

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-12-19



Комбинация гипометилирующих препаратов с ингибитором BCL-2 в лечении рецидива острого миелоидного лейкоза: опыт ГКБ им. С.П. Боткина

М.А. Гранаткин^{1,2}, Е.А. Никитин^{1,2}, М.И. Кислова¹, Е.С. Михайлов¹, В.А. Доронин¹, С.В. Миненко¹, М.М. Окунева^{1,2}, А.В. Антонова¹, Н.В. Дегтярева¹, М.Е. Почтарь^{1,2}, С.А. Луговская^{1,2}, Ю.Н. Кобзев¹, В.В. Птушкин^{1,2}, Е.В. Римащевская²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

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

Контакты: Максим Александрович Гранаткин 79805020812@yandex.ru

Введение. Результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Варианты терапии таких больных ограничены.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии гипометилирующими агентами и венетоклаком (ВенГМА) у пациентов с рецидивами ОМЛ в ретроспективном сравнении с группой пациентов, получавших азацитидин в монорежиме.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты старше 50 лет с рецидивами ОМЛ, которые получали терапию ВенГМА в период с 01.09.2019 по 01.06.2022 или монотерапию азацитидином с 01.03.2016 по 01.06.2022. Мы идентифицировали 38 пациентов, получавших режим ВенГМА, и 30 пациентов, получавших азацитидин в монорежиме.

Результаты. Медиана возраста пациентов в группе ВенГМА составила 66 (51–84) лет. Медиана числа предшествующих линий терапии – 1,5 (1–3), 12 пациентов имели ОМЛ из предшествующего миелодиспластического синдрома. Медиана срока наблюдения за пациентами составила 6,2 мес, при этом 20 пациентов наблюдались более 6 мес. Полная ремиссия зарегистрирована у 13 (34 %), полная ремиссия с неполным восстановлением – у 8 (21 %), морфологическая ремиссия – у 2 (5 %) пациентов. Таким образом, общий ответ на лечение был получен у 23 (60 %) пациентов. Медиана времени до достижения общего ответа составила 2,6 мес. На момент итогового анализа лечение все еще получали 16 пациентов. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с общим ответом не достигнута, медиана общей выживаемости составила 15,6 мес.

Группы больных, получавших ВенГМА и монотерапию азацитидином, были сопоставимы по основным параметрам, за исключением исходной тромбоцитопении $<50 \times 10^9/\text{л}$, которая чаще выявлялась у пациентов группы ВенГМА (47 % против 20 %). Медиана времени до следующей терапии в группе ВенГМА составила 10,16 мес, в группе азацитидина – 6,7 мес (отношение рисков 2,02; 95 % доверительный интервал 1,15–3,5; $p = 0,013$). Медиана общей выживаемости в группе ВенГМА составила 15,6 мес, в группе азацитидина – 8,5 мес (отношение рисков 2,49; 95 % доверительный интервал 1,36–4,5; $p = 0,0044$). В многовариантном анализе факторов, ассоциированных с худшей общей выживаемостью (возраст >65 лет, ОМЛ из миелодиспластического синдрома, вариант терапии), достоверное значение сохранялось только для ОМЛ из предшествующего миелодиспластического синдрома.

Заключение. Результаты ретроспективного исследования показывают превосходство комбинации венетоклакса и азацитидина в терапии рецидивов ОМЛ в отношении как качества ремиссий, так и их длительности. Пациенты с рецидивами и первично-рефрактерным течением ОМЛ представляют собой выборку, обогащенную случаями неблагоприятного цитогенетического риска, а также часто представлена пациентами с отягощенным соматическим статусом. На сегодняшний день использование режима ВенГМА позволяет найти оптимальный баланс между интенсивностью и токсичностью терапии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, рефрактерный, рецидив, венетоклак, гипометилирующие препараты

Для цитирования: Гранаткин М.А., Никитин Е.А., Кислова М.И. и др. Комбинация гипометилирующих препаратов с ингибитором BCL-2 в лечении рецидива острого миелоидного лейкоза: опыт ГКБ им. С.П. Боткина. Онкогематология 2023;18(1):12–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-12-19

Combination of hypomethylating agents and inhibitor of BCL-2 in treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia: S.P. Botkin hospital experience

M.A. Granatkin^{1,2}, E.A. Nikitin^{1,2}, M.I. Kislova¹, E.S. Mikhailov¹, V.A. Doronin¹, S.V. Minenko¹, M.M. Okuneva^{1,2}, A.V. Antonova¹, N.V. Degtyareva¹, M.E. Pochtar^{1,2}, S.A. Lugovskaya^{1,2}, Yu.N. Kobzev¹, V.V. Ptushkin^{1,2}, E.V. Rimashevskaya²

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

Contacts: Maksim Aleksandrovich Granatkin 79805020812@yandex.ru

Background. Treatment results in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia (AML) remain unsatisfactory. Treatment options for these patients are limited.

Aim. To retrospectively analyze the efficacy and safety of combined therapy with hypomethylating agents and venetoclax (VenHMA) in patients with relapsed AML and also to compare the results with the cohort of patients who received azacitidine as a monotherapy.

Materials and methods. The study included patients with relapsed AML, over 50 years old, who received VenHMA therapy from 01.09.2019 to 01.06.2022 and azacitidine monotherapy from 01.03.2016 to 01.06.2022. In total we identified 38 patients who received VenHMA and 30 patients who received azacitidine alone.

Results. The median age of patients in the VenHMA cohort was 66 years (range 51–84). The median number of previous therapy lines was 1.5 (range 1–3), and 12 (32 %) patients had AML evolving from prior myelodysplasia. The median follow-up was 6.2 months, with 20 patients monitored for more than 6 months. Complete response was obtained in 13 (34 %) patients, complete remission with incomplete recovery in 8 (21 %), leukemia-free state in 2 (5 %) patients. Thus, overall response was achieved in 23 (60 %) patients. The median time to achieve overall response was 2.6 months. At the time of the final analysis, 16 patients were still receiving treatment. The median of relapse-free survival in patients with response was not achieved; the median of overall survival was 15.6 months.

The groups of patients receiving VenHMA or azacitidine alone were comparable in terms of the main characteristics, with the exception of initial thrombocytopenia $<50 \times 10^9/L$, which was more frequently encountered in VenHMA cohort (47 % versus 20 %). The median time to the next therapy in the VenHMA group was 10.16 months, in the azacitidine group 6.7 months (hazard ratio (*log-rank*) 2.02; 95 % confidence interval 1.15–3.5; $p = 0.013$). The median overall survival in the VenHMA group was 15.6 months, in the azacitidine group 8.5 months (hazard ratio 2.49; 95 % confidence interval 1.36–4.5; $p = 0.0044$). In a multivariate analysis of factors, associated with adverse outcome (age >65 years, secondary AML, azacitidine monotherapy) only secondary AML was a significant factor for overall survival.

Conclusion. The results of our retrospective study show the superiority of the combination regimen of venetoclax and azacitidine in the treatment of AML relapses, both in terms of the quality of remissions and their duration. Patients with relapse and primary refractory AML represent cases of poor cytogenetic prognosis, and have an aggravated somatic status. To date, the use of the VenGMA regimen allows finding the optimal balance between the intensity and toxicity of therapy.

Keywords: acute myeloid leukemia, refractory, relapse, venetoclax, hypomethylating agents

For citation: Granatkin M.A., Nikitin E.A., Kislova M.I. et al. Combination of hypomethylating agents and inhibitor of BCL-2 in treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia: S.P. Botkin hospital experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):12–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-12-19

Введение

Результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Варианты терапии таких больных ограничены. Несмотря на успехи последних лет, достичь увеличения долгосрочной выживаемости до сих пор не удалось. Только 30 % больных переживают 5-летний рубеж [1]. Лечение пожилых пациентов осложняется наличием факторов неблагоприятного прогноза, коморбидностью, а также соматическим статусом [2, 3]. Более половины больных с рецидивами или первично-рефрактерным ОМЛ умирают в течение первых 12 мес после установления диагноза [4].

Венетоклакс — пероральный селективный ингибитор BCL-2, ключевого белка, модулирующего ми-

тохондриальный путь апоптоза. Члены семейства BCL-2, включая BCL-2, BCL-XL и MCL-1, содействуют жизнеспособности опухолевых клеток за счет секвестрации проапоптозных белков. Экспрессия BCL-2 при ОМЛ ассоциируется с неблагоприятным исходом и, наряду с другими механизмами, может определять химиорезистентность [5].

Назначаемый в монорежиме у пациентов с рецидивами венетоклакс обладает сравнительно низкой эффективностью. Так, в первом исследовании этого препарата у сильно предлеченных пациентов с ОМЛ частота объективных ответов составила 19 % [6]. Комбинация венетоклакса с гипометилирующими агентами (ГМА) обладает синергизмом за счет дополняющих механизмов действия [7–10]. Так, один из ключевых механизмов рефрактерности к венетоклаксу — гиперэкспрессия

белка MCL-1, который берет на себя функцию BCL-2, секвестрируя проапоптозные BH3-белки. Азациитин снижает экспрессию MCL-1 и таким образом возвращает чувствительность лейкозных клеток к вентоклаксу [11]. В свою очередь, вентоклак повышает чувствительность к азациитину, как было показано в доклинических исследованиях [9]. Последующие клинические испытания подтвердили клиническую эффективность этой комбинации.

Вентоклак в сочетании с ГМА (ВенГМА) был одобрен для лечения пациентов с впервые выявленным ОМЛ старше 75 лет, а также для других возрастных групп при наличии противопоказаний к интенсивной химиотерапии. Эта регистрация основана на результатах клинических исследований, показавших высокую эффективность данной схемы. Так, у 73 % пациентов была достигнута композитная полная ремиссия (кПР) — совокупность полной ремиссии и полной ремиссии с неполным гематологическим восстановлением [7, 12].

Вместе с тем эффективность комбинации ВенГМА у больных с рецидивами ОМЛ изучена недостаточно. В ретроспективном исследовании общий ответ у больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ составил 21 %, медиана общей выживаемости (ОВ) — всего 3 мес [13]. В другом исследовании с участием 21 пациента общий ответ составил 28,6 % и 3-месячная ОВ — 72 % [14]. В 3-м исследовании ответа на терапию достигли 64 % больных, полная ремиссия получена у 21 %, полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением — у 12 %, 53 % больных пережили 12-месячный рубеж. У пациентов со вторичным ОМЛ при медиане наблюдения 6,5 мес ответа на терапию не отмечено [15]. В 4-м исследовании с участием 14 пациентов общий ответ составил 35,7 %, медиана ОВ — 4,7 мес и 12-месячная ОВ — 23,6 % [16]. J. P. Bewersdorf и соавт. провели метаанализ опубликованных исследований ВенГМА в лечении рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ, в который вошли 3 из вышеупомянутых исследований и 4 дополнительных исследования. Комбинация ВенГМА позволила добиться общего ответа в 38,7 % случаев с достижением полной ремиссии у 19 % пациентов. Медиана ОВ варьировала в диапазоне от 3,0 до 6,6 мес [17].

Цель исследования — обобщить опыт ГКБ им. С.П. Боткина в лечении пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ старше 50 лет с помощью комбинации ВенГМА, а также провести сравнение с исторической когортой больных, получавших ГМА в монорежиме.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включали пациентов старше 50 лет с рецидивами ОМЛ, которые получали терапию ВенГМА в период с 01.09.2019 по 01.06.2022. Группу сравнения составили пациенты с рецидивами ОМЛ, получавшие азациитин в монорежиме с 01.03.2016 по 01.06.2022. Оценку ответа

и распределение пациентов на прогностические группы осуществляли в соответствии с критериями ELN (European LeukemiaNet) 2017 г. [18].

Схема лечения состояла из 28-дневного приема вентоклакса в сочетании с азациитином 75 мг/м² внутривенно или подкожно ежедневно в 1–7-й дни [19]. Вентоклак назначали перорально в 1–28-й дни всем пациентам в цикле 1 с эскалацией дозы (100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день и 400 мг начиная с 3-го дня). Не было пациентов, одновременно получавших другие антилейкемические препараты, такие как ингибиторы FLT3, IDH1 или IDH2. Последующие циклы, особенно с момента достижения ремиссии, предполагали модификацию дозы вентоклакса при наличии гематологической токсичности. Первичная профилактика грибковых инфекций с использованием ингибиторов CYP3A не предусматривалась, в связи с чем коррекция дозы вентоклакса исходно не проводилась. Гематологическую токсичность оценивали по критериям CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5.0.

Статистическую обработку проводили с использованием программы GraphPad Prism версии 8.0.0 для Windows (GraphPad Software, США; www.graphpad.com). Кривые выживаемости строили по методу Каплана–Майера, различия между кривыми в исследуемых группах рассчитывали с помощью *log-rank*-теста. Различия считали значимыми при *p* < 0,05. Выборку характеризовали методами описательной статистики.

Результаты

По данным реестра ГКБ им. С.П. Боткина, за период с 01.03.2021 по 01.03.2022 зарегистрировано 1182 случая госпитализации больных ОМЛ. Из них 541 (45 %) пациент был возрасте 18–59 лет, 641 (55 %) — в возрасте 60–88 лет. Всего за данный год пролечено 196 пациентов с диагнозом ОМЛ.

Условиям включения в исследование удовлетворяли 38 пациентов. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста пациентов составила 66 (51–84) лет, 36 % больных были старше 70 лет. У 12 пациентов ОМЛ был ассоциирован с предшествующим миелодиспластическим синдромом (МДС). Цитогенетические данные были доступны для 27 пациентов. Из наиболее частых и значимых сопутствующих заболеваний отмечались ишемическая болезнь сердца (учитываемая при наличии перенесенного инфаркта миокарда/стентирования, нарушений ритма, недостаточности кровообращения), сахарный диабет, гипертоническая болезнь (требующая медикаментозной коррекции), а также опухоли других локализаций.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 6,2 (0,2–30) мес, при этом 20 пациентов наблюдались более 6 мес. На момент итогового анализа лечения все еще получали 16 больных. Медиана ОВ составила 15,6 мес (рис. 1). Медиана безрецидивной выживаемости для пациентов с общим ответом

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Characteristics of patients

Характеристика Characteristic	ВенГМА (n = 38) VenHMA (n = 38)	ГМА (n = 30) HMA (n = 30)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	66 (51–84)	66 (52–79)	0,75
Возраст, n (%): Age, n (%):			
50–59 лет 50–59 years	6 (16)	5 (17)	0,81
60–69 лет 60–69 years	18 (47)	14 (47)	0,95
70–79 лет 70–79 years	11 (29)	11 (37)	0,49
>80 лет >80 years	3 (8)	0	0,32
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	19 (50)	12 (40)	0,41
Тип острого миелоидного лейкоза, n (%): Type of acute myeloid leukemia, n (%):			
первичный primary	26 (68)	23 (77)	0,45
с предшествующим миелодиспластическим синдромом with previous myelodysplastic syndrome	12 (32)	7 (23)	0,45
Число бластных клеток в костном мозге, n (%): Number of blast cells in bone marrow, n (%):			
<30 %	16 (42)	14 (47)	0,71
30–50 %	7 (18)	10 (33)	0,16
≥50 %	15 (40)	6 (20)	0,14
Исходная цитопения, n (%): Initial cytopenia, n (%):			
анемия (уровень гемоглобина <80 г/л) anemia (hemoglobin level <80 g/L)	9 (24)	9 (16)	0,56
нейтропения (количество нейтрофилов <1,0 × 10 ⁹ /л) neutropenia (neutrophils count <1.0 × 10 ⁹ /L)	16 (42)	12 (40)	0,86
тромбоцитопения (количество тромбоцитов <50 × 10 ⁹ /л) thrombocytopenia (platelet count <50 × 10 ⁹ /L)	18 (47)	6 (20)	0,02
Трансфузионная зависимость до начала терапии, n (%): Need for transfusions before starting therapy, n (%):			
эритроциты erythrocytes	3 (8)	3 (10)	0,89
тромбоциты platelets	4 (11)	1 (3)	0,51
Цитогенетический риск, n/N (%): Cytogenetic risk, n/N (%):			
промежуточный intermediate	28/32 (88)	10/23 (43)	0,0014
неблагоприятный unfavorable	1/32 (3) (комплексный кариотип – 1) (complex karyotype – 1)	3/23 (13) (комплексный кариотип – 2; -5 или del (5q) – 1) (complex karyotype – 2; -5 or del (5q) – 1)	0,38
нет данных no data	6/38 (16)	10/30 (33)	—
Число линий терапии до включения в протокол, n (%): Number of therapy lines before inclusion in the protocol, n (%):			
1	19 (50)	13 (43)	0,58
2	8 (21)	5 (15)	0,65
≥3	11 (29)	12 (40)	0,34
Значимые сопутствующие заболевания, n (%): Significant comorbidities, n (%):			
сахарный диабет 2-го типа type 2 diabetes	4 (11)	3 (10)	0,92
бронхиальная астма bronchial asthma	2 (5)	0	0,58
ишемическая болезнь сердца coronary artery disease	13 (34)	8 (27)	0,5
вторые опухоли second tumors	5 (13)	2 (7)	0,64
острое нарушение мозгового кровообращения acute cerebrovascular accident	1 (3)	1 (3)	0,58

Примечание. ГМА — гипометилирующий агент; ВенГМА — комбинация венетоклакса и ГМА.

Note. HMA — hypomethylating agent; VenHMA — a combination of venetoclax and HMA.

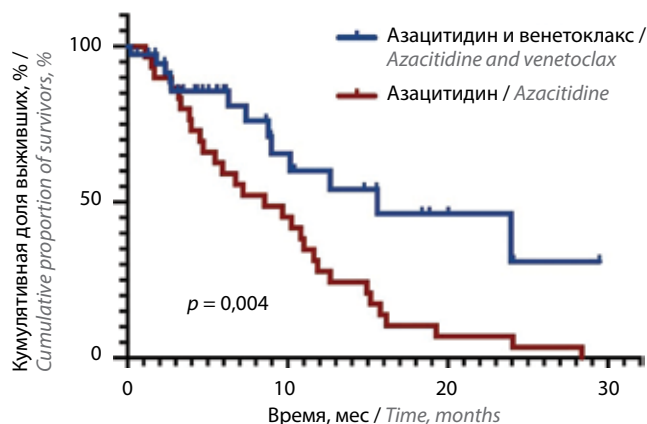


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов, получающих монотерапию азацитидином и комбинированную терапию азацитидином и венетоклаксом

Fig. 1. Overall survival for patients on azacitidine monotherapy and patients on combination therapy with azacitidine and venetoclax

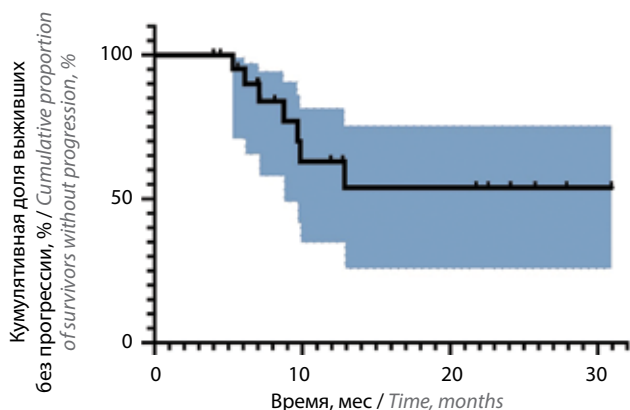


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость с доверительным интервалом у пациентов, достигших общего ответа

Fig. 2. Progression-free survival with confident interval for patients who achieved an overall response

не достигнута (рис. 2). Смерть зарегистрирована в 19 случаях: по причине прогрессии ОМЛ — у 5 больных, инфекционных осложнений, не связанных с COVID-19, — у 3, COVID-19 — у 5, другого онкологического заболевания — у 1; причина смерти не установлена у 5 больных.

За период наблюдения полная ремиссия зарегистрирована у 13 (34 %), полная ремиссия с неполным восстановлением — у 8 (21 %), морфологическая ремиссия — у 2 (5 %) пациентов. Таким образом, общий ответ на лечение был получен у 23 (60 %) пациентов. В течение первых 3 курсов химиотерапии достигли ответа 14 больных. У 7 пациентов возник рецидив заболевания в среднем через 5 (1,1–8,9) мес от момента достижения ответа, 16 пациентов на момент проводимого анализа все еще получали лечение. Медиана времени до достижения общего ответа составила 2,6 мес.

Среди 15 пациентов, у которых ответ не был достигнут, 6 получили только 1 курс ВенГМА (1 пациент на момент проведения анализа находился в процессе

1-го курса терапии, 5 пациентов умерли от разных причин), 4 пациента — 2 курса (2 случая смерти от прогрессии ОМЛ, 2 — от COVID-19), 1 пациент — 3 курса (смерть от инфекционных осложнений), 4 пациента — 4 курса и более (3 умерли от инфекционных осложнений, 1 продолжает получать терапию). Медиана числа курсов терапии для пациентов, достигших ремиссии, составила 7 (2–29).

Наиболее часто встречаемыми осложнениями при терапии были нейтропения >III степени (6 (43 %) больных), анемия >II степени (3 (21 %) больных), токсический гепатит (1 (7 %) больной). У 3 (21 %) пациентов не зафиксировано осложнений.

Сравнение монотерапии азацитидином и венетоклаксом. Добавление венетоклакса, обладающего значимой активностью в отношении ОМЛ к азацитидину, привело к увеличению безрецидивной выживаемости и ОВ у первичных больных ОМЛ [7, 10, 20, 21]. Данных об эффективности этой терапии у больных с рецидивами ОМЛ немного.

Мы сравнили 2 когорты пациентов с рецидивами, получавшими ВенГМА и азацитидин в монорежиме, в разные временные периоды. Группы больных были сопоставимы по основным параметрам (см. табл. 1). Исключение составили исходный уровень тромбоцитов <50 тыс./мкл (достоверно чаще выявлялся у пациентов группы ВенГМА), а также доля больных, отнесенных к группе промежуточного цитогенетического риска (достоверно выше в группе ВенГМА). Доля больных, отнесенных к группе высокого риска, возраст и доля больных ОМЛ из МДС были сопоставимы в обеих группах.

Мы сравнили время до следующей терапии и ОВ. Медиана времени до следующей терапии в группе ВенГМА составила 10,16 мес, в группе азацитидина — 6,7 мес (отношение рисков наступления события 2,02; 95 % доверительный интервал 1,15–3,5; $p = 0,013$) (рис. 3). Случаи

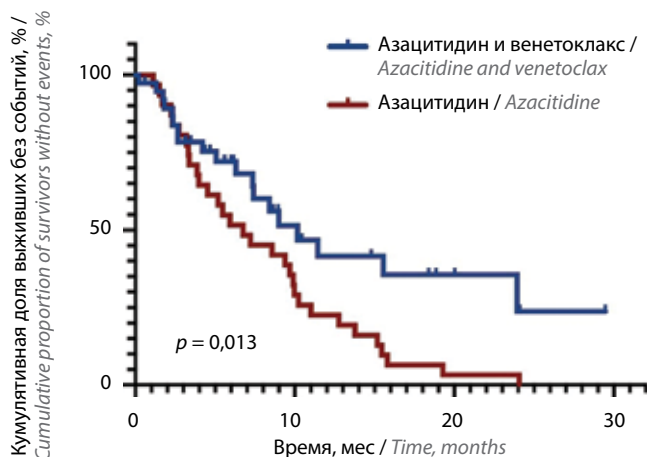


Рис. 3. Время до следующей терапии для пациентов, получающих монотерапию азацитидином и комбинированную терапию азацитидином и венетоклаксом

Fig. 3. Time to next treatment for patients on azacitidine monotherapy and patients on combination therapy with azacitidine and venetoclax

смерти от COVID-19 в обеих группах цензурировали. Медиана ОВ в группе ВенГМА составила 15,6 мес, в группе азацитидина — 8,5 мес (отношение рисков наступления события 2,49; 95 % доверительный интервал 1,36–4,5; $p = 0,0044$) (см. рис. 1).

В общей группе пациентов (ГМА и ВенГМА) ОВ достоверно различалась у пациентов старше 65 лет, а также у пациентов с ОМЛ из предшествующего МДС. В многовариантном анализе в отношении ОВ значение сохранялось только для ОМЛ из предшествующего МДС (табл. 2).

Таблица 2. Многовариантный анализ факторов, достоверно ассоциированных с общей выживаемостью

Table 2. Multivariate analysis of factors significantly associated with overall survival

Фактор, ассоциированный с общей выживаемостью Factor associated with overall survival	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Возраст >65 лет Age >65 years	0,989052	0,487355–2,007212	0,975681
Острый миелоидный лейкоз из миелодиспластического синдрома Acute myeloid leukemia with previous myelodysplastic syndrome	2,001442	1,024601–3,909591	0,042253
Гипометилирующий агент в монотерапии Hypomethylating agent monotherapy	1,375857	0,739834–2,558655	0,313455

Обсуждение

Таргетная терапия оказала существенное влияние на результаты лечения больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. В исследовании VIALE-A была достигнута ОВ 14,7 мес в группе больных, получающих комбинированную терапию венетоклаксом и азацитидином, по сравнению с 9,6 мес в группе азацитидина + плацебо. Благодаря этим данным комбинация азацитидина и венетоклакса стала новым стандартом лечения пожилых и коморбидных пациентов, у которых интенсивная химиотерапия невозможна. У пациентов с рецидивами ОМЛ эффективность комбинированной терапии также значительно превосходит таковую монотерапии азацитидином. Однако результаты лечения пациентов с рецидивами ожидаемо хуже, а частота общего ответа и медиана ОВ характеризуются значительно большим разбросом в разных исследованиях. По данным метаанализа, первых опубликованных работ по теме, комбинация ВенГМА позволяет добиться общего ответа в 38,7 % случаев, полных ремиссий — у 19 % пациентов. Медиана ОВ колеблется в пределах от 3,0 до 6,6 мес [17].

В данной работе мы проанализировали результаты применения азацитидина и комбинации ВенГМА у пациентов с рецидивами и выявили значимое превосходство комбинации над монотерапией ГМА в отношении как частоты ответа, так и длительности ремиссий и ОВ. Следует отметить, что наши данные превосходят опубликованные ранее результаты у пациентов с рецидивами. Частота полных ремиссий в нашем исследовании также оказалась выше (34 % против 19 % в соответствии с пулированными данными) [13–17]. Причины этого расхождения могут быть обусловлены несколькими факторами. В 7 работах, вошедших в метаанализ, от 50 до 100 % больных до назначения венетоклакса получали ГМА, от 24 до 100 % больных имели вторичный ОМЛ.

С внедрением комбинированной терапии ВенГМА место монотерапии ГМА (азацитидином и децитабином) не ясно. Полная ремиссия при ОМЛ важна в том числе в связи с возможностью проведения более интенсивной консолидирующей терапии и трансплантации. В случае рассматриваемых нами режимов речь идет о долгосрочном контроле над опухолью тем же вариантом терапии без возможности интенсификации и улучшения качества ответа. Более того, у многих пациентов после достижения ремиссии проводится вынужденная деэскалация (например, сокращение дней приема венетоклакса) в связи с неудовлетворительной переносимостью. Долгосрочный контроль без качественной ремиссии — новая реальность, хотя изначально преимущество комбинированной терапии могло быть не очевидно. Медиана времени до следующей терапии у пациентов группы азацитидина в монотерапии в нашей выборке составила 6,7 мес, и более 20 % больных продолжали получать терапию к году наблюдения. В связи с малочисленностью выборки нам не удалось выявить факторы, которые влияют на продолжительность ремиссии. Возможно, что монотерапия ГМА сохраняет свое значение для ограниченного контингента больных с рецидивом ОМЛ, принимающих ингибиторы СYP3A4 или имеющих непереносимость венетоклакса, но в целом, с учетом значительного превосходства комбинации ГМА в монотерапии, использоваться не должны.

Ретроспективный характер нашего исследования и малочисленность выборки не позволяют провести детальный анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом. Из наиболее значимых традиционных неблагоприятных факторов следует отметить ОМЛ, развившийся из предшествующего МДС. В многовариантном анализе только ОМЛ из МДС имел независимое прогностическое значение, превосходящее выбор терапии (режим ВенГМА против ГМА).

Большим преимуществом комбинации ВенГМА является ее низкая токсичность по сравнению с традиционной химиотерапией. При высокой частоте нейтропений частота фебрильной нейтропении невысока. Более того, достижение ремиссии в среднем после

2 курсов, ликвидация трансфузионной зависимости позволяют перевести пациента на амбулаторный режим. Тяжелый соматический статус пациентов с рецидивами ОМЛ определяется сопутствующими заболеваниями, возрастом и объемом ранее проведенного лечения. Благоприятный профиль токсичности и достаточно высокая эффективность делают комбинацию ВенГМА наиболее предпочтительной в данной группе больных. У молодых пациентов с рецидивом ОМЛ режим может быть использован в индукции ремиссии, у пожилых пациентов — для долгосрочного контроля над опухолью.

Заключение

Результаты ретроспективного исследования показывают превосходство комбинации венетоклакса и азациитидина в терапии рецидивов ОМЛ в отношении как качества ремиссий, так и их длительности. Пациенты с рецидивами и первично-рефрактерным течением ОМЛ представляют собой выборку, обогащенную случаями неблагоприятного цитогенетического риска, а также часто представлена пациентами с отягощенным соматическим статусом. На сегодняшний день использование режима ВенГМА позволяет найти оптимальный баланс между интенсивностью и токсичностью терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Institutes. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
2. Appelbaum F.R., Gundacker H., Head D.R. et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107(9):3481–5. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3724
3. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer* 2016;122(24):3821–30. DOI: 10.1002/cncr.30220
4. Walter R.B., Othus M., Burnett A.K. et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia* 2015;29(2):312–20. DOI: 10.1038/leu.2014.242
5. Del Poeta G., Venditti A., del Principe M.I. et al. Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2003;101(6):2125–31. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1714
6. Konopleva M., Pollyea D.A., Potluri J. et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(10):1106–17. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0313
7. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7–17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752
8. Pan R., Hogdal L.J., Benito J.M. et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2014;4(3):362–75. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0609
9. Bogenberger J.M., Kornblau S.M., Pierceall W.E. et al. BCL-2 family proteins as 5-Azacitidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies. *Leukemia* 2014;28(8):1657–65. DOI: 10.1038/leu.2014.44
10. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V. et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020;383(7):617–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971
11. Tsao T., Shi Y., Kornblau S. et al. Concomitant inhibition of DNA methyltransferase and BCL-2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in acute myelogenous leukemia cells. *Ann Hematol* 2012;91(12):1861–70. DOI: 10.1007/s00277-012-1537-8
12. DiNardo C.D., Pratz K.W., Letai A. et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):216–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30010-X
13. DiNardo C.D., Rausch C.R., Benton C. et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol* 2018;93(3):401–7. DOI: 10.1002/ajh.25000
14. Goldberg A., Horvart T.Z., Hsu M. et al. Venetoclax combined with either a hypomethylating agent or low-dose cytarabine shows activity in relapsed and refractory myeloid malignancies. *Blood*. Published online 2017.
15. Aldoss I., Yang D., Aribi A. et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2018;103(9):e404–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.188094
16. Gaut D., Burkenroad A., Duong T. et al. Venetoclax combination therapy in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a single institution experience. *Leuk Res* 2020;90:106314. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106314
17. Bewersdorf J.P., Giri S., Wang R. et al. Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2020;105(11):2659–63. DOI: 10.3324/haematol.2019.242826
18. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
19. Jonas B.A., Pollyea D.A. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33(12):2795–804. DOI: 10.1038/s41375-019-0612-8
20. Yamamoto K., Shinagawa A., DiNardo C.D. et al. Venetoclax plus azacitidine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52(1):29–38. DOI: 10.1093/jjco/hyab170
21. Гранаткин М.А., Никитин Е.А., Михайлов Е.С. и др. Комбинация азациитидина и венетоклакса в первой линии терапии у пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами: первый опыт. *Клиническая онкогематология* 2022;15(3):282–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288
- Granatkin M.A., Nikitin E.A., Mikhailov E.S. et al. Azacitidine/venetoclax combination as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemias: a first step. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2022;15(3):282–8. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288

Вклад авторов

М.А. Гранаткин, Е.А. Никитин, В.А. Доронин: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
М.И. Кислова: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
Е.С. Михайлов: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
С.В. Миненко: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;
М.М. Окунева, Н.В. Дегтярева, М.Е. Почтарь, С.А. Луговская, Ю.Н. Кобзев: предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи;
А.В. Антонова: предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных;
В.В. Птушкин: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
Е.В. Римашевская: подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

М.А. Granatkin, E.A. Nikitin, V.A. Doronin: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
М.И. Kislova: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
Е.С. Mikhailov: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
С.В. Minenko: provision of research materials, final article approval;
М.М. Okuneva, N.V. Degtyareva, M.E. Pochtart, S.A. Lugovskaya, Yu.N. Kobzev: provision of research materials, data collection and processing, final article approval;
А.В. Antonova: provision of research materials, data collection and processing;
В.В. Ptushkin: concept and design development, article writing, final article approval;
Е.В. Rimashevskaya: article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Гранаткин / M.A. Granatkin: <https://orcid.org/0000-0002-8538-9646>
Е.А. Никитин / E.A. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>
М.И. Кислова / M.I. Kislova: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>
Е.С. Михайлов / E.S. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0003-3450-3450>
В.А. Доронин / V.A. Doronin: <https://orcid.org/0000-0002-9038-1075>
М.М. Окунева / M.M. Okuneva: <https://orcid.org/0000-0001-7053-3257>
А.В. Антонова / A.V. Antonova: <https://orcid.org/0000-0003-4264-1976>
М.Е. Почтарь / M.E. Pochtart: <https://orcid.org/0000-0002-4733-7925>
С.А. Луговская / S.A. Lugovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6405-3422>
Ю.Н. Кобзев / Yu.N. Kobzev: <https://orcid.org/0000-0001-7542-9272>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 19.10.2022. **Принята к публикации:** 16.12.2022.

Article submitted: 19.10.2022. **Accepted for publication:** 16.12.2022.