

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ — ДО И ПОСЛЕ ИМАТИНИБА (часть III)

Е.Г. Ломаиа, М.Ю. Коноплева, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий

ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Контакты: Екатерина Геннадьевна Романова katrin51297@mail.ru

Появление иматиниба (ИМ) кардинально изменило подходы к терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) второго поколения — нилотиниб и дазатиниб, разработанные вскоре после ИМ, уже нашли широкое применение у больных ХМЛ с неэффективностью или непереносимостью ИМ. Наличие в рутинной медицинской практике трех ИТК, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также разработка большого числа новых препаратов делают вполне реальным излечение всех пациентов с ХМЛ, до недавнего времени считавшимся фатальным заболеванием. В первых 2 частях статьи содержались общие сведения о ХМЛ, подробно были освещены вопросы по алло-ТГСК, приводились данные по механизму действия ИТК и их безопасности. Последняя часть статьи посвящена эффективности терапии ИТК и современным рекомендациям по ведению пациентов с ХМЛ в разных фазах болезни.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA - BEFORE AND AFTER IMATINIB (Third part)

E.G. Lomaia, M.Yu. Konopleva, E.G. Romanova, A.Yu. Zaritzkiy

Federal Almazov hearth, blood and endocrinology Centre, St-Petersburg

Imatinib (IM) appearance has changed approaches to chronic myeloid leukemia (CML) therapy. Second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) — nilotinib and dasatinib, developed soon after IM, and are already widely used in CML patients with inefficiency or intolerance of them. Considering availability in clinical practice of tree TKI, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and new preparations development, there is a real treatment of all patients with CML, which was recently considered as fatal disease. In first two parts of article general information about CML, issues concerning HSCT, TKI mechanisms of action and safety are discussed. In this part TKI therapy efficacy and modern treatment recommendation for CML patients in different phases are presented.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ИМАТИНИБ

Уже первые клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность иматиниба (ИМ), особенно в хронической фазе (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ) [1–4]. Первая фаза клинических исследований была начата в 1998 г. у больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью препаратов интерферона-α (ИФН-α). Больные получали ИМ в дозе от 25 до 1000 мг/сут. В ходе исследования была определена минимально активная лечебная доза препарата — 300 мг/сут. При этом эффективная лечебная доза препарата была 400 мг, а в фазе акселерации (ФА) или бластного криза (БК) — 600 мг/сут. Безопасность препарата оказалась высокой, и в ходе исследования максимально переносимая его доза достигнута не была [5].

Иматиниб в хронической фазе ХМЛ

- У больных с резистентностью к предшествующей терапии препаратами ИФН-α или их непереносимостью

Высокая эффективность ИМ была показана уже в первых клинических исследованиях, прове-

денных у пациентов с резистентностью к препаратам ИФН-α или их непереносимостью. При длительных наблюдениях частота большого (БЦО) и полного (ПЦО) цитогенетических ответов составила около 70 и 60%, а общая выживаемость (ОВ) превысила 80%. Почти у половины пациентов, достигших ПЦО, удалось получить большой молекулярный ответ (БМО), а у 26% — транскрипт BCR-ABL не был выявлен. Сравнительный анализ этих сведений с данными контрольной группы пациентов, получающих терапию ИФН-α, показал достоверно более высокие результаты при лечении ИМ. На фоне терапии препаратами ИФН-α частота достижения ПЦО составляла не более 20% [3, 6].

Высокая эффективность терапии ИМ также была подтверждена в многоцентровом нерандомизированном ретроспективном исследовании, проведенном в России [7]. В работе К.М. Абдулкадыров и соавт. [8] показали важность начала терапии в ранние сроки после постановки диагноза. Так, начало терапии ИМ в течение 6 мес (ранняя ХФ) от постановки диагноза ХМЛ существенно увеличивало эффективность препарата у пациентов, полу-

чающих терапию ИМ, в рутинной клинической практике в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Вероятность достижения ОВ к 6 годам терапии была 97 и 87% у пациентов в ранней и поздней ХФ ($p < 0,05$). Результаты терапии были плохими у больных с очень длительным анамнезом ХМЛ (≥ 5 лет), особенно в группе пациентов, ранее получавших терапию бусульфаном. Вероятность получения ПЦО составила 22 и 81%, соответственно, у пациентов, ранее принимавших и не принимавших бусульфан ($p < 0,05$). Не совсем понятны причины негативного влияния бусульфана на эффективность ИМ. Возможно, это объясняется частыми и длительными цитопениями, возникавшими на фоне терапии ИМ у больных, леченных бусульфаном [9]. Развитие тяжелых цитопений у пациентов, ранее принимавших бусульфан, наблюдалось и на фоне лечения ИФН- α [10].

В работе F. Palandri и соавт. [11] подчеркнута важность достижения ПЦО. За 6 лет наблюдения прогрессия в ФА или БК отмечалась у 5 и 44% больных, а смертность составила 9 и 46% среди пациентов, когда-либо достигших и не достигших ПЦО на фоне терапии ИМ.

Стандартная доза ИМ в ХФ ХМЛ — 400 мг/сут. Однако с учетом резистентности части пациентов к данной дозе были предприняты попытки первоначального применения препарата исходно в высокой дозе. J.E. Cortes и соавт. [12] назначали ИМ в дозе 800 мг/сут 36 больным, ранее получавшим терапию ИФН- α . Эффективность данной терапии оказалась высокой: вероятность достижения полного гематологического ответа (ПГО), БЦО и ПЦО составила, соответственно, 100, 90 и 89%. БМО и ПМО были достигнуты у 56 и 41% пациентов. При медиане наблюдения 15 мес ОВ составила 100%. Следует отметить, что толерантность к высокой дозе ИМ оказалась удовлетворительной — 71% пациентов продолжали прием препарата в дозе 600 мг и выше.

Эффективной также оказалась попытка повышения дозы ИМ в 2 раза при неэффективности препарата в дозах 300 или 400 мг/сут — удавалось получить не только БЦО, но и ПЦО. При этом на ответ на терапию влияла степень резистентности к стандартной дозе ИМ. Так, после повышения дозы ИМ ПЦО получили 52 и 5% пациентов с цитогенетической и гематологической резистентностью к стандартной дозе препарата. Более того, наличие ранее какого-либо цитогенетического ответа повышало вероятность его получения после увеличения дозы ИМ [13]. Предшествующая гематологическая резистентность была крайне негативным прогностическим фактором и в исследовании E. Jabbour и соавт. [13]. Так, несмотря на то что 20 (65%) больных достигли ПГО после повышения дозы ИМ, только у 1 (5%) из них получен ПЦО. Напротив, ПЦО достигли 19 (56%) из 34 больных с предше-

ствующей цитогенетической резистентностью ($p < 0,05$).

Таким образом, в целом повышение дозы ИМ при резистентности к препарату в стандартной дозе является целесообразным, однако данная тактика, по-видимому, недостаточно эффективна в некоторых группах пациентов, в частности у больных с гематологической резистентностью.

• В качестве 1-й линии терапии

В 2000 г. группой IRIS начато многоцентровое рандомизированное исследование для сравнительной оценки эффективности ИМ и сочетанной терапии ИФН- α с малыми дозами цитарабина у больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ. В работу были включены более 1000 пациентов с впервые установленным диагнозом ХМЛ. Важно, что 65% больных, получавших сочетанную терапию ИФН- α с малыми дозами цитарабина, и только 3% пациентов, получавших ИМ, были переведены в альтернативную группу из-за отсутствия эффективности терапии или наличия токсических осложнений [14]. К 8 годам наблюдения лечение продолжали 55% пациентов, исходно рандомизированных в группу ИМ. Остальные (45%) больные прекратили терапию по следующим причинам: развитие осложнений (6%), неэффективность (16%), выполнение алло-ТГСК (3%), смерть (3%) и потеря из-под наблюдения/отзыв информированного согласия (17%). За время наблюдения кумулятивная частота достижения ПГО, БЦО и ПЦО составила около 95, почти 90 и 80%. К 8 годам наблюдения бессобытийная выживаемость (БСВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в ФА/БК была 81 и 92% соответственно. ОВ оставалась высокой и составила 85 и 93% с учетом всех смертей и смерти пациентов только от ХМЛ. Между 7-м и 8-м годами наблюдения отмечено всего 3 события: 1 прогрессия в ФА/БК и 2 смерти, не связанные с ХМЛ или приемом препарата. За все время наблюдения лишь у 15 (3%) пациентов с ПЦО зафиксировано прогрессирование в ФА/БК — у всех, кроме одного, в течение первых 2 лет терапии. Ни у одного из больных с полученным к 12 мес терапии БМО впоследствии не было прогрессирования в ФА/БК [15]. Частота достижения БМО среди обследованных пациентов с ПЦО с течением времени увеличивалась и к 72 мес терапии достигла 86% [16, 17]. Частота прогрессирования в ФА/БК в разные годы терапии ИМ в исследовании IRIS представлена на рис. 1 [15].

В рамках исследования IRIS удалось также оценить эффективность повышения дозы ИМ у пациентов с резистентностью к исходной дозе препарата. Доза ИМ была увеличена до 600–800 мг/сут у 106 (19%) из 553 больных. Несмотря на то что ПГО был достигнут у 6 из 7 больных с первичной гематологической резистентностью, всего у 2 (29%) из них удалось впоследствии получить ПЦО.

При этом частота достижения ПЦО после повышения дозы ИМ у пациентов с первичной цитогенетической резистентностью составила 50%. Несколько хуже были результаты повышения дозы ИМ при вторичной цитогенетической резистентности. Так, несмотря на то что у 9 (50%) из 18 больных с утратой БЦО вновь получен БЦО, всего у 3 (17%) из них впоследствии достигнут ПЦО [18].

Были также начаты исследования по изучению эффективности исходно высоких доз ИМ у больных в ранней ХФ. При медиане наблюдения 15 мес ПГО был достигнут у 98 и 95%, а ПЦО — у 90 и 76% больных ($p=0,0005$), получающих терапию ИМ в дозе 800 мг/сут, и в контрольной ретроспективной группе пациентов, получающих препарат в дозе 400 мг/сут, соответственно. БМО был достигнут у 63 и 26% ($p=0,00001$), а полный молекулярный ответ (ПМО) — у 28 и 5% ($p=0,001$) больных, получающих ИМ в дозе 800 и 400 мг/сут. Необходимо также отметить, что переносимость терапии была хорошей — 82% пациентов продолжали принимать препарат в дозе 600 мг и выше [19].

В другом рандомизированном исследовании [20] пациенты ХМЛ в ранней ХФ получали 400 или 800 мг ИМ. Несмотря на то что на ранних этапах терапии результаты были лучше у больных, получающих препарат в высокой дозе, к 12 мес в обеих группах частота достижения как БМО, так и ПЦО была сравнимой. Частота достижения БМО была выше у пациентов с высоким риском развития заболевания по критериям Sokal, получающих препарат в высокой дозе, хотя достоверной разницы между группами не зарегистрировано ($p=0,16$). Выявлено, что при отсутствии частых перерывов в терапии, а также при продолжительном приеме ИМ в дозе 600 мг и выше частота достижения как ПЦО, так и БМО у больных была выше по сравнению с таковой в остальных группах. По-видимому, если в общей группе эффективность высоких и стандартных доз ИМ сравнима, то при отсутствии токсичности и возможности продолжения терапии в высокой дозе результаты терапии у таких пациентов лучше.

В связи с худшими результатами терапии, полученными у больных с ХМЛ группы высокого риска по Sokal на фоне стандартных доз ИМ, было начато исследование по применению ИМ исходно в высокой дозе.

Так же как и в предыдущем исследовании, в работе М. Вассагани и соавт. [21] не подтверждено преимущество высоких доз ИМ по сравнению со стандартной дозой препара-

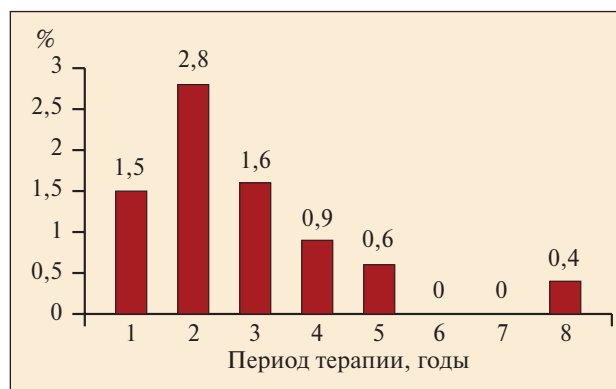


Рис. 1. Частота прогрессирования в ФА/БК в разные годы терапии ИМ в исследовании IRIS [15]

та у пациентов в ХФ ХМЛ с высоким риском по Sokal. К 12 мес терапии ПЦО достигнут у 69 (64%) и 63 (58%) из 108 больных, получающих ИМ в дозах 800 и 400 мг/сут соответственно. Тем не менее в исследуемой группе пациентов все же был отмечен дозозависимый эффект препарата. Так, ПЦО достигнут у 24 (94%) из 25 больных, принимающих ИМ постоянно в дозе 800 мг, и всего у 4 (23%) из 17 пациентов, которым из-за токсичности дозу препарата снижали до 350 мг и ниже. Таким образом, проведенные исследования не подтверждают целесообразность применения ИМ исходно в высокой дозе даже у пациентов группы высокого риска по Sokal.

Для повышения эффективности ИМ также проводятся исследования по сочетанному применению препарата с ИФН-α у пациентов в ранней ХФ ХМЛ. Результаты работы F. Palandri и соавт. [22] представлены на рис. 2. Несмотря на то что частота достижения как ПЦО, так и БМО в течение первых месяцев терапии была выше у пациентов, получающих сочетанную терапию, в более поздние сроки лечения достоверной разницы в эффектив-

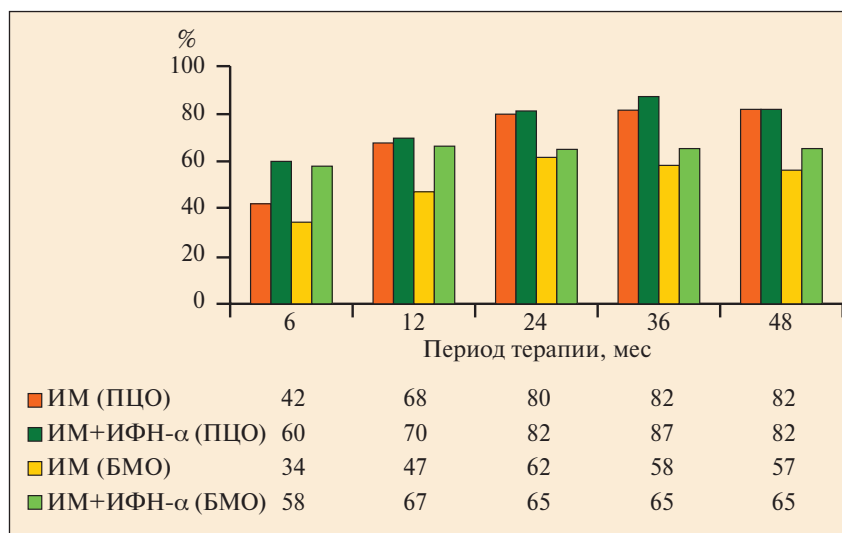


Рис. 2. Сравнительная эффективность монотерапии ИМ с его сочетанным применением с препаратами ИФН-α [22]

ности между этими двумя группами больных получено не было. Вероятно, это объясняется высокой токсичностью ИФН- α и его постепенной отменой практически у всех пациентов. Так, терапию ИФН- α продолжали 41, 18, 13 и всего 3% пациентов к 12, 18, 24 и 36 мес наблюдения.

Эффективность применения ИМ в сочетании с пегилированным ИФН- α на ранних этапах терапии была показана также в исследовании F. Guilhot и соавт. [23]. К 18 мес наблюдения частота достижения как БМО, так и ПМО была выше в группе пациентов, получающих ИМ с Пегасисом, по сравнению с теми, кому проводили только монотерапию ИМ. Однако и в этом исследовании 45% больных прекратили терапию ИФН- α к 12 мес. В данной работе также проводилась оценка эффективности сочетанной терапии ИМ с малыми дозами цитозара, однако достоверной разницы в частоте достижения молекулярного ответа по сравнению с таковой при монотерапии ИМ не выявлено. Возможно, снижение дозы ИФН- α снизит токсичность препарата и позволит адекватно оценить эффективность его комбинации с ИМ.

Иматиниб в фазе акселерации ХМЛ

Эффективность терапии ИМ в ФА и БК ХМЛ ниже по сравнению с таковой в ХФ. Тем не менее даже в этих фазах болезни у части пациентов получали не только ПГО, но и ПЦО [5]. В исследовании M. Talpaz с соавт. [24] у больных в ФА частота достижения как ПГО (37% против 27%), так и ПЦО (11% против 19%) была выше, а частота прогрессирования в БК к 12 мес наблюдения — ниже (33% против 56%, $p < 0,05$) при терапии ИМ в дозе 600 мг/сут по сравнению с 400 мг/сут. В данном исследовании также было показано, что время достижения БЦО является благоприятным прогностическим фактором — все пациенты, достигшие БЦО в течение 3 мес, были живы при медиане наблюдения > 10 мес.

Более длительные наблюдения (медиана 82 мес) также подтвердили эффективность ИМ в ФА ХМЛ. В работу F. Palandri и соавт. [25] были включены 111 пациентов в ФА, ранее не получавших ИМ. Большинство из них были с длительным анамнезом ХМЛ — медиана ХФ до прогрессии в ФА составила 60 (от 8 до 287) мес. Кумулятивная частота достижения ПГО — 71%. Ответ был нестабильным у большинства больных — утрата ПГО наблюдалась у 54% пациентов. Однако следует отметить и группу пациентов, у которых был получен ПЦО. Стабильность достигнутого ПЦО была высокой, и всего 26% больных утратили его к 7 годам наблюдения. Медиана ОВ в этой группе достигнута не была, тогда как этот показатель составил 25 мес у пациентов с ПГО, но без ПЦО ($p < 0,0001$). При медиане наблюдения 82 мес ОВ в общей группе и в группе пациентов с ПЦО составила 37 и 87% ($p < 0,0001$). Терапию ИМ прекратили 90 (81%) из

111 больных общей группы и всего 8 (34%) из 23 пациентов с ПЦО (2 — смерть в ПЦО, 1 — смерть от ХМЛ, 2 — алло-ТГСК, 3 — новые ингибиторы тирозинкиназ — ИТК).

Важность не только достижения, но и поддержания стабильности ПЦО у больных в ФА показана в исследовании R.G. Piazza и соавт. [26] с ПЦО продолжительностью ≥ 6 мес. При медиане наблюдения 68 мес ни у кого из пациентов прогрессии в БК ХМЛ не выявлено. Более того, ПЦО был стабильным у всех больных.

Таким образом, несмотря на то что результаты терапии ИМ в ФА хуже, чем в ХФ, почти у 1/3 больных можно получить ПЦО. Именно в этой группе пациентов прогноз заболевания благоприятный.

Иматиниб в бластном кризе ХМЛ

Проведенные исследования показали, что эффективность ИМ в фазе БК невысокая. Тем не менее вероятность достижения как ПГО, так и ПЦО существует и в этой неблагоприятной группе пациентов при использовании ИМ [5]. В работе R.T. Silver и соавт. [27] в фазе БК ПГО и ПЦО получили 9 и 7% больных соответственно. ОВ и БПВ к 3 годам наблюдения составили 14 и 7%.

Более длительные наблюдения за 92 пациентами в БК (20 с лимфоидным и 72 — с миелоидным вариантом) на фоне терапии ИМ в дозе 600 мг/сут подтвердили эффективность ИМ у этих больных. Медиана времени от постановки диагноза ХМЛ до развития БК составила 36 мес, а медиана до начала терапии ИМ в БК — 2 мес. При этом 20% пациентов ранее не получали какой-либо терапии ХМЛ, 62% — назначалось лечение препаратами ИФН- α , цитозаром или гидреа. Интенсивные режимы химиотерапии с проведением аутоили алло-ТГСК ранее получали 29% пациентов. Медиана ОВ была всего 7 мес. При этом ОВ к 6, 12, 18 и 36 мес наблюдения достигала 53, 29, 23 и всего 11% соответственно. Несмотря на то что ПГО (35% против 25%) и ПЦО (20% против 5%) чаще были достигнуты у больных в лимфоидном БК по сравнению с миелоидным, разницы в ОВ между этими группами больных не выявлено ($p = 0,4$). Однако достижение ПГО и БЦО повышало вероятность получения ОВ. Так, медиана ОВ в группе пациентов с ПГО и без ПГО составила 12 и 5 мес ($p = 0,0001$), а с БЦО и без БЦО — 20,5 и всего 6 мес ($p = 0,001$). Достигнутые ответы — как ПГО, так и ПЦО — были крайне нестабильными. Медиана длительности ПГО и ПЦО составила 6 и 7 мес, а частота их утраты — 67 и 78% соответственно [28].

Таким образом, выявлена высокая эффективность применения ИМ в ХФ, особенно у пациентов в ранней ХФ в качестве 1-й линии терапии. Что касается ФА и БК, несмотря на то что хотя у части больных удается получить как ПГО, так и ПЦО, частота достигнутых ответов невысокая, а их ста-

бильность, особенно в БК, крайне низкая. Тем не менее ИМ является препаратом 1-й линии терапии во всех фазах ХМЛ. В случае развития резистентности к ИМ в зависимости от фазы ХМЛ целесообразно использовать новые ИТК (нилотиниб или дазатиниб) или алло-ТГСК. При этом если у резистентных к ИМ больных в ХФ при отсутствии мутации T315I оправдано применение новых ИТК, то для пациентов в ФА и БК методом выбора остается алло-ТГСК. Целесообразность такой тактики подтверждают результаты исследования Н. Kantarjian и соавт. [29]. Ими показано, что при резистентности к ИМ у больных в ХФ 3-летняя ОВ на фоне проведения терапии ИТК (нилотиниб, дазатиниб) или алло-ТГСК в качестве 2-й линии составила 100 и 75% ($p < 0,05$) соответственно. У больных в ФА и БК, наоборот, результаты консервативной терапии были хуже по сравнению с таковыми при алло-ТГСК. В этой группе пациентов 5-летняя ОВ составила 80% после проведения алло-ТГСК и всего 40% — на фоне применения второй генерации ИТК ($p < 0,05$). Установлено, что у пациентов в ФА результаты алло-ТГСК были особенно высокими при наличии БЦО до трансплантации, достигнутого на фоне предшествующей терапии ИТК. Так, к 12 мес частота случаев смерти у больных в ФА с БЦО и без него на момент проведения алло-ТГСК составила 47 и 8%, а вероятность развития рецидива ХМЛ — 29 и 8% соответственно [30]. Однако, как уже было отмечено ранее, достижение ПЦО существенно повышает ОВ у пациентов с ХМЛ в ФА [25, 26]. Таким образом, направление пациентов в ФА, достигших ПЦО на ИТК, на алло-ТГСК необходимо после тщательной оценки ее риска. Выполнение алло-ТГСК в этой группе пациентов, вероятно, целесообразно только у больных с низким риском и при наличии HLA-совместимого сиблинга.

НИЛОТИНИБ

Нилотиниб в ХФ ХМЛ

- *У больных с резистентностью к предшествующей терапии ИМ или его непереносимостью*

Первые исследования nilotiniba у больных, резистентных к ИМ, подтвердили высокую его эффективность. Так, в этой группе пациентов к 24 мес терапии частота достижения ПГО, БЦО и ПЦО в ХФ — 85, 59 и 44% соответственно. При этом медиана достижения ответов была короткой и составила для ПГО 1 мес, а для ПЦО < 3 мес. Важно, что стабильность достигнутого цитогенетического ответа была высокой. Так, к 24 мес терапии вероятность сохранения БЦО и ПЦО составила 77 и 84% соответственно. Двухлетняя ОВ также была высокой и достигла 87% [31, 32].

Эффективность препарата была отмечена и у больных, ранее получивших терапию не только ИМ, но и дазатинибом. В исследовании F. Giles и соавт. [33] ПГО, БЦО и ПЦО на фоне терапии ни-

лотинибом получили соответственно 81, 38 и 18% пациентов с резистентностью или непереносимостью к ранее проводимой терапии ИМ и дазатинибом. Медиана до достижения ПГО и БЦО составила 1 мес, а медиана стабильности БЦО — 9,7 мес. Вероятность ОВ к 12 мес терапии была очень высокой и достигала 97%. Возможность получения эффекта после неудачи предшествующей терапии дазатинибом подтверждена и в других исследованиях [34, 35].

Результаты терапии nilotinибом остаются высокими и у пожилых больных. Так, ПЦО был получен у 44 и 38% пациентов в возрасте <65 и ≥65 лет ($p > 0,05$), а ОВ к 12 мес терапии достигала 96 и 91% соответственно ($p > 0,05$) [36].

• *В качестве 1-й линии терапии*

В рутинной клинической практике nilotinиб используется в качестве 2-й и последующих линий терапии, однако на сегодняшний день проводятся клинические исследования по применению препарата в качестве 1-й линии лечения больных в ХФ ХМЛ. Результаты оказались очень высокими. К 6, 12 и 24 мес терапии ПЦО получен или сохранен у 36 (100%) из 36, 26 (96%) из 27 и 10 (91%) из 11 пациентов. Достигнутый ПЦО был стабильным у всех пациентов, кроме одного. При этом у 52% больных с ПЦО к 12 мес был достигнут и БМО. Переносимость nilotiniba в этой группе пациентов была хорошей. Всего у 2 больных проведение терапии было прекращено из-за возникновения побочных действий препарата [37].

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании G. Saglio и соавт. [38] оценивалась эффективность применения разных доз nilotiniba по сравнению со стандартной дозой ИМ у больных в ХФ ХМЛ в качестве 1-й линии терапии. В исследование включены 846 пациентов. Больные разделены на 3 группы: $n=281$ (нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки), $n=282$ (нилотиниб — 400 мг 2 раза в сутки) и $n=283$ (ИМ — 400 мг/сут). К 12 мес терапии доказано преимущество использования nilotiniba как в дозе 300 мг 2 раза в сутки, так и 400 мг 2 раза в сутки над ИМ 400 мг/сут (табл. 1). Так, частота достижения ПЦО, БМО была выше, а прогрессирования в ФА/БК — значительно ниже в обеих группах пациентов, получающих терапию nilotinибом, по сравнению с теми же показателями у больных, принимающих ИМ. Кроме того, пациенты быстрее достигали ПЦО на фоне терапии nilotinибом. Медиана времени до ПЦО при приеме nilotiniba составила < 6 мес в обеих группах и > 8 мес — в группах пациентов, получающих ИМ. Переносимость лечения во всех группах была удовлетворительной. Отмена терапии из-за развития осложнений отмечалась несколько реже у пациентов, получающих nilotinиб в дозе 600 мг/сут (7%) по сравнению с nilotinибом 800 мг/сут (11%) и ИМ 400 мг/сут

(9%). На фоне приема нилотиниба частота возникновения панкреатитов составила < 1%, случаев внезапной смерти не зарегистрировано. При медиане наблюдения терапию продолжают 84, 82 и 79% пациентов, получающих нилотиниб в дозе 300 и 400 мг 2 раза в сутки и ИМ 400 мг/сут соответственно. Частота достижения ПЦО и молекулярного ответа в разных группах пациентов представлена в табл. 1 [40].

Нилотиниб в фазе акселерации ХМЛ

В ФА эффективность препарата у больных с резистентностью к ИМ или его непереносимостью была ниже по сравнению с ХФ. В данной группе пациентов частота получения ПГО, БЦО и ПЦО достигала 26, 29 и 19%. При этом частота достижения БЦО составила 21 и 36% при наличии или отсутствии мутаций гена *BCR-ABL* до начала терапии. Медиана времени до достижения БЦО была очень короткой (2 мес), а медиана длительности БЦО составила > 15 мес. Вероятность ОВ к 12 и 18 мес достигала 79 и 70% соответственно [39, 40]. Высокая эффективность применения нилотиниба в данной неблагоприятной фазе болезни подтверждена и в исследовании А. Hochhaus и соавт. [41]. ПГО, БЦО и ПЦО был получен у 31, 32 и 20% пациентов, а ОВ к 24 мес составила 67%. Важно также отметить, что ПЦО к 24 мес оставался стабильным у 70% больных.

Терапия нилотинибом была одинаково эффективной у пациентов с мутациями гена *BCR-ABL* или без них, за исключением тех, чьи клетки экспрессировали мутации E255K/V, Y253H и F359C/V. ПЦО у больных с данными мутациями, другими их видами или вовсе без мутаций составил 0, 26 и 18%, а вероятность ОВ к 24 мес — 42, 70 и 50% соответственно [42].

Нилотиниб в бластном кризе ХМЛ

Эффективность нилотиниба продемонстрирована и в БК ХМЛ. Гематологический ответ, ПГО и вероятность ОВ к 12 мес составили 24, 11 и 42% у пациентов с БК ХМЛ, резистентных к ИМ [43]. Тем не менее препарат в настоящее время не утвержден для применения в этой фазе ХМЛ.

Таблица 1. Результаты использования нилотиниба в качестве 1-й линии терапии через 12 мес у пациентов в ранней ХФ ХМЛ [38]

Показатель	Нилотиниб, мг/сут		ИМ, мг/сут	P
	600 (n=281)	800 (n=282)	400 (n=283)	
ПЦО	80	78	65	0,0005
БМО	44	43	22	<0,0001
ПМО	24	21	10	Н/д*
Прогрессирование в ФА/БК	<1	<1	4	0,01

Примечание. Данные представлены в процентах. Здесь и далее Н/д — нет данных.

ДАЗАТИНИБ

Дазатиниб у больных с резистентностью к ИМ или его непереносимостью

В исследованиях *in vitro* дазатиниб значительно подавлял клетки ХМЛ, экспрессирующие как дикий, так и мутантные виды гена *BCR-ABL*, за исключением *BCR-ABL*^{T315I} [44]. Клинические исследования I фазы подтвердили высокую эффективность препарата у пациентов ХМЛ в разных фазах болезни. ПГО, БЦО и ПЦО получили 92, 45 и 35% больных в ХФ, 45, 43 и 25% — в ФА, БК и с Ph⁺-острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), резистентных к ИМ. Достигнутые ответы были стабильными у 92, 82 и 30% больных в ХФ, ФА и миелоидном варианте БК при медиане наблюдения 12, 5 и 5 мес соответственно. При этом при медиане наблюдения 6 мес рецидивы выявлены у всех пациентов с лимфоидным БК и Ph⁺-ОЛЛ [45]. Более поздние исследования также подтвердили высокую эффективность дазатиниба в ХФ болезни. Результаты терапии были лучше в группе пациентов с непереносимостью ИМ по сравнению с больными, имеющими резистентность к препарату. При медиане наблюдения 15,2 мес в этих группах больных частота достижения ПЦО составила 75 и 40%. За время наблюдения ОВ в общей группе пациентов была 96%, а частота прогрессирования в ФА/БК — всего 10% [46].

В связи с высокой частотой развития осложнений при приеме дазатиниба в дозе 140 мг/сут [47, 48] было проведено исследование с целью изучения эффективности и безопасности препарата в разных дозах и режимах (100 и 140 мг с однократным приемом препарата или разделением его дозы на 2 приема) у пациентов в ХФ ХМЛ с резистентностью к ИМ или его непереносимостью. Оказалось, что при назначении дазатиниба в дозе 100 мг однократно эффективность препарата была сопоставимой, а токсичность снижалась по сравнению с его приемом в более высокой дозе или делением суточной дозы на 2 приема. Так, при приеме препарата 100 мг однократно или по 50 мг 2 раза в сутки, 140 мг однократно или 70 мг 2 раза в сутки ПГО и ПЦО составили 90, 92, 86, 87% и 34, 35, 36, 39% соответственно ($p>0,05$). Кроме того, показатели ОВ и ВБП через 12 мес терапии в этих группах также достоверно не различались ($p>0,05$) [49]. В настоящее время больным в ХФ рекомендуется прием препарата в начальной дозе 100 мг 1 раз в сутки, а в ФА/БК — по 70 мг 2 раза в сутки.

Интересные результаты были получены при сравнении эффективности высоких доз ИМ и дазатиниба у пациентов, резистентных к ИМ в дозе 400

или 600 мг. В общей группе эффективность дазатиниба была выше, чем у ИМ в дозе 800 мг. Однако в случае повышения дозы ИМ с 400 мг сразу до 800 мг эффективность высоких доз ИМ и дазатиниба была одинаковой. Так, в общей группе ПГО, БЦО, ПЦО и БМО на фоне приема дазатиниба и высоких доз ИМ достигли соответственно 93 и 82%, 52 и 33%, 40 и 16%, 16 и 4% больных. Тем не менее БЦО был достигнут у 58% пациентов, получающих дазатиниб и 53% больных, которым дозу ИМ повышали сразу с 400 до 800 мг [50]. Возможно, в случае развития резистентности и при хорошей переносимости ИМ целесообразно повышение его дозы с 400 сразу до 800 мг.

Результаты терапии в ФА/БК были хуже по сравнению с таковыми в ХФ ХМЛ. Несмотря на то что часть пациентов достигали как ПГО, так и ПЦО в этих фазах болезни, ответ нередко утрачивался в ФА и был, как правило, временным в БК. Медиана ВБП в БК составила от 2,8 мес при лимфоидном и до 5 мес — при миелоидном варианте БК. Эффективность терапии дазатинибом в ФА/БК ХМЛ у пациентов с резистентностью к ИМ или его непереносимостью представлена в табл. 2 [51–53].

Дазатиниб в качестве 1-й линии терапии в ХФ ХМЛ

Терапия дазатинибом в дозе 100 мг/сут у больных с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ, как и в случае с нилотинибом, была достаточно эффективной. Частота получения ПГО составила 100%. Частота достижения ПЦО у пациентов в этой группе была выше по сравнению с контрольной группой больных, получающих терапию ИМ в стандартной дозе, но не в дозе 800 мг/сут (табл. 3) [54, 55].

Несмотря на впечатляющие результаты использования новых ИТК в качестве 1-й линии терапии у больных ХМЛ, это показание на сегодняшний день пока не зарегистрировано. Тем не менее данные клинических исследований нилотиниба поданы на рассмотрение в регуляторные органы США, Европы и России для решения воп-

Таблица 2. Результаты терапии дазатинибом в ФА и БК ХМЛ [51–53]

Фаза ХМЛ	ПГО	Ответ на терапию, % ГО*	БЦО	ПЦО
ФА	25	65	33	24
БК:				
миелоидный	26	53	31	27
лимфоидный	26	36	50	43

*ГО — гематологический ответ

роса об одобрении его применения у больных с вновь диагностированным ХМЛ в ХФ.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИТК

ИМ. Целью проводимой терапии является поэтапное получение ПГО, БЦО, БМО и ПМО. Быстрое достижение ПГО, ПЦО и БМО на фоне терапии ИМ существенно снижает риск прогрессирования болезни и повышает ОВ пациентов с ХМЛ. Исследования показали, что пациенты, не достигшие ПГО к 3, БЦО — к 12 и ПЦО — к 18 мес, имеют более низкую вероятность получения ПЦО в дальнейшем и очень высокий риск прогрессирования заболевания. Наилучший прогноз имели больные, достигшие ПГО к 3, БЦО — к 6, ПЦО — к 12 мес и БМО — к 18 мес терапии ИМ. В исследовании IRIS выживаемость в этой группе пациентов превышала 95%, и их прогноз был наилучшим [14, 56, 57]. На основании этих данных в 2006 г. М. Вассагани и соавт. [58] были разработаны и получили широкое распространение критерии эффективности терапии ИМ — European LeukemiaNet (ELN). Недавно данные критерии были пересмотрены. Были внесены изменения с учетом данных, накопленных за последние годы. Несмотря на то что результаты на ранних этапах терапии были выше при приеме препарата в высоких дозах по сравнению со стандартными дозами ИМ, к 12 мес лечения и позже достоверной разницы не получено [19, 20]. Попытки проведения сочетанной терапии ИМ с препаратами ИФН-α также не показали преимуществ над монотерапией ИМ в дозе 400 мг/сут [22]. Также не выявлена прогностическая значимость делеции 9q- [59]. На 3-м месяце терапии установлена важность достижения ПГО и определенного цитогене-

Таблица 3. Частота достижения ПЦО (%) при проведении терапии дазатинибом (1-я линия) по сравнению со стандартной и высокой дозой ИМ у пациентов ХФ ХМЛ [54, 55]

Препарат, доза, мг/сут	ПЦО					БМО		ОВ	БСВ
	3	6	12	24	30	12	24	к 24	к 24
Дазатиниб 100	82	94	98	84	83	45	71	100	88
ИМ 400	37	54	65	67	67	34	55	Н/д	Н/д
ИМ 800	63	85	89	88	89	58	66	Н/д	Н/д

Таблица 4. Критерии эффективности терапии ИМ [64]

Этап	оптимальный	Ответ субоптимальный	неэффективность	Факторы риска
При постановке диагноза	—	—	—	Высокая группа риска развития ХМЛ КЭ** в Ph ⁺ -клетках
Период терапии, мес:				
3	ПГО и Ph ⁺ ≤65%*	ПГО есть, но Ph ⁺ >95%*	Нет ПГО*	—
6	БЦО Ph ⁺ ≤35%	Нет БЦО Ph ⁺ >35%	Нет ЦО***	—
12	ПЦО Ph ⁺ 0%	БЦО Ph ⁺ 1—35%	Нет БЦО Ph ⁺ >35%	Нет БМО
18	БМО	ПЦО, но нет БМО	Нет ПЦО Ph ⁺ ≥1%	—
Любое время	Стабильный БМО или снижение* транскрипции гена <i>BCR-ABL</i>	Потеря БМО, сохранение ПЦО и/или появление мутаций с чувствительностью к гливеку	Потеря ПГО и/или потеря ПЦО и/или появление мутаций, нечувствительных к гливеку, или появление КЭ в Ph ⁺ -клетках*	Любой прирост <i>BCR-ABL</i> транскрипта Дополнительные хромосомные аномалии в Ph ⁺ -клетках

*Изменения, внесенные в 2009 г. **КЭ — клональная эволюция (в Ph⁺-клетках). ***ЦО — цитогенетический ответ

нетического ответа. Так, вероятность получения ПЦО у пациентов без ПГО или какого-либо цитогенетического ответа к 3 мес терапии была низкой [15, 60, 61].

Утрата ПГО и ПЦО, отмеченная в работе D. Marin и соавт. [60], существенно повышала риск прогрессирования болезни в ФА/БК. Несмотря на то что прогностическая значимость утраты БМО четко не установлена, постепенное повышение транскрипции гена *BCR-ABL* увеличивало вероятность последующей потери и ПЦО тоже [15, 56].

Наличие клональной эволюции в Ph⁺-клетках как до начала терапии, так и на ее фоне повышало возможность развития последующей гематологической прогрессии болезни [60, 62, 63].

Критерии оценки эффективности терапии ИМ (ELN) представлены в табл. 4 [64].

В рутинной медицинской практике критерии M. Vassagani и соавт. помогают в ранние сроки определить группу пациентов с неэффективностью ИМ. Отсутствие оптимального ответа является признаком резистентности к данной дозе ИМ и, следовательно, сигналом для смены тактики веде-

ния пациента (увеличение дозы препарата или смены терапии) [65].

Нилотиниб и дазатиниб. На фоне терапии как нилотинибом, так и дазатинибом большинство больных получают ПГО в течение 6—8 нед, а БЦО — на протяжении 12 нед. Случаи получения цитогенетической ремиссии на фоне новых ИТК после 12 мес редки [47, 66]. Эти данные легли в основу при разработке критериев оценки эффективности новых ИТК во 2-й линии терапии при неэффективности или непереносимости ИМ (табл. 5) [64].

Исследователи из Хаммерсмитского госпиталя [67] выделили факторы прогноза эффективности терапии нилотинибом и дазатинибом (табл. 6). При применении данной шкалы вероятность достижения ПЦО к 12 мес терапии при низком, среднем и высоком риске составила 100, 58 и всего 21% соответственно.

Вероятно, шкала Хаммерсмитского госпиталя позволит прогнозировать эффективность терапии новыми ИТК еще до начала лечения. Возможно, для пациентов с высоким риском по данной

Таблица 5. Критерии эффективности новых ИТК во 2-й линии терапии [64]

Этап	субоптимальный	Ответ недостаточный	Факторы риска
До терапии	—	—	Гематологическая резистентность к ИМ КЭ Мутации, резистентные к ИТК
Период терапии, мес			
3	Малый ответ Ph ⁺ 36—65%	Ph ⁺ >95% или новые резистентные мутации	Минимальный ЦО (Ph ⁺ 66—95%)
6	БЦО Ph ⁺ 1—35%	Ph ⁺ 66—95% или новые резистентные мутации	Малый ЦО (Ph ⁺ 36—65%)
12	Нет БМО	Ph ⁺ >35%	—

шкале и низким риском выполнения алло-ТГСК оптимальным является проведение аллотрансплантации. Однако до решения вопроса об осуществлении алло-ТГСК все же должна быть предпринята попытка терапии новыми ИТК, эффективность которых определяется в кратчайшие сроки — всего в течение 3—6 мес с момента начала лечения.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИМ: МЕХАНИЗМЫ И ПРЕОДОЛЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении, достигнутые благодаря применению ИМ, часть больных в ХФ ХМЛ или исходно нечувствительны к препарату, или на фоне продолжающейся терапии ИМ утрачивают достигнутый ответ [68, 69]. Четыре и 5% вновь диагностированных и 13 и 50—60% предлеченных больных, соответственно, не достигают ПГО и ПЦО на фоне терапии ИМ. Молекулярная резистентность, т.е. отсутствие ПМО, встречается у большинства предлеченных и почти у половины ранее не леченных пациентов [1, 49, 70].

Резистентность можно разделить на гематологическую, цитогенетическую и молекулярную, с одной стороны, и на первичную и вторичную — с другой. Отсутствие оптимального ответа на терапию ИМ определяется как первичная, а утрата уже достигнутого ответа — как вторичная резистентность к препарату.

Причины как первичной, так и приобретенной резистентности до конца не изучены. Молекулярные механизмы резистентности к ИМ можно разделить на 2 группы — зависимые и не зависимые от гена *BCR-ABL*. Мутации гена *BCR-ABL*, его амплификация и гиперэкспрессия относятся к 1-й группе, а клональная эволюция, гиперэкспрессия гена *MDR*, снижение экспрессии гена *hOCT*, повышение уровня α -кислого гликопротеина — ко 2-й группе механизмов, вероятно, лежащих в основе развития резистентности к ИМ. Еще одной проблемой является устойчивость пула покоящихся примитивных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) к препарату и их персистенция на фоне терапии как ИМ, так и другими ИТК.

Наиболее широко обсуждается влияние мутаций гена *BCR-ABL* на развитие вторичной резистентности. Предполагается, что возникновение мутаций вызывает изменение конформации p210^{BCR-ABL} тирозинкиназы, что затрудняет присоединение ИМ к аденозинтрифосфатному (АТФ) карману белка [71, 72]. В основе возникновения мутаций, как и появления клональной эволюции, лежит геномная нестабильность. В *BCR-ABL*⁺-клетках выявлены снижение способности восстанавливать двойные разрывы ДНК (снижение *BRCA1*) и увеличение восстановления гомологичных повреждений (*RADS1*) [73], а также повышенное образование свободных радикалов (*reactive oxygen species* — *ROS*) [74]. Показано, что быстрое снижение *BCR-ABL*⁺-клеток коррелирует с уменьше-

Таблица 6. Шкала факторов прогноза эффективности терапии новой генерацией ИТК [67]

Фактор прогноза	Балл
Ответ на терапию ИМ наилучший ЦО	
ПЦО	0
1—94% Ph ⁺	1
≥95% Ph ⁺	2
Группа по Sokal:	
низкий	0
средний/высокий	0,5
Нейтропения:	
да	1
нет	0

Примечание. Группа риска: <1,5 — низкий; >1,5≤2,5 — средний; >2,5 — высокий.

нием *ROS* и сокращением частоты образования мутаций [75].

К настоящему времени описаны более 90 видов мутаций гена *BCR-ABL*.

Их можно разделить на 4 основные группы [76]:

1) замена аминокислот, в результате которой нарушается связь ИМ, но не АТФ с белком *BCR-ABL* (пр. T315I, F317L);

2) мутации в фосфатном домене в зоне связывания АТФ (пр., G250E, Y253F/H, Q255H/R, E255K/V);

3) мутации в активирующем домене, изменяющие конформацию тирозинкиназы (пр., H396R, V379I, L387M);

4) мутации в каталитическом домене белка (пр., M351T, E355G, F359V).

До начала терапии ИМ мутации практически не встречаются у пациентов в ХФ (0%) и часто выявляются в ФА/БК (до 23%), тогда как у больных, резистентных к препарату, частота обнаружения мутаций может достигать 50—90% [77]. При этом у пациентов, резистентных к ИМ, мутации встречаются чаще в поздней по сравнению с ранней ХФ ХМЛ (50—90% против 6—40%) [74]. Очевидно, не все мутации гена *BCR-ABL* имеют клиническое значение и приводят к возникновению резистентности к препарату [78]. Кроме того, резистентность, связанная с некоторыми видами мутаций гена *BCR-ABL*, может быть преодолена увеличением дозы препарата [79]. В исследовании IRIS к 7 годам наблюдения 15% пациентов прекратили терапию ИМ из-за развития резистентности к препарату, у 53% из них выявлены мутации. При этом почти половина из диагностированных мутаций в исследованиях *in vitro* были определены как потенциально резистентные к нилотинибу или дазатинибу [80, 81].

В клинической практике наибольшее значение имеет мутация T315I. Исследования *in vitro* по-

казали, что клетки, экспрессирующие данный вид мутации, резистентны как к ИМ, так и к новым ИТК. Эти результаты подтверждены и в клинической практике [82, 83]. В этой группе пациентов вероятность получения даже ПГО крайне низкая, а частота прогрессирования — высокая [84]. С другой стороны, в исследованиях *in vitro* не выявлена более высокая пролиферативная активность клеток, экспрессирующих данный вид мутации, по сравнению с клетками с диким типом гена и, следовательно, более агрессивного течения болезни при обнаружении данной мутации ожидать не следует [85]. В исследованиях S.H. Kim и соавт. [86] продемонстрировано, что прогноз у пациентов с мутацией T315I в большей степени зависит от фазы болезни. В ХФ и ФА у больных с данным видом мутации и без мутаций выживаемость и частота прогрессирования в БК были сравнимы [86, 87]. Наиболее часто применяемым методом определения мутаций гена *BCR-ABL* является не прямое секвенирование исследуемого участка гена с последующим анализом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Сравнение структуры анализируемого гена с существующими геномными картами позволяет определить наличие мутации (замена одного нуклеотида другим) и выявить ее местоположение. Чувствительность данного метода невысокая и не превышает 25%. Однако в настоящее время необходимость использования высокочувствительных методов детекции мутации гена *BCR-ABL* вызывает споры, так как клиническая значимость мутаций, в том числе и T315I, экспрессирующихся в небольшом числе *BCR-ABL*⁺-клеток, не установлена.

Анализ мутаций гена *BCR-ABL* может быть рекомендован при возникновении первичной и вторичной резистентности, в том числе и молекулярной прогрессии (любой рост *BCR-ABL*-транскрипта в повторных анализах или в однократно ≥ 1 log).

Наряду с мутациями, другие проявления геномной нестабильности — новые хромосомные аномалии — являются плохим прогностическим признаком и, как правило, предшествуют трансформации болезни в ФА и БК [62, 88].

Вероятно, еще одним важным фактором недостаточной эффективности ИМ является снижение дозы ИМ. В исследовании была показана четкая связь уровня концентрации препарата и ответа на терапию ИМ [89]. Снижение концентрации препарата в клетке может возникнуть при редукции его дозы из-за токсических реакций или несоблюдении пациентом дозы и режима приема. Также этому могут способствовать прием препаратов — индукторов цитохромов семейства P450, высокая концентрация α -кислого гликопротеина, часто выявляемая в ФА и БК ХМЛ, гиперэкспрессия гена множественной лекарственной устойчивости (*MDR-1*), приводящие к выкачиванию веществ из клетки и гипо-

экспрессии гена *h-OCT*, индуцирующие активное вкачивание молекул внутрь клетки [90–92]. В настоящее время концентрация ИМ исследуется в плазме. Разрабатываются методики измерения уровня ИМ в клетке.

Исследование концентрации ИМ (Blood Level Test — BLT) целесообразно при:

- подозрении на нарушение приема препарата пациентом;
- подозрении на лекарственное взаимодействие;
- ответе на терапию ИМ хуже ожидаемого;
- токсичности, возникшей в процессе терапии ИМ выше ожидаемого уровня.

Данная методика в настоящее время является факультативной в мониторинге терапии ИТК и может использоваться в качестве дополнительной информации при решении вопроса о смене тактики ведения пациента, которая в основном должна определяться клинической эффективностью (рекомендации М. Вассарани и соавт.) и переносимостью гливека. Кроме того, следует учитывать вариабельность экспрессии генов *MDR-1* и *h-OCT* и, следовательно, тот факт, что уровень концентрации ИМ в плазме может не совсем четко отражать внутриклеточное содержание препарата. В связи с этим необходимо проведение дальнейших клинических исследований для уточнения роли определения концентрации ИМ как в плазме, так и в клетке.

Из всех перечисленных механизмов, предположительно определяющих резистентность лейкомиических клеток к ИМ, наиболее клинически значимыми являются мутации гена *BCR-ABL*, а также снижение экспрессии гена *h-OCT*. Роль гиперэкспрессии гена *MDR-1*, повышения концентрации α -кислого гликопротеина и амплификации гена *BCR-ABL* в развитии резистентности к ИМ пока еще убедительно не доказана.

Тем не менее применение генериков препарата может привести к непредсказуемым результатам и возникновению изменений в профиле безопасности [93, 94].

ВЫБОР 2-й ЛИНИИ ИТК — НИЛОТИНИБ ИЛИ ДАЗАТИНИБ?

До настоящего времени не проводилось исследований, сравнивающих напрямую эффективность nilotinib и dasatinib в качестве препаратов 2-й линии терапии. Следует, однако, учитывать, что dasatinib ингибирует значительно большее число тирозинкиназ, чем nilotinib. В то же время для терапии по крайней мере ХФ необходимо ингибирование только тирозинкиназы *BCR-ABL*, ингибирование других тирозинкиназ сопряжено с развитием осложнений. Сравнение результатов терапии, полученных в различных независимых исследованиях, свидетельствует о сопоставимости эффектов этих двух препаратов. В связи с этим выбор между этими препаратами в каждом конкрет-

ном случае может определяться по спектру и выраженности потенциальных токсических реакций.

С учетом наиболее часто встречающихся осложнений следует воздержаться от применения нилотиниба при наличии в анамнезе панкреатита, неконтролируемого сахарного диабета. Болезнь Жильбера не является противопоказанием для назначения нилотиниба, но следует ожидать повышения уровня билирубина, и, следовательно, потребуются более тщательный контроль. Механизмы развития гипергликемии, повышения липазы или панкреатита не ясны. У пациентов с высоким уровнем липазы случаи клинических проявлений панкреатита были единичными.

Применения дазатиниба следует избегать при аутоиммунных заболеваниях, бронхиальной астме, сердечной недостаточности, патологии легких (хроническая обструктивная болезнь легких и др.), гипертонической болезни, повреждениях грудной клетки в анамнезе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта с высоким риском возникновения кровотечений. Кроме того, в течение всего периода терапии дазатинибом следует воздержаться от приема дезагрегантов.

Вероятность удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) существует на фоне приема как ИМ, так и нилотиниба и дазатиниба. В связи с этим целесообразно выполнение ЭКГ до начала терапии ИТК, контроль ЭКГ через 1 нед, далее по показаниям. Кроме того, необходима коррекция уровня калия и магния как до начала, так и на фоне терапии ИТК.

Еще одним важным критерием выбора между нилотинибом и дазатинибом является наличие и вид мутаций гена *BCR-ABL*. В исследованиях *in vitro* определена разная чувствительность к нилотинибу и дазатинибу линий Ph⁺-клеток, экспрессирующих разные виды мутаций [95]. Однако в исследованиях было показано влияние только некоторых из них на результаты терапии новых ИТК (табл. 7).

Таким образом, выбор между препаратами новой генерации ИТК в ХФ и ФА проводится, в первую очередь, на основании их токсического профиля, а также вида мутаций гена *BCR-ABL*. С учетом благоприятного профиля безопасности нилотиниба, связанного, по-видимому, с его высокой селективностью в отношении гена *BCR-ABL*, можно заключить, что он имеет некоторые преимущества перед дазатинибом в ХФ ХМЛ. В БК для использования зарегистрирован только дазатиниб, а применение нилотиниба в этой фазе болезни возможно только в рамках клинических исследований.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ХМЛ И ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИМ

В настоящее время ИМ является стандартом терапии для всех пациентов ХМЛ независимо от возраста и фазы болезни. Однако важно учитывать,

что тактика ведения пациента различается в зависимости от фазы ХМЛ и ответа на лечение.

В ХФ начало терапии ИМ показано независимо от длительности ХМЛ и/или вида предшествующей терапии, включая длительный прием бусульфана. В этих случаях риск развития осложнений, в основном гематологических, выше и, следовательно, целесообразно проводить более частый мониторинг безопасности терапии. Противопоказанием к терапии как ИМ, так и другими ИТК является наличие только крайне тяжелых и неконтролируемых сопутствующих заболеваний, а также невозможность проведения адекватного мониторинга для оценки эффективности и безопасности лечения.

Начальная доза ИМ — 400 мг/сут независимо от возраста и массы тела. Предпосылкой для эффективной терапии ИМ служит регулярный прием препарата. Необходимо избегать отмены ИМ из-за несущественных токсических эффектов, купирование которых возможно симптоматическими средствами. Своевременная оценка эффективности терапии ИМ и ранняя смена тактики ведения при развитии резистентности являются еще одним залогом успеха в лечении ХМЛ.

Рекомендации М. Вассарани и соавт. по ведению больных в ХФ и ФА/БК представлены в табл. 8, 9 [64].

К сожалению, при неэффективности ИМ около 50% пациентов в ХФ и подавляющее число больных в ФА/БК не отвечают или утрачивают уже достигнутый ответ на терапию новыми ИТК. У пациентов в ХФ, резистентных к ИМ, в качестве 1-й линии терапии целесообразно использовать новые ИТК — нилотиниб или дазатиниб. В этой группе больных алло-ТГСК должна применяться в случае выявления мутации T315I или при неэффективности 2-й линии терапии. В ФА/БК терапию нилотинибом и дазатинибом целесообразно проводить с целью редукции лейкоэмических клеток перед осуществлением алло-ТГСК. Отказ от последующего выполнения алло-ТГСК, вероятно, может рассматриваться только у пациентов в ФА с высоким риском проведения алло-ТГСК при получении ПГО и ПЦО.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХМЛ

Показания для применения препаратов ИФН-α в эру ИТК. Терапия препаратами ИФН-α на сегодняшний день остается актуальной лишь для не-

Таблица 7. Мутации гена *BCR-ABL*, появление которых ассоциировалось с резистентностью к нилотинибу и дазатинибу [96]

Препарат	Мутации гена <i>BCR-ABL</i>			
Нилотиниб	T315I	F359C	E255V	Y253H
Дазатиниб	T315I	V299L	T315A	F317L/I/V/S

Таблица 8. Рекомендации по ведению пациентов в ХФ ХМЛ [66]

Линия терапии	Показания	Вид терапии
1-я	Все пациенты Оптимальный ответ	Гливек 400 мг Продолжение терапии ИМ в той дозе, на которой достигнут оптимальный ответ. Терапия постоянная даже при длительном ПЦО и ПМО
2-я	Непереносимость гливека Субоптимальный ответ Неэффективность ИМ	Нилотиниб 800 мг или дазатиниб 100 мг Повышение дозы ИМ до 600–800 мг или нилотиниб или дазатиниб Нилотиниб или дазатиниб, проведение алло-ТГСК при выявлении мутации T315I или трансформации в ФА/БК
3-я	Субоптимальный ответ на дазатиниб или нилотиниб Неэффективность дазатиниба или нилотиниба	Продолжение данной терапии или осуществление алло-ТГСК при высоком риске развития (нет ПГО, резистентные мутации) ХМЛ и низким риске проведение алло-ТГСК Алло-ТГСК

*Общими для резистентных больных являются контроль приема ИМ, оценка концентрации препарата в крови и мутаций гена *BCR-ABL*. При выявлении мутации T315I терапия ИТК не показана. Рекомендовано направление на алло-ТГСК, а при ее невозможности — терапия ИФН-α, цитозар в малых дозах, экспериментальная терапия или паллиативное лечение гидреа.

большой части больных ХМЛ с неэффективностью или непереносимостью всех ИТК, невозможностью проведения алло-ТГСК, а также при недоступности новых эффективных экспериментальных средств. Целесообразность применения препаратов ИФН-α в этой группе пациентов обоснована возможностью достижения у них не только ПГО, но и ПЦО. При длительном наблюдении больных в ранней ХФ, получающих терапию препаратами ИФН-α с малыми дозами цитозара, выявлено, что частота достижения ПГО и ПЦО составила 63 и 16%, еще у 36% зафиксирована значительная редукция Ph⁺-клеток (1–50%). Медиана до достижения ПГО и наилучшего цитогенетического ответа была 5,3 и 5,6 мес соответственно. Медиана продолжительности достигнутого цитогенетического ответа составила 28 мес, медиана ОВ — 81 мес, при этом вероятность 5-летней ОВ достигала 65% [97].

С другой стороны, добавление препаратов ИФН-α к ИМ может увеличить эффективность последнего. Исследования в данном направлении продолжаются. В общей группе пациентов, получающих сочетанную терапию, превосходства над монотерапией ИМ не выявлено. По-видимому, это связано с высокой частотой развития осложнений на фоне ИФН-α и необходимостью отмены препарата у подавляющего большинства этих больных. Однако в случае продолжающегося лечения ИМ в сочетании с ИФН-α результаты в данной группе пациентов были достоверно выше по сравнению с таковыми при проведении монотерапии ИМ [22,

23]. Возможно, снижение дозы или изменение режима использования ИФН-α подтвердит целесообразность его сочетанного применения не только с ИМ, но и с другими ИТК.

По-видимому, ИТК не влияют на ранние лейкемические гемопоэтические клетки. У большинства больных при продолжительных наблюдениях достичь ПМО не удается, или при получении даже длительного ПМО приблизительно у 50% пациентов вскоре после отмены ИМ развиваются рецидивы. Вероятно, применение препаратов ИФН-α будет эффективно для элиминации оставшихся резидуальных лейкемических клеток. Исследования в этом направлении уже начаты, однако для оценки результатов нужны более длительные наблюдения [98].

Вакцины. Использование вакцин к гену *BCR-ABL* для уничтожения остаточной опухолевой массы также представляется интересным. Пока сложно оценить результаты работы итальянских исследователей, но почти у 1/3 пациентов, начавших терапию с ПЦО, но с персистенцией ХМЛ на молекулярном уровне, получен ПМО. Случаи осложнения были редкими. Исследования продолжаются [99, 100].

Ингибиторы субстратов BCR-ABL-тирозинкиназы. Начаты исследования по применению данных препаратов у пациентов, резистентных к ИМ. Предварительные результаты показывают активность омацетаксина [101–103], эверолимуса [104], AP24534 [105] у больных с неэффективностью ИМ.

Таблица 9. Рекомендации по ведению пациентов в ФА/БК

Линия терапии	Показания	Вид терапии
1-я	Пациенты, ранее не получавшие гливек	Гливек 600 или 800 мг с последующим проведением алло-ТГСК после достижения хотя бы ХФ
2-я	Пациенты, ранее получавшие гливек	Нилотиниб или дазатиниб с последующим выполнением алло-ТГСК после достижения хотя бы ХФ

ИТК III поколения. Босутиниб, так же как и дазатиниб, является ингибитором не только BCR-ABL-, но и Src-киназы. В отличие от других ИТК препарат практически не влияет на киназы PDGFR и c-KIT, что может привести к снижению гематологической токсичности. Первые результаты нерандомизированного исследования, проведенного у пациентов, резистентных к ИМ, продемонстрировали эффективность препарата: ПГО, БЦО и ПЦО достигнуты у 84, 52 и 33% больных [106]. В настоящее время начаты исследования III фазы по использованию босутиниба в качестве 1-й линии терапии у пациентов в ХФ ХМЛ [107]. Данусертиб гидрохлорид является ингибитором аврора- и ABL-киназ. В исследование включены пациенты в ФА/БК, часть из которых были предлечены не только ИМ, но и другими ИТК. У большинства этих больных имелись мутации T315I. Тем не менее отмечены случаи получения у них не только ПГО, но и ПЦО [108].

На первый взгляд сегодня в арсенале гематолога для лечения больных ХМЛ существует высокоэффективная консервативная терапия в виде ИТК, позволяющая добиться длительных ремиссий у подавляющего большинства пациентов. Для больных, резистентных к ИТК, а также в продвинутых фазах ХМЛ успешно используется алло-ТГСК.

Однако существуют нерешенные проблемы:

1. Каковы истинные механизмы резистентности к ИТК?
2. Каковы механизмы прогрессии ХМЛ?
3. Возможно ли излечение ХМЛ с помощью монотерапии ИТК и безопасна ли отмена ИТК при длительных молекулярных ремиссиях?

Продолжительные (> 24 мес) наблюдения показали, что отмена ИМ при длительном стабильном ПМО (> 24 мес) приводит к возникновению рецидива болезни только у 50% пациентов. Также необходимо отметить, что при отсутствии ранних рецидивов (в первые 6—7 мес) вероятность их развития в более поздние сроки крайне мала [109].

В связи с тем, что новые методы терапии находятся пока на этапе разработки, в настоящее время задача практического врача — максимально эффективно использовать ныне существующие способы лечения: ИМ, новые ИТК и алло-ТГСК.

Успехов в терапии ХМЛ можно добиться только при тесном взаимодействии врача и пациента. При получении оптимального эффекта и для его сохранения очень важно регулярное наблюдение гематолога. В ходе длительного приема таблетированных препаратов при любых заболеваниях, в том числе при ХМЛ, остро встает вопрос о соблюдении пациентами дозировки и режима их применения. Исследования показывают, что со временем степень соблюдения пациентами предписанного режима терапии снижается [110]. Для преодоления данной проблемы большую роль играет проведение просветительской работы со стороны медперсонала.

В настоящее время в России остается открытым вопрос об обеспечении пациентов ХМЛ препаратами новой генерации ИТК — нилотинибом и дазатинибом. Применение этих препаратов — жизненно необходимо для больных ХМЛ при резистентности к ИМ или его непереносимости. Более того, данные препараты являются последним шансом в борьбе с фатальным заболеванием для больных, не подлежащих проведению алло-ТГСК.

Л и т е р а т у р а

1. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive, chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2177—87.
2. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии иматиниб мезилатом (Гливеком) в хронической фазе миелолейкоза. *Тер арх* 2003;75:62—7.
3. Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2004;104:1979—88.
4. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J.E. et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* 2003;98:2636—42.
5. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031—7.
6. Kantarjian H., O'Brien S., Cortes J. et al. Analysis of the impact of imatinib mesylate therapy on the prognosis of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia treated with interferon-alpha regimens for early chronic phase. *Cancer* 2003;98:1430—7.
7. Зарицкий А.Ю., Ломаина Е.Г., Виноградова О.Ю. и др. Факторы прогноза при терапии препаратом Иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового исследования нерандомизированного исследования в России. *Тер арх* 2007;79(8):17—22.
8. Abdulkadirov K., Lomaia E., Shuvaev V. et al. 6-year experience of treatment by Imatinib in CML CP patients in 6 million population region of Russia (Saint-Petersburg and Leningrad region) with impact on time and kind of pretreatment. *Blood* 2009;114(22): abstr 4278.
9. Hensley M.L., Ford J.M. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility and pregnancy. *Semin Hematol* 2003;40(2):Suppl 2:21—5.
10. Shepherd P.C., Richards S., Allen N.C. Severe cytopenia with sequential use of busulphan and interferon alpha in chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1994;86:92—6.
11. Palandri F., Iacobucci I., Martinelli G. et al. Long-term outcome of complete cytogenetic responders after imatinib 400 mg in late chronic phase, Philadelphia positive chronic myeloid leukemia: The GIMEMA Working Party on CML. *J Clin Oncol* 2008;26:106—11.
12. Cortes J., Giles F., O'Brien S. et al. Result of high-dose imatinibe mesilate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferone-alfa. *Blood*

- 2003;102(1):83–6.
13. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable response in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009;113(10):2154–60.
14. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S. et al. IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408–17.
15. Deininger M., O'Brien S., Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood* 2009;114(22):462:abstr 1126.
16. Hochhaus A., Druker B.J., Larson R.A. 6-year follow-up: sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2007;110: abstr 25.
17. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008;112: abstr 186.
18. Kantarjian H.M., Larson R.A., Guilhot F. et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115(3):551–60.
19. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103: 2873–8.
20. Baccarani M., Druker B., Cortes J. et al. 24 months update of the TOPS study: a phase III, randomized, open-label study of 400mg/d vs 800mg/d of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2009;114(22):142–3:abstr 337.
21. Baccarani M., Rosti G., Castagnetti F. et al. A comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of patients with high risk, Philadelphia-positive, chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *Blood* 2009;113(19):4497–504.
22. Palandri F., Castagnetti F., Iacobucci I. et al. The combination of interferon-alpha with imatinib in early chronic phase chronic myeloid leukemia patients induced a significant improvement of the molecular responses in the first two years of treatment: results from three studies from GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2009;114(22):862:abstr 2192.
23. Guilhot F., Preudhomme C., Guilhot J. et al. Significant higher rates of undetectable molecular residual disease and molecular responses with pegylated form of interferon-alpha in combination with imatinib form the treatment of newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients: conformatory results at 18 months of part 1 of the Spirit phase III randomized trial of the French CML Group. *Blood* 2009;114(22):144:abstr 340.
24. Talpaz M., Silve R.T., Druker B.J. et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928–37.
25. Palandri F., Castagnetti F., Alimena G. et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after 7-year follow-up. *Haematologica* 2009;94(2):205–12.
26. Piazza R.G., Magistroni V., Franceschino A. et al. The achievement of durable complete cytogenetic remission in late chronic phase and accelerated phase patients with CML treated with imatinib mesylate predicts for prolonged response at 6 years. *Blood cells, molecules and diseases*; June 2006; online at www.sciencedirect.com
27. 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 mesilate in three large phase II trials. *Blood* 2004;16(104), 11(Pt1):11a.
28. Palandri F., Castagnetti F., Testoni N. et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* 2008;93(12):1792–6.
29. Kantarjian H.M., O'Brien S., Talpaz M. et al. Outcome of patients with Philadelphia positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007;109:1556–60.
30. Weissner M., Schleuning M., Haeflrich C. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides excellent results in advanced stage chronic myeloid leukemia with major cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy. *Leuk Lymph* 2007;48(2):295–301.
31. Kantarjian H., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib is highly effective and safe in chronic myelogenous leukemia patients with imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(11): abstr 735.
32. Kantarjian H.M., Giles F., Bhalla K. et al. Update on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety and long-term outcomes. *Blood* 2009;114(22):464. Abstr 1129.
33. Giles F., le Coutre F., Bhalla K.N. et al. Efficacy and tolerability of nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP). Who failed prior imatinib and dasatinib therapy: Updated results of a phase 2 study. *ASH* 2008; abstr 3234.
34. Jabbour E., Kantarjian H., Giles F. et al. Treatment with nilotinib for patients with chronic myeloid leukemia who failed prior therapy with imatinib and dasatinib. *Blood* 2006;108:7038.
35. Breccia M., Cannella L., Nanni M. et al. Nilotinib can override dasatinib resistance in chronic myeloid leukemia patients with secondary resistance to imatinib first-line therapy. *Acta Hematol* 2007;118:162–4.
36. Lipton J., le Coutre F., Wang J. et al. Nilotinib in elderly chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: efficacy and safety analysis. *ASH* 2008; abstr 3233.
37. Cortes J., O'Brien S., Ferrajoli A. et al. Efficacy of nilotinib (formerly AMN107) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated Philadelphia chromosome (Ph)-positive chronic myelogenous leukemia in early chronic phase (CML-CP). *Blood* ASH 2008;abstr 446.
38. Saglio G., Kim D.-W., Issaragrisak S. et al. Nilotinib demonstrates superior efficacy compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the International Randomized Phase III ENESTnd Trial. *Blood*;2009;114(22); abstr LBA-1.
39. Le Coutre P., Giles F., Apperley J. et al. Nilotinib is safe and effective in accelerated phase chronic myelogenous leukemia patients with imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(11): abstr 471.
40. Le Coutre P., Ottmann O.G., Giles F. et al. Nilotinib (formely AMN107), highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib resistant or intolerant accelerated phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111:1834–9.
41. Hochhaus A., Giles F., Apperley J. et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study. *Haematologica* 2009;256:abstr 631.
42. Martinelli G., Kim D.W., Saglio G. et al. Response to nilotinib is similar in imatinib resistant chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase

- with and without BCR-ABL mutations except E255K/V, Y253H and F359C/V. *Haematologica* 2009;258:abstr 635.
43. Giles F., Kantarjian H.M., Wunderle L. et al. Nilotinib in chronic myelogenous leukemia in blast crisis (CML-BC) patients with imatinib resistance or intolerance: update phase II results. *J Clin Oncol* 2008;26:7012.
44. 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;65:4500—5.
45. Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H.M. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531—41.
46. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22(6):1200—6.
47. Hochhaus A., Kantarjian H., Baccarani M. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic response in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303—9.
48. 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: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143—50.
49. O'Brien S.G., Deininger M.W. Imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40 (2);Suppl 2:26—30.
50. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.W. et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib resistant and intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3204—12.
51. Guilhot F., Apperley J., Kim D.W. et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic response in patients with imatinib-resistant or-intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109(10):4143—50.
52. Guilhot F., Apperley J., Kim D.W. et al. Efficacy of dasatinib in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with resistance or intolerance to imatinib: 2-year follow-up data from START-A (CA180-005). *Blood* 2007;110(11):abstr 470.
53. Cortes J., Rousselot P., Kim D.W. et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109(8):3207—13.
54. Cortes J., Borthakur G., O'Brien S. et al. Efficacy of dasatinib with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase. *Blood* 2009;114(22):abstr 338.
55. Cortes J., O'Brien S., Pardanani A. et al. Efficacy of dasatinib in patients (pts) with previously untreated chronic myelogenous leukemia (CML) in early chronic phase (CML-CP). *Blood ASH* 2008; abstr 182.
56. Kantarjian H.M. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer* 2008;112:837—45.
57. Huges T., Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukemia. *Blood Rev* 2006;20(1):29—41.
58. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809—20.
59. Kim D., Popradi G., Sriharsha L. et al. Significance of derivative chromosome 9 deletion on the clearance kinetics of bcr-abl fusion transcripts, cytogenetic and molecular response, loss of response or treatment failure to imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2008;113:772—82.
60. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008;112:4437—44.
61. De Lavallade H., Apperley J., Khoroshad J. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358—63.
62. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П. и др. Клональная эволюция у пациентов с Ph-позитивным ХМЛ после терапии гливеком. *Вестн гематол* 2007;3(1):30—4.
63. O'Dwyer M., Mauro M., Blasdel C. et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate (ST1571). *Blood* 2004;103(2):451—5.
64. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6041—51.
65. Jabbour E., Cortes J.E., Kantarjian H.M. et al. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myelogenous leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin Proc* 2009;84:161—9.
66. Kantarjian H., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540—6.
67. Milojkovic D., Bua M., Apperley J. et al. Prediction of cytogenetic response to second generation TKI therapy in CML chronic phase patients who have failed imatinib therapy and early identification of factors that influence survival. *Blood* 2008;112: abstr 332.
68. Alimena G., Breccia M., Latagliata R. et al. Sudden blast crisis in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who achieved complete cytogenetic remission after imatinib therapy. *Cancer* 2006;107(5):1008—13.
69. Lahaye T., Riehm B., Berger U. et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer* 2005;103(8):1659—69.
70. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. IRIS investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994—1004.
71. Nicolini F.E., Corm S., Le QH. et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006;20(6):1061—6.
72. Soverini S., Martinelli G., Rosti G. et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4100—9.
73. Calabretta B., Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood* 2004;103(11):4010—22.
74. Skorski T. BCR/ABL regulates response to DNA damage: the role in resistance to genotoxic treatment and in genomic instability. *Oncogene* 2002;21(56):8591—604.
75. Kopyra M., Falinski R., Nowicki M.O. et al. BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance. *Blood* 2006;108(1):319—27.
76. Apperley J. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia, Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1116—28.
77. Willis S., Lange T., Demehri S. et al.

- High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naïve patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood* 2005;106(6):2128–37.
78. 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(10):1767–73.
79. Anand M., Khorashad J., Marin D. et al. Varying response to escalating the dose of imatinib in patients with CML who «acquire» a BCR-ABL M244V mutant allele. *Blood* 2006;108(8):2881–2.
80. Hochhaus A., Druker B., Sawyers C. et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood* 2008;112:abstr 3216.
81. Muller M.C., Cortes J., Kim D.W. et al. Dasatinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and pre-existing BCR-ABL mutations. *Blood* 2008; 112: abstr 449.
82. Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102(1):276–83.
83. Skorski T. BCR-ABL, DNA damage and DNA repair: implications for new concepts of treatment. *Leuk Lymph* 2008;49(4):610–4.
84. Nicolini F., Hayette S., Corm S. et al. Clinical outcome of 27 imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia patients harboring a T315I bcr-abl mutation. *Hematologica* 2007;92:1238–41.
85. Miething C., Feihl S., Mugler C. et al. The bcr-abl mutations T315I and Y253H do not confer the growth advantage in the absence of imatinib. *Leukemia* 2006;20:650–7.
86. Kim S.H., Kim D., Kim D.W. et al. Analysis of bcr-abl-kinase domain mutations in Korean chronic myeloid leukemia patients: poor clinical outcome of P-loop and T315I mutation is disease phase dependent. *Hematol Oncol* 2009;27(4):190–7.
87. Горюнова Е.Н., Ломаиа Е.Г., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю. Течение хронического миелолейкоза у пациента с панрезистентной мутацией T315I в фазе акселерации. Всегда ли необходима аллогенная трансплантация костного мозга при мутации T315I? *Клин онкогематол* 2009;2(1):11–3.
88. Cortes J., O'Dwyer M.E. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;8(3):671–84.
89. Picard S., Titier K., Etienne G. et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496–9.
90. Gambacorti-Passerini C., Zucchetti M., Russo D. et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2003;9(2):625–32.
91. Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V. et al. MDR-1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood* 2003;101(6):2368–73.
92. Crossman L.C., Druker B.J., Deininger M.W. et al. hOCT 1 and resistance to imatinib. *Blood* 2005;106(3):1133–4.
93. Mattar M. Failure of copy Imatib (CIPLA, India) to maintain hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Int J Hematol* 2010;91(1):104–6.
94. Asfour I.A., Elshazly S.A. Changing therapy from Glivec to a «copy» imatinib results in a worsening of chronic myeloid leukemia disease status: two case reports. *Cases J* 2009;2:9342.
95. O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W. et al. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110(7):2242–9.
96. Soverini S., Gnani A., Colarossi S. et al. Philadelphia chromosome positive leukemia patients who harbor imatinib resistant mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to novel tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007;110(11): abstr 322.
97. Silver R.T., Peterson B.L., Szatrowski T.P. et al. Treatment of the chronic phase of chronic myeloid leukemia with an intermittent schedule of recombinant interferon alfa-2b and cytarabine: results from CALGB study 9013. *Leuk Lymph* 2003;44(1):39–48.
98. Burchert A., Muller M.C., Kostrewa P. et al. Interferon Alpha 2a (IFN) maintenance therapy after imatinib plus IFN induction therapy in chronic myeloid leukemia induces stable long-term molecular remissions and is associated with increased proteinase-3 expression and the presence of PR1-specific T-cells. *Blood* 2009;114:abstr 647.
99. Bocchia M., Korontsvit T., Xu Q. et al. BCR-ABL derived peptide vaccine in chronic myeloid leukemia patients with molecular minimal residual disease during imatinib: interim analysis of phase 2 multicenter GIMEMA CML working party trial. *Blood* 2009;114 (22):abstr 648.
100. Abruzzese E., Trawinska M., Coletta A. et al. Peptide-vaccine treatment associated with therapy in patients with CML is able to induce immunologic, cytogenetic and molecular responses: single center experience with long-term follow up. *Blood* 2009;114(22):abstr 2185.
101. Cortes-Franco J., Parikh P., Wetzler M. et al. Safety and efficacy of subcutaneous-administered omacetaxine mepusuccinate in chronic myeloid leukemia patients who are resistant or intolerant to two or more tyrosine kinase inhibitors - results of a multicenter phase 2/3 study. *Blood* 2009;114(22): abstr 861.
102. Cortes-Franco J., Parikh P., Wetzler M. et al. Safety and efficacy of subcutaneous-administered omacetaxine mepusuccinate in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients who harbor the bcr-abl T315I mutation - results of ongoing multicenter phase 2/3 study. *Blood* 2009;114(22):abstr 644.
103. Ayoubi M., Kantarjian H.M., Wierda W. et al. A phase 2 study of the combination of omacetaxine and imatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia in advanced stages or after failure to imatinib. *Blood* 2009;114(22): abstr 2193.
104. Minami Y., Lowell A.M., Borgman C.L. et al. Treatment with m-TOR inhibitor, everolimus (RAD001) overcomes resistance to imatinib in Philadelphia chromosome positive or T315I mutated cells. *Blood* 2009;11(22): abstr 3277.
105. Cortes J., Talpaz M., Deininger M. et al. A phase 1 trial of oral AP24534 in patients with refractory chronic myeloid leukemia and other hematologic malignancies: first results of safety and clinical activity against T315I and resistant mutation. *Blood* 2009;114(22):abstr 643.
106. Cortes J., Brummendorf T., Kantarjian H. et al. Efficacy and safety among patients with chronic phase Ph⁺ chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2007;110(11):225:abstr 733.
107. Keller G., Schafhausen P., Brummendorf T.H. Bosutinib. *Recent Results Cancer Res* 2010;184:119–27.
108. Cortes-Franco J., Dombret H., Schafhausen P. et al. Danusertib Hydrochloride (PHA-739358), a multi-kinase aurora inhibitor, elicits clinical benefit in advanced chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;114(22): abstr 864.
109. Rousselot P., Huguet F., Rea D. et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109(1):58–60.
110. StCharles M., Bollu V., Hornyak E. et al. Predictors of treatment non-adherence in patients treated with imatinib mesylate for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114(22): abstr 2209.