

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Эффективность и безопасность мидостаурина в сочетании с химиотерапией при впервые выявленном остром миелоидном лейкозе с мутацией *FLT3*

Efficacy and Safety of Midostaurin Combined with Chemotherapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with *FLT3* Mutation

С.Н. Бондаренко¹, А.Г. Смирнова¹, Б.И. Аюбова¹,
Е.В. Карягина², О.С. Успенская³, Ю.С. Нередько⁴,
А.П. Кочергина⁵, И.А. Самородова⁶, Е.А. Пашнева⁷,
Ю.С. Черных⁸, Ю.А. Дунаев⁹, Н.Б. Есефьева¹⁰,
Р.К. Ильясов¹¹, Т.И. Бражкина¹², И.А. Новокрещенова¹³,
З.К. Симавонян¹⁴, Е.И. Кузуб¹⁵, В.И. Бахтина¹⁶,
Т.И. Ольхович¹⁷, М.В. Бурундукова¹⁸, Е.В. Бабенко¹,
Ю.Д. Олейникова¹, И.М. Бархатов¹, Т.Л. Гиндина¹,
И.С. Моисеев¹, А.Д. Кулагин¹

SN Bondarenko¹, AG Smirnova¹, BI Ayubova¹,
EV Karyagina², OS Uspenskaya³, YuS Neredko⁴,
AP Kochergina⁵, IA Samorodova⁶, EA Pashneva⁷,
YuS Chernykh⁸, YuA Dunaev⁹, NB Esef'eva¹⁰,
RK Il'yasov¹¹, TI Brazhkina¹², IA Novokreshchenova¹³,
ZK Simavonyan¹⁴, EI Kuzub¹⁵, VI Bakhtina¹⁶,
TI Olkhovich¹⁷, MV Burundukova¹⁸, EV Babenko¹,
YuD Oleinikova¹, IM Barkhatov¹, TL Gindina¹, IS Moiseev¹,
AD Kulagin¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

²ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

²Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

³Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

⁴ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», ул. Октябрьская, д. 182а, Ставрополь, Российская Федерация, 355047

⁴Stavropol Krai Clinical Oncology Dispensary, 182a Oktyabrskaya ul., Stavropol, Russian Federation, 355047

⁵КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Ляпидевского, д. 1, Барнаул, Российская Федерация, 656024

⁵Krai Clinical Hospital, 1 Lyapidevskogo ul., Barnaul, Russian Federation, 656024

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

⁶Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

⁷ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

⁷Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki ul., Volgograd, Russian Federation, 400138

⁸ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

⁸MF Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

⁹ГБУЗ «Архангельская областная клиническая больница», пр-т Ломоносова, д. 292, Архангельск, Российская Федерация, 163045

⁹Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, 292 Lomonosova pr-t, Arkhangelsk, Russian Federation, 163045

¹⁰ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», ул. III Интернационала, д. 7, Ульяновск, Российская Федерация, 432017

¹⁰Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, 7 III Internatsionala ul., Ulyanovsk, Russian Federation, 432017

¹¹ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», ул. Беспалова, д. 49А, Симферополь, Российская Федерация, 295007

¹¹VM Efetov Crimea Republican Clinical Oncology Dispensary, 49A Bespalova ul., Simferopol, Russian Federation, 295007

¹²ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», ул. Любимова, д. 1, Иваново, Российская Федерация, 153040

¹²Ivanovo Regional Clinical Hospital, 1 Lyubimova ul., Ivanovo, Russian Federation, 153040

¹³ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», 1-й Краснофлотский пер., д. 15, Смоленск, Российская Федерация, 214025

¹³RZHD-Meditsina Clinical Hospital, 15 1-i Krasnoflotskii per., Smolensk, Russian Federation, 214025

¹⁴ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Российская Федерация, 123098

¹⁴AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshala Novikova ul., Moscow, Russian Federation, 123098

¹⁵Rostov State Medical University Hospital, 29 Nakhichevskii per., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022

¹⁵ Клиника «Ростовского государственного медицинского университета», Нахичеванский пер., д. 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022

¹⁶ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, д. 3А, Красноярск, Российская Федерация, 660022

¹⁷ КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», ул. Академика Павлова, д. 4, Красноярск, Российская Федерация, 660003

¹⁸ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630051

¹⁶ Krasnoyarsk Krai Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

¹⁷ Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7, 4 Akademika Pavlova ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660003

¹⁸ Municipal Clinical Hospital No. 2, 21 Polzunova ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630051

РЕФЕРАТ

Актуальность. Выявление мутации *FLT3*-ITD у пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) связано с неблагоприятным прогнозом и служит показанием к проведению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) в первой ремиссии. Мидостаурин — первый *FLT3*-ингибитор, одобренный для лечения пациентов с ОМЛ с мутацией *FLT3* в ноябре 2019 г. в РФ. В настоящей работе представлен первый опыт использования мидостаурина в нескольких гематологических центрах РФ.

Цель. Анализ первого опыта применения мидостаурина на различных этапах терапии ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 42 пациента с впервые выявленным ОМЛ с мутацией *FLT3*, которые получали мидостаурин в сочетании с химиотерапией. 11 пациентам была выполнена аллотГСК.

Результаты. Общая 2-летняя выживаемость (ОВ) составила 51 %, 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 45 %. При достижении ремиссии 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 58 %. 1-летняя БРВ в группе аллотГСК была 86 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 60–100 %) vs 66 % в группе химиотерапии без аллотГСК (95% ДИ 34–98 %) соответственно ($p = 0,5$). Гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания был связан с высоким риском рецидива. Отмена препарата потребовалась в 5 % случаев из-за развития фибрилляции предсердий и удлинения интервала QTc.

Заключение. Настоящее исследование демонстрирует безопасность и важность включения мидостаурина в схемы лечения ОМЛ с мутацией *FLT3*. Назначение мидостаурина в качестве поддерживающей терапии как после аллотГСК, так и без таковой может привести к значительному улучшению показателей ОВ и БРВ.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, мутации *FLT3*, таргетная терапия, мидостаурин.

Получено: 27 декабря 2021 г.

Принято в печать: 20 марта 2022 г.

Для переписки: Сергей Николаевич Бондаренко, д-р мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(921)994-35-70; e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

Для цитирования: Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Аюбова Б.И. и др. Эффективность и безопасность мидостаурина в сочетании с химиотерапией при впервые выявленном остром миелоидном лейкозе с мутацией *FLT3*. Клиническая онкогематология. 2022;15(2):167–75.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-167-175

ABSTRACT

Background. The detection of *FLT3*-ITD mutation in acute myeloid leukemia (AML) patients is associated with poor prognosis and is an indication for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the first remission. Midostaurin is the first *FLT3* inhibitor approved for the treatment of AML patients with *FLT3* mutation in the Russian Federation in November 2019. This study deals with the initial experiences of using midostaurin in several centers for hematology in the Russian Federation.

Aim. To analyze the initial experiences of using midostaurin at different stages of AML therapy.

Materials & Methods. The study enrolled 42 patients with newly diagnosed AML with *FLT3* mutation, who were treated with midostaurin combined with chemotherapy. Allo-HSCT was performed in 11 patients.

Results. The 2-year overall survival (OS) was 51 %, and the 2-year event-free survival (EFS) was 45 %. After achieving remission, the 2-year disease-free survival (DFS) was 58 %. The 1-year DFS of allo-HSCT recipients was 86 % (95% confidence interval [95% CI] 60–100 %) vs. 66 % in patients treated with chemotherapy without allo-HSCT (95% CI 34–98 %), respectively ($p = 0.5$). Hyperleukocytosis at disease onset was associated with high relapse risk. Midostaurin had to be discontinued in 5 % of cases due to atrial fibrillation and QTc prolongation.

Conclusion. The present study demonstrates the safety and importance of including midostaurin in the regimens for treating AML with *FLT3* mutation. Midostaurin assignment for maintenance therapy, after allo-HSCT as well as without performing it, can result in considerable improvement of OS and DFS.

Keywords: acute myeloid leukemias, *FLT3* mutations, targeted therapy, midostaurin.

Received: December 27, 2021

Accepted: March 20, 2022

For correspondence: Sergei Nikolaevich Bondarenko, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(921)994-35-70; e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

For citation: Bondarenko SN, Smirnova AG, Ayubova BI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin Combined with Chemotherapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with *FLT3* Mutation. Clinical oncohematology. 2022;15(2):167–75. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-167-175

ВВЕДЕНИЕ

Fms-подобная тирозинкиназа 3 (*FLT3*) — это рецепторная тирозинкиназа, которая в норме экспрессируется гемопоэтическими стволовыми клетками и играет важную роль в росте и дифференцировке клеток костного мозга (КМ) [1]. Мутации в гене *FLT3* являются одними из самых распространенных при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) и выявляются примерно у 30 % взрослых пациентов с впервые диагностированным ОМЛ. Указанные мутации приводят к независимой активации рецептора *FLT3* и клеточной пролиферации [2–4]. Наиболее распространенные мутации *FLT3* известны как внутренние тандемные дубликации (internal tandem duplication, ITD) и составляют примерно 75 % всех мутаций *FLT3* при ОМЛ [5, 6]. Выявление мутации *FLT3*-ITD у пациентов с ОМЛ всегда связано с более высоким количеством лейкоцитов в дебюте заболевания, большим процентом бластных клеток в КМ, повышенным риском рецидивов и худшей выживаемостью, особенно при высоком (> 0,5) соотношении мутантного типа *FLT3* к дикому [7–10]. Точечные мутации в домене тирозинкиназы (TKD) являются вторым по частоте типом мутаций гена *FLT3* и составляют примерно 25 % всех мутаций *FLT3* при ОМЛ [11]. Они также приводят к постоянной стимуляции рецептора, но используют другой механизм усиления пролиферации [12]. Прогностическое влияние мутаций *FLT3*-TKD в настоящее время окончательно не определено и, вполне вероятно, зависит от наличия других цитогенетических аномалий и мутаций [13].

Мидостаурин — первый *FLT3*-ингибитор, одобренный для лечения больных ОМЛ с мутацией *FLT3* [14]. Улучшение выживаемости при удовлетворительном профиле токсичности показано в нескольких крупных исследованиях мидостаурина в сочетании с химиотерапией (ХТ) [15–18]. Однако добавление мидостаурина к программной ХТ не исключает необходимости трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при наличии показаний [19]. Удобство перорального применения и относительно безопасный профиль токсичности способствовали быстрому внедрению этого препарата в клиническую практику.

Цель данной работы — продемонстрировать первый опыт использования мидостаурина в нескольких гематологических центрах РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 42 пациента с впервые выявленным ОМЛ с мутацией гена *FLT3* из 18 центров РФ, которые получали лечение с использованием ингибитора *FLT3* в период с 2018 по 2021 г. Число мужчин и женщин было равным. Медиана наблюдения составила 11 мес. (диапазон 1–28 мес.).

Диагноз ОМЛ ставили при наличии 20 % бластных клеток и более в периферической крови и/или КМ. При цитохимическом исследовании оценивались реакции на миелопероксидазу, судан черный, α -нафтилэстеразу, PAS. Кроме того, методами диагностики служили

многоцветная проточная цитофлуориметрия и стандартное цитогенетическое исследование КМ. Всем пациентам выполнялось молекулярно-биологическое исследование для выявления мутации гена *FLT3*.

До регистрации мидостаурина в ноябре 2019 г. в РФ препарат предоставлялся в рамках программы расширенного доступа. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение лечения.

Молекулярно-биологический анализ

Полимеразную цепную реакцию проводили на геномной ДНК, выделенной из образцов КМ пациента. Амплификация целевых участков гена *FLT3* с целью выявить ITD в экзонах 14 и 15 и мутации в кодоне 835 в экзоне 20 гена выполнялась с использованием набора *FLT3* MutaPrime FA Kit («Иноген», Россия). Далее проводился фрагментный анализ продуктов рестрикции в программе GeneMarker. ITD юкстамембранного домена *FLT3* идентифицировались по наличию продукта амплификации длиной более 374 пар оснований (п.о.). При анализе мутаций в тирозинкиназном домене гена продукт амплификации 88 п.о. расценивался как продукт дикого типа, в то время как выявление продукта длиной 134 п.о. позволяло идентифицировать мутации в кодоне 835. Кроме того, при выявлении мутации ITD проводился анализ аллельного соотношения как отношения площади под пиком ампликона мутантного варианта гена к площади под пиком продукта дикого типа. При обнаружении более одного продукта, указывающего на мутацию ITD, сумму площадей под мутантными пиками делили на площадь пика продукта дикого типа.

Протокол лечения ОМЛ с экспрессией гена *FLT3*

Индукционная ХТ у 37 из 42 пациентов включала 2 курса «7+3» (цитарабин по 100 мг/м² 2 раза в сутки в 1–7-й день, даунорубин 60 мг/м²/сут в 1–3-й день). 2 пациента в возрасте старше 60 лет с высоким индексом коморбидности получали индукционную ХТ с цитарабином в малых дозах. Еще 2 пациентам по решению локального центра проводилась терапия, включавшая 5-азациитидин, идарубин, цитарабин. В 1 наблюдении индукционная терапия состояла из 2 курсов НАМ (цитарабин в высоких дозах и митоксантрон). Консолидация проводилась с использованием 3 курсов «7+3» ($n = 34$), и только 3 пациента получили 3 курса цитарабина в дозе 1,5 г/м² (6 введений). Поддерживающая ХТ состояла из курсов «5+5» ($n = 37$). Мидостаурин назначался всем пациентам в дозе 50 мг 2 раза в сутки в 8–21-й день на всех этапах (рис. 1).

Первичную химиорезистентность устанавливали при отсутствии морфологической ремиссии (< 5 % бластных клеток в КМ при восстановлении показателей гемограммы) и/или наличии внекостномозговых лейкозных очагов поражения после 2 курсов индукционной ХТ ($n = 3$).

Токсичность оценивалась в соответствии с оценочной шкалой Национального института рака США (National Cancer Institute Grading Scale).

Статистический анализ

Анализ общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) проводили по методу

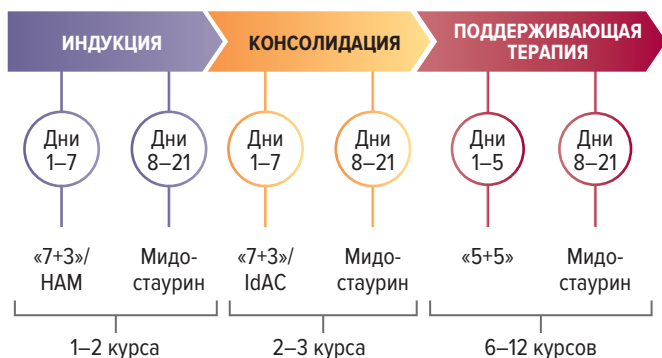


Рис. 1. Схема протокола лечения ОМЛ с экспрессией гена *FLT3*

Fig. 1. A protocol for treating AML with *FLT3* gene expression

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 42$)

Показатель	Число пациентов
Медиана (диапазон) возраста, лет	53 (18–72)
Пол	
Мужчины	21
Женщины	21
Происхождение ОМЛ	
<i>De novo</i>	38
ОМЛ после предшествующей ХТ	2
ОМЛ/МДС	1
ОМЛ/ХМПЗ	1
Классификация FAB	
M0	3
M1	13
M2	11
M4	7
M5	8
Мутация <i>FLT3</i>	
ITD	36
TKD	6
Классификация ELN-2017	
Группа благоприятного прогноза	1
Группа промежуточного прогноза	32
Группа неблагоприятного прогноза	3

ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; FAB — Франко-американско-британская классификация; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ХМПЗ — хроническое миелопролиферативное заболевание; ХТ — химиотерапия.

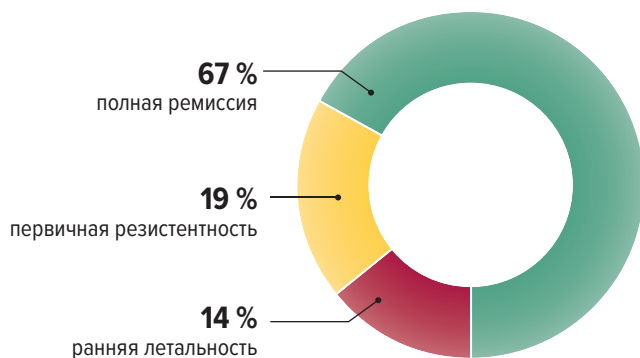


Рис. 2. Эффективность химиотерапии в сочетании с мидостаурином у пациентов с ОМЛ *FLT3+* ($n = 42$)

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Fig. 2. The efficacy of chemotherapy combined with midostaurin in AML *FLT3+* patients ($n = 42$)

ОМЛ — acute myeloid leukemia.

Каплана—Мейера, используя лог-ранговый тест для оценки статистической значимости различий. При оценке результатов тестирования статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для построения кривой ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала терапии до даты последнего контакта или смерти, БСВ — от даты начала терапии до даты последнего контакта, рецидива или смерти, БРВ — от даты достижения полной ремиссии до даты рецидива или последнего контакта.

Для сравнения категориальных характеристик использовался тест Фишера, для сравнения количественных данных — тест Манна—Уитни.

В сравнительный анализ эффективности аллотГСК после терапии мидостаурином не были включены пациенты в первой ремиссии ($n = 8$), получавшие программную ХТ, у которых неблагоприятные события (рецидив или смерть) констатированы в течение первых 5 мес., т. к. медиана от верификации диагноза до выполнения аллотГСК составила 5 мес. (диапазон 3,5–8,5 мес.) (ландмарк-анализ). Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel® 10.0, Microsoft, Inc., 2002 и SPSS, версия 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов составила 53 года (диапазон 18–72 года).

У 38 (90 %) пациентов диагностирован ОМЛ *de novo*. Вторичный ОМЛ имел место у 4 больных: у 2 — после предшествующей ХТ, у 1 — трансформация из миелодиспластического синдрома, у 1 — исход хронического миелопролиферативного заболевания (эссенциальной тромбоцитемии).

Медиана уровня лейкоцитов крови составила $72,6 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $3,7\text{--}448,7 \times 10^9/\text{л}$).

У 5 пациентов имел место нейролейкоз в дебюте заболевания, у 3 — экстрамедуллярные очаги поражения.

Мутация *FLT3*-ITD выявлена у 36 (86 %) пациентов, *FLT3*-TKD — у 6 (14 %). Дополнительно у 7 пациентов обнаружена мутация *NPM1*, по одному пациенту имели мутации *IDH1* и *DNMT3A*. Гиперэкспрессия гена *WT1* определялась у 5 пациентов, гиперэкспрессия гена *EVI1* — у 1.

При распределении пациентов, включенных в исследование, согласно классификации ELN-2017, 1 (3 %) пациент с инверсией хромосомы 16 отнесен к благоприятной молекулярно-генетической прогностической группе, 32 (89 %) — к промежуточной и 3 (8 %) — к неблагоприятной. Цитогенетическое исследование методом стандартного кариотипирования не было выполнено у 6 (88 %) больных ввиду отсутствия митозов.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Эффективность индукционной терапии

Полная ремиссия достигнута у 28 (67 %) пациентов, у 4 из них — только после 2-го курса индукции. У всех пациентов с мутацией *FLT3*-TKD достигнута ремиссия.

Медиана продолжительности ремиссии составила 11 мес. (диапазон 3–27 мес.). Летальных исходов в ремиссии не зарегистрировано.

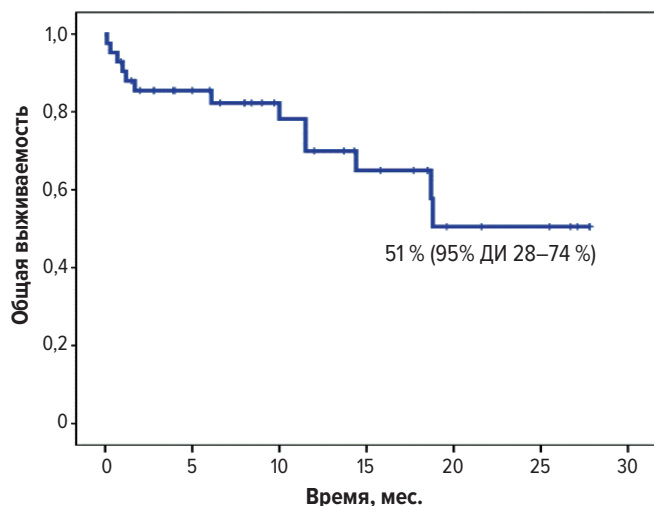


Рис. 3. Общая 2-летняя выживаемость пациентов с ОМЛ *FLT3*⁺, получавших химиотерапию в сочетании с мидостаурином ($n = 42$)
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Fig. 3. The 2-year overall survival of AML *FLT3*⁺ patients treated with chemotherapy combined with midostaurin ($n = 42$)
95% ДИ — 95% confidence interval.

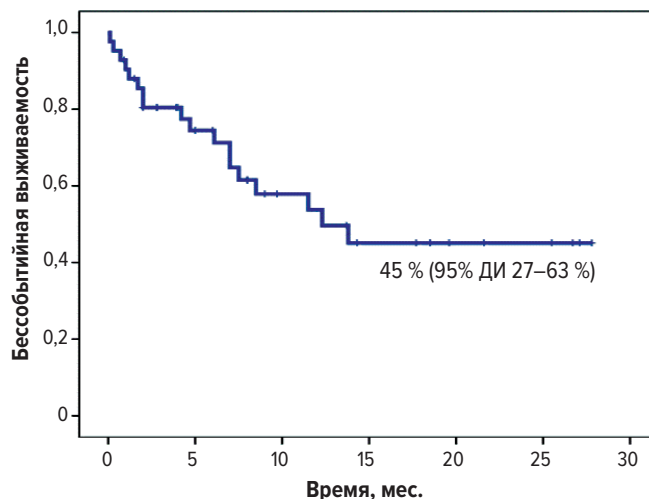


Рис. 4. Бессобытийная 2-летняя выживаемость пациентов с ОМЛ *FLT3*⁺, получавших химиотерапию в сочетании с мидостаурином ($n = 42$)
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Fig. 4. The 2-year event-free survival of AML *FLT3*⁺ patients treated with chemotherapy combined with midostaurin ($n = 42$)
95% ДИ — 95% confidence interval.

У 8 (19 %) пациентов после 2 курсов индукции констатировано первично-резистентное течение ОМЛ. В последующем 4 из них проводилась терапия другим ингибитором *FLT3* — гилтеритинибом, а остальным 4 — симптоматическая.

На фоне ХТ ранняя летальность составила 14 %. 3 пациента умерли в результате развития сепсиса: 2 — от некротической энтеропатии и 1 — от COVID-19.

Результаты терапии представлены на рис. 2.

Восстановление показателей периферической крови после комбинированной (мидостаурин + ХТ) терапии было следующим: медиана уровня нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ отмечалась в среднем на 28-й день (диапазон 14–42-й день), тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ — на 25-й день (диапазон 10–40-й день).

Рецидивы развились у 8 (29 %) пациентов, в т. ч. 1 экстрамедуллярный в виде поражения кожи. При гистологическом исследовании биоптата из очага поражения кожи мутация *FLT3* не обнаружена. Медиана длительности ремиссии составила 6,5 мес. (диапазон 3,5–13 мес.). Частота рецидивов была выше у женщин ($n = 6$; $p = 0,02$) и при более высоком уровне исходного лейкоцитоза с медианой количества лейкоцитов $143,3$ vs $55,8 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,02$). При рецидиве 5 пациентам был назначен гилтеритиниб.

2-летние ОВ и БСВ у всех пациентов составили 51 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 28–74 %) и 45 % (95% ДИ 27–63 %) соответственно. Медиана ОВ не достигнута, медиана БСВ составила 12,3 мес. (рис. 3 и 4).

2-летняя БРВ у пациентов, достигших ремиссию, составила 58 % (95% ДИ 35–81 %), медиана БРВ не достигнута (рис. 5).

Осложнения

Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у всех пациентов, в т. ч. НЯ III–IV степени отмечались у 41 (98 %) больного. Общая характеристика НЯ отражена на рис. 6.

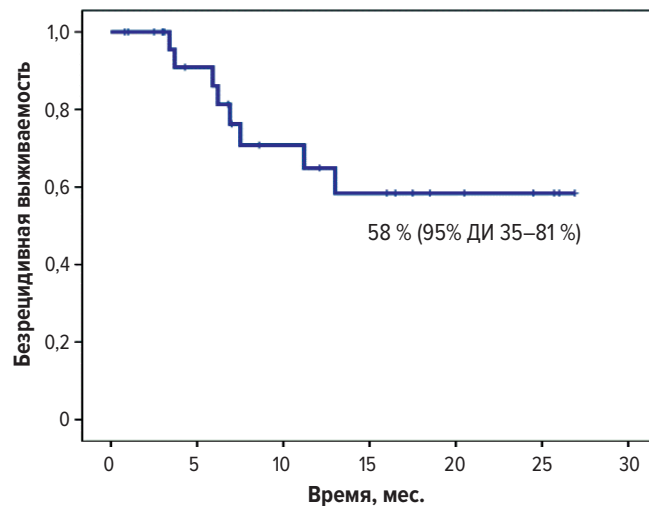


Рис. 5. Безрецидивная 2-летняя выживаемость пациентов с ОМЛ *FLT3*⁺, получавших химиотерапию в сочетании с мидостаурином ($n = 42$)
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Fig. 5. The 2-year disease-free survival of AML *FLT3*⁺ patients treated with chemotherapy combined with midostaurin ($n = 42$)
95% ДИ — 95% confidence interval.

Из гематологической токсичности нейтропения III–IV степени наблюдалась у 41 (98 %) пациента, тромбоцитопения III–IV степени — у 40 (95 %), анемия III степени — у 10 (24 %). Эпизоды фебрильной нейтропении отмечались у 34 (81 %) больных.

Из проявлений негематологической токсичности чаще всего имели место тошнота и рвота — 28 (67 %) пациентов, III степени — только у 2 из них. Повышение aminotransferаз отмечалось у 18 (43 %) пациентов и только у 2 из них — III степени. Диарея развилась у 15 (36 %) больных, III степени — в 3 случаях. Кожная сыпь возникла у 11 (26 %) паци-

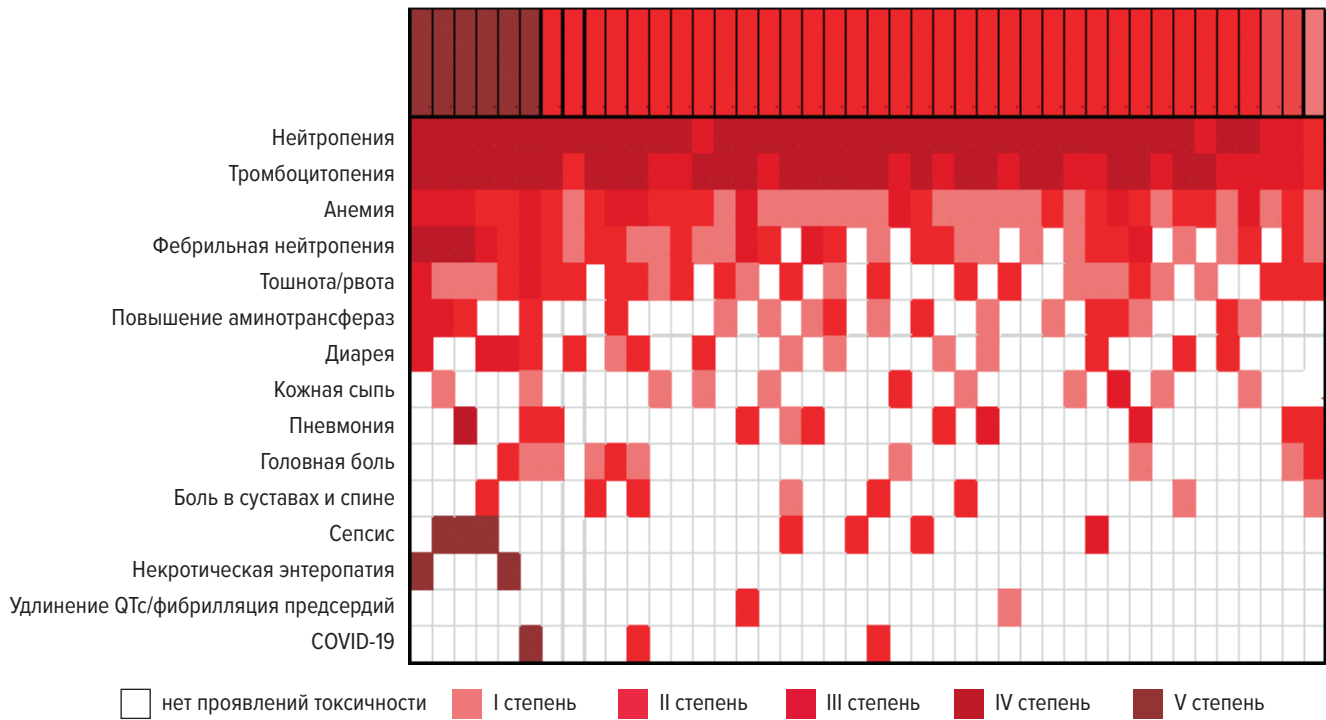


Рис. 6. Нежелательные явления при химиотерапии в сочетании с мидостаурином ($n = 42$)

Fig. 6. Adverse events of chemotherapy combined with midostaurin ($n = 42$)

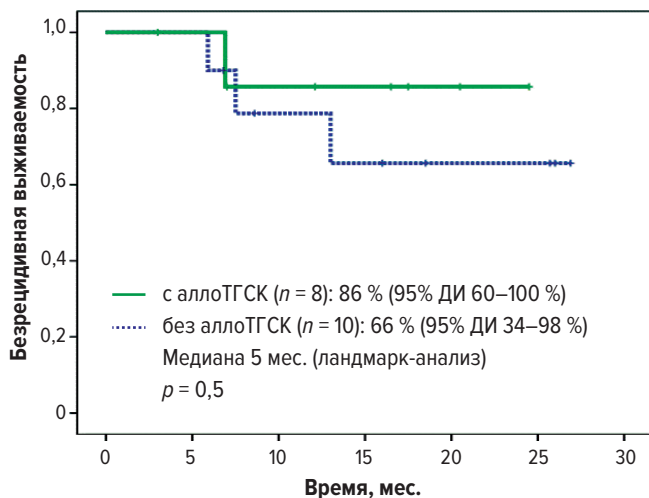


Рис. 7. Безрецидивная 1-летняя выживаемость пациентов с ОМЛ *FLT3+* после химиотерапии в сочетании с мидостаурином в группах с аллоТГСК и без таковой
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 7. The 1-year disease-free survival of AML *FLT3+* patients after chemotherapy combined with midostaurin depending on allo-HSCT performance
95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

ентов, III степени — только у 1. Другие редкие, но серьезные НЯ, которые послужили причиной прекращения приема мидостаурина, были следующие: фибрилляция предсердий у 1 пациента, удлинение QTc у 1 пациента.

Сепсис диагностирован у 7 (17 %) пациентов, некротическая энтеропатия — у 2. 3 пациента перенесли COVID-19 на этапах консолидации и под-

держивающей терапии, из них 1 случай закончился летальным исходом.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

11 пациентам выполнена аллоТГСК: 3 — от совместимого родственного донора, 5 — от совместимого неродственного и 3 — от гаплоидентичного донора. Медиана возраста этой группы больных составила 40 лет (диапазон 25–62 года). 8 пациентов находились в первой ремиссии, 1 — во второй и 2 — в первом рецидиве.

Миелоаблативный режим кондиционирования проведен 7 пациентам, режим со сниженной интенсивностью — 4. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) осуществлялась на основе применения циклофосфида непосредственно после аллоТГСК, кроме 2 пациентов с трансплантацией вне ремиссии ОМЛ. Последним профилактика РТПХ проводилась с использованием бендамустина.

Трансплантационной летальности в этой когорте больных ($n = 11$) не было.

В группе пациентов с аллоТГСК в первой ремиссии под наблюдением остаются 7 человек, у 1 больного развился экстрамедуллярный рецидив через 7 мес.

После трансплантации во второй ремиссии 1 пациент остается под наблюдением в ремиссии.

После аллоТГСК вне ремиссии у 1 пациента достигнута ремиссия, проводится поддерживающая терапия гилтеритинибом. У другой пациентки через 3 мес. после трансплантации развился второй резистентный рецидив.

После аллоТГСК 7 пациентам назначена поддерживающая терапия мидостаурином, медиана начала 78 дней (диапазон 32–116 дней).

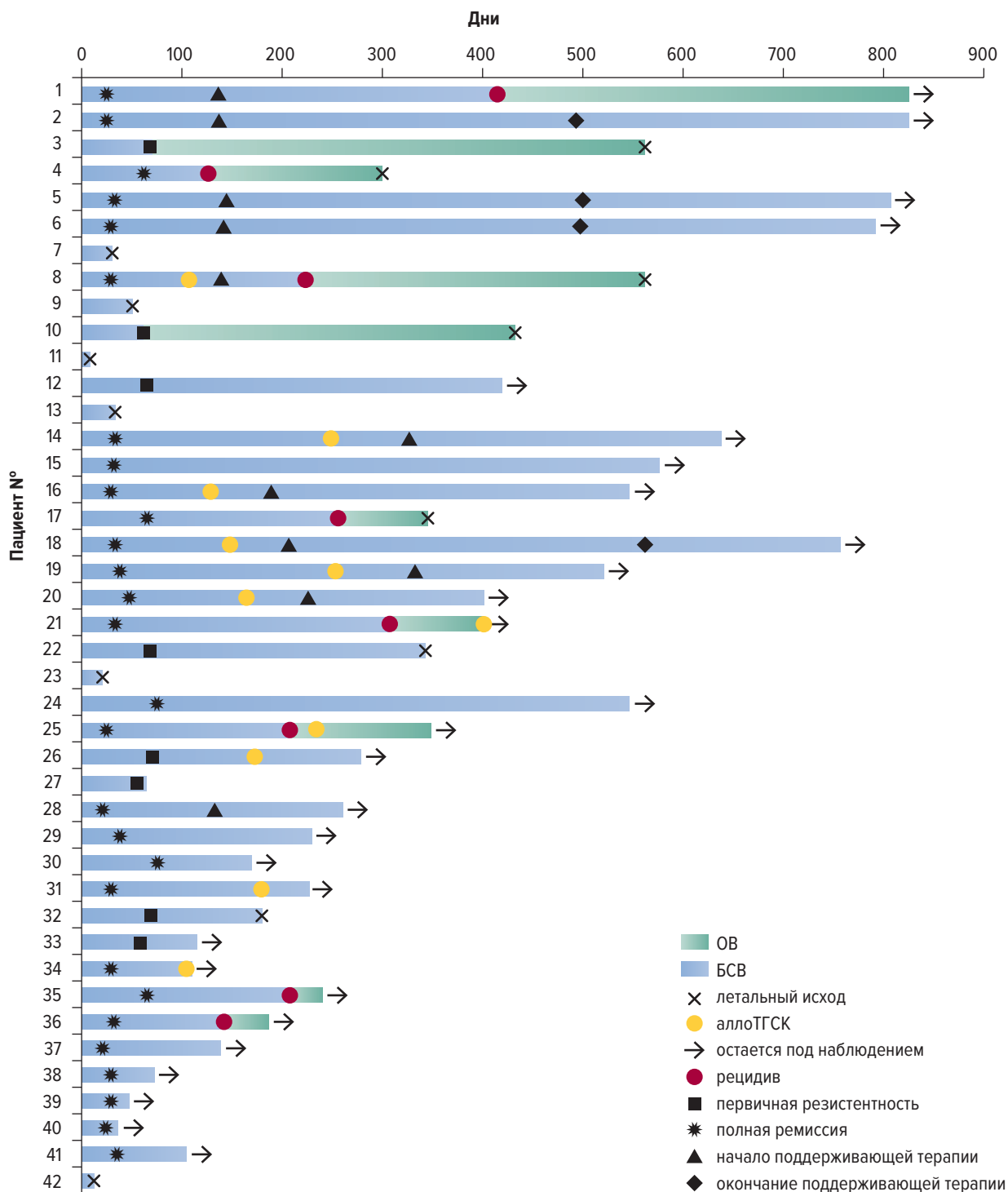


Рис. 8. Результаты терапии у отдельных пациентов аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 8. Therapy outcomes in individual patients аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; БСВ — event-free survival; ОВ — overall survival.

Сравнение результатов химиотерапии с мидостаурином в группе пациентов с аллоТГСК в первой ремиссии

Для сравнения результатов терапии мидостаурином и аллоТГСК в первой ремиссии пациенты, получавшие программную ХТ, у которых неблагоприятные события (рецидив или смерть) констатированы в течение первых 5 мес., не были включены в анализ, т. к. медиана от верификации диагноза до выполнения аллоТГСК составила 5 мес. (диапазон 3,5–8,5 мес.) (ландмарк-анализ).

Анализируемая когорта составила 8 пациентов после аллоТГСК и 10 — после программной ХТ с мидостаурином.

1-летняя ОВ в группе аллоТГСК составила 67 (95% ДИ 14–100 %) vs 76 % (95% ДИ 47–100 %) в группе ХТ ($p = 0,8$); 1-летняя БРВ — 86 (95% ДИ 60–100 %) и 66 % (95% ДИ 34–98 %) соответственно ($p = 0,5$) (рис. 7).

Результаты терапии у отдельных пациентов представлены на рис. 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем пилотном наблюдательном исследовании анализу подвергнута достаточно гетерогенная группа пациентов. Тем не менее полученные данные соответствуют результатам последних работ. В регистрационном исследовании RATIFY показано улучшение ОВ и БРВ у пациентов 18–59 лет при назначении мидостаурина независимо от типа мутации *FLT3* и уровня аллельной нагрузки [14]. 4-летняя ОВ в группе мидостаурина составила 51,4 vs 44,3 % в группе плацебо, медиана ОВ — 74,7 vs 25,6 мес. соответственно ($p = 0,009$), медиана БРВ — 26,7 vs 15,5 мес. ($p = 0,01$). Продемонстрирован уровень токсичности, сопоставимый с таковым у плацебо. АллоТГСК в первой ремиссии выполнена только 28,1 % пациентов в группе мидостаурина, однако и у этих больных были лучшие результаты, вероятно, за счет более быстрого снижения опухолевой нагрузки. Следует отметить, что при трансплантации во второй ремиссии положительное влияние мидостаурина на ОВ было утрачено.

Эффективность мидостаурина у пациентов с *FLT3*-ITD ОМЛ продемонстрирована в исследовании AMLSG 16-10, которое включало и пожилых пациентов в возрасте 60–70 лет [17]. В нашем исследовании в общей когорте пациентов 2-летняя ОВ составила 51 %, БСВ — 45 %, тогда как 2-летняя БРВ — 58 %.

В дальнейшем К. Dohner и соавт. повторно проанализировали результаты RATIFY в соответствии с группами риска ELN-2017 [16]. Частота ремиссий у пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным риском была следующей. В группе плацебо эти показатели составили 68,1, 59,6 и 44,4 % соответственно ($p = 0,05$), а в группе мидостаурина — 71,1, 66,7 и 57,4 % соответственно ($p = 0,34$). Существенной разницы в ответе между группами риска ELN-2017 не получено. При многофакторном анализе рецидивы были связаны с неблагоприятной группой риска по ELN-2017 по сравнению с благоприятной (отношение рисков [ОР] 0,54; 95% ДИ 0,29–0,99; $p = 0,052$) и более высоким уровнем лейкоцитов (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39–0,97; $p = 0,039$). Положительное влияние мидостаурина на ОВ продемонстрировано во всех прогностических группах, но особенно промежуточного и неблагоприятного риска. 5-летние показатели ОВ пациентов в группе мидостаурина и плацебо составляли 0,73 (95% ДИ 0,60–0,89) и 0,53 (95% ДИ 0,40–0,72), 0,52 (95% ДИ 0,40–0,67) и 0,34 (95% ДИ 0,23–0,49), 0,43 (95% ДИ 0,32–0,56) и 0,20 (95% ДИ 0,12–0,35) в благоприятной, промежуточной и неблагоприятной группах риска соответственно. По результатам этого анализа также получены убедительные данные о необходимости аллоТГСК в неблагоприятной прогностической группе, тогда как достоверное улучшение ОВ в промежуточной группе продемонстрировано только у пациентов, получавших плацебо. Однако сами авторы считают необходимым с осторожностью относиться к этим результатам, поскольку необходимость аллоТГСК не была целью исследования.

Наши данные также подтверждают негативное влияние гиперлейкоцитоза в дебюте на частоту рецидивов. Провести анализ влияния прогностических

групп ELN-2017 на БРВ не представляется возможным в связи с тем, что 89 % пациентов относились к группе промежуточного риска. Это же может обуславливать отсутствие статистически значимой разницы в ОВ и БРВ при сравнении эффективности ХТ с мидостаурином и аллоТГСК в первой ремиссии.

Проспективное многоцентровое исследование II фазы AMLSG 16-10 показало переносимость и эффективность мидостаурина у пожилых пациентов (60–70 лет) и в качестве поддерживающей терапии после аллоТГСК [17]. По сравнению с историческим контролем мидостаурин значительно улучшил БРВ как у молодых, так и у пожилых пациентов с *FLT3*-ITD-позитивным ОМЛ (ОР 0,58; 95% ДИ 0,48–0,70; $p < 0,001$).

В нашем центре после аллоТГСК 7 пациентам назначалась поддерживающая монотерапия мидостаурином в среднем на 78-й день. Клинически значимой токсичности, которая могла бы потребовать отмены препарата, не отмечено. 3 пациента закончили 12-месячный курс поддерживающей терапии без развития рецидива. У 1 пациентки развился экстрамедуллярный рецидив через 7 мес. после аллоТГСК.

В США результаты программы расширенного доступа мидостаурина RADIUS-X (NCT02624570) опубликованы в 2020 г. [18]. В это наблюдательное исследование включены пациенты старше 18 лет, в т. ч. со вторичным ОМЛ. Основной задачей исследования была дополнительная оценка переносимости терапии. Наиболее частыми НЯ были фебрильная нейтропения (53 %), тошнота (42 %), диарея (37 %), анемия (36 %), тромбоцитопения (31 %), слабость (23 %), головная боль (22 %) и рвота (22 %). Важно, что влияния возраста на частоту и характер НЯ не отмечено. Удлинение интервала QTc имело место в 6 % наблюдений. Отмена препарата потребовалась у 15 % пациентов. Частота достижения ремиссии составила 74 %. АллоТГСК выполнена у 51 % больных.

Гематологическая токсичность в нашем исследовании в значительной степени коррелировала с проводимой ХТ, а не с мидостаурином, поскольку сроки восстановления гемопоэза не отличались от наблюдаемых в группе без мидостаурина. НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта были основными негематологическими проявлениями токсичности, однако прекращение дальнейшего приема мидостаурина потребовалась только 5 % пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует безопасность и важность включения мидостаурина в лечение ОМЛ с мутацией *FLT3*. Назначение мидостаурина в поддерживающей терапии как после аллоТГСК, так и без таковой может привести к значительному улучшению показателей ОВ и БРВ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

С.Н. Бондаренко — чтение лекций для компаний «Новаartis», «Пфайзер», «Астеллас». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев.

Сбор и обработка данных: А.Г. Смирнова, Е.В. Бабенко, И.М. Бархатов, Т.Л. Гиндина.

Предоставление материалов исследования: Б.И. Аюбова, Е.В. Карягина, О.С. Успенская, Ю.С. Нерedyкo, А.П. Кочергина, И.А. Самородова, Е.А. Пашнева, Ю.С. Черных, Ю.А. Дунаев, Н.Б. Есефьева, Р.К. Ильясов, Т.И. Бражкина, И.А. Новокрещенова, З.К. Симавонян, Е.И. Кузуб, В.И. Бахтина, Т.И. Ольхович, М.В. Бурундукова, Ю.Д. Олейникова.

Анализ и интерпретация данных: С.Н. Бондаренко, А.Г. Смирнова.

Подготовка рукописи: С.Н. Бондаренко, А.Г. Смирнова.

Окончательное одобрение рукописи: А.Д. Кулагин, И.С. Моисеев, С.Н. Бондаренко.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pemmaraju N, Kantarjian H, Ravandi F, Cortes J. FLT3 inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia: the start of an era? *Cancer*. 2011;117(15):3293–304. doi: 10.1002/cncr.25908.
2. Зайкова Е.К., Белоцерковская Е.В., Зайцев Д.В. и др. Молекулярная диагностика мутаций гена FLT3 у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(2):150–60. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-150-160. [Zaikova EK, Belotserkovskaya EV, Zaytsev DV, et al. Molecular Diagnosis of FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Clinical oncohematology*. 2020;13(2):150–60. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-150-160. (In Russ)]
3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209–21. doi: 10.1056/NEJMoa1516192.
4. Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(9):650–65. doi: 10.1038/nrc1169.
5. Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326–35. doi: 10.1182/blood.v99.12.4326.

6. Кузнецова С.А., Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Судариков А.Б. Определение мутаций FLT3/ITD, NPM1, CEBPA у больных ОМЛ. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(1):99.

[Kuznetsova SA, Zarubina KI, Parovichnikova EN, Sudarikov AB. Detection of FLT3/ITD, NPM1, CEBPA mutations in AML patients. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(1):99. (In Russ)]

7. Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res*. 2001;61(19):7233–9.

8. Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002;100(13):4372–80. doi: 10.1182/blood-2002-05-1440.

9. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909–18. doi: 10.1056/NEJMoa074306.

10. Раджабова А.М., Волошин С.В., Мартынкевич И.С. и др. Роль мутаций гена FLT3 при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии. *Гены и клетки*. 2019;14(1):55–61. doi: 10.23868/201903007.

[Radzhabova AM, Voloshin SV, Martynkevich IS, et al. Role of FLT3 gene mutations in acute myeloid leukemia: effect on course of disease and results of therapy. *Geny i kletki*. 2019;14(1):55–61. doi: 10.23868/201903007. (In Russ)]

11. Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, et al. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood*. 2009;114(12):2386–92. doi: 10.1182/blood-2009-03-209999.

12. Reindl C, Bagrintseva K, Vempati S, et al. Point mutations in the juxtamembrane domain of FLT3 define a new class of activating mutations in AML. *Blood*. 2006;107(9):3700–7. doi: 10.1182/blood-2005-06-2596.

13. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. 2005;19(8):1345–9. doi: 10.1038/sj.leu.2403838.

14. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.

15. Voso MT, Larson RA, Jones D, et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial. *Blood Adv*. 2020;4(19):4945–54. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002904.

16. Dohner K, Thiede C, Jahn N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(5):371–80. doi: 10.1182/blood.2019002697.

17. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019;133(8):840–51. doi: 10.1182/blood-2018-08-869453.

18. Roboz GJ, Strickland SA, Litzow MR, et al. Updated safety of midostaurin plus chemotherapy in newly diagnosed FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia: the RADIUS-X expanded access program. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(13):3146–53. doi: 10.1080/10428194.2020.1805109.

19. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.

