

# **Современная терапия ОМЛ: все ли возможности мы используем?**

Доронин В.А.

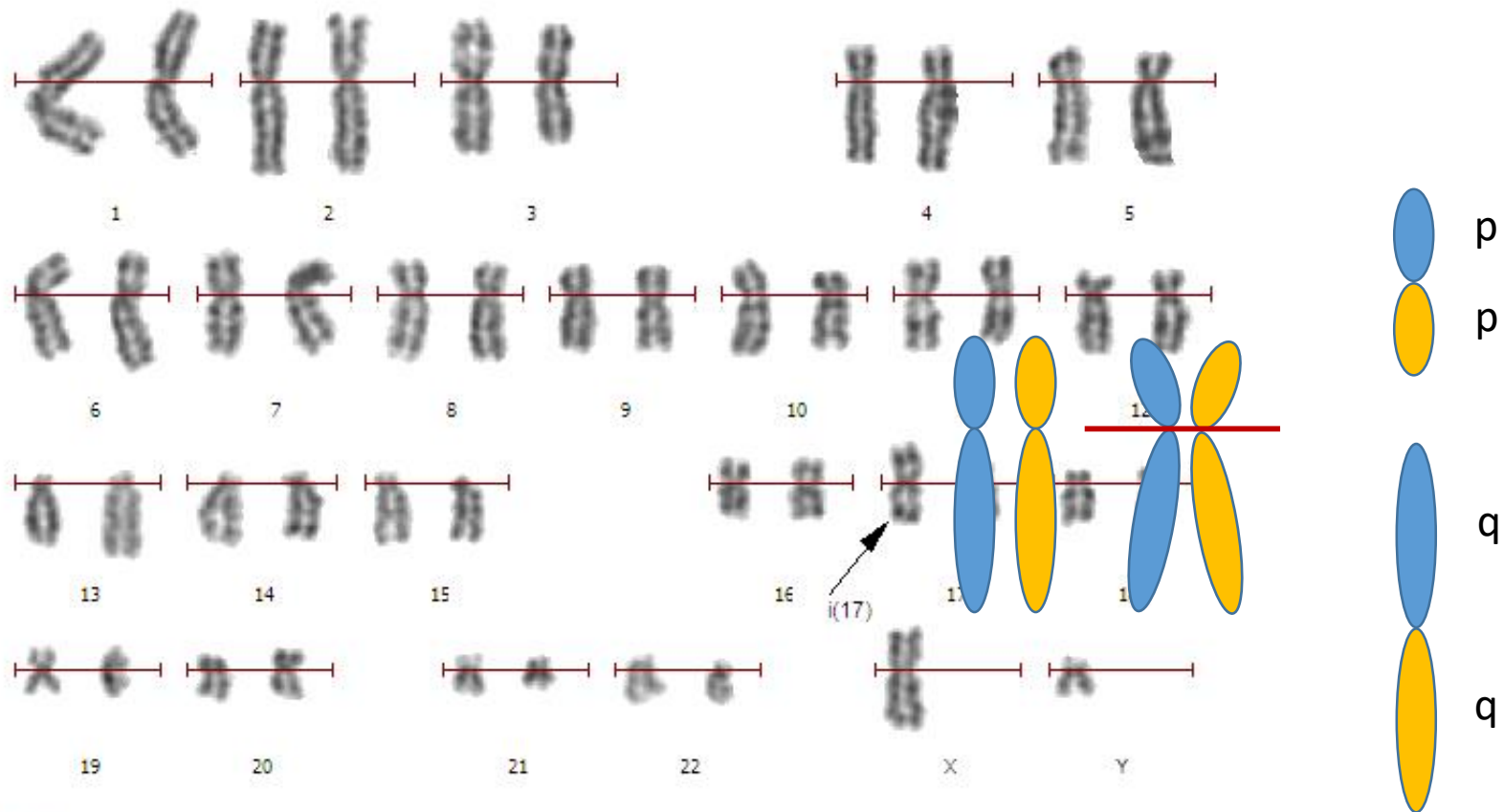
- Пациент мужского пола, 63 года
- Апрель 2016 инфицированная рана правой руки с лимфангоитом, лимфаденитом правой подмышечной области, фебрильная температура
- ECOG-2
- Анализ крови:
  - Hb-116 г/л
  - WBC -  $26 \times 10^9$ /л, бласты – 66%
  - тромбоциты -  $85 \times 10^9$ /л
- Бласты в к/м - 81%, (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

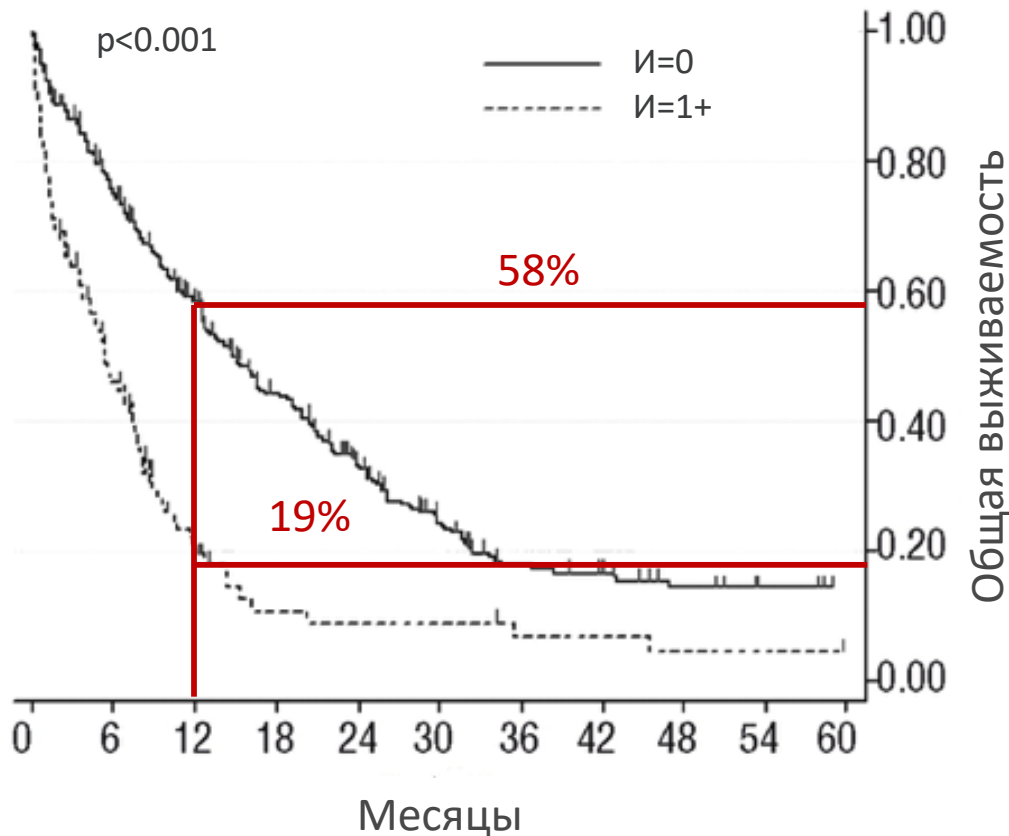
В 35% метафаза выявлен изохромосома 17(q10).

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 ( $\geq 3$ 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  $\geq 75$  лет
  - ECOG  $\geq 2$
  - Лейкоциты  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$

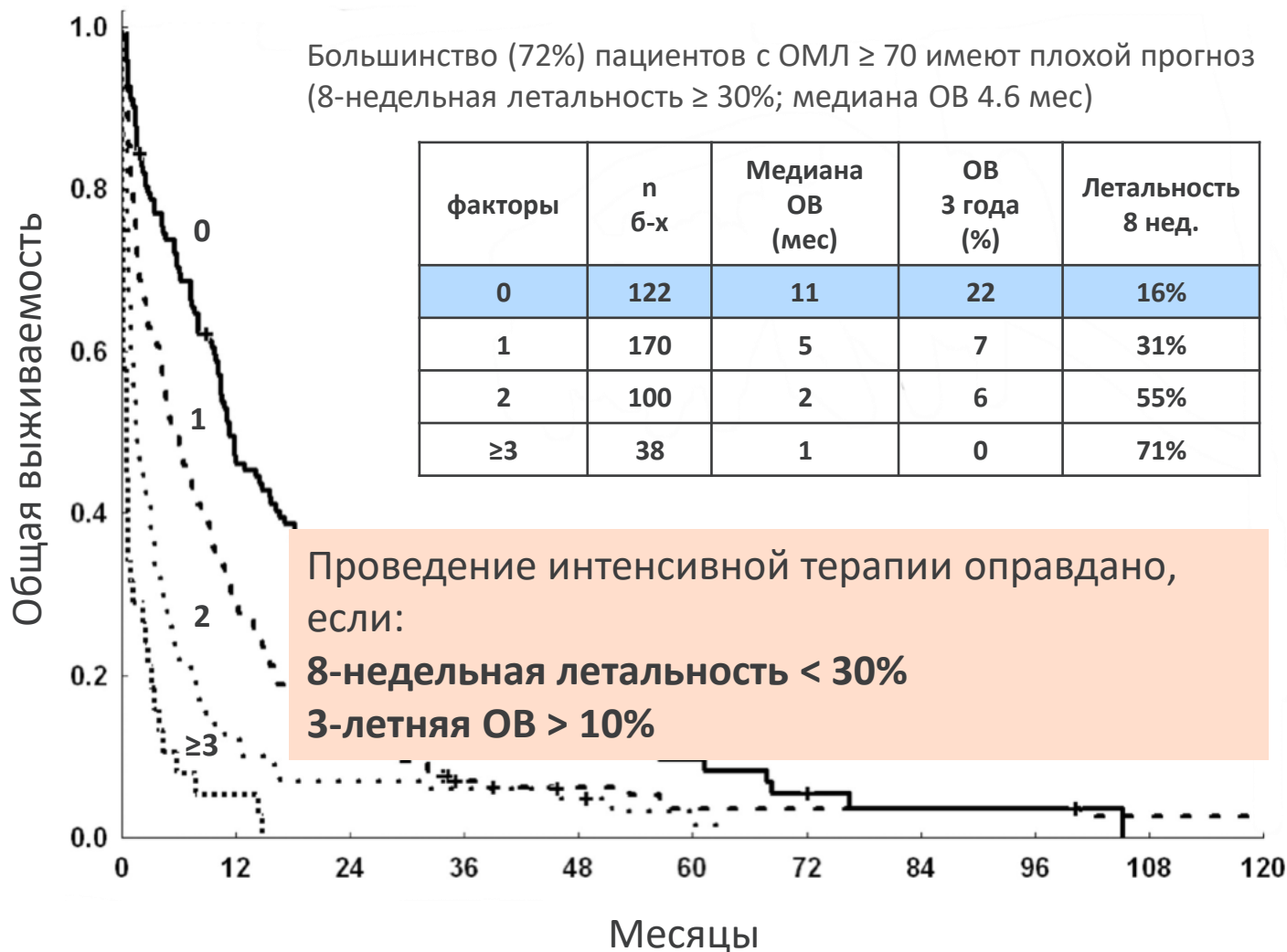
# Интенсивная терапия ОМЛ не имеет преимуществ у большинства возрастных пациентов (>70 лет)

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

1. Возраст  $\geq 80$  лет
2. Кариотип ( $\geq 3$  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)



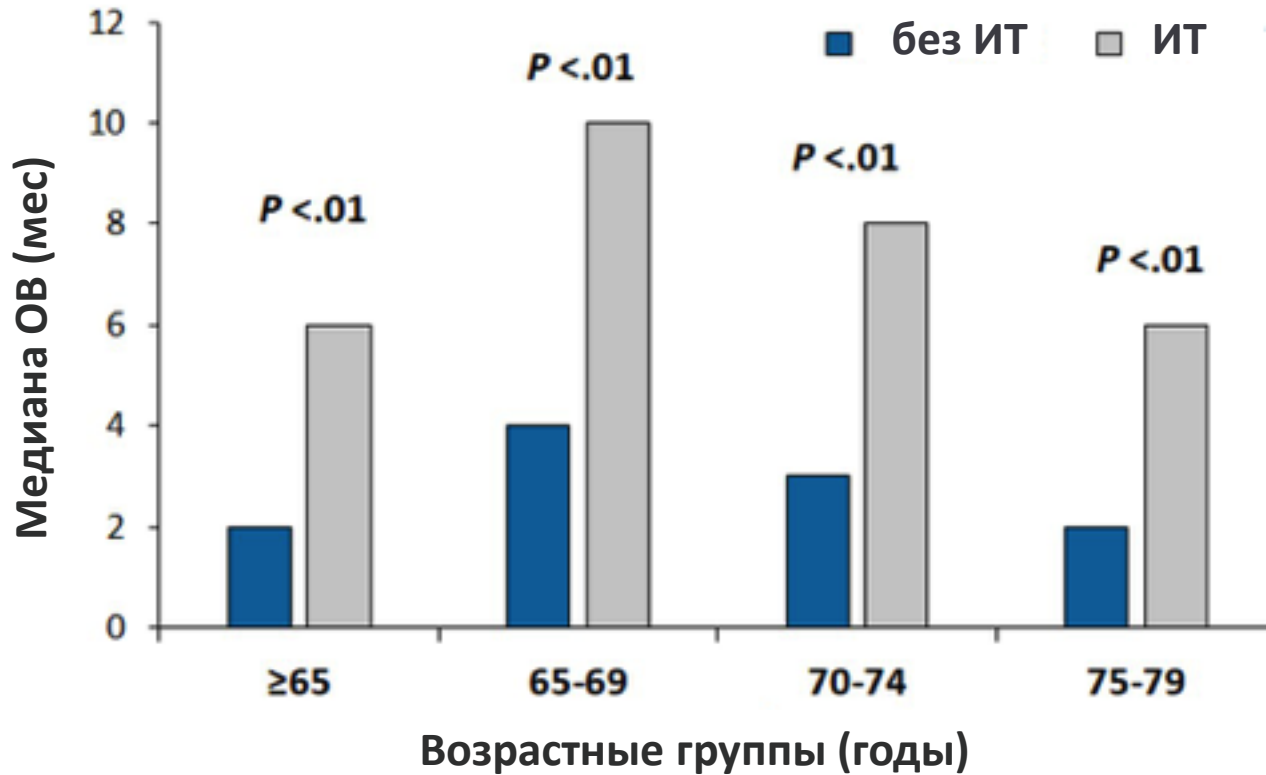
**“FIT”**

**vs.**

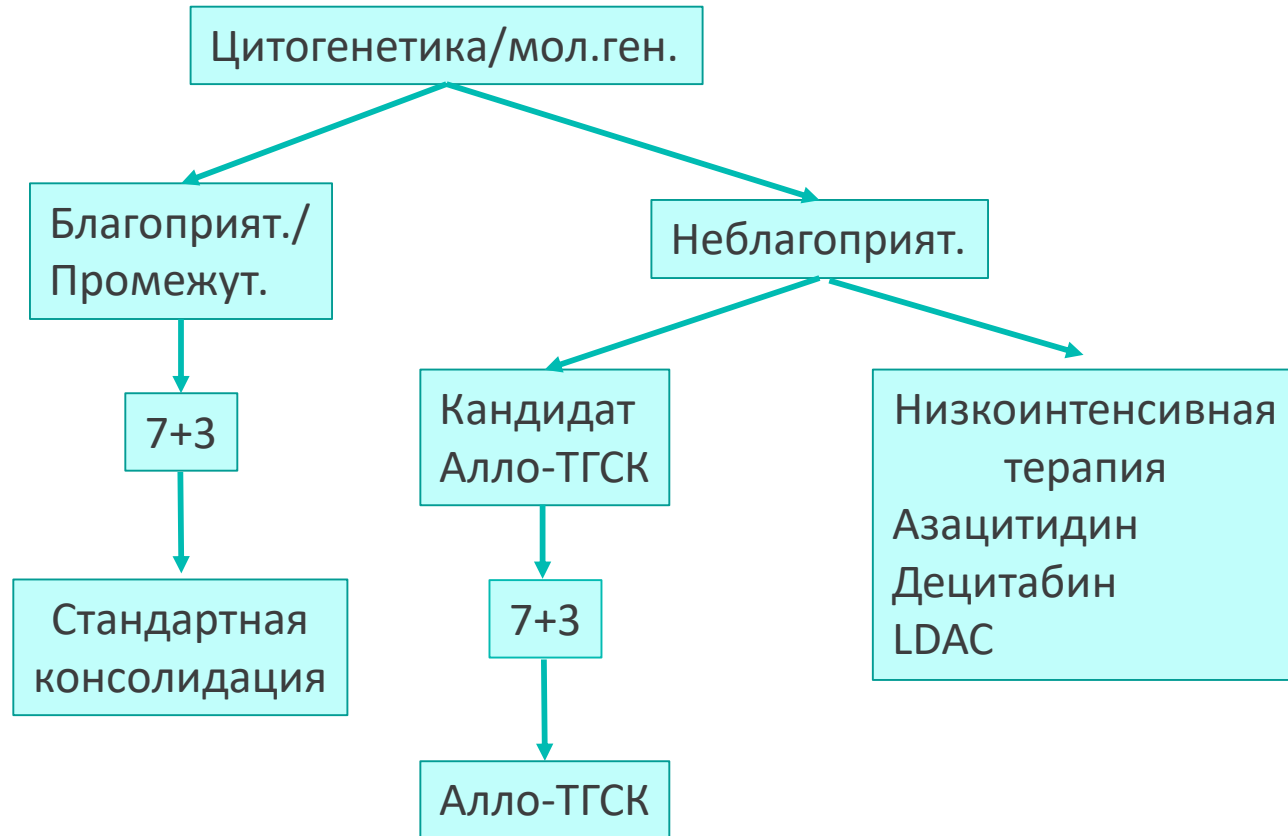
**“UNFIT”**



# Пациенты, подходящие для интенсивной терапии (благоприятный прогноз)

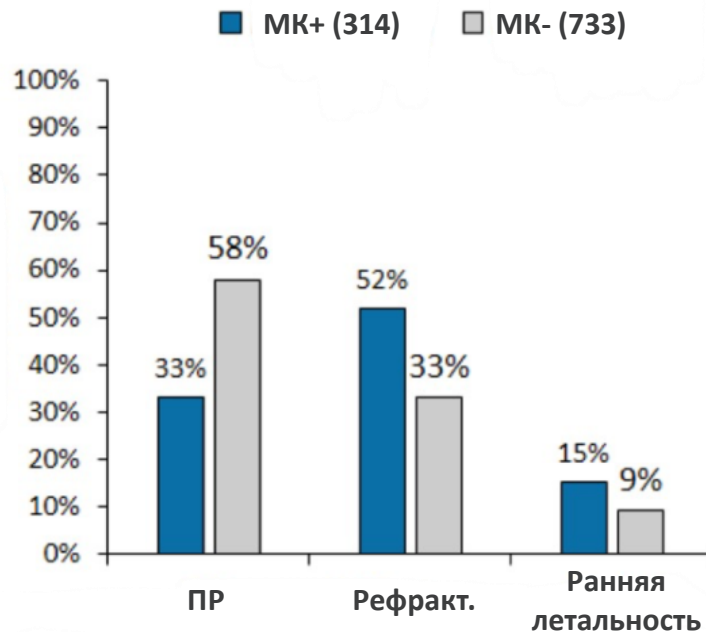


# Пациенты, подходящие для интенсивной терапии

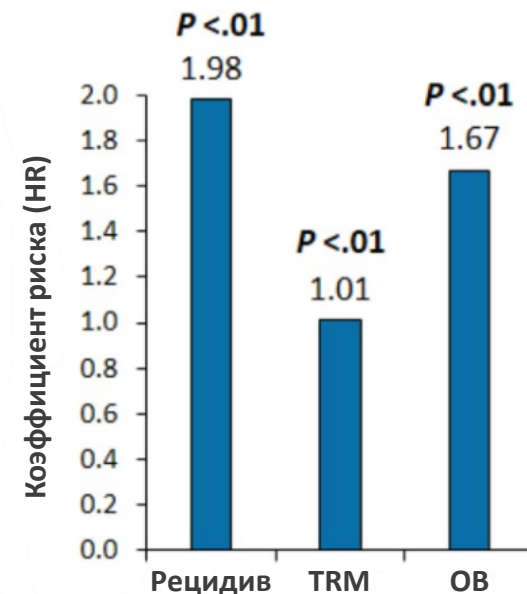


# Пациенты, подходящие для интенсивной терапии (неблагоприятный прогноз - моносомии) -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, inv(3), t(3;3)

Моносомный кариотип  
и индукционная терапия<sup>a</sup>



Моносомный кариотип и ТКМ<sup>b</sup>



**Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии**

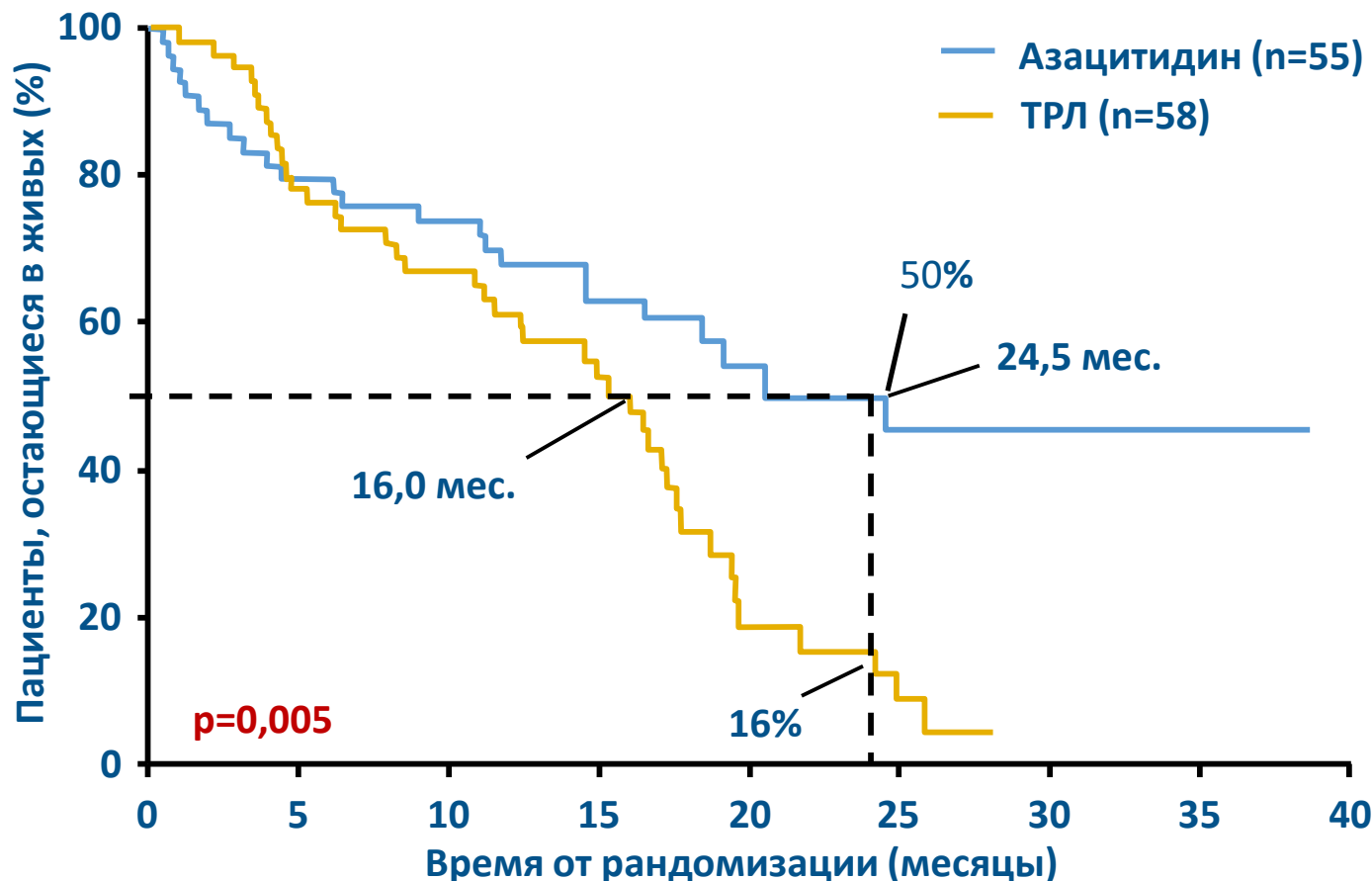
# Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии

>30% бластов

20-30% бластов  
с дисплазией

>30% бластов  
с дисплазией

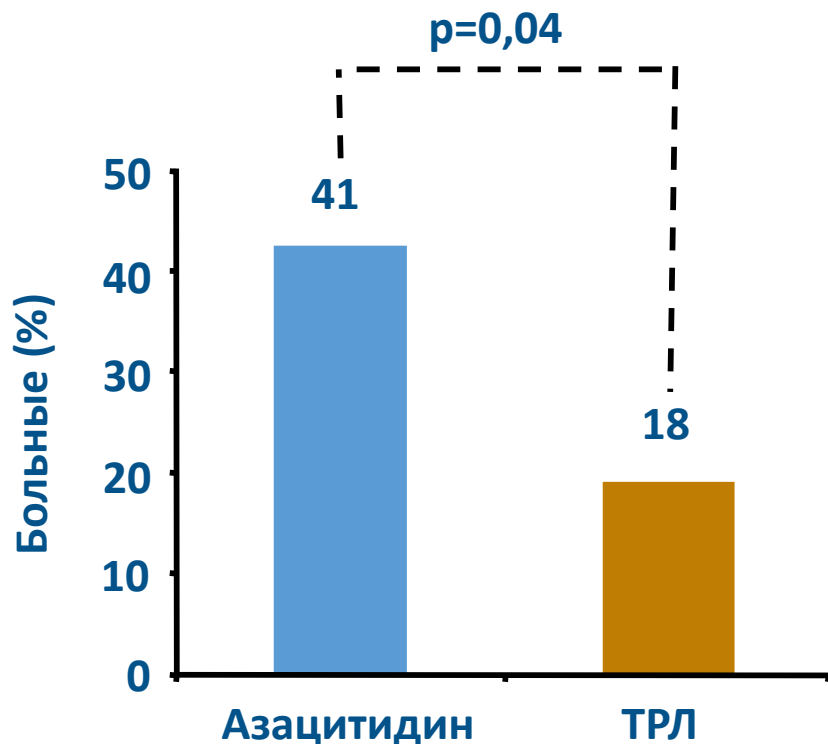
# Исследование AZA-MDS-001: общая выживаемость больных с 20–30% бластов



**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

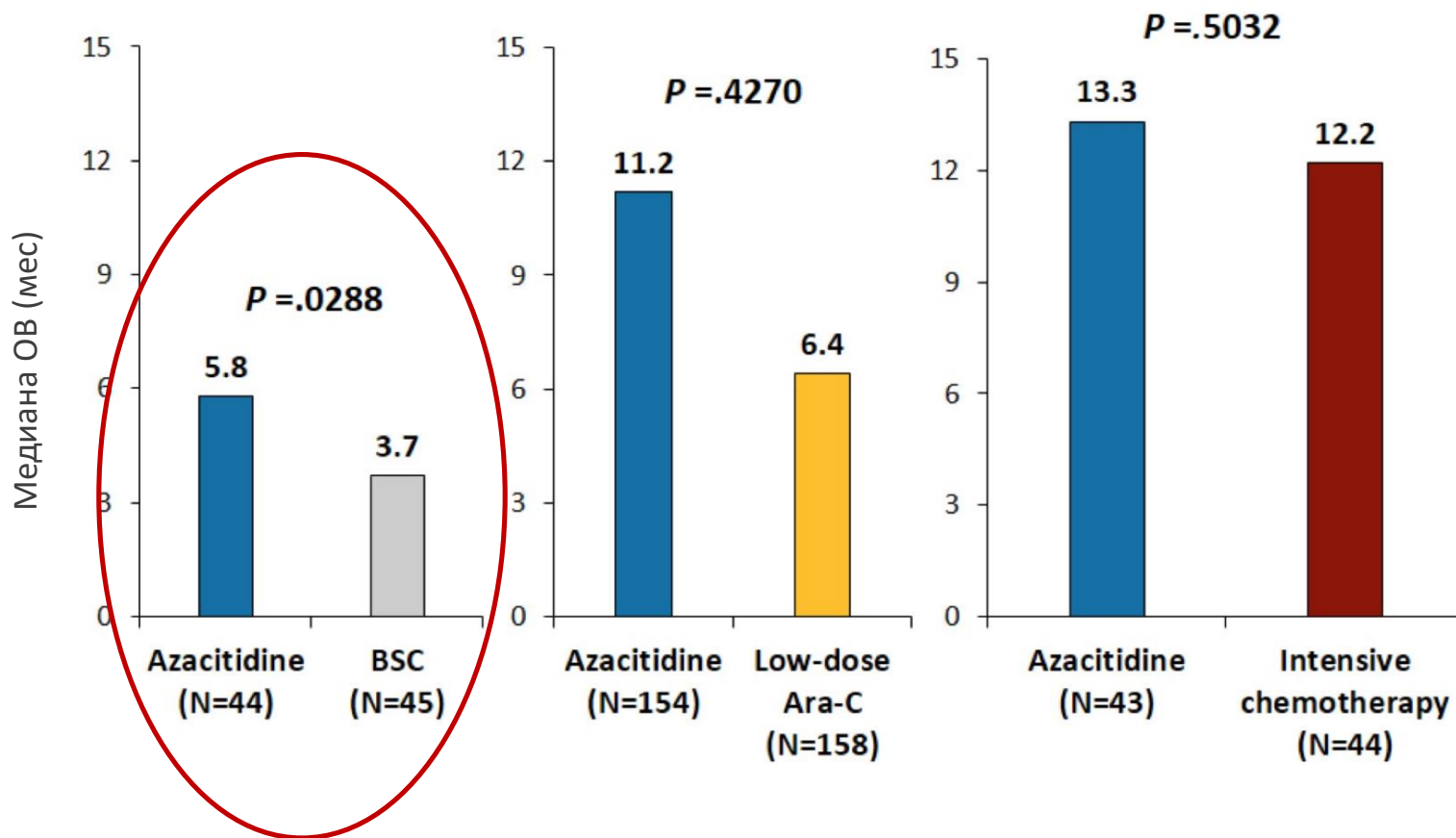
>30% бластов  
с дисплазией

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 <sup>a</sup>	AZA-AML-001 <sup>b</sup>	DACO-016 <sup>a</sup>	AZA-AML-001 <sup>b</sup>
ПР + ПРН	<b>28%</b>	<b>28%</b>	<b>11%</b>	<b>24%</b>
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

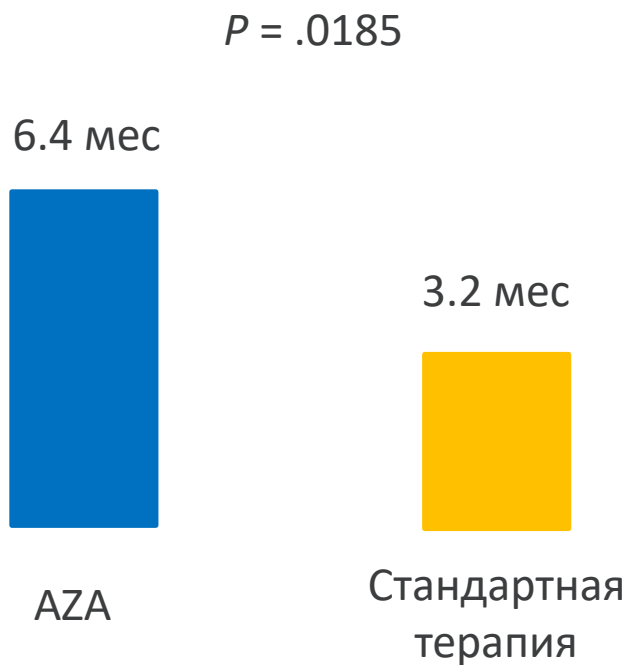
b) Drombret H, et al. Blood 2015; 126: 291-299.

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

# Исследование AZA-AML-001

## пациенты с >30% бластов

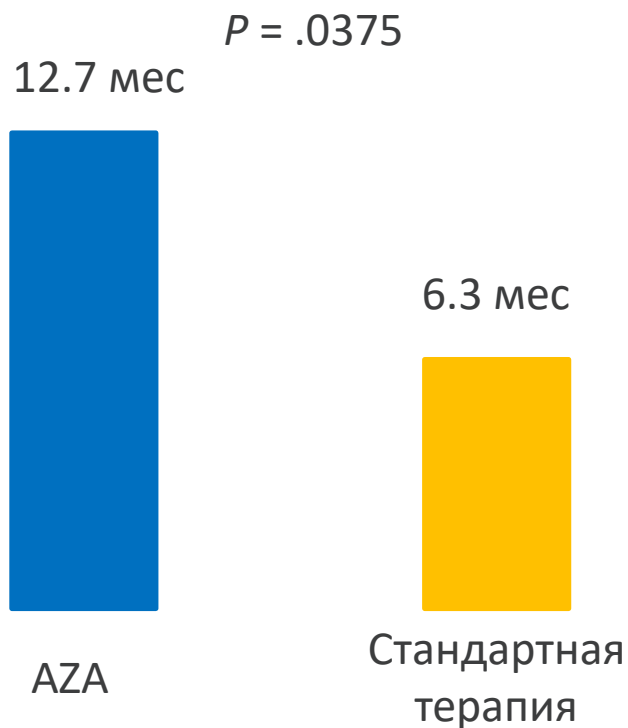
Медиана общей выживаемости:  
цитогенетическая группа неблагоприятного прогноза (n=170)



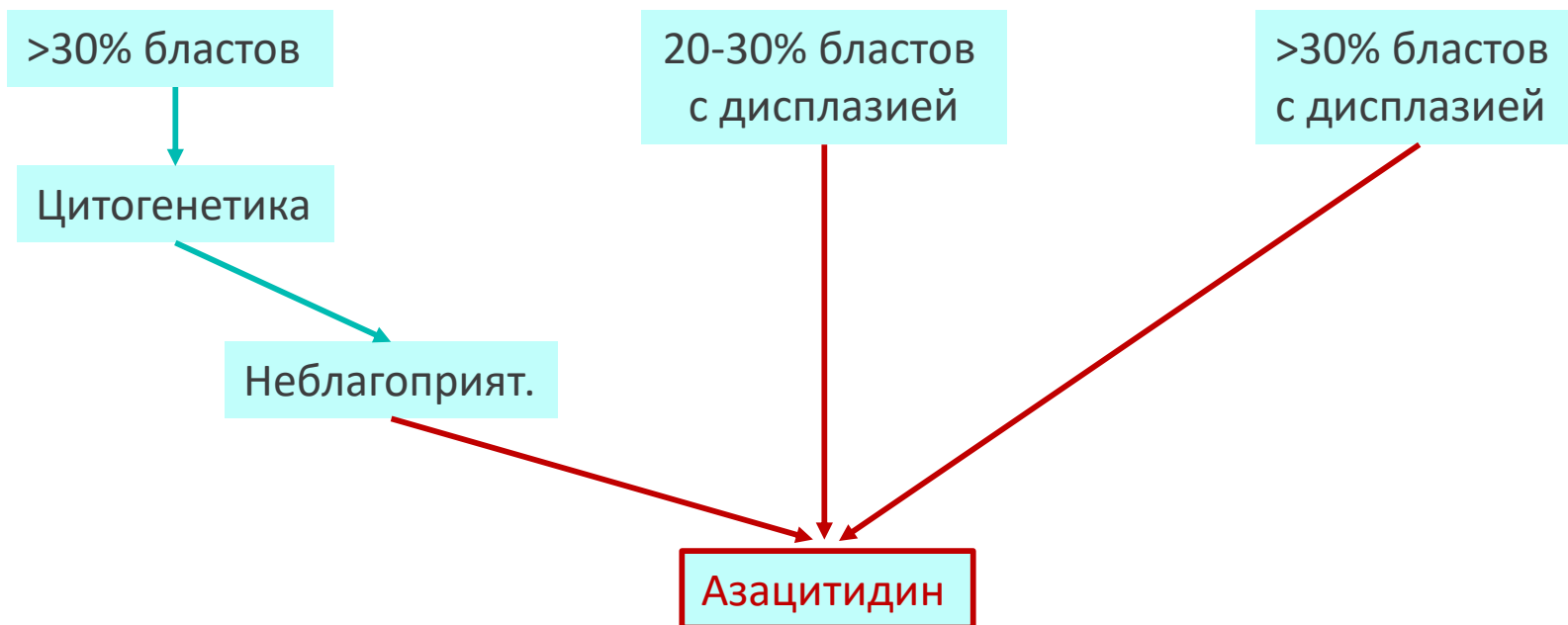
# Исследование AZA-AML-001

## пациенты с >30% бластов

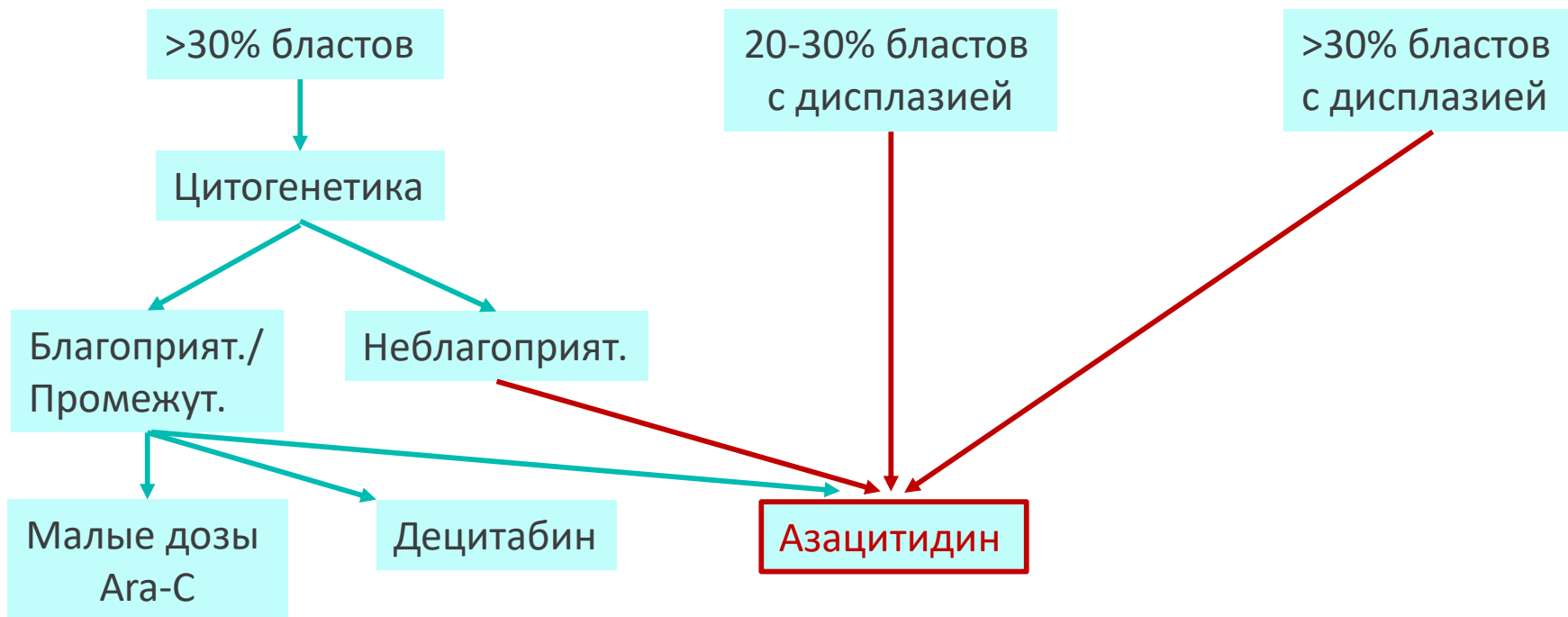
Медиана общей выживаемости:  
ОМЛ с морфологическими признаками дисплазии (n=158)



# Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии

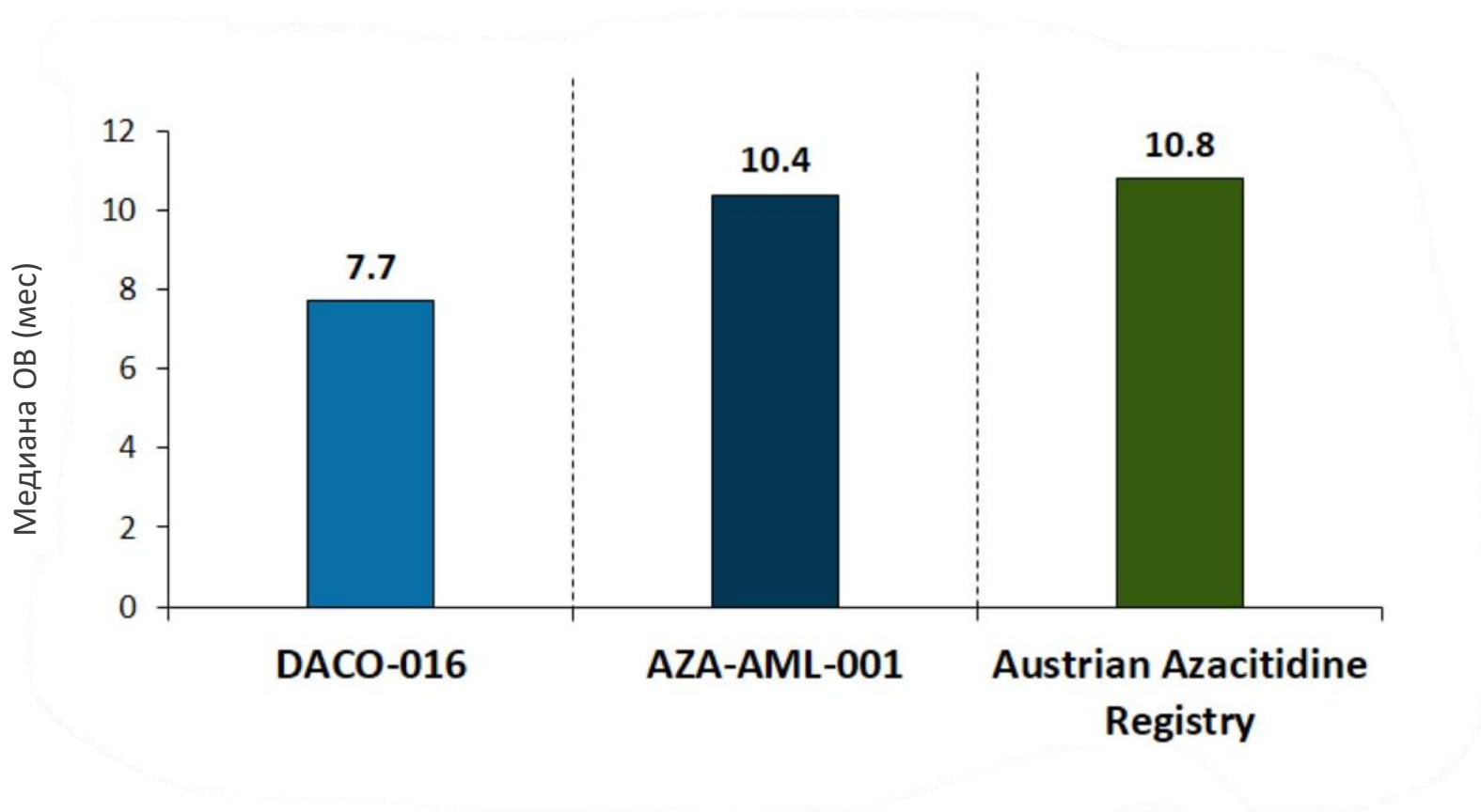


# Пациенты, неподходящие для интенсивной терапии





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



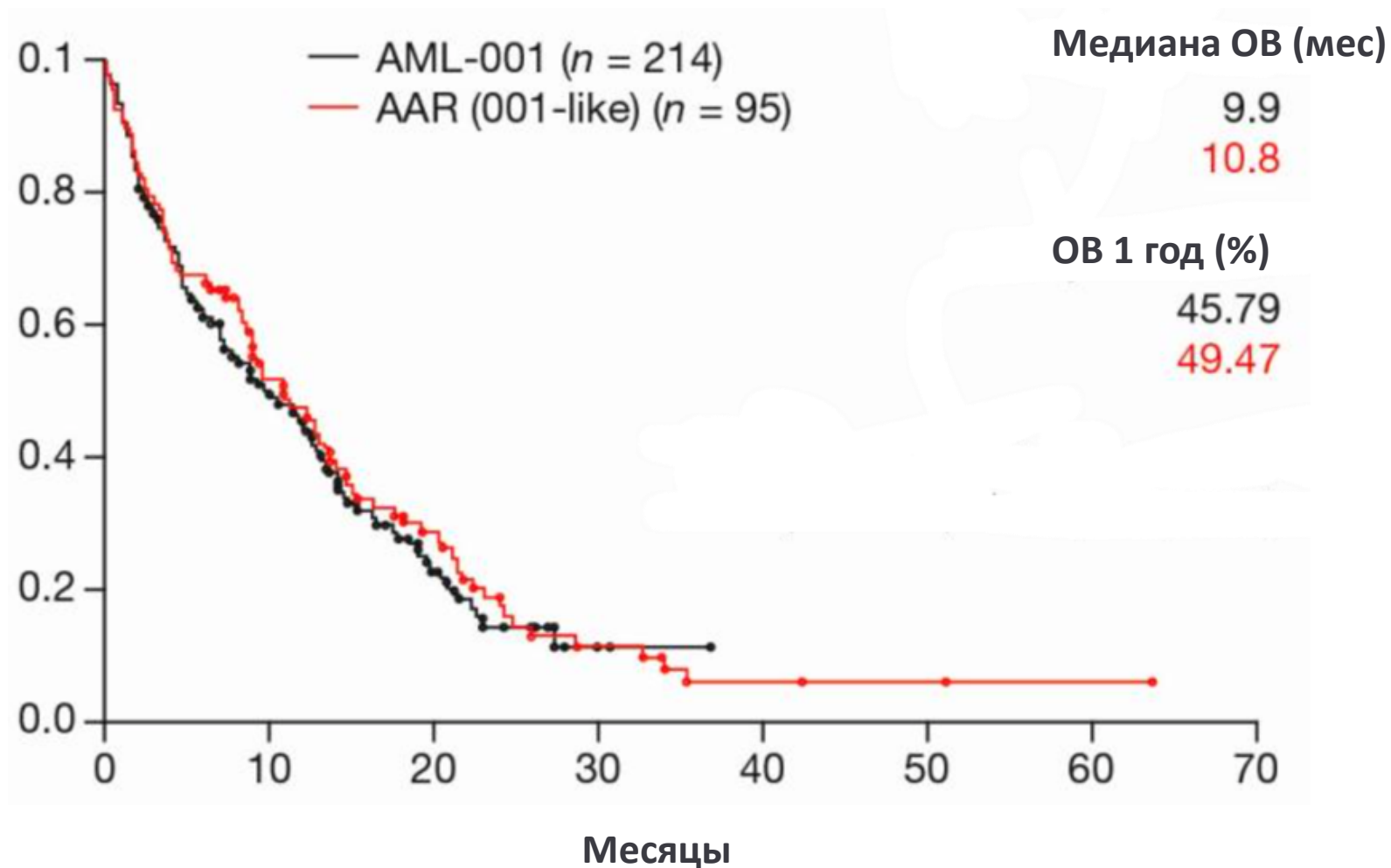
- a) Kantarjian H, et al. J Clin Oncol 2012, 30:2670-2677
- b) Drombret H, et al. Blood 2015; 126: 291-299.
- c) Pleyer L, et al. Int J Mol Sci. 2017 Feb; 18(2): 415

# **Азацитидин в повседневной клинической практике**

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

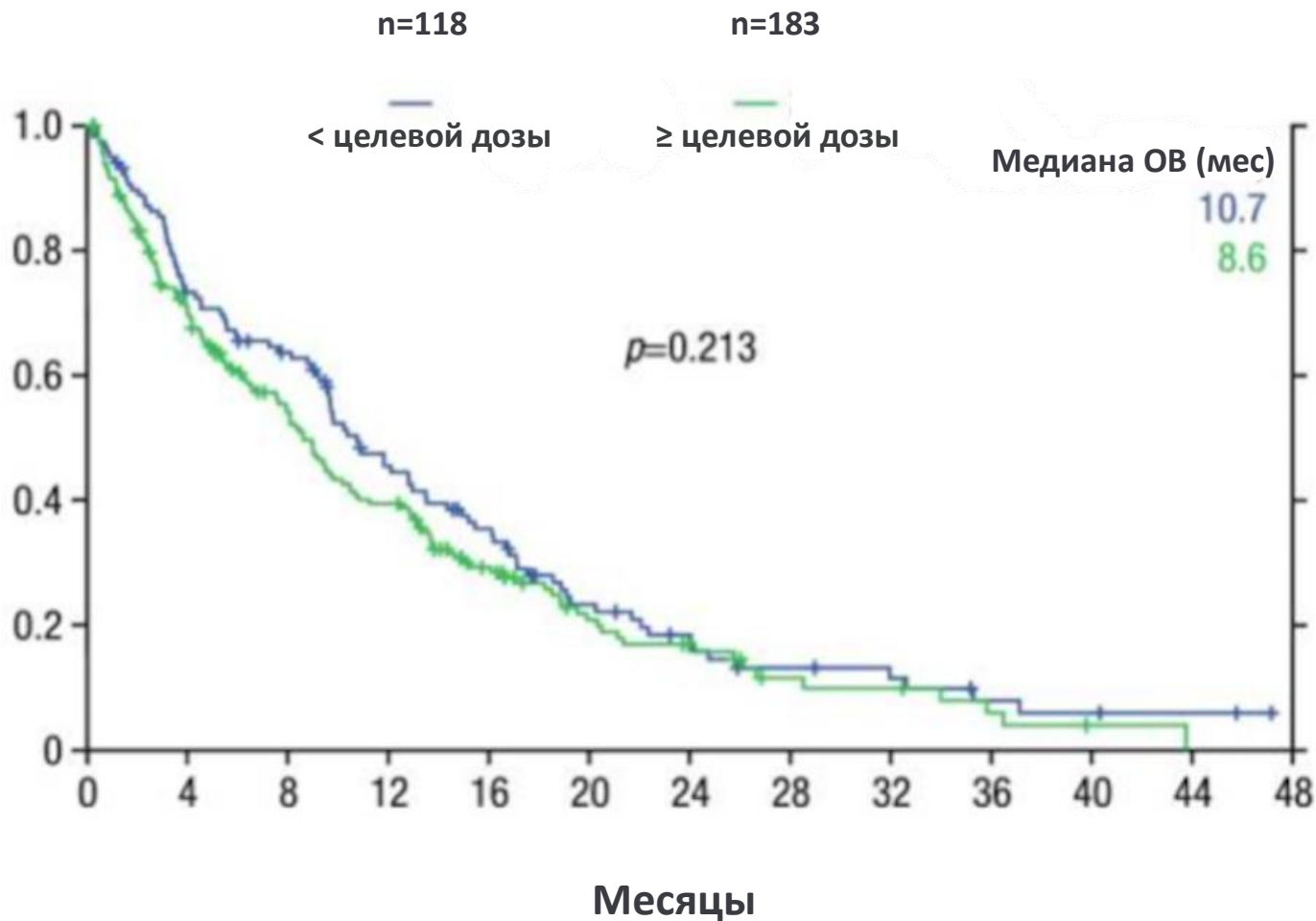
Критерии включения		AZA-AML-001	AAR
ВОЗ-ОМЛ	→	n=488	n=391
		↓	↓
AZA 1-я линия	→	n=241	n=193
		↓	↓
≥ 1 дозы AZA	→	n=236	n=193
		↓	↓
Бласты в к/м >30%	→	n=223	n=111
		↓	↓
Лейкоциты < 15 x 10 <sup>9</sup> /л	→	<b>n=214</b>	<b>n=95</b>

## Сравнение данных AZA-AML-001 и Австрийского регистра больных ОМЛ, лечившихся азацитидином (лейкоциты < 15 x 10<sup>9</sup>/л)



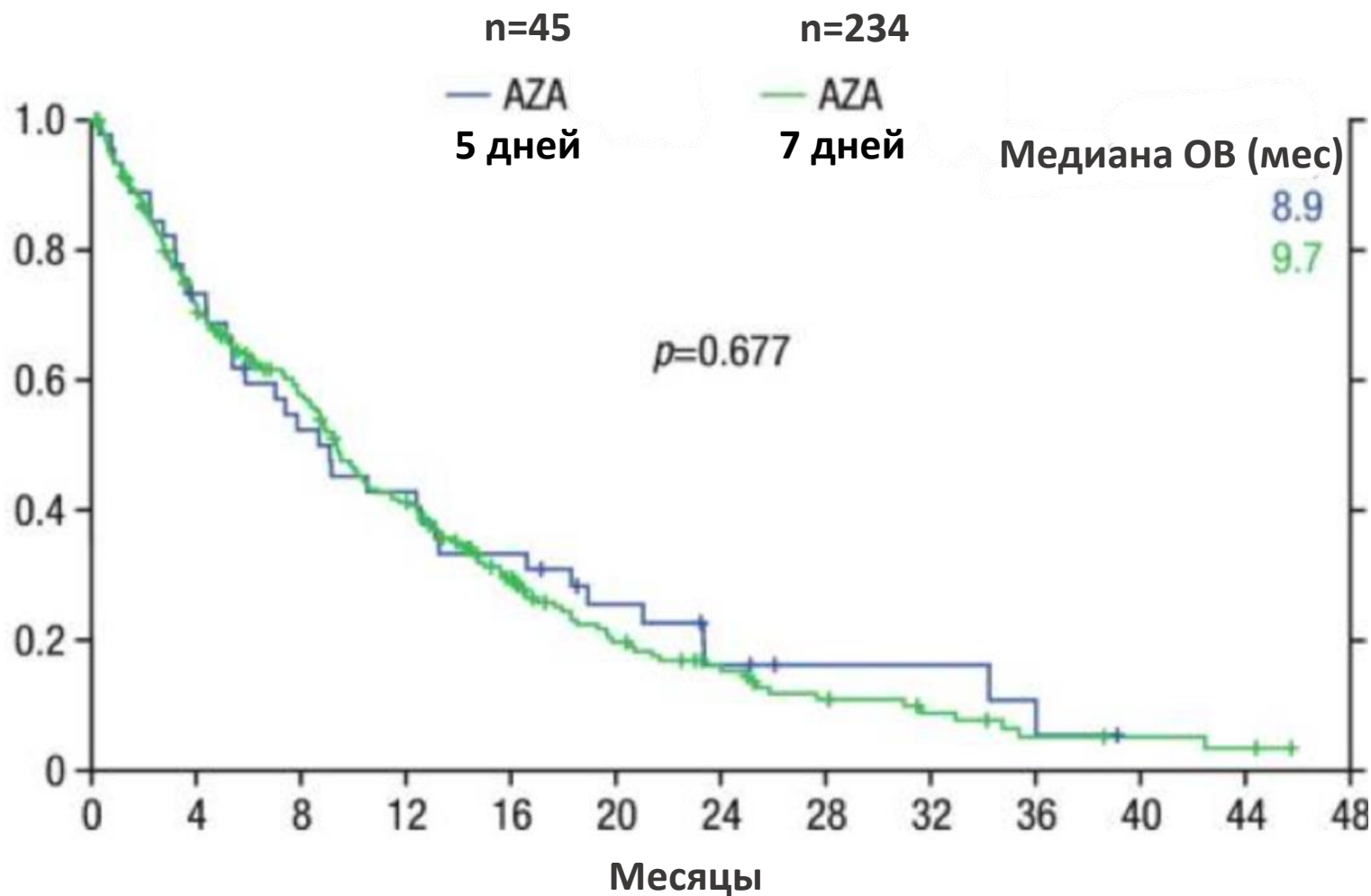
# Австрийский регистр больных ОМЛ, лечившихся азацитидином

## Влияние дозы на общую выживаемость



# Австрийский регистр больных ОМЛ, лечившихся азацитидином

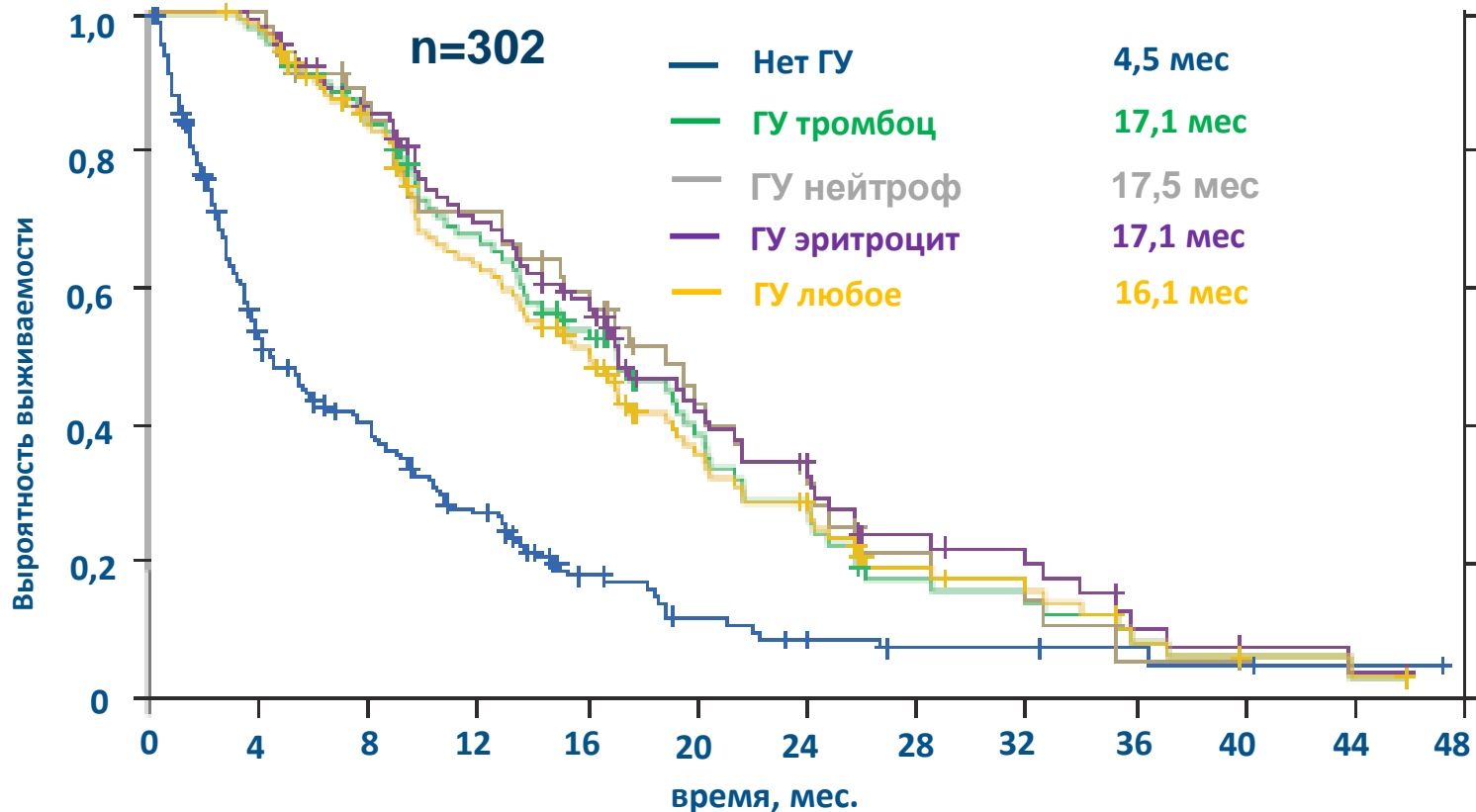
## Влияние режима введения на общую выживаемость



## 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"><li>•Повышение гемоглобина <math>\geq 1.5</math> g/dL</li><li>•Уменьшение количества трансфузий как минимум на 4 дозы за 8 недель в сравнении с 8 неделями до начала лечения</li><li>•Note: При оценке ГУ учитываются только те трансфузии, которые были выполнены при уровне <math>Hb \leq 9.0</math> g/dL</li></ul>
По тромбоцитам (ГУ-Т) (до лечения, < $100 \times 10^9/L$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>•Увеличение <math>\geq 30 \times 10^9/L</math> при исходных значениях <math>&gt; 20 \times 10^9/L</math></li><li>•Если исходное значение <math>&lt; 20 \times 10^9/L</math> - <math>&gt; 20 \times 10^9/L</math> увеличение на 100%</li></ul>
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



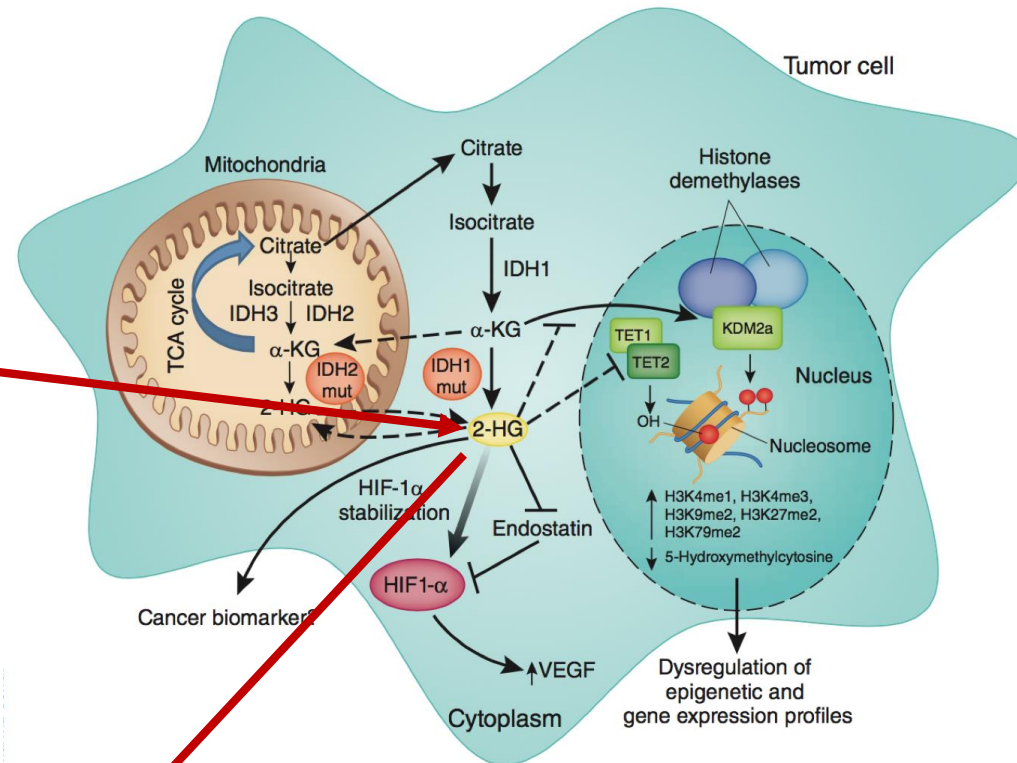
# Терапия

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

# Терапия

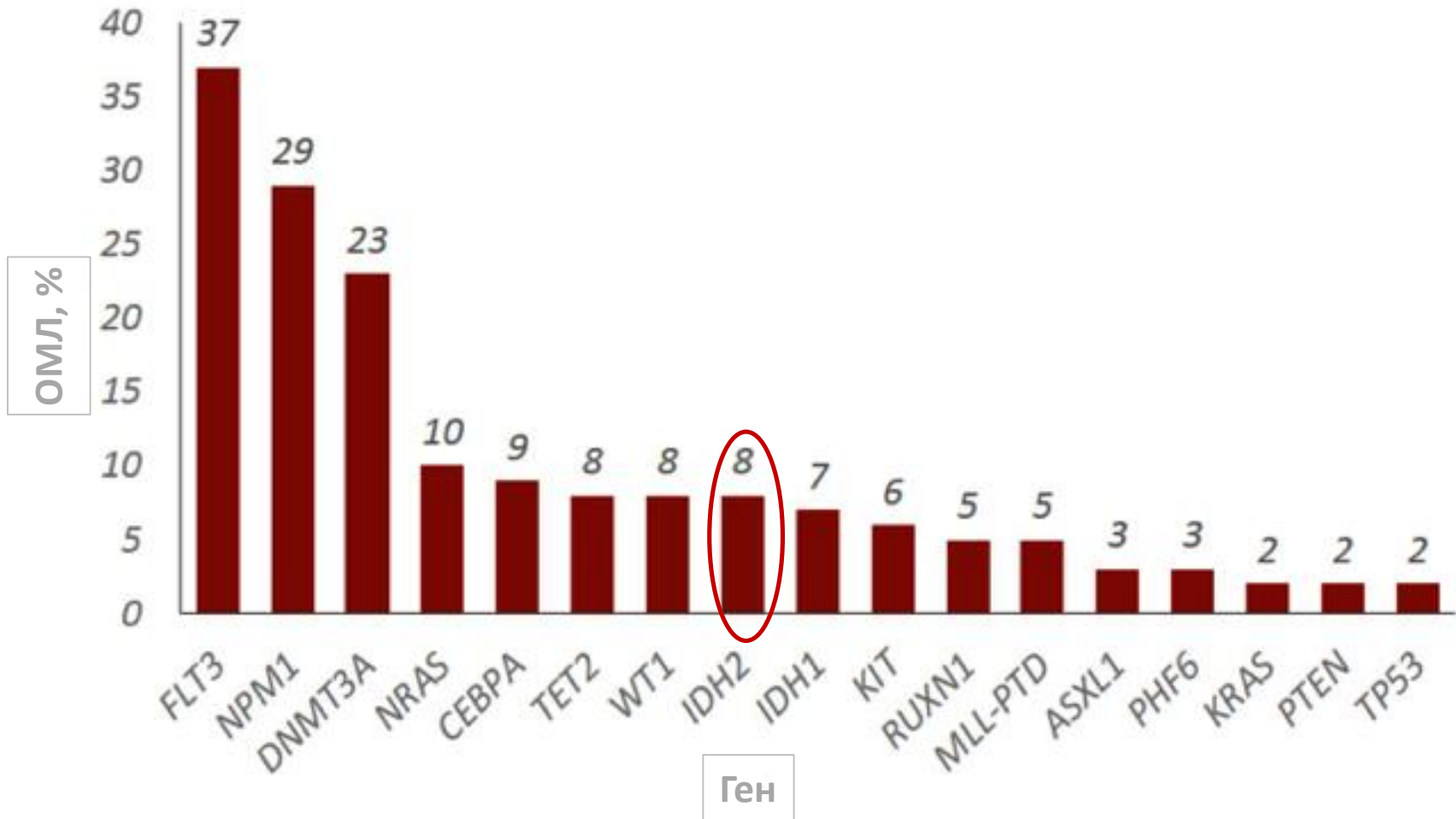
- Сентябрь 2016 включение в протокол клинического исследования
- Многоцентровое открытое рандомизированное исследование 3 фазы: AG-221 (CC-90007) против терапии по выбору исследователя у пациентов старше 60 лет с р/р ОМЛ с наличием IDH-2 мутации

# Цикл Кребса и ОМЛ



(2-HG) онкометаболит 2-гидроксиглутарат

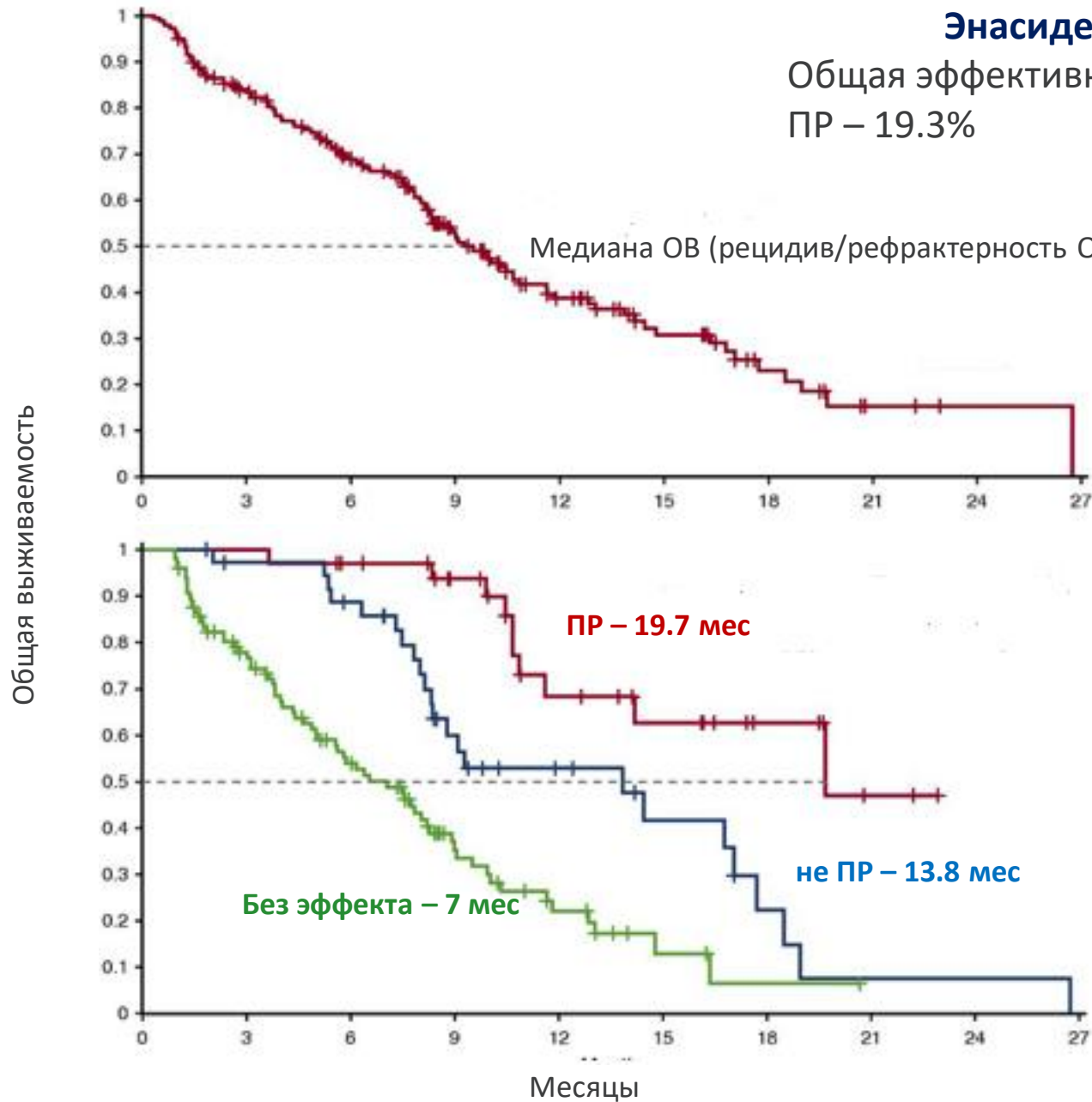
# Мутационный профиль ОМЛ



## Энаседниб

Общая эффективность – 40.3%

ПР – 19.3%

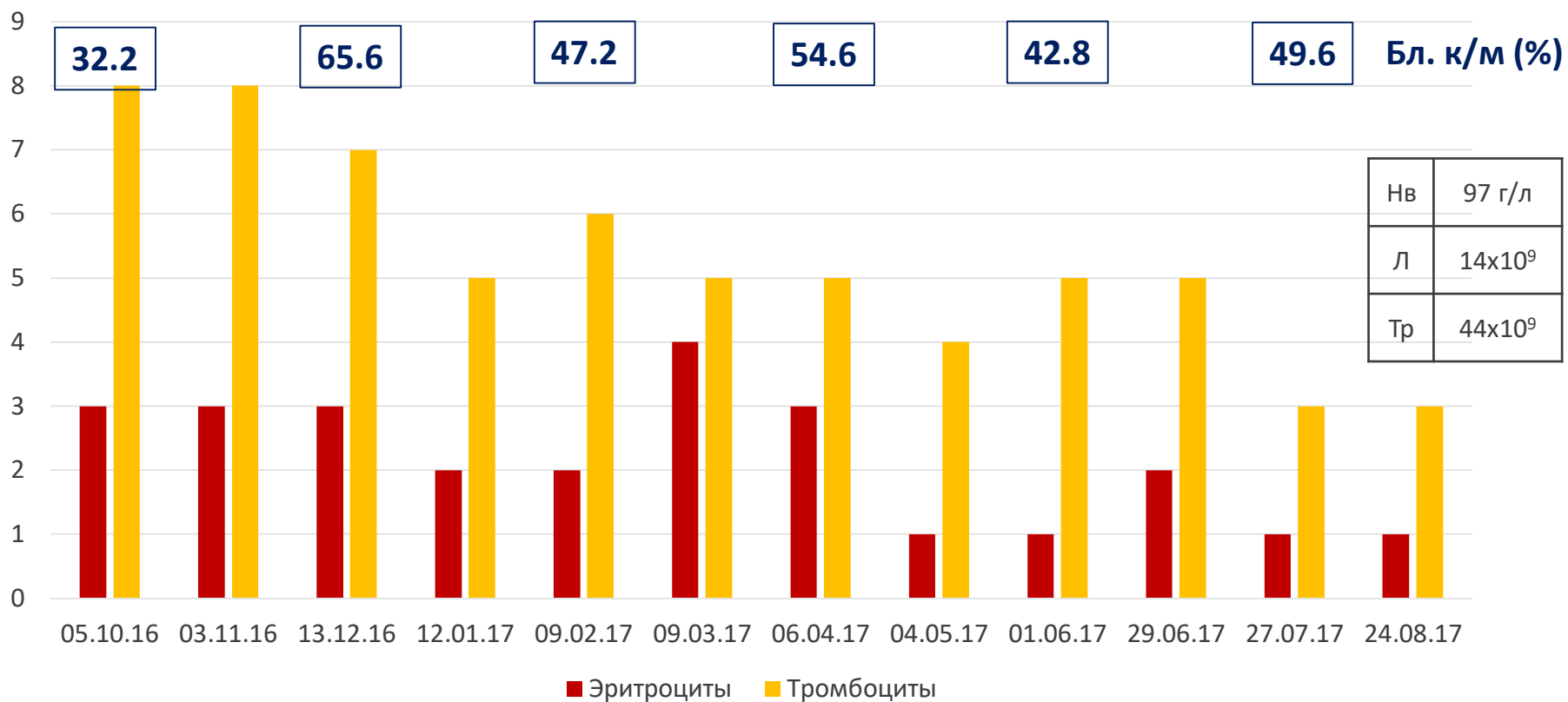


# Терапия по выбору исследователя

- Поддерживающая терапия  
(допустимо использование гидроксимочевины)
- Азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день подкожно 7 дней
- Малые дозы цитозара 20 мг 2 р/сут 10 дней
- Промежуточные дозы цитозара 0.5 - 1.5 г/м<sup>2</sup>/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