

Материалы 55-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2013 г., Новый Орлеан)

С 7 по 10 декабря 2013 г. состоялся 55-й конгресс Американского гематологического общества (ASH) в Новом Орлеане (США). Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений, доложенных на конгрессе.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Канд. мед. наук Е.Ю. Чельшева

Юбилейный 55-й конгресс ASH-2013 запомнится яркими моментами и прорывными решениями в разных сферах гематологии. То, что до недавнего времени имело статус только научного эксперимента, довольно быстро продвигается в качестве инновационных диагностических и лечебных технологий и меняет представления о прогнозе заболеваний, ранее трудно поддававшихся терапии. Пожалуй, наиболее ярким примером такой новой технологии, представленной на ASH-2013, является успех клинического применения генетически модифицированных Т-клеток, на поверхности которых экспрессируется белок CAR (chimeric antigen receptor), активный в отношении CD19, что открывает абсолютно новые возможности в таргетной терапии острого лимфобластного лейкоза и хронического лимфолейкоза и внедрении индивидуализированной клеточной медицины.

Что касается хронического миелолейкоза (ХМЛ), таргетная (целенаправленная) терапия ингибиторами BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы (ИТК) применяется уже более 10 лет, что действительно радикально улучшило показатели общей и безрецидивной выживаемости больных. С одной стороны, нерешенных научно-практических задач при ХМЛ становится меньше. Однако многолетнее наблюдение за больными ставит новые вопросы: оценка нежелательных явлений ИТК при длительном лечении, приемлемая длительность терапии при продолжительности жизни пациентов, сопоставимой с таковой в обычной популяции. Не полностью изучены остаются биологически обусловленные предикторы ответа на терапию ИТК и BCR-ABL-независимые механизмы резистентности. Согласно разным рекомендациям профессиональных сообществ (NCCN, ELN), остаются спорными сроки раннего переключения при неэффективности терапии первой линии в течение первого года ле-

чения (3 или 6 мес.). Необходимость раннего выявления резистентности к терапии ИТК ставит вопросы о применении более чувствительных методов детекции мутаций *BCR-ABL* и минимальной остаточной болезни.

Различия свойств ИТК для терапии ХМЛ заставляет взвешивать их преимущества и недостатки у каждого конкретного пациента с учетом предстоящей многолетней терапии, что тоже служит своеобразным персонализированным подходом к терапии. Интересно отметить, что появилось много сообщений по оценке эффектов терапии ИТК вне рамок клинических исследований, спонсированных «большой фармой» (коллегиальное образование, в состав которого входят ведущие мировые производители в основном инновационных лекарственных средств), больше данных из исследований, проведенных национальными исследовательскими группами.

ИМАТИНИБ: АКЦЕНТ НА ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Несмотря на появление ИТК второго (ИТК2) и третьего поколений, иматиниб остается стандартом терапии для большинства пациентов. Поэтому для клинической практики важны оценка его эффективности при длительном наблюдении и определение групп пациентов, которые получают максимальный эффект от применения иматиниба. Итальянская группа исследователей GIMEMA представила данные по 8-летнему наблюдению 559 больных с хронической фазой (ХФ) ХМЛ, получавших терапию иматинибом в 3 многоцентровых проспективных исследованиях. Медиана наблюдения была 76 мес. (диапазон 7–99 мес.), медиана возраста больных — 52 года (диапазон 18–84 года). Число больных с высоким риском по критериям Sokal, Euro и EUTOS составило 22, 7 и 7 %

соответственно. Отмечено, что 8-летняя бессобытийная выживаемость, выживаемость без неудачи, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составляли 55, 66, 84 и 85 % соответственно. Под прогрессией подразумевается трансформация до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК), неудача терапии определялась по критериям ELN 2013. События включали в себя также прекращение терапии по любой причине. Независимыми факторами прогноза ВБП и ОВ были возраст, общесоматический статус и тип транскрипта *e13a2* (*b2a2*). Кумулятивная частота полного цитогенетического ответа (ПЦО), большого молекулярного ответа (БМО) и $MO^{4.0}$ ($BCR-ABL < 0,01$ %) была 88, 85 и 61 % соответственно. Прогностическую значимость для ВБП и ОВ имела высокая группа риска по критериям Sokal и Euro. Вероятность получения ПЦО и БМО была ниже у больных с высоким риском по всем прогностическим системам (Sokal, Euro, EUTOS), вероятность достижения $MO^{4.0}$ была значимо ниже у пациентов из группы высокого риска по Sokal по сравнению с другими системами (Euro, EUTOS) [F. Castagnetti et al., abstr. 258]. Недостаточная эффективность иматиниба у больных с изначально высоким риском служит основанием для рассмотрения ИТК2 в первой линии лечения.

Очевидно, что при многолетней терапии ИТК оценка только показателей ОВ у больных ХМЛ не может быть приемлемым критерием эффективности лечения. Для правильной интерпретации результатов терапии ИТК необходима отдельная оценка летальных исходов, связанных не только с прогрессией ХМЛ, но и с другими причинами. Исследователи из Германии проанализировали сопутствующие заболевания у больных ХМЛ в соответствии с разработанным в 1987 г. индексом коморбидности Charlson (Charlson comorbidity index — CCI), применяемым при длительном наблюдении за пациентами. Анализ проводили в когорте из 1524 пациентов, участвовавших в рандомизированном исследовании CML-Study IV, в котором больные ХМЛ получали иматиниб в качестве монотерапии в разных дозах или в комбинации (5 групп исследования). Особенностью данного исследования было небольшое число критериев исключения по сравнению с другими, в которых, как правило, пациенты с серьезной сопутствующей патологией исключаются из участия. Медиана наблюдения составила 67,5 мес.

Сопутствующая патология отмечалась у 1519 пациентов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были диабет ($n = 106$), онкологические заболевания вне обострения ($n = 102$), хронические заболевания легких ($n = 74$), почечная недостаточность ($n = 47$), инфаркт миокарда ($n = 38$), цереброваскулярные заболевания ($n = 29$), застойная сердечная недостаточность ($n = 28$) и заболевания периферических артерий ($n = 28$). Распределение больных в соответствии с CCI не отличалось в разных группах исследования. Установлено, что сопутствующая патология при ХМЛ не влияла на эффективность терапии иматинибом. У больных с высоким CCI не было различий в частоте БМО и ПЦО, а также прогрессирования ХМЛ по сравнению с таковыми с низким CCI. При этом были получены ожидаемо значимые различия ОВ в соответствии с CCI на момент диагноза. У больных с CCI 2, 3–4, 5–6 и ≥ 7 вероятность 8-летней ОВ составила 93,6, 89,4, 78,7 и 45,2 % соответственно [S. Saussele et al., abstr. 91].

В этой же многочисленной группе больных — участников исследования CML-Study IV отдельно был оценен режим дозирования в возрастных группах до 65 и старше 65 лет, а также влияние возраста на эффективность терапии иматинибом [U. Proetel et al., abstr. 96]. Установлено, что изначальная доза 400 мг соблюдалась в обеих возрастных группах, тогда как изначальная доза 800 мг в последующем снижалась в связи с нежелательными явлениями. При терапии иматинибом в стандартной дозе 400 мг у пациентов старшего возраста БМО и $MO^{4.0}$ были получены позже, чем у молодых пациентов: 18,1 vs 15,9 мес. и 54,4 vs 33,3 мес. соответственно. При применении высокой дозы иматиниба (800 мг) не было различий в сроке получения БМО и $MO^{4.0}$. Отмечена относительно большая частота отдельных нежелательных явлений III–IV степени у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми: дерматологическая токсичность на фоне иматиниба 400 мг (5,4 vs 0,4 %), инфекции на фоне иматиниба 800 мг (8,3 vs 2,5 %). Адаптированная по возрасту 5-летняя выживаемость была сопоставимой у пожилых и молодых пациентов. Авторы отмечают возможность применения дозы 800 мг у пожилых больных.

НИЛОТИНИБ И ДАЗАТИНИБ: ПРЕИМУЩЕСТВА ПО СРАВНЕНИЮ С ИМАТИНИБОМ

Следует отметить, что критерии эффективности терапии ИТК, разработанные в разные годы (ELN 2009, ELN 2013, NCCN 2013), смешивают срок изменения ее на более ранний при неудаче первой линии лечения ИТК. В новых критериях ELN 2013 субоптимальный ответ классифицируется как предупреждение/неудача, а тактика терапии при этом однозначно не определена: предполагается возможность либо повышения дозы иматиниба, либо переключения на ИТК2.

Вопрос о преимуществе повышения дозы иматиниба у больных ХФ ХМЛ по сравнению с переключением на ИТК2 был основным в рандомизированном исследовании LASOR ($n = 191$) с субоптимальным ответом (критерии ELN 2009) на лечение. Показано преимущество переключения на ИТК2 нилотиниб по сравнению с повышением дозы иматиниба. К 6 мес. терапии статистически значимо чаще отмечалось большее число случаев $BCR-ABL \leq 1$ % (уровень экспрессии $BCR-ABL$, эквивалентный ПЦО) по сравнению с повышением доз иматиниба — 52,1 и 29,5 % соответственно. Кроме того, чаще достигался БМО (31,3 и 11,6 % соответственно) [J. Cortes et al., abstr. 95].

Применение ИТК2 в первой линии продолжает демонстрировать преимущества по сравнению с терапией иматинибом. Срок наблюдения за больными ХФ ХМЛ в исследовании ENESTnd по сравнению с эффективностью лечения иматинибом и нилотинибом в первой линии терапии ($n = 846$) составляет уже 4 года. Установлено, что ранний молекулярный ответ (уровень $BCR-ABL < 10$ % к 3 мес. терапии ИТК) является благоприятным фактором прогноза по длительной выживаемости. Терапия нилотинибом (600 мг) по сравнению с иматинибом (400 мг) позволяет получить большее число ранних молекулярных ответов (91 vs 67 %). Значительно меньшее число больных прогрессируют до ФА/БК при терапии нилотинибом в дозе 600 и 800 мг по сравнению с иматинибом — 3,2, 2,1 и 6,7 % соответственно. Применение нилотиниба в первой линии терапии также позволяет получить $MO^{4.5}$, ключевой

критерий многих исследований по изучению ремиссии без терапии ХМЛ, у большего числа пациентов. При этом обращает на себя внимание сравнительно большая частота сердечно-сосудистых осложнений при терапии нилотинибом по сравнению с иматинибом. Однако нарастания этих нежелательных явлений с течением времени не отмечено, хотя новые события регистрировались и на 3–4-й год наблюдения. Периферическая окклюзионная болезнь артерий наблюдалась у 1,4, 1,8 и 0 % больных, ишемическая болезнь сердца — у 3,9, 5,1 и 1,1 %, ишемические цереброваскулярные события — у 1,1, 1,8 и 0,4 % больных, получавших нилотиниб 600 или 800 мг и иматиниб 400 мг соответственно. При сосудистых нежелательных явлениях у большинства пациентов изначально имелись факторы риска их [G. Saglio et al., abstr. 92].

В исследовании DASISION представлены результаты 4-летнего наблюдения ХФ ХМЛ [J.E. Cortes et al., abstr. 653]. Пациенты с впервые диагностированным ХФ ХМЛ ($n = 519$) были рандомизированы на терапию дазатинибом 100 мг/сут ($n = 259$) или иматинибом 400 мг/сут ($n = 260$). После 4 лет наблюдения 67 и 65 % пациентов в группах дазатиниба и иматиниба соответственно остаются в исследовании. ВБП к 4 годам наблюдения составила 90 % в обеих группах, ОВ — 93 и 92 % в группах дазатиниба и иматиниба соответственно.

БМО к 4 годам наблюдения получен у 76 и 63 % больных в группах дазатиниба и иматиниба, $MO^{4,0}$ — у 53 и 42 %, $MO^{4,5}$ ($BCR-ABL \leq 0,0032$ %) — у 37 и 30 % соответственно. Больше число пациентов достигло оптимального ответа и прогностически благоприятного уровня $BCR-ABL \leq 10$ % к 3 мес. наблюдения: 84 vs 64 % в группах дазатиниба и иматиниба соответственно. Уровень $BCR-ABL \leq 1$ % к 6 мес. выявлен у 69 и 49 % пациентов, получавших дазатиниб и иматиниб соответственно. Пациенты с $BCR-ABL \leq 10$ % к 3 мес. независимо от вида терапии с большей вероятностью достигали ПЦО, БМО и $MO^{4,5}$, а также имели меньший риск трансформации в ФА и БК по сравнению с пациентами, не достигшими этого показателя. Независимо от вида терапии относительно небольшое число пациентов с $BCR-ABL > 10$ % к 3 мес. достигли оптимального ответа не более 1 % к 6 мес. лечения. В подгруппе пациентов с $BCR-ABL \leq 1$ % к 6 мес. терапии не было отмечено трансформаций и летальных исходов, в то время как в подгруппе с $BCR-ABL 1–10$ % к 6 мес. было зарегистрировано 3 трансформации и 4 смерти (только подгруппа иматиниба). В течение 4 лет наблюдения не было новых, не встречавшихся ранее нежелательных явлений. Большинство связанных с лечением нежелательных явлений отмечалось в течение 1-го года терапии.

ПОНАТИНИБ: НАБЛЮДЕНИЕ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

Продолжается наблюдение за пациентами, получающими ИТК3 понатиниб, активный в отношении мутантных форм $BCR-ABL$, включая мутацию Т315I. Были представлены данные 2-летнего наблюдения по эффективности и безопасности применения понатиниба в дозе 45 мг/сут — II фаза исследования PACE [J.E. Cortes et al., abstr. 650]. В исследование включено 449 больных с любой фазой ХМЛ, а также с Ph+ острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) с резистентностью/непереносимостью предыдущей терапии ИТК. На предыдущем этапе 3 ИТК и

более получало 58 % больных — это группа больных с предшествующим лечением в течение в среднем 6 лет. Из 427 больных, получавших на предыдущем этапе ИТК2, 88 % были с резистентностью к ИТК2, 12 % — с непереносимостью. Мутации на момент включения в исследование выявлены у 56 % больных. Спектр их был следующим: 29 % Т315I, 8 % F317L, 4 % E255K, 4 % F359V, 3 % G250E. Медиана наблюдения составила 19 мес. (диапазон 0,1–30 мес.), при этом минимальный срок наблюдения за пациентами, оставшимися в исследовании, составляет 18 мес.

На момент представления данных в исследовании оставалось 46 % пациентов (из них 60 % больных ХФ ХМЛ). ВБП и ОВ у больных ХФ ХМЛ составили 80 (медиана 27 мес.) и 94 % (к 12 мес.), у больных БК ХМЛ — 18 (медиана 4 мес.) и 30 % (медиана 7 мес.) соответственно. Интересно отметить, что эффективность понатиниба у больных ХФ ХМЛ с Т315I была выше по сравнению с другими когортами пациентов. Однако при многофакторном анализе этот показатель не был независимым предиктором БЦО; авторы связывают эффективность лечения при Т315I с тем, что это были пациенты более молодого возраста, у которых удавалось соблюдать более высокий режим дозирования. У больных с Ph+ ОЛЛ ВБП и ОВ к 12 мес. составляли 7 (медиана 3 мес.) и 39 % (медиана 8 мес.). Среди больных ХФ ХМЛ сохраняли полученный ответ к 12 мес. наблюдения 91, 91 и 75 % человек с БЦО, ПЦО или БМО соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями терапии понатинибом (> 30 % пациентов) были тромбоцитопения (37 %), сыпь (34 %), сухость кожи (32 %). Из серьезных нежелательных явлений (СНЯ) сообщается о панкреатите (5 %). Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные СНЯ и СНЯ, связанные с периферическими сосудами, отмечены у 6, 3 и 2 % больных соответственно.

Среди механизмов резистентности к терапии понатинибом обсуждается наличие так называемых компаунд-мутаций $BCR-ABL$ (≥ 2 мутаций в том же аллеле $BCR-ABL$). Как было предварительно установлено в исследованиях *in silico*, наиболее резистентным полимутантным клоном BCR был ABL1T315I/F359V. Для его ингибирования требовалась в 50 раз большая IC_{50} (50%-я ингибирующая концентрация) понатиниба, обеспечить которую в клинических условиях невозможно. В исследованиях *in vitro* именно полимутантные клоны оказались высокорезистентными к воздействию понатиниба [D.L. Gibbons et al., abstr. 853].

В другом сообщении отмечено, что у 65 % больных с наличием более 2 мутаций $BCR-ABL$ действительно выявлялись компаунд-мутации. При этом Т315I, F317L, и F359C/I/V были наиболее частыми. Однако ответ на терапию понатинибом наблюдался у больных ХФ ХМЛ с мутациями и без мутаций $BCR-ABL$. Появление новых мутантных клонов при проведении терапии понатинибом отмечалось редко. Преимущественно это были те клоны, которые уже существовали до начала терапии. Проводимый одновременно анализ с помощью прямого секвенирования и более чувствительным методом секвенирования следующего поколения (ССП) показал, что 40 % мутаций можно было выявить только при применении ССП [M.W. Deininger et al., abstr. 652].

В исследованиях все чаще применяются более чувствительные молекулярно-генетические методы. Их

результаты могут иметь прикладное значение. Так, при ретроспективном анализе данных у резистентных к иматинибу пациентов было установлено, что определение низкоуровневых клонов с помощью ССП до их выявления при менее чувствительном секвенировании по Сэнгеру дает дополнительную информацию для характеристики резистентности и может помочь в выборе наиболее подходящей терапии [Yu. Erbilgin et al., abstr. 384]. Применение масс-спектрометрии позволило выделить среди больных ХФ ХМЛ со сравнительно худшим ответом на терапию понатинибом подгруппу пациентов с Т315I и дополнительными мутантными клонами до начала терапии, что коррелировало со сниженной частотой цитогенетического ответа и ВБП. К 18 мес. кумулятивная частота БЦО, ПЦО и БМО у больных только с Т315I составила 76, 74 и 64 % соответственно, тогда как у больных с Т315I и дополнительными клонами — 50, 44 и 33 % соответственно. ВБП к 18 мес. составила 88 % у больных только с Т315I по сравнению с 59 % у больных с Т315I и дополнительными клонами [W.T. Parker et al., abstr. 651].

ВОЗМОЖНОСТЬ ВЕДЕНИЯ РЕМИССИИ БЕЗ ТЕРАПИИ ХМЛ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

В исследовании STIM лечение иматинибом прекращали у больных ХФ ХМЛ, которые получали препарат по крайней мере 3 года и у которых в течение 2 лет сохранялся полный молекулярный ответ (ПМО). Выживаемость без молекулярного рецидива к 24 мес. составила 39 %, после 2 лет наблюдения молекулярных рецидивов не выявлено. В качестве благоприятных прогностических факторов были отмечены длительная терапия иматинибом и низкая группа риска по Sokal. У 51 пациента было проанализировано влияние НК-клеток и Т-клеточного иммунитета на поддержание ремиссии после прекращения терапии иматинибом [D. Rea et al., abstr. 856]. Установлено, что снижение числа НК-клеток и их функциональной активности связано с молекулярным рецидивом после отмены терапии. Возможно, НК-клетки могут быть биомаркером среди других факторов длительности ремиссии без терапии при ХМЛ. Полученные данные требуют дальнейшего подтверждения.

В многоцентровое исследование STIM2 по прекращению терапии иматинибом у больных ХФ ХМЛ, проводимое во Франции [F.-X. Mahon et al., abstr. 654], в отличие от исследования STIM были включены только пациенты, получавшие терапию иматинибом без предшествующего лечения интерфероном- α ($n = 124$). Терапию прекращали у пациентов с $MO^{4.5}$ (BCR-ABL $\leq 0,0032$ %) в течение 2 лет. Лечение возобновляли при молекулярном рецидиве, под которым понимали либо потерю БМО, либо увеличение уровня экспрессии BCR-ABL > 1 lg в двух повторных анализах. После прекращения терапии иматинибом молекулярный рецидив развился у 48 из 124 больных, при этом в 45 случаях в течение первых 6 мес., в 3 — между 6 и 12 мес. У 41 из 124 больных при наблюдении без терапии отмечена флуктуация уровня BCR-ABL, которая оставалась за пределами критериев явного молекулярного рецидива. У 7 больных положительные результаты BCR-ABL выявлялись только однократно, у 6 — дважды, у 12 — до 3–5 раз, у 16 — более 5 раз, что свидетельствует о том, что повторное появление BCR-ABL не всегда обозначает рецидив. Во всех случаях сохранялась возможность вновь

получить молекулярную ремиссию в среднем в течение 4 мес. (диапазон 2–14 мес.). при возобновлении лечения ИТК.

Исследований по прекращению терапии ИТК2 в настоящее время немного. На конгрессе были представлены данные японского исследования DADI по прекращению терапии дазатинибом у больных ХФ ХМЛ с ПМО [H. Tanaka et al., abstr. 3998]. В исследование включено 63 больных ХФ ХМЛ, получавших дазатиниб во второй линии терапии. Все пациенты получали иматиниб до начала терапии дазатинибом. Распределение по группам риска Sokal было следующим: низкий риск — 70 %, промежуточный — 15 %, высокий — 15 %. Критерием включения в исследование был ПМО, полученный при терапии дазатинибом и который сохранялся в течение 1 года при наличии не менее трех подтверждающих анализов на протяжении последнего года наблюдения. Для своевременного выявления рецидива молекулярная диагностика с использованием количественной полимеразной цепной реакции (RQ-PCR) проводилась ежемесячно на протяжении первых 12 мес., а далее в режиме 1 раз в 3 мес. Молекулярный рецидив определялся как положительный результат RQ-PCR хотя бы в одном анализе. Пациентам, у которых выявлялся рецидив, немедленно возобновляли лечение дазатинибом. При рецидиве молекулярный мониторинг повторяли через 1, 3, 6 и 12 мес. после возобновления терапии. В данном промежуточном анализе 27 пациентов прошли период наблюдения 6 мес. после прекращения терапии дазатинибом. Выживаемость без молекулярного рецидива через 6 мес. отмены дазатиниба составила 44 %. У всех больных с молекулярным рецидивом удалось получить эффект при возобновлении лечения.

В качестве одного из возможных подходов для увеличения количества больных, готовых к ведению ремиссии без терапии, обсуждается применение ИТК2. Так, в исследовании ENESTcmr [B. Leber et al., abstr. 94], в которое включено 207 больных ХФ ХМЛ с сохраняющейся более 2 лет на фоне терапии иматинибом минимальной остаточной болезнью, переключение на нилотиниб в дозе 800 мг/сут позволило получить $MO^{4.5}$ у 22,1 % пациентов к 24 мес. наблюдения. В то время как продолжение терапии иматинибом в той же дозе (400 мг) или повышение дозы иматиниба до 600 мг позволили добиться $MO^{4.5}$ только у 8,7 % пациентов к тому же сроку наблюдения ($p = 0,0087$). При одно- и многофакторном анализе возможных предикторов достижения $MO^{4.5}$ (возраст, пол, длительность предшествующей терапии иматинибом, уровень BCR-ABL на момент включения в исследование) каких-либо прогностически значимых факторов не получено.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИТК

Лейкозные стволовые клетки (ЛСК) считаются важными терапевтическими мишенями воздействия при ХМЛ, т. к. по данным исследований *in vitro* и *in vivo* было установлено, что с помощью терапии ИТК невозможно добиться их полной эрадикации. Ранее показано, что «нагрузка» ЛСК на момент диагноза имеет прогностическое значение для эффективности терапии иматинибом и дазатинибом. В исследовании ENEST1st по применению нилотиниба в первой линии лечения также изучали вопрос прогности-

Клиническая онкогематология

ческой значимости ЛСК на момент диагноза [N. Thielen et al., abstr. 649]. Проводили исследование периферической крови и костного мозга у 48 больных. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) подсчитывали процент BCR-ABL-позитивных клеток во фракции CD34+CD38- (стволовые клетки) и CD34+CD38+ (клетки-предшественницы). Среди стволовых клеток BCR-ABL+ широко варьировал (от 1 до 100 %) и был ниже, чем во фракции клеток-предшественниц: 85 и 96 % соответственно ($p < 0,05$).

При сопоставлении с клиническими параметрами на момент диагноза ХМЛ отмечено, что нагрузка ЛСК имела значимую корреляцию с числом лейкоцитов ($r = 0,44$; $p = 0,008$), уровнем гемоглобина ($r = 0,51$; $p = 0,002$), размером селезенки ($r = 0,51$; $p = 0,002$), а также процентом бластных клеток в периферической крови ($r = 0,57$; $p = 0,0002$) и костном мозге ($r = 0,55$; $p = 0,0005$). У 40 % больных на момент диагноза выявлялась остаточная фракция нормальных стволовых клеток. У этих пациентов были низкий риск по Sokal ($p = 0,001$), меньший размер селезенки ($p = 0,006$), уровень тромбоцитов ($p = 0,04$) и процент бластных клеток ($p = 0,001$). Также установлено, что нагрузка ЛСК на момент диагноза коррелировала с экспрессией BCR-ABL в 3, 9 и 18 мес. терапии нилотинибом ($p < 0,05$).

У всех больных, которые не достигли БМО в срок 12 и 18 мес., было более 80 % клеток BCR-ABL+ во фракции ЛСК на момент диагноза. При терапии нилотинибом процент BCR-ABL+ быстро снижался среди клеток CD34+CD38- и CD34+CD38+, и уже к 3 мес. терапии средний показатель составлял 0,28 %.

Таким образом, «нагрузка» ЛСК на момент диагноза отражает биологические особенности ХМЛ и имеет прогностическое значение у больных, получающих нилотиниб в первой линии терапии.

Установлено, что степень ингибирования BCR-ABL-киназы *in vivo* при терапии нилотинибом служит важным фактором достижения в последующем молекулярного ответа. При применении нилотиниба у сравнительно большего числа больных удавалось получить *in vivo* более 50 % ингибирования киназы в течение 1-го месяца терапии по сравнению с когортой больных, получавших иматиниб (75 vs 45 %; $p < 0,001$). При анализе уровня нилотиниба в плазме установлено, что в группе больных с концентрацией нилотиниба более 1000 vs менее 1000 нг/мл отмечена сравнительно большая частота достижения БМО к 12 мес. — 96 vs 79 % ($p = 0,009$). Уровень нилотиниба в плазме в 1-й месяц лечения считается ключевым фактором достижения *in vivo* ингибирования киназы и предиктором молекулярного ответа [D. White et al., abstr. 256].

Перерывы и снижение доз ИТК уже в первые месяцы лечения могут повлиять на результаты в дальнейшем. В исследовании III фазы у 585 больных ХФ ХМЛ, рандомизированных на терапию иматинибом и дазатинибом в первой линии, сравнили частоту получения прогностически значимого молекулярного ответа (BCR-ABL < 10 %) к 3 мес. терапии у больных без перерывов, с перерывами в лечении менее 14 или более 14 дней [J.F. Apperley, abstr. 93]. Уровень BCR-ABL < 10 % к 3 мес. терапии у больных, получавших иматиниб без перерывов, с перерывами менее 14 или более 14 дней составил 78,6, 63,2 и 63,5 % соответственно ($p = 0,033$). У больных, получавших дазатиниб, достижение BCR-ABL < 10 % к 3 мес. терапии — 93,8,

91,9 и 77,8 % соответственно ($p = 0,001$). При приеме ИТК в полной дозе (> 95 % дозы) уровень BCR-ABL < 10 % к 3 мес. терапии отмечен у 78,7 и 93,8 % пациентов в группах иматиниба и дазатиниба соответственно, в то время как при приеме менее 80 % дозы — у 60 и 84 % больных соответственно. Поскольку перерывы в лечении и снижение дозы могут быть основой неудачи терапии, эти пациенты требуют более пристального мониторинга и готовности к смене лечения уже на первом году.

Важным фактором влияния на результаты терапии при ХМЛ также считается приверженность к лечению, т. е. соблюдения пациентами режима приема ИТК. Установлено, что до 20 % больных ХМЛ осознанно пропускают прием препарата. Исследование проводилось Международным сообществом больных ХМЛ совместно с национальными исследовательскими группами разных стран [J. Geissler et al., abstr. 4023]. Онлайн-опросник был заполнен 2546 больными ХМЛ из 79 стран мира. Медиана времени от установления диагноза составила 4 года (диапазон 0–27 лет). В итоге 51,6 % всех опрошенных пациентов сообщили по крайней мере об одном непреднамеренном пропуске приема ИТК за последний год, а 19,5 % пациентов пропускали прием ИТК осознанно. Анализ был посвящен популяции пациентов с намеренной неприверженностью ($n = 490$). Из них 60 % получали терапию иматинибом, 20 % — нилотинибом, 14 % — дазатинибом, 6 % — прочими ИТК. По данным однофакторного анализа, предрасполагающими к осознанной неприверженности были уровень образованности ($p = 0,016$) и необходимость участия в оплате терапии ИТК ($p = 0,005$). В группе пациентов, получавших первую линию терапии ИТК ($n = 1551$), независимыми факторами более высокой вероятности намеренной неприверженности были молодой возраст ($p = 0,015$), большее время от момента постановки диагноза ($p < 0,001$), низкий уровень удовлетворенности степенью информирования, обеспеченной врачами ($p = 0,002$), высокий уровень влияния на социальную сферу жизни ($p < 0,001$) и отсутствие адекватного информирования о важности приверженности к терапии ($p = 0,042$). Неприверженность была меньше, когда пациенту четко объясняли, что каждый прием важен для общего результата лечения ($p = 0,042$). Побочные эффекты терапии ИТК также были факторами, влияющими на приверженность к лечению. Пациенты были намеренно неприверженными при следующих нежелательных явлениях лечения: слабость (13 %), диарея и другие нежелательные явления со стороны ЖКТ (11 %), тошнота (10 %), мышечные судороги (9 %). Для пациентов со второй линией терапии ($n = 985$) все перечисленные факторы также сохраняли значимость, за исключением степени информированности врачами. Осознание ключевых факторов, предрасполагающих к намеренной неприверженности, может помочь выявлять на ранних этапах пациентов, требующих пристального мониторинга. Коррекция нежелательных явлений терапии ИТК также может снизить выраженность причин осознанной неприверженности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХМЛ: НОВЫЕ ИТК И ДРУГИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

При имеющемся выборе ИТК, которые обеспечивают высокую эффективность лечения при ХМЛ, тем не менее

продолжаются поиски новых подходов к терапии. Разработка новых лекарственных средств основана на уже существующих знаниях о механизмах BCR-ABL-зависимой и BCR-ABL-независимой резистентности к терапии.

Так, например, на конгрессе представлены результаты доклинических экспериментов по применению нового ИТК PF-114, который представляет собой пан-BCR-ABL-ингибитор с активностью при наличии мутации T315I и других [A. Mian et al., abstr. 3907]. В отличие от понатиниба PF-114 имеет относительно большую селективность. Число мишеней, ингибируемых при концентрации 100 нмоль/л, в сравнении с другими ИТК следующее: нилотиниб — 19, PF-114 — 27, дазатиниб — 48, понатиниб — 80. Эффективность нового соединения подтверждена во многих экспериментах *in vitro* на ферментных препаратах и клеточных линиях ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, а также *in vivo* на моделях ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, включая мутантную форму T315I, что служит основанием для начала исследований I фазы не только у больных ХФ ХМЛ, но и при поздних фазах и Ph+ ОЛЛ. Данный ИТК разработан российскими исследователями.

Об эффективности применения TCR-подобного антитела к WT1/HLA-A0201 в комбинации с ИТК, в т. ч. при мутации T315I, заявлено в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Комбинация с иматинибом была эффективнее, чем применение каждого препарата в отдельности. При этом понатиниб имел большую эффективность при воздействии на клетки с мутацией T315I, чем исследуемый агент [L. Dubrovsky et al., abstr. 855]. Для преодоления механизмов BCR-ABL-независимой резистентности при

ХМЛ изучалось сочетание ИТК и ингибиторов других сигнальных путей. Так, например, установлено, что комбинация ингибитора STAT3 [A.M. Eiring et al., abstr. 854] BP5-087 и иматиниба способна снижать формирование колоний и увеличивать апоптоз клеток CD34+ у больных ХМЛ с BCR-ABL-независимой резистентностью. При этом не отмечено воздействия по отношению к клеткам CD34+ при впервые диагностированном ХМЛ или у здоровых доноров. Еще один пример комбинированного сочетания с ИТК — исследование по применению RG7356, моноклонального антитела к CD44 (гиперэкспрессия которого наблюдается в ЛСК), показавшее эффективность по уменьшению выживаемости ЛСК при ХМЛ *in vivo* у мышей. Применение дазатиниба в сочетании с RG7356 продемонстрировало полную элиминацию ЛСК в эксперименте, что невозможно при использовании только ИТК. Авторы делают вывод о возможности применения такого подхода в будущих исследованиях по изучению воздействия на заболевание на уровне ЛСК [E. Hellqvist et al., abstr. 858].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение долговременных эффектов таргетной терапии, построение наиболее эффективных схем лечения, поиск путей воздействия при резистентности к ИТК, а также получение глубоких молекулярных ремиссий и оценка возможности наблюдения пациентов без терапии — вот основные направления исследований при ХМЛ на сегодня, которые были освещены в сообщениях на 55-м ежегодном конгрессе ASH (2013).