



Профессор А.Г. ТУРКИНА: «Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения изменили цели лечения хроническим миелолейкозом»

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) относится к довольно редким патологиям, ежегодная заболеваемость составляет 1–1,5 больных на 100 тыс. населения. ХМЛ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических предшественников. Уникальная особенность ХМЛ – наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокации $t(9;22)$, так называемой филадельфийской хромосомы (Ph' -хромосомы) и, соответственно, химерного гена $BCR-ABL$, продукт которого – белок $p210$ – представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, нарушающую клеточные процессы – клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Выявление Ph' -хромосомы либо гена $BCR-ABL$ является обязательным для установления диагноза ХМЛ. Какие цели ставит перед собой врач-гематолог на современном этапе лечения ХМЛ? Что нового появилось в последнее время в лекарственной терапии ХМЛ? Следует ли в ближайшие годы ожидать инновационных препаратов для лечения ХМЛ? Эти и другие актуальные вопросы терапии хронических миелолейкозов мы обсудили с ведущим научным сотрудником отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритропа ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, д.м.н., профессором Анной Григорьевной ТУРКИНОЙ.





Актуальное интервью

– Еще совсем недавно продолжительность жизни больных ХМЛ составляла 3–5 лет, а сегодня общая выживаемость пациентов увеличилась. С чем это связано?

– За последние 10 лет благодаря достижениям молекулярно направленной терапии в лечении хронического миелолейкоза произошел настоящий прорыв. Сегодня для терапии ХМЛ мы используем таргетные (целенаправленно воздействующие) препараты, блокирующие онкобелок BCR-ABL. Они воздействуют непосредственно на «мишень» – лейкозные клетки, при этом нормальные клетки сохраняются и, таким образом, практически восстанавливается нормальный гемопоз. Первый таргетный препарат, который стал применяться в клинической практике в России, – иматиниб (Гливек). Двенадцатилетний опыт его использования продемонстрировал высокую эффективность препарата у больных с ХМЛ. Именно переход на терапию Гливеком позволил увеличить общую выживаемость до 8 лет у 85% пациентов, а выживаемость без прогрессирования болезни к 8 годам терапии составляет 92%. Улучшить эти показатели стало возможным с появлением ингибиторов тирозинкиназы второго поколения – нилотиниба и дазатиниба. Нилотиниб – это фактически аналог иматиниба, отличающийся более целенаправленным действием, однако этих различий достаточно, чтобы препарат демонстрировал более высокую эффективность. Он синтезирован с учетом знаний о молекулярной и пространственной структуре патологического белка p210, поэтому более четко встраивается в его структуру и, соответственно, позволяет более быстро снижать лейкозную массу. Так, в первые два года лечения вероятность достижения глубокого ответа при терапии иматинибом составляет 27%, а нилотинибом – 55%, а к концу третьего года терапии вероятность достижения глубокого ответа на фоне приема иматиниба составляет 53%, а нилотиниба – 71%. Важность быстрого подавления лейкозного клона на самых ранних этапах терапии обусловлена тем, что наибольший риск прогрессии ХМЛ существует в течение первых трех лет заболевания. Дазатиниб – тоже высокоэффективный препарат, так же как и нилотиниб, он обладает способностью подавлять большинство мутантных клонов, которые возникают при терапии иматинибом, что обеспечивает эффективность этих препаратов при резистентности к иматинибу. При назначении дазатиниба в качестве препарата первой линии терапии он превосходит иматиниб по скорости достижения цитогенетического ответа, однако достоверного снижения прогрессии ХМЛ не выявлено. Определенные трудности длительного применения дазатиниба могут быть обусловлены его политаргетным действием, то есть воздействием на многие мишени. Возможность системного использования ингибиторов тирозинкиназ второго поколения (нилотиниб и дазатиниб) в качестве терапии первой линии крайне важна, поскольку в этом случае у боль-

шего числа пациентов достигается большой и полный молекулярный ответ, то есть наблюдается более выраженное подавление Ph-позитивного клона. У таких пациентов возможно будет обсуждать вопрос о безопасном прерывании приема препаратов (32% против 15%). Говорить о полной эрадикации лейкозного клона у больных ХМЛ на сегодняшний день невозможно, поскольку таргетные препараты не действуют на «покоящиеся» Ph-позитивные стволовые клетки.

На сегодняшний день основная цель врача – добиться максимально глубокого ответа в течение полутора-двух лет, поддержать этот ответ еще в течение года и далее рассматривать вопрос о безопасном прерывании терапии.

– Возможно ли полное излечение от ХМЛ?

– На данном этапе развития таргетной терапии еще рано говорить о полном излечении. Сегодня мы стремимся к тому, чтобы наладить мониторинг за остаточной массой лейкозных клеток и выявить пациентов, у которых можно безопасно прервать лечение. Во-первых, больные устают от многолетней терапии. Особенно этот вопрос актуален для больных, у которых отмечается токсичность даже 1–2-й степени: отеки под глазами, боли в мышцах, тошнота. Во-вторых, вопрос о прерывании лечения задают молодые женщины, которые планируют родить ребенка. Из порядка 6000 больных ХМЛ, которых мы лечим сегодня, около 2000 – это молодые пациенты в возрасте до 40 лет (соотношение полов примерно равное). Раньше они не имели возможности родить ребенка по причине потенциальной тератогенности терапии иматинибом, которую нельзя было прервать на период беременности. Сегодня с помощью препаратов второго поколения мы можем добиться у пациентки глубокого стабильного ответа, а затем достаточно безопасно прервать лечение на время беременности. Данные клинических исследований показали, что это возможно у тех пациентов, у которых получен так называемый полный молекулярный ответ. Такой ответ считается подтвержденным, когда патологические клетки не обнаруживаются при помощи самых чувствительных методов диагностики (уровень BCR-ABL-транскрипта менее 0,01% IS или отрицательное значение) в течение не менее двух лет. Результаты исследования, проведенного во Франции в 2007–2009 гг., показали, что из 100 больных, прервавших лечение, у 60% произошел рецидив. Тем не менее у 40% достигнутый полный ответ сохранялся в среднем 2,5 года (от 9 месяцев до 5 лет), что внушает определенный оптимизм. Таким образом, на



Здравоохранение сегодня

В случае применения нилотиниба в качестве первой линии терапии вероятность возникновения мутаций и резистентности крайне мала.

сегодняшний день основная цель врача – добиться максимально глубокого ответа в течение полутора-двух лет, поддержать этот ответ еще в течение года и далее рассматривать вопрос о безопасном прерывании терапии. Подчеркну: врач должен обсуждать с пациентом вопросы, связанные с тактикой лечения, поскольку приверженность пациента терапии – одно из важнейших слагаемых ее эффективности.

– Лекарственная терапия онкологических заболеваний часто сопряжена с побочными эффектами. Насколько в этом смысле затруднено лечение ХМЛ?

– При длительной терапии иматинибом возможно развитие таких нежелательных явлений, как отечность лица, мышечные судороги, повышенная масса тела. Побочные эффекты не только снижают качество жизни больного ХМЛ, но и могут стать причиной пропуска приема препарата, что, в свою очередь, может привести к рецидиву заболевания. При лечении нилотинибом наиболее частыми побочными эффектами являются сыпь, кожный зуд, головные боли и так называемая лабораторная токсичность (повышение уровня билирубина, липазы без клинических проявлений). Собственный трехлетний опыт назначения нилотиниба показал, что нежелательные явления на фоне его приема развиваются в течение первого года терапии, в дальнейшем их выраженность уменьшается, что позволяет добиться у пациентов высокой комплаентности. При назначении дазатиниба наиболее значимым осложнением является развитие плеврального выпота, который отмечается у 14–35% больных. Частота развития этого осложнения зависит от стадии ХМЛ, дозы препарата, наличия ряда сопутствующих заболеваний.

– Насколько остро стоит проблема резистентности к препаратам, используемым в лечении ХМЛ?

– Резистентность может быть обусловлена биологией опухоли, она может быть связана с мутацией гена BCR-ABL или с дополнительными хромосомными поломками, которые возникают в процессе течения лейкоза. Кроме того, резистентность может возникнуть в результате нерегулярного приема препарата. К сожалению, отсутствие организованного лечения заболевания на ранних этапах привело к тому, что в нашей стране образовался довольно большой контингент резистентных больных. К слову, на фоне терапии нилотинибом и дазатинибом резистентность возникает гораздо реже, чем при терапии иматинибом. В случае применения

нилотиниба в качестве первой линии терапии вероятность возникновения мутаций и резистентности крайне мала. В практическом аспекте также важно, что у нилотиниба и дазатиниба минимальная перекрестная токсичность, то есть при плохой переносимости иматиниба можно подобрать препарат, подходящий конкретному больному. Тем не менее на фоне лечения как иматинибом, так и нилотинибом и дазатинибом могут накапливаться мутации, которые приводят к развитию резистентности. Анализ мутаций BCR-ABL может помочь в выборе конкретного препарата, наиболее эффективного у данного больного. При возникновении мутации T 315I отмечается резистентность ко всем трем ингибиторам тирозинкиназ. В таких случаях больному должна быть рекомендована трансплантация костного мозга. В настоящее время проводятся клинические испытания нового препарата понатиниб, который высокоэффективен при данной мутации.

Кроме того, за рубежом ведется поиск новых препаратов, которые смогут воздействовать на стволовые, или «спящие», клетки, до которых имеющиеся на сегодняшний день лекарственные препараты не могут «добраться». Пока эти препараты не доступны в клинической практике, тем пациентам, у которых развивается резистентность к лекарственной терапии, необходима трансплантация костного мозга.

– Насколько доступны современные таргетные препараты для пациентов?

– Министерство здравоохранения РФ полностью удовлетворяет потребность пациентов в препарате первого поколения – Гливеке. К сожалению, системное обеспечение больных ХМЛ нилотинибом и дазатинибом пока отсутствует. А ведь эти препараты позволяют нам изменить цели лечения – от продления жизни больного к снижению вероятности прогрессии и безопасному прерыванию лечения. Переход на терапию препаратами второго поколения уже на ранней стадии заболевания позволит снизить нагрузку на бюджет за счет периодов, когда пациент сможет обходиться без лечения.

– Участвуют ли российские ученые-клиницисты в разработке новых методов терапии ХМЛ?

– Безусловно. Прежде всего, мы имеем доступ к новым методам терапии благодаря международным программам клинических испытаний. На базе Гематологического научного центра проходили клинические испытания иматиниба, нилотиниба и дазатиниба, в настоящее время изучается еще один препарат второго поколения – бозутиниб. Это очень важно, поскольку мы имеем возможность оценить эффективность и безопасность таргетной терапии, опираясь на собственный опыт, а не только на литературные источники, а значит, наши пациенты получат своевременное и современное лечение. 🌟

Беседовала М. Чиркова