



**Проблемы терапии острых миелоидных лейкозов.  
Пути преодоления химиорезистентности.  
Профилактика и лечение рецидивов.**

**Моисеев С.И.**

**Всероссийский центр экстренной и  
радиационной медицины им. А.М.Никифорова  
2018**

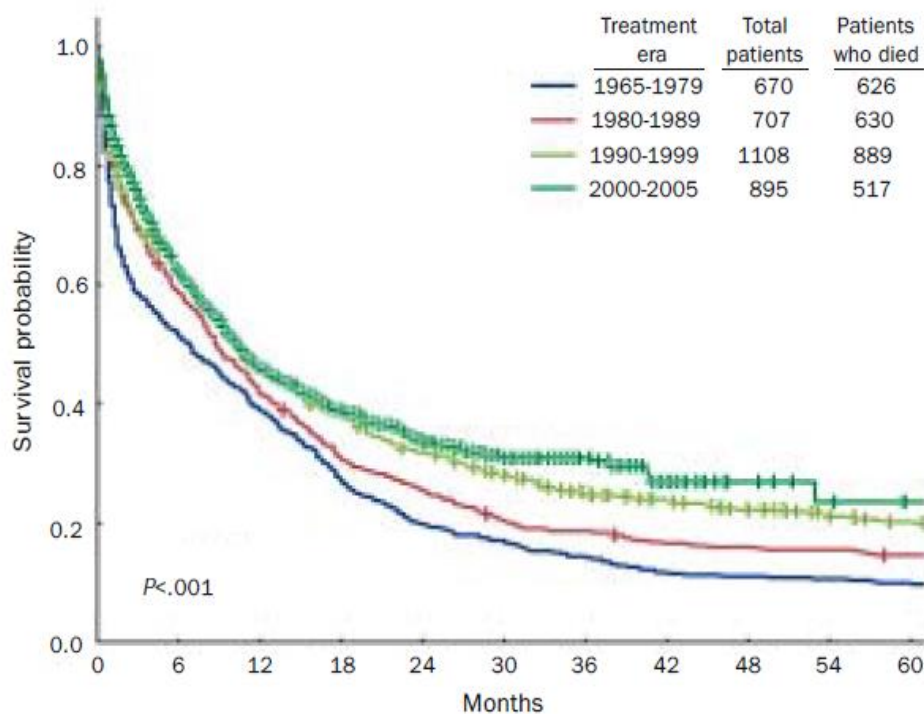
## Заболеваемость острым миелоидным лейкозом в США и в России

- Ежегодно 21380 новых случаев ОМЛ в США  
Ежегодно 10590 человек умирают от ОМЛ  
ASCO Cancer NET 2017
- Ежегодно 19520 новых случаев ОМЛ в США  
Ежегодно 10670 человек умирают от ОМЛ  
American Cancer Statistic Center Jan 2018
- Ежегодно в России регистрируется 2287 (?) больных  
ОМЛ

Отчет ракового регистра в 2011 году

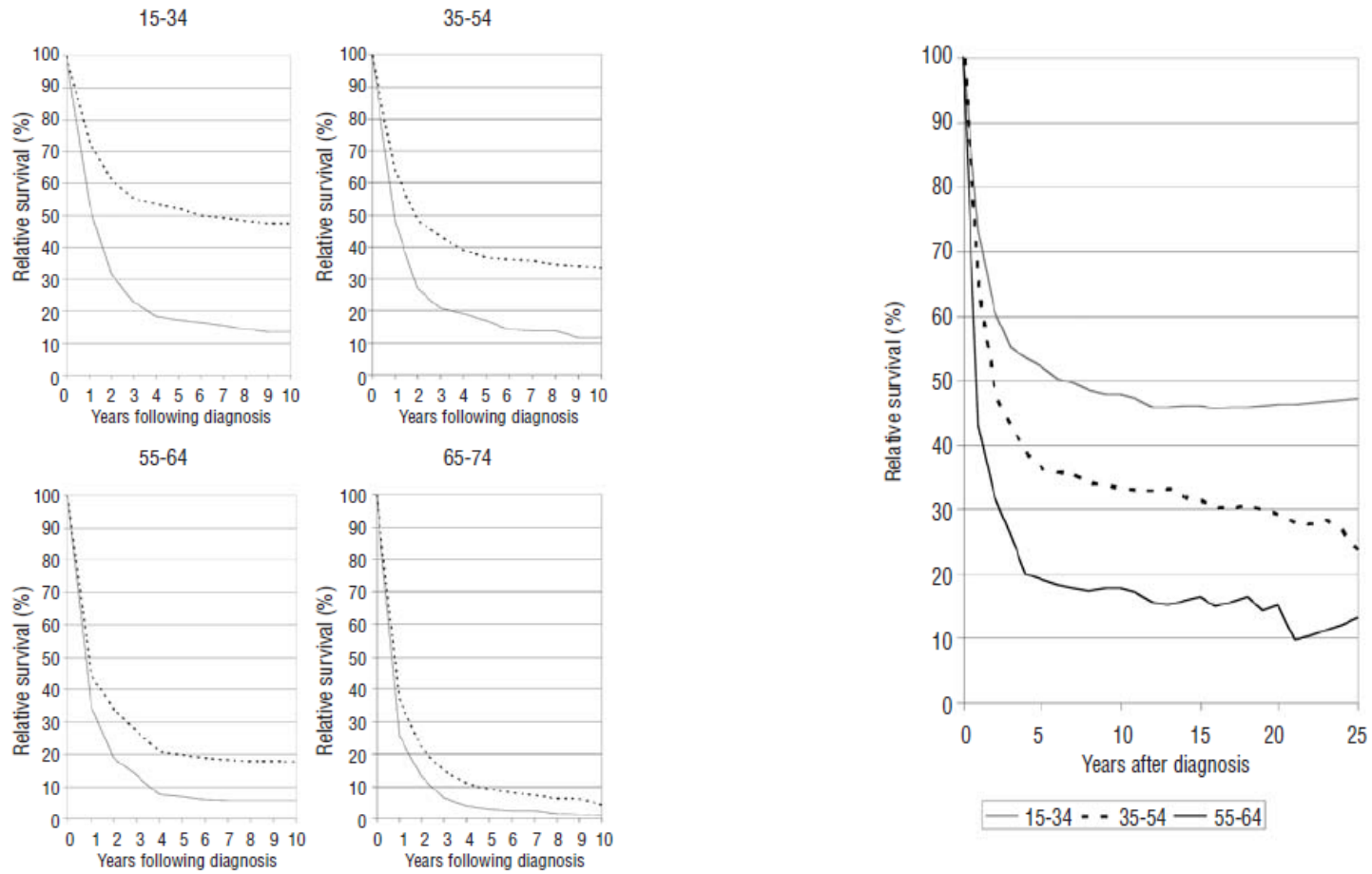
(Клинические рекомендации по диагностике и лечению  
ОМЛ взрослых, под ред. Савченко В.Г. 2014)

# Прогресс в лечении ОМЛ за период в 40 лет по данным клиники Мейо (США)

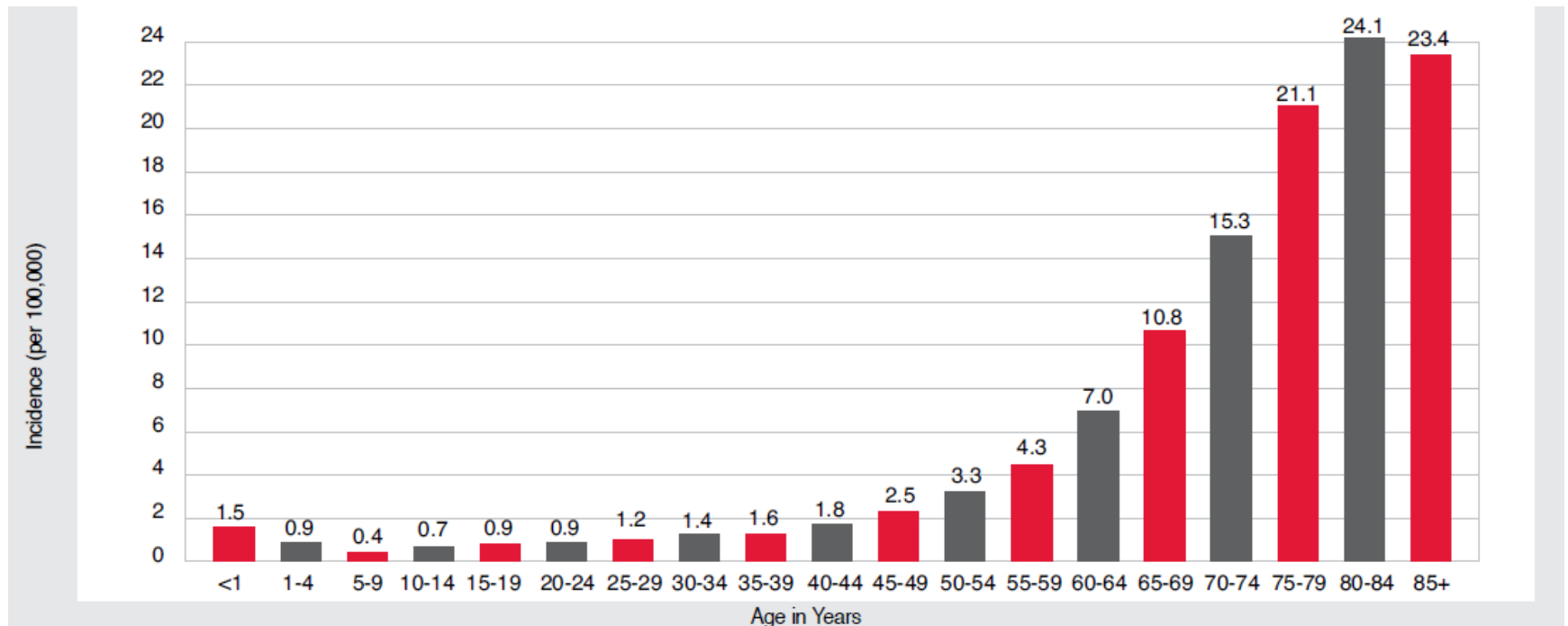


Karyotype	Frequency (%)	Complete remission (%)	Event-free survival (%)
<b>Favorable</b>			
t(8;21)	5-10	90	60-70
inv(16)	5-10	90	60-70
t(15;17)	5-10	80-90	70
<b>Intermediate</b>			
Diploid, -Y	40-50	70-80	30-40
<b>Unfavorable</b>			
-5/-7	20-30	50	5-10
+8	10	60	10-20
11q23, 20q-, other	10-20	60	10

# Прогресс в лечении больных ОМЛ с 80-х до 2000-х в зависимости от возрастных групп



# Частота встречаемости острых миелоидных лейкозов в разных возрастных группах



## Результаты лечения больных ОМЛ по данным кооперированной группы 70 институтов Японии в 2010 году

- Из 2500 больных ОМЛ взрослого возраста (в возрасте 16-70 лет) 2029 больных (81%) достигает полной ремиссии после 1 или 2 –х курсов индукционной терапии. На фоне постремиссионной химиотерапии 1015 (66%) больных дают рецидив заболевания в среднем в течение 8,8 месяцев.

# Результаты лечения 4955 больных ОМЛ взрослого возраста по данным кооперированной Европейской группы (MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG, MDA) в 2015 году

- Ранняя смерть (28 дней) – 335(7%)
- Полная ремиссия (исключена РС) – 79%  
( с учетом всей группы  
ПР 3613/4955( **73%** ))
- Первичная резистентность – 21% (**20%**)
- Остаются в ПР в течение 12 месяцев 43%

## Эффективность различных программ химиотерапии индукции ремиссии острых миелоидных лейкозов

	n	ПР	РС	Резистентность
7+3	78	57 (73%)	8 (10%)	13(17%)
7+3+5	15	10 (67%)	2 (13%)	3(20%)
ЦРОМП	45	35(78%)	5 (11%)	5(11%)
7+3 ± 3	18	15 (83%)	2(11%)	1 (6%)
Всего	156	117 (75%)	17(11%)	22(14%)



## Частота достижения ПР у больных ОМЛ в зависимости от возраста и групп риска

	Age < 60 y; intensive induction	Age ≥ 60 y; intensive induction
<b>Favorable marker</b>		
<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	80%–90%	70%–80%
<i>CBFB-MYH11</i>	80%–90%	70%–80%
<i>NPM1-mut</i>	80%–90%	80%–90%
<i>CEBPA<sup>dm</sup></i>	80%–90%	N/A
<b>Unfavorable marker</b>		
Monosomal karyotype	30%–35%	30%–35%
<i>TP53</i> alteration	25%–30%	25%–30%
inv(3) or t(3;3)	31%	N/A

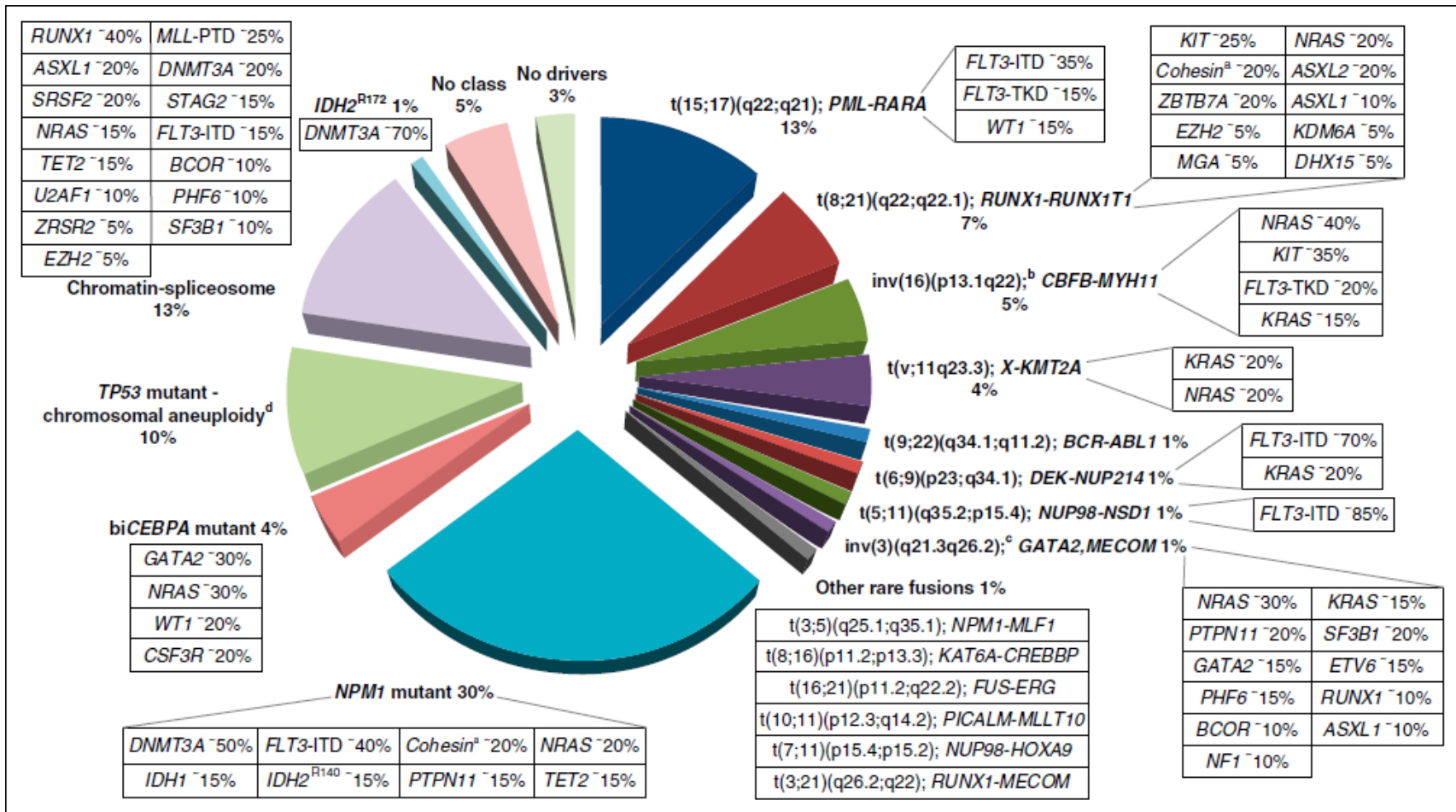
## Насущные вопросы для обсуждения

- Новое в представлениях об ОМЛ и в оценке эффективности лечения ОМЛ.  
Правомочность рекомендаций ELN2017
- Факторы, влияющие на первичную и приобретенную резистентность к химиотерапии ОМЛ.
- Методы преодоления резистентности
- Таргетная терапия ОМЛ с учетом молекулярно-генетических форм
- Лечение рецидивов и рефрактерных ОМЛ

# Группы острых миелоидных лейкозов. ВОЗ классификация 2016

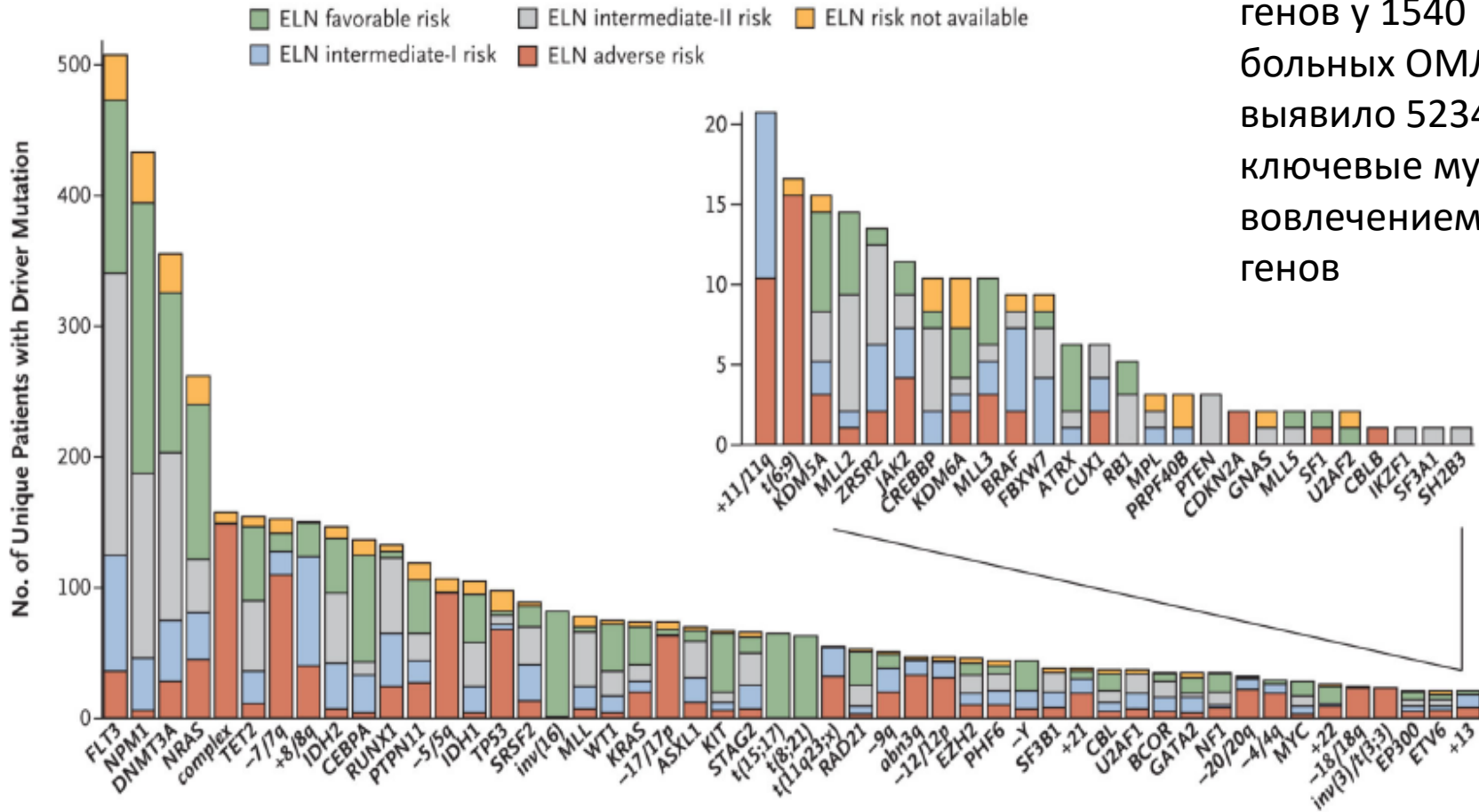
- **ОМЛ с характерными (рекуррентными) генетическими нарушениями**
  - ОМЛ с t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1
  - ОМЛ с inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22), CBFβ-MYH11
  - Острый промиелоцитарный лейкоз (ОМЛ с t(15;17)(q22;q12), PML-RARα
  - ОМЛ с t(9;11)(p21.3;q23.3), MLLT3-KMT2A
  - ОМЛ с t(6;9)(p23;q34.1), DEK-NUP214
  - ОМЛ с inv(3)(q21.3;q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2), GATA2, MECOM RPN1-EVI1
  - ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13.3;q13.3), RBM15-MKL1
  - ОМЛ с BCR-ABL1
  - ОМЛ с мутацией NPM1
  - ОМЛ с биаллельной мутацией CEBPA
  - ОМЛ с мутацией RUNX1 (ASHL1, p53, IDH1, IDH2 ?)
- **ОМЛ с миелодисплазией или предшествующим миелодиспластическим синдромом**
- **ОМЛ, связанные с проводимым ранее лечением**
- **ОМЛ, никак более не категоризованные**
  - ОМЛ с минимальной дифференцировкой
  - ОМЛ без созревания
  - ОМЛ с созреванием
  - Острый миеломоноцитарный лейкоз
  - Острый монобластный/моноцитарный лейкоз
  - Острый эритроидный лейкоз
  - Острый мегакариобластный лейкоз
  - Острый базофильный лейкоз
  - Острый панмиелоз с миелофиброзом
- **Миелоидная саркома**
- **Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна**
- **Бластная плазмочитоидная неоплазма из дендритных клеток**
- **Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки**
  - Острый недифференцированный лейкоз
  - Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(9;22)(q34;q11.2) BCR-ABL1
  - Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(v;11q23) с KMT2A реаранжеровка
  - Острый лейкоз со смешанным фенотипом В-миелоидный никак более не категоризованный
  - Острый лейкоз со смешанным фенотипом Т-миелоидный никак более не категоризованный

# Молекулярно-генетические классы ОМЛ



# Изменения генома у больных ОМЛ

Цитогенетическое исследование и секвенирование 111 генов у 1540 больных ОМЛ выявило 5234 ключевые мутации с вовлечением 76 генов



## Геномная классификация ОМЛ (14 вариантов)

Генетическая подгруппа	Частота встречаемости	Наиболее часто встречающиеся генетические мутации
ОМЛ с NPM1 мутацией	27%	NPM1(100%), DNMT3A (54%), FLT3-ITD(39%), NRAS(19%), TET2(16%), PTPN11(15%)
ОМЛ с измененным хроматином и/или РНК-splicing генами	18%	RUNX1(39%), MLL PTD(25%), SRSF2(22%), DNMT3A (20%), ASHL1(17%), STAG2(16%), NRAS(16%), TET2(15%), FLT3-ITD(15%),
ОМЛ с TP53 мутацией и анеупloidией хромосом	13%	Комплексные нарушения кариотипа(68%), -5/5q(47%), -7/7q(44%), TP53(44%), -17/17p(31%), -12/12p(17%), +8/8q(16%)
ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1q22) CBFb-MYH11	5%	inv16(100%), NRAS(53%), +8/8q(16%), +22(16%), KIT(15%), FLT3-TKD(15%)
ОМЛ с биаллельной CEBPA мутацией	4%	CEBPAbi(100%), NRAS(30%), WT1(21%), GATA2(20%)
ОМЛ с t(15;17)(q22;q12) PML-RARA	4%	t(15;17) (100%), FLT3-ITD(35%), WT1(17%)

## Геномная классификация ОМЛ (2)

Генетическая подгруппа	Частота встречаемости	Наиболее часто встречающиеся генетические мутации
ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1	4%	t(8;21) (100%), KIT(38%), -Y(33%), -9q(18%)
ОМЛ с MLL сцепленными генами t(x;11q23)	3%	t(x;11q23) (100%), NRAS(23%)
ОМЛ с inv(3)(q21;q26.2) t(3;3)(q21;q26.2), GATA2, MECOM(EVI1)	1%	inv(3) (100%), -7(85%), KRAS(30%), NRAS(30%), PTPN11(30%), ETV6(15%), PHF6(15%), SF3B(15%)
ОМЛ с IDH2 мутацией	1%	IDH2mut(100%), DNMT3A (67%), +8/8q(17%)
ОМЛ с t(6;9)(p23;q24) DEK-NUP214	1%	t(6;9) (100%), FLT3 ITD (80%), KRAS(20%)
ОМЛ с driver мутациями	11%	FLT3 ITD (39%), DNMT3A (16%),
ОМЛ с неопределяемыми driver мутациями	4%	
ОМЛ с 2 и > критериями	4%	

# Цитогенетические группы риска ОМЛ (ELN2017)

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	<p>t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></p> <p>inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></p> <p>Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i><sup>low</sup>†</p> <p>Biallelic mutated <i>CEBPA</i></p>
Intermediate	<p>Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i><sup>high</sup>†</p> <p>Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i><sup>low</sup>† (without adverse-risk genetic lesions)</p> <p>t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>‡</p> <p>Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse</p>
Adverse	<p>t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i></p> <p>t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged</p> <p>t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></p> <p>inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i></p> <p>–5 or del(5q); –7; –17/abn(17p)</p> <p>Complex karyotype,§ monosomal karyotypell</p> <p>Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i><sup>high</sup>†</p> <p>Mutated <i>RUNX1</i>¶</p> <p>Mutated <i>ASXL1</i>¶</p> <p>Mutated <i>TP53</i>#</p>



# Группы прогностических факторов у больных ОМЛ

Группы факторов	Прогностические факторы	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Клинические факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Возраст &gt;60 лет</li> <li>-Количество бластов &gt;10% на день +16</li> <li>-Лейкоцитарный индекс (10-27,5)</li> <li>- Вторичный ОМЛ</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>+</li> <li>+</li> <li>+</li> <li>+</li> </ul>
Цитогенетические факторы	БЛАГОПРИЯТНЫЙ кариотип <ul style="list-style-type: none"> <li>- ОМЛ Core binding factor (CBF)</li> <li>- t(15;17) ОПЛ</li> </ul> Кариотип с ПРОМЕЖУТОЧНЫМ прогнозом <ul style="list-style-type: none"> <li>-t(9;11)(p22;q23)</li> <li>- MLLT3-MLL</li> <li>- +8, +21, +22, del(9q),del(7q)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+</li> <li>+</li> </ul>	
	НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ кариотип		

## Группы прогностических факторов у больных ОМЛ.2

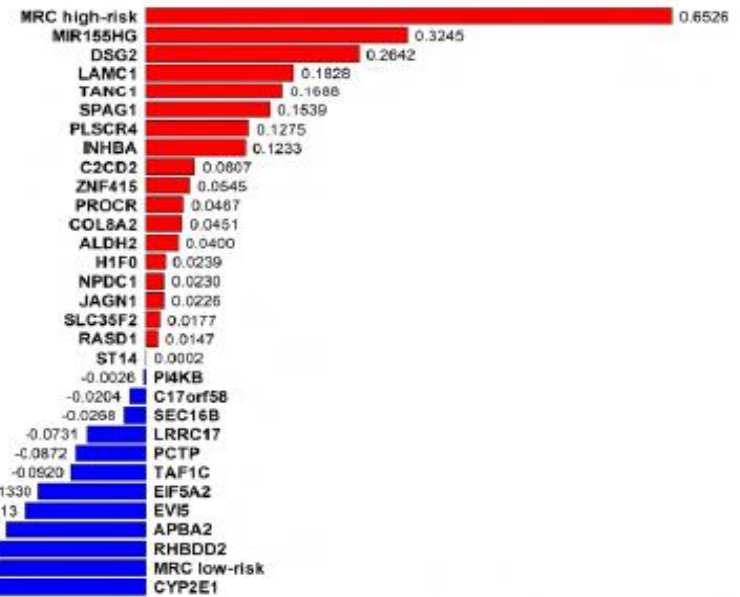
Группы факторов	факторы	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Цитогенетические факторы	<p>НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ кариотип</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Комплексные нарушения</li> <li>-5, del(5q), -7</li> <li>- MLL связанные транслокации</li> <li>- более чем одна моносомия:</li> <li>-5, del(5q), -7,-17</li> <li>-одна моносомия и Inv3, t(3;3) и del(5q)</li> </ul>		<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>
Мутации генов	<ul style="list-style-type: none"> <li>-FLT3 мутация</li> <li>-Nucleophosmin 1 (NPM1) мутация</li> <li>-CCAAT enhancer binding protein a (C/EBPa)</li> <li>-Ten-Eleven-Translocation-2(TET2) Mutation (Homozygous)</li> <li>-DNA (Cytosine-5-)-Methyltransferase 3 Alpha (DNMT3A Gene)</li> <li>-Wilms' Tumor 1 (WT1) gene mutation</li> <li>-C-Kit gene Mutation</li> <li>- Isocitrate Dehydrogenate (IDH) 1 &amp; 2</li> </ul>	<p>+</p> <p>+</p>	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>
Уровень экспрессии генов			

## Группы прогностических факторов у больных ОМЛ.3

	факторы	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Уровень экспрессии генов	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Multidrug-resistance 1(MDR1) ↑</li> <li>2. Multidrug resistance associated protein 1 &amp; 2 (MRP1 &amp;2) ↑</li> <li>3. BCRP and LRP ↑</li> <li>4. Deoxycytidine kinase (dCK) ↑</li> <li>5. Topoisomerase II a &amp; b ↑</li> <li>6. BCL-2 &amp; Bax ↑</li> <li>7. Wilms' Tumor 1 (WT1) gene Expression ↑</li> </ol>	+	+ + +  + + +

# Прогностический индекс (PS29MRC) резистентности к терапии индукции ОМЛ, рассчитываемый по активности 29 генов

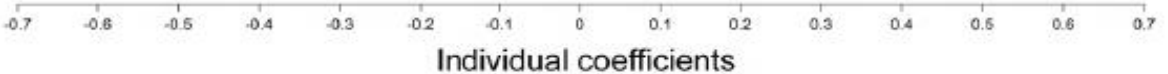
Variable	Multivariable analysis, n=235		Univariate analysis	
	OR [95%-CI]	p-value	OR [95%-CI]	p-value
PS29MRCdic	4.44 [2.00; 10.16]	0.00030	8.03 [4.07; 16.46]	4.29·10 <sup>-9</sup>
Age continuous	1.06 [1.03; 1.10]	0.00012	1.07 [1.04; 1.10]	3.87·10 <sup>-6</sup>
NPM1mut	0.48 [0.19; 1.142]	0.094	0.23 [0.11; 0.46]	6.62·10 <sup>-5</sup>
RUNX1mut	1.05 [0.50; 2.44]	0.90	2.13 [1.07; 4.21]	0.029
TP53mut	7.16 [1.76; 38.61]	0.010	12.03 [3.72; 53.84]	0.00016



Информативность PS29MRC - 77%

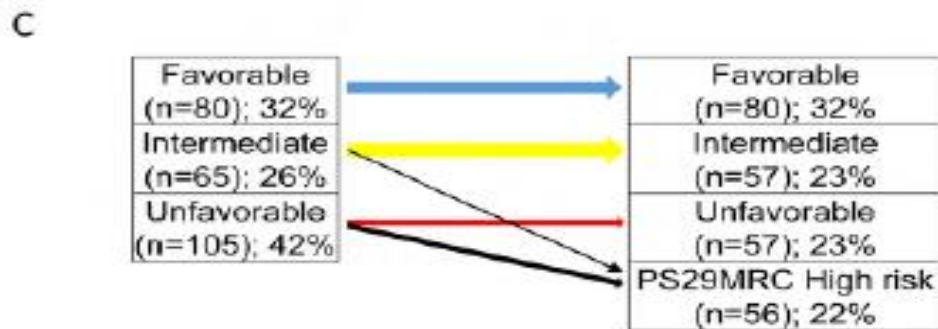
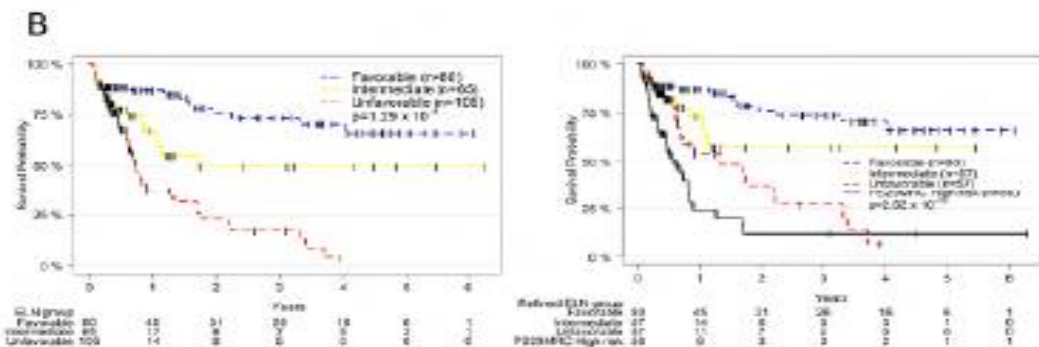
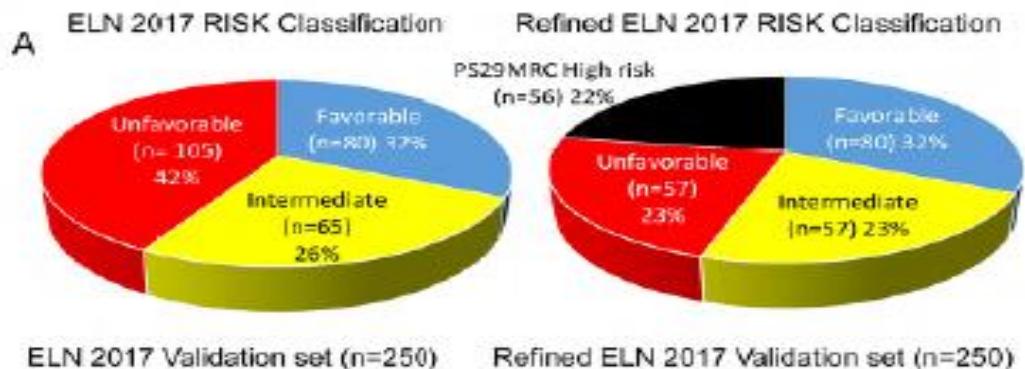
Чувствительность - 46%

Специфичность - 90%

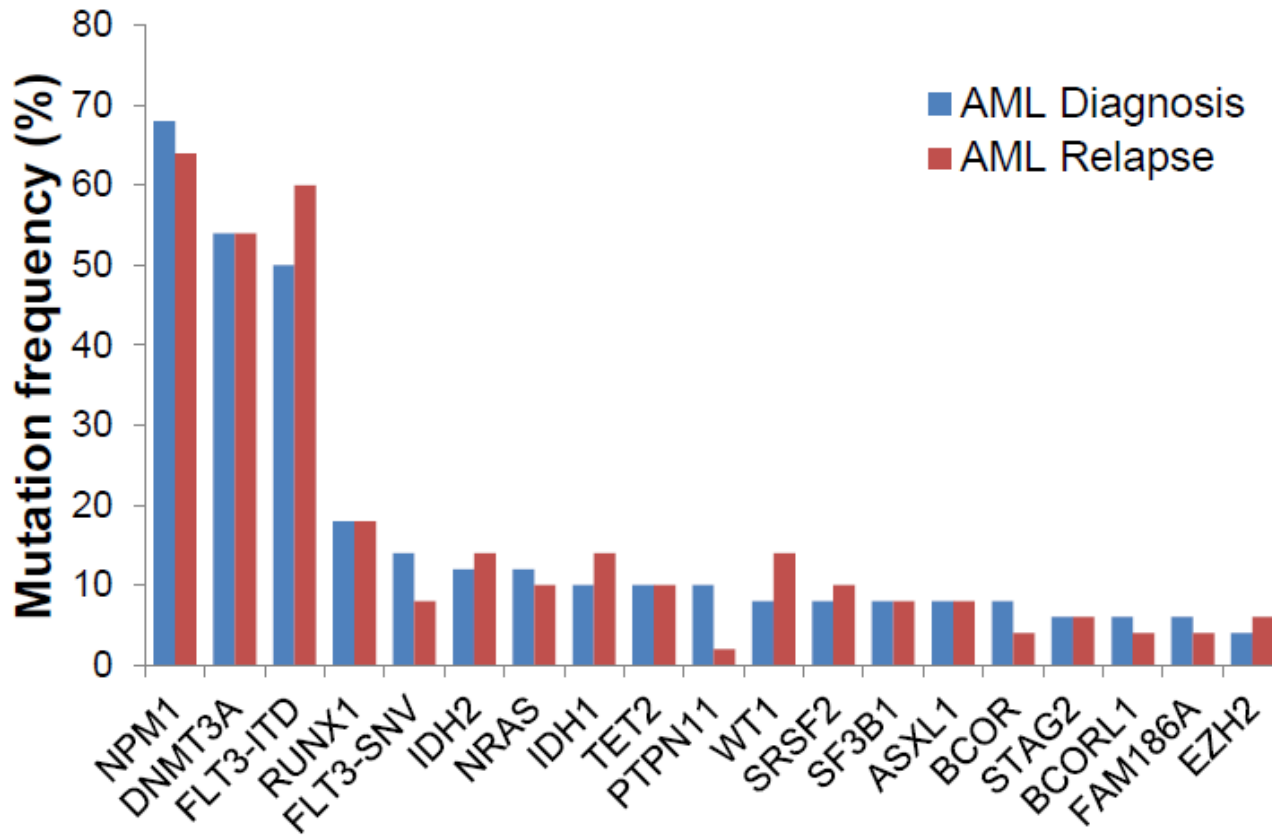


Сумма взвешенных коэффициентов от -2,75 до +3,72

# Распределение больных ОМЛ по группам риска в соответствии с ELN2017 и рекомендациям Herold T. И соавт.



# Изменение частоты встречаемости мутационного статуса у больных ОМЛ в рецидиве



## Критерии ответа на терапию больных ОМЛ. ELN 2017

Ответ на терапию	характеристики	уточнения
<b>Полная ремиссия без минимальной резидуальной болезни CR MRD-</b>	ПР с отсутствием молекулярных маркеров методом RT-PCR или ПР с учетом многопараметрной проточной цитометрии	Обязательное указание чувствительности метода либо образцы должны представляться в централизованную лабораторию
<b>Полная ремиссия</b>	Бласты в к/м <5%, отсутствие циркулирующих бластов и бластов с палочками Ауэра, отсутствие экстрамедуллярных очагов, Количество нейтрофилов $\geq 1000 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов $100 \geq 10^9/\text{л}$	MRD+ или неизвестно
<b>Полная ремиссия без полного гематологического восстановления</b>	Все критерии ПР, но наличие нейтропении или тромбоцитопении	
<b>Морфологически состояние без лейкоза (MLFS)</b>	Бласты в к/м <5%, отсутствие циркулирующих бластов и бластов с палочками Ауэра, отсутствие экстрамедуллярных очагов, но требуется гематологическое восстановление	костный мозг «апластичный» или клеточность 10%
<b>Частичная ремиссия</b>	гематологические критерии ПР, в к/м количество бластов 5-25%, но уменьшение бластов не менее чем на 50%	

## Критерии ответа на терапию больных ОМЛ. ELN 2017

<b>неэффективность лечения</b>		
<b>Первично рефрактерное заболевание</b>	Отсутствие ПР или ПР с неполным гематологическим восстановлением после 2-х курсов интенсивной химиотерапии	2 курса 7+3 или 7+3 + Б. Дозы цитозара
<b>Смерть в аплазии</b>	смерть в течение $\geq 7$ дней после окончания курса индукции на фоне цитопении при отсутствии признаков лейкоза	
<b>Смерть от неопределенных причин</b>	смерть до окончания лечения или в течение $\geq 7$ дней после окончания без подтверждения цитопении пункцией к/м	



# Критерии ответа на терапию больных ОМЛ. ELN 2017

Дополнительные критерии ответа на терапию только при выполнении клинических трайлов		
Стабилизация заболевания	отсутствие критериев ПР, ЧР, прогрессии заболевания	не менее 3-х месяцев
Прогрессия заболевания	Более 50% увеличение бластов в к/м или в крови от исходного уровня, персистирование бластов в к/м более 70% не менее 3 месяцев, увеличение лейкоцитов > 25 тыс, появление новых экстрамедуллярных очагов	

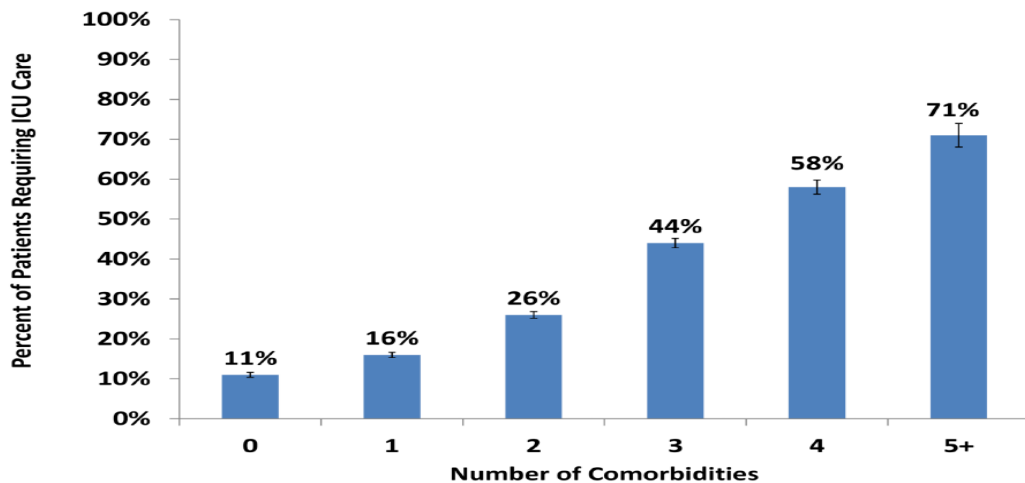
# Критерии ELN2017

Рецидив		
гематологический	5% бластов в к/м или появление бластов в периферическом анализе крови, появление экстрамедуллярных очагов	
молекулярный (после ПР MRD-)	молекулярно-генетический рецидив или многопараметрная проточная цитометрия выявляет клон	

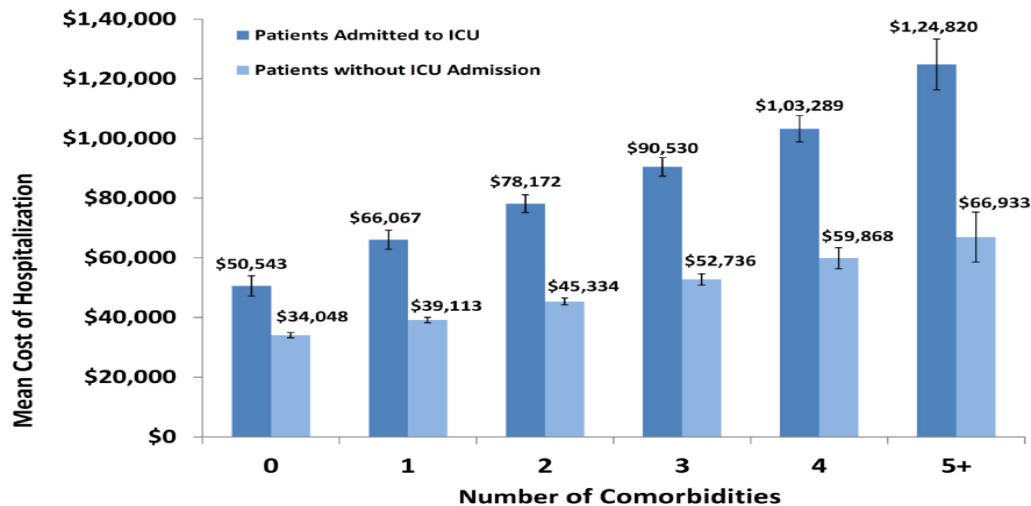
# Первый шаг в лечении ОМЛ

- Ранний диагноз – раннее начало лечения – меньшая опухолевая масса – больший эффект
- Оценка коморбидности и соматического статуса **не зависимо** от возраста и группы риска для выделения 2-х групп больных:
  - а) с возможностью проведения стандартной (“интенсивной”) терапии
  - б) с невозможностью проведения стандартной (“интенсивной”) терапии

# Факторы, влияющие на решение о “интенсивности” ХТ ОМЛ



- Возраст старше 80 (70?) лет
- ECOG > 2
- Коморбидность ?



# Терапия индукции ремиссии ОМЛ

Больные ОМЛ, которым возможна “интенсивная” терапия	Рекомендации ELN2017	
7+3	Цитарабин 100-200 мг/м <sup>2</sup> в виде непрерывной в/в инфузии 1-7 дни в комбинации с даунорубицином 60 мг/м <sup>2</sup> или митоксантроном 12 мг/м <sup>2</sup> или идарубицином 12 мг/м <sup>2</sup> в течение 1-3 дней	7+3 ± 3 Цитарабин 200 мг/м <sup>2</sup> в виде непрерывной в/в инфузии 1-7 дни в комбинации с даунорубицином 60 мг/м <sup>2</sup> 1-3 дня <b>При сохранении бластов в крови или &gt;5% в к/м на 7-й день</b> дополнительно цитарабин 200 мг/м <sup>2</sup> в виде непрерывной в/в инфузии 8-10 дни

# Терапия индукции ремиссии ОМЛ

Больные ОМЛ, которым невозможна “интенсивная” терапия	Рекомендации ELN2017	замечания
Азацидин (вайдаза)	75 мг/м <sup>2</sup> п/к 1-7 дней	50-75 мг/м <sup>2</sup> п/к 1-7 дней Для вторичных ОМЛ и ОМЛ с миелодисплазией
Децитабин	20 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-5 дни	
М.д. цитарабина	20 мг/м <sup>2</sup> п/к x2 раза 1-10 дни	- кладрибин по 5 мг/м <sup>2</sup> в/в в виде 2-х часовой инфузии день 1-5, - цитарабин по 20 мг подкожно 2 раза в день день 1-10.
Поддерживающая терапия	Гидроксимочевина и симптоматическая терапия	Для пациентов отказывающихся от химиотерапии

# Второй шаг в лечении ОМЛ

- Оценка ответа на терапию : выделение 3-х групп –
  - а) группа больных, достигших ПР (MRD-, MRD+, ПР без полного гематологического восстановления);
  - б) группа больных с морфологическим состоянием без лейкоза или частичной ремиссией
  - в) группа больных рефрактерных к терапии индукции ремиссии
- Выбор программы ХТ с учетом возраста, возможности проведения стандартной (“интенсивной”) терапии, группы риска, количества бластов на день +16, MRD

# Консолидация ремиссии ОМЛ

Больные ОМЛ, которым возможна “интенсивная” терапия	Рекомендации ELN2017	Замечания
<b>Возраст 18-60/65 лет</b>		
Группа благоприятного риска	2-4 цикла средних доз цитозара (1-1,5 г/м <sup>2</sup> в/в каждые 12 часов день 1-3 или 1-1,5 г/м <sup>2</sup> в/в в течение 3 часов день1-5-6 )	В возрасте < 50 лет 3 цикла цитозар 3 г/м <sup>2</sup> в течение 3 часов x 12 часов 1-3-4 дня + антрациклины (P53mut-, MRD+)
Группа промежуточного риска	<p>-Аллогенная ТКМ</p> <p>- 2-4 цикла средних доз цитозара (1-1,5 г/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов день 1-3 или 1-1,5 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 часов день1-5-6 )</p> <p>- Высокодозная ХТ и АутоТКМ</p>	<p>Оценка MRD ± средние или большие дозы цитозара + антрациклины/ FLAG</p> <p>Оценка MRD ± средние или большие дозы цитозара + антрациклины</p>
Группа высокого риска	Аллогенная ТКМ	



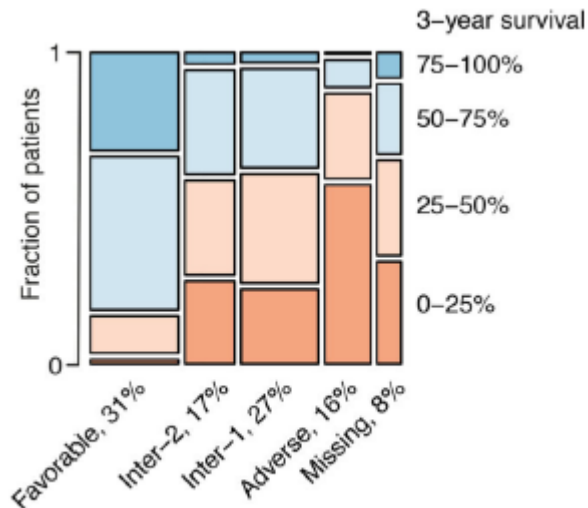
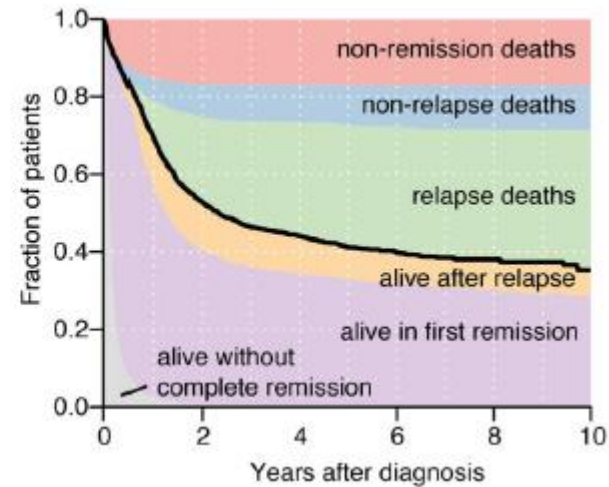
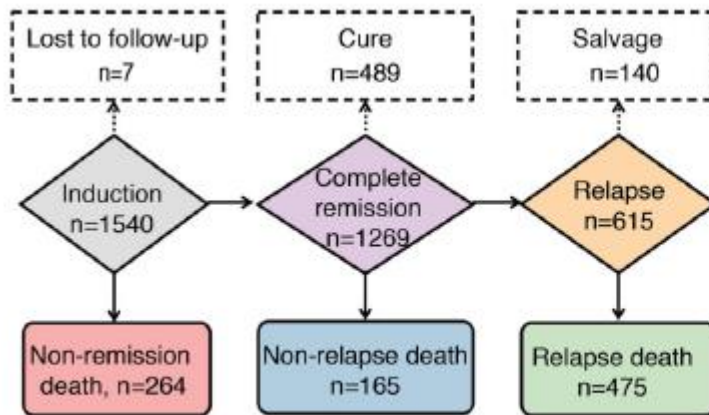
# Консолидация ремиссии ОМЛ

Больные ОМЛ, которым возможна “интенсивная” терапия	Рекомендации ELN2017	замечания
<b>Возраст старше 60/65 лет</b>		
Группа благоприятного риска	2-3 цикла средних доз цитозара (1-1,5 г/м <sup>2</sup> в/в каждые 12 часов день 1-3 или 1-1,5 г/м <sup>2</sup> в/в в течение 3 часов день1-5-6 )	3-4 цикла средних доз цитозара (4+2+4) (цитозар 0,5-1 г/м <sup>2</sup> в виде непрерывной 24 часовой инфузии 1-4 дня, митоксантрон или идарубицин 8 мг/м <sup>2</sup> 1-2 дня , этопозид 70 мг/м <sup>2</sup> дни 1-4)
Группа промежуточного и высокого риска	Эффективность средних доз цитозара не доказана. При низком индексе коморбидности SCT – SCT или исследовательские протоколы	

# Лечение больных ОМЛ, не ответивших на 1-й курс индукции ремиссии (и рецидивом)

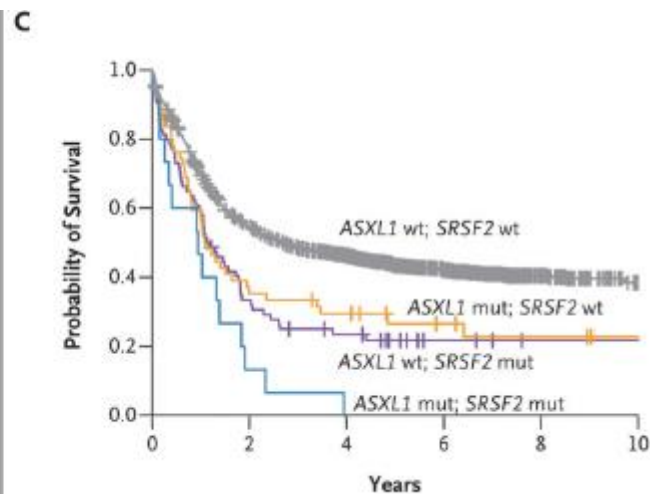
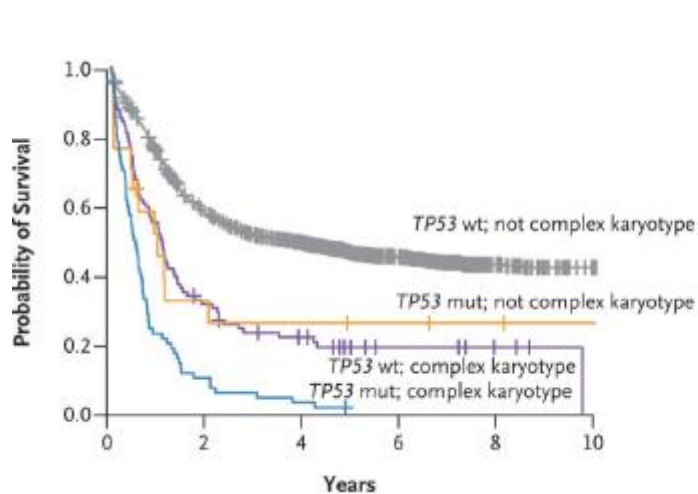
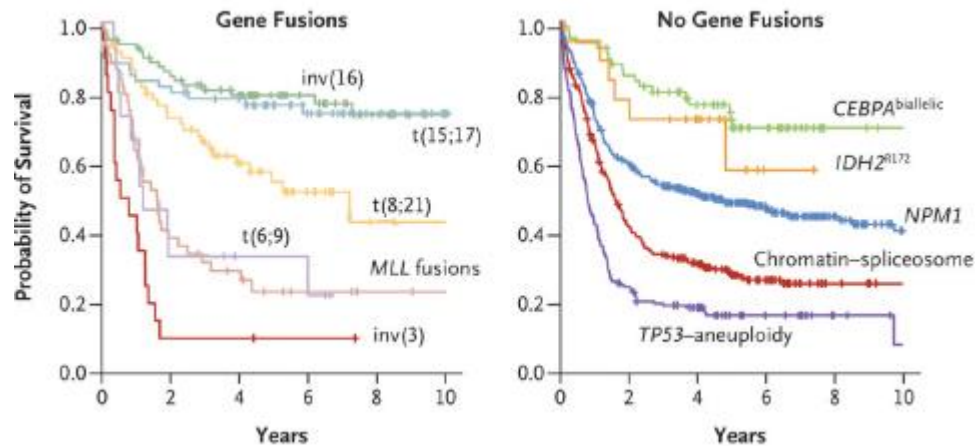
Больные ОМЛ, которым возможна “интенсивная” терапия	Рекомендации ELN2017	замечания
Средние дозы цитозара с или без антрациклинов	цитозара (1-1,5 г/м <sup>2</sup> в/в каждые 12 часов день 1-3 (0,5-1,0 г/м <sup>2</sup> для лиц старше 60 лет) или 1-1,5 г/м <sup>2</sup> в/в в течение 3 часов день 1-5-6 (0,5-1,0 г/м <sup>2</sup> для лиц старше 60 лет) с или без даунорубицин 45-60 мг/м <sup>2</sup> день 1-3, или идарубицин 8-10 мг/м <sup>2</sup> день 3-5 или митаксантрон 8-10 мг/м <sup>2</sup> день 1-3.	Больным с ЧР и морфологическим состоянием без лейкоза 2-й курс 7+3
FLAG-IDA	Флударабин 30 мг/м <sup>2</sup> день 2-6, цитозар 1,5-2,0 г/м <sup>2</sup> день 2-6, идарубицин 10 мг/м <sup>2</sup> день 2-4, G-CSF 5 мкг/кг день 1-5	FLAG-IDA оптимален, если планируется АллоТКМ
MEC	Митоксантрон 8 мг/м <sup>2</sup> день 1-5, этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> день 1-5, цитозар 1,0 г/м <sup>2</sup> день 1-5	
АллоТКМ		Морфологическое состояние без лейкоза (аплазия) - Алло ТКМ предпочтительна

# Результаты лечения 1540 больных ОМЛ German-Austrian AML Study Group

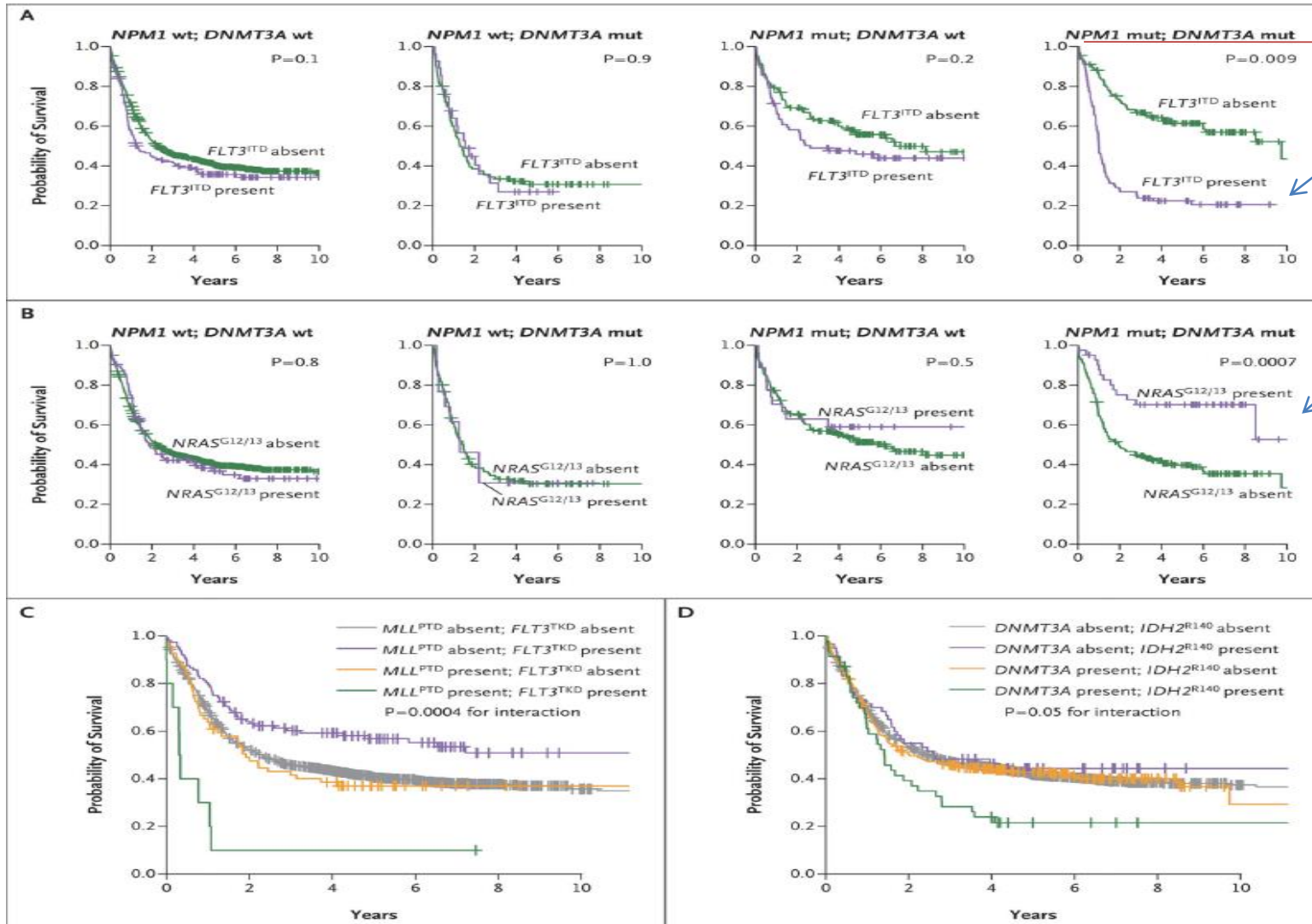


Анализ терапии 1540 больных ОМЛ. 82% достигает ремиссии, но 48% рецидив. Актуриальная 10 летняя выживаемость 40%. 59% больных погибает. В группе с прогностически неблагоприятными факторами риска 60-70% больных погибает в течение 3-х лет.

# Влияние различных типов генетических нарушений у больных ОМЛ на общую выживаемость



# Взаимовлияние генетических мутаций на общую выживаемость больных ОМЛ



# Критерии оценки рефрактерности к химиотерапии у больных ОМЛ (MRC/NCRI,HOVON/SAKK,SWOG,MDA)

A)	Не достижение ПР в течение 28 дней от начала индукционной терапии “первичная рефрактерность”	21%
B)	Первичная рефрактерность или безрецидивная выживаемость $\leq 3$ месяцев	29%
C)	Первичная рефрактерность или безрецидивная выживаемость $\leq 6$ месяцев	40%
D)	Первичная рефрактерность или безрецидивная выживаемость $\leq 12$ месяцев	57%

# Прогностические факторы рефрактерности к химиотерапии больных ОМЛ (MRC/NCRI,HOVON/SAKK,SWOG,MDA)

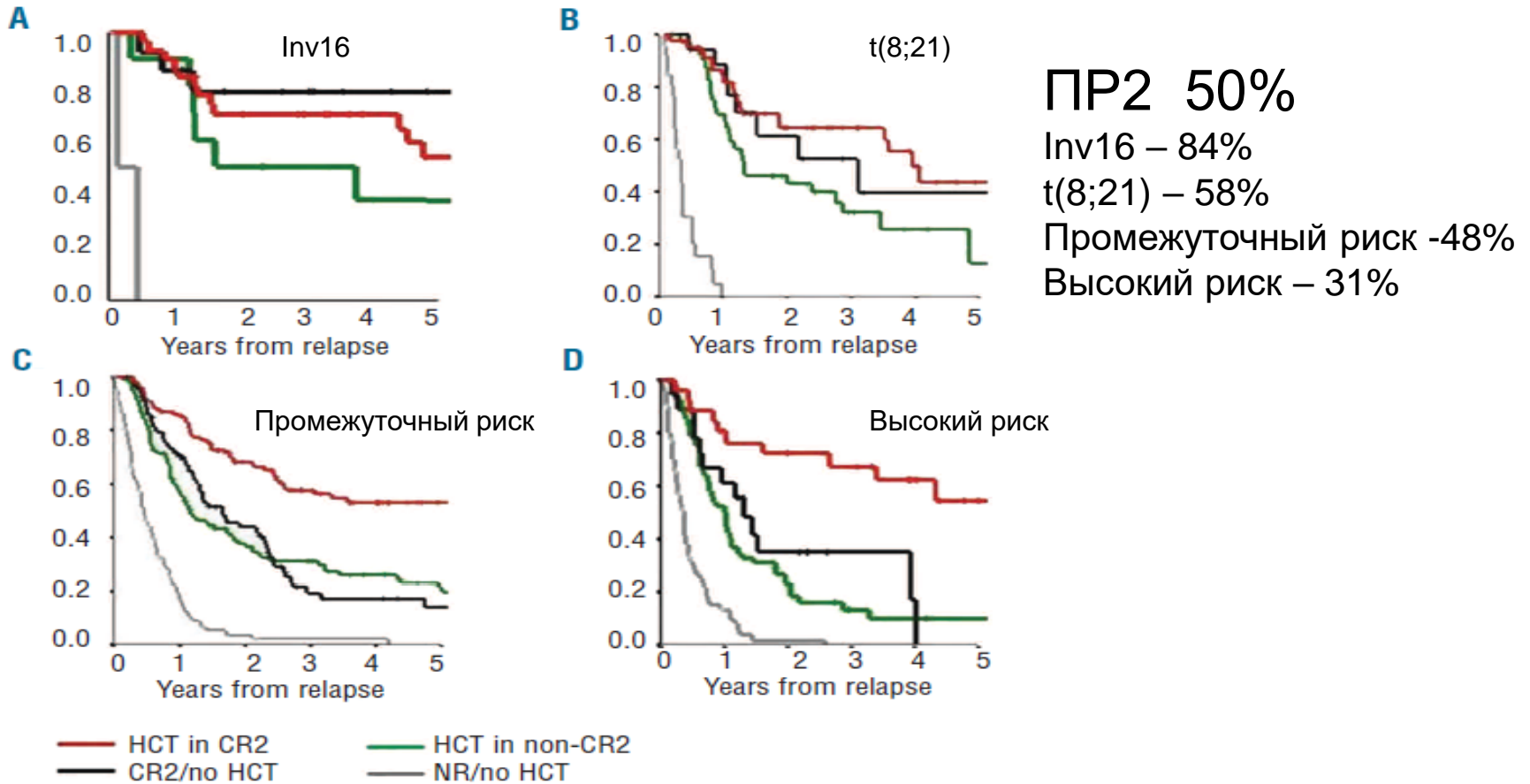
Факторы	Критерии рефрактерности
Возраст	A, B, C, D
Соматический статус ECOG 0-1 versus 2-4	A, B, C, D
Лейкоцитоз	A, B, C, D
Вторичный лейкоз ( МДС , после лечения)	A, B, C, D
Цитогенетически благоприятный ОМЛ	A, B, C, D
Цитогенетически неблагоприятный ОМЛ	A, B, C, D
NPM- FLT3-ITD+	- B, C, D
NPM+ FLT3-ITD-	A, B, C, D
NPM+FLT3-ITD+	A, B, - -

# Прогностические факторы, влияющие на возможность достижения ПР2 и общую выживаемость больных ОМЛ в рецидиве 1.

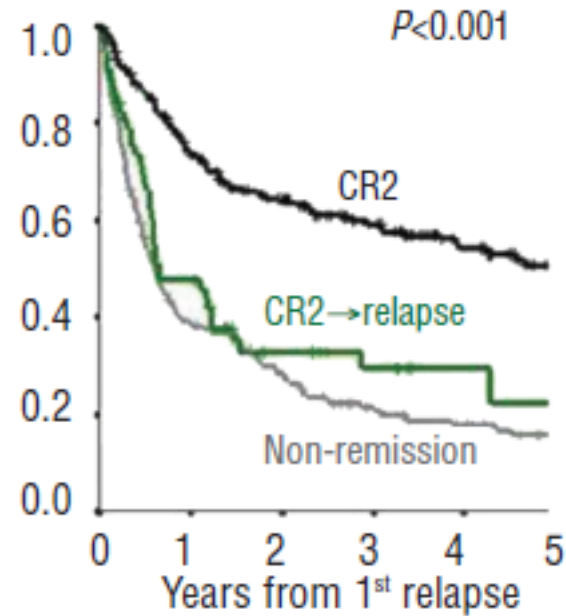
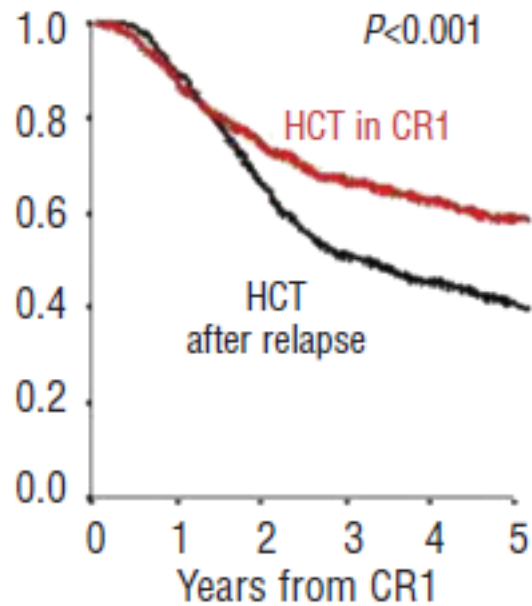
Факторы	Достижение ПР2		Общая выживаемость	
	Коэффициент риска	P	Коэффициент риска	P
Интервал между ПР1 и рецидивом (<1 года - >1 года)	1,56	<0,001	1,8	< 0,001
Цитогенетическая группа риска SWOG (высокий – благоприятный)	1,64	<0,001	1,34	<0,05
FAB ( M0,M6,M7-M1,M2,M4,M5)	1,49	<0,05		
Количество курсов индукции ремиссии (2 – 1)	1,27	<0,05	1,23	<0,05
Дисплазия (да-нет)	1,43	<0,02		
Лейкоцитоз при диагностике (>20 тыс - <20 тыс)	0,88	0,025		
Достижение ПР2 (нет –да)	-		3,23	<0,001
Алло ТКМ (нет – да)	-		2,61	<0,001



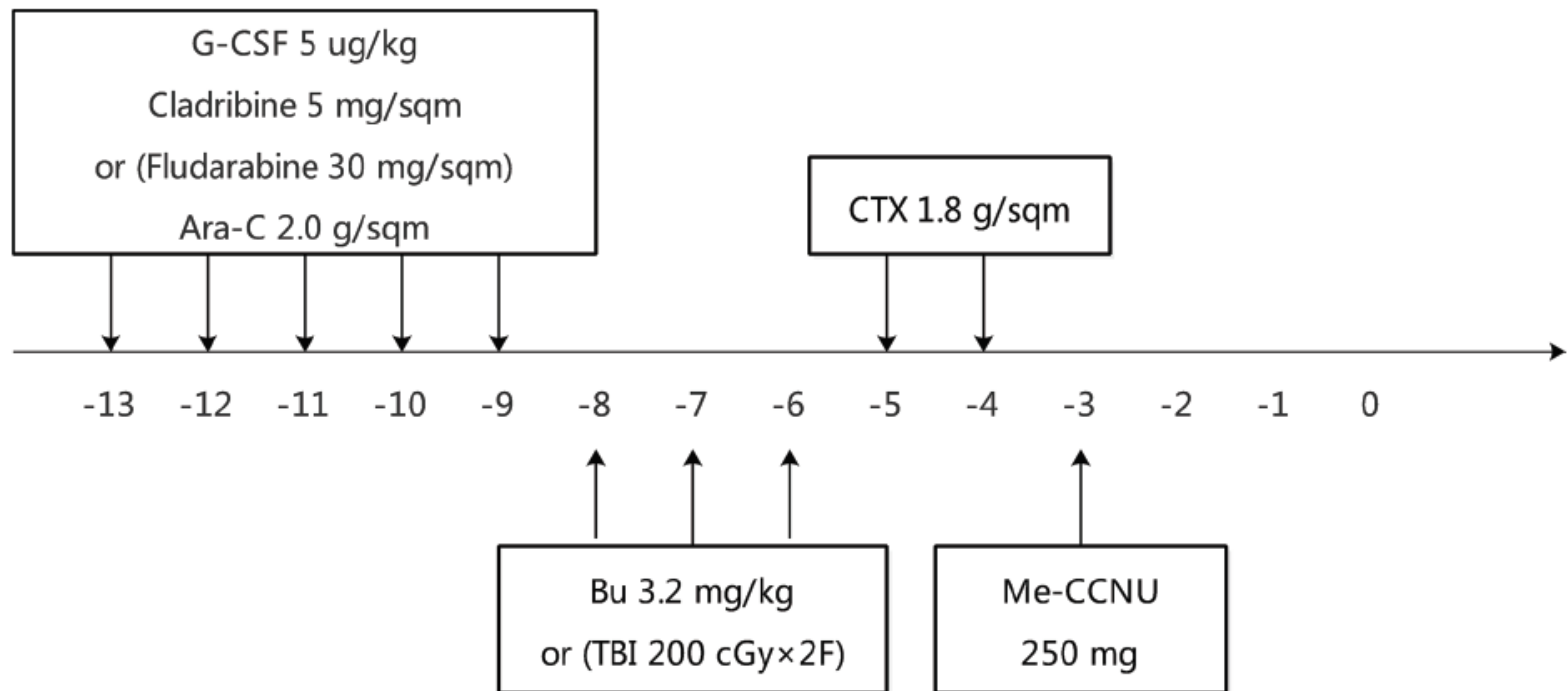
# Эффективность терапии больных ОМЛ в 1 рецидиве в зависимости от группы риска



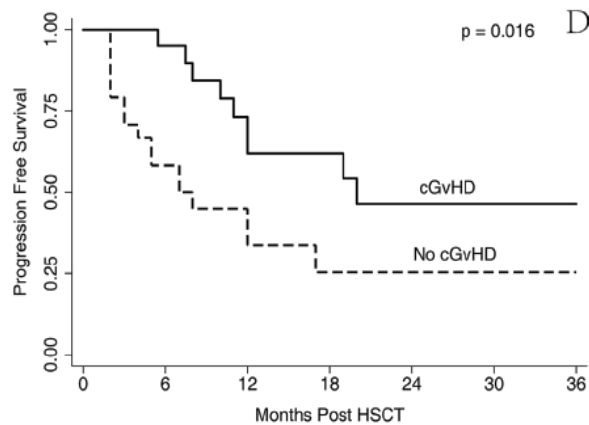
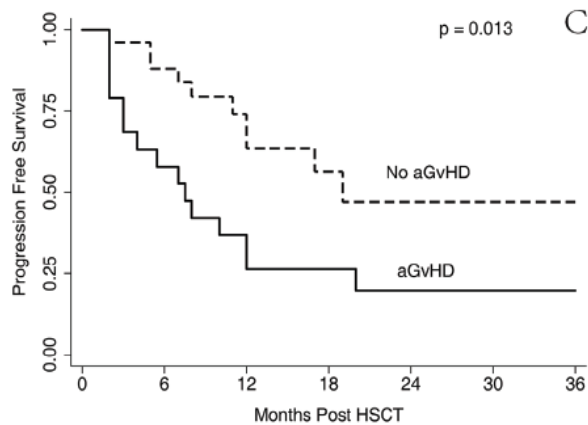
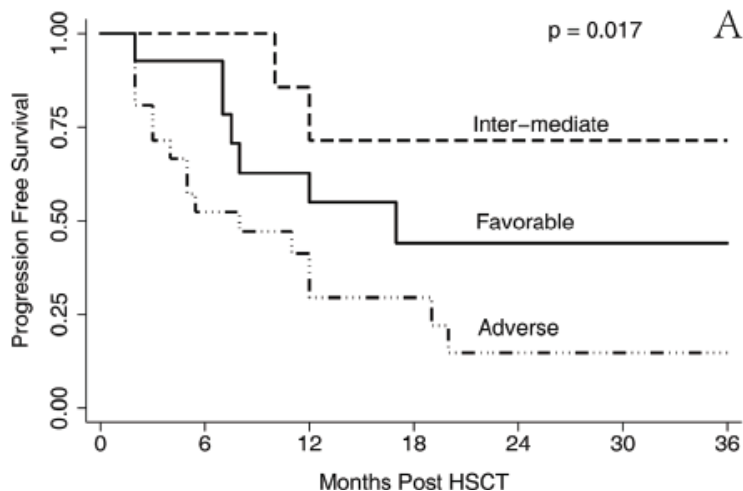
# Эффективность аллогенной ТКМ у больных ОМЛ в зависимости от стадии заболевания



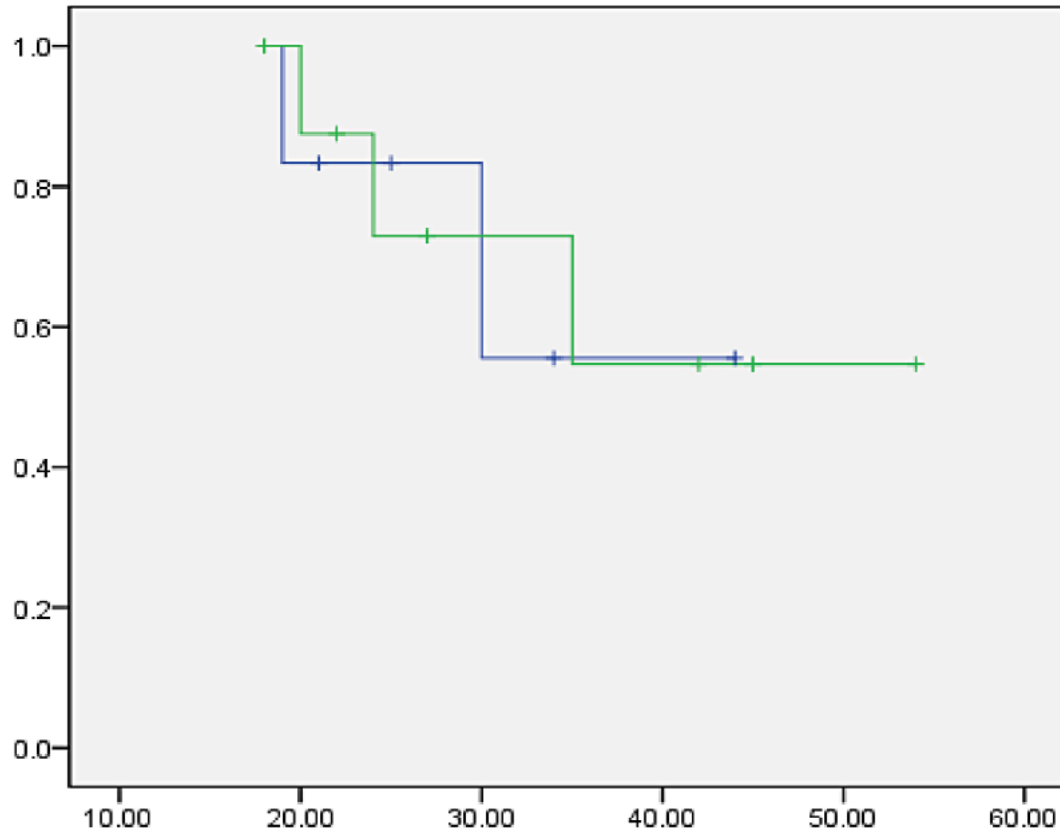
# CLAG или FLAG как подготовка к аллогенной трансплантации стволовых клеток с миелоаблативным кондиционированием больных с рефрактерным ОМЛ



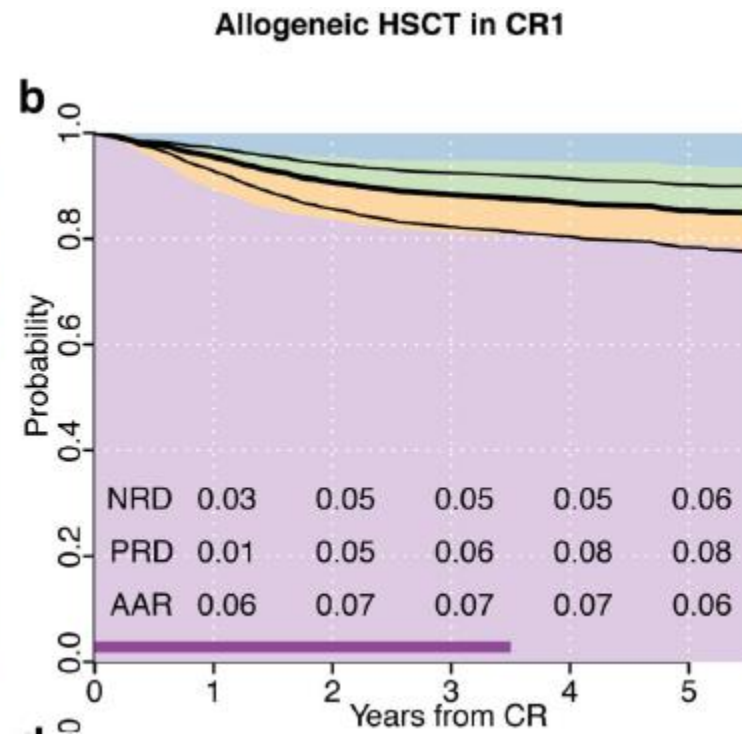
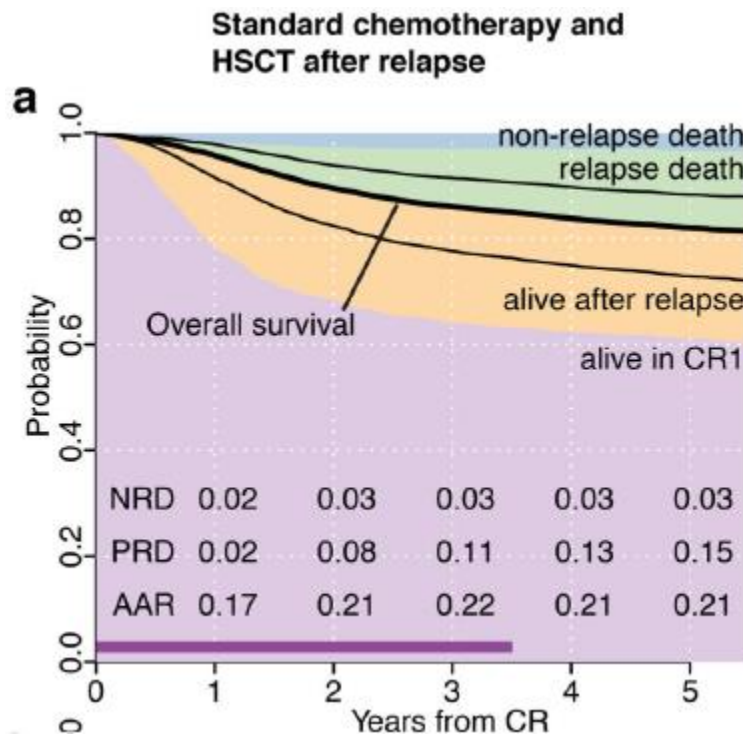
# Влияние на эффективность Алло ТСК у больных с рефрактерным ОМЛ группы риска и острой и хронической РТПХ



# Общая выживаемость больных ОМЛ с t(8;21) AML1-ETO после аллогенной трансплантации стволовых клеток в период рецидива 1 или ПР2



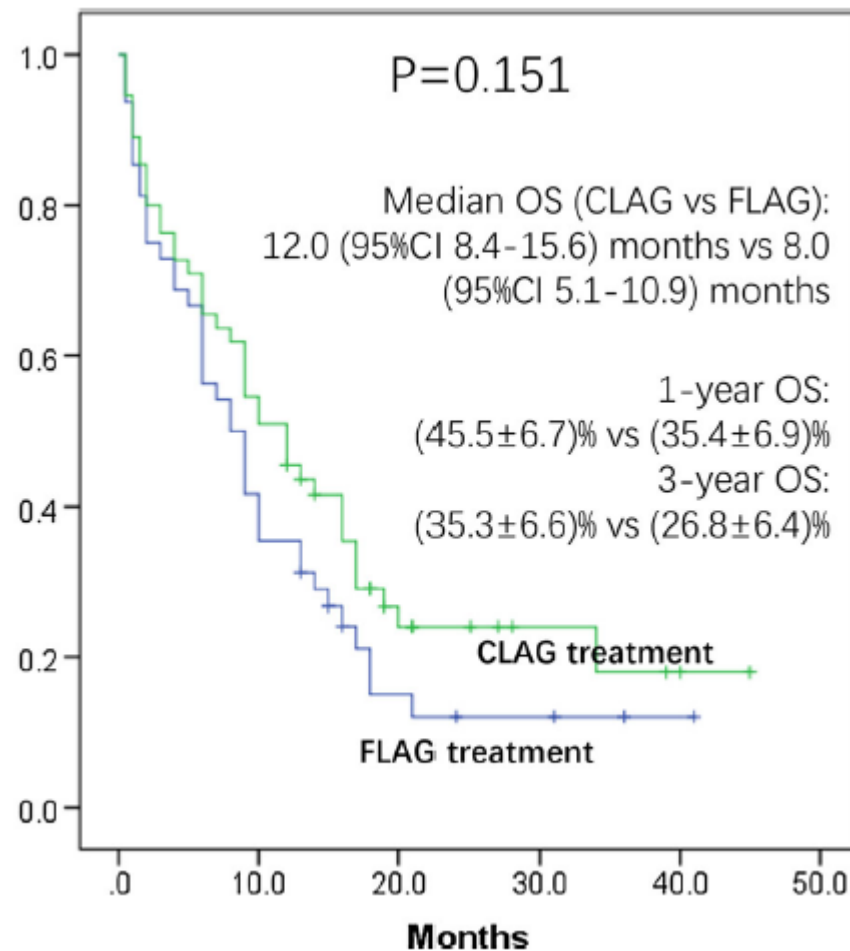
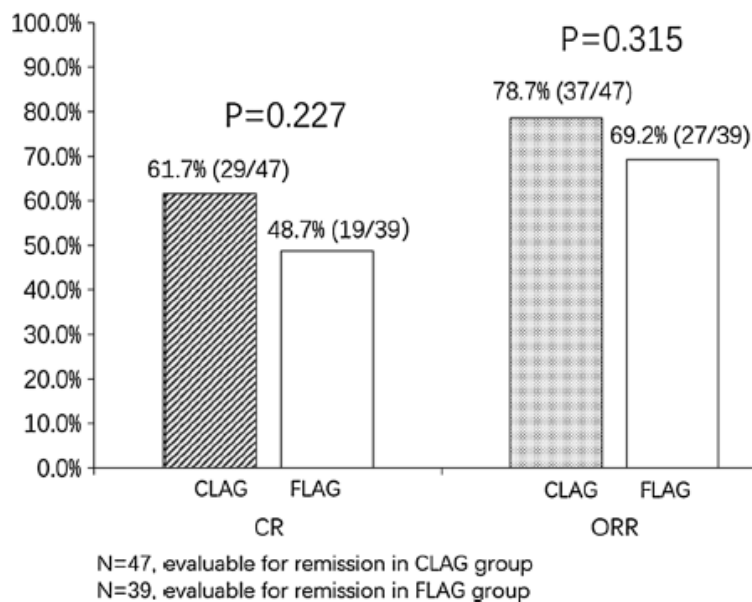
# Общая выживаемость больных ОМЛ группы благоприятного риска в зависимости от времени выполнения аллогенной ТКМ



# Эффективность консолидирующей терапии ОМЛ с помощью трансплантации стволовых клеток в зависимости от группы риска

AML risk group*	AML risk assessment, including response to induction-I†	Risk of relapse following consolidation by	
		Chemo/auto BSCT	allo-HSCT
Good	t(8;21) with WBC ≤ 20 inv(16)/t(16;16) Mutated <i>CEBPA</i> (double mutated) Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> Early first CR and no MRD	35%–40%	15%–20%
Intermediate	t(8;21) with WBC > 20 Cytogenetically normal (or with loss of X and Y chromosomes), WBC count ≤ 100 and early first CR (after first cycle of chemotherapy)	50%–55%	20%–25%
Poor	Otherwise good or intermediate, but no CR after first cycle of chemotherapy Cytogenetically normal and WBC > 100	70%–80%	30%–40%
Very poor	Cytogenetically abnormal Monosomal karyotype abn(3q26) High <i>EVII</i> expression	> 90%	40%–50%

# Эффективность CLAG и FLAG схем химиотерапии в лечении резистентных и рецидивирующих острых миелобластных лейкозов



Только 16,4% больных смогли получить АллоТКМ в группе CLAG и 14,6% больных в группе FLAG



# Прогностические факторы, влияющие на достижение полной ремиссии, при проведении программ CLAG и FLAG у больных с резистентными ОМЛ

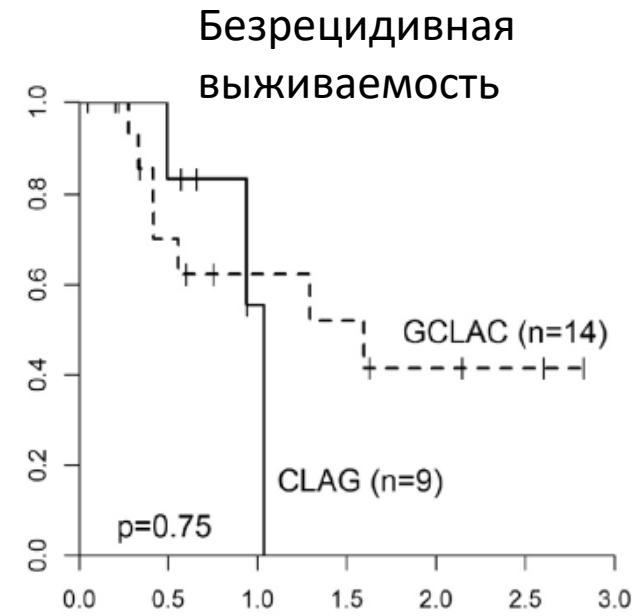
Parameters	Univariate logistic regression				Multivariate logistic regression			
	p value	OR	95% CI		p value	OR	95% CI	
			Lower	Higher			Lower	Higher
CLAG treatment (vs. FLAG treatment)	0.315	1.551	0.659	3.653	0.223	1.988	0.658	6.006
<u>Age <math>\geq</math> 60 years</u>	<b><u>0.001</u></b>	0.213	0.084	0.538	<b><u>0.016</u></b>	0.224	0.066	0.760
Male (vs. female)	0.621	0.806	0.344	1.892	0.849	0.891	0.272	2.921
Relapsed disease (vs. refractory)	0.349	1.513	0.636	3.597	0.502	1.577	0.417	5.968
Secondary disease (vs. de novo)	0.335	0.583	0.195	1.744	0.753	1.263	0.294	5.415
<u>Higher risk stratification</u>	<b><u>0.003</u></b>	0.321	0.152	0.682	<b><u>0.029</u></b>	0.363	0.146	0.903
Higher ECOG performance	0.246	1.645	0.710	3.814	0.236	2.000	0.635	6.300
<u>BM blast <math>\geq</math> 42.7%</u>	<b><u>0.030</u></b>	0.380	0.158	0.913	<b><u>0.022</u></b>	0.239	0.071	0.810
CR at first induction	<b><u>0.024</u></b>	2.786	1.143	6.787	0.807	1.198	0.282	5.083
Previous allo-HSCT	0.355	1.681	0.559	5.055	0.805	1.232	0.235	6.445
Second or higher salvage therapy (vs. first)	<b><u>0.049</u></b>	0.350	0.123	0.993	0.493	0.610	0.148	2.507

# Прогностические факторы, влияющие на общую выживаемость больных с рефрактерными ОМЛ, при проведении программ CLAG и FLAG

Parameters	Univariate Cox regression				Multivariate Cox regression			
	<i>p</i> value	HR	95% CI		<i>p</i> value	HR	95% CI	
			Lower	Higher			Lower	Higher
CLAG treatment (vs. FLAG treatment)	0.166	0.734	0.474	1.137	0.135	0.700	0.439	1.117
<u>Age <math>\geq</math> 60 years</u>	<b>0.005</b>	1.870	1.206	2.901	0.064	1.567	0.974	2.52
Male (vs. female)	0.279	1.278	0.820	1.993	0.612	1.156	0.661	2.021
Relapsed disease (vs. refractory)	0.164	0.727	0.465	1.139	0.891	0.959	0.527	1.746
<u>Secondary disease (vs. de novo)</u>	<b>0.005</b>	2.105	1.255	3.532	<b>0.042</b>	1.977	1.024	3.819
<u>Risk stratification</u>	<b>0.004</b>	1.634	1.167	2.289	0.068	1.424	0.975	2.079
ECOG performance	0.083	1.441	0.954	2.175	0.243	1.356	0.813	2.262
<u>BM blast <math>\geq</math> 42.1%</u>	<b>0.021</b>	1.698	1.084	2.660	<b>0.001</b>	2.466	1.455	4.180
CR at first induction	0.078	0.670	0.429	1.046	0.151	0.629	0.334	1.185
Previous allo-HSCT	0.137	0.644	0.361	1.150	0.631	1.140	0.668	1.947
<u>Second or higher salvage therapy (vs. first)</u>	<b>0.003</b>	2.173	1.312	3.597	<b>0.009</b>	2.313	1.238	4.319

# Эффективность GCLAC и CLAG в терапии рефрактерных / рецидивных острых миелобластных лейкозов

Outcome	GCLAC Group	CLAG Group	P Value
CRi or CR	14 (64)	9 (47)	.36
Transplant	9 (45)	5 (26)	.32
RFS (y)	1.59 (0.41 to NE)	1.03 (0.49-1.03)	.75
OS <sup>a</sup> (y)	1.03 (0.52 to NE)	0.70 (0.28-1.11)	.083



GCLAC				CLAG			
Drug	Dose <sup>a</sup>	Price per Dose <sup>b</sup>	Price per Cycle <sup>b</sup>	Drug	Dose <sup>a</sup>	Price per Dose <sup>b</sup>	Price per Cycle <sup>b</sup>
Clofarabine 25 mg/m <sup>2</sup>	43.25 mg × 5 days	\$10,565.10 <sup>c</sup>	\$52,825.50 <sup>c</sup>	Cladribine 5 mg/m <sup>2</sup>	8.65 mg × 5 days	\$420 <sup>d</sup>	\$2100 <sup>d</sup>
Cytarabine 2 g/m <sup>2</sup>	3.46 g × 5 days	\$147.28 <sup>e</sup>	\$736.40 <sup>e</sup>	Cytarabine 2 g/m <sup>2</sup>	3.46 g × 5 days	\$147.28 <sup>e</sup>	\$736.40 <sup>e</sup>
Filgrastim 5 µg/kg	300 µg × 21 days <sup>f,g</sup>	\$345.70	\$7259.70	Filgrastim 300 µg	300 µg × 6 days <sup>g,h</sup>	\$345.70	\$2074.20
Total	NA	\$11,058.08	\$60,821.60	NA	NA	\$912.98	\$4910.60

# Третий шаг в лечении ОМЛ

- Диагностика и лечение минимальной резидуальной болезни :
  1. Перед консолидацией ремиссии,
  2. В процессе проведения и после окончания консолидации ремиссии
  3. Каждые 3-12 месяцев до 5 и более лет (в случае персистирования клона)
- Методы лечения
  - интенсификация химиотерапии
  - аллогенная ТКМ (неродственная лучше родственной)
  - иммунотерапия
  - таргетная терапия

а

## MRD как предиктор рецидива ОМЛ

- Оценка MRD после 2-х курсов индукции ремиссии методом проточной цитометрии  
При определении более 0,1% клеток с фенотипом первичного лейкозного клона риск рецидива достоверно увеличивается как при химиотерапевтическом лечении, так и после Ауто- и Алло трансплантации стволовых клеток

## MRD как предиктор рецидива ОМЛ

- Обнаружение персистирования NPM1 мутации и сцепленных генов RUNX1-RUNX1T1, CBFb-MYH11, PML-RARa - предиктор рецидива
- Выявление DNMT3A, ASXL1, TET2 генов не является предиктором рецидива
- RUNX1, GATA2, CEBPA, DDX41, ALKRD26, WT1 не используются для оценки MRD
- Не рекомендовано использовать мутации FLT3-ITD, FLT3 TKD, NRAS, KRAS, IDH1, IDH2, экспрессию EVI1 как одиночные маркеры MRD. Возможно использование при сочетанных мутациях

- 541 трайлов по лечению рефрактерных ОМЛ и рецидивов зарегистрировано в FDA

# Новые группы препаратов для лечения острых миелоидных лейкозов

Ингибиторы протеинкиназ	FLT3 ингибиторы С-KIT ингибиторы PI3K/AKT/m-TOR ингибиторы Aurora and polo-like киназа ингибиторы CDK4/6 ингибиторы CHK1,WEE1, MPS1 ингибиторы SRC , HCK ингибиторы
Эпигенетические модуляторы	Новые ингибиторы ДНК метилтрансферазы (SGI-110) Ингибиторы гистондиацетилазного комплекса IDH1 IDH2 ингибиторы DOT1L ингибиторы BET бромдомен ингибиторы
Митохондриальные ингибиторы	BCL-2, BCL-xL, MCL1 ингибиторы Ингибиторы казеинолитических протеаз



## Новые группы препаратов для лечения острых миелоидных лейкозов(2)

Химиотерапевтические агенты	CPX 351 Vosaroxin Нуклеозидные аналоги (клофарабин)
Терапевтические мишени – онкогенные белки	Fusion transcripts EVI1 NPM1 Hedgehog ингибиторы
Препараты влияющие на микроокружение лейкозных предшественников	CXCR4, CXCL12 антагонисты Антиангиогенные препараты
Антитела и иммунотерапия	Моноклональные антитела к CD33, CD44, CD47, CD123, CLEC12A Иммуноконъюгаты (GO, SGN33A) BiTES , DARTs CAR T cell Immune checkpoint ингибиторы (PD-1, PD-L1, CTLA-4) Anti KIR антитела Вакцины (WT1)

# Роль FLT3 при ОМЛ.Таргетная терапия.

## Midostaurin

(VEGFR,PDGFR  $\alpha,\beta$ ,c-Kit,SYK)

## Lestaurtinib

(JAK2, tropomyosin receptor KinaseA)

## Sorafenib

(raf, c-Kit, PDGFR, VEGFR)

## Sunitinib

(raf, c-Kit, PDGFR, VEGFR)

## Quizartinib

(c-Kit)

## Ponatinib

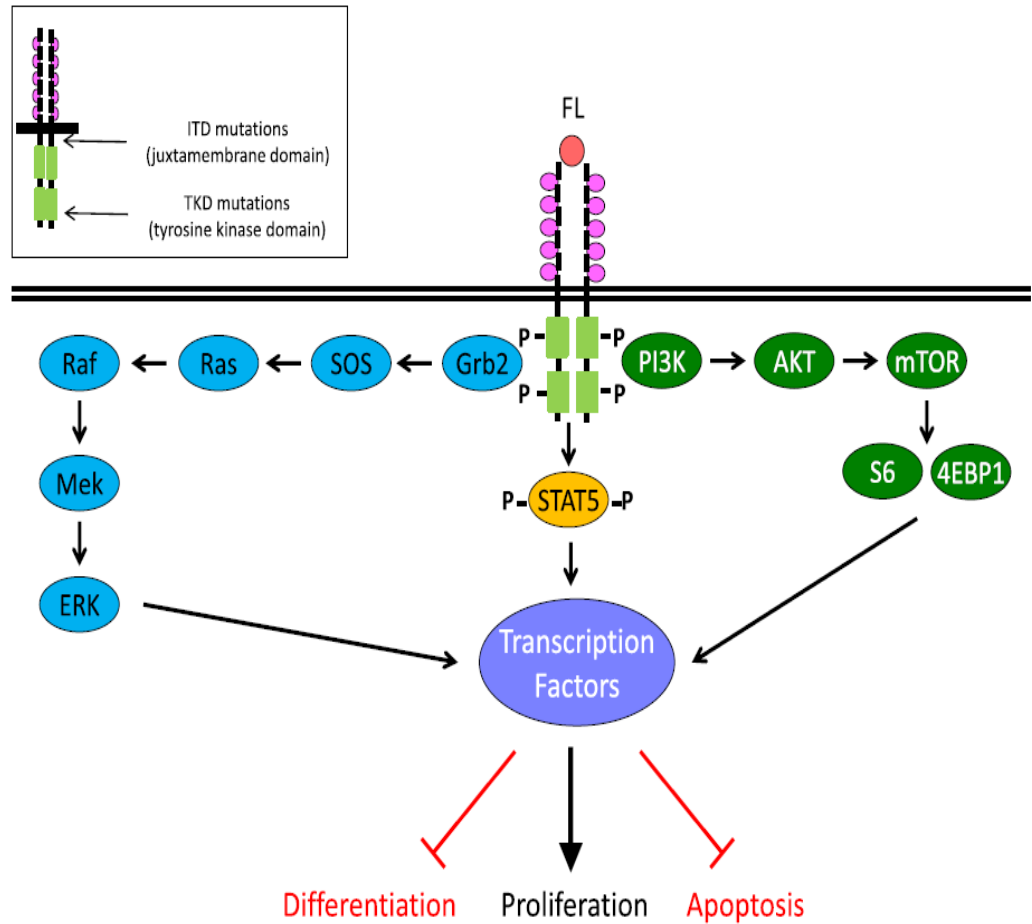
(BCR-ABL)

## Crenolanib

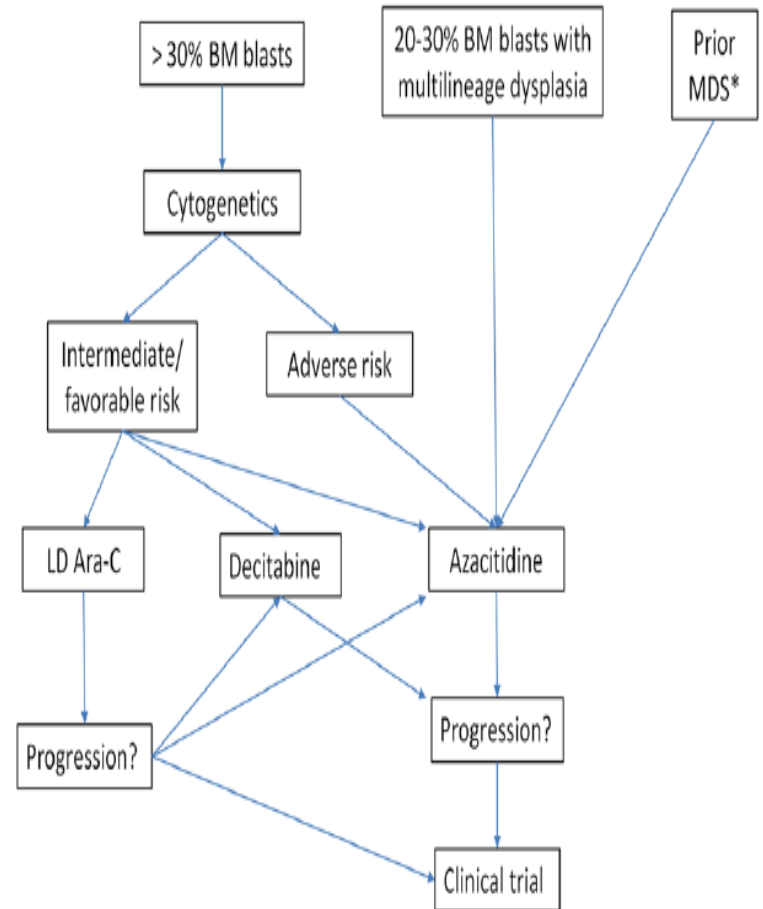
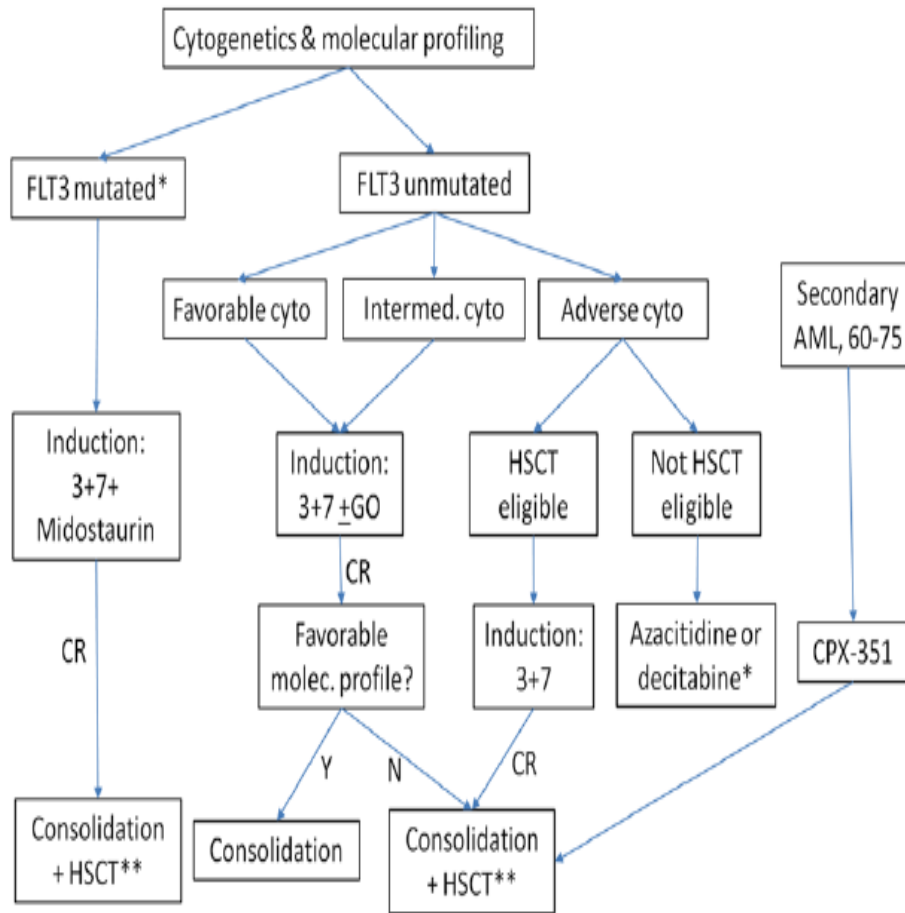
(PDGFR)

## Gilteretinib

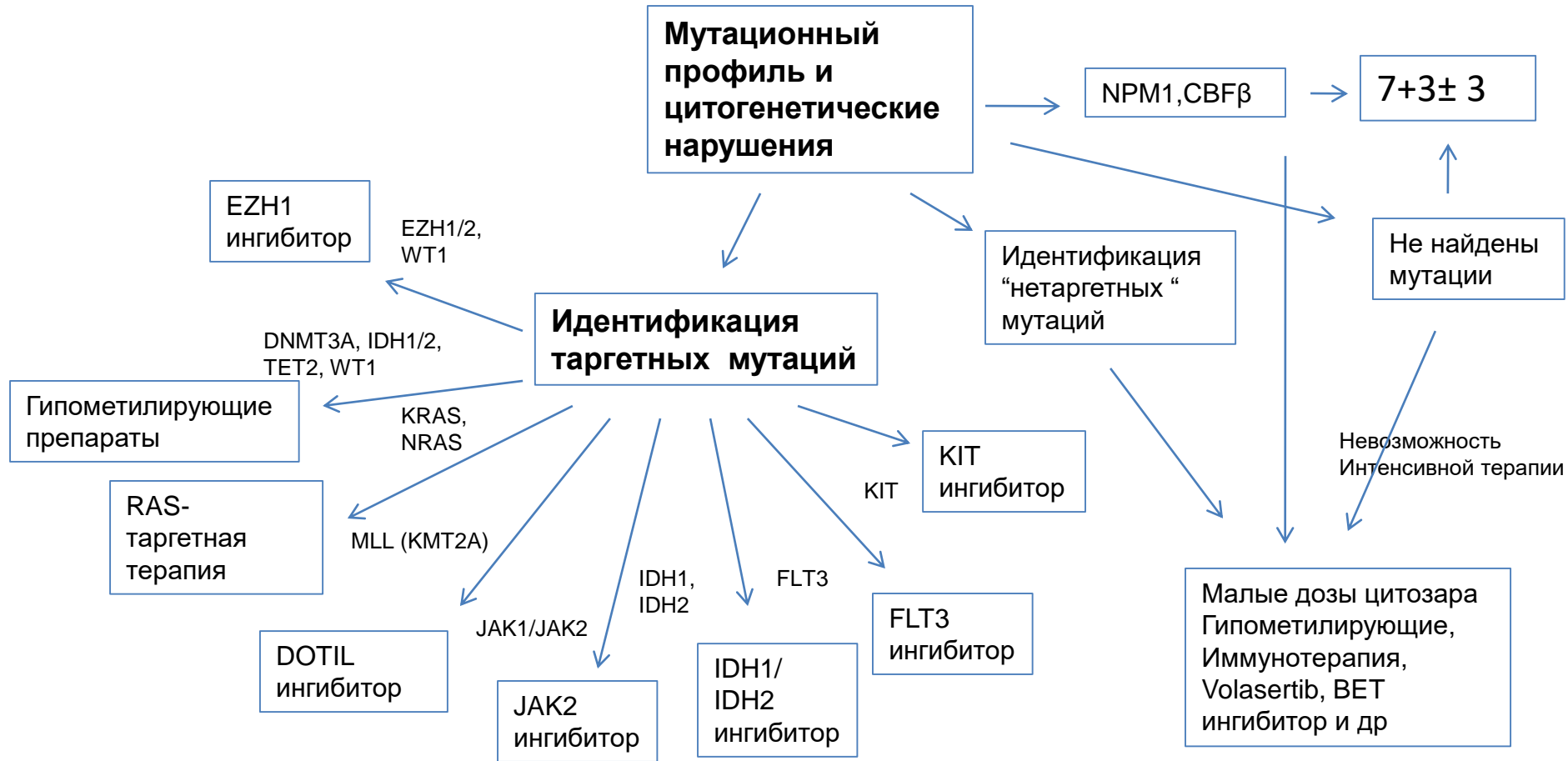
(c-Kit, AXL kinase)



# Лечение ОМЛ в возрасте 60-75 лет (Канадский гайдлайн 2017)



# Возможности таргетной терапии больных ОМЛ старше 60 лет

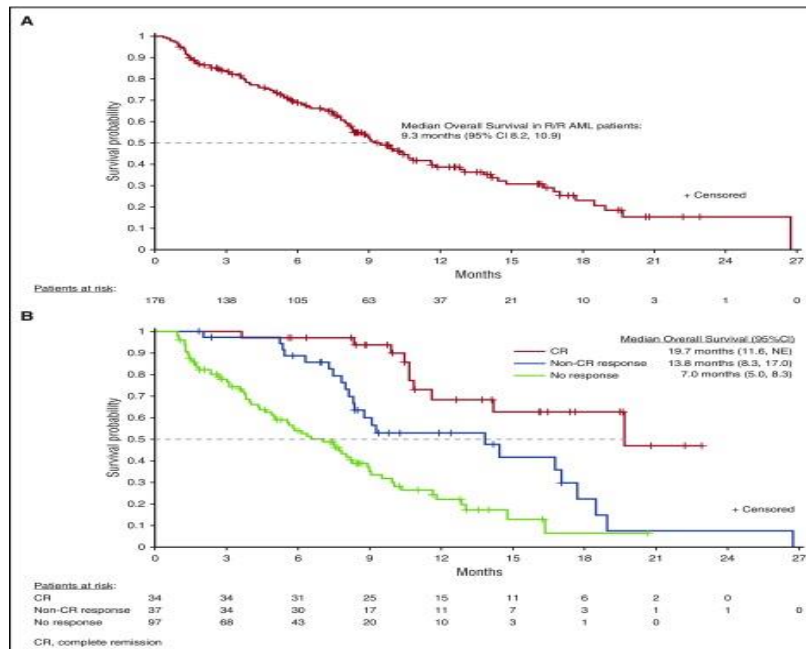


## Клиническое применение новых препаратов для лечения рефрактерных ОМЛ

препарат	фаза	Механизм	Показания
Midostaurin (Rydapt) капс. 25 мг Novartis	FDA 2017 EMA 2017 Фаза 1-3	Ингибитор FLT3 ITD/TDK, c-KIT, PDGFRb, VEGFr2, PKS	Взрослые и пожилые больные ОМЛ de novo и рецидив , паралельно 7+3 или Б.дозы цитозара 50мг x 2 раза в сутки
Gilteritinib Astellas Pharma	фаза 2-3	Ингибитор FLT3, STK1,FLK2,AXL, ALK	рефрактерные/рецидивные ОМЛ взрослого возраста 80-120 мг в сутки паралельно ХТ
Quizartinib	фаза 3	ингибитор рецептора малых молекул тирозинкиназ, FLT3 ITD	Взрослые и пожилые больные ОМЛ de novo и рецидив/рефрактерный ОМЛ , паралельно 7+3 или Б.дозы цитозара
Crenolanib	фаза 3	ингибитор рецептора малых молекул 3 типа тирозинкиназ, FLT3, PDGFRa,PDGFRb	рецидив/рефрактерный ОМЛ , per os день +7 после средних доз цитозара 1-6 дни и митоксантрона 1-3 дня

# Клиническое применение новых препаратов для лечения рефрактерных ОМЛ

		механизм	показания
Enasidenib	FDA 2017 после ½ фазы	IDH2 ингибитор	Больные ОМЛ IDH2mut + старше 60 лет, рефрактерные к 2-3 линии терапии, 100 мг/сутки per os 1,8,15 день



дифференцировка без  
 аплазии , 19% ПР,  
 общий ответ 40%  
 Общая выживаемость,  
 больных достигших ПР  
 19 месяцев

Agent	Target	Progress	MOA	Indication	Common AEs
<b>Gemtuzumab ozogamicin</b> [Amadori 2016]	CD33	Phase 3 trial in progress	Recombinant, humanized anti-CD33 monoclonal antibody conjugated to an immunotoxin	First-line monotherapy in older AML patients	Infection, febrile neutropenia, bleeding, fatigue, and liver AEs
<b>Vadastuximab talirine</b> [Erba 2016; ClinicalTrials.gov]	CD33	Phase 3 trial initiated; multiple phase 1 trials in progress	Antibody toxin conjugate that binds to CD33 and is internalized in the AML or normal progenitor cell; it then releases a PBD, which crosslinks DNA leading to cell death	Patients with relapsed CD33+ AML and those patients who declined intensive therapy; alone and in combination with hypomethylating agents	Hepatotoxicity has been associated with this agent
<b>Venetoclax</b> [DiNardo 2015b; Wei 2016]	BCL-2	Phase 3 trial in progress; FDA breakthrough therapy designation	BCL-2 inhibitor	Use in combination with hypomethylating agents in treatment-naïve patients with AML who are not eligible for standard high-dose induction treatment	febrile neutropenia, decreased platelet and white blood cell count
<b>Vosaroxin</b> [Ravandi 2014]	Transcription, DNA damaging agent	Phase 3 trial completed; multiple phase 1 trials are in progress to explore use in additional AML patient populations	Quinolone derivative that inhibits topoisomerase II without the production of oxygen free radicals	Adult patients with R/R AML	Gastrointestinal and infection-related toxicities
<b>CPX-351</b> [Lancet 2014; Lancet 2016]	DNA damaging cytotoxic agent	Phase 3 trial completed	Liposomal formulation containing a fixed combination of cytarabine and daunorubicin with a liposomal particle in a 5:1 molar ratio	Older patients between 60 and 75 years old with high-risk AML (sAML or tAML)	Febrile neutropenia, infection, rash, diarrhea, nausea, edema, and constipation
<b>Guadecitabine</b> [Issa 2015; ClinicalTrials.gov]	Hypomethylation	Phase 3 trial in progress	Dinucleotide of decitabine and deoxyguanosine that increases the in vivo exposure of decitabine by protecting it from deamination	Adults with previously untreated AML who are not considered candidates for intensive remission induction chemotherapy	Febrile neutropenia, pneumonia, thrombocytopenia, anaemia, and sepsis



The image shows the exterior of a modern medical building with a light-colored, metallic-looking facade. The building has two long, horizontal windows on the upper floor. A yellow ambulance with a red cross and the word "САННАУШ" is parked on the left side of the entrance. A person in a white lab coat is walking on the right side of the entrance. The sky is clear and blue. In the background, a tall apartment building is visible.

**ОТДЕЛЕНИЕ РАДИАЦИОННОЙ  
МЕДИЦИНЫ И ГЕМАТОЛОГИИ**

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !**

Санкт-Петербург. ул. Оптиков, 54.