

Современная терапия ОМЛ: все ли возможности мы используем?

Доронин В.А.

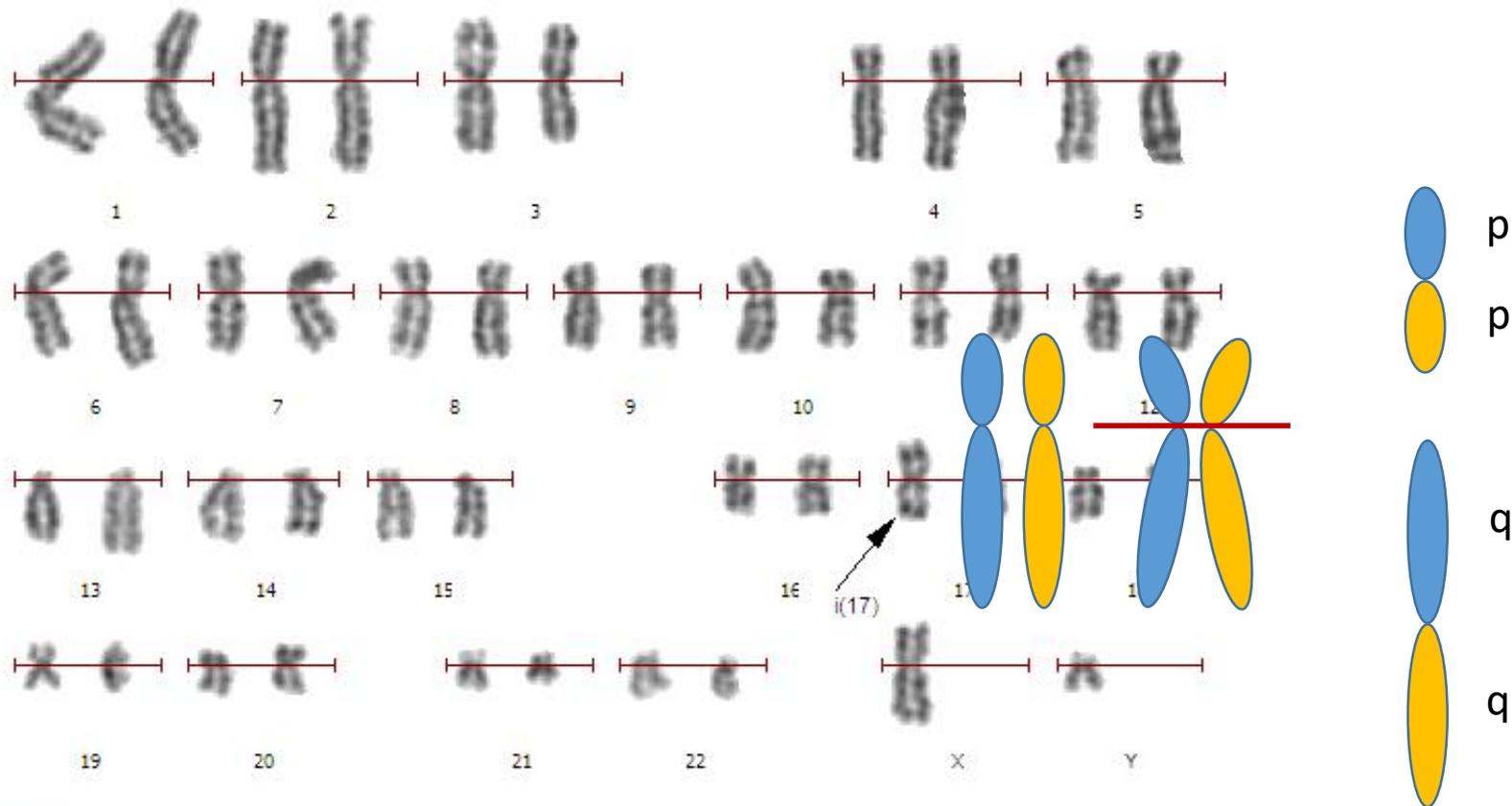
- Пациент мужского пола, 63 года
- Апрель 2016 инфицированная рана правой руки с лимфангоитом, лимфаденитом правой подмышечной области, фебрильная температура
- ECOG-2
- Анализ крови:
 - Hb-116 г/л
 - WBC - 26×10^9 /л, бласты – 66%
 - тромбоциты - 85×10^9 /л
- Бласты в к/м - 81%, (M-1 FAB)
- Сопутствующие заболевания: мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, аденома простаты

ОМЛ

Заболееваемость ОМЛ в зависимости от возраста
Данные SEER 2009 - 2013



- Большинство пациентов с ОМЛ старше 60 лет
- Медиана возраста 67 лет



Кариотип

mos46,XY,i(17)(q10)[7]/
46,XY[13].

Заключение

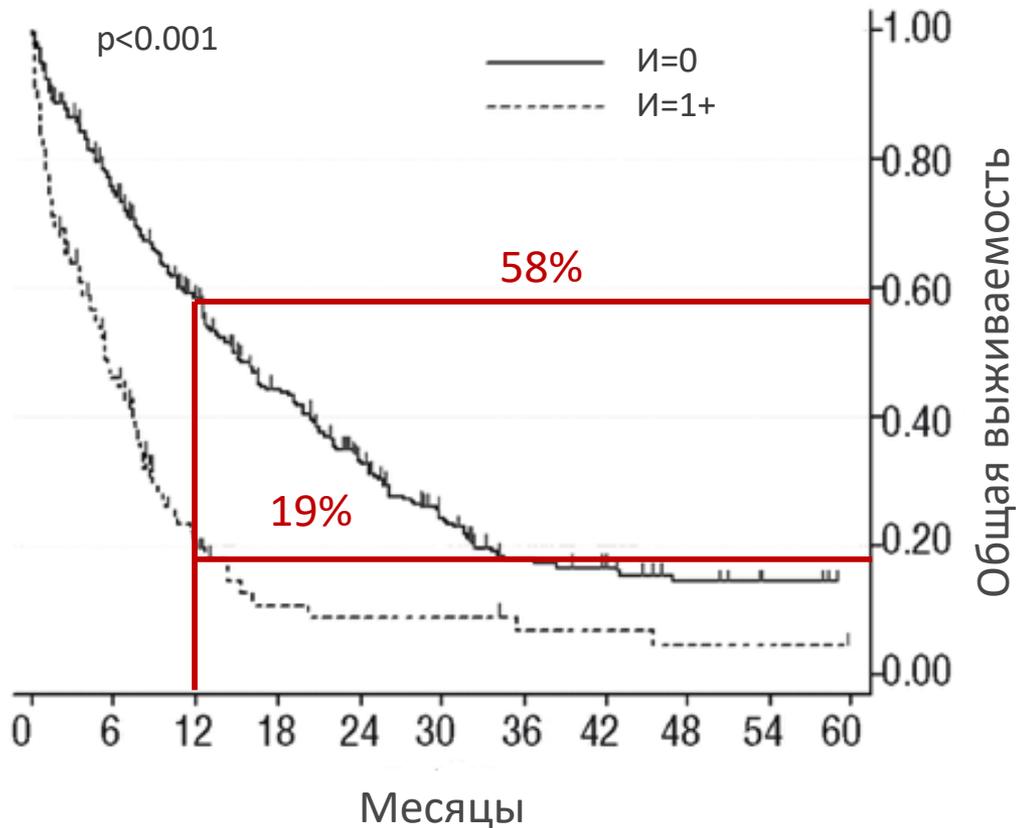
В 35% метафаза выявлен изохромосома 17(q10).

Прогноз	Цитогенетика
Благоприятный	inv(16) или t(16/16) или t(8;21) t(15;17)
<i>Промежуточный</i>	<i>Нормальный кариотип</i> <i>+8, t(9;11), другие неуточненные (i17)</i>
Неблагоприятный	Комплексный кариотип (≥ 3 клональных хромосомных аномалий) Моносомия -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 – не t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)

**Кандидат для интенсивной терапии
Кто он?**

Общая выживаемость пациентов с ОМЛ старше 65 лет (n=416)

Индекс принятия решения



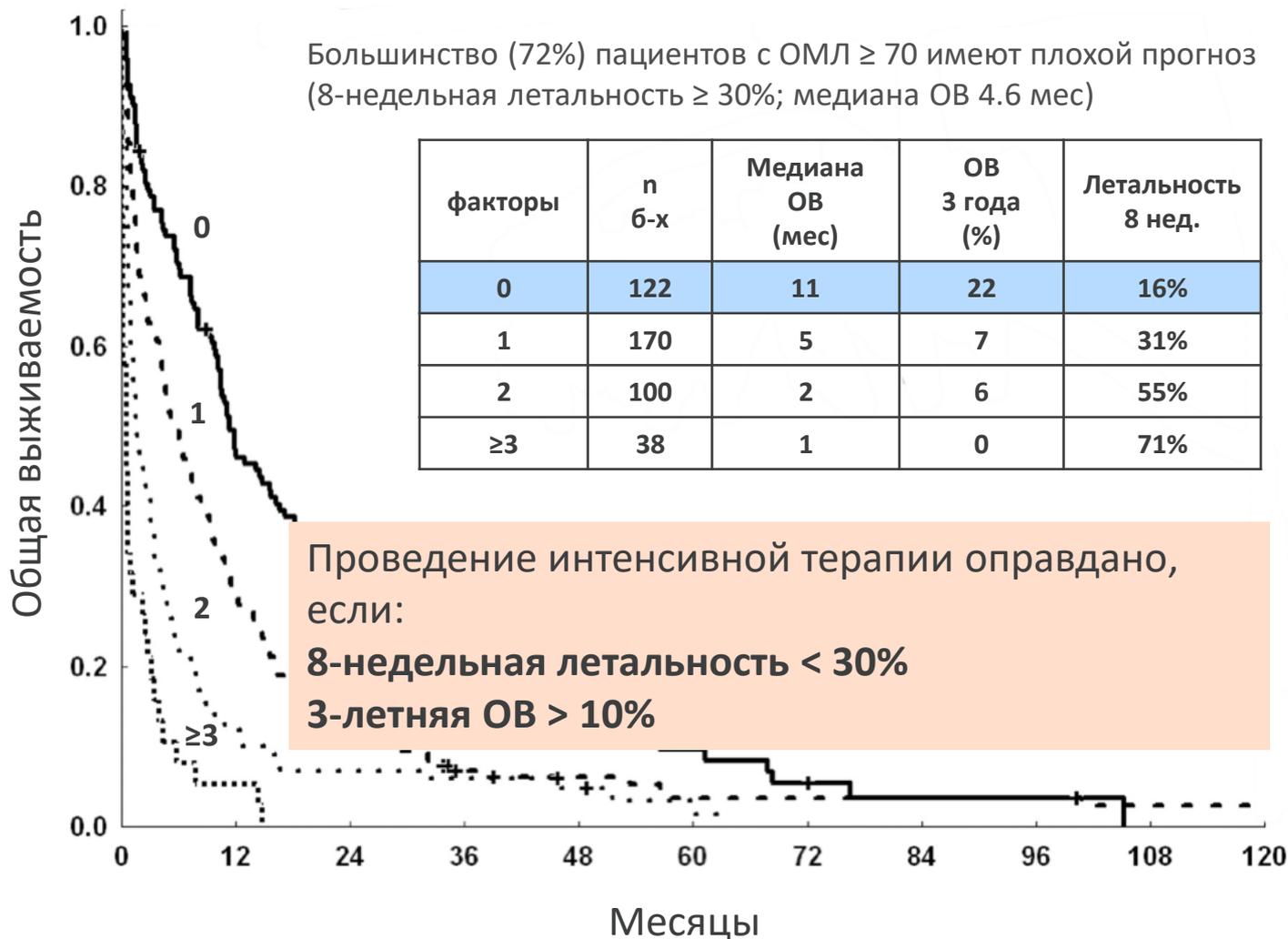
1. Неблагоприят. цитогенетика
ИЛИ
2. Два из трех параметров:
 - Возраст ≥ 75 лет
 - ECOG ≥ 2
 - Лейкоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$

Интенсивная терапия ОМЛ не имеет преимуществ у большинства возрастных пациентов (>70 лет)

- 446 пациентов ≥ 70 лет
- Интенсивная терапия 1990 – 2008
- Факторы, определяющие 8-недельную летальность

1. Возраст ≥ 80 лет
2. Кариотип (≥ 3 аномалий)
3. ECOG 2-4
4. Креатинин > 1.3 мг/дл (115 мкмоль/л)

Интенсивная терапия ОМЛ не имеет преимуществ у большинства возрастных пациентов (>70 лет)



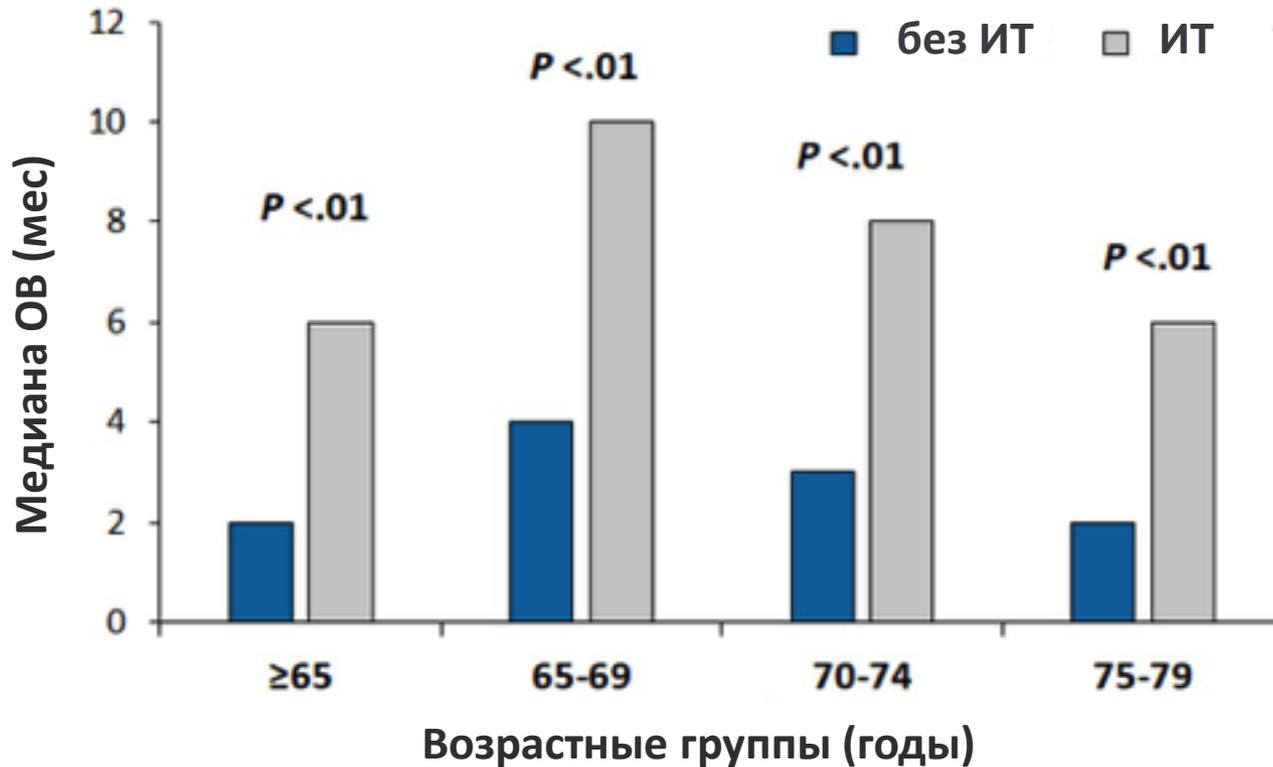
“FIT”

vs.

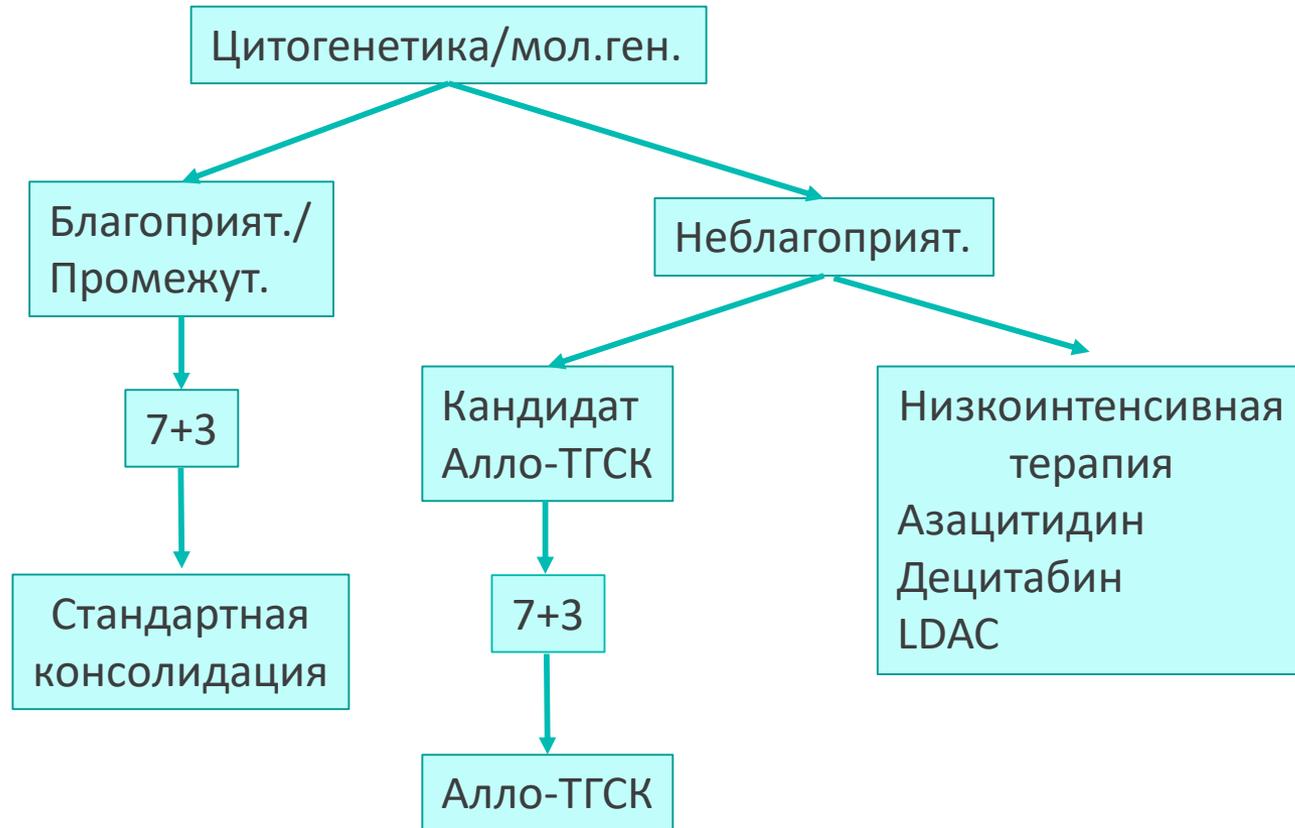
“UNFIT”



Пациенты, подходящие для интенсивной терапии (благоприятный прогноз)

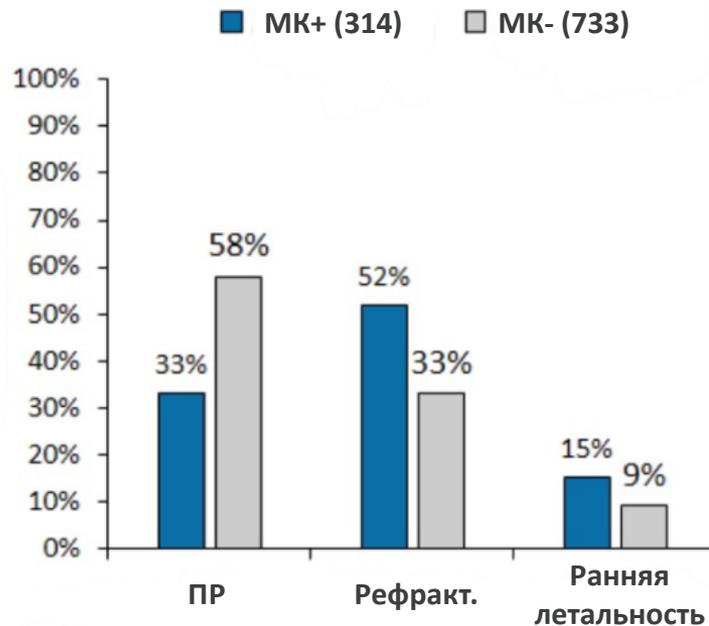


Пациенты, подходящие для интенсивной терапии

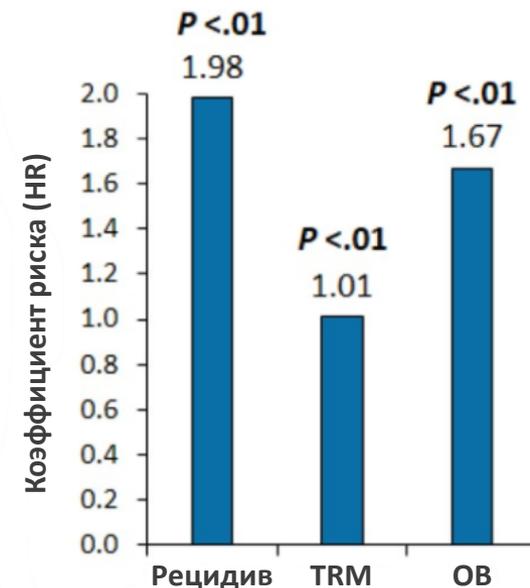


Пациенты, подходящие для интенсивной терапии (неблагоприятный прогноз - моносомии) -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, inv(3), t(3;3)

Моносомный кариотип
и индукционная терапия^a



Моносомный кариотип и ТКМ^b



Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии

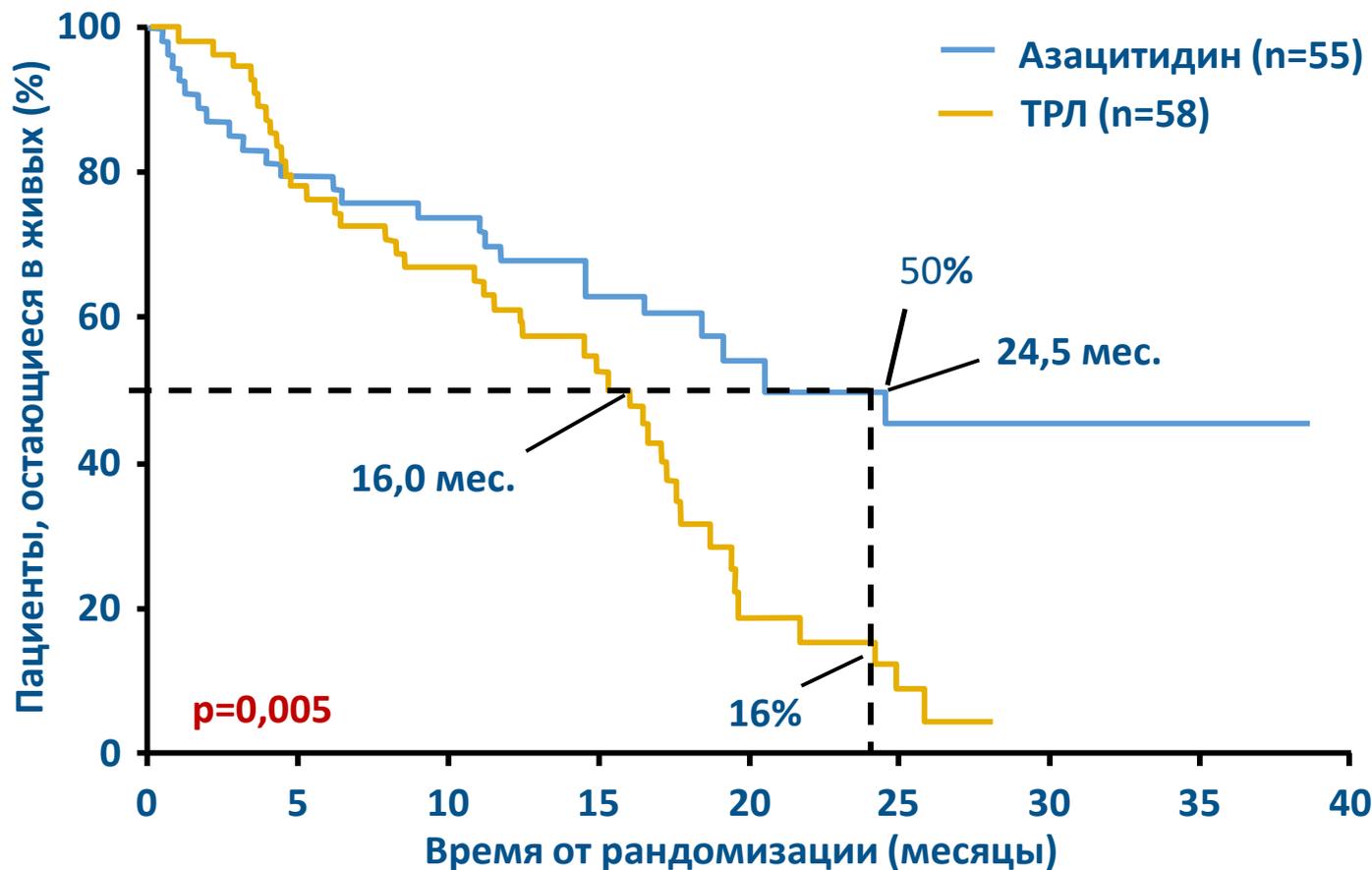
Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии

>30% бластов

20-30% бластов
с дисплазией

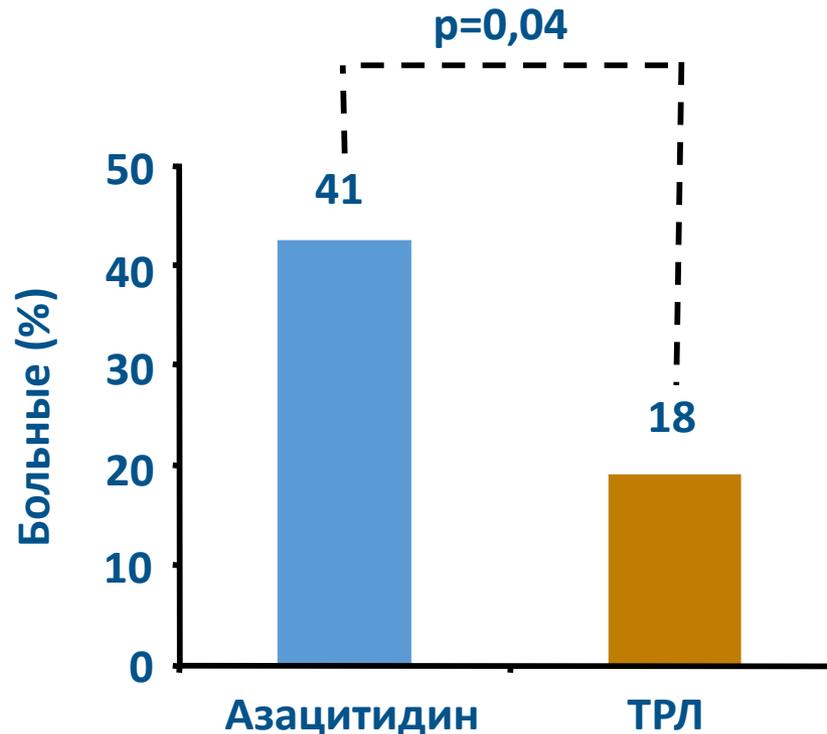
>30% бластов
с дисплазией

Исследование AZA-MDS-001: общая выживаемость больных с 20–30% бластов



**Азацитидин значительно увеличивал общую выживаемость,
по сравнению с таковой в группе ТРЛ**

Исследование AZA-MDS-001: независимость от трансфузий эритроцитарной массы у больных с 20–30% бластов, исходно зависевших от трансфузий



Независимости от трансфузий эритроцитарной массы удалось достичь у значимо большего числа больных, получавших азацитидин, по сравнению с больными, которые получали только ТРЛ

Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии

>30% бластов

20-30% бластов
с дисплазией

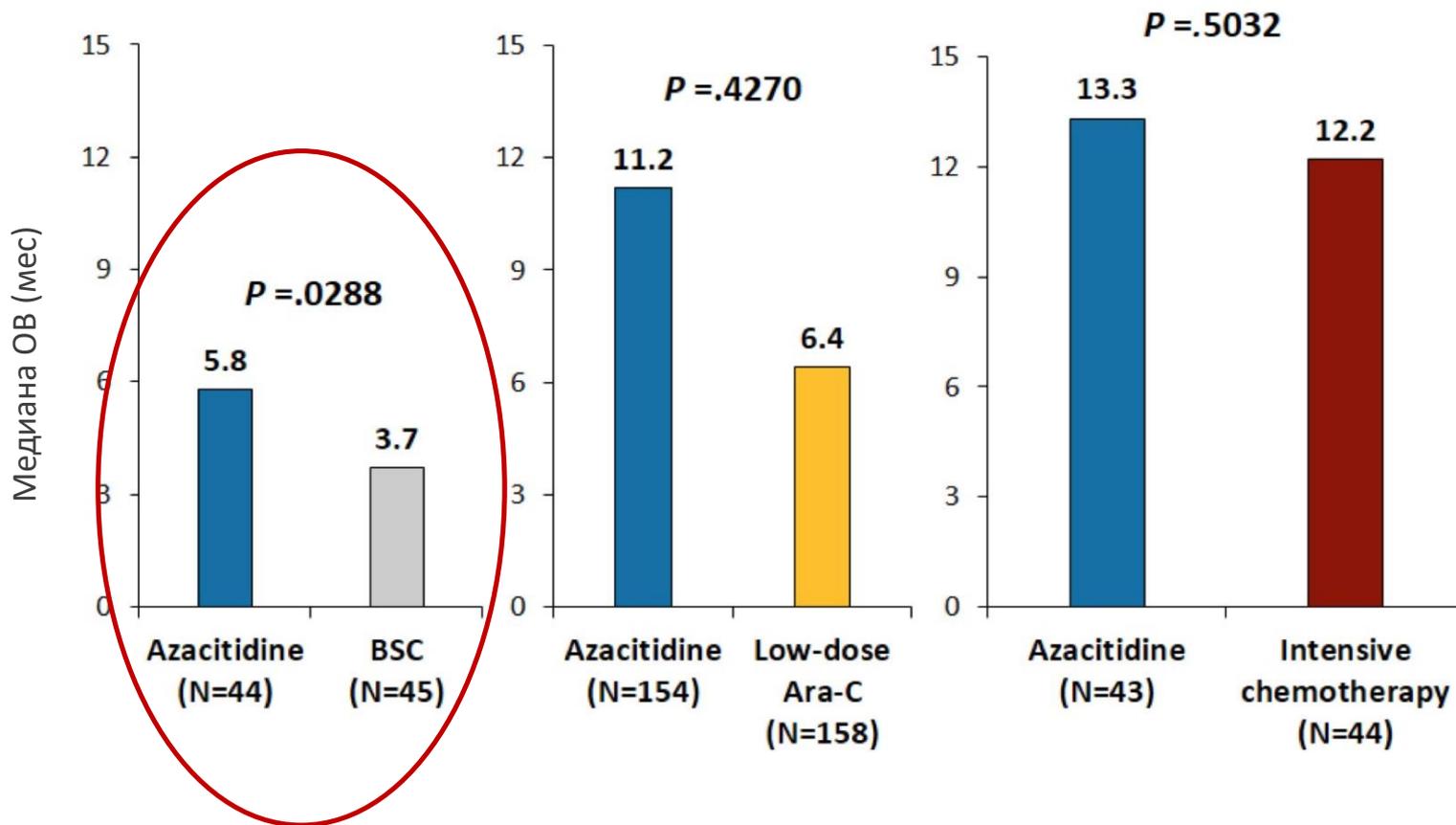
>30% бластов
с дисплазией

Азацитидин

```
graph TD; A[20-30% бластов с дисплазией] --> B[Азацитидин];
```

Исследование AZA-AML-001

пациенты с >30% бластов: общая выживаемость



Гематологический ответ: DACO-016 и AZA-AML-001

	Гипометилирующие препараты		Малые дозы цитарабина	
	DACO-016 ^a	AZA-AML-001 ^b	DACO-016 ^a	AZA-AML-001 ^b
ПР + ПРН	28%	28%	11%	24%
ПР	16%	20%	8%	24%
ПРН	12%	8%	3%	2%
ЧО	2.5%	1%	4%	1%
Стаб.	28%	30%	24%	29%

a) Kantarjian H, et al. J Clin Oncol 2012, 30:2670-2677

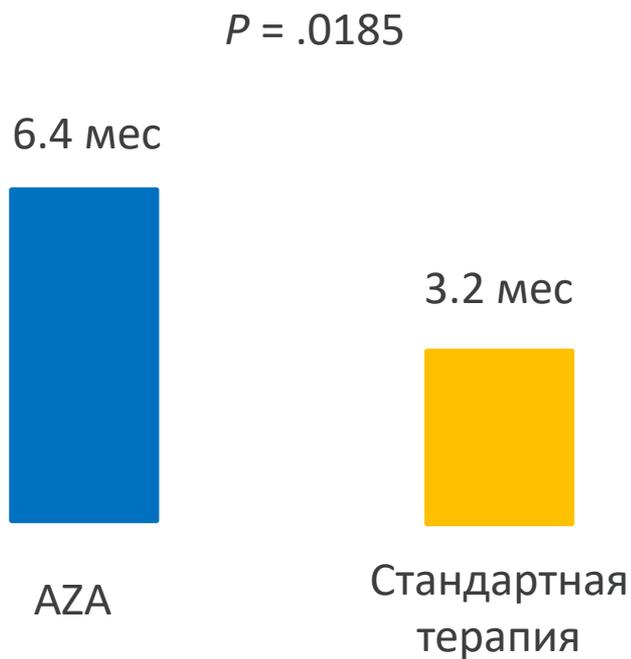
b) Drombret H, et al. Blood 2015; 126: 291-299.

c) Seymour J, et al. EHA 2015. Ab. E954

Исследование AZA-AML-001

пациенты с >30% бластов

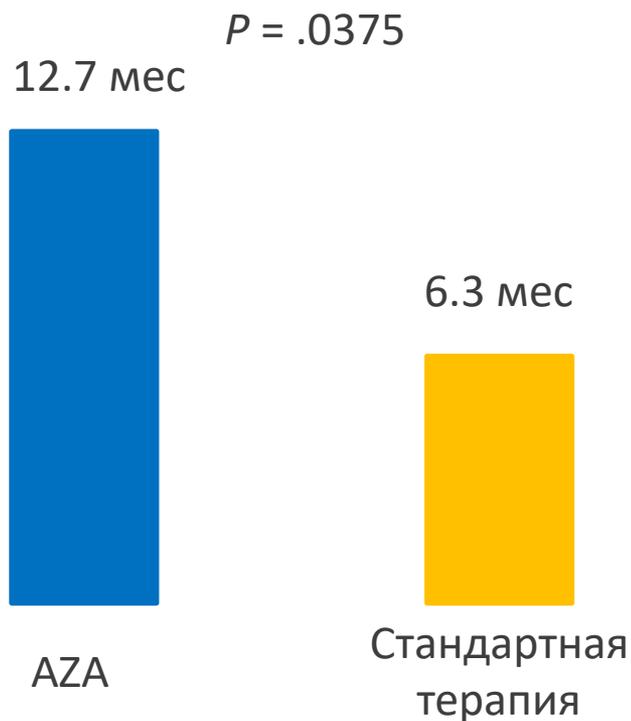
Медиана общей выживаемости:
цитогенетическая группа неблагоприятного прогноза (n=170)



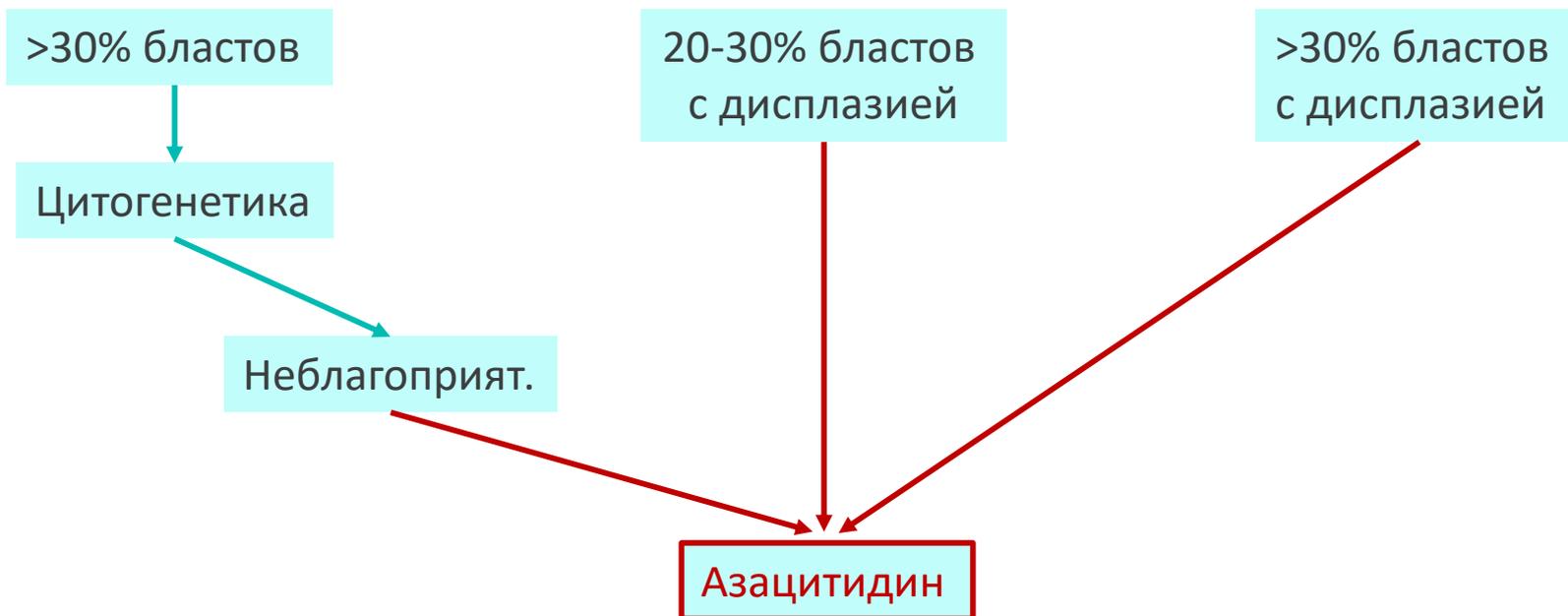
Исследование AZA-AML-001

пациенты с >30% бластов

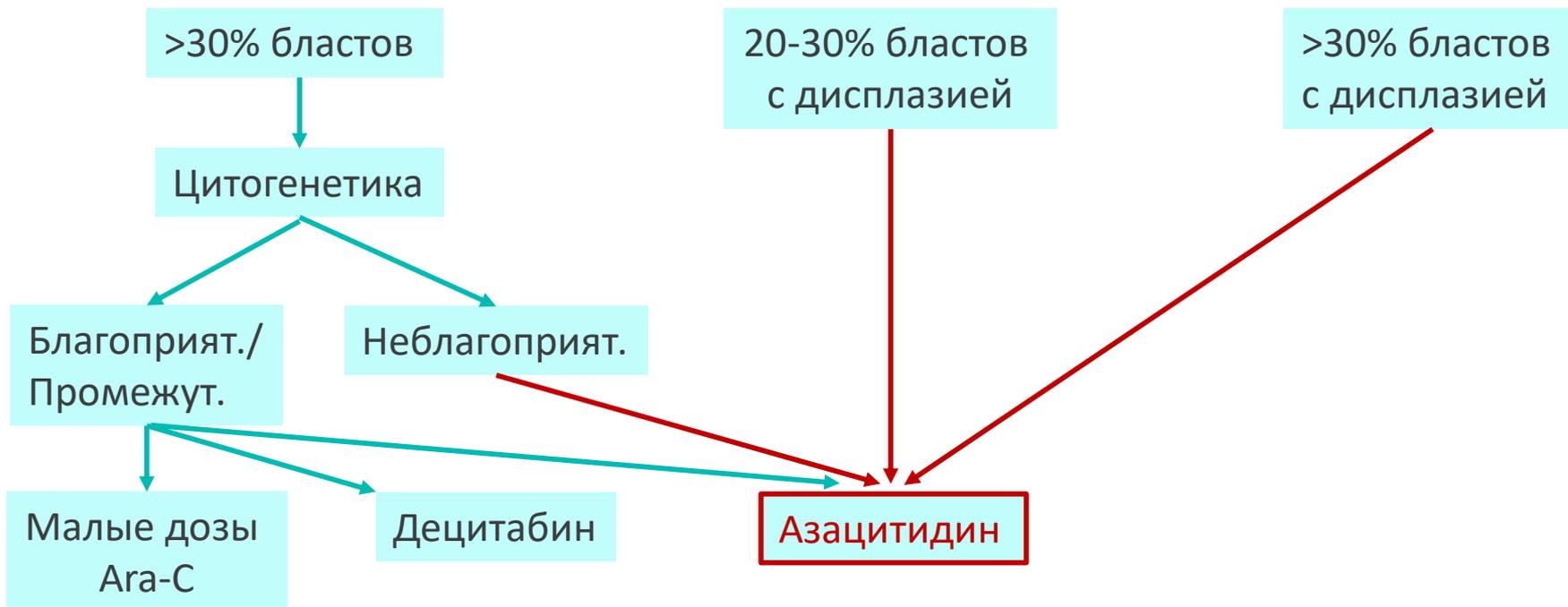
Медиана общей выживаемости:
ОМЛ с морфологическими признаками дисплазии (n=158)



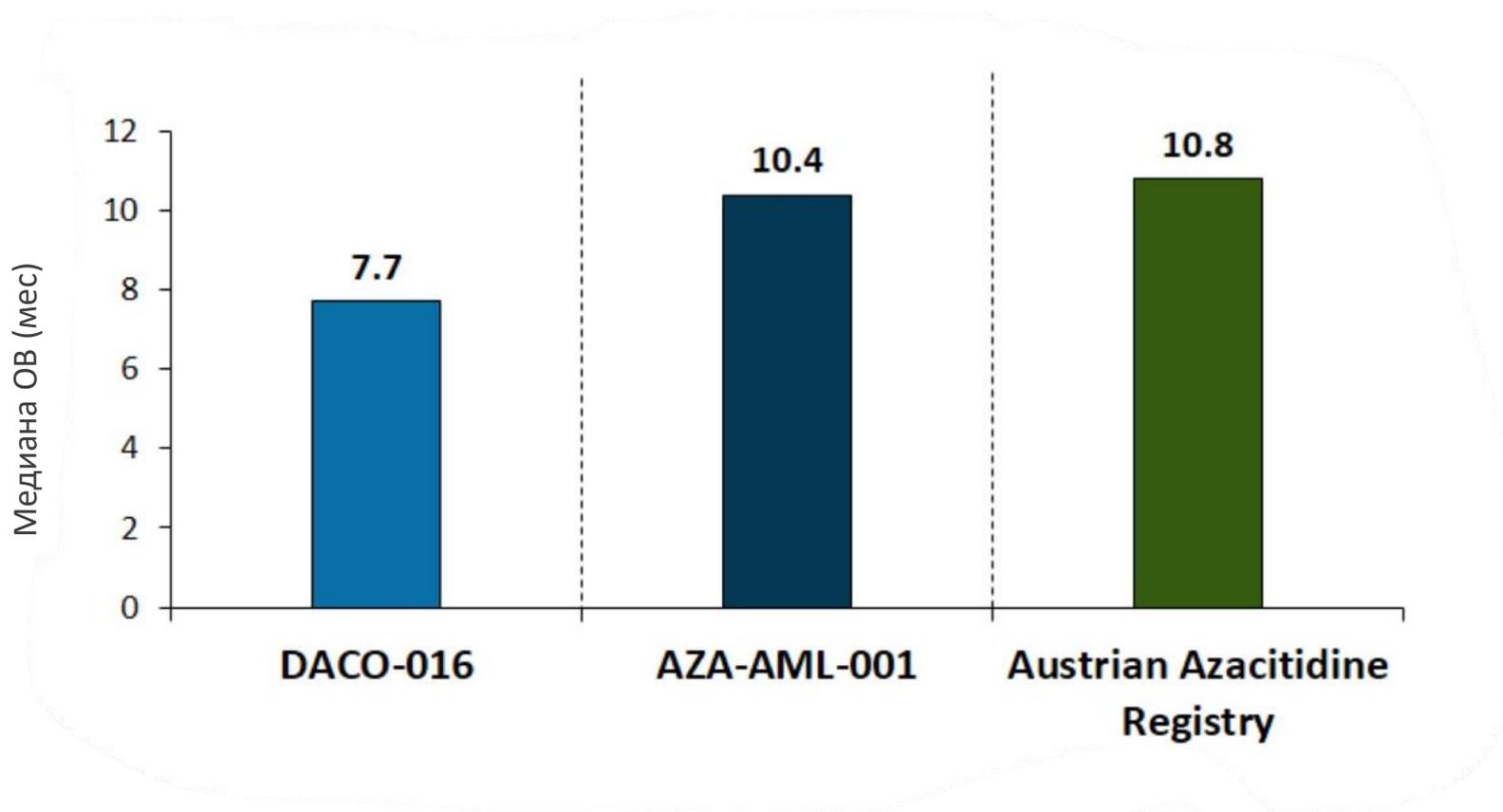
Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии



Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии



Выбор гипометилирующего препарата на основании непрямого сравнения: DACO-016, AZA-AML-001, Австрийский регистр ОМЛ



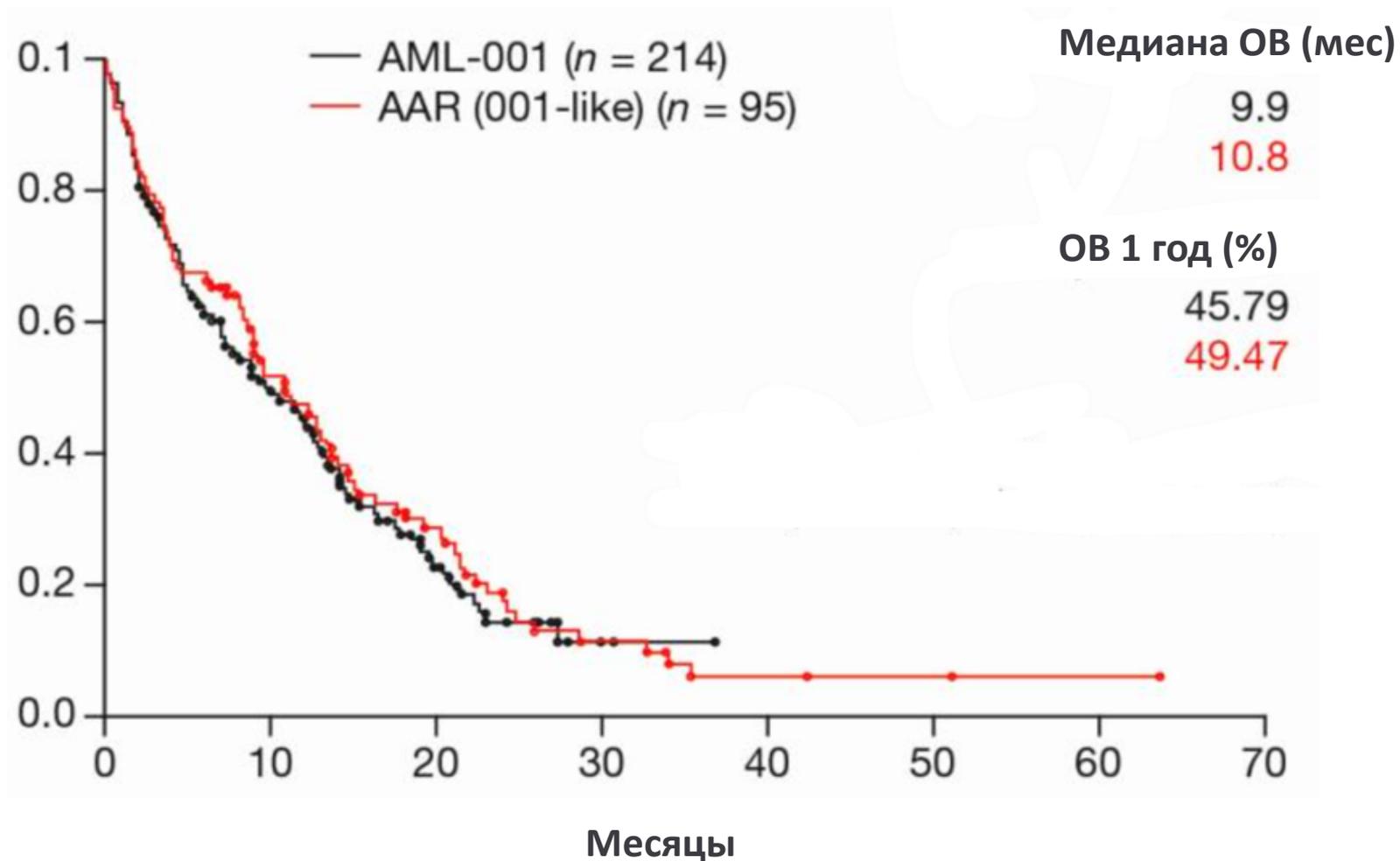
- a) Kantarjian H, et al. J Clin Oncol 2012, 30:2670-2677
- b) Drombret H, et al. Blood 2015; 126: 291-299.
- c) Pleyer L, et al. Int J Mol Sci. 2017 Feb; 18(2): 415

Азацитидин в повседневной клинической практике

**Прямое сравнение данных AZA-AML-001 и Австрийского регистра
больных ОМЛ, лечившихся азацитидином
Схема распределения участников исследования**

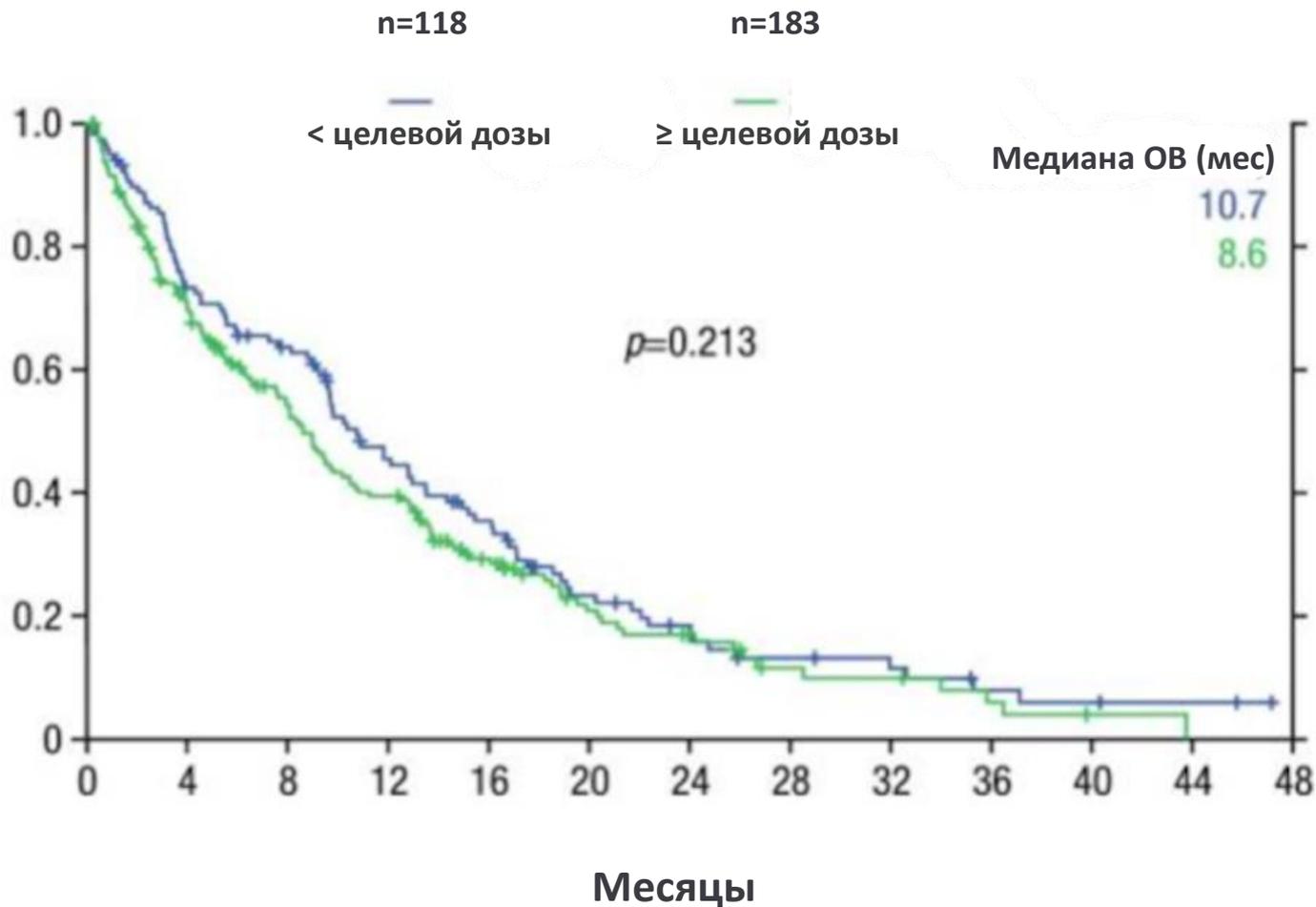
Критерии включения		AZA-AML-001	AAR
ВОЗ-ОМЛ	→	n=488	n=391
		↓	↓
AZA 1-я линия	→	n=241	n=193
		↓	↓
≥ 1 дозы AZA	→	n=236	n=193
		↓	↓
Бласты в к/м >30%	→	n=223	n=111
		↓	↓
Лейкоциты < 15 x 10 ⁹ /л	→	n=214	n=95

Сравнение данных AZA-AML-001 и Австрийского регистра больных ОМЛ, лечившихся азацитидином (лейкоциты < 15 x 10⁹/л)



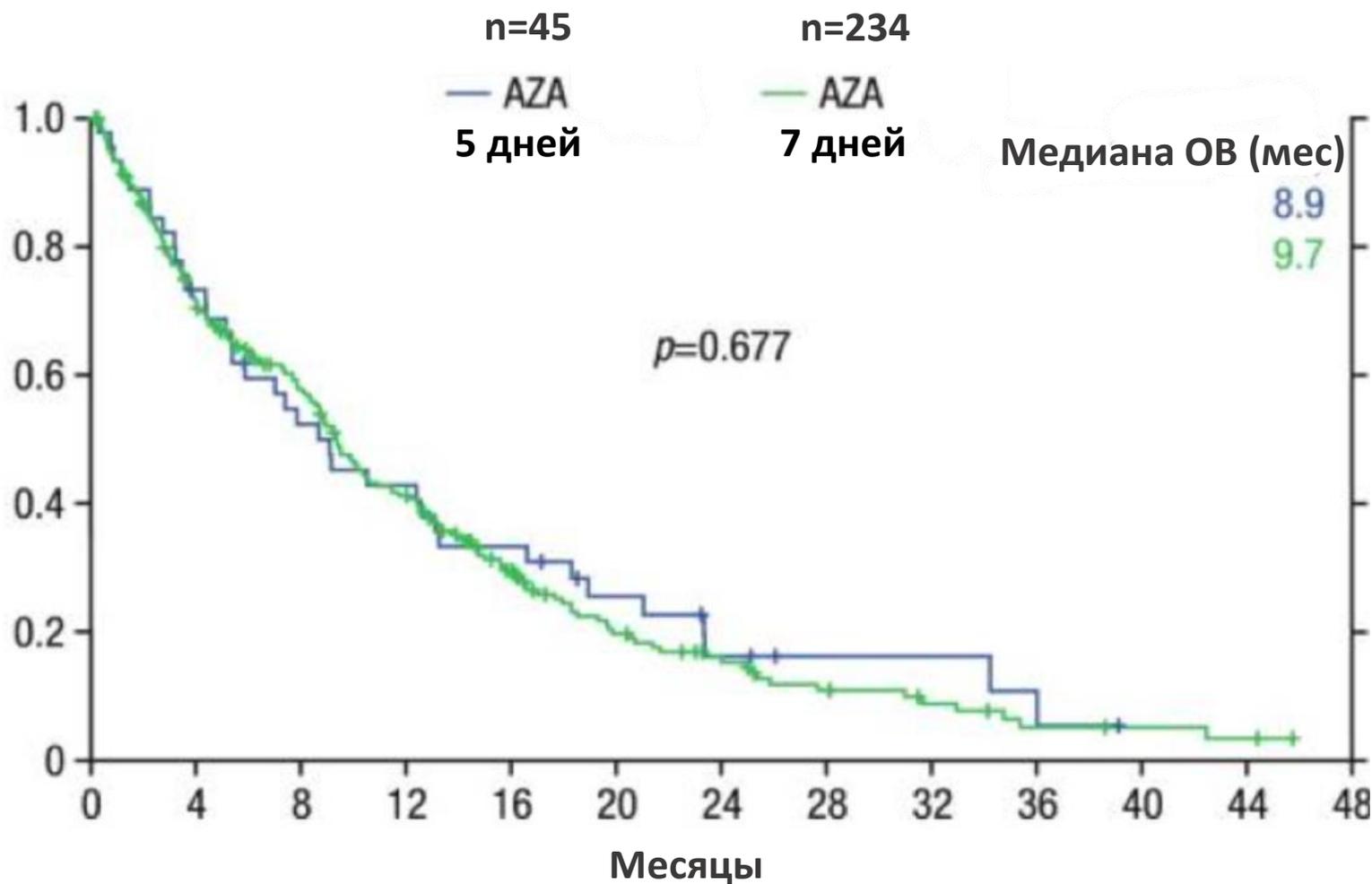
Австрийский регистр больных ОМЛ, лечившихся азацитидином

Влияние дозы на общую выживаемость



Австрийский регистр больных ОМЛ, лечившихся азацитидином

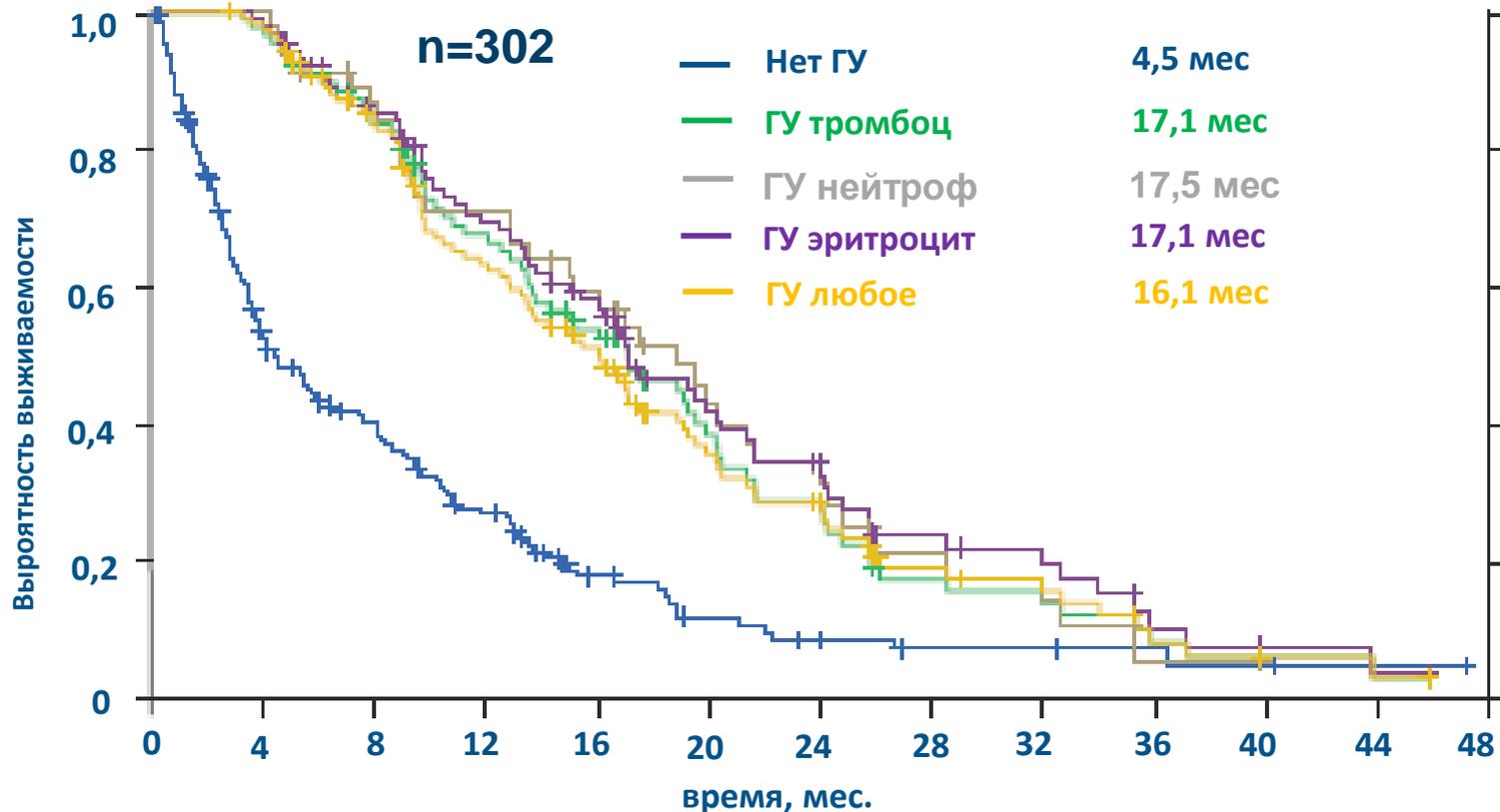
Влияние режима введения на общую выживаемость



Гематологическое улучшение: критерии IWG MDS

Гематологическое улучшение	Критерии ответа (ответ не менее 8 нед)
По эритроцитам (ГУ-Э) (до лечения, < 11 g/dL)	<ul style="list-style-type: none">•Повышение гемоглобина ≥ 1.5 g/dL•Уменьшение количества трансфузий как минимум на 4 дозы за 8 недель в сравнении с 8 неделями до начала лечения•Note: При оценке ГУ учитываются только те трансфузии, которые были выполнены при уровне $Hb \leq 9.0$ g/dL
По тромбоцитам (ГУ-Т) (до лечения, < $100 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none">•Увеличение $\geq 30 \times 10^9/L$ при исходных значениях $> 20 \times 10^9/L$•Если исходное значение $< 20 \times 10^9/L$ - $> 20 \times 10^9/L$ увеличение на 100%
По нейтрофилам (ГУ-Н) (до лечения, < $1.0 \times 10^9/L$)	Увеличение на 100% , в абсолютных значениях $> 0.5 \times 10^9/L$

Австрийский регистр больных ОМЛ, лечившихся азацитидином: OS в зависимости от гематологического улучшения*†



Значительное преимущество в выживаемости у пациентов с любым гематологическим улучшением (16,1 vs 4,5 мес.)

*Univariate analysis -- definition of OS used in analysis not reported

†For HI, IWG 2006 response criteria for MDS were used

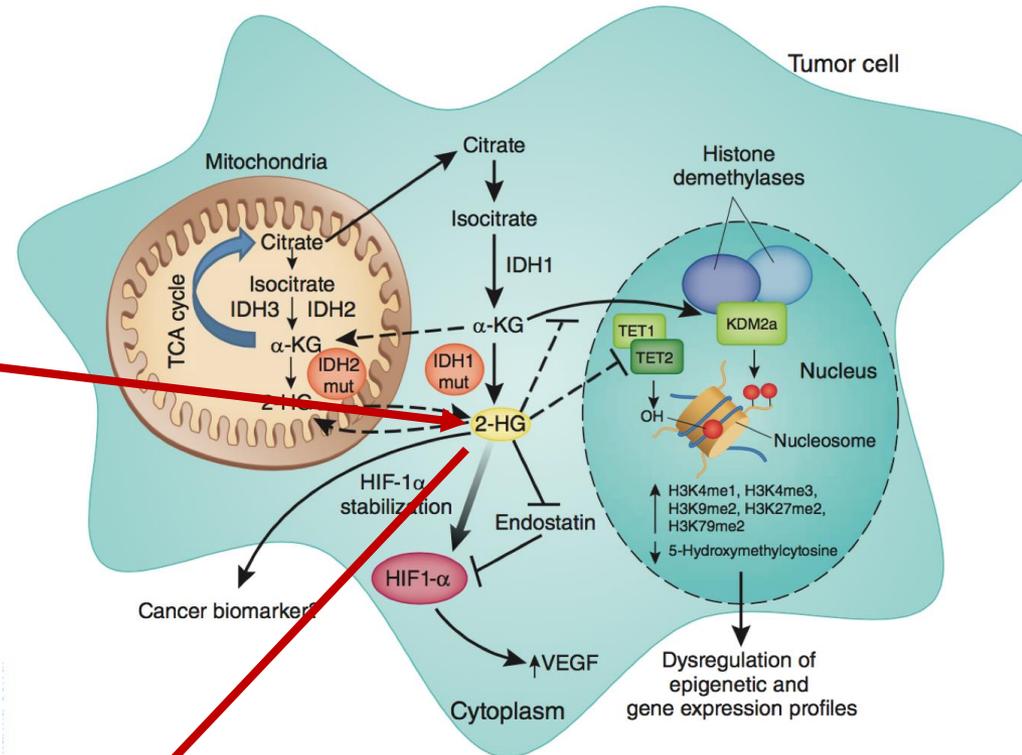
Терапия

- Май - Июнь 2016
- Малые дозы цитозара 3 недели (без эффекта)
- «5+2» (бласты к/м – 70%)
- Далее 6-меркаптопурин 50 мг/сут

Терапия

- Сентябрь 2016 включение в протокол клинического исследования
- Многоцентровое открытое рандомизированное исследование 3 фазы: AG-221 (CC-90007) против терапии по выбору исследователя у пациентов старше 60 лет с р/р ОМЛ с наличием IDH-2 мутации

Цикл Кребса и ОМЛ



(2-HG) онкометаболит 2-гидроксиглутарат

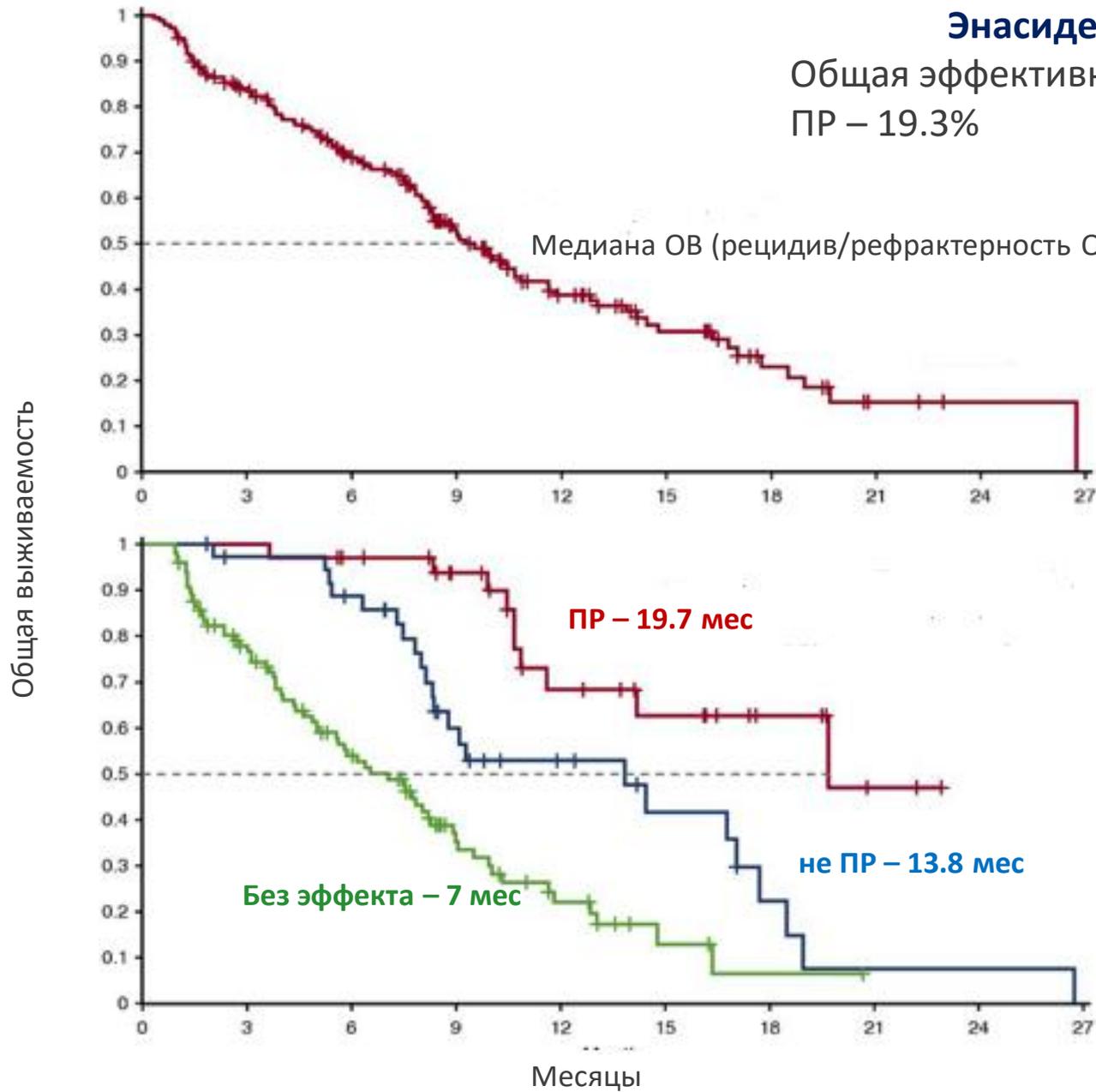
Мутационный профиль ОМЛ



Энаседниб

Общая эффективность – 40.3%

ПР – 19.3%

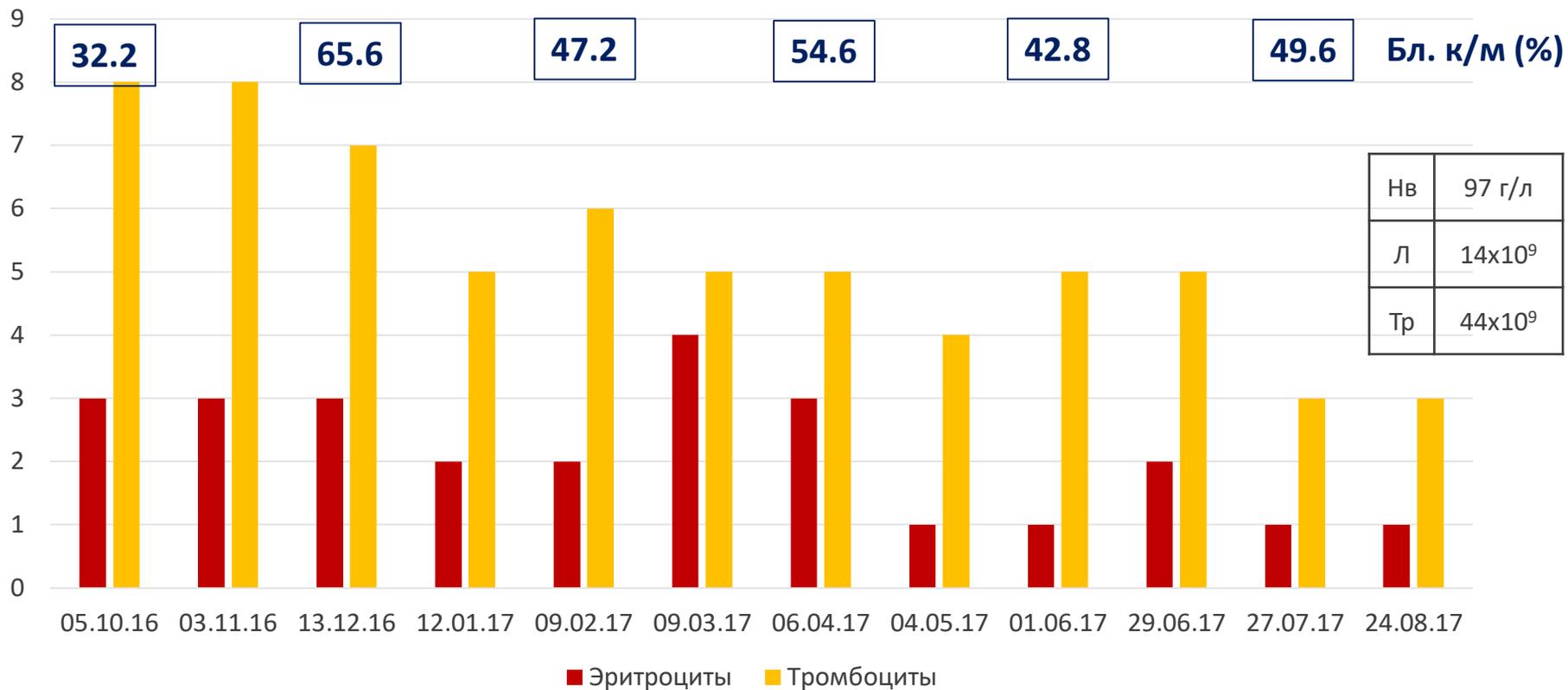


Терапия по выбору исследователя

- Поддерживающая терапия
(допустимо использование гидроксимочевины)
- Азацитидин 75 мг/м²/день подкожно 7 дней
- Малые дозы цитозара 20 мг 2 р/сут 10 дней
- Промежуточные дозы цитозара 0.5 - 1.5 г/м²/день, 3 - 6 дней

Терапия азацитидином

Потребность в компонентах крови (дозы)



Терапия гипометилирующими препаратами

Оценка ответа

Когда оценивать	После 3-6 циклов
Чего ожидать	По меньшей мере стабилизации заболевания
Что делать, если нет улучшения	Продолжать лечение до очевидных признаков прогрессирования; возможен поздний ответ
Что делать, если количество бластов уменьшается, но ремиссия не достигается	Продолжать лечение; увеличение общей выживаемости