

АЮБОВА

Белла Ибадуллаевна

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ
ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ВЗРОСЛЫХ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Бондаренко Сергей Николаевич - доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В.Афанасьева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шуваев Василий Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский Институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач Республики
Северная Осетия - Алания



Марченко Валерий Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – гетерогенная группа опухолевых заболеваний кроветворной ткани, общим признаком которых является мутация в клетке-предшественнице гемопоэза [Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., 2007]. Конечным результатом таких генетических изменений является бесконтрольная пролиферация ранних миелоидных клеток без возможности их дифференцировки [Паровичникова Е.Н. и др., 2014; Döhner, H. et al., 2015; Hwang, S.M., 2020].

В общей сложности частота ремиссий после стандартного индукционного курса химиотерапии (ХТ) у пациентов с впервые выявленным ОМЛ моложе 50 лет варьирует в пределах 60-70% [Döhner H. et al., 2022]. Причем до 60% пациентов в первый год болезни сталкиваются с первичным рефрактерным течением ОМЛ или возвратом болезни после достижения ремиссии [Mühleck, R. et al., 2021; Tenold, M.E. et al., 2021; Walter, R.B. et al., 2015]. У пациентов с первично-рефрактерным ОМЛ шансы на достижение ремиссии после назначения резервных схем ХТ менее 30% [Ferguson P. et al., 2017]. Общая выживаемость (ОВ) в группе пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (P/P) ОМЛ также показывает неудовлетворительные результаты – трехлетняя ОВ не превышает 10% [Bose P. et al., 2017]. При этом реализация аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в ремиссии заболевания является независимым предиктором улучшающим отдаленный прогноз для пациентов с P/P ОМЛ [Афанасьев Б.В. и др., 2006; Lichtman, M.A. et al., 2013; Wang, Z.Y. et al., 2022; Snowden J.A. et al., 2022]. Таким образом, основой успешного лечения пациентов с P/P ОМЛ является достижение ремиссии с последующим выполнением алло-ТГСК.

Принцип использования высоких доз цитарабина в комбинации с пуриновыми аналогами и антрациклинами (АЦ) у пациентов с P/P ОМЛ демонстрирует повышение частоты достижения ремиссии до 65% [Budaeva I.G. et al., 2019; Tenold M.E. et al., 2021; Westhus J. et al., 2019; Westhus J. et al., 2020]. Однако использование АЦ нередко лимитировано по причине возраста и сопутствующей кардиальной патологии, а также максимально допустимыми кумулятивными дозами [Hassan, I.B. et al., 2018; Papadantonakis, N. et al., 2020; Westhus, J. et al., 2020]. Вследствие этого поиск новых терапевтических опций, в качестве подготовки пациентов с P/P ОМЛ к алло-ТГСК, остается актуальным.

Результаты комбинации гемтузумаба озогамицина (ГО) с высокодозными протоколами ХТ (ВДХТ) у пациентов с P/P ОМЛ представлены в ограниченном количестве исследований [Bergua J.M. et al., 2016; Debureau P.E. et al., 2020; Genthon A. et al., 2020]. Использование ГО для P/P ОМЛ рекомендовано как клиническая опция Национальной онкологической сетью США (NCCN), но без конкретного указания режима введения (в монорежиме или в комбинации с ХТ) [Mohty R. et al., 2023].

Добавление ингибитора fms-подобной тирозинкиназы мидостаурина к индукционной ХТ значительно улучшило прогноз для пациентов с мутациями в гене *FLT3*. Однако, несмотря на непродолжительный опыт использования мидостаурина в индукции, накопленные данные демонстрируют до 8-11% рецидивов [Medeiros V.C. et al., 2019]. Невзирая на драматичный прогноз пациентов с P/P ОМЛ с *FLT3* мутациями, результаты исследования ADMIRAL продемонстрировали эффективность ингибиторов *FLT3* второго поколения (гилтеритиниб) [Kang C. et al., 2020; Perl A.E. et al., 2019]. При этом анализ был ориентирован, в первую очередь, на оценку длительного применения гилтеритиниба в группе P/P ОМЛ в сравнении с различными по интенсивности режимами ХТ [Perl A.E. et al., 2023].

Таким образом, критерии выбора оптимальной терапевтической тактики определяются имеющимися молекулярно-генетическими аномалиями и возможностью выполнения алло-ТГСК. Персонализация современных терапевтических опций с целью достижения ремиссии у пациентов с P/P ОМЛ перед алло-ТГСК является важным аспектом успешной программной терапии ОМЛ.

Степень разработанности темы исследования

На данный момент выполнение алло-ТГСК является независимым предиктором улучшающим отдаленный прогноз для пациентов с Р/Р ОМЛ [2, 16, 25, 42]. Фактором, повышающим эффективность алло-ТГСК, является выполнение трансплантации вне прогрессии ОМЛ [Gilleese, M.H. et al., 2020; Wang, Z.Y. et al., 2022].

Несмотря на тот факт, что применение ВДХТ позволило значимо увеличить частоту ремиссии у пациентов с Р/Р ОМЛ, в частности, протокол «FLAG-Ida», использование интенсивных режимов ХТ часто ограничено коморбидностью пациентов с Р/Р ОМЛ, а добавление антрациклинов может быть противопоказано из-за достижения допустимых кумулятивных доз. Поэтому поиск новых протоколов терапии, в первую очередь, с использованием таргетных агентов, представляет собой чрезвычайную актуальность.

Использование таргетной терапии дает шанс на расширение терапевтических возможностей для пациентов с Р/Р ОМЛ. Однако в настоящее время сохраняется ограниченное количество исследований на репрезентативной когорте использования ГО в комбинации Р/Р ОМЛ как этапа перед алло-ТГСК. Наиболее крупное исследование, с анализом 57 пациентов с Р/Р ОМЛ, представлено P. Debureaux et al., однако, в исследовании не было единообразия в протоколах ХТ, использованных в комбинации с ГО [Debureaux P.E. et al., 2020]. Использование фракционированного введения ГО в комбинации с протоколом ВДХТ «FLAG» для пациентов с Р/Р ОМЛ не представлено ни в одном исследовании.

Результаты эффективности и профиля токсичности гилтеритиниба для пациентов с Р/Р ОМЛ с мутацией FLT3 в полной мере были описаны в рандомизированном исследовании ADMIRAL [Perl A.E. et al., 2022]. При этом анализ был ориентирован в первую очередь на оценку длительного применения гилтеритиниба в группе Р/Р ОМЛ в сравнении с различными по интенсивности протоколами ХТ без принципиальной связи с алло-ТГСК [Perl, A.E. et al, 2023].

Таким образом, необходим поиск новых протоколов терапии с использованием таргетных препаратов, с детальным анализом факторов благоприятного исхода и профиля токсичности, для возможности повышения эффективности терапии пациентов с Р/Р ОМЛ перед алло-ТГСК.

Эти положения определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность и профиль токсичности различных схем таргетной терапии у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза старше 18 лет.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность высокодозной химиотерапии по схеме «FLAG» с антрациклинами и «FLAG» с гемтузумабом озогамидином у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза.
2. Оценить результаты таргетной терапии ингибитором FLT3 второго поколения гилтеритинибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3*.
3. Сравнить токсичность высокодозной химиотерапии по схеме «FLAG» с антрациклинами и «FLAG» с гемтузумабом озогамидином у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза.
4. Оценить токсичность таргетной терапии ингибитором FLT3 второго поколения гилтеритинибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3*.
5. Сравнить токсичность высокодозной химиотерапии по схеме «FLAG» с АЦ и таргетной терапии ингибитором FLT3 второго поколения гилтеритинибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза.
6. Определить предикторы эффективности таргетной терапии у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза.

Научная новизна исследования

В рамках данного исследования впервые на репрезентативной когорте доказана высокая эффективность различных вариантов таргетной терапии (протокол «FLAG» в комбинации с моноклональным антителом анти-CD33, таргетная монотерапия ингибитором FLT3 второго поколения гилтеритинибом) у пациентов с Р/Р ОМЛ старше 18 лет.

Впервые получены данные об эффективности, детальном профиле токсичности при фракционированном введении ГО в комбинации с ВДХТ в режиме «FLAG» для пациентов с Р/Р ОМЛ. Выявлены факторы, повышающие частоту ответа при проведении терапии ГО, а также факторы, положительно влияющие на ОВ и безрецидивную выживаемость (БРВ).

Результат сравнительного анализа высокодозных протоколов «FLAG» с АЦ и «GO-FLAG» продемонстрировал преимущество в достижении ответа при добавлении ГО для пациентов Р/Р ОМЛ, в частности для пациентов с экстрамедуллярными очагами поражения, при сопоставимом профиле токсичности.

Получены данные о высокой частоте ответа у пациентов с Р/Р ОМЛ и мутацией в гене *FLT3* при проведении терапии гилтеритинибом с медианой времени констатации ответа, сопоставимой при ВДХТ. Впервые были получены данные сравнительного анализа осложнений с протоколом «FLAG» с АЦ, и было продемонстрировано преимущество таргетной терапии гилтеритинибом в снижении частоты гематологической токсичности.

В результате проведенного исследования было продемонстрировано независимое положительное влияние алло-ТГСК на бессобытийную выживаемость (БСВ) пациентов с Р/Р ОМЛ после применения таргетных терапевтических опций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано повышение частоты ответа у пациентов с генетическими изменениями из благоприятной и промежуточной групп риска при использовании ГО в комбинации с «FLAG». Продemonстрировано достижение высокой частоты ответа при Р/Р ОМЛ с FLT3 мутациями после таргетной терапии гилтеритинибом независимо от других клинических и биологических предикторов.

Установлено негативное влияние неблагоприятных генетических аномалий на БСВ при терапии ГО. Поздний рецидив определен как фактор положительного исхода. Выявлено положительное влияние алло-ТГСК на БСВ для пациентов с Р/Р ОМЛ после применения различных вариантов таргетной терапии.

Представлены данные об осложнениях и вероятности их развития у пациентов с Р/Р ОМЛ при использовании различных таргетных агентов.

Полученные результаты могут быть использованы для персонализированного подхода терапии пациентов с Р/Р ОМЛ в реальной клинической практике для достижения наибольшей эффективности и минимизации осложнений.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основывается на комплексной оценке результатов таргетной терапии у пациентов с Р/Р ОМЛ на основе изучения эффективности и безопасности используемых протоколов терапии, а также поиска факторов, улучшающих отдаленный прогноз данной когорты пациентов. В работе использованы клинические, статистические и специальные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота общего положительного ответа у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим острым миелоидным лейкозом после добавления гемтузумаба озогамицина к протоколу «FLAG» выше, чем после добавления антрациклинов.
2. Таргетная монотерапия гилтеритинибом рефрактерного/рецидивирующего острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3* обеспечивает достижение высокой частоты общего положительного ответа.
3. Профиль осложнений после фракционированного введения гемтузумаба озогамицина в комбинации с протоколом «FLAG» сопоставим с осложнениями после протокола «FLAG» с антрациклинами.

4. Терапия гилтеритинибом рефрактерного/рецидивирующего острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3* демонстрирует приемлемую частоту гематологической токсичности и инфекционных осложнений.
5. Частота гематологической токсичности при терапии гилтеритинибом ниже по сравнению с ВДХТ «FLAG» с антрациклинами.
6. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является независимым фактором, положительно влияющим, на отдаленный прогноз пациентов с рефрактерным/рецидивирующим ОМЛ после таргетной терапии. Генетические аномалии из благоприятной и промежуточной прогностических групп, поздний рецидив являются дополнительными независимыми предикторами положительного прогноза при проведении протокола «GO-FLAG» для Р/Р ОМЛ. Повышение уровня бластов в костном мозге негативно влияет на частоту достижения ответа после интенсивных протоколов терапии («FLAG» с АЦ и «GO-FLAG»).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования определяется объемом проведенного анализа 144 пациентов, с использованием достоверных объективных методов исследования, качеством проведенных лабораторных анализов, а также использованием современных методов статистической обработки данных.

Материалы, основные положения и результаты диссертации были представлены: на VII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия», в виде устного доклада (Санкт-Петербург, 2022); на XIII, XIV, XV и XVI Симпозиумах «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток», посвященных памяти Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2019, 2020, 2021, 2022); V и VI Конгрессах гематологов России (Москва, 2020 и 2022); 46-й ежегодной встрече Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (EBMT 2020); II Московской гематологической школе молодых ученых и врачей (Москва, 2023) в виде тезисов и постерных докладов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 6 и п. 8.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансфузиологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также в практическую работу онкогематологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», отделения онкогематологии и химиотерапии Санкт-петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №31».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus и рекомендованные Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 158 страницах машинописного текста и содержит 49 рисунков и 43 таблиц. Структура диссертации включает в себя введение, обзор литературы, подробную характеристику исследуемой группы и методов проведенных исследований, собственные результаты исследования, заключение, выводы, практические

рекомендации и библиографию. Список литературы содержит 6 отечественных и 96 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

Исследование выполнено на базе гематологического отделения клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». В период с 2015 по 2022 года в анализ было включено 144 пациента с подтвержденным Р/Р ОМЛ (таблица 1). Медиана возраста составила 38 лет (с 18 по 79 лет). На момент анализа медиана наблюдения за пациентами составила 26,0 (95% ДИ: 19,8-32,2) месяцев.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

Параметр	Показатель
Общее количество	144
Медиана возраста (интервал), лет	37,6 (18-79)
Женщины, общее число	72
Мужчины, общее число	72
Статус острого миелоидного лейкоза перед терапией, общее число (%)	
Первичная рефрактерность	52 (36,1)
Рецидив	92 (63,9)
Время развития рецидива, общее число (%)	
Ранний рецидив (до 6 месяцев от ремиссии)	46 (50)
Поздний рецидив (после 6 месяцев ремиссии)	46 (50)
Группы генетического риска ELN 2017, общее число (%)	
Благоприятная группа	20 (13,9)
Промежуточная группа	72 (50,0)
Неблагоприятная группа	52 (36,1)
Предшествовавшая терапия (группы), общее число (%)	
Только индукция (до 2 курсов химиотерапии)	41 (28,5)
Высокодозная химиотерапия или две линии терапии	85 (59,0)
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	18 (12,5)
Проведенная терапия, общее число (%)	
«FLAG» в комбинации с антрациклинами	40 (27,8)
«FLAG» в комбинации с гемтузумабом озогамицином	52 (36,1)
Гилтеритиниб	52 (36,1)

По данным морфологической оценки клеточного состава костного мозга (КМ), пациенты, у которых наблюдалась персистенция бластов более 5% после одного (или более) индукционных курсов, были отнесены в группу первично-рефрактерного ОМЛ. Критерием рецидива ОМЛ было обнаружение в аспирате костного мозга более 5% бластов и/или выявление экстрамедуллярного очага (ЭМ) для пациентов, ранее достигших ремиссии. Рецидив ОМЛ считался ранним, если был верифицирован в течение 6 месяцев от момента констатации ремиссии, а рецидив после 6 месяцев ремиссии – поздний.

Для определения линейной направленности бластов проводилось иммунофенотипирование (ИФТ) посредством многоцветной проточной цитометрии. При наличии CD33-позитивности, проводилась оценка уровня экспрессии CD33 на бластной популяции для пациентов, которым была проведена терапия ГО. Для оценки генетических изменений проводился цитогенетический анализ (стандартное кариотипирование). Методом

полимеразной цепной реакции в реальном времени оценивались следующие молекулярные мишени: CBFB::MYH11, PML::RAR α , RUNX1::RUNX1T1, BCR::ABL1 p210 and BCR::ABL1 p190, EVI1, FLT3-ITD, FLT3-TKD (D835), DMT3A, MLL-PTD, WT1, BAALC.

Диагностические мероприятия выявления ЭМ включали в себя люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора, магнитно-резонансную томографию головного мозга (или других областей в зависимости от клинических проявлений), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, молочных желез и тестикул, а также компьютерную томографию грудной клетки. При отсутствии противопоказаний и оптимальном анатомическом расположении выполнялась биопсия образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим подтверждением диагноза.

Пациенты в период нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ получали стандартную антипневмоцистную, антимикотическую и противогерпетическую терапию.

Профиль безопасности терапии оценивался в соответствии с критериями неблагоприятных событий, рекомендованные Национальным институтом рака NCI (National Cancer Institute Grading Scale) версия 5.0.

Оценка ответа на терапию была выполнена, опираясь на рекомендации ELN 2017. Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) выполнялась с использованием методов ИФТ и/или ПЦР. Понятие общий положительный ответ (ОПО) включал в себя достижение полной ремиссии (ПР с МОБ или без МОБ), ПР с неполным гематологическим восстановлением (ПРН/в), морфологически свободный от лейкоза статус (МСЛС).

После завершения курса терапии, при сохранном соматическом статусе, достижении ОПО, наличия потенциального донора, пациенты рассматривались как кандидаты на выполнение в последующем алло-ТГСК.

Терапевтические группы.

1. Протокол терапии «FLAG» с антрациклинами (АЦ).

В период с 2015 по 2017 года в данную группу было включено 40 пациентов с медианой возраста 34 (с 18 по 59) года. Медиана периода наблюдения составила 51,9 (95% ДИ: 36,1-67,7) месяца. С первично-рефрактерным течением ОМЛ был включен 21 (52,5%) пациент, с рецидивом – 19 (47,5%). При этом преимущественно наблюдались пациенты с первым рецидивом – 17 (89,5%). Развитие раннего рецидива констатировано у 10 (52,6%), с рецидивом после 6 месяцев ремиссии – у 9 (47,4%). Предшествовавшая МПН имела место у 6 (15%) исследуемых. Превалирующее большинство пациентов наблюдалось с изолированным вовлечением КМ – 37 (92,5%) пациентов. Медиана уровня бластов в КМ составила 47,5% (с 13 по 96).

Согласно критериям ELN 2017, стратификация на группы генетического риска была следующей: благоприятная – 10 (25%), промежуточная и неблагоприятная группы 13 (32,5%) и 17 (42,5%), соответственно.

После индукционной ХТ было включено 14 (35%) пациентов, предшествовавшая ВДХТ (исключая протокол «FLAG» с АЦ) или после двух линий ХТ наблюдалось 18 (45%) пациентов, с рецидивом после алло-ТГСК – 8 (20%).

В качестве терапии преимущественно была проведена ВДХТ по протоколу «FLAG-Ida» – 36 (90%), по протоколу «FLAG-Mito» - у 4 (10%). Согласно протоколу «FLAG-Ida» пациенты получили: флударабин $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ с последующим введением (через 4 часа) цитарабина $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ в дни 1-5, идарубицин в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ в дни 1-3, колониестимулирующий фактор $5 \text{ мкг}/\text{кг}$ за 1 день до начала химиотерапии и в дни 1-5 или до повышения АЧН более $0,5 \times 10^9/\text{л}$. В рамках протокола ХТ «FLAG-Mito» использовался митоксантрон в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$.

2. Протокол терапии «GO-FLAG».

С 2017 по 2022 года в исследование были включены 52 пациента с CD33-положительным Р/Р ОМЛ, которым была проведена комбинированная иммунохимиотерапия по протоколу «GO-FLAG». Медиана периода наблюдения составила 23,4 (95% ДИ: 11,7-35,0)

месяцев. Медиана возраста исследуемой группы пациентов была 34 (с 18 по 61) года. Статус ОМЛ перед началом терапии был следующим: первичная рефрактерность – 16 (30,8%), с рецидивом ОМЛ – 36 (69,2%). С первым рецидивом – 28 (53,8%), со вторым и последующим – 8 (15,4%). Констатация раннего рецидива наблюдалась у 26 (72,2%), позднего рецидива – 10 (27,8%). Особенностью данной когорты является наличие у 16 (30,8%) пациентов ЭМ очагов: преимущественно наблюдалось комбинированное поражение – у 13 пациентов, в трех случаях – изолированное экстрамедуллярное поражение (два пациента с поражением кожи, один пациент с поражением связочного аппарата правого коленного сустава). Изолированное поражение КМ наблюдалось у 36 (69,2%). Медиана уровня бластов в КМ составила 32% (с 0,2 по 96). Оценка уровня экспрессии CD33 на бластах продемонстрировала медиану в 92% (с 13,5 по 100).

Преимущественно пациенты были из группы неблагоприятного и промежуточного генетического риска – 23 (44,2%) и 19 (36,5%), соответственно. В группу благоприятного генетического риска вошло 10 (19,2%) пациентов.

Верификация ОМЛ у пациентов с предшествовавшим анамнезом МПН наблюдалось только в 3 (5,8%) случаях.

После стандартной индукционной ХТ в исследование были включены 14 (26,9%), после ВДХТ (исключая протокол «FLAG» с АЦ) или после двух линий терапии – 31 (59,6%), предшествовавшая алло-ТГСК – 7 (13,5%).

Показанием к выбору терапии «GO-FLAG» было наличие экспрессии гликопротеина CD33 на бластной популяции по данным ИФТ. В протоколе было использовано фракционированное введение ГО – 3 мг/м², но не более 5 мг на одно введение в дни 1, 4 и 7 в комбинации с флударабином 30 мг/м², цитарабином 2 000 мг/м² в дни 2-6, колониестимулирующим фактором 5 мкг/кг в дни 1-7.

3. Терапия гилтеритинибом.

В период с 2019 по 2022 года в анализ были включены 52 пациента с Р/Р ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*, которым была проведена таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназных сигнальных путей. В течение 28-дневного курса пациенты получали таблетированный препарат гилтеритиниб 40 мг по 120 мг/сут. В зависимости от достижения ответа, сроков и возможности выполнения алло-ТГСК количество курсов варьировало от 1 до 6. Преимущественно было проведено до 2 курсов терапии гилтеритинибом – 39 (75%). Пациенты, которые достигли ответ продолжали терапию до этапа алло-ТГСК. Группа пациентов, у которых наблюдалась редукция бластога КМ после первого курса, получали второй курс с последующей оценкой ответа. При отсутствии ответа, терапия гилтеритинибом прекращалась.

Медиана периода наблюдения составила 16,5 (95% ДИ: 6,9-26) месяцев. Особенностью данной когорты старший возраст пациентов – медиана возраста составила 54 (с 18 по 79) года.

Статус ОМЛ на момент включения в анализ был следующим: первичная рефрактерность – 15 (28,8%), рецидив – 37 (71,2%). Из группы с рецидивирующим течением ОМЛ преобладали пациенты с первым рецидивом – 30 (57,7%), со вторым и последующим рецидивами включено в анализ 7 (13,5%). Вторичный ОМЛ имели 10 (23%) пациентов: ассоциированные с предшествующим лечением – 3 случая, развитие ОМЛ из предшествующего миелодиспластического синдрома наблюдалось у 6 пациентов, из предшествующего хронического миеломоноцитарного лейкоза и эссенциальной тромбоцитемии – 2 и 1 пациент, соответственно.

Генетические аномалии, соответствующие промежуточной группе риска, согласно классификации ELN 2017, имели 40 (76,9%) пациентов. В неблагоприятную генетическую группу было отнесено 12 (23,1%) пациентов. Распределение мутационных изменений в гене *FLT3* было следующим: *FLT3-ITD* – 46 (88,5%), *FLT3-TKD* – 6 (11,5%). Аллельное отношение до терапии: медиана значений 0,6 (с 0,1 по 12,8).

ЭМ поражение было выявлено у одного пациента (1,9%) и представлено нейролейкозом, что потребовало предварительной санации ликвора. Во всех остальных случаях имело место изолированное поражение КМ с медианой уровня бластов 49,2% (6-97%).

После стандартной индукционной терапии в исследование были включены 13 (25%), после ВДХТ или двух линий терапии – 33 (63,5%), после алло-ТГСК – 6 (11,5%). Предшествовавшая терапия ингибиторами fms-подобных тирозинкиназ первой линии была у 16 (30,8%): мидостаурин получили 13 (25%), после терапии сорафенибом – 2 (3,8%), после квизартиниба – 1 (1,9%).

Статистическая обработка результатов исследования

Для анализа результатов исследования использовались методы непараметрической статистики согласно международным рекомендациям по обработке и представлению данных с учетом особенностей медико-биологических исследований. При описании групп пациентов и полученных данных использованы число наблюдений, пропорции, медианы, диапазоны значений и 95% доверительные интервалы (ДИ).

Эффективность терапии оценивалась частотой достижения общего ОПО, которое включало в себя достижение ПР, ПРн/в, МСЛС. Сравнение факта достижения ОПО по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности, для выявления предикторов, влияющих на достижение ОПО, выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимые предикторы однофакторного анализа на следующем этапе были включены в многофакторный анализ, выполненный при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании ОПО, применялся метод анализа ROC-кривых.

ОВ определялась как время от даты начала терапии до летального исхода от любой причины. БРВ – время от достижения ОПО до рецидива лейкоза или летального исхода. БСВ представляла срок от начала терапии до любого события. Датой события считались: дата констатации отсутствия ОПО на проведенную терапию, дата рецидива после терапии, дата летального исхода. Пациенты, которые выпали из-под наблюдения, цензурировались датой последнего контакта.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. С помощью лог-ранк-критерия Мантеля-Кокса выполнена оценка статистической значимости связи с факторами, влияющими на наступление события от времени на графике. В дальнейшем для определения независимого вклада алло-ТГСК на отдаленный прогноз Р/Р ОМЛ в каждой группе была выполнена оценка регрессионной модели Кокса с одновременным включением общепризнанного биологического предиктора прогноза - генетическая группа риска, независимо от его влияния в нашей когорте. Оценка отдаленных результатов выживаемости выполнена в течение двух лет с учетом медианы периода наблюдения всей группы исследуемых - 26,0 мес. (95% ДИ: 19,8-32,2).

Для сравнения БСВ пациентов, в зависимости от выполнения алло-ТГСК, использовали ландмарк-анализ. В качестве временной точки отсчета взята точка, соответствующая медиане времени от момента достижения ремиссии после проведенного курса терапии до алло-ТГСК в каждой терапевтической группе. Из группы пациентов, которым не была реализована алло-ТГСК после терапии, были включены в анализ только пациенты, пережившие временную точку.

Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel® 10.0, StatTech v. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), SPSS version 26 (разработчик – IBM Corporation).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты терапии по протоколу «FLAG» с антрациклинами.

Из 40 пациентов ОПО был достигнут у 25 (62,5%; 95% ДИ: 45,8-77,3). Распределение пациентов в зависимости от глубины ответа было следующим: ПР достигли 20 (50%), ПРн/в – 5 (12,5%) (таблица 2). У 20 пациентов с ПР была выполнена оценка МОБ методом ИФТ или ПЦР (в зависимости от варианта ОМЛ). Определяемая МОБ наблюдалась у 10 (50%) пациентов. Медиана времени от начала терапии до достижения ремиссии составила 30 (с 20 по 92) дней.

В последующем была выполнена алло-ТГСК 25 (62,5%) пациентам. Медиана времени от достижения ремиссии после «FLAG» с АЦ до выполнения алло-ТГСК составила 89 (с 19 по 366) дней. Преимущественно была реализована алло-ТГСК от неродственных доноров – 16 (40%). Трансплантация от родственных HLA-совместимых и гаплоидентичных доноров составили 5 (12,5%) и 4 (10,0%), соответственно. Ответ на терапию на момент выполнения алло-ТГСК имели 19 (75%) пациентов из 25. В одном случае была выполнена повторная алло-ТГСК со сменой донора. Причинами невыполнения алло-ТГСК у 6 пациентов с достижением ОПО после «FLAG» с АЦ были следующие: в двух случаях верифицирован рецидив в период поиска донора, у 4 пациентов ВДХТ была проведена после трансплантации без возможности смены донора.

Таблица 2 – Результаты терапии по протоколу «FLAG» с антрациклинами

Показатели	Категории	Значение	%
Общий положительный ответ	Без ответа	15	37,5
	Ответ на терапию	25	62,5
Глубина ответа	Полная ремиссия	20	50,0
	Полная ремиссия с неполным восстановлением	5	12,5
Минимальная остаточная болезнь	Неопределяемая	10	50,0
	Определяемая	10	50,0
Вид алло-ТГСК после терапии	Родственная	5	12,5
	Неродственная	16	40,0
	Гаплоидентичная	4	10,0

По данным анализа таких предикторов как генетическая группа риска ($p=0,7$), статус ОМЛ ($p=0,5$), времени развития рецидива ($p=0,1$), объема предшествовавшей терапии ($p=1,0$), уровня бластов ($p=0,13$), нами не было установлено статистически значимого влияния на достижение ОПО при проведении терапии «FLAG» с АЦ.

Двухлетняя ОВ в данной терапевтической группе пациентов составила 35% (95% ДИ: 22-51%), медиана срока дожития достигла 8,7 месяцев (95% ДИ: 5,3-16,7 мес.) (рисунок 1, А). Двухлетняя БРВ у пациентов, достигших ремиссию, составила 36% (95% ДИ: 20-55), медиана БРВ достигла 8,5 мес. (95% ДИ: 4,3-18,3 мес.) (рисунок 1, Б).

Двухлетняя БСВ составила 22,5% (95 ДИ 12,3-37,5%), медиана 5,0 мес. (95% ДИ: 1,2-9,4 мес.). По данным анализ влияния предикторов на БСВ, таких как группа генетического риска ($p=0,8$), статус основного заболевания ($p=0,6$), сроки развития рецидива ($p=0,2$), объем предшествовавшей терапии ($p=0,9$), статистически значимых различий выявлено не было. При этом статистически значимые различия были получены при реализации алло-ТГСК, где медиана БСВ достигла 9,4 мес. (95% ДИ: 5,1-13,3) против медианы БСВ 1,2 мес. (95% ДИ: 0,5-2,2 мес.) в группе без последующей алло-ТГСК, $p<0,001$.

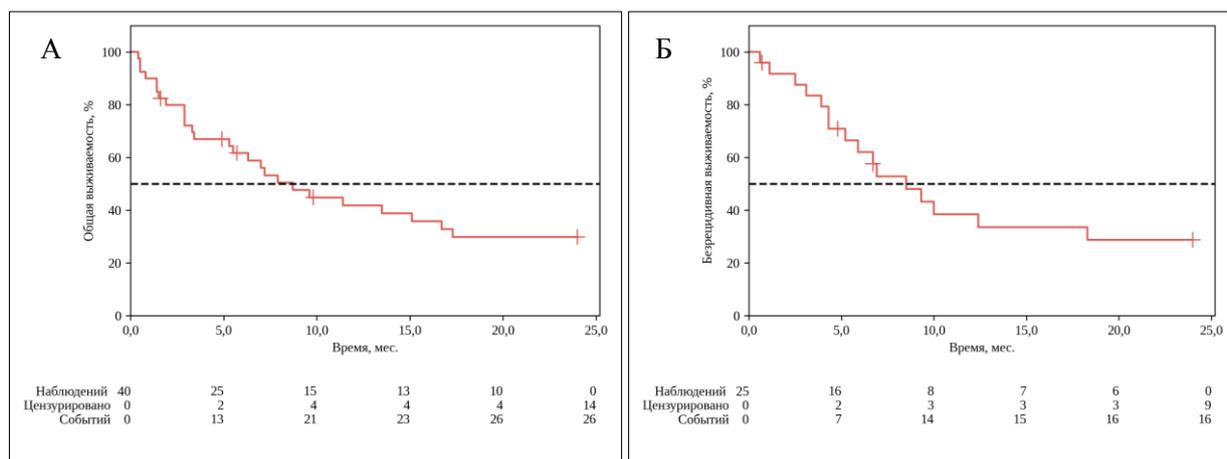


Рисунок 1 – ОВ (А) и БРВ (Б) после терапии «FLAG» с антрациклинами

Учитывая, что медиана времени от достижения ремиссии до выполнения алло-ТГСК в данной когорте составила 3 месяца, был выполнен анализ влияния алло-ТГСК на БСВ с учетом временной точки 3 месяца (ландмарк-анализ) (рисунок 2).

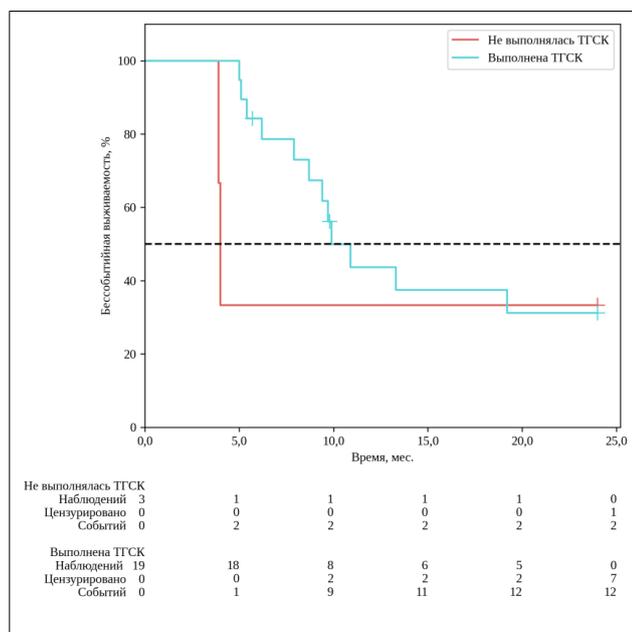


Рисунок 2 – Ландмарк-анализ БСВ в зависимости от выполнения алло-ТГСК после терапии «FLAG» с АЦ (точка ландмарка 3 мес. с момента достижения ОПО)

Медиана БСВ в группе с выполненной алло-ТГСК достигла 9,9 мес. (95% ДИ: 7,9 – ∞), в когорте без реализованной трансплантации медиана БСВ составила 4,0 мес. (95% ДИ: 3,9 – ∞). Несопоставимо малая группа пациентов без алло-ТГСК (всего 3 пациента) не позволяет опираться на полученный результат ($p=0,46$).

Для определения независимого влияния трансплантации после терапии методом регрессии Кокса был выполнен анализ взаимосвязи БСВ с общепризнанным фактором прогноза (генетическая группа риска) и алло-ТГСК (таблица 3). По данным анализа, алло-ТГСК после терапии «FLAG» с АЦ продемонстрировала свое независимое положительное влияние на БСВ: ОР 0,295 (95% ДИ: 0,131 – 0,662), $p=0,003$.

Таблица 3 – Анализ влияния предикторов на БСВ при терапии «FLAG» с антрациклинами

Фактор риска	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p
Алло-ТГСК после терапии: Выполнена	0,295	0,131 – 0,662	0,003
Генетическая группа риска: Промежуточная	0,657	0,243 – 1,773	0,407
Генетическая группа риска: Неблагоприятная	0,939	0,385 – 2,289	0,890

Результаты терапии по протоколу «GO-FLAG» с антрациклинами.

Из 52 пациентов ОПО достигнут у 39 (75%; 95% ДИ: 61,1-86,0). Распределение по глубине ответа на терапию было следующим: ПР – 27 (51,9%), ПРН/в – 11 (21,2%), МСЛС – 1 (1,9%). У 27 пациентов, из достигших ПР, определяемая МОБ (методом ИФТ или ПЦР в зависимости от варианта ОМЛ) наблюдалась у 13 (48,1%) пациентов. Медиана достижения ответа составила 27 (с 19 по 54) дней. Учитывая особенность данной когорты – наличие 16 (30,8%) пациентов с ЭМ поражением, мы проанализировали достижения ОПО пациентов с ЭМ и получили ответ у 14 (87,5%), при этом ПР констатирована у 11 (78,6%) (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты терапии по протоколу «GO-FLAG»

Показатели	Категории	Значение	%
Общий положительный ответ	Не достигнут	13	25,0
	Достигнут	39	75,0
Глубина ответа	Полная ремиссия	27	51,9
	Полная ремиссия с неполным восстановлением	11	21,2
	Морфологически свободный от лейкоза статус	1	1,9
Минимальная остаточная болезнь	Неопределяемая	14	51,9
	Определяемая	13	48,1
Вид алло-ТГСК после терапии	Родственная	5	9,6
	Неродственная	9	17,3
	Гаплоидентичная	13	25,0

У 27 пациентов (51,9%) была выполнена алло-ТГСК после терапии «GO-FLAG». Медиана времени от достижения ремиссии после терапии «GO-FLAG» до реализации трансплантации составила 40 (с 16 по 224) дней. В данной когорте трансплантация была выполнена преимущественно от гаплоидентичного донора – 13 (25%), неродственный донор был использован для 9 (17,3%) и от родственного совместимого донора для 5 (9,6%) пациентов. На момент выполнения алло-ТГСК ответ на терапию достигли 25 (92,6%) пациентов из 27. У 2 пациентов была выполнена повторная алло-ТГСК со сменой донора. Причинами невыполнения алло-ТГСК у 14 пациентов с достижением ответа на терапию «GO-FLAG» были следующие: у 6 пациентов верифицирован рецидив в период поиска донора; летальный исход у 3 пациентов от инфекционных осложнений в период проведения консолидации, в 5 случаях алло-ТГСК была реализована до включения в анализ (до терапии «GO-FLAG») без возможности смены донора.

Методом логистической регрессии, с включением статистически значимых предикторов по данным однофакторного анализа, было продемонстрировано снижение частоты ОПО в группе пациентов с генетическими аномалиями из неблагоприятной группы – 52,2% против 93,1% (ОШ 0,064 (95% ДИ: 0,011 – 0,390), $p=0,003$), а также высокий уровень бластов в КМ (ОШ 0,969 (95% ДИ: 0,943 – 0,997), $p=0,031$). Методом ROC-анализа пороговый уровень (ПУ) бластов определен как 56% (площадь под кривой – 0,703 с 95% ДИ: 0,528-0,878; $p=0,029$; чувствительность – 71,8%, специфичность – 69,2%).

Анализ двухлетней ОВ продемонстрировал достижение 30,8% (95% ДИ 19,9-42,3), медиана ОВ составила 6,4 мес. (95% ДИ: 4,2-8,8), двухлетняя БРВ, для пациентов с ОПО, составила 25,6% (95% ДИ: 14,6-41,1) и медиана БРВ достигла 4,9 мес. (95% ДИ: 2,8-7,1) (рисунок 3 А, Б).

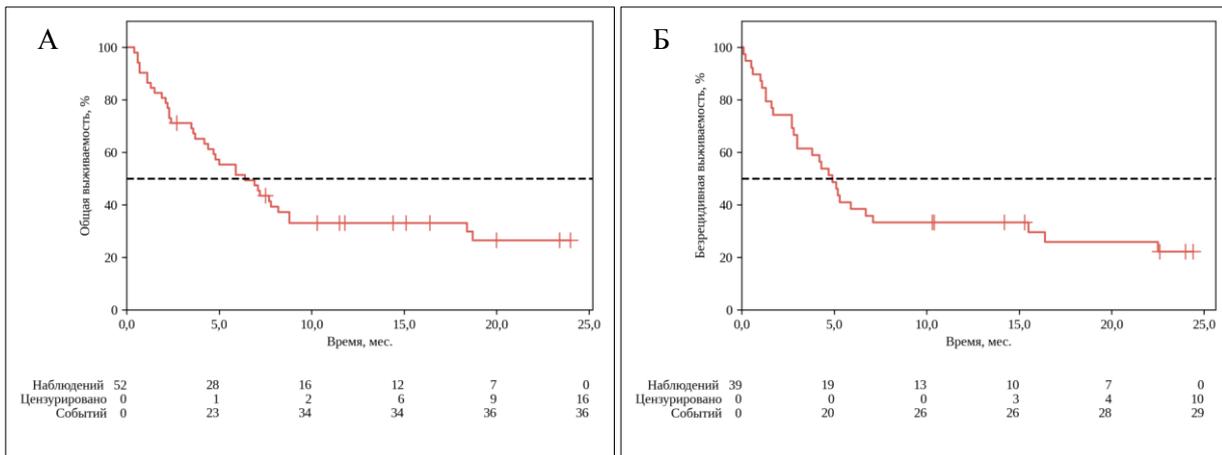
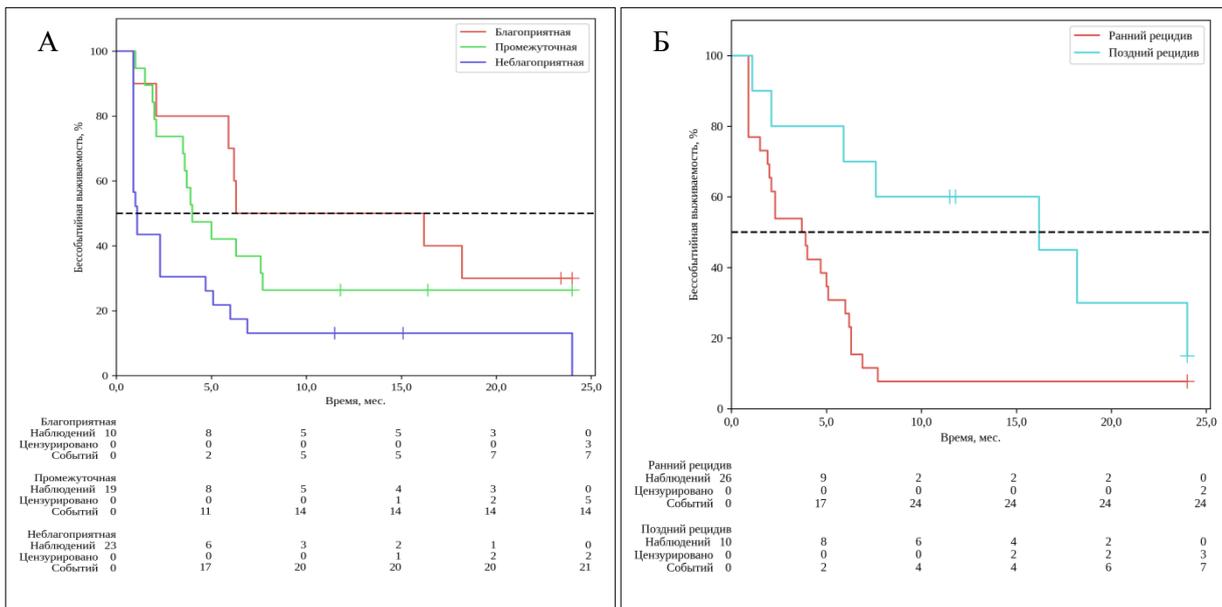


Рисунок 3 – ОВ (А) и БРВ (Б) выживаемость пациентов при терапии «GO-FLAG»

Анализ двухлетней БСВ показал достижение медианы 3,7 мес. (95% ДИ: 2,1-6,0), двухлетняя БСВ составила 19,2% (95% ДИ: 10,8-31,9).



А – группы генетического риска; Б – время развития рецидива до терапии

Рисунок 4 – Графики БСВ при терапии «GO-FLAG»

По данным анализа влияния предикторов на БСВ, таких как, статус основного заболевания ($p=0,9$), объем предшествовавшей терапии ($p=1,0$), наличие ЭМ ($p=0,3$) значимых различий выявлено не было. При этом было продемонстрировано статистически значимое положительное влияние генетических изменений ($p=0,01$) из благоприятной группы, где медиана БСВ достигла 6,3 мес. (95% ДИ: 0,9-∞) против 4,0 мес. (95% ДИ: 2,1-7,7) и 1,1 мес. (95% ДИ: 0,9-2,3) из промежуточной и неблагоприятной групп, соответственно, а также наблюдалось преимущество для пациентов с поздним рецидивом, для которых медиана БСВ составила 16,2 мес. (95% ДИ: 1,1-23,4) против медианы 3,7 мес. (95% ДИ: 1,9-5,1) при раннем рецидиве, $p=0,02$ (рисунок 4 А, Б). Выполнение алло-ТГСК

продemonстрировало убедительное преимущество ($p < 0,001$) в медиане БСВ 6,3 мес. (95% ДИ: 4,0-23,4) против медианы БСВ без выполнения трансплантации 1,1 мес. (95% ДИ: 0,9-2,3).

Учитывая, что медиана времени от достижения ремиссии до выполнения алло-ТГСК в данной когорте составила 1,3 месяца, был выполнен анализ влияния алло-ТГСК после «GO-FLAG» на БСВ с учетом временной точки 1,3 месяца (ландмарк-анализ). Анализ показал, что медиана БСВ в группе без трансплантации достигла 2,3 мес. (95% ДИ: 2,1-16,2 мес.) против медианы 6,3 мес. (ДИ: 5,0 – 18,2) в группе с реализованной алло-ТГСК, $p = 0,026$ (рисунок 29). При этом показатель двухлетней БСВ при выполнении алло-ТГСК составил 28,0% (95% ДИ: 14,3-47,6) против 8,3% (95% ДИ: 1,5-35,4) (рисунок 5).

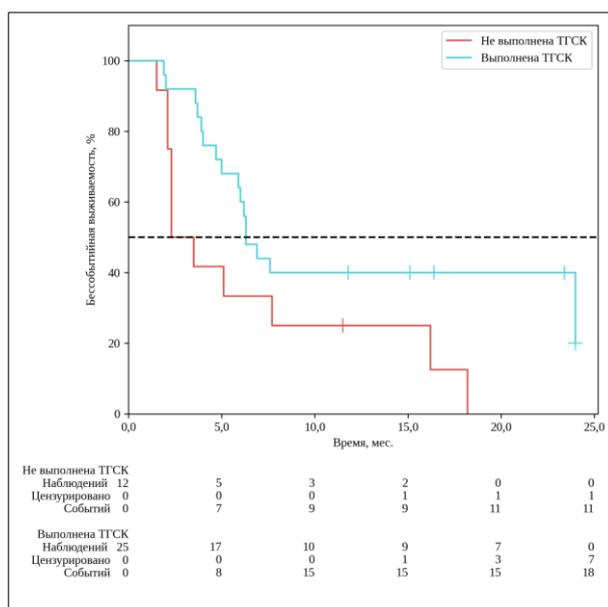


Рисунок 5 – Ландмарк-анализ БСВ в зависимости от выполнения алло-ТГСК после терапии «GO-FLAG» (точка ландмарка 1,3 мес. с момента достижения ОПО)

Для оценки взаимного влияния на БСВ таких предикторов как, группа генетического риска и алло-ТГСК, был выполнен регрессионный анализ Кокса. Предиктор «время развития рецидива» не включен в анализ, так как ограничивает количество исследуемых (36 вместо 52 пациентов). Было выявлено, что пациенты из неблагоприятной генетической группы имеют независимое негативное влияние на БСВ ($p = 0,023$): ОР 2,804 (95% ДИ: 1,154-6,815). Реализация алло-ТГСК после терапии «GO-FLAG» продемонстрровала свой независимый положительный вклад на отсутствие развития негативных событий ($p < 0,001$): ОР 0,293 (95% ДИ: 0,149-0,577) (таблица 5).

Таблица 5 – Влияние предикторов на БСВ после терапии «GO-FLAG»

Фактор риска	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p
Группа генетического риска: Промежуточная	1,726	0,678 – 4,392	0,252
Группа генетического риска: Неблагоприятная	2,804	1,154 – 6,815	0,023
Алло-ТГСК: Выполнена ТГСК	0,311	0,158 – 0,611	<0,001

Результаты сравнительного анализа высокодозных протоколов химиотерапии «FLAG» с гемтузумабом озогамидином и «FLAG» с антрациклинами.

Группы пациентов с Р/Р ОМЛ, которым были проведены ВДХТ в режиме «FLAG» с АЦ и «FLAG» с ГО были сопоставимы по полу, возрасту, распределению по группам

генетического риска. Однако имели место различия по статусу ОМЛ ($p=0,035$) и уровню blasts в КМ ($p=0,035$) перед терапией. Медиана времени достижения ремиссии была сопоставима («FLAG» с АЦ против «GO-FLAG» – 30 и 27 дней, $p=0,24$).

Достижение ОПО чаще наблюдалось после терапии «GO-FLAG» (75% против 62,5%, $p=0,196$). Наряду с этим отмечено статистически значимое преимущество терапии по протоколу «GO-FLAG» в терапии Р/Р ОМЛ с ЭМ – 87,5% против 33,3%, $p=0,035$ (таблица 6).

Таблица 6 – Частота достижения ОПО после интенсивных протоколов терапии Р/Р ОМЛ

Показатель	Категории	Терапия		p
		«FLAG» с АЦ, общее число (%)	«GO-FLAG», общее число (%)	
Ответ на терапию при Р/Р ОМЛ	Не достигнут	15 (37,5)	13 (25,0)	0,196
	Достигнут	25 (62,5)	39 (75,0)	
Ответ на терапию при Р/Р ОМЛ с ЭМ	Не достигнут	2 (66,7)	2 (12,5)	0,035
	Достигнут	1 (33,3)	14 (87,5)	

На данной когорте (92 пациента) был выполнен анализ вероятных предикторов достижения ОПО у пациентов с Р/Р ОМЛ после проведения интенсивных режимов терапии. По данным однофакторного анализа, статистически значимыми факторами были: рецидив против рефрактерного ОМЛ (78,2% против 56,8%, $p=0,029$), поздний против раннего рецидива (94,7% против 69,4%, $p=0,041$) и уровень blasts в КМ ($p=0,029$). При этом пол ($p=0,4$), генетическая группа риска ($p=0,3$), предшествовавшая терапия ($p=0,4$) не продемонстрировали статистически значимого результата. Методом логистической регрессии выявлено независимое снижение частоты ОПО при повышенном уровне blasts (ОШ 0,977; 95% ДИ: 0,960-0,994; $p=0,010$) (таблица 7). Методом ROC-анализа наибольшее диагностическое влияние имел уровень 56% blasts в КМ (площадь под кривой – 0,682 с 95% ДИ: 0,558-0,806; $p=0,006$; чувствительность – 68,8%, специфичность – 64,3%).

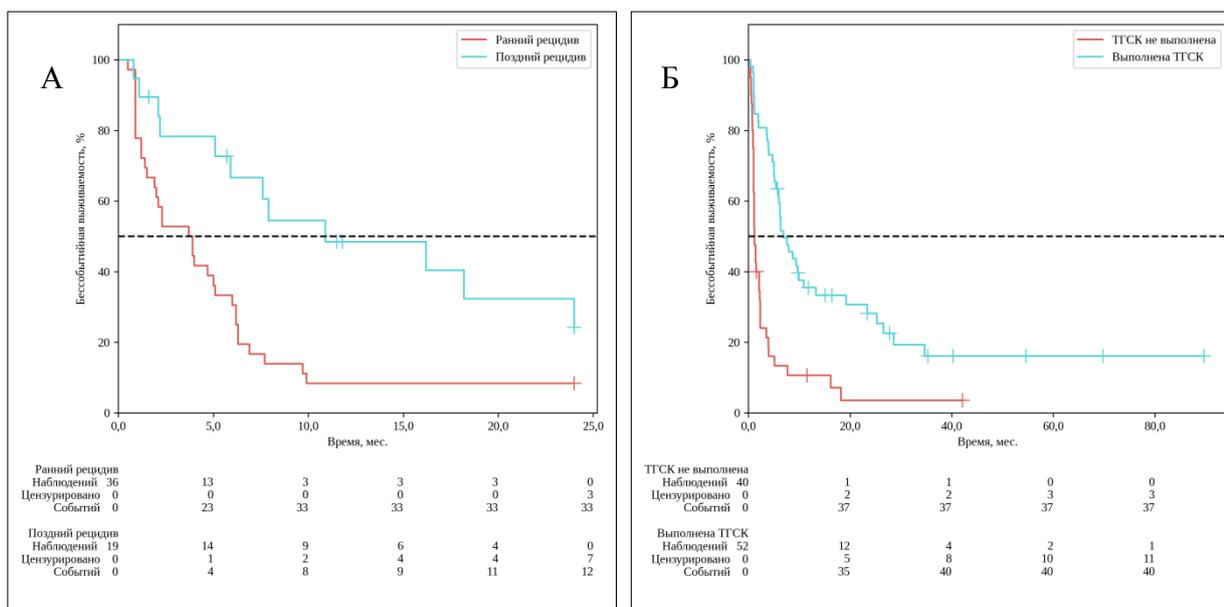
Таблица 7 – Анализ предикторов ОПО после интенсивных протоколов терапии Р/Р ОМЛ

Предикторы	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Статус ОМЛ: рецидив	2,502	0,950 – 6,593	0,063
Уровень blasts в костном мозге	0,977	0,960 – 0,994	0,010
Терапия: протокол «GO-FLAG»	1,299	0,493 – 3,421	0,596

При сравнении ОБ и БРВ в зависимости от протокола терапии («FLAG» с АЦ или «FLAG» с ГО) нами не было получено статистически значимых различий, $p=0,38$ и $p=0,23$, соответственно.

По данным анализа влияния предикторов на БСВ пациентов с Р/Р ОМЛ при терапии интенсивными протоколами по поводу позднего рецидива, было продемонстрировано значимое преимущество ($p=0,006$) перед ранним рецидивом ОМЛ - медиана БСВ 10,9 мес. (95% ДИ: 5,1-23,4) и медиана БСВ 3,7 мес. (95% ДИ: 1,5-5,1), соответственно (рисунок 6, А). Ключевым предиктором положительно влияющим на БСВ было выполнение алло-ТГСК ($p<0,001$): с реализованной трансплантацией медиана БСВ составила 6,9 мес. (95% ДИ: 1,2-16,2) против 1,2 мес. (95% ДИ: 1,0-2,1) в группе без алло-ТГСК (рисунок 6, Б).

По полученным результатам регрессионной модели Кокса с включением в анализ статистически значимых предикторов, а также общепризнанного фактора прогноза – генетические аномалии, было выявлено независимое положительное влияние на БСВ проведение терапии Р/Р ОМЛ в позднем рецидиве (ОР 0,279 (95% ДИ: 0,136 – 0,572), $p<0,001$) и реализация в последующем алло-ТГСК (ОР 0,295 (95% ДИ: 0,157 – 0,555), $p<0,001$).



А – время развития рецидива; Б – Алло-ТГСК после терапии

Рисунок 6 – Графики БСВ пациентов, получивших интенсивные протоколы терапии («FLAG» с АЦ и «GO-FLAG»)

Анализ осложнений после интенсивных протоколов терапии: «FLAG» с АЦ и «GO-FLAG».

Основными осложнениями после ВДХТ мы наблюдали развитие нейтропении 4 степени и тромбоцитопении 4 степени у всех пациентов. Анализ продолжительности периода нейтропении и тромбоцитопении после протокола терапии «FLAG» с АЦ и после «FLAG» с ГО не показал достоверных различий: медиана времени нейтропении составила 24 дня в обоих случаях, медиана периода тромбоцитопении – 27 дней после «FLAG» с АЦ и 26 дней после «GO-FLAG» (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ осложнений после интенсивных протоколов терапии

Показатель	Терапия		p
	«FLAG» с антрациклинами	«FLAG» с гемтузумабом озогамицином	
Время нейтропении 4 ст. (интервал, дн)	24 (11-18)	24 (13-42)	0,72
Время тромбоцитопении 4 ст. (интервал, дн)	27 (16-35)	26 (7-234)	0,96
Инфекция кровотока/сепсис, число (%)	13 (32,5)	22 (42,3)	0,34
Бактериальная пневмония, число (%)	8 (20,0)	4 (7,7)	0,08
Инвазивный микоз, число (%)	5 (12,5)	3 (5,8)	0,28
Аминотрансфераземия	1 ст.	4 (10,0)	0,87
	2 ст.	3 (7,5)	
	3 ст.	2 (5,0)	
	4 ст.	2 (5,0)	

Другими частыми осложнениями были инфекционные. Инфекция кровотока после «FLAG» с АЦ составила 32,5%, после «GO-FLAG» – 42,3%, $p=0,34$. Бактериальная пневмония после «FLAG» с АЦ и после «GO-FLAG» имела место у 20% и 7,7%, соответственно, $p=0,08$. Микотическое осложнение после терапии «FLAG» с АЦ наблюдались у 12,5% пациентов против 5,8% после «GO-FLAG», $p=0,26$.

Из органных токсичностей наиболее часто было выявлено повышение уровня аминотрансфераз. Статистически значимых различий в частоте развития цитолитического синдрома в двух терапевтических группах также получено не было ($p=0,87$).

Одним из ожидаемых осложнений у пациентов, получивших терапию по протоколу «GO-FLAG» – синдром синусоидальной обструкции, или веноокклюзионной болезни (ССО/ВОБ) – не наблюдалось. Дополнительно был выполнен анализ ССО/ВОБ у пациентов после алло-ТГСК: из 25 пациентов у 3 (12%) имело место данное осложнение. В двух случаях ССО/ВОБ была фатальной, а у одного пациента симптомы ССО/ВОБ разрешились. Также мы не зафиксировали ожидаемую кардиотоксичность ГО.

Летальность, ассоциированная с терапией, не превысила 10% в двух группах.

Результаты терапии гилтеритинибом.

После терапии гилтеритинибом ОПО наблюдался у 41 (78,8%; 95% ДИ: 65,3-88,9) пациента, из которых 29 (55,8%) достигли ПР и ПРН/в. В зависимости от глубины ответа распределение ОПО было следующим: ПР – 17 (32,7%), ПРН/в – 12 (23,1%), МСЛС – 12 (23,1%). Констатация ОПО была получена после 1 и 2 курсов терапии – 24 (58,5%) и 11 (26,8%), соответственно, при медиане времени достижения ремиссии 32 (с 21 по 99) дней (таблица 9). Из 17 пациентов с достигнутой ПР у 14 пациентов определялась МОБ по данным ИФТ, 3 пациент без детекции МОБ (анализ МОБ был проведен методом ИФТ сразу после констатации ПР).

Таблица 9 – Характеристика ответа на терапию гилтеритинибом

Показатели	Категории	Значение	%
Наличие ответа	Без ответа	11	21,2
	Ответ на терапию	41	78,8
Глубина ответа	ПР	17	32,7
	ПРН/в	12	23,1
	МСЛС	12	23,1
МОБ (ИФТ)	Без детекции МОБ	3	17,6
	МОБ определяется	14	82,4
Ответ после курса терапии	После курса № 1	24	58,5
	После курса № 2	11	26,8
	После курса № 3	6	14,6
Вид алло-ТГСК после терапии	Неродственная	9	17,3
	Гаплоидентичная	5	9,6

Алло-ТГСК после терапии гилтеритинибом выполнена 14 (26,9%) пациентам (одному пациенту трансплантация была выполнена вне ремиссии): неродственная ТГСК выполнена у 9 пациентов, гаплоидентичная – у 5. Медиана возраста пациентов, которым реализована алло-ТГСК после терапии, составила 34 (с 18 по 68) лет. Медиана времени от достижения ремиссии до выполнения алло-ТГСК составила 45 (с 8 по 156) дней. Основными причинами, по которым 28 пациентам, достигшим ОПО, не реализована алло-ТГСК, были: возраст старше 65 лет у 13 пациентов, ранее предшествовала алло-ТГСК у 3 (без возможности смены донора), развитие рецидива или смерти в период поиска донора – у 10, у 2 – коморбидность.

Было проанализировано влияние предикторов на частоту достижения ОПО в данной терапевтической группе. Такие факторы как, генетическая группа риска ($p=1,0$), предшествовавшая терапия $p=0,7$), статус ОМЛ на момент начала терапии гилтеритинибом ($p=0,5$), времени развития рецидива перед терапией ($p=0,2$), уровень бластов в КМ ($p=0,2$), возраст ($p=0,5$), не продемонстрировали статистически значимого влияния на достижение ответа при терапии гилтеритинибом. При этом следует отметить, что терапия гилтеритинибом продемонстрировала одинаково высокую эффективность как при мутации

FLT3-ITD, так и при FLT3-TKD ($p=0,6$) – 80,4% и 66,7%, соответственно. Кроме того, по данным нашего исследования, не было получено статистических различий в достижении ответа при наличии дополнительных генетических аномалий или уровня аллельного соотношения, определяющие группу генетического риска пациентов ($p=1,0$). Предшествующий анамнез терапии другими ингибиторами fms-подобных тирозинкиназ также не продемонстрировал статистически значимого влияния на достижение ОПО ($p=0,3$).

Двухлетняя ОВ в данной когорте достигла 40,4% (95% ДИ: 28,2-53,9%), медиана ОВ составила 6,9 мес. (95% ДИ: 5,2-14,9 мес.). Двухлетняя БРВ пациентов, достигших ОПО, составила 46,3% (95% ДИ: 30,7 – 62,6), медиана БРВ - 19,0 мес. (95% ДИ: 8,4-∞ мес.) (95% ДИ: 8,4-∞ мес.) (рисунок 7, А-Б).

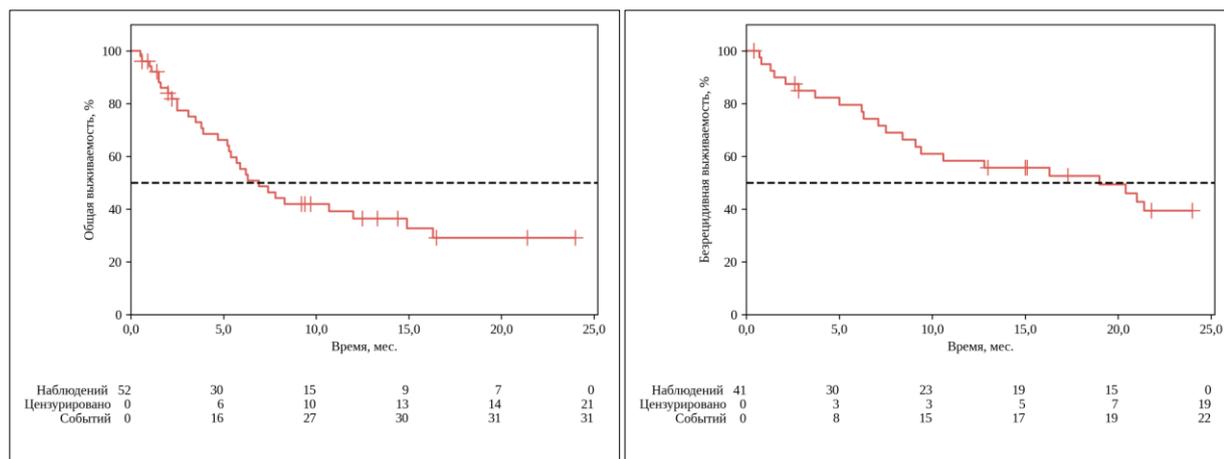


Рисунок 7 – ОВ (А) и БРВ (Б) при терапии гилтеритинибом

Двухлетняя БСВ после терапии гилтеритинибом составила 28,8% (95% ДИ: 17,1 – 43,1%), медиана БСВ составила 5,9 мес. (95% ДИ: 3,8-9,2 мес.).

Нами не получено статистически значимого влияния на БСВ в зависимости от статуса ОМЛ ($p=0,65$), группы генетического риска ($p=0,16$), объема предшествовавшей терапии (0,90), время развития рецидива до терапии (0,70).

При этом статистически значимый результат влияния на БСВ был получено при анализе групп пациентов с реализованной алло-ТГСК после терапии гилтеритинибом: медиана БСВ без последующей алло-ТГСК составила 4,3 мес. (95% ДИ: 1,6-5,7 мес.), медиана БСВ в группе с выполненной алло-ТГСК достигла 20,3 мес. (95% ДИ: 6,9-∞ мес.), $p<0,001$. Учитывая, что медиана времени от ОПО до выполнения алло-ТГСК в данной когорте составила 1,5 месяца, был выполнен анализ влияния трансплантации на БСВ с учетом временной точки 1,5 месяца (ландмарк-анализ). Анализ показал, что медиана БСВ в группе без алло-ТГСК составила 6,2 мес. (95% ДИ: 4,3-10,7 мес.) и двухлетняя БСВ достигла 24,0% (95% ДИ: 11,5-43,4), тогда как медиана БСВ в когорте с выполненной в ОПО алло-ТГСК не была достигнута, а двухлетний показатель БСВ был 61,5% (95% ДИ: 35,5-82,3), $p=0,01$ (рисунок 8).

Методом регрессии Кокса была выполнена оценка взаимосвязи БСВ с алло-ТГСК после терапии и генетических аномалий, как общепризнанного фактора прогноза. По данным анализа, выполнение алло-ТГСК после терапии гилтеритинибом продемонстрировало независимое положительное влияние на БСВ - ОР 0,278; 95% ДИ: 0,108-0,714, $p=0,008$ (таблица 10).

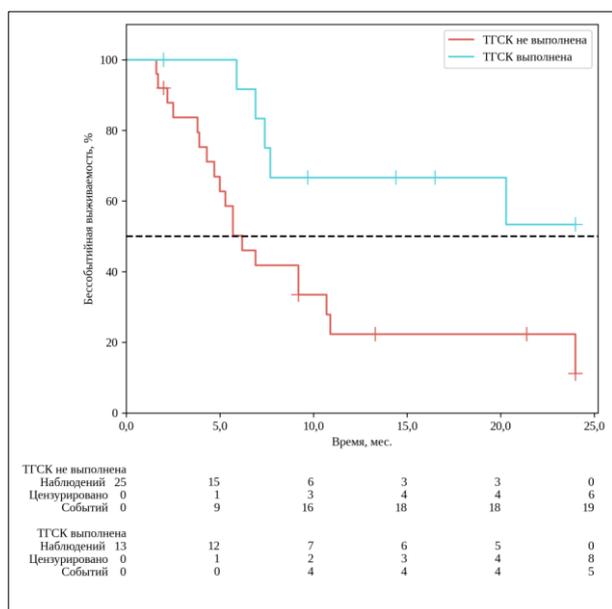


Рисунок 8 – Ландмарк-анализ БСВ в зависимости от выполнения алло-ТГСК после терапии гилтеритинибом (точка ландмарка 1,5 мес. с момента достижения ОПО)

Таблица 10 – Анализ влияния предикторов на БСВ

Фактор риска	Отношение риска	95% доверительный интервал	p
Алло-ТГСК: Выполнена	0,278	0,108 – 0,714	0,008
Группы риска: Неблагоприятная	0,946	0,387-2,312	0,904

Профиль осложнений после терапии гилтеритинибом.

По данным анализа гематологической токсичности нейтропения 4 степени наблюдалась у 41 (78,8%), тромбоцитопения 4 ст. у 29 (55,8%) пациентов. Медиана периода нейтропении с уровнем нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ составил 36 (с 4 по 325) дней. Медиана периода тромбоцитопении с уровнем тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ была 55 (с 4 по 325) дней.

Инфекция кровотока/сепсис наблюдались у 17 (32,7%) пациентов, бактериальная пневмония верифицирована у 7 (13,5%). Данных за микотические осложнения из проанализированных пациентов не получены. Все пациенты данной когорты получали, в качестве антимикотической профилактики, вориконазол и не имели в анамнезе микотических осложнений на предыдущих этап лечения.

Серьезные геморрагические осложнения зафиксированы не были.

Профиль специфической токсичности, связанный с ингибированием активности тирозинкиназных белков, был представлен аритмией/удлинение интервала QT – 2 (3,8%); сухость кожи/зуд – 6 (11,5%), повышение артериального давления – 2 (3,8%); одышка – 3 (5,8%); отеки – 8 (15,4%); головные боли – 2 (3,8%); миалгии/артралгии – 8 (15,4%); тошнота – 3 (5,8%).

Летальность, ассоциированная с терапией, составила 5,8%. Причинами смерти у 3 пациентов были инфекционные осложнения.

При сравнении часто встречаемых (более 20%) осложнений после терапии по протоколу «FLAG» с АЦ, такими как гематологическая токсичность, сепсис/инфекция кровотока, бактериальная пневмония, гилтеритиниб продемонстрировал статистически значимое снижение нейтропении 4 ст. – 78,8% против 100% ($p=0,002$) и снижение частоты тромбоцитопении 4 ст. – 55,8% против 100% ($p<0,001$) (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительный анализ осложнений после терапии «FLAG» с АЦ и таргетной терапии гилтеритинибом Р/Р ОМЛ

Показатель	Терапия рефрактерного/рецидивного острого миелоидного лейкоза		p
	«FLAG» с антрациклинами	гилтеритиниб	
Нейтропения 4 ст., число (%)	40 (100)	41 (78,8)	0,002
Тромбоцитопения 4 ст., число (%)	40 (100)	29 (55,8)	<0,001
Время нейтропении, дн.	24 (11-88)	36 (4-325)	0,09
Время тромбоцитопении, дн.	27 (16-35)	55 (4-325)	0,13
Инфекция кровотока/сепсис, число (%)	13 (32,5)	17 (32,7%)	0,99
Бактериальная пневмония, число (%)	8 (20,0)	7 (13,5%)	0,4

ВЫВОДЫ

1. Частота общего положительного ответа у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза после терапии по схеме «FLAG» с гемтузумабом озогамидином выше, чем после терапии «FLAG» с антрациклинами, 75% (95% ДИ: 61,1-86,0) против 62,5% (95% ДИ: 45,8-77,3) соответственно. Преимущество терапии «GO-FLAG» было также получено в группе пациентов с экстрамедуллярными очагами поражения: ОПО был достигнут у 87,5% против 33,3%, $p=0,035$. Показатели ОБ и БРВ были сопоставимы в двух терапевтических группах.
2. Частота общего положительного ответа у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3* после терапии гилтеритинибом составила 78,8% (95% ДИ: 65,3-88,9), из них полных ремиссий – 30,8%.
3. Профиль токсичности в группах терапии по схеме «FLAG» с антрациклинами и «FLAG» с гемтузумабом озогамидином был сопоставим. Статистически значимых различий в частоте гематологической и негематологической токсичности, а также инфекционных осложнений выявлено не было. Летальность, связанная с терапией, не превышала 10% в обеих группах.
4. Частыми осложнениями после терапии гилтеритинибом были: гематологическая токсичность (нейтропения 4 степени и тромбоцитопения 4 степени составили 78% и 56% при медиане продолжительности 36 дней и 55 дней, соответственно), развитие серьезных инфекционных осложнений (инфекция кровотока/сепсис – 32%). Специфические нежелательные явления, ассоциированные с ингибированием тирозинкиназных белков, не превысили 15%. Летальность, связанная с терапией, составила 5,8%.
5. Терапии гилтеритинибом рефрактерного/рецидивирующего острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3* по сравнению с ВДХТ демонстрирует снижение частоты гематологической токсичности (нейтропения 4 степени – 78,8% против 100%, $p=0,002$ и тромбоцитопения 4 степени – 55,8% против 100%, $p<0,001$ после терапии гилтеритинибом и «FLAG» с антрациклинами, соответственно), без повышения негематологической токсичности (инфекция кровотока/сепсис – 32,7% против 32,5%, $p=0,99$ и бактериальная пневмония – 13,5% против 20%, $p=0,4$ после терапии гилтеритинибом и «FLAG» с антрациклинами, соответственно).
6. Генетические аномалии из благоприятной и промежуточной прогностических групп ($p=0,023$), поздний рецидив ($p=0,02$) являются дополнительными независимыми предикторами положительного прогноза при проведении протокола «GO-FLAG» для Р/Р ОМЛ. Повышение уровня бластов в костном мозге негативно влияет на частоту достижения ответа после интенсивных («FLAG» с АЦ и «GO-FLAG») протоколов

терапии (ОШ 0,977; 95% ДИ: 0,960-0,994; $p=0,01$). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является независимым фактором, положительно влияющим на БСВ пациентов с рефрактерным/рецидивирующим ОМЛ после таргетной терапии: «GO-FLAG» - ОР 0,293 (95% ДИ: 0,149-0,577), $p<0,001$, гилтеритиниб - ОР 0,278 (95% ДИ: 0,108-0,714), $p=0,008$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При верификации Р/Р формы ОМЛ у пациентов старше 18 лет обязательными диагностическими процедурами являются: анализ мутаций в гене *FLT3* (вне зависимости от результата исследования в дебюте заболевания) и выполнение генотипирования системы гистосовместимости пациента и потенциальных доноров. Важным аспектом остается оценка соматического статуса пациента, а также оценка наличия экстрамедуллярных очагов поражения.

При выявлении мутации в гене *FLT3* оптимальным режимом с целью достижения ремиссии является таргетная терапия гилтеритинибом с последующей реализацией алло-ТГСК.

При отсутствии мутации в гене *FLT3* и возможности проведения интенсивного лечения рекомендуемыми режимами перед алло-ТГСК являются «FLAG» с антрациклинами или «FLAG» с гемтузумабом озогамидином. У пациентов с наличием генетических изменений из благоприятной и промежуточной групп риска и при выявлении экстрамедуллярных очагов поражения оптимальный протокол терапии - «GO-FLAG».

Пациентам с рефрактерным/рецидивным острым миелоидным лейкозом показано выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в рамках консолидации ремиссии в ранние сроки.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные в рамках настоящей работы, могут являться основой для продолжения изучения вопросов оптимизации терапии Р/Р ОМЛ. Актуальными темами для дальнейшего изучения являются:

1. Изучение эффективности и профиля токсичности других таргетных вариантов терапии – использование ингибиторов BCL-2 в комбинации с ВДХТ для пациентов с Р/Р ОМЛ без мутации в гене *FLT3*.
2. Выполнение сравнительного анализа использования гемтузумаба озогамидина в комбинации с ВДХТ и ингибиторов BCL-2 в комбинации с ВДХТ, а также выявление предикторов, определяющих прогноз для пациентов с Р/Р ОМЛ без мутации в гене *FLT3*.
3. Изучение эффективности и профиля токсичности неинтенсивных протоколов терапии с использованием ингибиторов BCL-2 в комбинации с гипометилирующими агентами или химиотерапией, а также выявление предикторов, определяющих прогноз для пациентов с Р/Р ОМЛ без мутации в гене *FLT3*.
4. Изучение эффективности и профиля токсичности использования гилтеритиниба в комбинации с химиотерапией, а также выявление предикторов, определяющих прогноз для пациентов с Р/Р ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*.
5. Изучение эффективности и профиля токсичности использования гилтеритиниба в комбинации с ингибиторами BCL-2 и гипометилирующими агентами, а также выявление предикторов, определяющих прогноз для пациентов с Р/Р ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Mamaev, N.N. Quantitative study of baalc-and wt1-expressing cell precursors in the patients with different cytogenetic and molecular aml variants treated with gemtuzumab ozogamicin and hematopoietic stem cell transplantation / N.N. Mamaev, A.I. Shakirova, T.L. Gindina, S.N. Bondarenko, B.I. Ayubova, I.M. Barkhatov, Y. V.

- Gudozhnikova, V.M. Kravtsova, M.M. Kanunnikov, O. V. Paina, Z.Z. Rakhmanova, T.Y. Gracheva, L.S. Zubarovskaya // Cellular Therapy and Transplantation. – 2021. – N. 10 (1) – P. 55–62 – doi:10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-1-55-62. (авторский вклад 50%)
2. Ayubova, B. Gilteritinib as a bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia with FLT3 mutations / B. Ayubova, S. Bondarenko, A. Smirnova, Y. Vlasova, N. Tsvetkov, M. Kanunnikov, D. Zhogolev, Y. Oleynikova, E. Karyagina, R. Ilyasov, N. Zorina, S. Belyaeva, Y. Neredko, I. Samorodova, Y. Chernih, M. Lazarev, A. Kochergina, A. Nasredinova, I. Barkhatov, T. Gindina, I. Moiseev, A. Kulagin // Cellular Therapy and Transplantation. – 2022. – N. 11 – (3–4) – P. 60–69 – doi:10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-4-60-69. (авторский вклад 70%)
3. Ayubova, B. Gemtuzumab ozogamicin with chemotherapy "FLAG" in refractory and relapsed AML patients: safety and efficacy / B. Ayubova, S. Bondarenko, A. Smirnova, E. Karyagina, O. Uspenskaya, E. Zhelnova, E. Babenko, I. Barkhatov, T. Gindina, I. Moiseev, S. Bondarenko, A. Kulagin // Cellular Therapy and Transplantation. – 2023. – N 12 (1). – P. 13–22. (авторский вклад 90%)

Список сокращений

Алло-ТГСК	– аллогенная трансплантации гемопоэтических клеток
АЦ	– антрациклины
БРВ	– безрецидивная выживаемость
БСВ	– бессобытийная выживаемость
ВДХТ	– высокодозная химиотерапии
ГО	– гемтузумаб озогамидин
ИФТ	– иммунофенотипирование
КМ	– костный мозг
МОБ	– минимальная остаточная болезнь
МПН	– миелопролиферативные неоплазии
МСЛС	– морфологически свободный от лейкоза статус
ОВ	– общая выживаемость
ОМЛ	– острый миелоидный лейкоз
ОПО	– общий положительный ответ
Р/Р ОМЛ	– рефрактерные/рецидивирующие формы острого миелоидного лейкоза
ПР	– полная ремиссия
ПР _{н/в}	– полная ремиссия с неполным восстановлением гемопоэза
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ССО/ВОБ	– синдром синусоидальной обструкции/веноокклюзионная болезнь печени
ХТ	– химиотерапия
ЭМ	– экстрамедуллярное поражение
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа
ELN	– European LeukemiaNet – Европейская сеть по изучению лейкозов
FDA	– Food and Drug Administration – управление по контролю за продуктами и лекарствами США
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network – Национальная онкологической сетью США Национальная сеть