

М.А. Волкова
д.м.н., профессор
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Терапия хронических лейкозов в XXI веке

Поразительные успехи, достигнутые в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в XXI в., связаны с расшифровкой патогенеза заболевания и появлением терапии, направленной на устранение патогенетического дефекта.

Начало химиотерапии ХМЛ относится к середине прошлого века, когда в 1953 г. появилась статья знаменитого английского гематолога DAG Galton о применении при этом заболевании миелосана (Милеран, Бусульфан) (1). До этого события в лечении ХМЛ применялась рентгенотерапия – облучение селезенки. Она давала лишь временный и, как правило, неполный эффект, к тому же неизменно все более короткий при повторном облучении. Больные ХМЛ даже молодого и среднего возраста были в это время постоянными пациентами гематологических стационаров, все более декомпенсированными с каждой госпитализацией из-за анемии и дистрофии, вызванной невозможностью принимать необходимое количество пищи в связи со сдавлением желудка увеличенной селезенкой, страдающими от болей при повторных инфарктах селезенки. Продолжительность жизни при ХМЛ от момента установления диагноза в большинстве случаев не превышала 2,5-3,5 лет, к тому же в последние 1-1,5 года больные, как правило, были инвалидами, вынужденными большую часть времени проводить в постели. Не более чем у 15-20% пациентов, получавших

рентгенотерапию, продолжительность жизни составляла 5 лет (2, 3).

Применение миелосана мало изменило продолжительность жизни больных, до 5-летнего срока доживали не более 30-40% из них (4, 5), однако качество жизни больных изменилось кардинально: на протяжении всей хронической стадии болезни пациенты не испытывали каких-либо неприятных ощущений, сохраняли активность, работоспособность и вели образ жизни здорового человека, как правило, продолжая профессиональную деятельность.

Применение гидроксимочевины (Hydrea, Hydroxyurea) позволило впервые добиться достоверного увеличения продолжительности жизни в среднем примерно на год (6), но значительное увеличение было получено только после того, как в терапии ХМЛ стал применяться α -интерферон, чаще всего в сочетании с малыми дозами цитозин-арабинозида: если ранее 10-летний срок заболевания наблюдался лишь у 1-5% больных, при лечении α -интерфероном 10-летняя выживаемость составляла в зависимости от прогностических факторов у конкретного больного 27-53% (7). Впервые у значительного числа больных были получены не только клинико-гематологические, но и цитогенетические ремиссии (исчезновение клеток, имеющих цитогенетическую aberrацию – Ph-хромосому, патогномоничную для ХМЛ). Если лечение больных α -интерфероном начиналось в ранней хронической стадии, у большинства больных удавалось получить полную цито-

генетическую ремиссию и 50% из них сохраняли ее на протяжении 10 лет, а продолжительность жизни достигала 10 лет у 70% больных этой группы (8).

Результаты лечения сочетанием α -интерферона и малых доз цитозин-арабинозида были вполне сопоставимы с результатами аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток: лишь в некоторых исследованиях продолжительность жизни после трансплантации достигала 15 лет у 47-52% больных (9), а проведенный международным центром по трансплантации (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) анализ результатов трансплантации, сделанной в 1978-1997 гг. у 4513 больных, показал, что на протяжении 18 лет оставались в живых 50% получивших трансплантацию в ранней хронической стадии и лишь 20% тех, кому трансплантация была произведена в поздней хронической стадии или других стадиях болезни. Рецидивы возникли у 25-37% больных в зависимости от стадии, в которой была сделана трансплантация (10). Учитывая, что лишь у 20-25% больных ХМЛ имеется совместимый родственник донор, были проанализированы результаты аутологичной трансплантации у больных в полной цитогенетической ремиссии после лечения α -интерфероном и малыми дозами цитозин-арабинозида. Проведенные рандомизированные исследования не показали преимуществ аутологичной трансплантации по сравнению с продолжением лечения α -интерфероном в сочетании с малыми дозами цитозин-арабинозида (11).

Изучение цитогенетических и молекулярных изменений при ХМЛ привело к пониманию того, что механизмом, обуславливающим развитие заболевания, является транслокация 9;22 с образованием на 22 хромосоме химерного гена *BCR-ABL*. Химерный ген кодирует выработку *BCR-ABL*-тирозин-киназы, в которой в результате структурных изменений, вызванных произошедшей транслокацией, *ABL*-тирозинкиназа оказывается постоянно активированной. Следствием увеличения активности *ABL*-тирозинкиназы является ускорение процесса фосфорилирования тирозиновых остатков белков – основного механизма передачи сигнала пролиферации и предотвращения апоптоза в клетке.

В результате длительных поисков способов блокирования процесса фосфорилирования был разработан первый препарат патогенетического действия при ХМЛ – иматиниб мезилат – иматиниб (Гливек, Novartis Pharmaceuticals), представляющий собой маленькую молекулу, которая встраивается в тот ответственный за связывание аденозин-трифосфата (АТФ) участок *ABL*-тирозин-киназы, называемый «тирозиновым карманом», в который обычно встраивается АТФ в процессе фосфорилирования. Это блокирует процесс фосфорилирования и последовательно всю цепь событий, приводящих к пролиферации патологических клеток.

Уже первые результаты применения иматиниба показали, что с помощью этого препарата возможно получить результаты, никогда не достигавшиеся ранее при использовании других препаратов и схем терапии. Было проведено рандомизированное сравнительное исследование эффективности Гливека (иматиниба) и α -интерферона – исследование IRIS (international randomized interferon vs STI 571; STI 571 – signal transduction inhibitor, ингибитор передачи сигнала пролиферации – первоначальное название иматиниба), которое показало несомненные преимущества иматиниба. Исследование включало 1106 больных. При лечении иматинибом

ранее не леченных больных было получено 95% полных клинико-гематологических ремиссий, в то время как при лечении сочетанием интерферона и малых доз цитозин-арабинозида – только 55%, а полных цитогенетических ремиссий (исчезновение клеток-носительниц Ph-хромосомы) – соответственно 76% и 15%. В течение первого года при лечении интерфероном и цитозин-арабинозидом молекулярные ремиссии, т.е. сокращение количества клеток-носительниц Ph-хромосомы не менее чем в 1000 раз, получены у 2% больных, в то время как при лечении иматинибом – у 40% (12, 13). После 54 месяцев наблюдения у 93% больных, начавших лечение иматинибом в хронической фазе, не отмечено каких-либо признаков прогрессирования, выживаемость составила 90%. У 84% не было признаков гематологического или цитогенетического рецидива (14). Даже среди больных, начавших лечение в фазе акселерации, у 40% в течение 3 лет не наблюдалось признаков прогрессирования. Наихудшие результаты, как и следовало ожидать, были получены у больных, начавших лечение при уже развившемся бластном кризе: среди этих больных без признаков прогрессирования в течение 3 лет оставались только 7% (15, 16). Эти результаты, безусловно, нельзя признать хорошими, но при использовании всех ранее применявшихся препаратов и схем терапии после развития бластного криза продолжительность жизни больных очень редко превышала 6 месяцев.

Дальнейшие наблюдения показали, что в группе больных, у которых при лечении иматинибом большой молекулярный ответ (менее 0,1% Ph-позитивных клеток при исследовании методом количественной ПЦР) сохраняется в течение 18 месяцев, в 100% случаев на протяжении 72 месяцев наблюдения не отмечается перехода заболевания в стадию акселерации или бластного криза (17).

С появлением иматиниба появились надежды, что проблема лечения ХМЛ окажется решенной, однако вскоре выяснилось, что эти надежды на полное излечение

всех пациентов с ХМЛ не оправдались. Оказалось, что стволовые Ph-позитивные клетки в культуре (*in vitro*) мало чувствительны к иматинибу (18). Кроме того, как показало исследование IRIS, среди ранее не леченных больных в хронической фазе ХМЛ, впервые получивших лечение иматинибом по 400 мг в сутки, у 4% не удалось получить полную гематологическую ремиссию после 3 месяцев лечения, а большой цитогенетический ответ (обнаружение не более 35% Ph-позитивных клеток) у 23% пациентов не удалось получить даже после 18 месяцев непрерывного приема 400 мг Гливека в сутки (19). Эти показатели расцениваются как признаки резистентности к иматинибу, у больных этой группы значительно чаще, чем у больных с полным эффектом, отмечается прогрессирование в стадию акселерации и развитие бластного криза (20). У больных, впервые начавших лечение иматинибом в поздней хронической стадии ХМЛ, не всегда удается предотвратить прогрессирование заболевания (13% по сравнению с 4% в ранней хронической фазе), при этом первичная резистентность к иматинибу одинакова в ранней и поздней хронических фазах (5% и 4% соответственно).

У пациентов в продвинутых фазах ХМЛ резистентность значительно возрастает: через 2 года лечения 24% больных в фазе акселерации и 66% больных в бластном кризе имеют первичную резистентность, а прогрессирование наблюдается у 51% и 88% пациентов, соответственно (20). Результаты международных исследований, включивших в общей сложности 1551 больного ХМЛ, выявили первичную резистентность к иматинибу у 16% больных (21).

Попытки преодолеть резистентность путем увеличения дозы препарата не всегда дают результат, и, кроме того, увеличение дозы нередко ведет к появлению признаков токсичности, что делает увеличение дозы непереносимой многими больными.

Существуют различные причины резистентности к иматинибу, но наиболее часто развитие резистент-



ности связано с появлением мутаций в разных участках гена *BCR-ABL*, кодирующих различные структуры *BCR-ABL*-тирозин-киназы (каталитический домен, АТФ-связывающую Р-петлю, активирующую фосфорилирование А-петлю). В результате мутации происходит замена, как правило, одной из аминокислот в молекуле *BCR-ABL*-тирозин-киназы, что чаще всего ведет к изменению ее пространственной конфигурации таким образом, что становится невозможной связь лекарственного препарата с тирозиновым карманом и блокирование захвата АТФ *BCR-ABL*-тирозин-киназой. В настоящее время описано около 90 различных мутаций, в результате которых происходят замены аминокислот в разных участках *BCR-ABL*-тирозин-киназы (22, 23). Среди этих мутаций встречаются определяющие снижение чувствительности или полную резистентность к терапии любыми ингибиторами тирозин-киназ (24). Самой значимой из таких мутаций является Т315I – замена цитидина на тимин в 315-й позиции молекулы тирозин-киназы, в результате чего происходит замещение треонина на изолейцин. Для блокирования активности *BCR-ABL*-тирозин-киназы необходим доступ лекарственного вещества к центру так называемого тирозинового кармана, который находится в 315-й позиции молекулы тирозин-киназы. Замена треонина в этой позиции на большую по размерам и более гидрофобную молекулу изолейцина делает невозможным доступ лекарственных веществ к центру тирозинового кармана и блокирование процесса фосфорилирования (25).

В результате поисков путей прео-

доления резистентности к терапии иматинибом были созданы два препарата – нилотиниб (Novartis Pharmaceuticals) и дазатиниб (Bristol-Myers Squibb). Первый из них создан в результате изменения структуры иматиниба таким образом, что нилотиниб с большим структурным соответствием соединяется с АТФ-карманом *ABL*-тирозин-киназы. Это позволило с помощью нилотиниба при исследовании *in vitro* в 20-25 раз успешнее блокировать активность *ABL*-тирозин-киназы по сравнению с достигаемой с помощью иматиниба. Дазатиниб структурно отличается от иматиниба и нилотиниба. В отличие от этих препаратов он блокирует активность *ABL*-тирозин-киназы не только в ее неактивной конформации, на которую действуют иматиниб и нилотиниб, но и в активной конформации (26). Дазатиниб подавляет активность не только *ABL*-тирозин-киназы, *c-Kit* и *PDGFR* киназ, как иматиниб и нилотиниб, но также активность около 30 других различных киназ. Наиболее значимым является подавление активности киназ семейства *SRC*. Эти киназы участвуют в передаче сигналов пролиферации, дифференцировки и апоптоза, играя таким образом важнейшую роль в жизнедеятельности клетки.

Сравнительная оценка степени подавления биохимической активности *BCR-ABL*-тирозин-киназы и роста Ph-позитивных клеток в культуре с помощью иматиниба, нилотиниба и дазатиниба показала, что в культуре (*in vitro*) дазатиниб в 325 раз активнее иматиниба и в 16 раз активнее нилотиниба (27).

Нилотиниб и дазатиниб подавляют активность клеток – носительниц мутантных форм *BCR-ABL*-тирозин-

киназы. Нилотиниб и дазатиниб подавляют рост клеток, содержащих большинство известных мутации, кроме одной – Т315I. Клетки с такой мутацией не чувствительны ни к одному из имеющихся в настоящее время ингибиторов тирозин-киназ, у большинства больных в течение года после появления этой мутации наблюдается переход в стадию акселерации или развитие бластного криза (28). В настоящее время ведутся интенсивные разработки, обещающие в недалеком будущем создание новых препаратов, позволяющих преодолевать нечувствительность клеток и с этой мутацией.

Подведенные в этом году 7-летние итоги применения иматиниба показали, что у больных, с самого начала леченных этим препаратом, общая 7-летняя выживаемость составила 86%, при этом не у всех умерших причиной смерти был ХМЛ. У 93% больных, переживших 7-летний период, не наблюдалось прогрессирования в фазу акселерации или бластный криз (29). При развитии резистентности к иматинибу применение ингибиторов тирозин-киназ второго поколения – нилотиниба и дазатиниба – позволяет снова получить полные гематологические ремиссии у 77-91% больных, а полные цитогенетические – у 41-53% больных (30-32). Данные различных исследований, включивших суммарно 1150 больных, показали, что при появлении мутаций, ставших причиной резистентности к иматинибу, применение дазатиниба позволяет получить полную цитогенетическую ремиссию у 44% больных и большой молекулярный ответ у 33%. В течение 2-летнего периода наблюдения со времени применения дазатиниба оставались в живых 90% больных, у которых причиной резистентности к иматинибу были мутации *BCR-ABL*-тирозин-киназы (33). В международном исследовании нилотиниба было показано, что большого цитогенетического ответа достигают 51% пациентов с исходными мутациями *BCR-ABL* (52). Таким образом, при появлении признаков снижения чувствительности к иматинибу в большинстве случаев удается продолжать пол-

В результате поисков путей преодоления резистентности к терапии иматинибом были созданы два препарата – нилотиниб (Novartis Pharmaceuticals) и дазатиниб. Первый из них создан в результате изменения структуры иматиниба таким образом, что нилотиниб с большим структурным соответствием соединяется с АТФ-карманом АBL-тирозин-киназы. Это позволило с помощью нилотиниба при исследовании *in vitro* в 20-25 раз успешнее блокировать активность АBL-тирозин-киназы по сравнению с достигаемой с помощью иматиниба.

ностью контролировать болезнь с помощью нилотиниба или дазати-ниба.

Современная терапия дает возможность подавляющему числу больных ХМЛ прожить не менее чем 10-летний период, сохраняя хорошее самочувствие и ведя образ жизни здорового человека. Полученные обнадеживающие результаты закономерно вызвали вопрос о возможности прекращения лечения иматинибом у больных с полной и длительной цитогенетической ремиссией. В 2007 году начато исследование STIM (Stop Imatinib). В исследование включались больные, получавшие иматиниб не менее 3 лет и имевшие стойкую полную молекулярную ремиссию, которая определялась как не менее чем на 5 log (в 100000 раз) уменьшение количества Ph-позитивных клеток (невывявление этих клеток при использовании метода ПЦР в реальном времени) на протяжении не менее 2 лет. В исследование были включены 50 больных. После отмены иматиниба у 19 из 34 пациентов, не получавших иматиниб в течение 6 месяцев, развился рецидив (34). Эти факты показывают, что даже при полной цитогенетической ремиссии в организме сохраняются стволовые лейкемические клетки, которые при прекращении ингибирующего действия лечебных препаратов становятся источником рецидива заболевания. Сохранение клеток с BCR-ABL транслокацией подтверждено и при исследовании пула стволовых (CD34+CD38-) клеток у больных ХМЛ, достигших полной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии (35). Разработка препаратов, способных уничтожать эти клетки и тем самым излечивать заболевание, является основным направлением исследований при ХМЛ в настоящее время.

Успехи, достигнутые в терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в течение последних 15-20 лет, также очень значительны, хотя и не производят столь сильного впечатления, как успехи в терапии ХМЛ. Это связано с особенностями самого заболевания. Если ХМЛ в миелосановую эру, несмотря на достигаемый полный контроль симптомов

болезни, оставался абсолютно фатальным заболеванием, при ХЛЛ картина иная. Примерно 15-20% больных имеют так называемую «застывшую», непрогрессирующую форму заболевания, при которой клиническая картина не меняется на протяжении долгих (нередко 20-30) лет наблюдения и которые нередко до конца жизни не нуждаются в цитостатической терапии. Кроме того, несмотря на то, что ХЛЛ в последние годы несколько «помолодел», все же основная масса больных – это люди 60-70 лет и старше, у которых нередко имеются сердечно-сосудистые, легочные, почечные заболевания, которые «конкурируют» с ХЛЛ в причинах смертности. Это создает впечатление, высказываемое иногда во врачебной среде, что, несмотря на появление в последние десятилетия новых лекарственных средств, прогресса в лечении ХЛЛ нет. На самом деле это не так.

В начале XX в. так же, как при ХМЛ, основным методом лечения ХЛЛ была рентгенотерапия, которая давала хороший местный эффект, но не меняла темпов развития болезни в целом. Продолжительность жизни при ХЛЛ в это время составляла 40-42 месяца (36). В середине XX в. появились стероидные гормоны и первый из алкилирующих препаратов – хлорамбуцил (Лейкеран), которые позволили у значительной части больных в течение нескольких, а иногда многих лет сдерживать развитие болезни. Однако полные ремиссии, даже временные, обычно не достигались. Применение схем комбинированной терапии, включающей стероидные гормоны, антрациклины и алкилирующие препараты, не улучшило положения. Известный американский гематолог М. Keating, проанализировав результаты лечения ХЛЛ на протяжении трех десятилетий, опубликовал работу, в которой показал, что за период 1960-90 гг. выживаемость больных практически не менялась (37). По данным разных авторов, медиана выживаемости при ХЛЛ в это время составляла 3-5 лет, лишь в отдельных публикациях сообщалось о 6-летней медиане выживаемости. Обращает внимание

тот факт, что ряд авторов отдельно вычисляли медиану выживаемости для умерших и живых пациентов, и между этими показателями были существенные различия, отражающие упомянутую гетерогенность ХЛЛ.

Положение изменилось в результате появления и внедрения в клиническую практику сначала пуриновых аналогов (флударабин, кладрибин), а затем моноклональных антител (ритуксимаб, алемтузумаб).

Действие пуриновых аналогов основано на их структурном сходстве с аденозином – нуклеозидом, необходимым для построения ДНК и РНК. Захватываясь клеткой вместо аденозина и подвергнувшись в клетке ряду последовательных превращений, флударабин и кладрибин ингибируют несколько важнейших клеточных ферментов, необходимых для синтеза ДНК и РНК и восстановления ДНК при ее повреждениях. В результате резко увеличивается апоптоз клеток.

Первые клинические испытания флударабина, проведенные у ранее леченных больных ХЛЛ, сразу показали его высокую эффективность: ремиссии получены у 45-55% больных, рефрактерных ко всей предыдущей терапии. К 2000 году были опубликованы сведения о более чем 1500 больных, получивших лечение флударабином в связи с неэффективностью ранее проведенной терапии. У 55-65% больных достигнуто улучшение, при этом у 25-33% больных получены полные ремиссии продолжительностью от 6 до 25 месяцев. При лечении первичных больных с прогрессирующим ХЛЛ в зависимости от стадии заболевания общий эффект достигнут у 67-85% больных, у 50-73% получены полные или почти полные ремиссии (38-40). Поскольку ранее ни один из применявшихся препаратов не давал подобного эффекта, возникли надежды на возможность излечения ХЛЛ при использовании флударабина. Однако вскоре стало очевидным, что продолжительность даже полных ремиссий редко превышает 1-1,5 года, а затем наступает рецидив заболевания.

Дальнейшее улучшение результатов было получено при сочетании



флударабина с циклофосфаном. Рандомизированное исследование, включившее 375 ранее не леченных больных, показало, что при терапии флударабином эффект достигается в 83%, в то время как при сочетании флударабина и циклофосфана – в 94%, а продолжительность эффекта в группе, получавшей только флударабин, составила 20 месяцев, в то время как у больных, получавших комбинированную терапию, – 48 месяцев (41).

В это же время были опубликованы результаты большого международного рандомизированного исследования CLL4, включившего 777 ранее не леченных больных, в котором сравнивалась эффективность лейкерана, флударабина и сочетания флударабина и циклофосфана. Это исследование убедительно показало как возможности современной терапии вообще, так и преимущества комбинированной терапии: при лечении лейкераном общий эффект (полные и частичные ремиссии) получен у 72% больных, полные ремиссии у 7%, 5-летняя выживаемость без прогрессирования – у 9% больных. При применении флударабина общий эффект достигнут у 80% больных, полные ремиссии у 15%, а 5-летняя беспрогрессивная выживаемость у 14% больных. При сочетанном применении флударабина и циклофосфана общий эффект получен у 94%, а полные ремиссии у 39% больных. Пять лет без прогрессирования прожили 33% больных (42). Исследование качества жизни больных трех групп показало, что лучше всего оно было у больных, получавших лечение флударабином и циклофосфаном.

Явные преимущества комбинации флударабина и циклофосфана быстро сделали ее терапией выбора, несмотря на то, что не было разницы в выживаемости больных, получавших лейкеран, флударабин и сочетание флударабина и циклофосфана.

Следующий этап в развитии терапии ХЛЛ связан с появлением моноклональных антител. В настоящее время в терапии ХЛЛ используются антитела к антигену CD20 – ритуксимаб (Мабтера) и антитела к анти-


гену CD52 – алемтузумаб (Кэмпас).

Антиген CD20 – это трансмембранный фосфопротеин, располагающийся на мембране лимфоцита и участвующий в транспорте кальция к ядру клетки. Антиген CD20 экспрессируется на лимфоцитах крови, костного мозга, лимфоузлов и белой пульпы селезенки. Он не экспрессируется стволовыми клетками и перестает экспрессироваться нормальными лимфоцитами ко времени их превращения в плазматические клетки, поэтому применение антител к антигену CD20 безопасно для этих клеток. Антитела анти-CD20 – это мышинные химерные антитела IgGk, имеющие константный человеческий и вариабельный мышинный регионы. Соединение антител с антигеном CD20 индуцирует в клетке сигналы апоптоза, завершающего как комплементзависимую, так и осуществляемую без участия комплемента, цитотоксичность.

Применение Мабтеры в монорежиме при ХЛЛ оказалось эффективным только в очень больших дозах, что связано с малой плотностью антигена CD20 на патологических лимфоцитах при ХЛЛ. Однако комбинация Мабтеры с флударабином и особенно с флударабином и циклофосфаном оказалась высокоэффективной. В одном из первых исследований сочетания Мабтеры и флударабина было продемонстрировано отчетливое преимущество комбинации Мабтеры с флударабином. В рандомизированном исследовании J.C. Yurd и соавт., в котором проанализированы результаты лечения 174 ранее не леченных больных, при использовании флударабина получено 20% полных ремиссий, при сочетании флударабина и Мабтеры – 38% ($p = 0,002$), двухлетняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 45% и 67% ($p < 0,0001$), общая выживаемость – 60 месяцев при лечении флударабином и не достигнута за 5 лет наблюдения при сочетании флударабина и Мабтеры ($p = 0,003$) (43). Эти первые результаты были подтверждены многими работами.

Еще более эффективным оказалось сочетание Мабтеры, флударабина и циклофосфана. В исследова-

нии M. Keating и соавт. при лечении таким сочетанием 224 ранее не леченных больных получено 95% ремиссий, в том числе 69% полных. У 78% больных с полной ремиссией в костном мозге было менее 1% клеток с иммунофенотипом В-ХЛЛ. При последующем 3-летнем наблюдении лишь у 4% этих больных возникли рецидивы (44). При сравнении результатов терапии флударабином, флударабином и циклофосфаном и сочетанием флударабина, циклофосфана и Мабтеры были убедительно продемонстрированы преимущества терапии тремя препаратами. В рандомизированном исследовании из MD Anderson Cancer Center, включившем 552 ранее не леченных больных, при лечении флударабином общий эффект достигнут у 86% больных, полные ремиссии – у 35%, медиана продолжительности ремиссии составила 2,5 года, медиана общей выживаемости – 6,5 года. При сочетании флударабина и циклофосфана общий эффект получен у 88% больных, полные ремиссии – у 36%, медиана продолжительности ремиссии – 3,5 года, медиана общей выживаемости – 8 лет. При сочетании трех препаратов общий эффект достигнут у 95% больных, полные ремиссии – у 71%, медиана продолжительности ремиссий – 4,5 года. Медиана общей выживаемости не достигнута, поскольку 85% больных живы более 5 лет, составивших время наблюдения (45).

В наших наблюдениях получены аналогичные результаты. При лечении ранее не леченных больных при применении комбинации трех препаратов (схема РФЦ) эффект достигается у всех больных, при сравнении комбинации флударабина и циклофосфана и комбинации трех препаратов у ранее леченных больных также видны преимущества трехкомпонентной схемы: общий эффект получен у 80%, полные ремиссии достигнуты у 48% больных, получивших флударабин и циклофосфан, и соответственно у 91% и 67% леченных трехкомпонентной схемой. Медиана безрецидивного течения составила 38 месяцев при лечении двумя препаратами и 46 месяцев – тремя. 

Примените

СИЛУ ФОКУСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

во второй линии терапии хронического миелоидного лейкоза

ТАСИГНА:

НОВЫЙ МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР VCR-ABL ТИРОЗИНКИНАЗЫ ДЛЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ Ph+ХМЛ


ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 76,2% — частота достижения полного гематологического ответа (ПГО)
- 56,3% — частота достижения большого цитогенетического ответа (БЦО)
- 1,0 месяц — медиана времени достижения ПГО
- 2,8 месяца — медиана времени достижения БЦО

ХОРОШИЙ ПРОФИЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

- Медиана длительности перерывов терапии Тасигной — 18 дней при медиане длительности терапии — 261 день³
- Медиана суточной дозы — 792,1 мг (при рекомендованной 800 мг/сутки)

РЕКОМЕНДУЙТЕ ТАСИГНУ ПАЦИЕНТАМ С ХМЛ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ И ФАЗЕ АКСЕЛЕРАЦИИ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ

 **Тасигна**
(нилотиниб)
Сфокусированная сила

Торговое название: ТАСИГНА. **МНН:** nilотиниб. **Лекарственная форма:** nilотиниба гидрохлорид моногидрат. **Фармакологические свойства:** Нилотиниб эффективно ингибирует тирозинкиназную активность Vcr-abl онкопротеина клеточных линий у первично положительных по филадельфийской хромосоме (Ph-положительных) лейкозных клеток. **Показания:** Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют). **Дозы и способ применения:** рекомендуемая доза 400 мг 2 раза в сутки. Тасигну следует принимать примерно каждые 12 ч, через 2 часа после еды. После применения Тасигны принимать пищу можно не ранее, чем через 1 час. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются сыпь, зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запоры, диарея, тромбоцитопения, нейтропения, анемия, повышение активности липазы. **Форма выпуска:** Капсулы 200 мг по 112 шт. в картонной коробке. **Условия хранения:** хранить при комнатной температуре 15–30°C. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

ТАСИГНА – зарегистрированная торговая марка, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.
Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Эти результаты подтверждены и рандомизированными международными исследованиями, итоги которых опубликованы недавно. Так, в большом немецком исследовании CLL8, включившем 817 нелеченых больных и больных с первым рецидивом после лечения алкилирующими препаратами, общий эффект составил 88% при лечении циклофосфаном и флударабином и 95% при добавлении Мабтеры к указанным препаратам, полные ремиссии были достигнуты у 27% первой и 52% больных второй группы, отсутствие прогрессирования в течение 2-летнего периода наблюдения – у 62% больных, получавших два препарата, и у 76%, получавших три (46).

В этом же исследовании CLL8 было показано, что отсутствие признаков минимальной резидуальной болезни (менее 10^4 клеток с иммунофенотипом ХЛЛ) также чаще определяется после терапии по схеме РФЦ, чем при использовании только сочетания флударабина и циклофосфана. При отсутствии минимальной резидуальной болезни ни у кого из больных за время наблюдения не было рецидива, в то время как у больных с наличием минимальной резидуальной болезни наблюдалась четкая корреляция количества резидуальных клеток (10^2 или 10^3) и продолжительности безрецидивного периода (15 месяцев и 34 месяца соответственно) (47).

В настоящее время сочетание флударабина, циклофосфана и Мабтеры считается схемой выбора для лечения как ранее не леченных больных ХЛЛ, так и больных, у которых развился рецидив после лечения, в том числе и после лечения сочетанием флударабина, циклофосфана и Мабтеры.


Имеются сообщения о применении комбинации флударабина, циклофосфана, Мабтеры и митоксантрона. Испанская группа по изучению ХЛЛ сообщила результаты лечения такой комбинацией 72 ранее не леченных больных. Эффект достигнут у 93% из них, при этом у 82% получены полные ремиссии. У 45% больных с полной ремиссией не обнаружено минимальной резидуальной болезни (48).

Второй вид моноклональных антител, применяемых в терапии ХЛЛ в настоящее время, – это антитела к антигену CD52 – алемтузумаб, или Кэмпас. Антиген CD52 – это гликопротеин, функция которого до сих пор не выяснена. Он экспрессируется на мембране большинства как нормальных, так и опухолевых зрелых Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов, но не обнаружен на мембране стволовых клеток, эритроцитов и тромбоцитов. В то время как плотность антигена CD20 на лимфоцитах при ХЛЛ составляет примерно 8000 молекул на 1 клетку, плотность CD52-антигена достигает 500000 молекул на клетку. Молекулы этого антигена покрывают 5% всей поверхности лимфоцита. Кэмпас – это гуманизированные антитела, в которых только маленький, непосредственно связывающийся с антигеном участок является крысиным, вся остальная часть молекулы антитела – это человеческий IgG1k.

Первые клинические наблюдения использования Кэмпаса при различных лимфопролиферативных заболеваниях показали быстрое и значительное уменьшение количества лимфоцитов в крови, костном мозге и селезенке, в то время как лимфоузлы и экстранодальные опухолевые образования сохраняли почти прежние размеры. Эти данные, подтвержденные клиническими испытаниями, показали, что наиболее подходящим объектом для использования Кэмпаса может быть ХЛЛ.

Испытания Кэмпаса у много леченных и рефрактерных к предыдущей терапии больных ХЛЛ в многоцентровом международном исследовании показали скромные результаты: общий эффект получен у 33% больных, полные ремиссии – у 2%, средняя продолжительность эффекта – 9 месяцев (49). Однако вскоре выяснилось одно обстоятельство, которое показало, что есть больные, для которых лечение Кэмпасом должно стать препаратом безусловного выбора. Изучение патогенеза и прогностических факторов при ХЛЛ к этому времени убедительно доказало роль цитогенетических изменений в клиническом течении и исходах болезни. В ставшей класси-

ческой работе Н. Dohner, S. Stilgenbauer и соавт., проанализировавшие кариотип у 325 больных, установили как частоту встречающихся аберраций, так и их прогностическую значимость. Было показано, что при изолированной делеции 13q медиана продолжительности жизни больных не отличается от продолжительности жизни больных без хромосомных аберраций и составляет 133 месяца, при наличии трисомии 12 медиана выживаемости составляет 114 месяцев, еще короче она у больных с делецией 11q – 79 месяцев и самая короткая у больных с делецией 17p – всего 32 месяца (50). Как и следовало ожидать, анализ показал, что среди больных с делецией 13q большинство было с не прогрессирующей формой ХЛЛ и не нуждались в лечении, в то время как больные с делецией 17p ранее получали лечение, оказавшееся либо неэффективным, либо давшем лишь кратковременный эффект. Именно эти исследователи впервые применили Кэмпас для лечения больного с делецией 17p и резистентностью к химиотерапии и получили полную ремиссию (51). Вслед за первым сообщением появились и другие, показавшие, что для больных с указанной цитогенетической аберрацией препаратом выбора, который позволяет получить ремиссии у большинства из них, является Кэмпас. Сейчас этот препарат все шире используется как в монорежиме, так и в комбинации с флударабином для лечения минимальной резидуальной болезни.

Таким образом, прогресс в результатах терапии ХЛЛ очевиден. Если до начала 90-х годов XX в. в распоряжении врача были только стероидные гормоны и алкилирующие препараты, позволяющие на некоторое время сдерживать прогрессирование заболевания, а медиана продолжительности жизни составляла у больных с активной формой болезни не более 5 лет, то в настоящее время в распоряжении врача имеются средства, позволяющие получать ремиссии, по длительности превышающие прежние показатели общей выживаемости, и ведутся поиски возможности излечения ХЛЛ. 

Литература

- Galton DAG. Myleran in chronic myeloid leukemia. Results of treatment // *Lancet*, 1953, 264, 208-213.
- Leavell B.S. Chronic leukemia. A study of incidence and factors influencing the duration of life // *Am J Med Sci* 1938, 196, 329-340.
- Shimkin M.B., Mettier S.R., Bierman H.R. Myelocytic leukemia: an analysis of incidence, distribution and fatality 1910-29048. *Ann Int Med* 1951, 35, 194-212.
- Haut A., Abbot W.S., Wintrobe M.M., Cartwright G.E. Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of long-term intermittent therapy. *Blood* 1961, 17, 1-19.
- Волкова М.А. Клинико-патогенетические основы современной терапии хронических лейкозов. Дисс. ... докт. М., 1975.
- Goldman J. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40: 1-103.
- Baccarani M., Russo D., Rosti G. et al. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2003; 40: 22-33.
- Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood*. 2001; 98: 3074-81.
- Robin M., Guardiola P., Devergie A. et al. A 10-year median follow-up study after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase from HLA-identical sibling donors. *Leukemia*. 2005; 19: 1613-1620.
- Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long term data and current results: an analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // *Haematologica*. 2006; 91: 513-521.
- Richards S.M., Apperley J., Carella A. et al. Autografting in chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of six randomized trials // *Haematologica*. 2005; 90: 152-153. Abstract no. 0385.
- O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // *N Engl J Med*. 2003; 348: 994-1004.
- Simonsson B., On behalf of the IRIS study group. Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib (IM): update from the IRIS study (abstract). *Blood*. 2005; 106: 52a. Abstract no. 166.
- Hochhaus A., Druker B., Larson R. et al. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and deeling annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib *Blood* 2007, 110, 15a, abstract no 25.
- Silver R.T., Talpaz M., Sawyers C.L. et al. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase, accelerated phase, or blast crisis chronic myeloid leukemia treated with Imatinib in three large phase II trials (abstract). *Blood*. 2004; 104: 11a. Abstract no. 23.
- Kantarjian H., Cortes J., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood*. 2002; 99: 3547-3553.
- Highes T.P., Hochhaus A., Branford S. et al. Reduction of BCR-ABL transcript levels at 6, 12, and 18 months correlates with long-term outcomes on imatinib at 72 months. *Blood* 2008, 112, 129, abstr 334.
- Gruham S.M., Jorgensen H.G., Allan E. et al. Primitive, quiescent, Philadelphia -positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI 571 in vitro *Blood* 2002, 99, 319-325.
- O'Brien S., Guilhot F., Larson R. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // *N Engl J Med*. 2003; 348: 994-1004.
- Hochhaus A., La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance *Leukemia*. 2004, 18, 1321-1331.
- Morra E., Michallet M., Steegmann J. et al. Real Life Rates of Disease Monitoring in Clinical Practice in Europe. *Blood* 2007, 118, Part 1, 582a, abstr 1959.
- Melo J.V., Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Lett* 2007, 249, 121-132.
- Soverini S., Colarossi S., Gnani A. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working parti on chronic myeloid leukemia *Clinical cancer Research* 2006, 12, 7374-7379.
- Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate *Leukemia* 2006, 20, 1767-1773.
- Soverini S., Gnani A., Colarossi S. et al. Philadelphia-positive leukemia patients already harboring ABL kinase domain mutations have a higher likelihood of developing further mutations under the selective pressure of novel tyrosine kinase inhibitors *Haematologica* 2008, s 1, 40, 0101.
- John S. Tokarski, John A. Newitt, Chieh Ying J. et al. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants. *Cancer Research* 2006, 66, 5790-5797.
- O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005, 5, 4500-5.
- Nicolini F.E., Martinelli G., Dong-Wook Kim et al. Epidemiological study of survival of Chronic myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia Patients with T3151 mutations. *Blood* 2008, 112, 76, abstr 188.
- O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up *Blood* 2008, 112, 76, abstr 186.
- Stone R.M., Kantarjian H.M., Baccarani M. et al. Efficacy of dasatinib in patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia with resistance or intolerance to imatinib *Blood* 2007, 110, abstr 734.
- Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib *Blood* 2007, 109, 5143-5150.
- Kantarjian H.M., Hochhaus A., Cortes J. et al. Nilotinib is highly active and save in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients with imatinib-resistance or intolerance. *Blood* 2007, 110, abstr 735.
- Moller M.C., Cortes J., Dong-Wook Kim et al. Dasatinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia and pre-existing BCR-ABL mutations *Blood* 2008, 112, 171, abstr 449.
- Mahon F-X., Huguet F., Guilhot F. et al. Is it possible to stop imatinib in patients with chronic myelogenous leukemia? (STIM Study). *Blood* 2008, 112.
- Su Chu, Lin A., McDonald T. et al. Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission on imatinib treatment for 5 years. *Blood* 2008, 112, 79, abstr 194.
- Minot G.R., Isaacs R. Lymphatic Leukemia: age incidence, duration and benefit derived from irradiation. *Boston Medical Science Journal*, 1924, 82, 1489-1494.
- Keating M.J. Chronic Lymphocytic Leukemia. New York, Marcel Dekker Inc, 1993, p297-309.
- Keating M.J., O'Brien S., Kantarjian H. et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphatic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993, 81, 2878-2884.
- O'Brien S., Kantarjian H., Beran M. et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphatic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment *Blood* 1993, 82, 1695-1700.
- Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia // *New Engl J Med* 2000, 343, 1750-1757.
- Eichorst B.F., Bush R., Hopfinger G. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of patients with Chronic Lymphocytic Leukemia *BLOOD* 2006, 107, 885-891.
- Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370, 230-239.
- Byrd J.C., Rai K.R., Peterson B.L. et al. The addition of rituximab to fludarabine significantly improves progression-free and overall survival in previously untreated chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2003, 102, 277a.
- Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. Early results of chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia // *J Clin Oncol*. 2005, 23, 4079-4088.
- Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. Extended follow-up of a chemo-immunotherapy regimen FCR as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005, 106, 2118.
- Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A-M. et al. Immunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival of previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008, 112, 125, abstr 325.
- Boetcher S., Fischer K., Stilgenbauer S. et al. Quantitative MRD assessment predict progression free survival in CLL patients treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without of Rituximab - a prospective analysis in 471 patients from CLL8 trial *Blood* 2008, 112, 125, abstr 326.
- Bosch F., Abrisqueta P., Villamor N. et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrine is a highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008, 112, 730, 2097.
- Keating M.J., Flinn I., Jaun V. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002, 99, 3554-3561.
- Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia // *New England J of Med* 2000, 343, 1910-1916.
- Stilgenbauer S., Dohner H. Campath-1H induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy // *New England J of Med*, 2002, 347, 452-453.
- Hochhaus A. et al. Nilotinib efficacy according to baseline bcr-abl mutations in patients with imatinib resistant chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood*. 2008; 112 (11): Abstr. 3216.