

На правах рукописи

БУДАЕВА ИРИНА ГАРМАЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМ И РЕФРАКТЕРНЫМ
ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Гиршова Лариса Леонидовна – кандидат медицинских наук.

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.

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.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» и на сайте www.bloodscience.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 68.1.007.01

доктор медицинских наук

Глазанова Татьяна Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – биологически гетерогенное заболевание, характеризующееся накоплением приобретенных соматических мутаций в гемопоэтических клетках-предшественниках, что в конечном итоге приводит к нарушению дифференцировки и бесконтрольной пролиферации лейкозных клеток в костном мозге (Papaemmanuil E. et al., 2016). Стандартом терапии впервые диагностированного ОМЛ для пациентов – кандидатов на интенсивную терапию является режим «7+3» в качестве индукции ремиссии и курсы консолидации с высокими дозами цитозара. Данная программа обеспечивает достижение полной ремиссии (ПР) в 60-80% случаев. При этом до 40% пациентов остаются рефрактерными к стандартным программам терапии, а более чем у 50% пациентов, достигших ответа, в течение 3-х последующих лет развивается рецидив заболевания (Westhus J. et al., 2018). Прогноз пациентов при рецидиве и рефрактерности остается неблагоприятным. Частота ПР составляет не более 25-55%, и длительность ее в большинстве случаев значительно короче первой. Только 11% пациентов остаются живы в течение пяти последующих лет (Delia M. et al., 2017).

Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при рецидивном и рефрактерном (Р/Р) течении ОМЛ остается единственной опцией, позволяющей значительно улучшить бессобытийную выживаемость в данной группе пациентов (Döhner H. et al., 2022).

Внедрение в рутинную практику алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, оптимизация режимов профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) позволило значительно улучшить результаты алло-ТГСК и увеличить доступность трансплантации для пациентов с ОМЛ, в том числе старшей возрастной группы и не достигших полной ремиссии, но сохранивших удовлетворительный соматический статус (Sharma S.K. et al., 2021). В то же время нельзя отрицать тот факт, что эффективность алло-ТГСК в значительной степени зависит от предтрансплантационной опухолевой нагрузки. В многоцентровом рандомизированном исследовании ASAP было продемонстрировано улучшение результатов 3-х летней общей выживаемости (ОВ) после алло-ТГСК в группе пациентов достигших ремиссии до этапа алло-ТГСК (64% против 47%, $p=0,0066$) (Stelljes M. et al., 2024). Тем не менее все еще значительному количеству пациентов с Р/Р ОМЛ не удается выполнить алло-ТГСК из-за недостаточной эффективности проводимой терапии, развития тяжелых осложнений.

Достижение контроля над заболеванием на этапе поиска и активации донора является основной задачей терапии Р/Р ОМЛ. Единого стандарта индукционной терапии Р/Р ОМЛ нет. Согласно международным и российским рекомендациям, индукционная терапия Р/Р ОМЛ включает режимы химиотерапии (ХТ), основанные на стандартных или средних/высоких дозах цитарабина в комбинации с другими цитостатическими препаратами (пуриновые аналоги, антрациклины). Частота достижения ремиссии после высокодозных режимов терапии («FLAG», «МЕС» и др.) по литературным данным составляет в среднем 29-66% (Thol F., 2021).

С появлением новых таргетных препаратов возможности терапии данной группы пациентов значительно расширяются, что в свою очередь делает актуальным пересмотр подходов к выбору оптимальных режимов терапии. В настоящее время одобрены следующие таргетные препараты для лечения пациентов с Р/Р ОМЛ:

ингибитор мутации FLT3 (гилтеритиниб), ингибиторы мутаций IDH1/2 (ивосидениб, энаседениб), конъюгированное моноклональное антитело (гемтузумаб озогамидин (ГО)) (Yu J. et al., 2020). Данные препараты применяются как в качестве монотерапии, так и в комбинации. Рандомизированное исследование по сравнению гилтеритиниба с другими рутинно используемыми режимами «терапии спасения» продемонстрировало более высокие показатели эффективности и выживаемости при применении гилтеритиниба среди пациентов с Р/Р ОМЛ с мутацией FLT3 (Perl A.E. et al., 2019). В 2021 году препарат гилтеритиниб в качестве монотерапии также одобрен и в Российской Федерации (РФ). В рамках продолжающихся клинических исследований в настоящее время активно изучается эффективность ингибитора bcl2, венетоклакса, в комбинации с цитостатическими препаратами (высокие, стандартные и низкие дозы цитарабина), гипометилирующими агентами (ГМА) (азацитидин, децитабин) и/или другими таргетными препаратами (ингибиторы FLT3, IDH1/2, MDM2, ГО и др) в группе пациентов с Р/Р ОМЛ.

Тем не менее возможности прецизионной терапии ограничены числом пациентов, имеющих мишень для таргетного воздействия. Только 50-60% пациентов имеют аномалии, выявляемые с помощью рутинных методик (Steidl C., 2022). Использование секвенирования нового поколения (NGS) позволяет выявить мутации генов у $\geq 90\%$ пациентов с ОМЛ (Ley T.J. et al., 2013). В результате исследований выявлен ряд мутаций генов, оказывающих прогностическое влияние на течение ОМЛ. Исследования в данной области продолжаются. Так, в классификацию European LeukemiaNet (ELN) 2017 года включены мутации генов *TP53*, *ASXL1*, *RUNX1*, как факторы неблагоприятного прогноза. Классификация ELN 2022 года дополнена неблагоприятными мутациями в генах *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*. Помимо стратификации риска, метод NGS позволяет использовать персонифицированный подход, а именно, применение ингибиторов IDH1 и 2, добавление дазатиниба в случае обнаружения мутации KIT у пациентов с СBF-позитивным ОМЛ. Среди пациентов с мутацией в гене *TP53*, демонстрирующих резистентность к цитостатической терапии, в ряде исследований показана чувствительность к ГМА. Согласно одной из гипотез, применение ГМА приводит к активации p53-независимого пути «выхода из клеточного цикла, обусловленного дифференцировкой» (Ballya C. et al., 2014). Так, в исследовании T.M. Kadia (2016) частота достижения ответа при использовании ГМА у пациентов с мутацией в гене *TP53* составила 20-40%, в другом исследовании (Pollyea D.A. et al., 2022) комбинация ГМА с ингибитором bcl-2 (венетоклакс) показала преимущество в эффективности в данной группе пациентов (41% против 17%).

Таким образом, с учетом расширения терапевтических возможностей, отсутствия сравнительных исследований актуальным является разработка алгоритма выбора оптимальной тактики в группах пациентов с различными молекулярно-генетическими аномалиями, выявляемых при помощи рутинных методик и NGS.

Степень разработанности темы исследования

Внедрение NGS привело к лучшему пониманию биологии ОМЛ. Вслед за данными инновациями спектр терапевтических опций ОМЛ за последнее десятилетие претерпел значительные изменения, что связано с появлением новых таргетных препаратов. Тем не менее, алло-ТГСК по-прежнему имеет крайне важное значение как консолидирующая терапия в первой ремиссии среди пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза, а также при Р/Р ОМЛ (Mohty R. et al., 2023).

Проблема выбора оптимальной «бридж»-терапии к алло-ТГСК остается актуальной. В настоящее время среди пациентов с Р/Р ОМЛ рандомизированные проспективные исследования ограничены группой пациентов с мутацией в гене FLT3. Крупных проспективных исследований по сравнению комбинированной таргетной терапии со стандартной цитостатической терапией не проводилось. В базе данных PubMed на 01.2025 г. опубликовано два ретроспективных исследования по сравнению комбинированной таргетной терапии на основе венетоклакса с интенсивной химиотерапией (ХТ), используемых в качестве «бридж»-терапии к алло-ТГСК. Исследование S. Park et al. (2022) продемонстрировало сопоставимые между двумя группами результаты эффективности и безопасности. В работе J.M. Unglaub et al. (2025) венетоклакс-содержащие режимы показали преимущество в частоте достижения ответа и длительности бессобытийной выживаемости. В РФ исследования в данной области не проводились.

Результаты рутинно используемых методик и NGS позволяют более точно стратифицировать пациентов, использовать таргетные препараты и своевременно переходить на этап алло-ТГСК. В РФ не проводились исследования по оценке распространенности мутаций с помощью NGS, не изучено влияние применения ГМА +/- ингибиторов bcl-2 в отдельных группах пациентов с Р/Р ОМЛ.

Таким образом, определены цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ путем оптимизации выбора индукционных режимов.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность и безопасность режимов различной интенсивности и определить преимущество отдельных вариантов лечения в зависимости от генетического профиля пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ.
2. Установить значимость включения в программы терапии рецидивного и рефрактерного ОМЛ гуманизованного моноклонального антитела гемтузумаба озогамидина.
3. Оценить с помощью секвенирования нового поколения спектр дополнительных молекулярных аномалий в группе рецидивного и рефрактерного ОМЛ и их влияние на эффективность интенсивных и неинтенсивных режимов терапии.
4. Определить оптимальный режим бридж-терапии к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от выявленных стратификационных факторов и проанализировать результаты аллогенной трансплантации в анализируемых группах.

Научная новизна

В результате впервые проведенного в РФ сравнительного исследования интенсивной ХТ и неинтенсивной таргетной терапии у пациентов с Р/Р ОМЛ старше 18 лет установлено, что эффективность лечения больных Р/Р ОМЛ зависит от биологического фенотипа заболевания и вида используемого лечебного пособия. Режимы на основе ГМА и ингибитора bcl-2 обеспечивают лучшие показатели выживаемости при вторичном ОМЛ, высоком генетическом риске и FLT3-позитивном ОМЛ. Напротив, интенсивные режимы с включением цитостатических препаратов обладают несомненным преимуществом при их использовании в группе СВФ-позитивного ОМЛ.

Впервые показано, что применение неинтенсивной таргетной терапии позволяет большему числу пациентов перейти на этап алло-ТГСК в сопоставимые с опцией интенсивной ХТ сроки и меньшим количеством осложнений. Результаты выживаемости и частоты развития острой и хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) после алло-ТГСК аналогичны.

Впервые в РФ проведен расширенный мутационный анализ методом NGS среди пациентов с Р/Р ОМЛ. Установлена эффективность неинтенсивных режимов в группах пациентов, имеющих мутации генов, ответственных за активацию сигнальных путей и эпигенетические модификаторы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования позволяют оптимизировать терапевтическую тактику среди пациентов с Р/Р ОМЛ. Показано, что режимы неинтенсивной таргетной терапии не уступают в эффективности и результатам выживаемости режимам интенсивной терапии, демонстрируя, в частности, преимущество среди пациентов с прогностически неблагоприятным течением. Использование неинтенсивной таргетной терапии позволило выполнить алло-ТГСК большему числу пациентов в сопоставимые сроки с аналогичными результатами выживаемости. Применение интенсивной терапии показала эффективность среди пациентов низкого риска (СВФ-позитивный ОМЛ). Включение ГО в программы интенсивной и неинтенсивной терапии не влияет на эффективность лечения. Данные результаты позволят осуществлять персонализированный подход в терапии Р/Р ОМЛ для достижения максимальной эффективности и снижения токсичности лечения.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили: анализ эффективности и безопасности терапевтических режимов, оценка показателей выживаемости, применение современных лабораторных методов (морфологических, цитогенетических, молекулярно-генетических, включая секвенирование нового поколения), а также статистический анализ данных.

Положения, выносимые на защиту

1. В общей группе пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ эффективность интенсивных и неинтенсивных режимов сопоставима. Применение интенсивной терапии ассоциировано со значимым повышением частоты развития отдельных проявлений негематологической токсичности и гемотрансфузионной зависимости. Неинтенсивные режимы с включением таргетных препаратов более эффективны в группе вторичного ОМЛ, высокого генетического риска и с мутацией в гене FLT3. Интенсивные режимы имеют преимущество при использовании в группе СВФ-позитивного ОМЛ.

2. Включение гемтузумаба озогамицина в программы лечения рецидивного и рефрактерного ОМЛ не влияет на эффективность терапии.

3. Выявление дополнительных сопутствующих мутаций методом секвенирования нового поколения позволяет выбрать оптимальный вариант терапии рецидивного и рефрактерного ОМЛ. Обнаружение мутаций, относящихся к категориям эпигенетических модификаторов или активации сигнальных путей делает предпочтительным проведение неинтенсивных режимов терапии с включением гипометилирующих агентов и таргетных препаратов.

4. Неинтенсивные режимы позволяют большему количеству пациентов перейти на этап аллогенной трансплантации в сопоставимые сроки и аналогичными результатами после аллогенной трансплантации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность исследования подтверждается тремя ключевыми факторами: достаточным объемом клинической выборки (n=131), её репрезентативностью, внедрением высокочувствительных лабораторных технологий и корректной статистической обработкой результатов.

Результаты диссертационного исследования были представлены научному сообществу в форме устных и постерных докладов на ряде авторитетных научных форумов, включая: «Евразийский гематологический форум» (Санкт-Петербург, 2017); «ACUTE LEUKEMIAS XVII» (Мюнхен, 2017, 2023); «Алмазовский молодежный медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2021); «Society of Hematologic Oncology» (Хьюстон, 2021, 2022); IV Инновационный петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, 2021); «Дискуссионный клуб профессора А.Ю. Зарицкого» (Санкт-Петербург, 2022, 2023, 2024); «VII Конгресс гематологов России» (Москва, 2024); «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» (Москва, 2025); «V Московская международная гематологическая школа» (Москва, 2025). Результаты исследования были также представлены в виде тезисов на следующих Всероссийских конференциях: «VI Конгресс гематологов России» (Москва, 2022); «VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы от диагностики к терапии» (Санкт-Петербург, 2023); «V Московская международная гематологическая школа» (Москва, 2025).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные результаты диссертационного исследования полностью соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты данного исследования соответствуют области специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (п. 6 и п. 13).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику следующих медицинских учреждений: в клиническую практику отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и гематологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Улан-Удэ); в образовательный процесс кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 статей, индексируемых в базе данных Scopus и рекомендованные Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 39 рисунков. Библиографический список включает 166 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Характеристики пациентов

Исследование выполнено на базе отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» на основании ретроспективного анализа историй болезни. В исследование включены пациенты с Р/Р ОМЛ, которым проводилась интенсивная и неинтенсивная таргетная терапия в период с 2010 по 2022 гг.

Критериями включения являлись Р/Р течение ОМЛ, возраст от 18 до 70 лет, проведение интенсивной ХТ либо неинтенсивной таргетной терапии, общее состояние по ECOG ≤ 3 . В исследование не включались пациенты с впервые выявленным ОМЛ, пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом, общим состоянием по ECOG >3 и пациенты с Р/Р ОМЛ на паллиативном лечении.

Данным критериям соответствовали 131 пациент, (66 женщин, 65 мужчины) с Р/Р ОМЛ в возрасте 18-70 лет (медиана возраста – 42 года). Среди них был 61 (46,6%) пациент с рефрактерным течением ОМЛ и 70 (53,4%) — с рецидивным. В группе пациентов с рецидивом ОМЛ 64 (91,4%) пациента имели первый рецидив, 4 (5,7%) — второй и 2 (2,9%) пациента третий рецидив заболевания. Медиана сроков развития рецидива заболевания составила 8,52 мес. (1,5-54 мес.). Число линий предшествующей терапии колебалось от 1 до 5. Четыре (3,1%) пациента имели рецидив после алло-ТГСК. Согласно классификации ELN 2022 года, 23 (17,6%) пациента отнесены к благоприятной группе риска, 70 (53,4%) – промежуточной и 38 (29%) пациентов к неблагоприятной группе риска. Трансформацию из предшествующего заболевания имели 14 (10,7%) пациентов. По шкале ECOG 57 пациентов имели 1 балл, 71 пациент – 2 балла и 3 пациента – 3 балла. Экстремедуллярное вовлечение (ЭВ) наблюдалось у 25 (19,1%) пациентов. Алло-ТГСК проводилась всем пациентам с Р/Р ОМЛ младше 70 лет.

Сравнительная характеристика пациентов в группах интенсивной и неинтенсивной терапии представлена в таблице 1. По основным показателям данные группы были сопоставимы между собой.

Таблица 1 – Характеристика пациентов групп интенсивного и неинтенсивного лечения

Показатели	Группа интенсивной терапии (n=80)	Группа неинтенсивной терапии (n=51)	p
Возраст (лет), медиана (диапазон)	35,5 (18-66)	47 (24-70)	0,253
Пол, n (%)			
Мужчины	39 (48,8)	25 (49)	0,976
Женщины	41 (41,5)	26 (51)	
Статус заболевания, n (%)			
Рецидив	46 (57,5)	24 (47,1)	0,243
Рефрактерность	34 (42,5)	27 (52,9)	
Тип ОМЛ, n (%)			
De novo	74 (92,5)	43 (84,3)	0,221
Вторичный ОМЛ	6 (7,5)	8 (15,7)	

Продолжение таблицы 1

Показатели	Группа интенсивной терапии (n=80)	Группа неинтенсивной терапии (n=51)	p
Предшествующая алло-ТГСК, n (%)	2 (2,5)	2 (3,9)	0,507
Риск по ELN 2022, n (%)			
Низкий	16 (20)	7 (13,7)	0,543
Промежуточный	40 (50)	30 (58,8)	
Высокий	24 (30)	14 (27,5)	
ЭВ, n (%)	19 (23,75)	5 (9,8)	0,063
Включение ГО, n (%)	19 (23,8)	15 (29,4)	0,541

Интенсивная ХТ (FLAG+/-Ida+/-ГО) проводилась 80 (61,1%) пациентам, 51 (38,9%) пациенту проведена неинтенсивная терапия (комбинация азацитидина и венетоклакса+/- ГО, + гилтеритиниб в группе пациентов с FLT3 мутацией).

Исследование методом секвенирования следующего поколения (NGS)

Анализ дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) пациента проведен на платформе NextSeq Illumina методом парно-концевого чтения. Для пробоподготовки была использована методика гибридационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям генов. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg37), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов нуклеотидной последовательности и фильтрацию вариантов по качеству. Интерпретация клинической значимости предположительно соматических вариантов проводилась на основании рекомендаций AMP (Association for Molecular Pathology), герминальных вариантов на основании рекомендаций ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Поиск вариантов нуклеотидной последовательности проводился в генах: ABL1, AKT3, ALK, APC, ARID1A, ATM, ATRX, ASXL1, B2M, BCL2, BCOR, BCORL1, BCR, BIRC3, BRCA1, BRCA2, BRAF, BTK, CALR, CARD11, CBL, CCND1, CD79B, CD58, CDKN2A, CDX2, CEVPA, C11orf119, CREBBP, CSF3R, CUX1, DDX3X, DEK, DIS3, DNMT3A, EP300, ETV6, EZH2, FAM46C, FAT1, FLT3, GATA1, GATA2, GNA13, GNAS, FBXW7, HIST1H1A, HRAS, ID3, IDH1, IDH2, IRF4, IKZF1, IKZF3, ITPKB, JAK2, JAK3, KDM6A, KDR, KIT, KLF2, KMT2A, KMT2C, KMT2D, KRAS, MAP2K1, MEF2B, MGA, MPL, MSN, MYC, MYD88, NF1, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PDGFRA, PHF6, PIK3CB, PIM1, PLCG2, POT1, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, PTPRD, RAD21, RB1, RHOA, RPS15, RUNX1, RYR1, SAMHD1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SMARCA4, SMC1A, SMC3, SOCS1, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT6, SUZ12, SYK, TET2, TNFAIP3, TP53, U2AF1, WHSC1, WT1, XPO1, ZRSR2.

Статистическая обработка данных. Сбор данных производился с помощью программы Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), SPSS Statistics v. 26.0.

Эффективность лечения оценивалась частотой достижения общего ответа, которое включало в себя достижение ПР, ПРн, морфологического свободного от лейкоза статуса (МСЛС). Рефрактерность к лечению определялась как отсутствие ПР после 1 курса индукционной терапии. Смерть в аплазии определялась как смерть

пациента, прожившего после окончания курса ХТ ≥ 7 дней, в период миелотоксического агранулоцитоза и 8 аплазии кроветворной ткани, при отсутствии персистенции лейкемии, доказанной пункцией костного мозга.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Построение графиков (кривых) ОБ и БРВ проводились с использованием программы SPSS Statistics 26.0. Для построения кривой ОБ у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ продолжительность жизни рассчитывалась как промежуток времени от даты начала терапии до даты окончания наблюдения или даты последней имеющейся информации о пациенте, когда он был жив (цензурированные события). Событием считалась смерть пациента от любой причины. Продолжительность жизни для построения кривой БРВ рассчитывалась как период времени от даты достижения ремиссии до даты рецидива или смерти. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана-Мейера. С помощью лог-ранк-критерия Мантеля-Кокса выполнена оценка связи с факторами, статистически значимо влияющими на наступление события от времени на графике. Оценка отдаленных результатов выживаемости выполнена в течение пяти лет.

Для сравнения выживаемости пациентов в зависимости от проведения алло-ТГСК, использовался landmark-анализ. В качестве временной точки отсчета (landmark) взята точка, соответствующая медиане времени от даты начала терапии до даты алло-ТГСК. Для сравнения с группой алло-ТГСК в группе ХТ включали только тех пациентов, которые пережили данный временной промежуток.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ эффективности

Смерть в аплазии констатирована у 11 (8,4%) пациентов. Эффективность терапии оценивалась среди 120 пациентов. Общий ответ достигнут у 82 (68,3%) пациентов, из них ПР констатирована у 71 (86,6%) пациента, МСЛС – у 11 (13,4%). Рефрактерны к терапии были 38 (31,7%) пациентов.

При проведении сравнительного анализа эффективности двух опций лечения среди пациентов с различными клиническими и биологическими характеристиками, выявлено следующее: Частота достижения общего ответа среди пациентов с вторичным ОМЛ, высокой группы риска по ELN значимо выше при применении неинтенсивной терапии; среди пациентов низкой группы риска, в частности с СВФ-позитивным ОМЛ, выше при применении интенсивной терапии (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты сравнения эффективности между группами интенсивного и неинтенсивного лечения

Показатели	Вид терапии		p
	интенсивная терапия n=72	неинтенсивная терапия n=48	
Общая группа, n (%)	49 (68,1)	33 (68,8)	0,936
Рецидивное течение, n (%)	28 (66,7)	14 (60,9)	0,640
Рефрактерное течение, n (%)	21 (70)	19 (56)	0,764
ОМЛ de novo, n (%)	48 (72,7)	27 (65,9)	0,450
Вторичный ОМЛ, n (%)	1 (16,7)	6 (85,7)	0,029
ЭВ, n (%)	3 (17,6)	3 (60,0)	0,100
Низкий риск по ELN, n (%)	15 (93,8)	3 (42,9)	0,017
Промежуточный риск по ELN, n (%)	25 (75,8)	19 (65,5)	0,413
Неблагоприятный риск по ELN, n (%)	9 (39,1)	11 (91,7)	0,004
FLT3 ITD/TKD, n (%)	5 (62,5)	14 (63,6)	1,000
NPM1, n (%)	7 (77,8)	8 (66,7)	0,659
СВФ-ОМЛ, n (%)	10 (83,3)	0 (0)	0,022
КМК, n (%)	8 (50)	5 (71,4)	0,405

Сравнительный анализ токсичности

С целью проведения анализа токсичности оценивались такие показатели, как ранняя летальность, частота проявлений гематологической и негематологической токсичности, частота гемотрансфузионной зависимости. Частота случаев ранней летальности была сопоставима в обеих группах и составила 10% в группе интенсивной терапии и 6,1% в группе неинтенсивной терапии (95% ДИ: 0,500-7,560, p=0,534). Проведенный анализ гематологической токсичности показал, что медиана длительности нейтропении и тромбоцитопении 3-4 степени тяжести не отличались между двумя группами (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ длительности нейтропении 3-4 степени тяжести и тромбоцитопении 3-4 степени

Нежелательное явление	Степень	Интенсивная терапия n=80		Неинтенсивная терапия n=51		p
		Me, дни	Q1 – Q3	Me, дни	Q1 – Q3	
Нейтропения	3	22	20 – 26	25	17,75-32	0,519
Нейтропения	4	21	19 – 24,5	24	15-31	0,363
Тромбоцитопения	3	25	22 – 28	23	18-30	0,144
Тромбоцитопения	4	22	20 – 26	20	15,5-26	0,124

При анализе гемотранфузионной зависимости выявлено, что частота трансфузий эритроцитарной взвеси и тромбоконцентрата были значимо выше после применения интенсивной терапии по сравнению с неинтенсивной терапией (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ гемотранфузионной зависимости

Трансфузии	Интенсивная терапия n=80		Неинтенсивная терапия n=51		p
	Me, n	Q ₁ – Q ₃	Me, n	Q ₁ – Q ₃	
Эритроцитарная взвесь	5	3-8	3,5	0,75-7	0,046
Тромбоконцентрат	9	5-13,25	6	2-12,25	0,024

Сравнительный анализ частоты развития негематологической токсичности показал, что частота повышения трансаминаз, билирубина, креатинина, стоматита, фебрильной нейтропении, инфекции мягких тканей были статически значимо выше после применения интенсивной терапии по сравнению с неинтенсивной терапией (Таблица 5). Частота развития остальных проявлений негематологической токсичности, представленных в таблице, была сопоставима между двумя исследуемыми группами.

Таблица 5 – Сравнительный анализ частоты развития негематологической токсичности

Нежелательное явление	Степень	Интенсивная терапия n=80 n (%)	Неинтенсивная терапия n=51 n (%)	p
Повышение трансаминаз	Все	41 (51,2)	16 (31,4)	0,031
	≥3	9 (11,3)	8 (15,7)	0,595
Повышение билирубина	Все	21 (26,3)	5 (9,8)	0,025
	≥3	4 (5,0)	0	0,156
Повышение креатинина	Все	13 (16,3)	2 (3,9)	0,046
	≥3	1 (1,3)	0	1,000
Гипокалиемия	Все	15 (18,8)	13 (25,5)	0,388
	≥3	4 (5)	5 (9,8)	0,310
Кожный геморрагический синдром	≥3	37 (46,3)	16 (31,4)	0,103
Носовое кровотечение	Все	13 (16,3)	3 (13,7)	0,806
	≥3	6 (7,5)	7 (13,7)	0,369
Метроррагии	Все	12 (28,6)	2 (7,7)	0,062
	≥3	5 (11,9)	2 (7,7)	0,700
Тошнота	Все	33 (41,3)	21 (41,2)	1,000
	≥3	0	0	–
Рвота	Все	16 (20)	6 (11,8)	0,242
	≥3	0	0	–
Стоматит	Все	43 (53,8)	14 (27,5)	0,004
	≥3	8 (10)	0	0,022
Энтеропатия	Все	18 (22,5)	5 (9,8)	0,098
	≥3	1 (1,3)	1 (2,0)	1,000

Продолжение таблицы 5

Нежелательное явление	Степень	Интенсивная терапия n=80 n (%)	Неинтенсивная терапия n=51 n (%)	p
Фебрильная нейтропения	≥3	60 (75)	29 (56,9)	0,036
Инфекция легких	≥3	26 (32,5)	9 (18,8)	0,105
Бактеремия	≥3	4 (5,0)	3 (5,9)	1,000
Сепсис	≥3	27 (33,8)	10 (19,6)	0,111
Септический шок	≥3	15 (19)	7 (13,7)	0,482
Инфекция мягких тканей	все	10 (12,5)	0	0,007
	≥3	4 (5)	0	0,156
Цитомегаловирусная инфекция	все	2 (2,5)	1 (2,0)	1,000
	≥3	0	0	–
Синдром лизиса опухоли	≥3	3 (3,8)	0	0,281

Сравнительный анализ выживаемости

Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ в общей группе пациентов показал, что медиана длительности ОВ составила 15,57 мес. (95% ДИ: 9,42-21,72 мес.), БРВ – 14,16 мес. (95% ДИ: 7,67-20,65 мес.).

Медиана длительности ОВ в группе интенсивной терапии составила 11,24 мес. (95% ДИ: 4,89-17,6 мес.), в группе неинтенсивной терапии – 19,57 мес. (95% ДИ: 8,51-30,64 мес.). Различия не были статически значимыми ($p=0,169$). Медиана БРВ статически не отличалась в обеих группах ($p=0,991$) и составила в группе интенсивной терапии 12,13 мес. (95% ДИ: 4,35-19,91 мес.) против 14,19 мес. (95% ДИ: 7,57-21,22 мес.) в группе неинтенсивной терапии ($p=0,991$) (Рисунок 1).

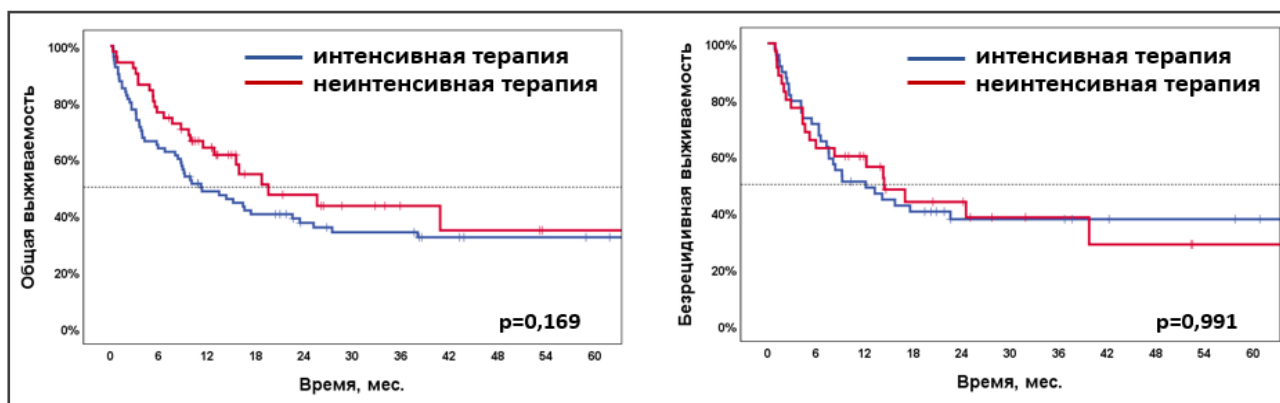


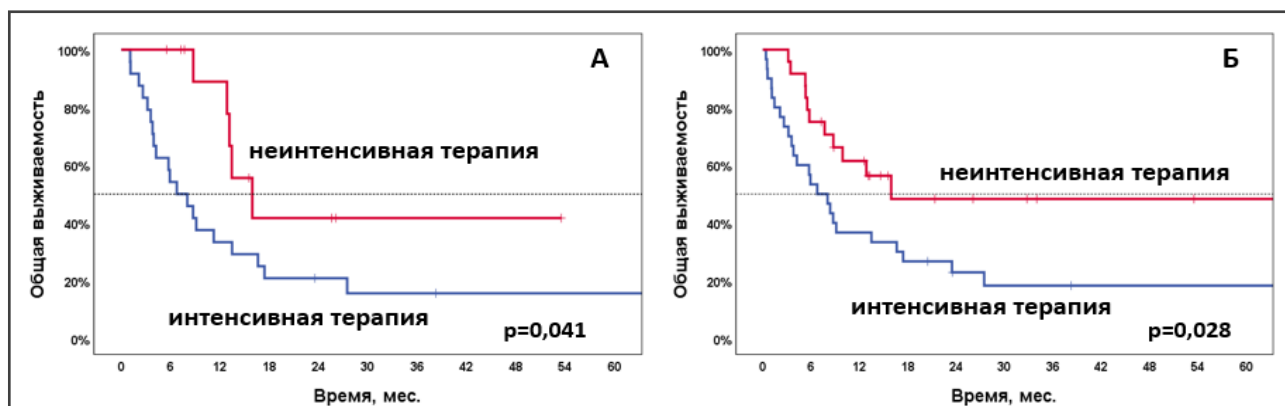
Рисунок 1 – Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость после интенсивной и неинтенсивной терапии

При проведении сравнительного анализа выживаемости среди пациентов с рецидивным, рефрактерным течением, ОМЛ de novo, вторичным ОМЛ, ЭВ, благоприятного и промежуточного прогноза, мутацией в гене NPM1, СВФ-позитивным ОМЛ, КМК между двумя группами лечения статически значимых отличий не получено (Таблица 6). В группе пациентов с мутацией в гене FLT3 получены статически значимые отличия, обусловленные более продолжительной медианой ОВ в группе неинтенсивной терапии по сравнению с группой интенсивной терапии (25,6 против 3,93 мес. (95% ДИ: 0,9-10,22 мес.), $p=0,041$) (Рисунок 2, А). Медиана длительности БРВ

между двумя группами значимо не отличалась: в группе интенсивного лечения составила 7,41 мес. (95% ДИ: 0,9-15,65 мес.) против 12,26 мес. (95% ДИ: 6,03-18,49 мес.) в группе неинтенсивного лечения ($p=0,529$). Среди пациентов неблагоприятного прогноза по ELN 2022 года медиана ОБ была значимо продолжительнее в группе неинтенсивного лечения по сравнению с группой интенсивного лечения (15,93 мес. (95% ДИ: 9,85-22 мес.) против 6,75 мес. (95% ДИ: 3,17-10,33 мес.), $p=0,028$) (Рисунок 2, Б). Медиана продолжительности БРВ между двумя группами не отличалась.

Таблица 6 – Сравнительный анализ ОБ, БРВ между группами интенсивного и неинтенсивного лечения

Показатели	ОБ (p)	БРВ (p)
Рецидивное течение	0,081	0,337
Рефрактерное течение	0,837	0,260
Вторичный вариант	0,826	0,260
ОМЛ de novo	0,137	0,861
ЭВ	0,145	0,100
Низкий риск по ELN 2022	0,664	0,492
Промежуточный риск по ELN 2022	0,663	0,665
Высокий риск по ELN 2022	0,028	0,967
Мутация в гене FLT3	0,041	0,228
Мутация в гене NPM1	0,190	0,841
СВФ-ОМЛ	0,832	0,772
КМК	0,842	0,153



А – с мутацией в гене FLT3; Б – неблагоприятного прогноза по классификации ELN 2022.

Рисунок 2 – Сравнение длительности общей выживаемости в группах

Оценка влияния включения гемтузумаба озогамицина в программы терапии

В ходе исследования выполнен анализ влияния включения ГО в программы лечения. Гемтузумаб озогамицин получили 34 пациента: в группе интенсивного лечения – 19 пациентов, в группе неинтенсивного лечения – 15. В общей группе пациентов включение ГО в режимы терапии не влияло на частоту достижения общего ответа. Проведен однофакторный анализ влияния включения ГО в программы терапии в различных группах пациентов. В результате анализа выявлено, что среди пациентов

с рецидивным, рефрактерным течением, наличием ЭВ, благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом по ELN, КМК, мутацией в гене FLT3, NPM1, СВФ-ОМЛ включение ГО не влияло на эффективность лечения (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ влияния включения ГО в программы терапии на частоту достижения общего ответа

Показатели	ГО (+) n (%)	ГО (-) n (%)	p
Общая группа	18 (58,1)	64 (71,9)	0,154
Рецидивное течение	9 (52,9)	33 (68,8)	0,241
Рефрактерное течение	9 (64,3)	31 (75,6)	0,411
ЭВ	4 (33,3)	4 (40)	1,000
Благоприятный прогноз по ELN 2022	7 (77,8)	11 (78,6)	1,000
Промежуточный прогноз по ELN 2022	5 (55,6)	39 (73,8)	0,427
Неблагоприятный прогноз по ELN 2022	6 (46,2)	14 (63,6)	0,481
КМК	5 (62,5)	8 (53,3)	1,000
Мутация в гене FLT3	2 (40)	18 (72)	0,301
Мутация в гене NPM1	3 (60)	12 (75)	0,598
СВФ-ОМЛ	3 (60)	7 (70)	1,000

Включение ГО не оказало влияние на результаты выживаемости. Медиана длительности ОВ не отличалась между группами пациентов и составила 16,62 мес. (95% ДИ: 6,74-26,5 мес.) в группе пациентов без включения ГО против 15,57 мес. (95% ДИ: 6,87-24,28 мес.) среди пациентов с включением ГО ($p=0,329$). Медиана длительности БРВ также не отличалась между двумя группами: 14,29 мес. (95% ДИ: 5,74-22,85 мес.) против 8,1 мес. (95% ДИ: 0,9-2,14 мес.), соответственно ($p=0,263$).

Таким образом, исходя из полученных результатов, включение ГО не оказало влияния на эффективность лечения.

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Выполнение алло-ТГСК рассматривалось 88,5% (116/131) пациентам, из них 92,5% (74/80) в группе интенсивной терапии и 82,4% (42/51) в группе неинтенсивной терапии. Алло-ТГСК выполнена 98 пациентам. Процент выполненных алло-ТГСК был выше в группе неинтенсивной терапии (95,2% (40/42) против 78,4% (58/74)), разница была статически значимой ($p=0,017$). Время до выполнения алло-ТГСК между двумя группами не отличалось. При анализе частоты случаев развития острых и хронических форм РТПХ, летальных случаев на сроках до +30 дня, +100 дня и случаев рецидива после алло-ТГСК статически значимых отличий между двумя группами не получено (Таблица 8).

С помощью landmark-анализа проведено сравнение результатов выживаемости пациентов в зависимости от выполнения алло-ТГСК. В качестве временной точки отсчета взята точка, соответствующая медиане времени выхода на алло-ТГСК – 1,47 мес. Для сравнения с группой алло-ТГСК в группу сравнения включали только больных, которые пережили 1,47 мес. Медиана длительности ОВ значимо отличалась между группами и составила 23,47 мес. (95% ДИ 1,53-45,42 мес.) в группе пациентов, которым выполнена алло-ТГСК, против 3,97 мес. (95% ДИ 0,83-7,1 мес.) среди пациентов без алло-ТГСК ($p=0,000042$). Медиана длительности БРВ была статически значимо продолжительнее в

группе пациентов, которым проведена алло-ТГСК (24,52 мес.), в отличие от группы пациентов без выполнения алло-ТГСК (5,21 мес.) ($p=0,047$).

Таблица 8 – Результаты алло-ТГСК

Показатель	Вариант терапии		p
	интенсивная терапия	неинтенсивная терапия	
Алло-ТГСК выполнена, n/N (%)	58/74 (78,4)	40/42 (95,2)	0,017
Время до алло-ТГСК, мес. (Q1-Q3)	1,32 (0,9-2,85)	1,85 (0,97-3,85)	0,520
Летальность до +30 дня, n/N (%)	6/58 (10,3)	5/40 (12,5)	0,755
Летальность до +100 дня, n/N (%)	14/58 (24,1)	8/40 (20)	0,806
Острая РТПХ 2-4 ст., n/N (%)	17/58 (29,3)	14/40 (35)	0,373
Хроническая РТПХ 2-4 ст., n/N (%)	7/58 (12,1)	5/40 (12,5)	1,000
Рецидив после алло-ТГСК, n/N (%)	16/58 (27,6)	7/40 (17,5)	0,332

Медиана времени наблюдения после алло-ТГСК среди всех пациентов составила 24,1 мес. Медиана продолжительности ОВ и БРВ после алло-ТГСК между двумя исследуемыми группами не отличалась (рисунок 3).

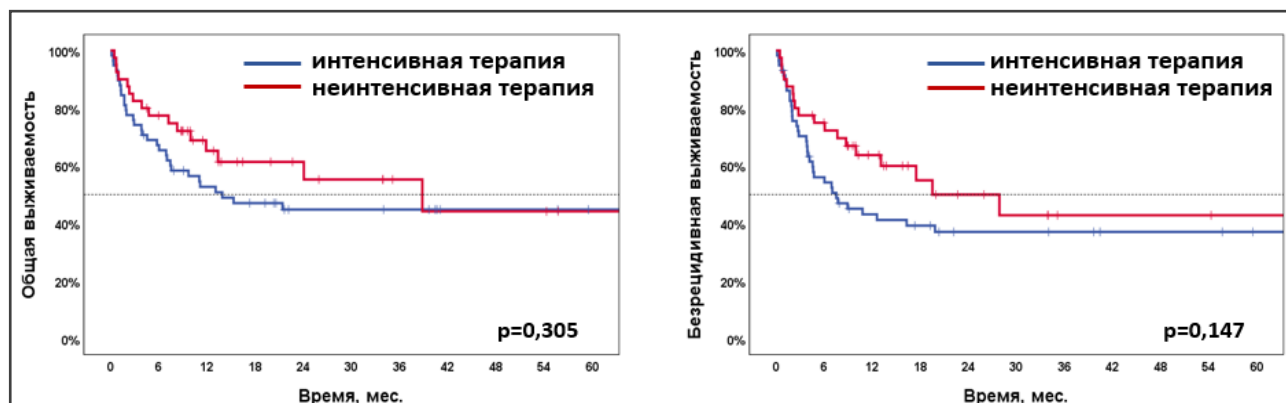


Рисунок 3 – Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость после алло-ТГСК в группах интенсивного и неинтенсивного лечения (от даты алло-ТГСК)

Для оценки взаимного влияния факторов на продолжительность ОВ был выполнен регрессионный анализ. В мультипараметрическую модель в качестве предикторов включены следующие коварианты: проведение алло-ТГСК, достижение общего ответа, ПР/ПРн, проведение интенсивной, неинтенсивной терапии до этапа алло-ТГСК. В результате анализа выявлено, что алло-ТГСК, достижение общего ответа оказывают прогностически благоприятное влияние на ОВ (Таблица 9).

Таблица 9 – Анализ влияния клинических предикторов на общую выживаемость

Фактор	ОШ (AOR)	95% ДИ	p
Алло-ТГСК проведена	0,330	0,146-0,747	0,008
Общий ответ	0,459	0,220-0,955	0,037
ПР/ПРн	1,398	0,650-3,009	0,391
Интенсивная терапия	1,210	0,476-3,073	0,689
Неинтенсивная терапия	0,827	0,325-2,100	0,689

Анализ результатов секвенирования нового поколения

NGS-исследование выполнено 30 пациентам. Медиана возраста в данной группе составила 50,67 лет (25-68 лет). Среди них было 18 (60%) мужчин, 12 (40%) женщин. Рефрактерное течение имели 18 (60%) пациентов, 12 (40%) имели рецидив. Вторичный тип ОМЛ имели 6 (20%) пациентов. ЭВ обнаружено у 7 (23,3%). Согласно стратификации риска ELN 2022 года 2 (6,6%) пациента отнесены к благоприятному прогнозу, 11 (36,7%) – к промежуточному, неблагоприятный прогноз имели 17 (56,7%) пациентов. Интенсивное лечение получили 12 (40%) пациентов, неинтенсивное – 18 (60%).

В ходе анализа обнаружено 155 мутаций в 49 генах у всех 30 пациентов. Медиана количества мутированных генов составила 5 (1-10). Наиболее частыми встречающимися мутациями ($\geq 20\%$ случаев) являлись: FLT3ITD (53%), DNMT3A (33%), ATM (30%), NPM1 (27%), NRAS (20%), TP53 (20%) (Рисунок 4).

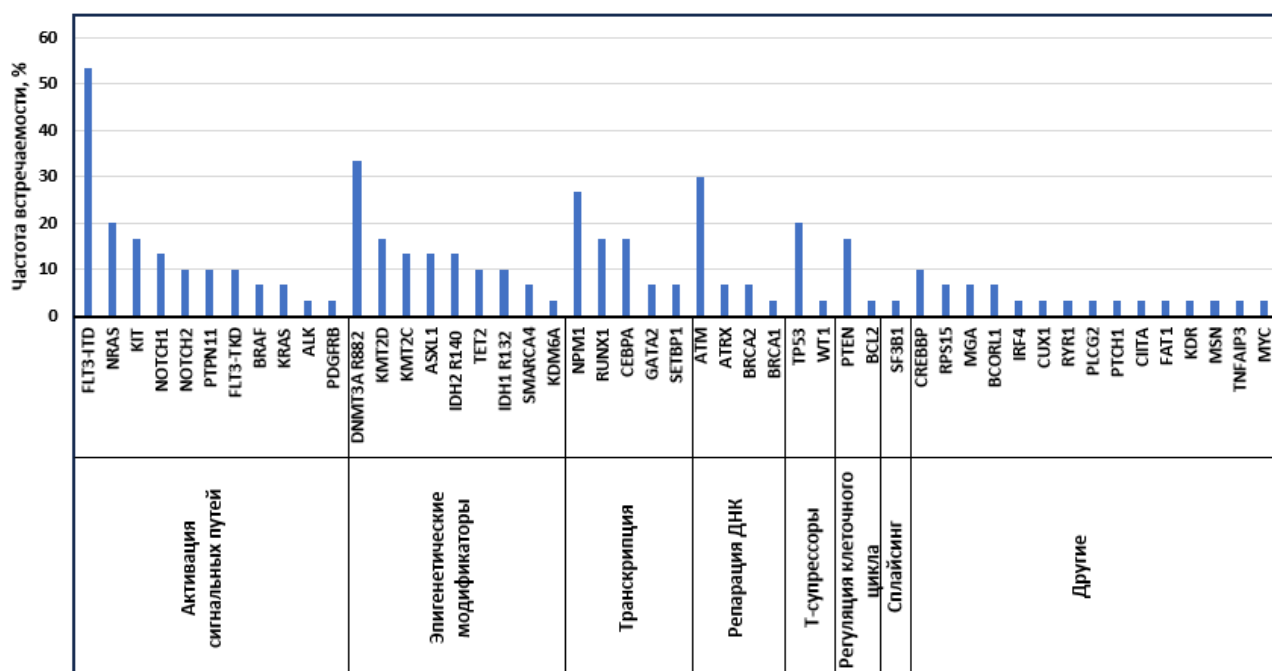


Рисунок 4 – Частота встречаемости мутаций генов и распределение их на функциональные группы

При распределении мутаций исследованных генов на отдельные функциональные группы, наиболее часто встречались мутации генов, ответственных за активацию сигнальных путей (93%), эпигенетические модификаторы (73%), ответственные за транскрипцию (57%) и репарацию ДНК (43%) (Рисунок 5).

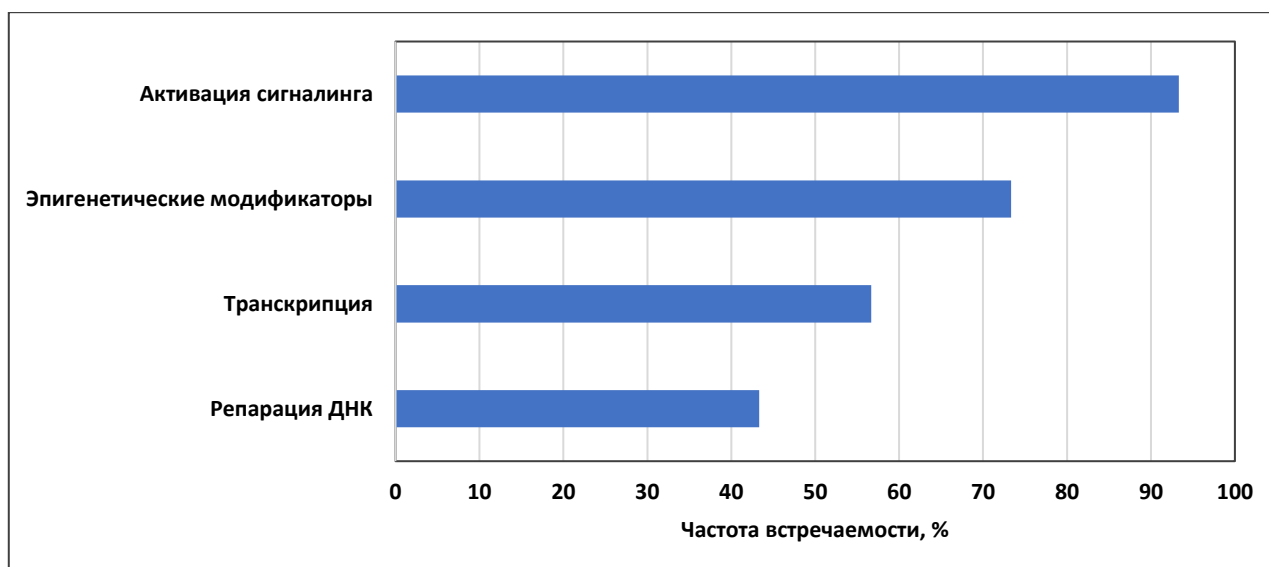


Рисунок 5 – Частота встречаемости мутаций генов согласно распределению на функциональные группы

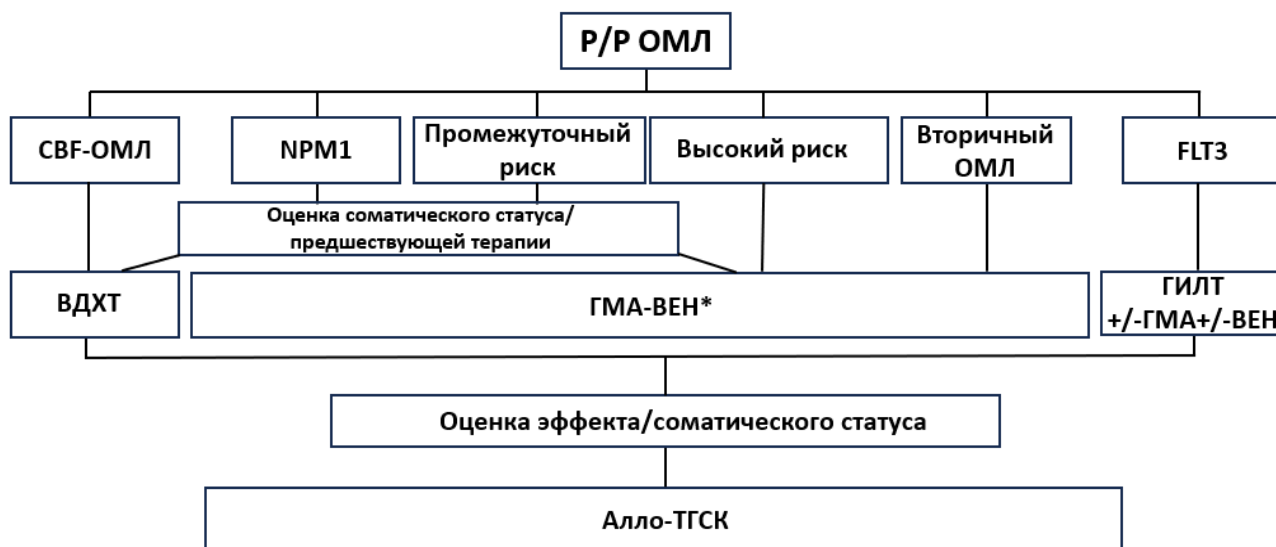
Проведен анализ эффективности интенсивной и неинтенсивной терапии в различных функциональных группах (Таблица 10). В результате анализа выявлено, что эффективность неинтенсивных режимов была значимо выше среди пациентов, имеющих мутации генов – эпигенетических модификаторов ($p=0,047$) и генов, ответственных за активацию сигнальных путей ($p=0,026$).

Таблица 10 – Сравнение эффективности вариантов терапии в различных функциональных группах

Функциональные группы генов	Интенсивная терапия n (%)	Неинтенсивная терапия n (%)	p
Активация сигналинга	3 (33,3)	11 (84,6)	0,026
Эпигенетические модификаторы	4 (50,0)	12 (92,3)	0,047
Транскрипция	4 (40,0)	9 (75,0)	0,192
Репарация ДНК	3 (50)	6 (100,0)	0,182

Алгоритм выбора индукционной терапии у пациентов с Р/Р ОМЛ

На основании полученных в ходе исследования результатов разработан алгоритм выбора терапевтической тактики у пациентов с Р/Р ОМЛ кандидатов для интенсивной ХТ и алло-ТГСК в различных группах (Рисунок 6).



* В случае выполнения NGS и обнаружения мутаций генов, вовлеченных в сигнальные пути и эпигенетические нарушения, предпочтительным является применение терапии ГМА+ВЕН

Рисунок 6 – Алгоритм выбора индукционной терапии у пациентов с Р/Р ОМЛ кандидатов для интенсивной ХТ и алло-ТГСК

ВЫВОДЫ

1. При сопоставимой частоте достижения общего ответа в общей группе пациентов значимое преимущество применения неинтенсивной терапии продемонстрировано при вторичном ОМЛ и неблагоприятном прогнозе по ELN 2022 года, интенсивной терапии – в группе благоприятного прогноза, в частности СВФ-позитивного ОМЛ. Использование неинтенсивной терапии с включением гилтеритиниба имело сопоставимую с интенсивными режимами частоту достижения общего ответа и оказывало благоприятное влияние на продолжительность общей выживаемости. Частота развития отдельных проявлений негематологической токсичности и геотрансфузионной зависимости достоверно выше в группе интенсивного лечения.

2. Включение гемтузумаба озогамицина в режимы терапии не влияет на эффективность лечения: частота достижения общего ответа в группе с включением гемтузумаба озогамицина составила 58,1% против 71,9% в группе без включения, медиана продолжительности общей и безрецидивной выживаемости сопоставимы.

3. По результатам секвенирования нового поколения наиболее часто встречались мутации генов, ответственные за активацию сигнальных путей (93%), эпигенетические регуляцию (73%), транскрипцию (57%) и репарацию ДНК (43%). Эффективность неинтенсивных режимов по сравнению с интенсивной химиотерапией была значимо выше среди пациентов, имеющих мутации генов, вовлеченных в сигнальные пути и эпигенетические нарушения.

4. Применение неинтенсивных таргетных режимов позволило реализовать аллогенную трансплантацию большему количеству пациентов в сопоставимые сроки. При медиане времени наблюдения после аллогенной трансплантации (24,1 мес.) результаты выживаемости между двумя группами не отличаются. Достижение общего ответа перед аллогенной трансплантацией увеличивало продолжительность общей выживаемости.

5. Предложен алгоритм выбора индукционной терапии, который позволяет персонализировать подходы к лечению и улучшить результаты выживаемости пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам низкого генетического риска (CBF-позитивный ОМЛ) целесообразно применение интенсивных режимов лечения. Пациентам с вторичным ОМЛ, высокого генетического риска, с мутацией в гене FLT3 оптимальным является применение неинтенсивной таргетной терапии – комбинации венетоклакса и ГМА +/- ингибиторов FLT3 при наличии подтвержденной мутации в гене FLT3. Включение ГО в режимы терапии Р/Р ОМЛ нецелесообразно.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты являются базой для продолжения исследований в области Р/Р ОМЛ. Актуальными для дальнейшего изучения в настоящее время остаются следующие вопросы:

1. Оценка оправданности включения венетоклакса в интенсивные режимы терапии пациентов с Р/Р ОМЛ.
2. Сопоставление эффективности и безопасности комбинации венетоклакса и интенсивной ХТ с комбинацией венетоклакса и ГМА +/- гилтеритиниб.
3. Изучение эффективности и безопасности гилтеритиниба в комбинации с интенсивной терапией у пациентов с Р/Р ОМЛ.
4. Сравнение опции «немедленной» алло-ТГСК с неинтенсивными таргетными режимами, применяемых в качестве «моста к алло-ТГСК».
5. Включение таргетных препаратов в режимы кондиционирования перед алло-ТГСК.
6. Использование NGS в качестве мониторинга минимальной остаточной болезни после алло-ТГСК и оценка эффективности применения ГМА в случае сохранения минимальной остаточной болезни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Будаева, И.Г. Прогнозирование эффективности режима FLAG±IDA у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов / И.Г. Будаева, Л.Л. Гиршова, Е.Г. Овсянникова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 289-296.
2. Зайцев, Д.В. Гемтузумаб озогомицин в лечении пациентов с рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза, находящихся в критическом состоянии (описание 3 клинических наблюдений) / Д.В. Зайцев, Л.Л. Гиршова, В.В. Иванов, И.Г. Будаева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 67-74.
3. Белоцерковская, Е.В. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 и их сочетания с мутациями FLT3, NPM1, RUNX1 у пациентов с острыми миелоидными лейкозами / Е.В. Белоцерковская, Е.К. Зайкова, А.А. Шатилова А.В. Петухов, О.Н. Демидов, К.А. Левчук, И.Г. Будаева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 13-21.

4. Будаева, И.Г. Эффективность, безопасность и переносимость гемтузумаба озогамицина в комбинации с FLAG/FLAG-Ida или азациитидином при рецидивах и рефрактерном течении острого миелобластного лейкоза / И.Г. Будаева, Д.В. Зайцев, А.А. Шатилова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 299-307.

5. Шатилова, А.А. Миелоидная саркома женских половых органов: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения / А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, Д.В. Зайцев, И.Г. Будаева [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 31-44.

6. Шатилова, А.А. Гилтеритиниб – новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене FLT3: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, И.Е. Прокопьев [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 69-79.

7. Шатилова, А.А. Прогностическое значение соматических мутаций в генах эпигенетической регуляции при острых миелоидных лейкозах в реальной клинической практике: результаты наблюдательного неинтервенционного проспективного межрегионального исследования / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, А.В. Петухов [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 174-185.

8. Badaev, R. Hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia from haploidentical donors compared with HLA-matched related donors / R. Badaev, D. Zammoeva, D. Babenetskaya, N. Il'ina, A. Reshetova, L. Girshova, I. Budaeva [et al.] // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 37-44.

9. Budaeva, I.G. Gemtuzumab ozogamicin in combination with azacitidine: a bridge to allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory acute myeloid leukemia / I.G. Budaeva, N.T. Siordia, O.V. Kulemina [et al.] // Cell. Ther. Transplant. – 2025. – Vol. 14, № 1. – P. 13-18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Алло-ТГСК	– аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЗА	– азациитидин
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ВЕН	– венетоклак
ГМА	– гипометилирующие агенты
ГО	– гемтузумаб озогамицин
ГИЛТ	– гилтеритиниб
ДИ	– доверительный интервал
КМК	– комплексный/мономомальный кариотип
ОВ	– общая выживаемость
ОМЛ	– острый миелоидный лейкоз
ПР	– полная ремиссия
ПРн	– полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением
Р/Р	– рецидив/рефрактерное
РТПХ	– реакция трансплантата против хозяина

РФ	– Российская Федерация
ЭВ	– экстрамедуллярное вовлечение
СВФ	– core binding factor (основной связывающий фактор)
ЕСОГ	– Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа)
IDH1/2	– Isocitrate Dehydrogenase 1/2, изоцитратдегидрогеназы 1/2
NGS	– Next-Generation Sequencing, секвенирование нового поколения