



МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Современные возможности диагностики и лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в Республике Казахстан

Current State of Diagnosis and Treatment of Acute Myeloid Leukemias in Adult Patients in the Republic of Kazakhstan

А.А. Клодзинский¹, И.А. Пивоварова¹, Л.Г. Тургунова²,
А.Ж. Анафина², А.В. Зинченко¹

AA Klodzinskii¹, IA Pivovarova¹, LG Turgunova²,
AZh Anafina², AV Zinchenko¹

¹ТОО «Центр гематологии» — филиал Центра гематологии г. Караганды, ул. Ерубаева, д. 41/43, Караганда, Республика Казахстан, 100012

¹Center for Hematology, branch of Karaganda Center for Hematology, 41/43 Erubaeva str., Karaganda, Republic of Kazakhstan, 100012

²НАО «Медицинский университет Караганды», ул. Гоголя, д. 40, Караганда, Республика Казахстан, 100008

²Medical University of Karaganda, 40 Gogolya str., Karaganda, Republic of Kazakhstan, 100008

РЕФЕРАТ

Актуальность. Заболеваемость острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) за последние годы увеличилась во всем мире. Современные подходы к лечению ОМЛ остаются вызовом для здравоохранения многих стран. Работы, посвященные анализу состояния ОМЛ у взрослых больных в Казахстане, единичные. Результаты мониторинга ОМЛ у взрослых в Казахстане за последние 10 лет отсутствуют.

Цель. Изучить особенности клинического течения и результаты лечения ОМЛ в Центральном Казахстане и г. Усть-Каменогорске Восточно-Казахстанской области.

Материалы и методы. В исследование включено 86 пациентов с ОМЛ (46 мужчин, 40 женщин), медиана возраста составила 60,5 года (диапазон 19–86 лет); 64 (74,4 %) пациента были из Карагандинской области, 15 (17,4 %) — из г. Усть-Каменогорска, 7 (8,1 %) — из других областей Казахстана. Анализу подвергнуты структура и результаты лечения впервые выявленных пациентов с ОМЛ за период с 2018 г. по июнь 2021 г. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 23.0.

Результаты. Анализ диагностических методов исследования показал, что миелограмма и иммунофенотипирование были выполнены у 98,8 % пациентов, цитогенетическое исследование — у 18 %, молекулярный анализ — у 59,3 %. Индукция ремиссии по программе «7+3» проведена у 54,6 % пациентов, 20,9 % пациентов находились на терапии гипометилирующими препаратами и малыми дозами цитарабина, 24,4 % — на паллиативной и симптоматической терапии. Из 47 пациентов, получавших индукцию ремиссии по схеме «7+3», полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 29 (61,7 %). Первичная резистентность констатирована у 21,3 % больных. Ранняя летальность (смерть в течение 30 дней от начала индукции) составила 17 %. Консолидация высокими дозами цитарабина (1,5–3 г/м² 2 раза в сутки через день, 2–3 курса) выполнена у 75,8 % па-

ABSTRACT

Background. In recent years, the incidence of acute myeloid leukemias (AML) globally has continued to increase. Current approaches to AML treatment remain a challenge for the healthcare in many countries. There are only single studies on the analysis of AML state in adult patients in Kazakhstan. Over the last 10 years in Kazakhstan, no results of AML monitoring in adult patients have been available.

Aim. To study the characteristics of clinical course and treatment outcomes in AML in the Central Kazakhstan and in the city of Ust-Kamenogorsk, East Kazakhstan Region.

Materials & Methods. The study enrolled 86 AML patients (46 men and 40 women), the median age was 60.5 years (range 19–86 years); 64 (74.4 %) patients were from Karaganda Region, 15 (17.4 %) patients were from Ust-Kamenogorsk, and 7 (8.1 %) patients were from other regions of Kazakhstan. The analysis covered the structure and treatment outcomes in newly diagnosed AML patients within the period from 2018 to June, 2021. Statistical analysis of data was made using SPSS Statistics 23.0.

Results. The analysis of diagnostic techniques showed that myelogram and immunophenotyping were used in 98.8 %, cytogenetic assay was made in 18 %, and molecular analysis was performed in 59.3 % of patients. The “7+3” remission induction was administered in 54.6 % of patients, 20.9 % of patients were treated with hypomethylating agents and low doses of cytarabine, and 24.4 % of patients were on palliative and supportive therapy. Out of 47 patients treated with the “7+3” remission induction, complete clinical hematological remission was reached in 29 (61.7 %) patients. Primary resistance was reported in 21.3 % of patients. Early mortality (death within 30 days from the start of induction) rate was 17 %. High-dose cytarabine consolidation (1.5–3 g/m² twice every other day, 2–3 courses) was administered to 75.8 % of patients. All the allogeneic bone marrow transplantations ($n = 7$) were performed at the National Research Center for Oncology and Transplantology in Nur-Sultan. The median overall survival in the group of standard “7+3” chemothe-

циентов. Все аллогенные трансплантации костного мозга ($n = 7$) проводились в Национальном научном центре онкологии и трансплантологии г. Нур-Султана. Медиана общей выживаемости в группе стандартной химиотерапии «7+3» составила 11 мес. (диапазон 1–83 мес.), медиана безрецидивной выживаемости — 9 мес. (диапазон 2–79 мес.).

Заключение. В исследовании представлены характеристика и краткосрочные результаты лечения взрослых пациентов с ОМЛ в Казахстане. Ограничениями исследования были небольшой срок наблюдения и включение пациентов только из двух регионов Республики. Необходимо продолжить работу по улучшению текущих стандартов диагностики и лечения ОМЛ у взрослых.

Ключевые слова: Казахстан, острые миелоидные лейкозы, диагностика, лечение.

Получено: 7 сентября 2021 г.

Принято в печать: 10 декабря 2021 г.

Для переписки: Аимжан Жаркыновна Анафина, ул. Гоголя, д. 40, Караганда, Республика Казахстан, 100008; тел.: +7(701)493-54-16; e-mail: aimzhan_31_08@mail.ru

Для цитирования: Клодзинский А.А., Пивоварова И.А., Тургунова Л.Г. и др. Современные возможности диагностики и лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в Республике Казахстан. Клиническая онкогематология. 2022;15(1):69–75.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-69-75

rapy recipients was 11 months (range 1–83 months), and the median disease-free survival was 9 months (range 2–79 months).

Conclusion. The study presents the characteristics and short-term outcomes of treatment of adult AML patients in Kazakhstan. The study limitations were a short follow-up period and enrollment of patients only from two regions of Kazakhstan. It is necessary to continue improving the current standards of AML diagnosis and treatment of adult patients.

Keywords: Kazakhstan, acute myeloid leukemias, diagnosis, treatment.

Received: September 7, 2021

Accepted: December 10, 2021

For correspondence: Aimzhan Zharkynovna Anafina, 40 Gogolya str., Karaganda, Republic of Kazakhstan, 100008; Tel.: +7(701)493-54-16; e-mail: aimzhan_31_08@mail.ru

For citation: Klodzinskii AA, Pivovarova IA, Turgunova LG, et al. Current State of Diagnosis and Treatment of Acute Myeloid Leukemias in Adult Patients in the Republic of Kazakhstan. Clinical oncohematology. 2022;15(1):69–75. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-69-75

ВВЕДЕНИЕ

Глобальное исследование заболеваемости лейкозами, проведенное в 184 странах, показало, что несмотря на существующие различия в заболеваемости, гематологические злокачественные новообразования вносят существенный вклад в бремя болезней во многих странах мира [1]. «Лейкоз» постоянно фигурирует в списке топ-30 по общему количеству лет, потерянных из-за болезней, для всех стран, за исключением стран с самым низким социально-экономическим индексом [2]. За период с 2003 по 2012 г. в Казахстане зарегистрировано 6741 новый случай лейкоза, из которых 3578 (53,1 %) у мужчин и 3163 (46,9 %) у женщин [3]. Среди лейкозов лидирующее место заняли острые лейкозы, доля которых составила 29,1 % всех случаев заболевания.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является наиболее часто диагностируемым лейкозом у взрослых [4, 5]. Исследование лейкозов в 197 странах за период с 1990 по 2017 г. показало увеличение заболеваемости ОМЛ в большинстве стран. В структуре лейкозов удельный вес ОМЛ во всем мире увеличился с 18 до 23,1 % [6]. При отсутствии современной терапии продолжительность жизни пациентов с ОМЛ измеряется несколькими днями или неделями. На современном этапе подходы к лечению ОМЛ служат вызовом для здравоохранения всех стран. Это объясняется сочетанием различных факторов: биологическими особенностями бластных клеток, соматическим статусом больного, необходимостью применения высокотехнологичных методов лечения; немаловажное значение

имеют существующие возможности здравоохранения [7]. Работы, посвященные анализу ОМЛ у взрослых больных в Казахстане, единичные [8]. Результаты мониторинга ОМЛ у взрослых в Казахстане за последние 10 лет отсутствуют.

Цель исследования — изучить характеристику пациентов и результаты лечения ОМЛ в Центральном Казахстане и г. Усть-Каменогорске Восточно-Казахстанской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа представляет собой проспективное описательное исследование, проведенное на базе ТОО «Центр гематологии» за период с 2018 г. по февраль 2021 г. В исследование включено 86 пациентов с ОМЛ (46 мужчин, 40 женщин), медиана возраста составила 60,5 года (диапазон 19–86 лет). Первичный лейкоз (*de novo*) диагностирован у 73 (84,9 %) пациентов, ОМЛ с предшествовавшим миелодиспластическим синдромом (МДС) — у 13 (15,1 %). 64 (74,4 %) пациента были из Карагандинской области, 15 (17,4 %) — из Усть-Каменогорска, 7 (8,1 %) — из других областей Казахстана. Диагноз ОМЛ поставлен на основании общепринятых критериев классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г. Группа молекулярного риска по классификации ELN 2017 г. [9] определена у 61 больного.

Все пациенты в зависимости от терапии были разделены на три группы: 1-я группа — стандартная

химиотерапия, которая включала индукцию ремиссии по протоколам «7+3 DNR90 мг/м²», «7+3 DNR60 мг/м²», при отсутствии даунорубина — «7+3Ida». Консолидация: цитарабин в дозе 1000–1500 или 3000 мг/м² У 7 пациентов из группы высокого риска выполнена трансплантация костного мозга. 2-я группа — комбинированная терапия (малые дозы цитарабина, а также азацитидин 75 мг/м², децитабин 20 мг/м² в монорежиме либо в различных комбинациях), 3-я — паллиативная/симптоматическая терапия (паллиативная терапия включала назначение 6-меркаптопурина, гидроксимочевины; симптоматическая терапия ограничивалась преимущественно проведением трансфузионной терапии). Оценка эффективности лечения осуществлялась по общепринятым критериям.

Статистический анализ

Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 23.0. Оценка различий осуществлялась с помощью метода Краскела—Уоллиса, критерия Манна—Уитни, за статистически значимый уровень при сравнении групп принято значение $p = 0,05$. Под ранней летальностью подразумевали смерть в течение 30 дней от начала индукционной терапии. Продолжительность жизни для построения кривой общей выживаемости рассчитывалась от даты постановки диагноза до потери контакта с пациентом или летального исхода. Для построения кривой безрецидивной выживаемости в расчете использовался период от даты ремиссии до даты констатации рецидива. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана—Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ объема и доступности диагностических исследований, необходимых для постановки диагноза ОМЛ согласно современной классификации и определения группы риска, показал, что исследование костного мозга и иммунофенотипирование были выполнены у 98,8 % пациентов (1 летальный исход до перевода в гематологическое отделение), цитогенетическое исследование — у 18 %, молекулярный анализ — у 59,3 %. Индукция ремиссии проведена у 54,6 % пациентов, 20,9 % больных получали комбинированную терапию, включавшую гипометилирующие агенты (азацитидин 75 мг/м², идарубин 3 мг/м², цитарабин 15 мг/м²; 24,4 % — паллиативную или симптоматическую терапию (табл. 1). Как видно из данных табл. 1, пациенты разных групп в зависимости от вида терапии различались в первую очередь по возрасту. Наиболее молодые были в группе стандартной химиотерапии — медиана 46,9 года, в группе паллиативной и симптоматической терапии средний возраст составил 72,1 года. Кандидатами на комбинированную терапию были пациенты в возрасте 65 лет и старше, из которых 8 (44,4 %) имели ОМЛ с предшествовавшим МДС. Необходимо отметить, что в группе с симптоматической терапией 76,2 % пациентов были в возрасте старше 65 лет и имели множественные сопутствующие заболевания. 2 пациента до 40 лет, умерших до начала терапии, поступили с уровнем лейкоцитов 414–505 тыс./мкл; длительность пребы-

вания в отделении у 1 из них составила 2 дня, другой умер до перевода в гематологическое отделение.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, из 86 пациентов стандартный курс химиотерапии проведен у 47. Медиана общей выживаемости составила 11 мес. Из 47 пациентов, получавших индукционное лечение, полная ремиссия достигнута у 29 (61,7 %), первичная резистентность констатирована у 10 (21,3 %), ранняя летальность — у 8 (17 %). Анализ схем химиотерапии показал, что 49 % пациентов получали программу «7+3 DNR60 мг/м²», 28 % — «7+3 DNR90 мг/м²», остальные пациенты — «7+3Ida». В группе с ранней летальностью у 87,5 % пациентов была фебрильная нейтропения (1 — нейтропенический колит, 2 — пневмония, 4 — без установленного очага инфекции), причем у 3 из них на фоне резистентности к терапии (по результатам миелограммы), у 1 пациента имела место полиорганная недостаточность на фоне прогрессирования лейкоза.

Постремиссионная терапия. Программы консолидации с высокими или стандартными дозами цитарабина проведены у 22 (75,8 %) пациентов; 5 (17,2 %) больных получали терапию по схеме «7+3», 2 (6,9 %) — малые дозы цитарабина. Из 10 пациентов, не достигших полной ремиссии после 2 курсов стандартной терапии, индукция ремиссии высокими дозами цитарабина проведена у 3 (у 2 — достигнута ремиссия, 1 — летальный исход). Среди лиц, достигших ремиссию, к группе высокого риска отнесены 19 (59,4 %) пациентов, из которых 16 достигли ремиссии только после 2-го курса индукции. Дополнительно у 2 пациентов выявлены хромосомные нарушения (t(8;21), del(9)(q21), -Y, del(5)(q21-q34), del(7)(p21), -20, +mar1, +mar2, +mar3); 2 пациента были с первичной резистентностью. Из группы высокого риска 16 человек были в возрасте до 60 лет.

Всем пациентам до 50 лет и 2 пациентам старше 50 лет, но без сопутствующих заболеваний было предложено проведение аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ). АллоТКМ проведена у 7 (43,7 %) пациентов, 3 из них находятся в ремиссии (продолжительность 25 мес.), 4 летальных исхода. У 2 больных планируется аллоТКМ, 4 пациента отказались от трансплантации, у 1 пациента аллоТКМ была отложена (рекомендована консультация кардиолога), 1 пациент из другой области направлен на ТКМ, но результат неизвестен (контакт потерян).

Общая выживаемость была существенно лучше в группе, получавшей стандартную химиотерапию (рис. 1); 44,8 % пациентов из этой группы имели медиану безрецидивной выживаемости 9 мес. В группе комбинированной терапии безрецидивная выживаемость не рассчитывалась из-за небольшого числа пациентов, достигших ремиссии: из них у 1 развился рецидив через 12 мес. с летальным исходом, у 2 сохраняется ремиссия продолжительностью 54 и 56 мес. соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе впервые показаны существующие в настоящее время диагностические возможности и доступность адекватной терапии ОМЛ у взрослых в

Таблица 1. Характеристика пациентов с впервые выявленным ОМЛ в различных группах в зависимости от вида терапии

Показатель	Общая характеристика пациентов, <i>n</i> = 86 (100 %)	Стандартная ХТ «7+3», <i>n</i> = 47 (54,7 %)	Комбинированная терапия*, <i>n</i> = 18 (20,9 %)	Паллиативная/симптоматическая терапия, <i>n</i> = 21 (24,4 %)	χ^2	<i>p</i>
Медиана (диапазон) возраста, лет	60,5 (19–86)	46,9 ± 14,4 (19–71)	65,1 ± 10,4 (33–83)	72,1 ± 13,9 (32–86)	40,7	0,001
Мужчины/женщины	46/40	27/20	8/10	11/10	0,89	0,640
Первичный ОМЛ/МДС с трансформацией в ОМЛ, <i>n</i> (%)	73/13 (84,9/15,1)	45/2 (95,7/4,3)	10/8 (55,6/44,4)	18/3 (85,7/14,3)	16,2	0,001
Группа риска по ELN-2017, <i>n</i> (%)						
Низкий	9 (10,5)	9 (19,1)	—	—	0,90	0,640
Промежуточный	27 (31,4)	18 (38,3)	8 (44,4)	1 (4,8)		
Высокий	15 (17,4)	9 (19,1)	2 (11,1)	4 (19,0)		
Не оценивался	35 (40,7)	11 (23,5)	8 (44,4)	16 (76,2)		
Медиана (диапазон) лейкоцитов в дебюте заболевания, тыс./мкл	16,1 (0,19–414,1)	72,0 (1,3–335,4)	24,2 (1,19–99,7)	77,3 (0,19–414,4)	3,52	0,170
Статус по шкале ECOG, <i>n</i> (%)						
0 баллов	3 (3,5)	2 (4,3)	1 (5,6)	—	14,9	0,001
1 балл	21 (24,4)	16 (34,0)	3 (16,6)	2 (9,5)		
2 балла	30 (34,9)	17 (36,2)	8 (44,4)	5 (23,8)		
3 балла	22 (25,6)	11 (23,4)	5 (27,8)	6 (28,6)		
4 балла	10 (11,6)	1 (2,1)	1 (5,6)	8 (38,1)		
Результаты**, <i>n</i> (%)						
Полная ремиссия	32 (49,2)	29 (61,7)	3 (16,7)	—	9,70	0,008
Резистентность	23 (35,4)	10 (21,3)	13 (72,2)	—		
Ранняя летальность	10 (15,4)	8 (17,0)	2 (11,1)	—		
Статус на 01.06.2021 г., <i>n</i> (%)						
1-я ремиссия	11 (12,8)	9 (19,1)	2 (11,1)	—	9,32	0,009
2-я ремиссия	4 (4,7)	4 (8,5)	—	—		
Нет ремиссии	2 (2,3)	—	2 (11,1)	—		
Летальный исход	69 (80,2)	34 (72,3)	14 (77,8)	21 (100 %)		
ОВ, %	19,7	41,0	22,2	—	1,93	0,054
Медиана (диапазон) ОВ, мес.	16 (0–83)	11 (1–83)	2,5 (0–56)	0,25 (0–5)	28,5	0,0001

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; МДС — миелодиспластический синдром; ОВ — общая выживаемость; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ХТ — химиотерапия.
* Комбинированная терапия включала гипометилирующие агенты и малые дозы цитарабина.
** Результаты оценивались в 1-й и 2-й группах (n = 65).

Казахстане на примере двух регионов. По сравнению с предыдущими периодами отмечены кардинальные изменения. Так, в 2000–2004 гг. диагностика ОМЛ проводилась преимущественно на основании морфоцитохимического исследования пунктата костного мозга [10]. Иммунофенотипирование не выполнялось. В 2010 г. на базе Республиканского научного центра неотложной медицинской помощи в г. Нур-Султане (в настоящее время — Национальный научный центр онкологии и трансплантологии) при постановке диагноза цитогенетическое исследование выполнено в 27,9 % случаев, молекулярный анализ не проводился. Возможности диагностического обследования при ОМЛ различаются: например, в Индии иммунофенотипирование, по данным центра, проведено у 60 % пациентов с впервые выявленным ОМЛ, цитогенетическое исследование и молекулярный анализ — у 12 % [11]. В Казахстане обязательный подсчет миелограммы и выполнение иммунофенотипирования костного мозга/крови при верификации диагноза острых лейкозов являются индикаторами качества оказания диагностической помощи данной категории пациентов. Цитогенетические методы исследования, необходимые для оценки прогноза, мониторинга остаточной болезни, в большинстве регионов Республики пока не проводятся.

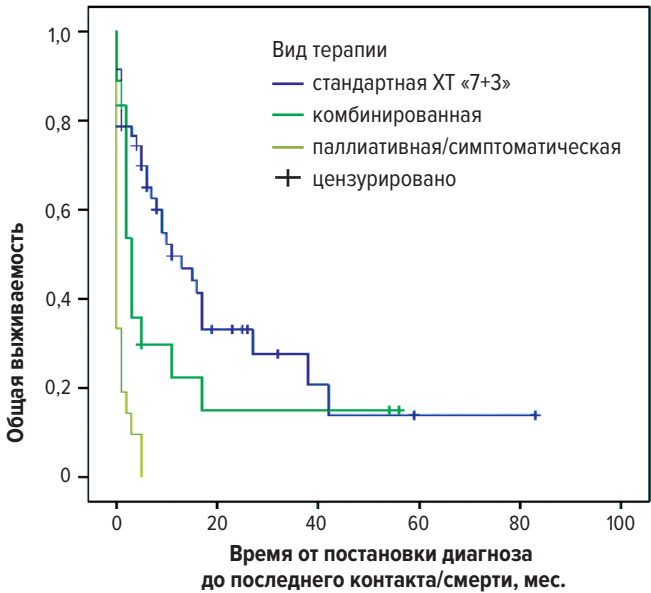


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в различных группах в зависимости от вида терапии (комбинированная терапия включала гипометилирующие агенты и малые дозы цитарабина) ХТ — химиотерапия.

Fig. 1. Overall survival of AML patients depending on therapy (combination therapy consisted of hypomethylating agents and low doses of cytarabine) ХТ — chemotherapy.

Медиана возраста пациентов при постановке диагноза ОМЛ была 60,5 года, что ближе к медиане 60–70 лет в развитых странах по сравнению с развивающимися, в которых медиана возраста пациентов на 10–15 лет меньше и составляет 32–44 года [4, 12]. По мнению авторов, социально-экономические факторы, включая старение населения в развитых странах и ограниченный доступ к здравоохранению для пожилых людей в развивающихся, могут объяснять эти различия [13]. Отмечаются и некоторые другие факторы [14]. Пациенты с ОМЛ в первую очередь рассматриваются, например, в клинических исследованиях или практикующими гематологами как моложе или старше 60–65 лет. По данным Национальной программы медицинского страхования США (Medicare) за 2000–2009 гг., только 40 % пациентов в возрасте старше 65 лет с ОМЛ получали химиотерапию в течение 3 мес. после постановки диагноза [15]. Среди пациентов, получавших химиотерапию, лица старше 60 лет составили 38,5 % (9 — стандартная химиотерапия, 16 — терапия гипометилирующими препаратами и малыми дозами цитарабина).

По данным разных авторов, частота полных ремиссий при использовании схемы «7+3» колеблется в пределах 50–78 % [16], что сравнимо с результатами, полученными нами в группе стандартной химиотерапии, — 61,7 %. Ранняя летальность составила 17 % и остается серьезным барьером, отрицательно влияющим на показатели общей выживаемости пациентов с ОМЛ. Показатель ранней летальности варьирует в различных пределах: 3–4 % по данным Шведского регистра и онкологического центра MD Anderson [17], 12–24 % по данным Калифорнийского регистра рака [18], 17,8–39,0 % — в Мексике [19] и Бразилии [20]. В Индии средний показатель ранней летальности в 11 центрах составил 16,9 % (диапазон 6,1–43,0 %) [16]. Средний возраст пациентов, получавших лечение по схеме «7+3», составил 36 лет (диапазон 18–67 лет). Среди причин, влияющих на летальность, указывают возраст пациентов старше 65 лет, исходный уровень лейкоцитов [21], неблагоприятную группу риска, общее состояние здоровья пациента [22]. В нашем исследовании 75 % пациентов имели высокую группу риска: у 62,5 % — отсутствие ремиссии после 1-го курса индукции (на 14–21-й день терапии количество бластных клеток в миелограмме было в пределах 10,4–56 %); у 37,5 % — неблагоприятные генетические аномалии; 1 пациентка была с мегакариоцитарным вариантом ОМЛ. Средний возраст пациентов был менее 65 лет и составил 54,5 года (диапазон 46–63 года), медиана уровня лейкоцитов — 12,6 тыс./мкл (диапазон 3,7–127,7 тыс./мкл), 50 % пациентов имели 0–2 балла по шкале ECOG.

В настоящее время при ОМЛ большое значение имеет проведение аллоТКМ, которая позволяет у пациентов из группы высокого риска в первой ремиссии статистически значимо улучшить долгосрочные результаты лечения. Так, 5-летняя выживаемость у пациентов, находившихся на химиотерапии без ТКМ, была 37,8 %, а у тех, кому проведена и химиотерапия, и ТКМ, — 44,1 % [23]. Основопологающее значение для оценки прогноза и выбора стратегии лечения у пациентов с ОМЛ, особенно в период постремиссионной

терапии, имеет определение группы риска. По нашим данным, потребность в проведении аллоТКМ высока — 50 % пациентов, достигших полной ремиссии. В последние годы цитогенетическая и молекулярная стратификации риска ОМЛ [9] в сочетании с ранней оценкой минимальной остаточной болезни [24] существенно улучшили возможности идентификации пациентов, которым обязательно проведение аллоТКМ.

В качестве примера приведем описание клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Пациентка О., 24 года. 08.06.2020 г. поступила в ТОО «Центр гематологии» г. Караганды в экстренном порядке с диагнозом ОМЛ. Жалобы при поступлении: выраженная общая слабость, одышка при обычной физической нагрузке, общее состояние по шкале ECOG 3 балла. Миелограмма от 08.06.20: костный мозг клеточный, 54 % составляют бластные клетки. В общем анализе крови (ОАК) 43 % бластных клеток, гемоглобин 94 г/л, лейкоциты 22 тыс./мкл, тромбоциты 47 тыс./мкл. Цитогенетическое исследование от 08.06.20: FISH RUNX1/RUNX1T1 — транслокация t(8;21)(q22;q21.3) не обнаружена. Полимеразная цепная реакция (ПЦР): мутации в генах FLT3 (ITD, TKD), NPM1 не обнаружены. Исследование FISH CBFB: транслокация t(16;16)(p13;q22)/инверсия хромосомы 16 выявлены в 50 % проанализированных интерфазных ядер. При первичном обследовании стандартное цитогенетическое исследование было недоступно (карантин по COVID-19). По полученным данным определена низкая группа риска, прогноз расценен как благоприятный.

С 08.06 по 14.06.2020 г. реализован индукционный курс химиотерапии по протоколу «7+3 DNR60 мг/м²» с достижением костномозговой ремиссии на 23-й посткурсовой день (08.07.20). В миелограмме: костный мозг клеточный, бластные клетки 2 %. В ОАК: гемоглобин 87 г/л, лейкоциты 1,78 тыс./мкл, нейтрофилы 0,5 тыс./мкл, тромбоциты 276 тыс./мкл. После достижения ремиссии проведено 3 консолидирующих курса HiDAC (высокие дозы цитарабина 3 г/м²). После 2-го консолидирующего курса проведена молекулярная оценка по CBFB/MYH11-inv16, t(16;16) от 25.09.2020 г.: не обнаружен. Достигнуты костномозговая и молекулярная ремиссии. Курсы консолидирующей терапии завершены 12.10.2020 г. На момент завершения курсов химиотерапии статус заболевания — костномозговая ремиссия (03.11.20). Лечение завершено. С 04.11.2020 по 03.02.2021 г. наблюдалась амбулаторно.

При осмотре пациентки 04.02.2021 г. (безрецидивный период 7 мес.) проведена оценка статуса заболевания. В гемограмме: гемоглобин 135 г/л, лейкоциты 4,8 тыс./мкл, тромбоциты 212 тыс./мкл. В миелограмме: костный мозг клеточный, бластные клетки 4 %. ПЦР-анализ CBFB/MYH11-inv16, t(16;16): обнаружен тип А. Определена костномозговая ремиссия, но с потерей молекулярного ответа. 09.03.2021 г. появились лабораторные признаки рецидива ОМЛ, в гемограмме: гемоглобин 115 г/л, лейкоциты 4,2 тыс./мкл, тромбоциты 139 тыс./мкл, бластные клетки 63 %. 11.03.2021 г. госпитализирована в экстренном порядке

в ТОО «Центр гематологии» по поводу раннего рецидива ОМЛ. В гемограмме при поступлении: гемоглобин 116 г/л, лейкоциты 4,5 тыс./мкл, тромбоциты 23 тыс./мкл, бластные клетки 80 %. Миелограмма: костный мозг клеточный. Основную массу составляют бластные клетки — 88 %. Иммунофенотипирование костного мозга: суммарный фенотип бластных клеток CD117+CD13+CD33+HLA-DR+CD34+MPO+ имеет миелоидное направление дифференцировки (с/без созревания). Стандартное цитогенетическое исследование: 49,XX, +der (16), +8, +22. ПЦР-анализ химерного гена CBFB/MYH11-inv16: обнаружен тип А. ПЦР-анализ мутаций в гене *FLT3*: не обнаружено. ПЦР-анализ мутаций в гене *c-KIT*: обнаружена (делеция в экзоне 8).

Учитывая результаты проведенного молекулярно-генетического обследования, пациентка отнесена к группе высокого риска. В случае достижения второй ремиссии пациентке запланировано проведение аллотКМ (имеет потенциального донора — брата). В период с 13.03–18.03.2021 г. реализован курс химиотерапии по протоколу HiDAC-3 с идарубицином (суточная доза цитарабина 9600 мг) с достижением костномозговой ремиссии с неполным восстановлением на 40-й день после курса (миелограмма от 27.04.21: костный мозг клеточный, бластные клетки 0,8 %. ОАК от 27.04.21: гемоглобин 67 г/л, лейкоциты 1,11 тыс./мкл, нейтрофилы 0,69 тыс./мкл, тромбоциты 71 тыс./мкл). Для решения вопроса о проведении аллотКМ 12.05.2021 г. пациентка направлена в Национальный научный центр онкологии и трансплантологии г. Нур-Султана.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует значение комплексного молекулярно-генетического обследования пациентов с ОМЛ для достоверной оценки группы риска и определения стратегии терапии. Мониторинг молекулярного ответа позволяет с большой вероятностью предсказывать развитие клинического рецидива заболевания и является важной составляющей постремиссионного наблюдения пациентов с ОМЛ.

Показатели 5-летней выживаемости различаются в зависимости от многих факторов и колеблются в пределах 22,0–44,1 % [20, 23]. В связи с коротким периодом наблюдения (у 80,2 % пациентов он был менее 2 лет с момента постановки диагноза) мы не имели возможности оценить 5-летнюю выживаемость. Пациенты в группе стандартной химиотерапии имели большую продолжительность жизни по сравнению с группой комбинированной терапии, хотя различия не были статистически значимыми ($c^2 = 1,74$; $p = 0,081$). Среди наблюдаемых пациентов было 4 случая отказа от аллотКМ. Число пациентов, отказывающихся от лечения, велико в развивающихся странах. Приводятся различные причины отказа: пожилой возраст, отсутствие социальной поддержки, боязнь токсичности терапии, апатия, альтернативная терапия (гомеопатия, траволечение), у большинства пациентов — отсутствие финансовой поддержки [25]. В нашем исследовании основными причинами отказа были обеспокоенность токсичностью терапии и отсутствие желания пациента. Принятие решения должно учитывать риск развития рецидива и смерти,

не связанной с рецидивом. Проведение аллотКМ у пациентов с риском рецидива при химиотерапии более 50 % снижает риск в 2 раза, что при удовлетворительном соматическом статусе пациента считается предпочтительным вариантом терапии [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании мы представили данные о диагностике, лечении и краткосрочных результатах у пациентов с ОМЛ в Казахстане. В целом медиана выживаемости за весь период наблюдения составила 11 мес. у 41 % пациентов, получавших стандартную химиотерапию. Ограничениями нашего исследования были небольшой срок наблюдения и включение в исследование только двух регионов Республики.

Наши результаты подтверждают необходимость внедрения единого мониторинга ОМЛ в стране таким образом, чтобы стали доступными важные данные о результатах лечения, что предоставит возможность проведения сравнительного анализа с достижениями других клиник. И наконец, можно заключить, что наряду с определенной положительной динамикой в подходах к лечению ОМЛ у взрослых необходимо продолжить работу по улучшению текущих стандартов диагностики и лечения с внедрением рекомендуемой стратегии постремиссионной терапии, основанной на соответствующей оценке рисков.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.А. Клодзинский, Л.Г. Тургунова.

Сбор и обработка данных: А.В. Зинченко, А.Ж. Анафина.

Предоставление материалов исследования: А.А. Клодзинский, Л.Г. Тургунова, А.В. Зинченко, А.Ж. Анафина.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Клодзинский, Л.Г. Тургунова, А.В. Зинченко, А.Ж. Анафина.

Подготовка рукописи: Л.Г. Тургунова, А.Ж. Анафина.

Окончательное одобрение рукописи: А.А. Клодзинский, Л.Г. Тургунова, И.А. Пивоварова.

Административная поддержка: И.А. Пивоварова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miranda-Filho A, Pineros M, Ferlay J, et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol.* 2018;5(1):e14–e24. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30232-6.

2. The global burden of haematological diseases. *Lancet Haematol.* 2020;7(12):e851. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30370-7.
3. Igissinov N, Kulmirzayeva D, Moore MA, et al. Epidemiological Assessment of Leukemia in Kazakhstan, 2003–2012. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6969–72. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.16.6969.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
5. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 2018;392(10147):593–606. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31041-9.
6. 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.
7. Meillon-Garcia LA, Demichelis-Gomez R. Access to Therapy for Acute Myeloid Leukemia in the Developing World: Barriers and Solutions. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(12):125. doi: 10.1007/s11912-020-00987-8.
8. Колеснев А.В., Клодзинский А.А., Гайнутдинова О.В. и др. Острый миелобластный лейкоз у взрослых: первые результаты лечения по протоколу AML 2012/203KZ/VII. Международный симпозиум, посвященный памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых», 19–21 сентября 2013 г. Астана, Республика Казахстан.
[Kolesnev AV, Klodzinskii AA, Gainutdinova OV, et al. Acute myeloblastic leukemia in adults: first outcomes of treatment according to AML 2012/203KZ/VII regimen. International symposium in memory of Raisa Maksimovna Gorbacheva "Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adults". Astana; September 19–21, 2013. (In Russ)]
9. Dohner 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):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
10. Тургунова Л.Г., Шилова В.Н., Недова О.И. и др. Результаты лечения острых лейкозов у взрослых. Астана медициналык журналы. 2005;3:94–6.
[Turgunova LG, Shilova VN, Nedova OI, et al. Outcomes of acute leukemia treatment in adults. *Astana meditsinalyk zhurnaly.* 2005;3:94–6. (In Russ)]
11. Jacob S, Jacob SE, Suryanarayana BS, et al. Clinical Profile and Short Term Outcome of Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2019;5(3):431–6. doi: 10.1007/s12288-018-1051-9.
12. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2015. Bethesda: National Cancer Institute; 2018.
13. Colunga-Pedraza PR, Gomez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Arquelles GJ. Geographic hematology: some observations in Mexico. *Acta Haematol.* 2018;140(2):114–20. doi: 10.1159/000491989.
14. Gomez-Almaguer D, Marcos-Ramirez ER, Montano-Figueroa EH, et al. Acute leukaemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(1):46–51. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.003.
15. Rao AV. Fitness in the elderly: how to make decisions regarding acute myeloid leukemia induction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):339–47. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.339.
16. Kayal S, Sengar M, Jain H, et al. Induction Related Mortality in Acute Myeloid Leukemia: Multivariate Model of Predictive Score from the Indian Acute Leukemia Research Database (INWARD) of the Hematology Cancer Consortium (HCC). *Blood.* 2019;134(Suppl_1):2615. doi: 10.1182/blood-2019-127623.
17. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia.* 2014;28(2):289–92. doi: 10.1038/leu.2013.176.
18. Ho G, Jonas BA, Li Q, et al. Early mortality and complications in hospitalized adult Californians with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2017;177(5):791–9. doi: 10.1111/bjh.14631.
19. Demichelis R, Zapata N, Leyto F, et al. Survival analysis of adult patients with acute myeloid leukemia (AML) treated with intensive chemotherapy: results of a Mexican national AML registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):S209–S210. doi: 10.1016/j.clml.2019.07.074.
20. Benicio MTL, Ribeiro AFT, Americo AD, et al. Evaluation of the European LeukemiaNet recommendations for predicting outcomes of patients with acute myeloid leukemia treated in low- and middle-income countries (LMIC): a Brazilian experience. *Leuk Res.* 2017;60:109–14. doi: 10.1016/j.leukres.2017.07.005.
21. Malkan UY, Gunes G, Eliacik E. The factors affecting early death after the initial therapy of acute myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(12):22564–9.
22. Reville PK, Gonzalez GMN, Ravandi F, et al. Predictors of Early Mortality, Response, and Survival in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Using a Contemporary Academic Cohort. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):44–5. doi: 10.1182/blood-2020-141837.
23. Master S, Mansour R, Devarakondaet SS, et al. Predictors of Survival in Acute Myeloid Leukemia by Treatment Modality. *Anticancer Res.* 2016;36(4):1719–27.
24. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018;131(12):1275–91. doi: 10.1182/blood-2017-09-801498.
25. Philip C, George B, Ganapule A, et al. Acute myeloid leukaemia: challenges and real world data from India. *Br J Haematol.* 2015;170(1):110–7. doi: 10.1111/bjh.13406.
26. Loke J, Malladi R, Moss P, et al. The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience. *Br J Haematol.* 2020;188(1):129–46. doi: 10.1111/bjh.16355.