



МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Эффективность, безопасность и переносимость гемтузумаба озогамидина в комбинации с FLAG/FLAG-Ida или азациитидином при рецидивах и рефрактерном течении острого миелобластного лейкоза

Efficacy, Safety, and Tolerance of Gemtuzumab Ozogamicin Combined with FLAG/FLAG-Ida or Azacitidine in Relapsed/Refractory Acute Myeloblastic Leukemia

И.Г. Будаева, Д.В. Зайцев, А.А. Шатилова, Е.Н. Точеная, А.В. Петров, Р.И. Вабищевич, Д.В. Моторин, Р.Ш. Бадаев, Д.Б. Заммоева, В.В. Иванов, С.В. Ефремова, К.В. Богданов, Ю.В. Миролюбова, Т.С. Никулина, Ю.А. Алексеева, А.Ю. Зарицкий, Л.Л. Гиршова

IG Budaeva, DV Zaitsev, AA Shatilova, EN Tochenaya, AV Petrov, RI Vabishchevich, DV Motorin, RSh Badaev, DB Zammoeva, VV Ivanov, SV Efremova, KV Bogdanov, YuV Mirolyubova, TS Nikulina, YuA Alekseeva, AYU Zaritskey, LL Girshova

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность, безопасность и переносимость гемтузумаба озогамидина (ГО) в комбинации с химиотерапией FLAG/FLAG-Ida или азациитидином у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 32 пациента (16 мужчин, 16 женщин). Медиана возраста составила 44 года (диапазон 23–83 года). Среди них было 15 (46,8 %) пациентов с рефрактерным течением ОМЛ и 17 (53,2 %) — с рецидивами. ГО в комбинации с режимами FLAG/FLAG-Ida использовался у 15 (46,8 %) пациентов, в комбинации с азациитидином — у 17 (53,2 %). Безопасность терапии оценивалась согласно шкале CTCAE v. 5.0.

Результаты. Частота общего ответа, включающего полную ремиссию (ПР), ПР МОБ–, ПР с неполным восстановлением показателей крови, морфологически свободный от лейкоза статус, составила 59,4 % (19/32). Рефрактерность наблюдалась у 31,25 % (10/32) пациентов. Ранняя летальность составила 9,4 % (3/32). Общий ответ в группе с азациитидином составил 64,7 % (11/17), с FLAG/FLAG-Ida — 53,3 % (8/15). У 4 (80 %) из 5 пациентов с рефрактерностью к предшествующему лечению по схеме FLAG достигнут ответ после терапии ГО + азациитидин. У 58,9 % (10/17) пациентов после терапии ГО + азациитидин удалось выполнить трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Частота инфузионных осложнений ГО в группах статистически значимо не различалась ($p = 0,72$) и составила 46,7 % (7/15) (40 % — I–II степени, 6,7 % — III степени) в группе ГО + FLAG/FLAG-Ida и 35,3 % (6/17) (29,4 % — I–II степени, 5,9 % — IV степени) в группе ГО + азациитидин. В группе ГО + FLAG/FLAG-Ida 5 (33,3 %) пациентов имели серьезные нежелательные явления (СНЯ) в виде сепсиса. В группе ГО + азациитидин СНЯ отмечались у 6 (35,3 %)

ABSTRACT

Aim. To assess the efficacy, safety, and tolerance of gemtuzumab ozogamicin (GO) combined with FLAG/FLAG-Ida chemotherapy or azacitidine in patients with relapsed/refractory acute myeloblastic leukemia (AML) in clinical practice.

Materials & Methods. The study included 32 patients (16 men and 16 women). The median age was 44 years (range 23–83 years). Among them there were 15 (46.8 %) patients with refractory and 17 (53.2 %) patients with relapsed AML. GO combined with FLAG/FLAG-Ida was administered to 15 (46.8 %) patients, whereas 17 (53.2 %) patients were treated with GO and azacitidine combination. Therapy safety was assessed according to CTCAE v. 5.0.

Results. Overall response rate including complete remission (CR), CR MRD–, CR with incomplete hematologic recovery, and morphologic leukemia-free status was 59.4 % (19/32). Refractoriness was observed in 31.25 % (10/32) of patients. Early mortality was 9.4 % (3/32). Overall response was 64.7 % (11/17) in the azacitidine and 53.3 % (8/15) in the FLAG/FLAG-Ida groups. In 4 (80 %) out of 5 patients with prior to FLAG treatment refractoriness, the response was achieved after GO + azacitidine therapy. In 58.9 % (10/17) of patients who received GO + azacitidine therapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) could be performed. The incidence of GO infusion complications in the tested groups did not significantly differ ($p = 0.72$) and was 46.7 % (7/15) (40 % with grade 1/2 and 6.7 % with grade 3) in the GO + FLAG/FLAG-Ida group and 35.3 % (6/17) (29.4 % with grade 1/2 and 5.9 % with grade 4) in the GO + azacitidine group. In the GO + FLAG/FLAG-Ida group 5 (33.3 %) patients experienced serious adverse events (SAE) of sepsis. In the GO + azacitidine group SAEs were reported in 6 (35.3 %) patients: 4 (66.6 %) with sepsis, 1 (16.7 %) with acute cardiovascular failure, and 1 (16.7 %) with acute respiratory failure. The median (range) duration was 23 (10–39) days

пациентов: 4 (66,6 %) — сепсис, 1 (16,7 %) — острая сердечно-сосудистая недостаточность, 1 (16,7 %) — острая дыхательная недостаточность. Медиана (диапазон) длительности нейтропении IV степени тяжести составила 23 (10–39) дня, нейтропении III степени — 24 (11–38) дня, тромбоцитопении IV степени — 21 (11–41) день, III степени — 26 (16–45) дней, I–II степени — 25 (22–45) дней. Длительность тромбоцитопении была более продолжительной у пациентов, получавших ГО + FLAG/FLAG-Ida, однако статистически значимых различий не отмечено. Случаев веноокклюзионной болезни печени не зарегистрировано. Медиана общей выживаемости (ОВ) в целом по обеим группам ($n = 32$) составила 31,4 мес., безрецидивной ($n = 21$) — 13,3 мес. В группе пациентов с эффективным лечением медиана ОВ не достигнута. В группе без эффекта этот показатель составил 18 мес. ($p = 0,0442$).

Заключение. Комбинации ГО с химиотерапией FLAG/FLAG-Ida или азацитидином оказались эффективными у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ. Возможность достижения ремиссии не зависела от принадлежности к группе риска по ELN, пола, возраста, уровня экспрессии CD33, числа предшествующих линий терапии, количества рецидивов. Комбинация ГО + азацитидин оказалась эффективной, безопасной и вполне переносимой у пациентов, рефрактерных к предшествующей высокодозной химиотерапии, а также при отягощенном соматическом статусе по ECOG. Это позволило в последующем выполнить аллотрансплантацию у данной категории больных. Частота развития гематологической и негематологической токсичности, длительность восстановления показателей крови статистически значимо не различались в обеих группах. Тромбоцитопения была более продолжительной в группе ГО + FLAG/FLAG-Ida, что согласуется с литературными данными. Эффективное лечение на основе ГО при рецидивах и рефрактерном течении ОМЛ существенно улучшает показатели ОВ: при сроке наблюдения 36 мес. медиана не достигнута.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, рецидив, рефрактерность, гемтузумаб озогаминцин, режимы FLAG/FLAG-Ida, азацитидин, эффективность, безопасность, токсичность.

Получено: 5 февраля 2021 г.

Принято в печать: 15 мая 2021 г.

Для переписки: Ирина Гармаевна Будаева, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; тел.: +7(931)351-07-06; e-mail: irina2005179@mail.ru

Для цитирования: Будаева И.Г., Зайцев Д.В., Шатилова А.А. и др. Эффективность, безопасность и переносимость гемтузумаба озогаминцина в комбинации с FLAG/FLAG-Ida или азацитидином при рецидивах и рефрактерном течении острого миелобластного лейкоза. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):299–307.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-299-307

for neutropenia grade 4, 24 (11–38) days for neutropenia grade 3, 21 (11–41) days for thrombocytopenia grade 4, 26 (16–45) days for thrombocytopenia grade 3, and 25 (22–45) days for thrombocytopenia grade 1/2. Thrombocytopenia duration was longer in patients with GO + FLAG/FLAG-Ida therapy, however, no significant differences were identified. No cases of veno-occlusive liver disease were reported. Median overall survival (OS) for both groups ($n = 32$) was 31.4 months, median disease-free survival ($n = 21$) was 13.3 months. In the group of patients with effective treatment, the median OS was not reached. In non-responders, it was 18 months ($p = 0.0442$).

Conclusion. GO combined with FLAG/FLAG-Ida chemotherapy or azacitidine proved effective in relapsed/refractory AML patients. Remission did not appear to be associated with ELN risk, gender, age, CD33 expression, number of prior therapy lines, or number of relapses. GO + azacitidine combination showed efficacy, safety, and good tolerance in patients with prior high-dose chemotherapy refractoriness as well as low ECOG performance status. That allowed for the subsequent allo-HSCT administration to these patients. There was no significant difference between the groups of patients in the incidence of hematologic, non-hematologic toxicity, and time to hematologic recovery. Thrombocytopenia duration was longer in patients with GO + FLAG/FLAG-Ida therapy which is consistent with literature data. GO-based effective treatment in relapsed/refractory AML considerably improves OS: during 36 months of follow-up the median was not reached.

Keywords: acute myeloblastic leukemia, relapse, refractoriness, gemtuzumab ozogamicin, FLAG/FLAG-Ida regimens, azacitidine, efficacy, safety, toxicity.

Received: February 5, 2021

Accepted: May 15, 2021

For correspondence: Irina Garmaevna Budaeva, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; Tel.: +7(931)351-07-06; e-mail: irina2005179@mail.ru

For citation: Budaeva IG, Zaitsev DV, Shatilova AA, et al. Efficacy, Safety, and Tolerance of Gemtuzumab Ozogamicin Combined with FLAG/FLAG-Ida or Azacitidine in Relapsed/Refractory Acute Myeloblastic Leukemia. Clinical oncohematology. 2021;14(3):299–307. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-299-307

ВВЕДЕНИЕ

Лечение острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) многие годы ограничивалось цитостатическими препаратами (цитарабин, антрациклины) и гипометилирующими агентами (децитабин, азацитидин).

Однако в последние годы проводится большое число клинических исследований новых таргетных препаратов, многие из которых в настоящее время зарегистрированы для лечения ОМЛ [1–3]. Одним из таких препаратов является гемтузумаб озогаминцин (ГО), представляющий собой гуманизированное монокло-

нальное анти-CD33-антитело, ковалентно связанное с цитостатическим противоопухолевым агентом калихеамицином [4, 5]. ГО соединяется с антигеном CD33, экспрессирующимся на поверхности более 90 % миелобластов. Связывание ГО сопровождается внутриклеточным высвобождением токсического фрагмента калихеамицина, что приводит к повреждению ДНК и гибели опухолевых клеток [6].

На основании промежуточных результатов исследований по применению ГО в дозе 9 мг/м² в режиме монотерапии препарат зарегистрирован в 2000 г. в США для лечения пациентов старше 60 лет с рецидивом ОМЛ, не являющихся кандидатами на продолжение цитостатической терапии [4, 7, 8]. В дальнейшем проводились исследования по применению ГО в комбинации с химиотерапией у первичных пациентов. Так, в исследовании WR 206 при использовании комбинации цитарабина и даунорубина в сочетании с ГО в дозе 6 мг/м² у пациентов моложе 60 лет частота полных ремиссий составила 84 %, а частота нежелательных явлений в виде повышения активности аминотрансфераз — 2 %, повышения билирубина — 9 % [9]. Учитывая высокую эффективность и приемлемую токсичность, с 2004 г. начато рандомизированное исследование S0106 по сравнению эффективности в группах стандартной химиотерапии («7+3») и комбинации ГО со стандартной химиотерапией «7+3» [10]. Данное исследование показало, что добавление ГО к стандартной терапии не влияет на частоту ремиссий, показатели безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). Кроме того, комбинация ГО + «7+3» отличалась высокой частотой развития фатальных нежелательных явлений (длительной цитопении, гепатотоксичности, веноокклюзионной болезни [ВОБ]). В связи с этим применение препарата было приостановлено в 2010 г. Результаты дополнительных исследований *in vitro* показали, что лейкозные клетки, экспрессирующие CD33, вскоре повторно экспрессируют его на своей поверхности после обработки анти-CD33-антителом [11]. Эти данные побудили французскую группу по изучению острого лейкоза инициировать исследование ALFA-0701 по применению фракционированного режима дозирования ГО, который может усилить процесс интернализации при одновременном повышении безопасности [12, 13]. В ходе данного исследования сравнивалась эффективность химиотерапии «7+3» vs комбинация «7+3» с ГО в дозе 3 мг/м² в 1, 4 и 7-й дни у пациентов 50–70 лет с впервые диагностированным ОМЛ. Исследование показало улучшение показателей БРВ и ОВ в прогностически благоприятной и промежуточной группах риска у пациентов, получавших «7+3» в комбинации с ГО. При этом уровень летальности в обеих группах не отличался. Основная токсичность комбинации препаратов выражалась в длительной тромбоцитопении. На основании результатов указанного исследования, а также исследований EORTC-GIMEMA AML-19 [14] и MyloFrance-1 [15] ГО был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2017 г. для лечения пациентов с первичным и рецидивным/рефрактерным ОМЛ.

В группе пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ, прогноз у которых остается неблаго-

приятным, ГО активно исследуется и применяется в монорежиме, а также в сочетании с высокодозной химиотерапией (ВДХТ) [16, 17], гипометилирующими средствами [18, 19] и таргетными препаратами [20].

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и переносимость ГО в комбинации с химиотерапией FLAG/FLAG-Ida или азацитидином у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2017 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ наблюдались и проходили лечение 32 пациента (16 мужчин и 16 женщин) с ОМЛ в возрасте 23–83 года (медиана 44 года). Среди них было 15 (46,8 %) пациентов с рефрактерным течением ОМЛ и 17 (53,2 %) — с рецидивным. В анализ включено 13 (76,5 %) пациентов с первым рецидивом заболевания, 4 (23,5 %) — со вторым. Число линий предшествующей терапии колебалось от 1 до 3. Оценка соматического статуса проводилась по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Диагноз ОМЛ ставили на основании стандартных цитологических и молекулярно-генетических исследований согласно критериям классификации миелоидных опухолей и острого лейкоза Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [21].

Результаты лечения оценивались с использованием критериев Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) [22]. Выделяли полную ремиссию (ПР), ПР с отрицательным статусом минимальной остаточной болезни (МОБ–), ПР с неполным восстановлением показателей крови (ПРН), морфологически свободный от лейкоза статус (МСЛС, англ. morphologic leukemia-free status — MFLS). ПР констатировали у пациентов, имеющих менее 5 % миелобластов в костном мозге, при отсутствии палочек Ауэра, экстрамедуллярных поражений, абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови 1×10^9 /л и более, числе тромбоцитов 100×10^9 /л и более. ПР МОБ–

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 32)

Показатель	Пациенты, n (%)
Медиана (диапазон) возраста, лет	44 (23–83)
Пол	
Мужчины	16 (50,0)
Женщины	16 (50,0)
Группа риска (ELN, 2017)	
Благоприятная	9 (28,1)
Промежуточная	6 (18,7)
Неблагоприятная	17 (53,2)
Медиана (диапазон) экспрессии CD33, %	94,8 (20–100)
Статус заболевания	
Рефрактерный ОМЛ	15 (46,8)
Рецидив ОМЛ	17 (53,2)
Вариант терапии	
ГО + FLAG/FLAG-Ida	15 (46,8)
ГО + азацитидин	17 (53,2)

ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; ГО — гемтузумаб озогомицин; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз.

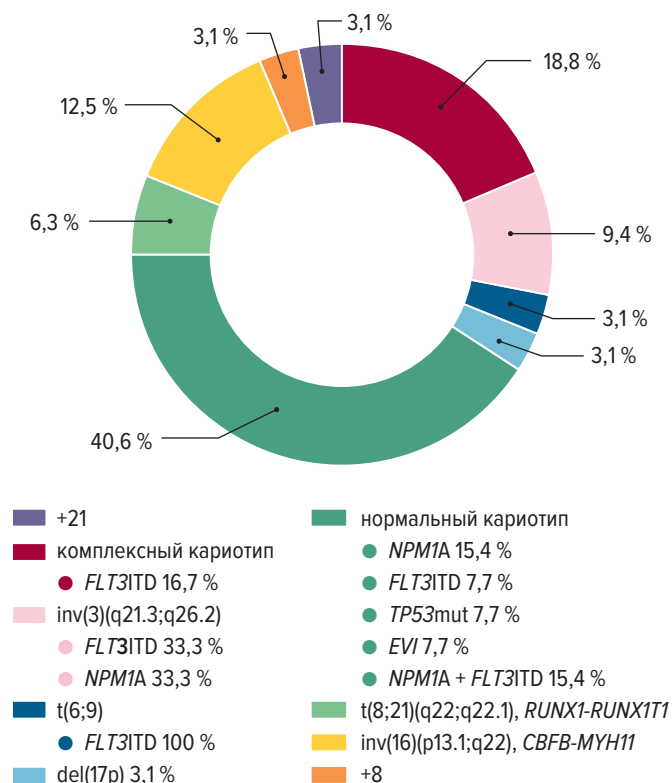


Рис. 1. Цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии у пациентов с ОМЛ, включенных в исследование ($n = 32$)

Fig. 1. Cytogenetic and molecular genetic abnormalities in AML patients enrolled in the trial ($n = 32$)

устанавливали у пациентов, имеющих критерии ПР при отсутствии молекулярного маркера, выявляемого с помощью полимеразной цепной реакции. В случае наличия критериев ПР, за исключением нейтропении ($< 1 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), констатировали ПРн. МСЛС устанавливали у пациентов с уровнем миелобластов менее 5 % в костном мозге, отсутствием палочек Ауэра в бластных клетках и экстрамедуллярных поражений, а также с отсутствием гематологического восстановления. Рецидив заболевания диагностировали при обнаружении не менее 5 % миелобластов в костном мозге или периферической крови, экстрамедуллярного поражения.

Объем выполненных молекулярно-генетических исследований позволяет стратифицировать пациентов по молекулярно-генетическим группам риска согласно рекомендациям ELN 2017 г. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая характеристики представлены на рис. 1.

Согласно критериям ELN-2017, 9 (28,1 %) пациентов отнесены к благоприятной группе риска, 6 (18,7 %) — к промежуточной, 17 (53,2 %) — к неблагоприятной. У всех пациентов имела место экспрессия CD33 с медианой числа экспрессирующих этот маркер миелобластов 94,8 % (диапазон 20–100 %).

Терапия ГО в комбинации с режимами FLAG/FLAG-Ida проводилась у 15 (46,8 %) из 32 пациентов, ГО в комбинации с азацитидином — у 17 (53,2 %) из 32.

Комбинация ГО + FLAG:

- гемтузумаб озогамицин — 3 мг/м² в/в в 1, 4 и 7-й дни;
- цитарабин — 2000 мг/м² в/в в 1–5-й день;

- флударабин — 30 мг/м² в/в в 1–5-й день;
- филграстим — 5 мкг/кг п/к с –1-го дня до восстановления уровня АЧН.

Комбинация ГО + FLAG-Ida:

- гемтузумаб озогамицин — 3 мг/м² в/в в 1, 4 и 7-й дни;
- цитарабин — 2000 мг/м² в/в в 1–5-й день;
- флударабин — 30 мг/м² в/в в 1–5-й день;
- идарубицин — 6 мг/м² в/в в 3–4-й день;
- филграстим — 5 мкг/кг п/к с –1-го дня до восстановления уровня АЧН.

Комбинация ГО + азацитидин:

- гемтузумаб озогамицин — 3 мг/м² в/в в 8-й день;
- азацитидин — 75 мг/м² п/к в 1–7-й день.

ГО в комбинации с азацитидином назначался пациентам, которые не являлись кандидатами на продолжение интенсивной химиотерапии (возраст > 65 лет, отягощенный соматический статус согласно шкале ECOG > 2 баллов), а также пациентам, с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ после предшествующей ВДХТ.

Гемтузумаб озогамицин одобрен FDA и EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам) для лечения пациентов с ОМЛ, в РФ препарат не зарегистрирован. В настоящей работе ГО использовался в рамках программы раннего доступа (компания Pfizer). От всех пациентов получено информированное согласие на лечение данным препаратом.

С целью консолидации трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) после терапии на основе ГО в последующем проведена 19 (59,3 %) из 32 пациентов.

Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование (мутации *FLT3*ITD/TKD, *NPM1* A/B/D, *MLL*, *C-KIT*, химерные гены *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, гиперэкспрессия генов *WT1*, *EVI1*), стандартное кариотипирование, FISH-исследование (флюоресцентная гибридизация *in situ*) до начала терапии, а также на 28-й день после ее начала.

Безопасность ГО оценивалась согласно общим критериям степени тяжести нежелательных явлений (шкала CTCAE v. 5.0).

Статистический анализ

Обработка данных и построение графиков (кривых) проводились с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, GraphPad Prism 6, SPSS Statistics 26.0. Значимость различий между количеством исходов в зависимости от факторов прогноза оценивали с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана—Мейера. Для построения кривой ОБ у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ продолжительность жизни рассчитывалась как промежуток времени от даты рецидива или констатации рефрактерности до даты смерти или проведения аллоТГСК. Продолжительность жизни для построения кривой БРВ рассчитывалась как период времени от даты достижения ремиссии до даты рецидива, смерти или проведения аллоТГСК.

Таблица 2. Ответ после терапии на основе гемтузумаба озогамидина в общей группе пациентов с ОМЛ ($n = 32$)

Ответ	Пациенты, n (%)
Общий ответ	19 (59,4)
Полная ремиссия	7 (21,9)
Полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови	7 (21,9)
Полная ремиссия без минимальной остаточной болезни	3/14 (21,4)
Морфологически свободный от лейкоза статус	5 (15,6)
Рефрактерность	10 (31,25)
Ранняя летальность	3 (9,4)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота общего ответа, включающего ПР, ПР МОБ-, ПРН, МСЛС, составила 59,4 % (19/32), рефрактерность констатирована у 31,25 % (10/32) пациентов. У 21,9 % (7/32) больных достигнута ПР, у 21,9 % (7/32) — ПРН, у 15,6 % (5/32) — МСЛС. Из пациентов с ремиссией у 21,4 % (3/14) достигнут МОБ-отрицательный результат, у 78,6 % (11/14) сохранялась МОБ-позитивность. Ранняя летальность составила 9,4 % (3/32) (табл. 2, рис. 2).

Частота общего ответа в группе пациентов, получавших ГО в комбинации с азацитидином, составила 64,7 % (11/17) (рис. 3), с химиотерапией FLAG/FLAG-Ida — 53,3 % (8/15) (рис. 4). Статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,51$).

Общий ответ не зависел от уровня экспрессии CD33 ($p = 0,452$), пола ($p = 0,6$), возраста ($p = 0,145$). Частота общего ответа была выше в группе пациентов с рецидивами ОМЛ по сравнению с группой с рефрактерным течением ОМЛ (73,3 vs 57,1 %), однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,45$). В группе

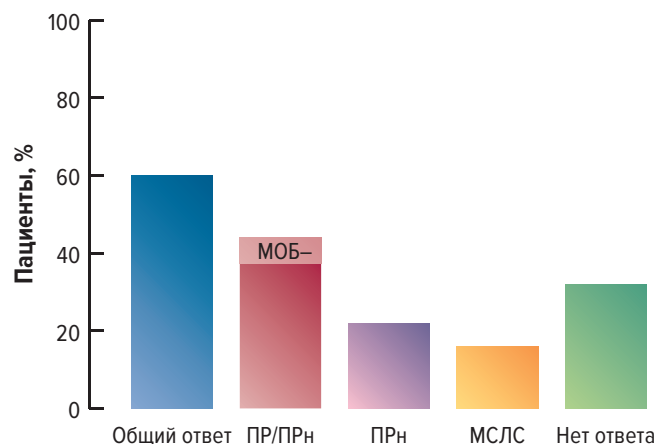


Рис. 2. Частота ответа в общей группе пациентов с ОМЛ ($n = 32$) МОБ — минимальная остаточная болезнь; МСЛС — морфологически свободный от лейкоза статус; ПР — полная ремиссия; ПРН — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови.

Fig. 2. Response rate in the total group of AML patients ($n = 32$) МОБ — minimal residual disease; МСЛС — morphologic leukemia-free status; ПР — complete remission; ПРН — complete remission with incomplete hematologic recovery.

с рецидивами ОМЛ частота ответа не зависела от их числа ($p = 0,489$). В прогностических группах риска по ELN частота достижения ответа также практически не различалась — 77,8, 50,0 и 62,5 % соответственно ($p = 0,646$). Медиана предшествующих линий терапии составила 2 (диапазон 1–3). Частота общего ответа не зависела от количества предшествующих линий ($p = 0,482$).

В группе, получавшей ГО в сочетании с FLAG/FLAG-Ida, аллотГСК выполнена у 60 % (9/15) пациентов (рис. 5).

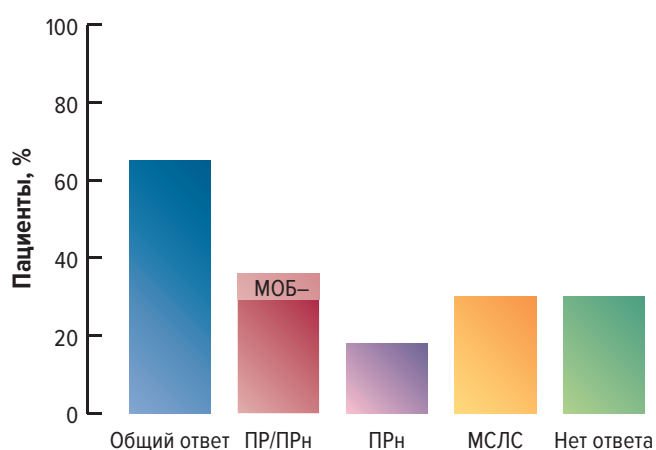


Рис. 3. Частота общего ответа у пациентов с ОМЛ, получавших гемтузумаб озогамидин в комбинации с азацитидином

МОБ — минимальная остаточная болезнь; МСЛС — морфологически свободный от лейкоза статус; ПР — полная ремиссия; ПРН — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови.

Fig. 3. Overall response rate in AML patients treated with gemtuzumab ozogamicin and azacitidine combination

МОБ — minimal residual disease; МСЛС — morphologic leukemia-free status; ПР — complete remission; ПРН — complete remission with incomplete hematologic recovery.

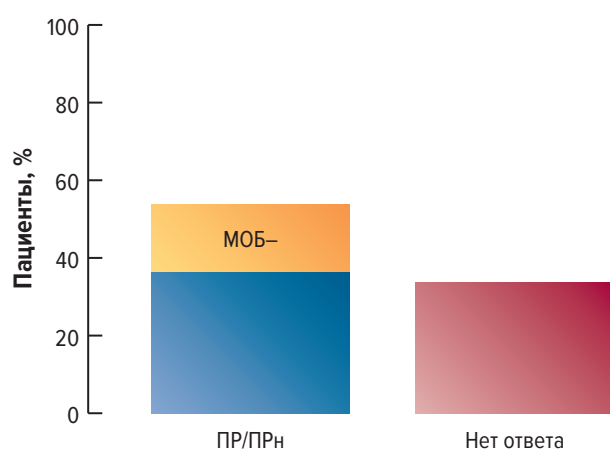


Рис. 4. Частота общего ответа у пациентов с ОМЛ, получавших гемтузумаб озогамидин в комбинации с FLAG/FLAG-Ida

МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПР — полная ремиссия; ПРН — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови.

Fig. 4. Overall response rate in AML patients treated with gemtuzumab ozogamicin and FLAG/FLAG-Ida combination

МОБ — minimal residual disease; ПР — complete remission; ПРН — complete remission with incomplete hematologic recovery.

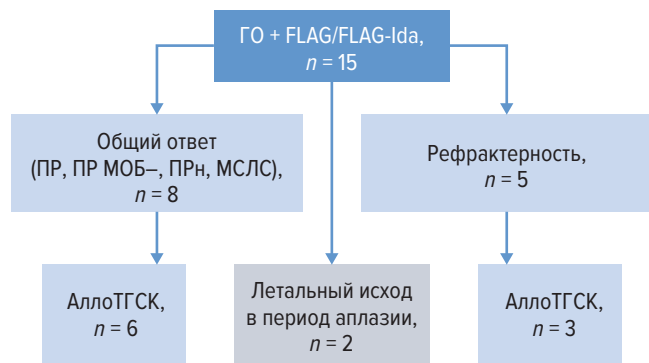


Рис. 5. Группа пациентов с ОМЛ, получавших ГО в комбинации с FLAG/FLAG-Ida

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ГО — гемтузумаб озогамидин; МОБ — минимальная остаточная болезнь; МСЛС — морфологически свободный от лейкоза статус; ПР — полная ремиссия; ПРН — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови.

Fig. 5. The group of AML patients treated with GO and FLAG/FLAG-Ida combination

аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ГО — gemtuzumab ozogamicin; МОБ — minimal residual disease; МСЛС — morphologic leukemia-free status; ПР — complete remission; ПРН — complete remission with incomplete hematologic recovery.

У пациентов, получавших ГО в сочетании с азацитидином, были отягощенный соматический статус по ECOG — 35,3 % (6/17), пожилой возраст (> 65 лет) — 23,5 % (4/17), рецидив после терапии, включающей цитарабин в высоких/средних дозах, — 11,8 % (2/17), рефрактерность к предшествующей терапии FLAG/FLAG-Ida — 29,4 % (5/17). У 4 (80 %) из 5 пациентов, рефрактерных к предшествующей ВДХТ, достигнут ответ после лечения ГО в сочетании с азацитидином; в последующем удалось выполнить аллоТГСК. У 4

(66,6 %) из 6 пациентов, имевших отягощенный соматический статус до терапии ГО + азацитидин, получен ответ; в последующем им проведена аллоТГСК. У 1 из 2 пациентов с рецидивами после предшествующей ВДХТ достигнут ответ, аллоТГСК выполнена обоим пациентам. Эти данные схематически представлены на рис. 6.

У всех пациентов проведен анализ токсичности терапии согласно шкале CTCAE v. 5.0 (табл. 3). Гематологическая токсичность III степени и выше представлена анемией у 46,6 и 23,5 % пациентов в группах ГО + FLAG/FLAG-Ida и ГО + азацитидин соответственно, нейтропенией — у 53,3 и 52,9 %, тромбоцитопенией — у 40 и 52,9 %, лейкопенией — у 73,3 и 41,2 % соответственно. Негематологическая токсичность III степени и выше зарегистрирована в 53,3 и 29,4 % случаев соответственно. Частота гематологической и негематологической токсичности статистически значимо не различалась в обеих группах. Случаев развития ВОБ не зарегистрировано. Геморрагические осложнения III степени и выше отмечались у 26,7 и 11,8 % пациентов в 2 исследуемых группах соответственно. Частота развития инфузионных осложнений, связанных с введением ГО, статистически значимо не различалась ($p = 0,72$) и составила 46,7 % (7/15) (40 % — I–II степени тяжести, 6,7 % — III степени) в группе ГО + FLAG/FLAG-Ida и 35,3 % (6/17) (29,4 % — I–II степени тяжести, 5,9 % — IV степени) в группе ГО + азацитидин. У 33,3 % пациентов из группы ГО + FLAG/FLAG-Ida имелись серьезные нежелательные явления в виде сепсиса. В группе ГО + азацитидин они отмечались у 35,3 % пациентов (66,6 % — сепсис, 16,7 % — острая сердечно-сосудистая недостаточность, 16,7 % — острая дыхательная недостаточность).

Медиана сроков восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ составила 23 дня (диапазон 10–39 дней), АЧН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ — 24 дня (диапазон 11–38 дней), тромбо-

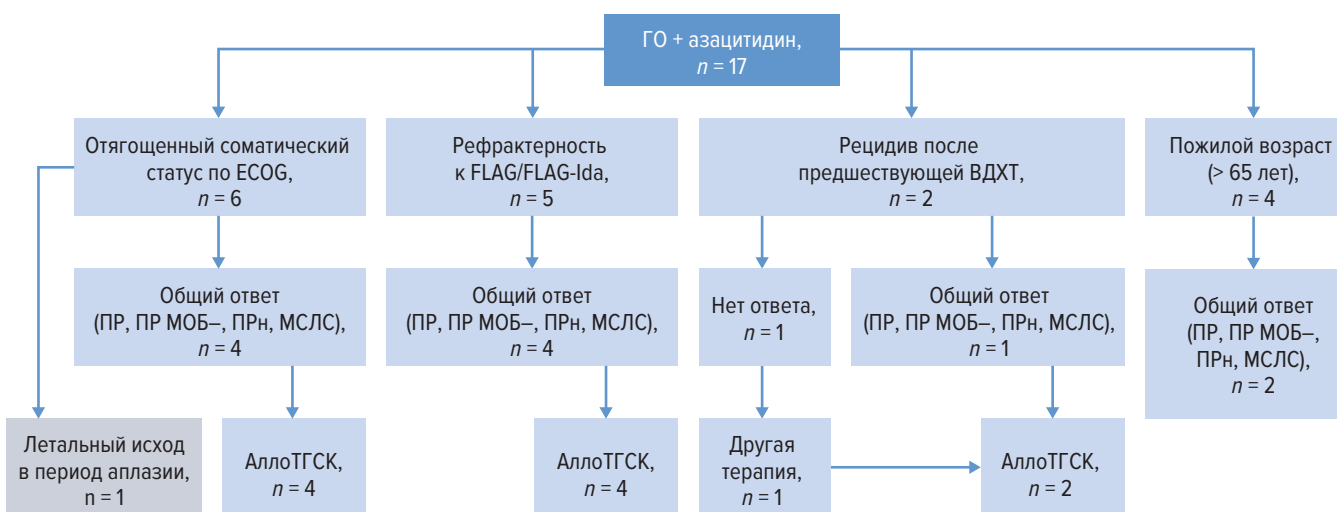


Рис. 6. Группа пациентов с ОМЛ, получавших ГО в комбинации с азацитидином

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ГО — гемтузумаб озогамидин; МОБ — минимальная остаточная болезнь; МСЛС — морфологически свободный от лейкоза статус; ПР — полная ремиссия; ПРН — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови.

Fig. 6. The group of AML patients treated with GO and azacitidine combination

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy; ГО — gemtuzumab ozogamicin; МОБ — minimal residual disease; МСЛС — morphologic leukemia-free status; ПР — complete remission; ПРН — complete remission with incomplete hematologic recovery.

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа токсичности комбинаций ГО + FLAG/FLAG-Ida и ГО + азацитидин у пациентов с ОМЛ ($n = 32$)

Нежелательные явления	ГО + FLAG/ FLAG-Ida ($n = 15$), n (%)	ГО + азацитидин ($n = 17$), n (%)	p
	$\geq$ III степени	$\geq$ III степени	
Гематологическая токсичность	13 (86,6)	11 (64,7)	0,265
Анемия (гемоглобин < 80 г/л)	7 (46,6)	4 (23,5)	0,266
Тромбоцитопения (тромбоциты $< 50 \times 10^9$ /л)	6 (40,0)	9 (52,9)	0,502
Лейкопения (лейкоциты $< 2 \times 10^9$ /л)	11 (73,3)	7 (41,2)	0,087
Нейтропения (нейтрофилы $< 1 \times 10^9$ /л)	8 (53,3)	9 (52,9)	1,000
Негематологическая токсичность	8 (53,3)	5 (29,4)	0,280
Тошнота	0 (0)	1 (5,9)	1,000
Диарея	1 (6,7)	0 (0)	1,000
Нарушения сердечного ритма	1 (6,7)	0 (0)	0,469
Гипонатриемия	0 (0)	0 (0)	—
Гипокалиемия	1 (6,7)	2 (11,8)	1,000
Гипербилирубинемия	1 (6,7)	1 (5,9)	1,000
Повышение аминотрансфераз	3 (20,0)	1 (5,9)	0,319
Гипофосфатемия	0 (0)	1 (5,9)	1,000
Гипокальциемия	0 (0)	1 (5,9)	1,000
Нефротоксичность	0 (0)	0 (0)	—
Лихорадка	0 (0)	0 (0)	—
Стоматит	3 (20,0)	0 (0)	0,092
Геморрагический синдром	4 (26,7)	2 (11,8)	0,383
Веноокклюзионная болезнь	0 (0)	0 (0)	—
Инфузионные осложнения	1 (6,7)	1 (5,9)	1,000
Инфекционные осложнения	11 (73,3)	15 (88,2)	0,267
Инфекции мочевых путей	0 (0)	0 (0)	—
Инфекции легких	4 (26,7)	4 (23,5)	1,000
Инфекции кровотока	2 (13,3)	0 (0)	0,212
Фебрильная нейтропения	11 (73,3)	14 (82,3)	0,678
Серьезные нежелательные явления	5 (33,3)	6 (35,3)	1,000
Сепсис	5 (33,3)	4 (23,5)	0,412
Шок	0 (0)	1 (5,9)	1,000
Дыхательная недостаточность	0 (0)	1 (5,9)	1,000

ГО — гемтузумаб озогоамин; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз.

цитов при тромбоцитопении IV степени — 21 день (диапазон 11–41 день), III степени — 26 дней (диапазон 16–45 дней), I–II степени — 25 дней (диапазон 22–45 дней) (рис. 7).

В группах ГО + FLAG/FLAG-Ida и ГО + азацитидин медиана длительности нейтропении IV степени тяжести ($АЧН < 0,5 \times 10^9$ /л) составила 23 (диапазон 18–39 дней) vs 21,5 дня (диапазон 10–29 дней) ($p = 0,689$), нейтропении III степени тяжести ($АЧН < 1 \times 10^9$ /л) — 24 (диапазон 19–38 дней) vs 25 дней (диапазон 11–32 дня) ($p = 0,864$), тромбоцитопении IV степени тяжести (тромбоциты $< 25 \times 10^9$ /л) — 23 (диапазон 16–41 день) vs 19,5 дня (диапазон 11–38 дней) ($p = 0,489$), тромбоцитопении III степени тяжести (тромбоциты $< 50 \times 10^9$ /л) — 26 (диапазон 18–44 дня) vs 24,5 дня (диапазон

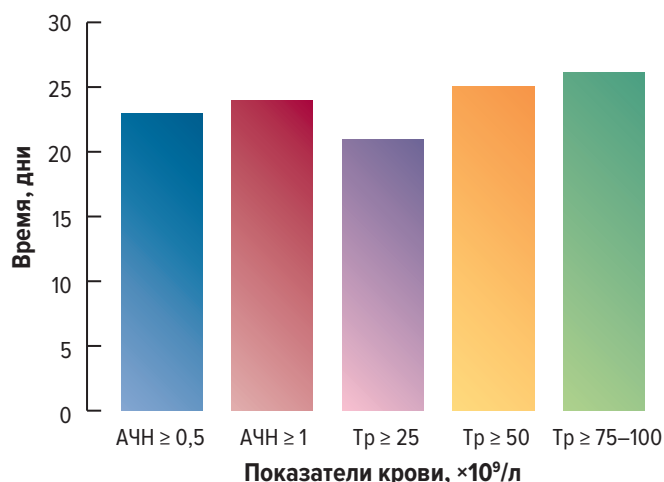


Рис. 7. Сроки восстановления показателей крови у пациентов с ОМЛ ($n = 32$)

АЧН — абсолютное число нейтрофилов; Тр — тромбоциты.

Fig. 7. Time to hematologic recovery of AML patients ($n = 32$)

АЧН — absolute neutrophil count; Тр — thrombocytes.

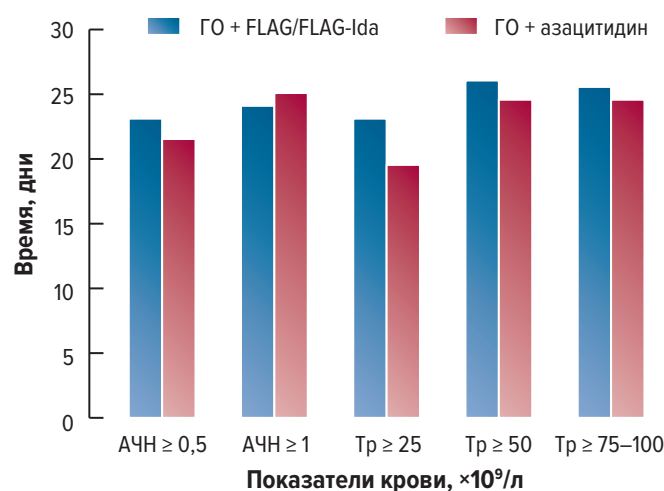


Рис. 8. Медиана сроков восстановления показателей крови в группах ГО + FLAG/FLAG-Ida и ГО + азацитидин

АЧН — абсолютное число нейтрофилов; ГО — гемтузумаб озогоамин; Тр — тромбоциты.

Fig. 8. The median time to hematologic recovery in the GO + FLAG/FLAG-Ida and GO + azacitidine groups

АЧН — absolute neutrophil count; ГО — gemtuzumab ozogamicin; Тр — thrombocytes.

16–45 дней) ($p = 1,000$), тромбоцитопении I–II степени тяжести (тромбоциты $50-100 \times 10^9$ /л) — 25,5 (диапазон 21–45 дней) vs 24,5 дня (диапазон 22–28 дней) соответственно ($p = 0,454$) (рис. 8).

Медиана ОБ в целом по обеим группам ($n = 32$) составила 31,4 мес. (рис. 9), медиана БРВ ($n = 21$) — 13,3 мес. (рис. 10). В группе пациентов с эффективным лечением медиана ОБ не достигнута. В группе без эффекта этот показатель составил 18 мес. ($p = 0,0442$) (рис. 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы изучили эффективность, безопасность и переносимость ГО в сочетании с хи-

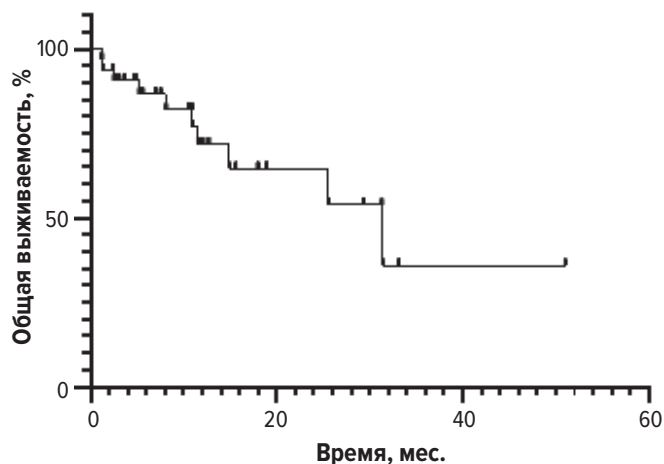


Рис. 9. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ ($n = 32$)

Fig. 9. Overall survival of AML patients ($n = 32$)

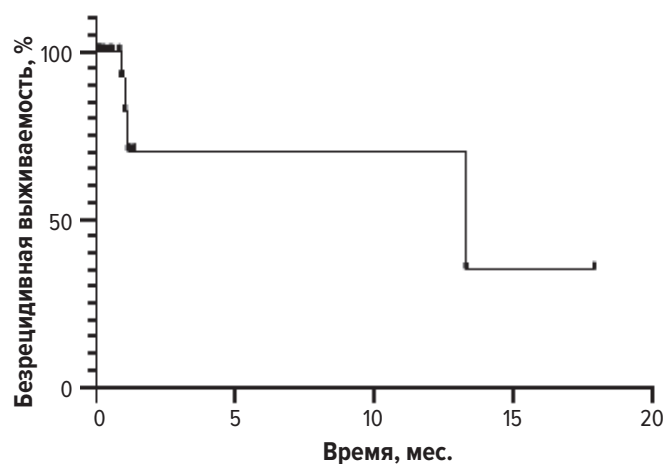


Рис. 10. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОМЛ ($n = 21$)

Fig. 10. Disease-free survival of AML patients ($n = 21$)

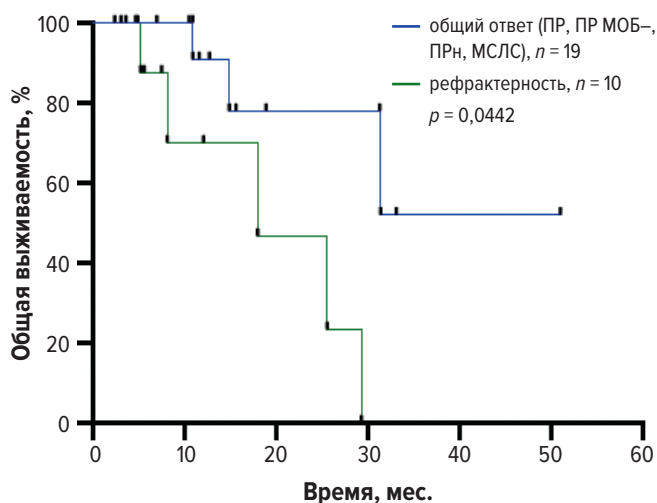


Рис. 11. Общая выживаемость в группах пациентов с ОМЛ, ответивших на терапию и рефрактерных к ней

МОБ — минимальная остаточная болезнь; МСЛС — морфологически свободный от лейкоза статус; ПР — полная ремиссия; ПРН — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови

Fig. 11. Overall survival of AML patients who showed response or refractoriness to the therapy

МОБ — minimal residual disease; МСЛС — morphologic leukemia-free status; ПР — complete remission; ПРН — complete remission with incomplete hematologic recovery.

миотерапией FLAG/FLAG-Ida и гипометилирующей терапией азацитидином у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ.

Частота общего ответа, включающего ПР, ПРН, ПР МОБ-, МСЛС, в общей группе из 32 пациентов составила 59,4 %. Ответ не зависел от пола, возраста пациентов, уровня экспрессии CD33, прогностической группы риска по ELN, числа рецидивов, количества предшествующих линий терапии. Медиана ОВ в группе пациентов, ответивших на терапию на основе ГО, не достигнута.

Обе комбинации ГО применялись в качестве мост-терапии к аллотГСК. В группе ГО + FLAG/FLAG-Ida ко времени выполнения аллотГСК у 6 пациентов была достигнута ПР, у 3 — отмечалось

снижение числа бластных клеток в костном мозге и/или периферической крови. Таким образом, аллотГСК проведена у большинства больных — 9 (69,2 %) из 13.

В группе ГО + азацитидин у 4 (66,6 %) из 6 пациентов, имевших противопоказания к ВДХТ вследствие отягощенного соматического статуса, достигнута ремиссия и улучшение соматического статуса, что позволило выполнить им аллотГСК. Клинические наблюдения с описанием отдельных пациентов отражены в ранее опубликованной нами статье [23]. Важно отметить, что у 4 (80 %) из 5 пациентов, рефрактерных к предшествующей ВДХТ, в последующем достигнута ремиссия и проведена аллотГСК.

Профиль безопасности в целом не отличался от такового в ранее проведенных работах [24, 25]. В исследовании ALFA-0701 показано, что добавление ГО не ухудшало переносимость терапии, однако отмечалось увеличение периода тромбоцитопении. В настоящем исследовании длительность тромбоцитопении IV степени тяжести в группе ГО + FLAG/FLAG-Ida составила 23 дня по сравнению с 11,5 дня в группе пациентов, получавших химиотерапию FLAG/FLAG-Ida в ранее проведенном нами исследовании [26]. Инфузионные реакции в большинстве случаев были I–II степени тяжести, купировались введением антигистаминных или нестероидных противовоспалительных препаратов. Случаев ВОО печени не зарегистрировано. Восстановление показателей крови наблюдалось в описанные другими авторами сроки [27, 28], при этом длительность тромбоцитопении была продолжительнее в группе ГО + FLAG/FLAG-Ida, чем в группе ГО + азацитидин, однако статистически значимых различий не выявлено.

Следует особо отметить, что комбинация ГО + азацитидин и позволила преодолеть резистентность к предшествующей ВДХТ. Кроме того, она оказалась эффективной с удовлетворительной переносимостью у пациентов с отягощенным соматическим статусом по ECOG, что позволило выполнить аллотГСК этим больным.

Таким образом, ГО в комбинации с FLAG/FLAG-Ida или азацитидином является эффективной терапией «спасения» у пациентов с рецидивами и рефрак-

терным течением ОМЛ. Такой подход существенно улучшает показатели ОВ и позволяет выполнить аллотГСК в намеченный срок.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки. Гемтузумаб озогаминин предоставлен компанией Pfizer по программе раннего доступа.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.Г. Будаева, Л.Л. Гиршова, А.Ю. Зарицкий.

Сбор и обработка данных: И.Г. Будаева, Л.Л. Гиршова.

Предоставление материалов исследования: К.В. Богданов, Ю.В. Миролубова, Т.С. Никулина, Д.В. Зайцев, А.А. Шатилова, В.В. Иванов, С.В. Ефремова, Д.В. Моторин, Р.Ш. Бадаев, Д.Б. Замоева, Е.Н. Точеная, А.В. Петров, Р.И. Вабищевич.

Анализ и интерпретация данных: И.Г. Будаева, Л.Л. Гиршова, А.Ю. Зарицкий.

Подготовка рукописи: И.Г. Будаева, Л.Л. Гиршова, А.Ю. Зарицкий.

Окончательное одобрение рукописи: А.Ю. Зарицкий.

Административная поддержка: Ю.А. Алексеева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wang ES, Aplenc R, Chirnomas D, et al. Safety of gemtuzumab ozogamicin as monotherapy or combination therapy in an expanded-access protocol for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(12):1965–2973. doi: 10.1080/10428194.2020.1742897.
- Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53–61. doi: 10.1182/blood-2015-08-604520.
- Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e441. doi: 10.1038/bcj.2016.50.
- Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3244–54. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3244.
- Zein N, Poncin M, Nilakantan R, et al. Calicheamicin gamma 1I and DNA: molecular recognition process responsible for site-specificity. *Science*. 1989;244(4905):697–9. doi: 10.1126/science.2717946.
- Linenberger ML. CD33-directed therapy with gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: progress in understanding cytotoxicity and potential mechanisms of drug resistance. *Leukemia*. 2005;19(2):176–82. doi: 10.1038/sj.leu.2403598.
- Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, et al. Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: A phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood*. 1999;93(11):3678–84. doi: 10.1182/blood.v93.11.3678.411k24_3678_3684.
- Bross PF, Beitz J, Chen G, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2001;7(6):1490–6.
- Deangelo DJ, Liu D, Stone R, et al. Preliminary report of a phase 2 study of gemtuzumab ozogamicin in combination with cytarabine and daunorubicin in patients < 60 years of age with de novo acute myeloid leukemia. *Proceed Am Soc Clin Oncol*. 2003: Abstract 2325.

- Petersdorf SH, Kopecky KJ, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854–60. doi: 10.1182/blood-2013-01-466706.
- Caron PC, Jurcic JG, Scott AM, et al. A phase 1B trial of humanized monoclonal antibody M195 (anti-CD33) in myeloid leukemia: specific targeting without immunogenicity. *Blood*. 1994;83(7):1760–8. doi: 10.1182/blood.v83.7.1760.bloodjournal8371760.
- Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508–16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1.
- Lambert J, Pautas C, Terre Ch, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113–9. doi: 10.3324/haematol.2018.188888.
- Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GI-MEMA AML-19 trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):972–9. doi: 10.1200/jco.2015.64.0060.
- Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007;21(1):66–71. doi: 10.1038/sj.leu.2404434.
- Debureaux P-E, Labopin M, Mamez A-C, et al. Fractionated gemtuzumab ozogamicin in association with high dose chemotherapy: a bridge to allogeneic stem cell transplantation in refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019;55(2):452–60. doi: 10.1038/s41409-019-0690-2.
- Chevallier P, Delaunay J, Turlure P, et al. Long-term disease-free survival after gemtuzumab, intermediate-dose cytarabine, and mitoxantrone in patients with CD33(+) primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5192–7. doi: 10.1200/jco.2007.15.9764.
- Medeiros BC, Tanaka TN, Balaian L, et al. A Phase I/II Trial of the Combination Azacitidine and Gemtuzumab Ozogamicin for Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2018;18(5):346–352.e5. doi: 10.1016/j.clml.2018.02.017.
- Walter RB, Medeiros BC, Gardner KM, et al. Gemtuzumab ozogamicin in combination with vorinostat and azacitidine in older patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a phase I/II study. *Haematologica*. 2013;99(1):54–9. doi: 10.3324/haematol.2013.096545.
- Ara S, Christian S, Patel PR. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin and venetoclax in patients with relapsed or refractory CD33+ acute myeloid leukemia: A phase Ib study. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):TPS7566. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS7566.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Dohner H, Elihu H, Estey EH, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453–74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- Зайцев Д.В., Гиршова Л.Л., Иванов В.В. и др. Гемтузумаб озогаминин в лечении пациентов с рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза, находящихся в критическом состоянии (описание 3 клинических наблюдений). *Клиническая онкогематология*. 2020;13(1):67–74. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-67-74.
- [Zaitsev DV, Girshova LL, Ivanov VV, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in the Treatment of Critical Patients with Refractory Acute Myeloid Leukemia (3 Case Reports). *Clinical oncohematology*. 2020;13(1):67–74. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-67-74. (In Russ)]
- Stone RM, Moser B, Sanford B, et al. High dose cytarabine plus gemtuzumab ozogamicin for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: Cancer and Leukaemia Group B study 19902. *Leuk Res*. 2011;35(3):329–33. doi: 10.1016/j.leukres.2010.07.017.
- Hosono N, Ookura M, Araie H, et al. Clinical outcomes of gemtuzumab ozogamicin for relapsed acute myeloid leukemia: single-institution experience. *Int J Hematol*. 2020;113(3):362–9. doi: 10.1007/s12185-020-03023-4.
- Будаева И.Г., Гиршова Л.Л., Овсянникова Е.Г. и др. Прогнозирование эффективности режима FLAG ± Ida у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(3):289–96. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-289-296.
- [Budaeva IG, Girshova LL, Ovsyannikova EG, et al. Prediction of FLAG ± Ida Regimen Efficacy in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2019;12(3):289–96. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-289-296. (In Russ)]
- Chantepie SP, Reboursiere E, Mear JB, et al. Gemtuzumab ozogamicin in combination with intensive chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2326–30. doi: 10.3109/10428194.2014.986478.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3924–31. doi: 10.1200/jco.2012.42.2964.