antibacterial therapy of infectious complications, febrile neutropenia.

**Objective:** to improve the results of treatment of acute myeloid leukemia in adult patients using a method based on the initial assessment of risk and response to chemotherapy in the dynamics marker of minimal residual disease, and using the escalated dose of anthracyclines in the induction of remission and its high-consolidation.

**Methods:** clinical, immunological and statistical.

**Results.** Program remission induction protocol «7+3» with escalated doses of anthracyclines and additional courses FLAGIda high antitumor efficacy (the likelihood of achieving remission cytomorphic – 89.5%, immunophenotypic – 84% versus 77% cytomorphic remission in the control group) than the use of standard protocols «7+3» (OR 2.48; 95% CI, 0.46–13.43). Remission consolidation therapy high-dose cytarabine provides a higher probability of long-term overall survival compared to standard therapy of consolidation, a two-year overall survival rate was 78.9% versus 48% in the control group, and two-year disease-free survival – 87.5% versus 48% in the control group ( $p=0.049$ ). Median disease-free survival in patients with AML (CD25–) was 440 days, and in the group of patients with AML (CD25+) – 63 days ( $p=0.0068$ ). The median overall survival in patients with AML (CD25–) was 610 days, and in the group of patients with AML (CD25+) – 63 days ( $p=0,0485$ ). Regimens with escalated doses of anthracyclines and high-dose cytarabine have similar toxicity in terms of risk of episodes of infectious complications compared with the standard program «7+3» (71% vs. 71% resp.,  $P=1,0$ , Fisher's exact test).

**Recommended for use:** the obtained results can be used in patients with acute myeloid leukemia.

**Application area:** transplantology, hematology.

**Научное издание**

**ЛЕНДИНА**  
**Ирина Юрьевна**

**РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ  
ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА  
У ВЗРОСЛЫХ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Подписано в печать 27.07.2016 г.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная №1. Гарнитура Times.  
Усл.печ.л. 4,14. Уч.-изд.л. 3,74  
Тираж 60 экз. Заказ 250.

Отпечатано на ризографе с оригинал-макета заказчика  
ОДО «Экспресс Принт» 220002, Минск, ул.Кропоткина, 44  
Лицензия ЛП 02330/0552792 от 13.12.2010 г.