

ХИПОМЕТИЛИРАЩИ И VCL-2 ИНХИБИТОР БАЗИРАНИ РЕЖИМИ ПРИ ОСТРА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ



Въведение

г-р Васко
Гръкланов^{1,3},
проф. г-р Жанет
Гругева-Попова^{2,3},
г-р Веселин
Попов^{2,3},
г-р Емил Спасов^{1,3}

Медицински
Факултет,
МУ-Пловдив

¹Първа катедра по
вътрешни болести

²Катедра по
клинична онкология

³Университетска
Болница „Св. Георги“,
гр. Пловдив

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) е бързо прогресираща малигнена неоплазия с изразена хетерогенност, дължаща се на натрупване на незрели миелоидни прекурсорни клетки (миелобласти) в костния мозък и периферната кръв. Най-често засяга възрастните хора – средна възраст около 67 години при поставяне на диагнозата^[1,2]. При по-младите пациенти (без коморбидност и с добър перформанс статус) прилагането на индукционна терапия, включваща Doxorubicine/Idarubicin и Cytarabine („7+3“), с последваща високодозова консолидационна терапия и/или аlogenна трансплантация на стволови клетки (АлоСКТ) води до 60% излекуване^[3]. При новодиагностицираните пациенти над 65-годишна възраст, както и тези с изразена коморбидност, прилагането на интензивна химиотерапия често пъти е невъзможно. Това намалява процента на дългосрочно излекуваните – варира от 5 до 20% в зависимост от риска-вия профил на пациента^[4].

ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ХИПОМЕТИЛИРАЩИ АГЕНТИ КАТО МОНОТЕРАПИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

с остра миелоидна левкемия, неподходящи за интензивна химиотерапия, е съвременна терапевтична възможност. Независимо от това прогнозата при тази пациентска група все още остава сериозна. Одобрението на нови комбинирани режими, включващи Vcl-2 инхибитори, разширява терапевтичния спектър при пациентите с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия. Настоящият обзор има за цел да обобщи данните от приложението на хипометилиращи и Vcl-2 инхибитор базирани режими при остра миелоидна левкемия.

Класификация на острата миелоидна левкемия

През 2022 г. с публикуването на петото издание на класификацията на СЗО, частта хематолимфоидни неоплазми бе редактирана, вкл. класификацията на ОМЛ. Премахнато е използването на термина AML NOS, в който се включваха типове ОМЛ, базирани на диференциацията. Втората ключова промяна

е отпадане на долната граница от 20% миелобласти за типовете ОМЛ с дефинирани генетични аномалии (с изключение на ОМЛ с фузионен ген BCR:ABL1, както и ОМЛ със SEVPA мутация). Третата важна промяна се характеризира с въвеждане на подтипа ОМЛ с други дефинирани генетични промени, включваща нови и/или не толкова честни форми на ОМЛ. В бъдещи издания на класификацията последните биха могли да се включат в групата ОМЛ с дефинирани генетични аномалии (Табл. 1)^[5].

Ключови думи:
хипометилиращи
агенти, Vcl-2
инхибитор,
остра миелоидна
левкемия,
комбинирани
режими

Bcl-2 инхибиране и остра миелоидна левкемия

Устойчивостта към клетъчна смърт, както и нерегулираната апоптоза са отличителни белези на неопластични заболявания, вкл. ОМЛ^[6]. Митохондриите са основните органели, свързани с апоптозата – последната може да се активира както по външен път (стимули върху клетъчната повърхност), така и от самата клетка чрез т.нар. вътрешен път. Един от главните регулатори на вътрешния път е протеин, познат като B-клетъчен лимфом 2 (BCL-2). След активиране на апоптозата проапоптоичните протеини олигомеризират и създават пори във външната митохондриална мембрана – процесът е известен като пермеабилзация. Феноменът провокира освобождаване на цитохром С и активиране на каспази с краен ефект протеолитична клетъчна смърт. BCL-2 противодейства на тази каскада чрез секвестриране на проапоптоични протеини и предотвратяване на клетъчната смърт^[7,8]. През 2018 г. Venetoclax получава одобрение от FDA за лечение на пациенти с ОМЛ. Venetoclax е селективен перорален BCL-2 инхибитор, който след свързване с BCL-2 взаимодейства с проапоптоичните протеини, провокира освобождаване на цитохром С от митохондриите и активира каспазната каскада с последваща апоптоза^[9-11].

Хипометилиращи агенти и ОМЛ

ДНК метилирането се катализира от DNMT (ДНК метилтрансферази).

таблица 1

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОМЛ СЪГЛАСНО 5-ТОТО ИЗДАНИЕ НА СЗО КЛАСИФИКАЦИЯ НА ХЕМАТОЛИМФОИДНИ ТУМОРИ: МИЕЛОИДНИ И ХИСТИОЦИТНИ/ДЕНДРИТНИ НЕОПЛАЗИИ^[4]

Остра миелоидна левкемия с дефинирани генетични аномалии	Остра миелоидна левкемия, дефинирана чрез диференциация
ОМЛ с PML::RARA фузия	ОМЛ с минимална диференциация
ОМЛ с RUNX1::RUNX1T1 фузия	ОМЛ без матурация
ОМЛ с CBFB::MYH11 фузия	ОМЛ с матурация
ОМЛ с DEK::NUP214 фузия	Остра базофилна левкемия
ОМЛ с RBM15::MRTFA фузия	Остра миеломоноцитна левкемия
ОМЛ с BCR::ABL1 фузия	Остра моноцитна левкемия
ОМЛ с KMT2A пренареждане	Остра еритроидна левкемия
ОМЛ с MECOM пренареждане	Остра мезакаркиобластна левкемия
ОМЛ с NUP98 пренареждане	
ОМЛ с NPM1 мутация	
ОМЛ с SEVPA мутация	
ОМЛ, миелодисплазия-свързана	
ОМЛ с други дефинирани генетични промени	

Рекурентни мутации в DNMT3A се откриват в 6 до 36% от възрастните пациентите с ОМЛ. Хипометилиращите агенти, инхибиращи DNMT, са добра опция за лечение на възрастни пациенти, които не толерират интензивна химиотерапия. Както е известно, двата хипометилиращи агенти, одобрени за лечение на възрастните пациенти с ОМЛ, са Azacitidine и Decitabine. In Vivo изследванията показват че Azacitidine промотира диференциацията на левкемични клетки при миша линия с ОМЛ и tet2-мутация. Освен тези деметилиращи ефекти, Azacitidine индуцира ДНК увреждане и чрез включването си в РНК нарушава протеиновия синтез, феномен, който води до стимулиране на апоптозата. Ефективността на хипометилиращите агенти е оценена в госта клинични

изпитвания при пациенти с ОМЛ, при които Azacitidine и Decitabine са прилагани като монотерапия или в комбинация с други лекарствени продукти^[12-14].

Клинични изпитвания (КИ)

Bcl-2 инхибитор в комбинация с хипометилиращ агент, фаза 1 КИ (NCT02203773; M14-358)

Ефективността на Venetoclax в комбинация с хипометилиращ агент е оценявана в нерандомизирано, отворено фаза 1b КИ, M14-358 (NCT02203773). В проучването са включени общо 145 пациенти, от които 60 пациенти в рамките на Venetoclax 400 mg дневно (29 с Azacitidine, 31 с



НОВИНИ

ОНКОФЕРТИЛИТЕТ

През 2022 г. се смята, че повече от 8200 австралийци под 40 години са били диагностицирани с онкологично заболяване. Това е повече от два пъти в сравнение с 80-те години. Добрата новина е, че повече мъже, жени и деца от всякога оцеляват. Това се дължи на по-ранната диагностика и по-успешните лечения. Някои оценки показват обаче, че само половината от онкоболните имат документирана дискусия по отношение запазване на фертилността. Както ракът, така и лечението му могат да намалят плодовитостта и за двата пола. Химиотерапията, радиацията и хирургията трайно редуцират броя на яйцеклетките и сперматозоидите. Онкофертилността е сравнително наскоро установена медицинска подспециалност, която предоставя възможности за запазване на плодовитостта. Обръщането към качеството на живот от биологична, психологическа и социална гледна точка признава потенциалния дистрес, който намалената плодовитост може да причини на оцелелите. Ето и три новости, които научихме за онкофертилитета:

- Нивата на забременяване след замразяване на яйцеклетки са подобни на тези след замразяване на ембриони, с нива на живораждаемост съответно 46 и 54%.
- Замразяването на овариална тъкан и присаждането при жени вече не се счита за "експериментално", но се препоръчва специално наблюдение за момичетата под 13 години. Това е така, защото клиничният опит на пациенти, които са били на възраст под 20 год. остава ограничен.
- Замразяването на тестикуларна тъкан при момчета преди пубертета понастоящем се счита за "експериментално", тъй като няма зрели сперматозоиди.

Decitabine), 74 в рамките Venetoclax 800 mg (37 с Azacitidine и 37 с Decitabine) и 11 в рамките Venetoclax 1200 mg (6 Azacitidine, 5 Decitabine). Средната възраст е била 74 години (диапазон 65-86 години), като по-голямата част от пациентите (62%) са имали ECOG пероформанс статус 1. С вторична ОМЛ са били 25% от пациентите, 51% от пациентите са имали цитогенетичен анализ с интермедиерен риск, а 49% са били с лош цитогенетичен риск. Най-честите НЛР са били хематологичните и гастроинтестиналните, като стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции са предимно степен 1 или 2 и нито един пациент не е спрял лечението с Venetoclax поради тези нежелани реакции. Най-често регистрираните хематологични НЛР степен 3 или 4 са били фебрилна неутропения (43%), левкопения (31%), тромбоцитопения (24%), анемия (25%), и неутропения (17%). Степента на CR е била 30%, а CRi – 37%. Честотата на общия отговор (CR + CRi + частичен отговор – PR) е бил 68%, а комбинираният отговор (CR + CRi + PR + морфологично състояние без левкемия (MLFS) е бил 83%. Средното време до постигане на първия отговор е било 1.2 месеца (диапазон 0.8-13.5 месеца), а медианата на времето до постигане на най-добър отговор е била 2.1 месеца (диапазон 0.9-13.5 месеца). Не е наблюдавана разлика в продължителността на отговора между двете рамена (400 mg и 800 mg) на venetoclax¹⁵.

Вс1-2 инхибитор в комбинация с хипометилацет агент, Фаза II КИ с Venetoclax (NCT03404193)

Едноцентрово КИ фаза II проучване, проведено в университета на Тексас MD Anderson Cancer Center (САЩ). В него са включени 168 пациенти с

новодиагностицирана (42%), реланс/рефрактерна (33%) или вторична ОМЛ. Средната възраст е била 71 години (диапазон 65-76) и ECOG перформанс статус 3 или по-нисък. От клиничното проучване са били изключени пациентите с благоприятен цитогенетичен риск, core-binding ОМЛ, както и вече лекувани пациенти с BCL2-инхибитор. Пациентите са получавали индукционно лечение с Decitabine 20 mg/m², приложен интравенозно в продължение на 10 дни и перорален Venetoclax 400 mg дневно, последван от 5-дневно приложение на Decitabine с ежедневен прием на Venetoclax в консолидационната фаза. Честотата на общия отговор сред всички пациенти е 74%, в подгрупата пациенти с новодиагностицирана ОМЛ – 89%, при пациентите с нелекувана вторична ОМЛ – 80%, при тези с лекувана вторична ОМЛ – 61% и при пациентите с реланс/рефрактерна ОМЛ – 62%. Най-честите НЛР са инфекции, свързани с неутропения – степен 3 или 4 (50%), и фебрилна неутропения (29%)¹⁶.

Вс1-2 инхибитор в комбинация с хипометилацет агент, Фаза III КИ (VIALE-A)

В КИ VIALE-A са били включени 431 пациенти с новодиагностицирана ОМЛ. Пациентите са били разпределени в две групи, първата група от 286 пациенти е получавала Azacitidine 75 mg/m² от ден 1 до ден 7 на всеки 28 дни и Venetoclax (400 mg), втората група от 145 пациенти е получавала Azacitidine 75 mg/m² от ден 1 до ден 7 на всеки 28 дни и плацебо перорално, веднъж дневно, отново през 28-дневни цикли.

При средно проследяване от 20.5 месеца средната обща преживяемост е 14.7 месеца в групата на Azacitidine с Venetoclax и 9.6 месеца в контрол-

ната група. Честотата на пълна ремисия е била по-висока в групата пациенти, лекувани с Azacitidine и Venetoclax, отколкото при контролната група (36.7% спрямо 17.9%; $P < 0.001$), както и композитната пълна ремисия (пълна ремисия или пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване) (66.4% спрямо 28.3%; $P < 0.001$).

Основните нежелани лекарствени реакции са били гадене (при 44% от пациентите в групата на Azacitidine с Venetoclax, 35% от тези в контролната група) и степен 3 или 4 тромбозопения (съответно при 45 и 38%), неутропения (при 42 и 28%) и фебрилна неутропения (при 42 и 19%)^[17].

Bcl-2 инхибитор и нискодозиран Cytarabine, Фаза III КИ (VIALE-C)

В КИ VIALE-C са включени 211 пациенти с новодиагностицирана ОМЛ. Пациентите са били разпределени в две групи: първата група (143 пациенти) е получавала нискодозиран Cytarabine от ден 1 до ден 10 на всеки 28 дни и Venetoclax (400 mg), втората група (68 пациенти) е получавала нискодозиран Cytarabine от ден 1 до ден 10 на всеки 28 дни и плацебо перорално, веднъж дневно, отново през 28-дневни цикли. Една трета от пациентите са имали цитогенетичен анализ с лош риск. Планираният първичен анализ показал 25% намаление на риска от смърт за пациентите, лекувани с нискодозиран Cytarabine и Venetoclax спрямо пациентите, лекувани само с нискодозиран Cytarabine. Средната обща преживяемост е била съответно 7.2 срещу 4.1 месеца. Най-честите регистрирани НЛР са фебрилна неутропения, неутропения и тромбозопения^[18].

Заклучение

Въпреки значителния напредък в разбирането на биологията на ОМЛ, както и новите класификационни схеми, базирани на молекулярни отклонения и стратифициране на риска, все още остават много нерешени въпроси, свързани с терапевтичното поведение при различните групи пациенти с ОМЛ. Използването на Bcl-2 инхибитор в комбинация с хипометилиращ агент доведе до подобрение на терапевтичните резултати при възрастните пациенти с ОМЛ, неподходящи за интензивна химиотерапия. Клиничните данни за ефективност на комбинацията от хипометилиращ агент и BCL-2 инхибитор открива възможности за разработване на нови таргетни молекули, както и за създаване на нови ефективни терапевтични комбинации. ■

Книгопис:

1. Гръкванов В, Гръгева-Полова Ж, Спасов Е, Попов В, Сотирова К. Таргетна терапия при остра миелоидна левкемия – настояще, бъдеще... Хематология 2019; том LIV, 1-2-3-12 ISSN 2367-7864.
2. Almeida A, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. Leuk Res Rep. 2016; 6:1-7.
3. Döhner H, Weisdorf J, Bloomfield D. Acute Myeloid Leukemia. N. Engl. J. Med. 2015; 373:1136-1152.
4. Shah A, Andersson L, Rachel B et al. Survival and Cure of Acute Myeloid Leukemia in England 1971-2006: A Population-Based Study. Br. J. Haematol. 2013; 162:509-516.
5. Khoury D, Solary E, Abta, O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022; 36:1703-1719.
6. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The next Generation. Cell 2011; 144: 646-674.
7. Hockenbery D, Nunez G, Millman C et al. Bcl-2 is an Inner Mitochondrial Membrane Protein That Blocks Programmed Cell Death. Nature 1990; 348:334-336.
8. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of Apoptosis in Health and Disease: The Balancing Act of BCL-2 Family Proteins. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2019; 20:175-193.
9. Guerra, V.A.; DiNardo, C.; Konopleva, M. Venetoclax-Based Therapies for Acute Myeloid Leukemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2019, 32, 145-153.
10. Garrido C, Galluzzi L, Brunet M et al. Mechanisms of Cytochrome c Release from Mitochondria. Cell Death Differ. 2006; 13:1423-1433.
11. Westphal D, Kluck M, Dewson G. Building Blocks of the Apoptotic Pore: How Bax and Bak Are Activated and Oligomerize during Apoptosis. Cell Death Differ. 2014; 21: 196-205.
12. Celik H, Mallaney C, Kothari A, Ostrander EL, et al. Enhanced differentiation of Dnmt3a-null bone marrow leads to failure with c-Kit mutations driving leukemic transformation. Blood. 2015;125:619-28.
13. Pali SS, Emburgh BO, Sankpal UT. DNA methylation inhibitor 5-Aza-2'-deoxycytidine induces reversible genome-wide DNA damage that is distinctly influenced by DNA methyltransferases 1 and 3B. Mol Cell Biol. 2008;28:752.
14. Schaefer M, Hagemann S, Hanna K, Lyko F. Azacitidine inhibits RNA methylation at DNMT2 target sites in human cancer cell lines. Cancer Res. 2009;69:8127.
15. DiNardo C, Pratz K, Pullarkat V et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 2019; 3133(1):7-17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752. PMID: 30361262; PMCID: PMC6318429.
16. DiNardo D, Malil A, Rauchs R et al. 10-Day Decitabine with Venetoclax for Newly Diagnosed Intensive Chemotherapy Ineligible, and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Single-Centre, Phase 2 Trial. Lancet Haematol. 2020; 7: e724-e736.
17. DiNardo D, Jonas A, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N. Engl. J. Med. 2020; 383:617-629.
18. Wei H, Montesinos P, Ivanov V et al. Venetoclax plus LDAC for Newly Diagnosed AML. Ineligible for Intensive Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial. Blood 2020; 135:2137-2145.

GREY'S ANATOMY™

© ABC Studios

PROFESSIONAL WEAR
BY BARCO

ACTIVE



**Медицинско облекло,
уникално като вас,
не може да бъде копирано!**

0884 212 117
www.shop.capresto.eu