

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## MYELOID TUMORS

### Комбинация азацитидина и венетоклакса в первой линии терапии у пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами: первый опыт

*М.А. Гранаткин<sup>1,2</sup>, Е.А. Никитин<sup>1,2</sup>, Е.С. Михайлов<sup>1</sup>, В.А. Доронин<sup>1</sup>, С.В. Миненко<sup>1</sup>, М.М. Окунева<sup>1,2</sup>, Н.В. Дегтярева<sup>1</sup>, М.Е. Почтарь<sup>1,2</sup>, С.А. Луговская<sup>1,2</sup>, Ю.Н. Кобзев<sup>1</sup>, О.Ю. Виноградова<sup>1</sup>, В.В. Птушкин<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

### Azacitidine/Venetoclax Combination as First-Line Therapy in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemias: A First Step

*MA Granatkin<sup>1,2</sup>, EA Nikitin<sup>1,2</sup>, ES Mikhailov<sup>1</sup>, VA Doronin<sup>1</sup>, SV Minenko<sup>1</sup>, MM Okuneva<sup>1,2</sup>, NV Degtyareva<sup>1</sup>, ME Pochtars<sup>1,2</sup>, SA Lugovskaya<sup>1,2</sup>, YuN Kobzev<sup>1</sup>, OYu Vinogradova<sup>1</sup>, VV Ptushkin<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Лечение пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) представляет собой одну из наиболее сложных задач в онкогематологии. Гипометилирующие препараты в комбинации с венетоклаксом демонстрируют сравнительно высокую эффективность и меньшую токсичность у пациентов старшей возрастной группы с ОМЛ.

**Цель.** Ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии азацитидином и венетоклаксом у первичных пациентов пожилого возраста с ОМЛ, а также определение спектра проблем, сопряженных с проведением этого режима в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включена когорта больных, наблюдавшихся в ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ( $n = 35$ ). Медиана возраста составила 73 года (диапазон 60–90 лет), 57 % больных были старше 70 лет. Медиана срока наблюдения за пациентами составила 5,2 мес. (диапазон 1,6–42,6 мес.). Ко времени итогового анализа лечение продолжали получать 15 пациентов. Медиана общей выживаемости составила 11,1 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 8,1–14,1 мес.). У 20 умерших пациентов причинами смерти были прогрессирование ОМЛ ( $n = 3$ ), инфекционные осложнения, не связанные с COVID-19 ( $n = 3$ ), COVID-19 ( $n = 10$ ). У 4 больных причина смерти осталась неустановленной.

**Результаты.** Полная ремиссия (ПР) зарегистрирована у 17 (48,5 %) пациентов, ПР с неполным восстановлением показателей крови — у 9 (26 %). Медиана времени до достижения ремиссии составила 67 дней (диапазон 27–120 дней). У 96 % больных ПР достигнута после 3 циклов терапии азацитидином и венетоклаксом. Средняя продолжительность ПР составила 9,2 мес. (95% ДИ 5,7–12,6 мес.), ме-

#### ABSTRACT

**Background.** The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemias (AML) is one of the most formidable challenges in oncohematology. Hypomethylating drugs combined with venetoclax show relatively high efficacy and lower toxicity in elderly AML patients.

**Aim.** To retrospectively analyze the efficacy and tolerability of the combined azacitidine/venetoclax therapy in AML primary patients of older age as well as to determine a spectrum of issues related to the implementation of this regimen in real-world clinical practice.

**Materials & Methods.** The retrospective analysis enrolled a cohort of patients followed-up at the Botkin City Clinical Hospital ( $n = 35$ ). The median age was 73 years (range 60–90 years), 57 % of patients were over 70 years of age. The median follow-up duration was 5.2 months (range 1.6–42.6 months). By the time of final analysis 15 patients were still receiving the therapy. The median of overall survival was 11.1 months (95% confidence interval [95% CI] 8.1–14.1 months). The causes of death in 20 patients were AML progression ( $n = 3$ ), non-COVID-19 infectious complications ( $n = 3$ ), and COVID-19 ( $n = 10$ ). In 4 patients the cause of death remained unidentified.

**Results.** Complete remission (CR) was documented in 17 (48.5 %) patients; CR with incomplete hematologic recovery was identified in 9 (26 %) patients. The median time before achieving remission was 67 days (range 27–120 days). In 96 % of patients CR was achieved after 3 azacitidine/venetoclax cycles. The mean CR duration was 9.2 months (95% CI 5.7–12.6 months); the median time before loss of response was 19 months. Relapses were diagnosed in 5 patients. Neutropenia > grade 3 was identified in patients who achieved remission on subsequent therapy cycles in 100 % of cases ( $n = 26$ ), anemia > grade 2 was reported in 9 (34 %) patients, and thrombocytopenia > grade 3 was detected in 13 (50 %)

диана времени до утраты ответа — 19 мес. Рецидивы диагностированы у 5 пациентов. У больных с достигнутой ремиссией при последующих циклах терапии нейтропения выше III степени выявлялась в 100 % случаев ( $n = 26$ ), анемия выше II степени имела место у 9 (34 %) больных, тромбоцитопения выше III степени — у 13 (50 %). Несмотря на частую нейтропению, у пациентов с ремиссией тяжелых инфекционных осложнений не наблюдалось.

**Заключение.** Комбинированная терапия азациитидином и венетоклаксом у пожилых пациентов позволяет добиться ремиссии более чем в 70 % случаев и не сопровождается тяжелыми инфекционными осложнениями, несмотря на развитие нейтропении. Благодаря удобству и низкой токсичности этого режима его можно проводить амбулаторно.

**Ключевые слова:** острые миелоидные лейкозы, эффективность терапии, венетоклакс, гипометилирующие препараты.

**Получено:** 31 января 2022 г.

**Принято в печать:** 5 мая 2022 г.

*Для переписки:* Евгений Александрович Никитин, д-р мед. наук, профессор, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284; тел.: +7(916)572-06-44; e-mail: eugene\_nikitin@mail.ru

*Для цитирования:* Гранаткин М.А., Никитин Е.А., Михайлов Е.С. и др. Комбинация азациитидина и венетоклакса в первой линии терапии у пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами: первый опыт. Клиническая онкогематология. 2022;15(3):282–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288

patients. Despite frequent neutropenia, patients with remission did not show any severe infectious complications.

**Conclusion.** The combined azacitidine/venetoclax therapy in elderly patients yields remission in more than 70 % of cases and is not marked by any severe infectious complications, despite developing neutropenia. Due to its ease of administration and low toxicity, this regimen can be performed in outpatient units.

**Keywords:** acute myeloid leukemias, efficacy of therapy, venetoclax, hypomethylating drugs.

**Received:** January 31, 2022

**Accepted:** May 5, 2022

*For correspondence:* Prof. Evgenii Aleksandrovich Nikitin, MD, PhD, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; Tel.: +7(916)572-06-44; e-mail: eugene\_nikitin@mail.ru

*For citation:* Granatkin MA, Nikitin EA, Mikhailov ES, et al. Azacitidine/Venetoclax Combination as First-Line Therapy in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemias: A First Step. Clinical oncohematology. 2022;15(3):282–8. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) представляет собой одну из наиболее сложных задач в онкогематологии. Кроме возраста и сопутствующих заболеваний, лимитирующих проведение интенсивной терапии, неудовлетворительные результаты лечения у пожилых связаны с более частым выявлением молекулярных маркеров неблагоприятного прогноза, частой ассоциацией с предшествующим миелодиспластическим синдромом [1–3]. Гипометилирующие препараты превосходят по эффективности стандартную терапию, которая предлагается пожилым пациентам, и позволяют добиться улучшения показателей выживаемости, но не приводят к излечению [4–6]. У пожилых пациентов с ОМЛ 5-летняя общая выживаемость составляет менее 10 % [7].

Начиная с 2017 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) зарегистрировало 8 новых препаратов для лечения ОМЛ, включая ингибитор BCL2 венетоклакс [8]. Эффективность венетоклакса при ОМЛ продемонстрирована в комбинации с низкими дозами цитарабина и гипометилирующими препаратами [8, 9]. В России венетоклакс по этому показанию зарегистрирован в 2019 г. В рандомизированных исследованиях показано,

что венетоклакс в комбинации с азациитидином улучшает выживаемость по сравнению с монотерапией азациитидином [10]. Гипометилирующие препараты в комбинации с венетоклаксом демонстрируют сравнительно высокую эффективность и меньшую токсичность у пожилых пациентов с ОМЛ [11].

Несмотря на проведение больших рандомизированных исследований, к настоящему времени опыт практического применения комбинированных схем с венетоклаксом и гипометилирующими препаратами у пожилых пациентов невелик. В рекомендациях NCCN 2021 г. предложен алгоритм ведения цитопений на фоне комбинированной терапии. При этом, если во время лечения возникает необходимость прекратить прием какого-либо из препаратов или рассмотреть вопрос о продолжении поддерживающей терапии с одним препаратом, рекомендуется обратиться в специализированный медицинский центр [12]. Иными словами, оптимальный алгоритм приема препарата при цитопениях, порядок модификации доз не до конца разработаны и носят в настоящее время эмпирический характер.

**Цель исследования** — ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии азациитидином и венетоклаксом у первичных пациентов пожилого возраста с ОМЛ, а также определение спектра проблем, сопряженных с проведением этого режима в реальной клинической практике.

Таблица 1. Характеристика пациентов ( $n = 35$ )

Показатель	Число пациентов, $n$ (%)
Медиана (диапазон) возраста, лет	73 (60–90)
Возраст	
< 65 лет	5 (14,0)
65–69 лет	10 (28,0)
70–79 лет	14 (40,0)
≥ 80 лет	6 (17,0)
Мужской пол	20 (57,0)
Тип ОМЛ	
Первичный	31 (88,5)
Вторичный	4 (11,5)
Вторичный ОМЛ	
ОМЛ, связанный с терапией	3/4 (75,0)
ОМЛ из МДС	1/4 (15,0)
Число бластных клеток в костном мозге	
< 30 %	9 (26,0)
≥ 30–< 50 %	14 (40,0)
≥ 50 %	12 (34,0)
Исходная цитопения	
Гемоглобин < 80 г/л	16 (45,0)
Нейтрофилы < 1000/мкл	17 (48,5)
Тромбоциты < $50 \times 10^9$ /л	10 (28,5)
Исходная трансфузионная зависимость	
Эритроциты	8 (23,0)
Тромбоциты	4 (11,0)
Группа цитогенетического риска	
Промежуточный риск	18 (51,0)
Высокий риск	7 (20,0)
Нет данных	10 (28,5)
Значимые сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет 2-го типа	5 (14,0)
ХОБЛ/бронхиальная астма	4 (11,0)
Инфаркт миокарда, ХСН ≥ II по ОССН-2002	3 (8,0)
Другие опухоли наряду с ОМЛ	2 (6,0)
Гепатит В	1 (3,0)
ВИЧ	1 (3,0)

МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены пациенты старше 60 лет с впервые выявленным ОМЛ, с противопоказаниями к проведению интенсивной химиотерапии. Лечение проводилось по стандартной схеме в соответствии с публикацией С.Д. DiNardo и соавт. [10]. Терапию венетоклаксом и азацитидином начинали одновременно. Венетоклаксом назначался с эскалации дозы (100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день и по 400 мг начиная с 3-го дня). Азацитидин вводился в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> подкожно в 1–7-й день. Первый цикл лечения состоял из 28 дней. В последующие циклы, особенно после достижения ремиссии, предполагалась модификация дозы венетоклаксом при наличии гематологической токсичности. Первичной профи-

лактики грибковых инфекций не предусматривалось, в связи с чем коррекция дозы венетоклаксом не проводилась. Гематологическая токсичность оценивалась по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE v5.0).

### Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием программы GraphPad Prism, версия 8.0.0 для Windows, GraphPad Software (США, www.graphpad.com). Кривые выживаемости и накопленного риска строили по методу Каплана—Мейера, а различия в исследуемых группах рассчитывали с помощью логрангового теста. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Выборка характеризовалась методами описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 35 пациентов. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 73 года (диапазон 60–90 лет), 57 % больных были старше 70 лет. Цитогенетические данные были доступны у 25 пациентов, из них 7 относились к группе высокого риска. У 4 пациентов был вторичный ОМЛ. Из наиболее частых сопутствующих заболеваний отмечались сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, перенесенный инфаркт миокарда и/или хроническая сердечная недостаточность выше IIa стадии.

Медиана срока наблюдения за пациентами составила 5,2 мес. (диапазон 1,6–42,6 мес.), при этом 13 пациентов наблюдались более 6 мес. Ко времени итогового анализа лечение продолжали получать 15 пациентов. Медиана общей выживаемости в общей группе ( $n = 35$ ) составила 11,1 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 8,1–14,1 мес.) (рис. 1). У 20 умерших пациентов причинами смерти были прогрессирование ОМЛ ( $n = 3$ ), инфекционные осложнения, не связанные с COVID-19 ( $n = 3$ ), COVID-19 ( $n = 10$ ). Причина смерти осталась неустановленной у 4 больных. При цензурировании смертности, связанной с COVID-19, медиана общей выживаемости не достигнута (рис. 2). Общая выживаемость у пациентов с полной ремиссией не достигнута и составила 70,5 % к 12 мес. (рис. 3).

Полная ремиссия зарегистрирована у 17 (48,5 %) пациентов, полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови — у 9 (26 %). Таким образом, общий ответ на лечение составил 74 %. Морфологический статус «без лейкоза» (наличие в костном мозге < 5 % бластных клеток, среди которых отсутствуют бластные элементы с палочками Ауэра; подсчет миелограммы проведен на > 200 клеток; отсутствие экстрамедуллярных очагов; отсутствие полного восстановления показателей крови) как максимальный ответ зарегистрирован у 2 больных. Из остальных 7 пациентов трое получили только 1 цикл (1 — смерть от COVID-19, 1 — смерть от пневмонии другой этиологии, 1 — причина смерти неизвестна), один — 2 цикла (смерть от COVID-19), трое — 3 цикла. Из 3 пациентов 1 умер от сепсиса,

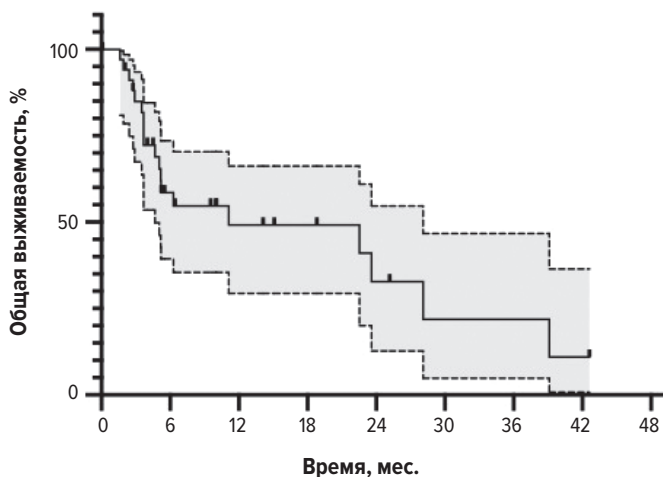


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ (n = 35)

Fig. 1. Overall survival of AML patients (n = 35)

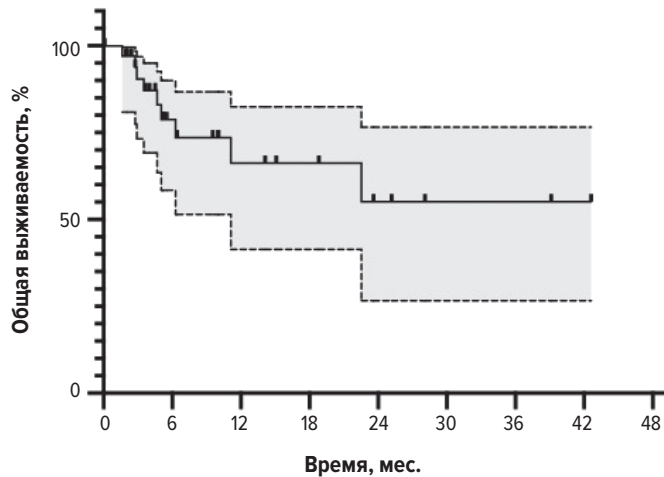


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ при цензурировании смертности, связанной с COVID-19 (n = 35)

Fig. 2. Overall survival of AML patients in censoring the rate of death associated with COVID-19 (n = 35)

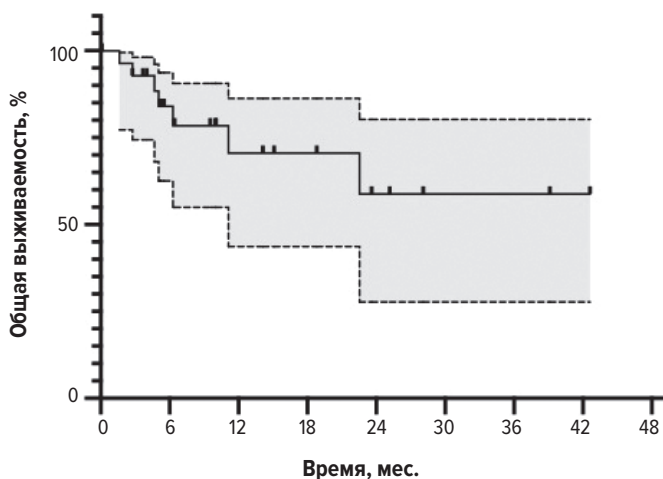


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ, у которых достигнута полная ремиссия или полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови (n = 35)

Fig. 3. Overall survival of AML patients who achieved complete remission or remission with incomplete hematologic recovery (n = 35)

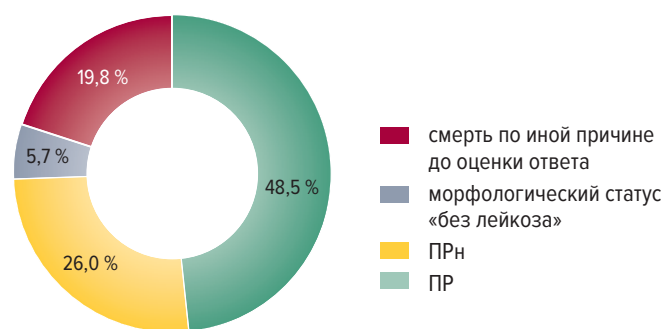


Рис. 4. Частота и характер ответа на терапию азациитидином и венетоклаксом у пациентов с ОМЛ (n = 35)

PR — полная ремиссия; PRn — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови.

Fig. 4. The rate and characteristics of response to azacitidine/venetoclax therapy in AML patients (n = 35)

PR — complete remission; PRn — complete remission with incomplete hematologic recovery.

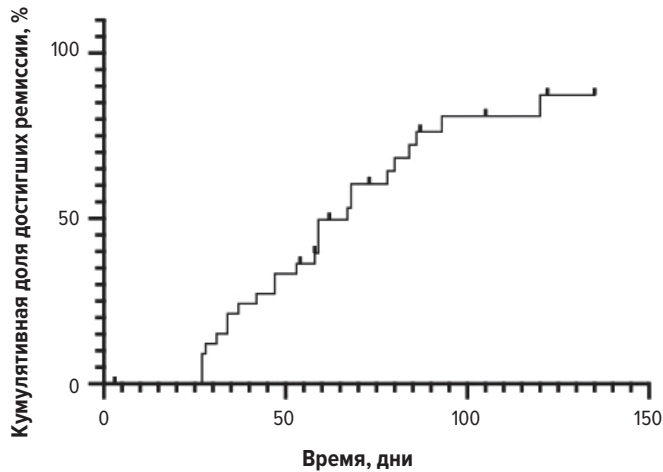
второй переведен на терапию цитарабином в малых дозах по причине отсутствия ответа, третий продолжает лечение (рис. 4).

Время до достижения ремиссии показано на рис. 5. Под ремиссией понимали только полную ремиссию и полную ремиссию с неполным восстановлением гемопоэза крови. Полная ремиссия — бластные клетки в костном мозге менее 5 %; отсутствие бластных клеток в периферической крови; отсутствие экстрамедуллярных очагов; абсолютное число нейтрофилов  $1 \times 10^9/\text{л}$  и более; количество тромбоцитов  $100 \times 10^9/\text{л}$  и более. Полная ремиссия с неполным восстановлением — все критерии полной ремиссии с сохранением нейтропении ( $< 1 \times 10^9/\text{л}$ ) или тромбоцитопении ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ). Медиана времени до достижения ремиссии составила 67 дней (диапазон 27–120 дней), причем у 96 % больных достигнута ремиссия после 3 циклов терапии (10 больных после 1 цикла, 10 — после 2 циклов, 5 — после 3 циклов).

Время до достижения полной ремиссии и полной ремиссии с неполным восстановлением показателей крови не различалось (рис. 6).

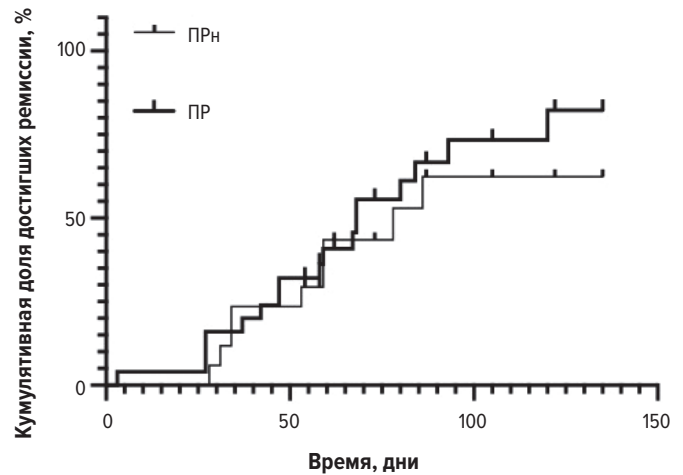
В рамках ретроспективного исследования можно было оценить только тяжелые осложнения. Пациенты, у которых не достигнуты ремиссии, получили не более 3 циклов. Пациенты, достигшие ремиссии, получили в среднем 8 циклов терапии (диапазон 2–27, медиана 5 циклов). 2 пациента умерли от инфекционных осложнений в течение первых 2 циклов. Причинами смерти были сепсис и пневмония. У пациентов, достигших ремиссии, при последующих циклах терапии нейтропения выше III степени выявлялась в 100 % случаев (n = 26), анемия выше II степени имела место у 9 (34 %) больных, тромбоцитопения выше III степени — у 13 (50 %). У 1 пациента диагностирована субдуральная гематома, у 2 — острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19.





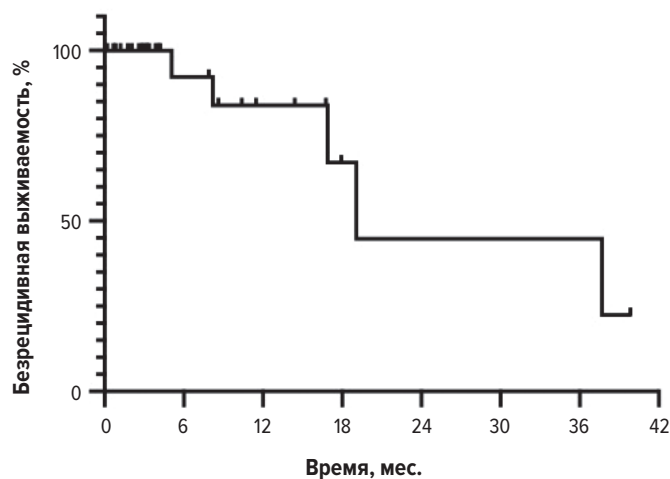
**Рис. 5.** Время до достижения ремиссии у пожилых пациентов с ОМЛ, получавших азациитидин в комбинации с венетоклаксом в первой линии терапии ( $n = 35$ )

**Fig. 5.** The time before achieving remission in elderly AML patients who received azacitidine/venetoclax as first-line therapy ( $n = 35$ )



**Рис. 6.** Сравнение времени до достижения полной ремиссии (ПР) и полной ремиссии с неполным восстановлением показателей крови (ПРн) у пациентов с ОМЛ ( $n = 35$ )

**Fig. 6.** The comparison of the time before achieving complete remission (ПР) and complete remission with incomplete hematologic recovery (ПРн) in AML patients ( $n = 35$ )



**Рис. 7.** Безрецидивная выживаемость пациентов с ОМЛ ( $n = 17$ )

**Fig. 7.** Disease-free survival of AML patients ( $n = 17$ )

У 1 больного терапия прекращена по причине дерматологической токсичности, связанной с венетоклаксом. Больной был переведен на децитабин в монорежиме, получил 1 цикл (умер от COVID-19). 2 пациента перенесли пневмонию.

Средняя продолжительность полной ремиссии составила 9,2 мес. (95% ДИ 5,7–12,6 мес.). Прогнозируемая медиана времени до утраты ответа составила 19 мес. (рис. 7). Рецидивы развились у 5 пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлен первый опыт применения комбинированной терапии азациитидином и венетоклаксом у первичных пожилых пациентов с ОМЛ. Эта комбинированная терапия — шаг вперед, поскольку позволяет добиваться ремиссий у значительной части пожилых больных, когда применение агрессивной терапии невозможно.

Гиперэкспрессия белка BCL-2, характерная для клеток ОМЛ, обуславливает резистентность к химиотерапии, что служит основанием для комбинированного использования венетоклакса и гипометилирующих препаратов [13–15]. Венетоклак в монорежиме умеренно эффективен в отношении клеток ОМЛ [16], но обладает синергизмом с гипометилирующими агентами [17]. Одним из важных механизмов рефрактерности к венетоклаксу является гиперэкспрессия MCL-1. Азациитидин снижает экспрессию MCL-1, что позволяет преодолевать рефрактерность к венетоклаксу [18, 19].

И действительно, в выборке пожилых пациентов частота полных ремиссий составила 76%. Оценка безрецидивной выживаемости оказалась затрудненной в связи с тем, что значительная часть пациентов (29%) умерла из-за новой коронавирусной инфекции COVID-19. Это объясняет сравнительно короткий период наблюдения за больными, несмотря на то что большинство из них начали лечение в 2020 г. и ранее. В данной выборке мы не выявили факторов, которые ассоциируются с достижением полной ремиссии. Частота ремиссий устойчиво возрастала, достигая максимума к 4-му циклу. В ключевом исследовании на эту тему среднее время до первого ответа и наилучшего ответа составило 1,2 и 2,1 мес. соответственно у пациентов, получавших комбинации венетоклакса и гипометилирующих препаратов [20]. По нашим данным, ремиссия после 3-го цикла была достигнута у 5 больных, но у всех этих пациентов имелась значительная положительная динамика после 2 циклов. Отсутствие существенных сдвигов после 2 циклов лечения делает дальнейшее продолжение этой терапии нецелесообразным.

Терапия по программе AzaVen (азациитидин и венетоклак) связана со значительной миелотоксичностью, поскольку нейтропения III степени и выше в период лечения выявлялась у всех больных. Восстановление нейтрофилов до уровня более 1500/мкл к предполагаемому началу следующего цикла (29-й

день) при использовании данной схемы терапии в полных дозах в нашей выборке было редкостью. Это поднимает много вопросов. Неясно, снижать ли дозы препаратов или сокращать время приема препаратов? Неясно, должны ли модификации доз касаться обоих препаратов, или только венетоклакса, или только гипометилирующего агента? Терапевтическая тактика при цитопениях после достижения ремиссии — предмет обсуждения. Авторы ключевого исследования, посвященного этому режиму, В.А. Jonas и D.A. Pollyea рекомендуют у пациентов в ремиссии при сохраняющейся цитопении к началу следующего цикла отложить лечение на 14 дней и использовать ростовые факторы при необходимости [21]. На последующих циклах рекомендуется не снижать дозу венетоклакса, а сокращать срок его приема. По нашему опыту, у части пациентов в ремиссии всей совокупности этих мер оказывается недостаточно. Судьба пациентов с морфологическим статусом «без лейкоза» и длительными цитопениями неизвестна и требует дальнейшего изучения. Неясно также, безопасна ли редукция доз препаратов с точки зрения долгосрочного прогноза.

Длительные цитопении на фоне постоянной терапии затрудняют оценку ремиссии и констатацию рецидива. Мы предполагаем, что решение этой проблемы, возможно, кроется в частом мониторинге минимальной остаточной болезни (в каждом цикле).

Несомненным преимуществом режима AzaVen является то, что, несмотря на нейтропению IV степени, у большинства пациентов тяжелых инфекционных осложнений не возникает. Тяжелые и фатальные инфекции в нашем исследовании развивались только у пациентов вне ремиссии на первых циклах. Госпитализация в основном была необходима на первых двух курсах, в особенности у пациентов, которым требовалась интенсивная трансфузионная поддержка. Начиная с 3-го цикла, при условии достижения ремиссии, пациент может лечиться амбулаторно, что особенно актуально в период пандемии, поскольку позволяет минимизировать риск внутрибольничных инфекций и заражения COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная терапия ОМЛ азациитидином и венетоклаксом у пожилых пациентов позволяет добиваться ремиссий более чем в 70 % случаев. Развитие нейтропении у большинства этих пациентов не сопровождается тяжелыми инфекционными осложнениями. Для больных, у которых достигнуты ремиссии, вполне приемлем амбулаторный формат проведения этого режима. Изучение связи между модификациями доз и сроками наступления рецидивов, а также катамнеза пациентов с ремиссией и длительными цитопениями позволит оптимизировать применение режима AzaVen.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Е.А. Никитин, М.А. Гранаткин, Е.С. Михайлов, В.А. Доронин, В.В. Птушкин.

**Сбор и обработка данных:** М.А. Гранаткин, Е.А. Никитин, Е.С. Михайлов, В.А. Доронин, М.М. Окунева, Н.В. Дегтярева, М.Е. Почтарь, С.А. Луговская, Ю.Н. Кобзев.

**Предоставление материалов исследования:** М.А. Гранаткин, Е.А. Никитин, Е.С. Михайлов, В.А. Доронин, С.В. Миненко, М.М. Окунева, Н.В. Дегтярева, М.Е. Почтарь, С.А. Луговская, Ю.Н. Кобзев.

**Анализ и интерпретация данных:** Е.А. Никитин, М.А. Гранаткин, Е.С. Михайлов, В.А. Доронин.

**Подготовка рукописи:** М.А. Гранаткин, Е.А. Никитин, Е.С. Михайлов, В.А. Доронин, В.В. Птушкин.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481–5. doi: 10.1182/blood-2005-09-3724.
2. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer*. 2016;122(24):3821–30. doi: 10.1002/cncr.30220.
3. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(22):4422–9. doi: 10.1182/blood-2010-03-276485.
4. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291–9. doi: 10.1182/blood-2015-08-621664.
5. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2023–36. doi: 10.1056/NEJMoa1605949.
6. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):556–61. doi: 10.1200/jco.2009.23.9178.
7. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53–61. doi: 10.1182/blood-2015-08-604520.
8. Guerra VA, DiNardo C, Konopleva M. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(2):145–53. doi: 10.1016/j.beha.2019.05.008.
9. Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Валиев Т.Т. Таргетные препараты в лечении острых миелоидных лейкозов у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(3):78–85. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-78-85. [Seregin GZ, Lifshits AV, Valiev TT. Targeted drugs in the treatment of acute myeloid leukemia in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(3):78–85. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-78-85. (In Russ)]
10. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617–29. doi: 10.1056/NEJMoa2012971.
11. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol*. 2021;96(2):208–17. doi: 10.1002/ajh.26039.
12. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):16–27. doi: 10.6004/jnccn.2021.0002.
13. Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell*. 2013;12(3):329–41. doi: 10.1016/j.stem.2012.12.013.
14. Pan R, Ruvolo VR, Wei J, et al. Inhibition of Mcl-1 with the pan-Bcl-2 family inhibitor (-)BI97D6 overcomes ABT-737 resistance in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(3):363–72. doi: 10.1182/blood-2014-10-604975.
15. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2014;4(3):362–75. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-13-0609.
16. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute

Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1106–17. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-16-0313.

17. Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(1):226–9. doi: 10.3109/10428194.2014.910657.

18. Tsao T, Shi Y, Kornblau S, et al. Concomitant inhibition of DNA methyltransferase and BCL-2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in acute myelogenous leukemia cells. *Ann Hematol.* 2012;91(12):1861–70. doi: 10.1007/s00277-012-1537-8.

19. Bose P, Gandhi V, Konopleva M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(9):1–17. doi: 10.1080/10428194.2017.1283032.

20. DiNardo CD, 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.

21. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33(12):2795–804. doi: 10.1038/s41375-019-0612-8.

