



Маршан Л.З., Искров И.А.✉, Шепетько М.М., Лендина И.Ю.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Ингибитор белка BCL-2 в лечении резистентных и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн и написание статьи – Маршан Л.З., Искров И.А.; сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов – Лендина И.Ю., Шепетько М.М.; предоставление материалов исследования – Лендина И.Ю.; окончательное одобрение рукописи – Маршан Л.З., Искров И.А., Шепетько М.М., Лендина И.Ю.

Подана: 18.04.2024

Принята: 30.05.2024

Контакты: gemotol@mail.ru

Резюме

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является наиболее распространенным злокачественным миелоидным заболеванием у взрослых. Повышенная экспрессия BCL-2 наблюдается в клетках пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), где BCL-2 опосредует выживаемость опухолевых клеток и связана с резистентностью к химиотерапии. Венетоклак – это селективный ингибитор белка BCL-2. У 50–70% пациентов, достигших полной ремиссии (ПР) ОМЛ, в течение 3 лет развивается рецидив заболевания. Комбинация венетоклакса с азациитидином считается новым подходом лечения пациентов, которым противопоказано проведение интенсивной химиотерапии. Применение венетоклакса в лечении пациентов с резистентными ОМЛ является новой терапевтической опцией, сочетающей низкую токсичность, высокую эффективность, и позволяет получить у них общую выживаемость, сопоставимую с результатами лечения первичных ОМЛ. В статье представлен собственный опыт использования венетоклакса в лечении резистентных и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза.

Ключевые слова: венетоклак, ингибитор белка BCL, ОМЛ, рефрактерность, рецидив



Marshan L., Iskrov I., Shapetska M., Lendina I.
Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
Minsk, Belarus

BCL-2 Protein Inhibitor in the Treatment of Resistant and Refractory Forms of Acute Myeloid Leukemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design and writing – Marshan L., Iskrov I.; data collection and processing, analysis and interpretation of results – Shapetska M., Lendina I.; provision of research materials – Lendina I.; final approval of the manuscript – Marshan L., Iskrov I., Shapetska M., Lendina I.

Submitted: 18.04.2024

Accepted: 30.05.2024

Contacts: gemotol@mail.ru

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is the most common malignant myeloid disease in adults. Increased expression of BCL-2 is observed in cells from patients with both acute myeloid leukemia (AML) and chronic lymphocytic leukemia (CLL), where BCL-2 mediates tumor cell survival, and is associated with chemotherapy resistance. Venetoclax is a selective inhibitor of the BCL-2 protein. 50–70% of patients who achieve complete remission (CR) of AML develop a disease relapse within 3 years. The combination of venetoclax with azacitidine is considered a new approach for the treatment of patients who are contraindicated for intensive chemotherapy. The use of venetoclax in the treatment of patients with refractory AML is a new therapeutic option that combines low toxicity, high efficacy, and allows them to achieve overall survival comparable to the results of treatment of primary AML. The article presents our own experience of using venetoclax in the treatment of resistant and refractory forms of acute myeloid leukemia.

Keywords: venetoclax, BCL protein inhibitor, AML, refractoriness, relapse

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественное заболевание кроветворной ткани, при котором ранние предшественники гемопоэза прекращают дальнейшую дифференцировку на самых ранних этапах развития. ОМЛ является наиболее распространенным злокачественным миелоидным заболеванием у взрослых. Заболеваемость увеличивается с 3,1 случая на 100 тыс. населения в возрасте 50–54 лет до 23,1 случая среди лиц старше 80 лет. В целом по популяции заболеваемость ОМЛ составляет 3,6 на 100 тыс. населения [1].

Классификация ВОЗ (2016) подразделяет все ОМЛ, основываясь на их цитогенетических и молекулярно-генетических особенностях, и именно эти особенности формируют клинко-патологические группы, представленные в табл. 1 [2].

Эффективность химиотерапии (ХТ) острых лейкозов (ОЛ) зависит от двух ключевых факторов – специфичности цитостатического воздействия и адекватности сопроводительного лечения. Биологические особенности лейкемического клона –

Таблица 1
Классификация ОМЛ согласно ВОЗ (2016)
Table 1
Classification of AML according to WHO (2016)

ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями	ОМЛ с t (8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	ОМЛ с inv (16) (p13.1;q22) or t (16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11	ОМЛ с t (15;17) (q22;q12); PML-RARA	ОМЛ с t (9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL	ОМЛ с t (6;9) (p23;q34); DEK-NUP214	ОМЛ с inv (3) (q21;q26.2) или t (3;3) (q21;q26.2); RPN1-EV11	ОМЛ (мегакариобластный) с t (1;22) (p13;q13); RBM15-MKL1
ОМЛ с генными мутациями	ОМЛ с мутированным геном NPM1	ОМЛ с биаллельной мутацией гена CEBPA	ОМЛ с мутированным геном RUNX1				
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ							
ОМЛ, другому не специфицированные (NOS)	Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой	Острый миелобластный лейкоз с созревaniem	Острый миеломнобластный лейкоз	Острый монобластный/моноцитарный лейкоз	Острый эритромиелоз	Острый мегакариобластный лейкоз	Острый лейкоз из базофилов
Миелоидная саркома (синоним – экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлорома)							
Опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток							
Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна	Транзиторный аномальный миелопоз (синоним – транзиторное миелопролиферативное заболевание (МПЗ))	Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна					
Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки	Острый недифференцированный лейкоз	Острый лейкоз смешанного фенотипа (ОЛСФ) с t (9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL1	ОЛСФ, В/миелоидный, NOS	ОЛСФ, Т/миелоидный, NOS	ОЛСФ NOS	ОЛ неопределенной линии дифференцировки NOS	



цитогенетические аномалии, молекулярные маркеры, кинетические свойства опухолевых клеток, их химиочувствительность – определяют в рамках современной ХТ прогноз заболевания, но только при условии соблюдения основного принципа лечения ОЛ – максимум эффективности (за счет специфичности и адекватности воздействия) при минимуме токсичности (за счет оптимальной сопроводительной терапии) [3].

При всех ОЛ существует несколько основных этапов терапии – индукции ремиссии, консолидация, поддерживающая терапия и профилактика нейтролейкемии для некоторых вариантов ОЛ. Период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции ремиссии (стандартно 1–2 курса «7+3» с антрациклинами). Вторым этапом терапии ОЛ является консолидация ремиссии с 3–4 высокодозными курсами цитарабина (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). После проведения консолидации следует период наблюдения или поддерживающего лечения. Отнесение пациентов с ОМЛ к той или иной группе риска является основанием для выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Алло-ТГСК в постремиссионной терапии ассоциирована с наиболее низким риском развития рецидива. Это обусловлено в основном развитием реакции «трансплантат против лейкемии». Если полная ремиссия после двух курсов не достигнута, то констатируется первичная резистентность и пациентам проводят терапию по программам лечения рефрактерных форм острых лейкозов [4, 5].

У 50–70% пациентов, достигших полной ремиссии (ПР) ОМЛ, в течение 3 лет развивается рецидив заболевания. Дальнейший прогноз ОМЛ после развития рецидива определяется сроками его возникновения: если рецидив ранний (продолжительность ПР менее 12 месяцев) – прогноз неблагоприятный, поздний (продолжительность ПР 12 месяцев и более) – прогноз более благоприятный [6].

Лечение рецидивов и первично-резистентных форм ОМЛ остается очень сложной проблемой. Удовлетворительными результаты лечения можно назвать только у пациентов с поздними рецидивами ОМЛ – вероятность достижения у них повторной полной ремиссии составляет 65–70%, однако долгосрочная выживаемость остается низкой. Одним из способов преодоления резистентности опухолевых клеток к цитостатическому воздействию является существенное увеличение доз цитостатических препаратов. Высокодозная терапия с большей эффективностью воздействует и на резидуальный пул клеток острого лейкоза. Пациентам показано проведение высокодозной программы химиотерапии по схеме «HAM», «FLAG-Ida», «FLARIDA», «DAC/AZA-IDA-ARA-C». В настоящее время существуют варианты таргетной терапии для пациентов с ОМЛ, несущими определенные мутации (например, FLT3-ITD) или поверхностные маркеры (например, CD33), улучшающие стандарты лечения и дающие надежду на эффективные низкомолекулярные и таргетные стратегии для дополнительных подгрупп острого миелоидного лейкоза [7, 8].

Однако у многих пациентов ввиду соматического статуса, накопленных кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков и сопутствующей патологии такой вариант лечения не представляется возможным. Для этой группы пациентов необходимо формировать новые подходы по преодолению химиорезистентности. Венетоклакс – это селективный ингибитор белка BCL-2. В инструкции по применению

описан механизм действия, основанный на селективном ингибиторе антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2) [9]. Было показано, что повышенная экспрессия BCL-2 наблюдается в клетках пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), где BCL-2 опосредует выживаемость опухолевых клеток и связана с резистентностью к химиотерапии. Венетоклакс связывается непосредственно с бороздой связывания ВНЗ белков BCL-2, замещая проапоптозные белки наподобие BIM, содержащие BIM-мотив, и запускает процесс повышенной проницаемости внешней митохондриальной мембраны (MOMP), активации каспаз и запрограммированной смерти клеток. В ходе доклинических исследований было установлено, что венетоклакс оказывает цитостатическое действие на опухолевые клетки с повышенной экспрессией BCL-2 [10].

Синергическая активность против миелоидных злокачественных новообразований наблюдается *in vitro* и *in vivo* при применении венетоклакса в сочетании с противолейкозной терапией низкой интенсивности, такой как низкие дозы цитарабина (LDAC) или гипометилирующих агентов (например, азациитидина или децитабина).

Венетоклакс с азациитидином считается новым подходом лечения пациентов, которым противопоказано проведение интенсивной химиотерапии. По сравнению с монотерапией азациитидином добавление венетоклакса улучшило показатели полной ремиссии (66,4% против 28,3%) и медиану общей выживаемости (14,7 против 9,6 месяца) у пациентов, которым противопоказано проведение интенсивной химиотерапии [11, 12].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами представлен собственный опыт лечения резистентных форм острого миелоидного лейкоза венетоклаксом в сочетании с гипометилирующими препаратами. За период с 2021 г. по 2024 г. в гематологическом отделении № 3 ГУ «МНПЦ ХТиг» проведена указанная выше терапия 11 пациентам, из них 7 женщин (63,64%), 4 мужчин (36,36%) в возрасте от 24 до 77 лет (медиана – 53 года). В соответствии с FAB-классификацией у 1 пациента диагностирован M0 вариант, у 3 пациентов – M4 вариант, у 4 пациентов установлен диагноз острого миелоидного лейкоза с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией согласно классификации ВОЗ-2017, у 2 пациентов острый миелоидный лейкоз как результат трансформации из МДС и у 1 пациента как результат трансформации из первичного миелофиброза. Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием лицензированного пакета программ STATISTICA 10. Оценка общей выживаемости исследуемой группы проводилась методом Каплана – Майера.

Характеристика пациентов на момент установки диагноза указана в табл. 2.

Решением консилиума пациентам *off-label* с целью спасения жизни назначался венетоклакс. В комбинации с венетоклаксом 11 пациентов получали гипометилирующие агенты. Венетоклакс назначался с наращиванием дозы (100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день и по 400 мг начиная с 3-го дня). Азациитидин вводился в дозе 75 мг/м² подкожно в 1–7-й дни. У 1 пациента с наличием FLT3-ITD к терапии венетоклаксом с азациитидином был добавлен мидостаурин.



Таблица 2
Характеристика пациентов, включенных в исследование, на момент постановки диагноза ОМЛ
Table 2
Characteristics of patients included in the study at the time of diagnosis AML

Показатель	Наблюдаемые пациенты										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	27	21	12	4	88	3	2	3	30	11	11
Гемоглобин, г/л	92	78	95	80	91	68	108	133	120	79	79
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	43	47	57	77	23	81	55	166	184	10	3
Бласты в костном мозге (КМ), %	36	14	25	72	68	15	8	36	29	68	30
Бласты в периферической крови (ПК), %	9	18	4	85	77	3	5	0	29	71	14
Цитогенетическая поломка: – t (8;21) – t (13;16) – трисомия 8-й хромосомы	+	+	–	+	–	–	+	–	–	+	–
Высокий исходный риск: – гиперлейкоцитоз* – коэкспрессия CD25	–	–	+	–	+	–	+	–	+	–	–

Примечание: * уровень лейкоцитов ПК $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

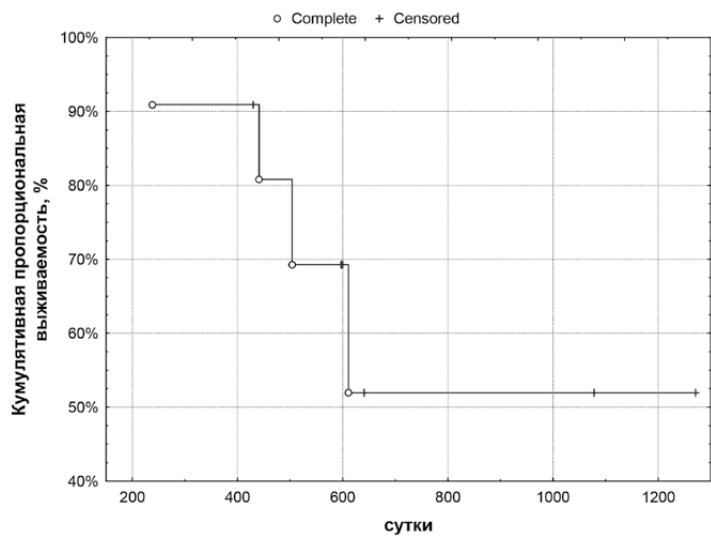
До начала лечения у 9 пациентов наблюдалась нейтропения и у 2 пациентов гиперлейкоцитоз, что обусловлено основным заболеванием. Следует отметить, что у 3 пациентов приостанавливался курс на фоне миелотоксического агранулоцитоза, также 5 пациентов получали внутривенные противомикробные препараты для лечения продолжающейся / вновь возникшей фебрильной нейтропении. Данные о проводимых курсах специфической терапии в сочетании с венетоклаксом, а также возникшие осложнения на фоне проводимой терапии указаны в табл. 3.

Медиана возраста на начало терапии составила 53,7 года. Среднее количество курсов до достижения ремиссии составило 1,3 (1–2). Среднее количество курсов на момент анализа составило 7,7. Два пациента были направлены на алло-ТГСК. Четыре пациента погибли, из них у 2 причиной смерти служила прогрессия заболевания без достижения ремиссии, у 1 прогрессия заболевания с достижением ремиссии после 2 курсов, у 1 пациента инфекционные осложнения (COVID-19, пневмония). Смерть у пациентов с прогрессией заболевания наступала после 1–2 курсов. Семь пациентов на момент проведения анализа были живы и продолжают терапию венетоклаксом. Результаты общей выживаемости исследуемой группы представлены на рисунке.

По результатам проведенного исследования медиана общей выживаемости у пациентов не достигнута. Период наблюдения составил от 238 до 1200 дней, медиана наблюдения – 597 дней.

Таблица 3
Данные о проводимых курсах специфической терапии в сочетании с венетоклаксом, а также возникшие осложнения на фоне проводимой терапии
Table 3
Data on the courses of specific therapy in combination with venetoclax, as well as complications that arose during the therapy

	Кол-во курсов Ven+Aza, n	Бласты в КМ, % на момент терапии	Кол-во курсов до достижения ремиссии, n	Инфекционные осложнения	Выполнение алло-ТГСК	Статус пациента
1	2	2,67	1	Нет	Да	Жив
2	4	1,67	2	Нет	Нет	Прогрессия заболевания после 4-го курса
3	3	38	1	Нет	Нет	Жив, продолжает лечение
4	11	72	2	Нет	Нет	Жив, продолжает лечение
5	14	–	Не достигнута	COVID-19	Нет	Жив, продолжает лечение
6	12	16,67	1	COVID-19		Прогрессия заболевания после 12-го курса
7	6	–	2	Нет	Да	Жив
8	27	12,75	1	Нет	Нет	Жив, продолжает лечение
9	3	48	Не достигнута	Нет	Нет	Жив, продолжает лечение
10	1	2,50	Не достигнута	Нет		Прогрессия заболевания после 1-го курса
11	2	1	Не достигнута	Пневмония	Нет	Прогрессия заболевания после 2-го курса



Общая кумулятивная пропорциональная выживаемость пациентов с резистентными и рефрактерными формами ОМЛ на фоне терапии с венетоклаксом
Overall cumulative proportional survival of patients with recurrent and refractory forms of AML during therapy with venetoclax



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение рефрактерных/резистентных форм острого миелоидного лейкоза остается важной проблемой в практике врача-гематолога. Используемые схемы лечения обладают высокой токсичностью и невысокой результативностью. Применение венетоклакса в лечении пациентов с резистентными ОМЛ является новой терапевтической опцией, сочетающей низкую токсичность и высокую эффективность, и позволяет получить длительность общей выживаемости, сопоставимую с результатами лечения первичных ОМЛ. Также является важной возможностью использования комбинации венетоклакса с гипометилирующими агентами как bridge-терапии перед выполнением алло-ТГСК.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lendina I., Zmachinskiy V., Tsvirko D., et al. Acute myeloid leukemia: current approaches to diagnosis and treatment (literature review). *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2011;1:29–34. doi: 10.51523/2708-6011.2011-8-1-5. (in Russian)
2. *Acute myeloid leukemia: clinical guidelines*. 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/ostrye_mieloidnye_lejkozy.pdf. (accessed 1 March 2024). (in Russian)
3. Savchenko V., Parovichnikova E., Afanasev B., et al. *Clinical guidelines on diagnostics and treatment of acute myeloid leukemia of adults approved by National hematological society*. 2018. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/280/1889f8fa-440a-47fe-9040-a853983d85bd.pdf. (accessed 5 March 2024). (in Russian)
4. Clinical protocol «Diagnostics and treatment of patients over 18 years old re-diagnosed with acute myeloid leukemia» approved by Resolution of Ministry of health of the Republic of Belarus 01.06.2017 № 43. Available at: <https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/KF%20Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20старше%2018%20лет%20с%20новым%20диагностированным%20острым%20миелоидным%20лейкозом%2001.06.2017%20№%2043.pdf>. (accessed 7 March 2024). (in Russian)
5. *National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults*. 2014. Available at: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. (accessed 7 March 2024). (in Russian)
6. *Acute Myeloid Leukemia. Guidelines. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*; 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. (accessed 10 March 2024).
7. Savchenko V. (ed.) *Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases: in 2 vol. Vol. 1*. Moscow: Praktika; 2018. 1006 p. (in Russian)
8. Joshi S.K., Nechiporuk T., Bottomly D. et al. The AML microenvironment catalyzes a stepwise evolution to gilteritinib resistance. *Cancer Cell*. 2021;39(7):999–1014. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.003.
9. *Instructions for taking Venclexa*. Vidal; 2023. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/venclexa>. (accessed 21 March 2024). (in Russian)
10. Strugov V., Stadnik E., Zarickij A. Effectiveness of venetoclax in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (literature review). *Oncohematology*. 2017;12(4):18–26. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-18-26. (in Russian)
11. Mohamed Jiffry M.Z., Kloss R., Ahmed-Khan M., et al. A review of treatment options employed in relapsed/refractory AML. *Hematology*. 2023;28(1). doi: 10.1080/16078454.2023.2196482.
12. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7–17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752.