

Эффективность венетоклакса в терапии хронического лимфолейкоза (обзор литературы)

В.В. Стругов, Е.А. Стадник, А.Ю. Зарицкий

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакт: Владимир Владимирович Стругов strugov@almazovcentre.ru

В последние годы в терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) произошла революция, связанная с появлением новых таргетных препаратов, которые существенно улучшили результаты лечения всех групп больных ХЛЛ. При этом ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб, акалабрутиниб и др.) и изоформ фосфатидилинозитол-3-киназы (иделалисиб, умбралисиб и др.) находятся на пике популярности, в то время как ингибиторам антиапоптотических белков (венетоклакс) уделяется незаслуженно мало внимания. В данном обзоре мы представляем результаты клинических исследований венетоклакса в монотерапии и комбинированных схемах при ХЛЛ. Отличительной чертой данного препарата является высокая частота достижения полных ответов и эрадикации минимальной остаточной болезни у пациентов с ХЛЛ высокого риска, а также хорошо контролируемый профиль токсичности, что делает его идеальным компонентом негенотоксичных режимов, нацеленных на полное излечение заболевания.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, венетоклакс, антиапоптотический белок Bcl-2

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-18-26

Effectiveness of venetoclax in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (literature review)

V.V. Strugov, E.A. Stadnik, A. Yu. Zaritskey

Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St, Saint Petersburg, Russia 197341

Currently we are facing a revolution in therapy of chronic lymphocytic leukemia, related to the development of novel target drugs, which have markedly improved treatment results in all groups of patients. While inhibitors of Bruton's tyrosine kinase (ibrutinib, acalabrutinib etc.) and phosphatidylinositol-3 kinase isoforms (idelalisib, umbralisib etc.) are currently in the spotlight, much less attention is paid to antiapoptotic protein inhibitors such as venetoclax. In this review we summarize the results of venetoclax clinical studies in CLL as monotherapy and in combinations. The drug is distinguished by a high rate of complete responses and minimal residual disease eradication in high risk CLL patients, as well as a favorable toxicity profile. This makes it an ideal component of non-genotoxic regimens, aimed at the cure of the disease.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, antiapoptotic protein Bcl-2

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) (С91.1 по МКБ-10) — одно из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний, развивающееся преимущественно у пожилых людей европеоидной расы. В основе заболевания лежит прогрессивное накопление в костном мозге, крови и вторичных лимфоидных органах трансформированных клональных В-лимфоцитов, имеющих «зрелую» морфологию, патогномичный поверхностный фенотип (одновременная экспрессия маркерных молекул CD23, CD19 и CD5) и специфическое строение В-клеточного рецептора. Лишь у небольшой части больных ХЛЛ современные варианты противоопухолевой терапии позволяют добиться полного излечения. В большинстве случаев заболевание рецидивирует. При использовании цитостатиков каждая последующая линия терапии приводит к появлению новых мутаций и индукции клональной эволюции, закономерным итогом которой является выработка химиорефрактерного фенотипа.

Поломки, определяющие нечувствительность к генотоксичным препаратам, представлены в первую очередь мутациями гена *TP53* в варианте делеции хромосомного локуса 17p13 и/или инактивирующих точечных замен. Такие мутации обнаруживаются примерно у 5–10 % больных, ранее не получавших терапию, и примерно у 30 % больных с рефрактерностью к флударабинсодержащим режимам. До появления новых таргетных препаратов выживаемость пациентов с аномалиями гена *TP53* и/или документированной неэффективностью стандартных иммунохимиотерапевтических комбинаций (ХЛЛ высокого риска) редко превышала 1,5–2 года.

Венетоклакс (ABT-199, GDC-0199) — один из новых препаратов, представляет собой низкомолекулярный высокоселективный пероральный ингибитор антиапоптотического белка В-cell lymphoma 2 (Bcl-2) [1]. Воздействие венетоклакса на клетки Bcl-2-зависимых опухолей, к которым относится ХЛЛ, приводит к быстрому появлению признаков апоптоза *in vitro*.

В клинических исследованиях эффективность венетоклакса показана при различных вариантах лимфом и лейкозов, однако наиболее ценный опыт накоплен при лечении им больных с рецидивами и прогностически неблагоприятными вариантами ХЛЛ. Впечатляющие результаты получены также у пациентов с утратой ответа на ингибиторы В-клеточного сигнала.

В настоящее время препарат одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) и Министерством здравоохранения Канады (Health Canada) для применения у больных ХЛЛ с del17p, ранее получавших специфическую терапию [2]. На территории стран Европейского союза использование венетоклакса разрешено у больных ХЛЛ с мутациями в гене *TP53* и del17p с неэффективностью/непереносимостью ингибиторов ВТК и Р3К в анамнезе [3].

В данном обзоре мы постарались обобщить данные по механизму действия, эффективности и токсичности венетоклакса при его использовании в монорежиме и в комбинациях с другими препаратами при хроническом лимфолейкозе. Отдельное внимание уделено механизмам формирования резистентности к препарату.

Механизм действия

Программируемая клеточная гибель (апоптоз) — естественный барьер для опухолевой трансформации. Поэтому нарушение активности ключевых регуляторов апоптоза, белков семейства Bcl-2, наблюдается при многих онкогематологических заболеваниях [4].

В семействе Bcl-2 выделяют группы антиапоптотических и проапоптотических белков [5]. К первой относят Bcl-2, Bcl-X_L, Mcl-1, Bcl-W и Bfl-1, ко второй — Bax, Bak, NOXA, Bad, Vim и Bid. Последние 4 белка отличаются тем, что имеют только 1 функциональный BH-домен (моно-BH3-белки), ответственный за гетеродимеризацию с другими членами семейства. Функция белков Bax и Bak — пермеабиллизация митохондриальной мембраны. Активация Bax и Bak в здоровых клетках предотвращается их связыванием с антиапоптотическими белками. Последние дополнительно регулируются моно-BH3-белками (в первую очередь Bik и Bad), которые конкурентно связываются с Bcl-2 и Bcl-X_L, подавляя секвестрацию Bax и Bak и сенсибилизируя клетку к апоптозу. Кроме этого, некоторые моно-BH3-белки, такие как Vim, способны напрямую активировать олигомеризацию Bax и Bak и индуцировать апоптоз (рис. 1).

В ответ на проапоптотические стимулы (дерегуляция онкогенов, цитокиновая депривация, гипоксия, воздействие цитостатиков) «активирующие» моно-BH3-белки взаимодействуют с Bax и Bak, запуская их димеризацию и транслокацию из цитозоля в наружную мембрану митохондрий. Это приводит к высвобождению

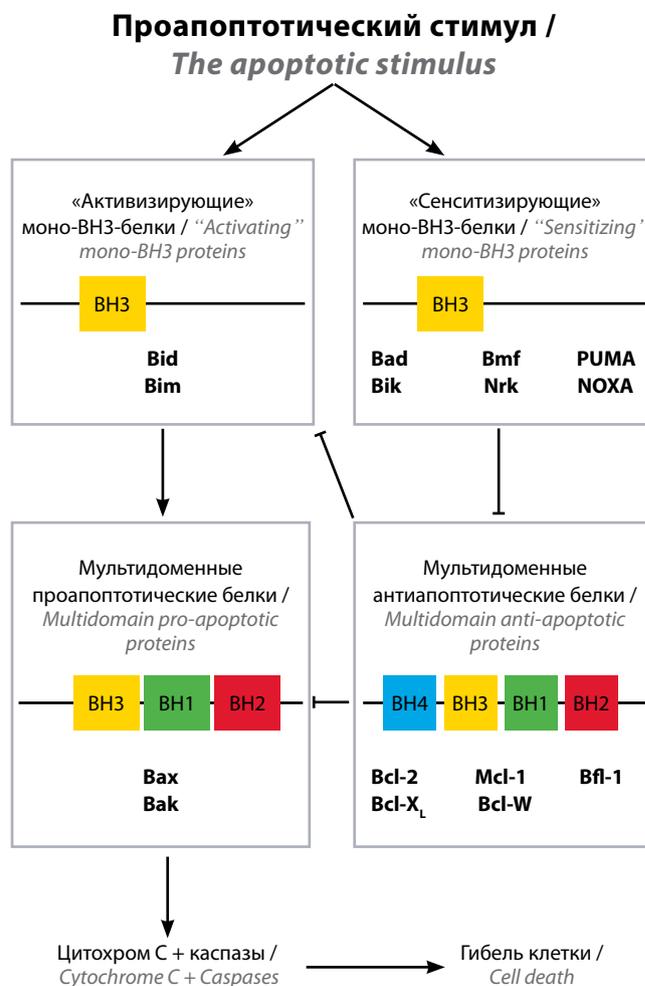


Рис. 1. Участие белков семейства Bcl-2 во внутреннем (митохондриальном) пути апоптоза

Fig. 1. Bcl-2 family proteins in the internal (mitochondrial) pathway of apoptosis

нию цитохрома С, инициации каспазного каскада и последующей гибели клетки.

В клетках ХЛЛ баланс про- и антиапоптотических факторов нарушен за счет гиперэкспрессии Bcl-2 [6]. Причиной этого, возможно, является снижение экспрессии микро-РНК miR-15a и miR-16-1, которая особенно выражена у пациентов с делецией локуса 13q14 [7]. Кроме гиперэкспрессии Bcl-2 клетки ХЛЛ характеризуются повышенным содержанием комплексов Vim: Bcl-2 [8]. Такое «праймированное» состояние делает их избирательно чувствительными к BH3-миметикам — препаратам, блокирующим связывание Bcl-2 с другими белками. Индукция апоптоза в праймированных клетках происходит не только за счет нарушения секвестрации Bax и Bak, но и из-за высвобождения большого количества их активатора Vim. Данные механизмы не зависят от наличия функционально активного p53.

Венетоклакс — представитель класса BH3-миметиков нового поколения [1]. Препарат получен методом оптимизации молекулы другого селективного

перорального ингибитора Vcl-2 — навитоклакса (ABT-263). Последний показал отчетливую эффективность в исследовании II фазы в виде достижения частичной ремиссии у 38 % больных с рецидивами ХЛЛ [9]. Недостатком навитоклакса оказалась его способность ингибировать Vcl- X_L , который критически важен для выживания тромбоцитов, находящихся в периферическом кровотоке. Дозозависимая тромбоцитопения наблюдалась у большинства больных, получавших лечение навитоклаксом, и послужила препятствием для дальнейших исследований препарата в клинике.

В отличие от навитоклакса, венетоклакс практически не связывается с Vcl- X_L , что предотвращает развитие тромбоцитопении. Помимо этого, препарат обладает в 5 раз более высокой аффинностью к Vcl-2 и гораздо сильнее индуцирует апоптоз клеток ХЛЛ *in vitro*. Снижение количества лейкозных клеток в периферической крови наблюдается у пациентов уже через 6–24 ч после приема венетоклакса. При этом редукция лимфоцитоза происходит за счет активации апоптоза, в том числе в клетках с del17p и мутациями в гене TP53 [10].

Особенности фармакокинетики

Пиковая концентрация венетоклакса в крови достигается через 6–8 ч после приема. Время полувыведения препарата после однократного приема 50 мг составляет от 19 до 26 ч. Для достижения целевых фармакокинетических параметров препарат следует принимать с едой (или сразу после нее), поскольку пищевые жиры необходимы для его поступления в кишечную лимфатическую систему [11]. Отслеживать и ограничивать содержание жиров в пище не требуется [12].

Ренальный клиренс препарата составляет менее 0,01 % от принятой дозы, что указывает на возможность его использования у пациентов с нарушением функции почек. В клинических исследованиях элиминация препарата не различалась у больных с легким или умеренным снижением клиренса креатинина и пациентов с нормальной почечной функцией [13].

Венетоклакс является субстратом цитохрома CYP3A4 и Р-гликопротеина (MDR1). Одновременный прием препарата с индуктором CYP3A4 рифампицином приводит к уменьшению пиковой концентрации венетоклакса на 42 % и ускорению времени его полувыведения до 7 ч [14]. Из-за риска развития синдрома лизиса опухоли сильные ингибиторы CYP3A4 (например, вориконазол) противопоказаны в начале приема венетоклакса (период увеличения дозы). При необходимости их назначения в последующем доза ABT-199 должна быть уменьшена минимум на 75 %. Умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ципрофлоксацин) и ингибиторы Р-гликопротеина (например, амиодарон) требуют снижения дозы венетоклакса как минимум на 50 %. Субстраты Р-гликопротеина с узким терапевтическим индексом (дигоксин и др.) должны приниматься не менее чем за 6 ч до препарата.

Эффективность в монотерапии

Результаты наиболее крупного исследования эффективности венетоклакса в монорежиме (M12–175 ветвь А, NCT01328626) были опубликованы А. Roberts с соавт. в 2016 г. [15]. В данное открытое многоцентровое исследование I фазы было включено 116 пациентов с рецидивами ХЛЛ. У большинства (89 %) больных имелись факторы неблагоприятного прогноза: резистентность к флударабину (у 60 %), массивная лимфаденопатия (у 58 %), del17p (у 30 %), del11q (у 27 %), немутированный вариант генов *IGHV* (у 45 %). Медиана числа линий терапии в анамнезе составляла 3 (диапазон от 1 до 11).

Эффект венетоклакса наблюдался в интервале дозировок от 20 до 1200 мг. Максимально переносимая доза не была определена, поскольку дозолимитирующей токсичности не наблюдалось даже при назначении 1200 мг/сут. Объективный ответ на терапию был получен у 79 % больных, причем у 20 % была достигнута полная ремиссия. Пациенты с резистентностью к флударабину достигли ответа в 79 % случаев, в 16 % отмечалась полная ремиссия. У 5 % больных была диагностирована эрадикация минимальной остаточной болезни (МОБ) в костном мозге. Глубина ответа на терапию существенно не различалась у больных, получавших венетоклакс в дозах 400, 800 и 1200 мг/сут. Медиана беспродвижной выживаемости (БПВ) составила 25 мес для части когорты с наиболее длительным периодом наблюдения. У пациентов с del17p медиана БПВ достигла 16 мес. Наиболее продолжительные ремиссии наблюдались у пациентов с полным ответом на монотерапию.

Положительное решение FDA в значительной степени было основано на результатах последующего открытого многоцентрового исследования II фазы у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ХЛЛ на фоне del17p (M13–982, NCT01889186) [16]. В данное исследование с мая 2013 г. по июнь 2014 г. были включены 107 больных, которые получали венетоклакс в дозе 400 мг после 4–5-недельного периода увеличения дозы. Число предшествующих линий терапии у пациентов составило от 1 до 4 (медиана 2). У 44 % больных имелась рефрактерность к флударабину, у 47 % — массивная лимфаденопатия, у 28 % del17p сочеталась с del11q. Общий ответ был получен у 79,4 % пациентов. У 16 % больных (по оценке исследователей) и у 8 % (по оценке независимых экспертов) была достигнута полная ремиссия или полная ремиссия с неполным восстановлением показателей гемограммы. Медиана времени до достижения начального ответа, по мнению независимого комитета исследователей, составила 0,8 мес, а наилучшего ответа — 8,2 мес. Эрадикация минимальной остаточной болезни в костном мозге отмечена у 6 (5,6 %) больных.

Недостаточное время наблюдения на момент публикации статьи не позволило авторам оценить медиану БПВ. Обновленные данные с включением еще

51 пациента были представлены на конгрессе Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) в 2017 г. К 24 мес терапии беспрогрессивная выживаемость отмечалась у 52 % больных и 72 % оставались живы. По данным проточной цитометрии 27 % пациентов имели МОБ-негативность периферической крови. Через 24 мес наблюдения у больных с полной ремиссией и негативной МОБ (по данным проточной цитометрии) беспрогрессивная выживаемость составила 100 % в сравнении с 78,5 % у пациентов с негативной МОБ и частичной ремиссией [17].

В целом венетоклак показал впечатляющую эффективность в монорегиме у резистентных и рефрактерных больных с ХЛЛ высокого риска. У части больных была достигнута эрадикация МОБ. При этом не наблюдалось высокой токсичности, характерной для комбинаций цитостатиков.

Важно, что на примере монотерапии венетоклаком продемонстрирована возможность достижения МОБ-негативности [3, 17], которая коррелирует с лучшим ответом на последующую аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Предварительные результаты исследования II фазы (NCT02141282) и данные расширенной когорты исследования M13-982 указывают на то, что венетоклак в монорегиме эффективен у больных с резистентностью к ибрутинибу и иделалисибу [18]. Как уже упоминалось, применение венетоклака в данной группе больных разрешено в Европейском союзе.

Эффективность комбинаций

Доклинические исследования показали рациональность комбинации венетоклака с моноклональными антителами к CD20, в частности, с ритуксимабом и обинутузумабом. В модели *in vitro* эти препараты преодолевали CD40-индуцированную резистентность клеток ХЛЛ к венетоклаку [19]. Аналогично в лимфомных линиях, резистентных к навитоклаку, наблюдался синергизм с ритуксимабом в условиях *in vivo* мышинной модели [20]. Комбинация навитоклака и ритуксимаба показала активность в исследованиях I–II фазы у больных с ХЛЛ.

Наиболее крупное исследование сочетания венетоклака и ритуксимаба у резистентных больных – протокол Ib фазы (NCT01682616), результаты которого были недавно опубликованы J.F. Seymour с соавт. [21]. Всего было включено 49 больных с медианой возраста 68 лет (диапазон 50–88 лет) и медианой числа предшествующих линий терапии 2 (диапазон 1–5). У 9 (19 %) из 47 больных имелась del17p, у 19 (70 %) из 27 – немутированный вариант генов *IGHV*. Общий ответ был достигнут у 86 % больных, причем у 51 % была документирована полная ремиссия или полная ремиссия с неполным восстановлением показателей гемограммы. Уровень эрадикации МОБ в костном мозге был беспрецедентно высок для рецидивных больных и составил 57 % (у 28 пациентов из 49). Беспрогрессивная выжи-

ваемость к 24 мес достигла 82 %. У 8 пациентов с эрадикацией МОБ, пожелавших прекратить лечение, ремиссия сохранялась после отмены венетоклака при медиане времени наблюдения в 9,7 мес. Нейтропении III–IV степени наблюдались у 53 % больных, инфекции III–IV степени – у 16 %. Полученные результаты легли в основу исследования III фазы MURANO (NCT02005471), в котором комбинация венетоклака и ритуксимаба сравнивается с режимом терапии бендамустином и ритуксимабом у пациентов с рецидивами ХЛЛ или рефрактерным течением заболевания.

В настоящее время в нескольких исследованиях Ib и III фазы изучается эффективность комбинации венетоклака с обинутузумабом. Так, в протоколе CLL14 немецкой группы у пациентов со значимой коморбидностью, ранее не получавших терапию, сравниваются режимы «обинутузумаб + венетоклак» и «обинутузумаб + хлорамбуцил» [22]. Достижение МОБ-негативности в костном мозге было задокументировано у 5 (38 %) из 13 больных в начальной фазе исследования. На момент написания обзора набор в протокол закончен, все пациенты ($n = 445$) получают лечение.

Изучение экспрессии антиапоптотических белков в опухолевых клетках больных ХЛЛ на фоне терапии ибрутинибом показало снижение в динамике экспрессии Mcl-1 [23]. В другой работе *in vitro* культивирование клеток ХЛЛ с ибрутинибом приводило к повышению экспрессии Vim [24]. Эти наблюдения указывают на возможный синергизм венетоклака и ибрутиниба. В 2017 г. на конгрессе ЕНА были доложены предварительные данные о переносимости комбинации у больных с рецидивами ХЛЛ (исследование CLARITY). Сочетание препаратов не приводило к развитию избыточной токсичности [25]. В настоящее время итальянская группа проводит исследование IIa фазы, направленное на оценку частоты достижения МОБ-негативных ремиссий на фоне приема ибрутиниба и венетоклака, причем дизайн протокола предполагает отмену терапии у пациентов с эрадикацией МОБ [26].

Тройная комбинация венетоклака с ибрутинибом и обинутузумабом в настоящее время изучается в исследовании IV/II фазы, инициированном группой Университета Огайо. Предварительные результаты показали хорошую переносимость режима и достижение МОБ-негативности в костном мозге у 2 (33 %) из 6 больных [27]. Аналогичные протоколы имеются в портфолио немецкой группы (NCT02950051). Предполагается, что двойные и тройные ибрутинибсодержащие схемы улучшат прогноз в тех случаях, когда ибрутиниб недостаточно эффективен в монорегиме (например, для группы больных с del17p), а также, возможно, позволят отменять препарат у пациентов, достигающих МОБ-негативности, что существенно снизит стоимость лечения.

Интересно, что *in vitro* венетоклак синергичен также с ингибиторами PI3K иделалисибом [28]

и дувелисибом [29], ингибиторами SYK цердулатинибом [30] и энтосплетинибом [31], а также мультики-нальным ингибитором сунитинибом [32], однако результаты использования таких комбинаций в клинике пока систематически не изучены.

Механизмы резистентности

Примерно 20 % больных с рецидивирующим и рефрактерным течением ХЛЛ не отвечают на монотерапию венетоклаксом, и еще у 30 % к 2 годам терапии развивается резистентность к нему. Данные исследований *in vitro* указывают на то, что одним из механизмов резистентности может быть повышение экспрессии и/или стабильности альтернативных антиапоптотических белков семейства Bcl-2 (Bcl-X_L, Bcl-W, Mcl-1 и Bfl-1), способных секвестрировать Bim, в опухолевых клетках [28, 33]. Действительно, в модели микроокружения *in vitro* под действием CD40 ± IL-4 клетки ХЛЛ начинают гиперэкспрессировать Bcl-X_L, Bfl-1 и Mcl-1, что приводит к потере их чувствительности к цитостатикам [34], ВНЗ-миметику АВТ-737 (парентеральный аналог навитоклакса) [35] и венетоклаксу [36]. Индукция экспрессии Mcl-1 была показана при совместном культивировании клеток ХЛЛ с мезенхимальными стромальными клетками, моделирующими нишу костного мозга [37]. В исследовании I фазы уровень Mcl-1 коррелировал с ответом на навитоклаксы [38].

T. Song с соавт. связали *in vitro* восприимчивость клеток ХЛЛ к ВНЗ-миметикам с уровнем фосфорилированного Bcl-2, показав, что наилучшим предиктором чувствительности является внутриклеточное соотношение (Mcl-1 + pBcl-2)/Bcl-2 [39]. Эти данные пока не были проверены в клинике.

В экспериментальной модели длительной терапии венетоклаксом формирование резистентности в лимфомных линиях происходило за счет точечных мутаций в генах Bax и Bcl-2 [40]. Интересно, что, несмотря на общий участок связывания, мутации в ВНЗ-домене Bcl-2 нарушали взаимодействие последнего с венетоклаксом, но не с Bim и Bad, то есть антиапоптотическая функция белка не страдала. При этом мутации Bcl-2 не приводили к резистентности к цитостатикам, в то время как мутация Bax G179E индуцировала снижение чувствительности к доксорубину и цисплатину.

Наконец, в линиях, гиперэкспрессирующих Bcl-2 вследствие транслокации t(14;18), длительное воздействие венетоклакса могло приводить к снижению внутриклеточного уровня белка Bim, что, по-видимому, также может быть одним из механизмов потери чувствительности [41].

Несмотря на большое количество данных, полученных *in vitro*, механизмы резистентности к венетоклаксу *in vivo* у больных ХЛЛ на сегодняшний день изучены недостаточно. Клинические исследования показали, что факторами риска утраты ответа могут быть предсуществующая рефрактерность к флударабину и/или комплексный кариотип, а также

недостижение полной ремиссии на фоне терапии [42]. При этом количество предшествующих линий терапии и поломки TP53 не имеют независимой прогностической значимости.

В 12–25 % случаев возникновение резистентности связано с трансформацией ХЛЛ в лимфому Ходжкина или диффузную В-крупноклеточную лимфому, которые иногда могут выявляться случайно при рентгенологическом контроле [42, 43]. Заподозрить синдром Рихтера позволяют такие симптомы, как необъяснимая цитопения, повышение уровня лактатдегидрогеназы, потливость, лихорадка, снижение массы тела, изолированный рост отдельных групп лимфоузлов, появление плеврального выпота. При подозрении на трансформацию следует провести позитронную эмиссионную томографию с последующим гистологическим подтверждением диагноза.

Побочные эффекты

Наиболее серьезным побочным эффектом венетоклакса, демонстрирующим одновременно и степень его клинической эффективности, является синдром лизиса опухоли (СЛО). Он развивается в результате высвобождения большого количества калия, фосфора и нуклеиновых кислот из активно разрушающихся лейкозных клеток. Клиническими проявлениями СЛО могут быть жизнеугрожающая почечная недостаточность, аритмии и неврологические нарушения.

В исследовании I фазы быстрое (за 2–3 нед) увеличение дозы венетоклакса или начало терапии с дозы 50 мг/сут и выше приводило к частому развитию СЛО, который в одном случае закончился летальным исходом (внезапная сердечная смерть) [15]. Смерть пациента от СЛО на 1-й день терапии после приема 50 мг была зафиксирована также в исследовании комбинации венетоклакса и ритуксимаба [21]. Модификация схемы приема препарата и внедрение риск-стратифицированного подхода к профилактике позволили минимизировать частоту клинически значимого СЛО в последующих исследованиях.

В соответствии с актуальной инструкцией, одобренной FDA и в Европейском союзе, прием венетоклакса должен начинаться с дозы 20 мг/сут в течение 1 нед. При отсутствии осложнений в последующем следует еженедельно увеличивать дозу до лечебной (рис. 2) [2, 3].

Поскольку риск развития СЛО при ХЛЛ напрямую зависит от объема опухоли, необходимо оценивать у пациентов уровень лейкоцитоза и объем лимфаденопатии (см. таблицу). Перед началом терапии всем пациентам должны быть назначены адекватная гидратация, антигиперурикемический препарат и частый мониторинг лабораторных параметров (калий, фосфор, кальций, мочевиная кислота и креатинин). Пациенты с исходно сниженным клиренсом креатинина (менее 80 мл/мин) должны наблюдаться особенно тщательно. Как уже упоминалось, ингибиторы СYP3A4 потенциально

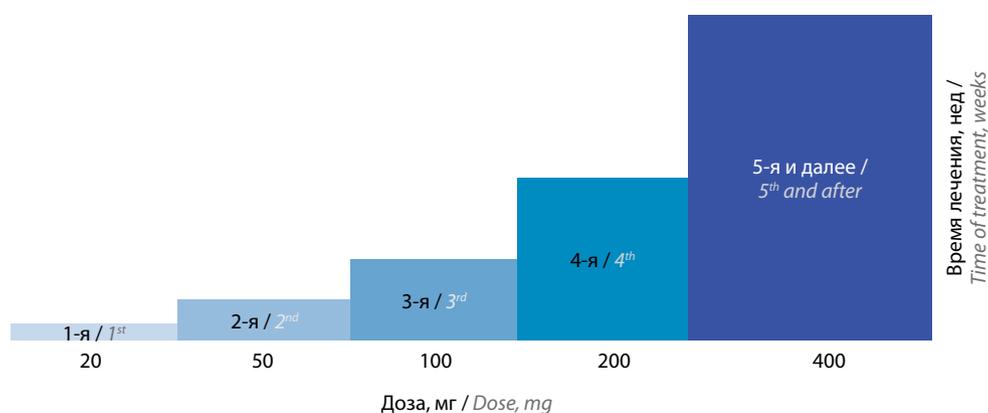


Рис. 2. Схема эскалации дозы венетоклакса в начале терапии (адаптировано из [2, 3])

Fig. 2. Escalation of venetoclax dose at the beginning of therapy (adapted from [2, 3])

Стратификация риска и профилактика синдрома лизиса опухоли на фоне приема венетоклакса (адаптировано из [2, 3])

Risk stratification and tumor lysis syndrome prophylaxis during venetoclax therapy (adapted from [2, 3])

Опухолевая нагрузка Tumor burden		Гидратация Hydration	Условия мониторинга Setting of Monitoring	Антигиперурикемический препарат Antihyperuricemic drug
Низкая Low	Лимфоцитоз $<25 \times 10^9/\text{л}$ и лимфатические узлы <5 см Lymphocytosis $<25 \times 10^9/\text{l}$ and lymph nodes <5 cm	1,5–2 л <i>per os</i> 1.5–2 l <i>per os</i>	Амбулаторно Outpatient	Аллопуринол за 2–3 дня до 1-го приема Allopurinol 2–3 days before the first dose
Промежуточная Medium	Лимфоцитоз $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$ и/или хотя бы 1 лимфатический узел 5–10 см Lymphocytosis $\geq 25 \times 10^9/\text{l}$ and/or at least one lymph node 5–10 cm	1,5–2 л <i>per os</i> ± внутривенная инфузия (по необходимости) 1.5–2 l <i>per os</i> ± intravenous infusion if necessary	Амбулаторно (госпитализация на период 1-го приема 20 и 50 мг при клиренсе креатинина <80 мл/мин) Outpatient (hospitalization for 1 st intake of 20 and 50 mg if creatinine clearance <80 ml/min)	
Высокая High	Хотя бы 1 лимфоузел ≥ 10 см или лимфоцитоз $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$ + хотя бы 1 лимфатический узел >5 см At least one lymph node ≥ 10 cm or lymphocytosis $\geq 25 \times 10^9/\text{l}$ + at least one lymph node >5 cm	1,5–2 л <i>per os</i> + 150–200 мл/ч внутривенно по переносимости 1.5–2 liters <i>per os</i> + 150–200 ml/h intravenously according to tolerability	Стационарно на период 1-го приема 20 и 50 мг, далее амбулаторно Hospitalization for 1 st intake of 20 and 50 mg, outpatient thereafter	

могут увеличивать концентрацию венетоклакса в крови и за счет этого провоцировать развитие СЛО даже при воздействии минимальных доз препарата. Поэтому важно контролировать сопутствующую терапию.

Недавно M. Davids с соавт. предложили более короткую, 3-недельную, схему увеличения дозы венетоклакса для пациентов с бурной прогрессией ХЛЛ на фоне резистентности к ингибиторам В-клеточного рецептора, у которых отсрочка эффекта препарата может привести к летальному исходу [44]. Из 10 пациентов, пролеченных авторами под тщательным стационарным наблюдением, ни у одного больного не было отмечено признаков СЛО. Возможность более широкого применения данной схемы пока изучена недостаточно, и она не может быть рекомендована для применения.

Наиболее частым побочным эффектом III–IV степени в исследованиях монотерапии венетоклаксом являлось развитие нейтропении (у 31–41 % больных). Инфекции отмечались у 20 % пациентов, однако только у 7 (33 %) из них ($n = 21$) выявлена выраженная нейтропения, что немного, если учитывать сильно предлеченный контингент. В исследовании не использовалась рутинная антибиотикопрофилактика, но активно назначался обычный и пегилированный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Менее чем у 10 % больных приходилось снижать дозу или делать перерыв в терапии из-за нейтропении. Случаев отмены венетоклакса из-за нейтропении не было [2, 3, 16].

Развитие нейтропении наблюдалось и в исследованиях навитоклакса, т. е. этот побочный эффект

является общим для класса ВНЗ-миметиков. Патогенетический механизм нейтропении, вероятнее всего, связан с воздействием на гемопоэтические предшественники, зависимые от уровня Bcl-2 [45].

Заключение и перспективы

Появление венетоклакса стало одним из наиболее существенных прорывов в терапии ХЛЛ. Препарат обладает р53-независимым механизмом действия, что объясняет его эффективность у пациентов, утративших чувствительность к химиопрепаратам. Благоприятный профиль токсичности и независимость фармакокинетики от функции почек делают привлекательным использование препарата у пожилых больных с сопутствующими заболеваниями при условии назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и адекватной профилактики СЛО.

Такие известные прогностические факторы, как рефрактерность к флударабину и комплексный кариотип, сохраняют свою прогностическую значимость при использовании венетоклакса в монорежиме. Одной из наиболее частых причин утраты ответа, особенно на ранних сроках терапии, является разви-

тие синдрома Рихтера, что требует настороженности и своевременного выполнения ПЭТ-исследования и биопсии во всех подозрительных случаях.

Несмотря на впечатляющие результаты, полученные в лечении одним только венетоклаксом у пациентов с рецидивами заболевания, наибольшие перспективы данный препарат, по-видимому, имеет в составе комбинаций с ритуксимабом, обинутузумабом, ибрутинибом и другими экспериментальными препаратами, в том числе в 1-й линии терапии. Предварительные результаты исследований двойных и тройных комбинаций позволяют рассчитывать на достижение МОБ-негативности у большей части больных ХЛЛ. Важно, что при этом не используются классические цитостатики, т. е. углубление ответа не влечет за собой увеличение частоты вторичных опухолей. Вопрос снижения стоимости лечения, вероятнее всего, будет решен за счет отмены таргетных препаратов после достижения МОБ-негативности у пациентов. В настоящее время зарегистрировано более 30 клинических исследований венетоклакса при ХЛЛ, что подчеркивает интерес к нему клиницистов. Появление результатов этих исследований имеет все шансы в очередной раз кардинально изменить стандарты лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Souers A.J., Levenson J.D., Boghaert E.R. et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19(2):202–8. DOI: 10.1038/nm.3048. PMID: 23291630.
2. SPC (Special Product Characteristics) Venetoclax. Доступно по: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=208573.
3. SPC (Special Product Characteristics) Venetoclax. Доступно по: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004106/WC500218800.pdf.
4. Delbridge A.R., Strasser A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy. *Cell Death Differ* 2015;22(7):1071–80. DOI: 10.1038/cdd.2015.50. PMID: 25952548.
5. Cory S., Huang D.C., Adams J.M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene* 2003;22(53):8590–607. DOI: 10.1038/sj.onc.1207102. PMID: 14634621.
6. Hanada M., Delia D., Aiello A. et al. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993;82(6):1820–8. PMID: 8104532.
7. Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M. et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(39):13944–9. DOI: 10.1073/pnas.0506654102. PMID: 16166262.
8. Del Gaizo Moore V., Brown J.R., Certo M. et al. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest* 2007;117(1):112–21. DOI: 10.1172/JCI28281. PMID: 17200714.
9. Seymour J.F., Roberts A.W., Carney D.A. et al. Phase 2 Study of navitoclax (ABT-263) safety and efficacy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: interim results. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(2):258.
10. Anderson M.A., Deng J., Seymour J.F. et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood* 2016;127(25):3215–24. DOI: 10.1182/blood-2016-01-688796. PMID: 27069256.
11. Salem A.H., Agarwal S.K., Dunbar M. et al. Effect of low- and high-fat meals on the pharmacokinetics of Venetoclax, a selective first-in-class BCL-2 inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2016;56(11):1355–61. DOI: 10.1002/jcph.741. PMID: 27029823.
12. Salem A.H., Dunbar M., Agarwal S.K. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia. *Anticancer Drugs* 2017;28(8):911–4. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000522. PMID: 28562380.
13. Jones A.K., Freise K.J., Agarwal S.K. et al. Clinical predictors of Venetoclax pharmacokinetics in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma patients: a pooled population pharmacokinetic analysis. *AAPS J*

- 2016;18(5):1192–202.
DOI: 10.1208/s12248-016-9927-9.
PMID: 27233802.
14. Agarwal S.K., Hu B., Chien D. et al. Evaluation of Rifampin's transporter inhibitory and CYP3A inductive effects on the pharmacokinetics of Venetoclax, a BCL-2 inhibitor: Results of a single- and multiple-dose study. *J Clin Pharmacol* 2016;56(11):1335–43.
DOI: 10.1002/jcph.730. PMID: 26953185.
 15. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M. et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):311–22.
DOI: 10.1056/NEJMoa1513257. PMID: 26639348.
 16. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(6):768–78.
DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5. PMID: 27178240.
 17. Stilgenbauer S., Chyla B., Eichhorst B. et al. Venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: Outcome and minimal residual disease from the full population of the pivotal M13-982 trial. *Haematologica* 2017;102(Suppl 2):311–2.
PMCID: PMC5492673.
 18. Jones J., Mato A.R., Coutre S. et al. Preliminary results of a phase 2, Open-Label Study of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to Ibrutinib or Idelalisib therapy. *Blood* 2015;126(23):715.
 19. Thijssen R., Slinger E., Weller K. et al. Resistance to ABT-199 induced by microenvironmental signals in chronic lymphocytic leukemia can be counteracted by CD20 antibodies or kinase inhibitors. *Haematologica* 2015;100(8):302–6.
DOI: 10.3324/haematol.2015.124560. PMID: 25957396.
 20. Tse C., Shoemaker A.R., Adickes J. et al. ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor. *Cancer Res* 2008;68(9):3421–8.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5836. PMID: 18451170.
 21. Seymour J.F., Ma S., Brander D.M. et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):230–40.
DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30012-8. PMID: 28089635.
 22. Fischer K., Al-Sawaf O., Fink A.M. et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;129(19):2702–5. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761973. PMID: 28325865.
 23. Cervantes-Gomez F., Lamothe B., Woyach J.A. et al. Pharmacological and protein profiling suggests Venetoclax (ABT-199) as optimal partner with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21(16):3705–15.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2809. PMID: 25829398.
 24. Deng J., Isik E., Fernandes S.M. et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2017;31(10):2075–84.
DOI: 10.1038/leu.2017.32. PMID: 28111464.
 25. Hillmen P., Rawstron A., Munir T. et al. The initial report of the bloodwise tap clarity study combining ibrutinib and venetoclax in relapsed, refractory cll shows acceptable safety and promising early indications of efficacy. *Haematologica* 2017;102(s2):1–882. Abstract S770.
 26. Ghia P., Scarfò L., Coscia M. et al. MRD-guided approach for the combination of ibrutinib to venetoclax in relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia (improve study). *Hematol Oncol* 2017;35(Suppl. S2):426–7. DOI: 10.1002/hon.2440_11.
 27. Jones J.A., Woyach J., Awan F.T. et al. Phase 1b results of a phase 1b/2 study of Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2016;128(22):639.
 28. Choudhary G., Al-Harbi S., Mazumder S. et al. MCL-1 and BCL-xL-dependent resistance to the BCL-2 inhibitor ABT-199 can be overcome by preventing PI3K/AKT/mTOR activation in lymphoid malignancies. *Cell Death Dis* 2015;6:e1593.
DOI: 10.1038/cddis.2014.525. PMID: 25590803.
 29. Patel V., Balakrishnan K., Douglas M. et al. Duvelisib treatment is associated with altered expression of apoptotic regulators that helps in sensitization of chronic lymphocytic leukemia cells to venetoclax (ABT-199). *Leukemia* 2017;31(9):1872–81. DOI: 10.1038/leu.2016.382. PMID: 28017967.
 30. Blunt M., Koehrer S., Dobson R. et al. The Dual Syk/JAK Inhibitor Cerdulatinib Antagonizes B-cell Receptor and Microenvironmental Signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2017;23(9):2313–24.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1662. PMID: 27697994.
 31. Bojarczuk K., Sasi B., Gobessi S. et al. BCR signaling inhibitors differ in their ability to overcome Mcl-1-mediated resistance of CLL B cells to ABT-199. *Blood* 2016; 127(25):3192–201.
DOI: 10.1182/blood-2015-10-675009. PMID: 27095788.
 32. Oppermann S., Ylanko J., Shi Y. et al. High-content screening identifies kinase inhibitors that overcome venetoclax resistance in activated CLL cells. *Blood* 2016;128(7):934–47.
DOI: 10.1182/blood-2015-12-687814. PMID: 27297795.
 33. Yecies D., Carlson N.E., Deng J., Letai A. Acquired resistance to ABT-737 in lymphoma cells that up-regulate MCL-1 and BFL-1. *Blood* 2010;115(16):3304–13.
DOI: 10.1182/blood-2009-07-233304. PMID: 20197552.
 34. Smit L.A., Hallaert D.Y., Spijker R. et al. Differential Noxa/Mcl-1 balance in peripheral versus lymph node chronic lymphocytic leukemia cells correlates with survival capacity. *Blood* 2007;109(4):1660–8.
DOI: 10.1182/blood-2006-05-021683. PMID: 17038534.
 35. Vogler M., Butterworth M., Majid A. et al. Concurrent up-regulation of BCL-XL and BCL2A1 induces approximately 1000-fold resistance to ABT-737 in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;113(18):4403–13.
DOI: 10.1182/blood-2008-08-173310. PMID: 19008458.
 36. Geest C.R., de Rooij M.F., Liu N. et al. Possible mechanisms of resistance to the novel BH3-mimetic ABT-199 in *in vitro* lymph node models of CLL – the role of Abl and Btk. *Blood* 2013;122(21):4188.
 37. Kurtova A.V., Balakrishnan K., Chen R. et al. Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance. *Blood* 2009;114(20):4441–50.
DOI: 10.1182/blood-2009-07-233718. PMID: 19762485.
 38. Roberts A.W., Seymour J.F., Brown J.R. et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol* 2012;30(5):488–96.
DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7898. PMID: 22184378.
 39. Song T., Chai G., Liu Y. et al. Bcl-2 phosphorylation confers resistance on chronic lymphocytic leukaemia cells to the BH3 mimetics ABT-737, ABT-263 and ABT-199 by impeding direct binding. *Br J Pharmacol* 2016;173(3):471–83.
DOI: 10.1111/bph.13370. PMID: 26493374.
 40. Fresquet V., Rieger M., Carolis C. et al. Acquired mutations in BCL2 family proteins conferring resistance to the BH3 mimetic ABT-199 in lymphoma. *Blood* 2014;123(26):4111–9.
DOI: 10.1182/blood-2014-03-560284. PMID: 24786774.
 41. Bodo J., Zhao X., Durkin L. et al. Acquired resistance to venetoclax (ABT-199) in t(14;18) positive lymphoma cells.

- Oncotarget 2016;7(43):70000–10.
DOI: 10.18632/oncotarget.12132.
PMID: 27661108.
42. Anderson M.A., Tam C., Lew T.E. et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood* 2017;129(25):3362–70.
DOI: 10.1182/blood-2017-01-763003.
PMID: 28473407.
43. Roberts A.W., Seymour J.F., Eichhorst B. et al. Pooled Multi-Trial Analysis of Venetoclax efficacy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;128(22):3230.
44. Davids M., Jones J., Eradat H. et al. Modified Venetoclax dose ramp-up in select high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with progression after B-cell Receptor pathway inhibitors (BCRi). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:302.
45. Levenson J.D., Phillips D.C., Mitten M.J. et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med* 2015;7(279):279ra40.
DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4642.
PMID: 25787766.