

Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (обзор литературы)

Т.Е. Бялик

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Татьяна Евгеньевна Бялик bialik@bk.ru

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании биологии и механизмов развития хронического лимфолейкоза. Ведущее звено в патогенезе заболевания — резистентность опухолевых клеток к апоптозу. Один из основных регуляторов процессов программированной клеточной гибели — белки семейства Bcl-2. Признание важной роли белка Bcl-2 в развитии опухоли сделало его привлекательной мишенью для терапевтического воздействия. Данный обзор посвящен значению препарата венетоклакс (селективный ингибитор антиапоптотического белка Bcl-2) в лечении хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, венетоклакс

Для цитирования: Бялик Т.Е. Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (обзор литературы). Онкогематология 2018;13(2):32–38

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-32-38

Venetoclax in treatment of chronic lymphocytic leukemia (literature review)

T.E. Byalik

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia

In recent years, great progress has been made in understanding biology and pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. The key thing in disease pathogenesis is the apoptosis resistance of tumor cells. One of the main regulators of programmed cell death is the Bcl-2 family proteins. Important role of Bcl-2 protein in carcinogenesis made it an attractive target for therapeutic intervention. This review focuses on venetoclax (a selective inhibitor of the anti-apoptotic Bcl-2 protein) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, venetoclax

For citation: Byalik T.E. Venetoclax in treatment of chronic lymphocytic leukemia (literature review). Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):32–38

Введение

Эволюция лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) включает множество этапов — от первично-сдерживающей терапии до возможности достижения молекулярных ремиссий.

Схема FCR долгое время остается «золотым стандартом» лечения для пациентов моложе 65 лет и с сохраненным соматическим статусом. Но у 20 % больных после FCR-терапии развивается рецидив заболевания в течение 2 лет после окончания лечения, и у большинства наблюдается клональная эволюция в виде появления различных хромосомных aberrаций [1]. Лечение рецидивов и преодоление рефрактерности — одни из основных проблем терапии ХЛЛ. Не менее остро стоит задача эффективного лечения пожилых пациентов с отягощенным соматическим анамнезом, крайне уязвимых к проведению агрессивной терапии.

Проявление новых таргетных препаратов с высокой продуктивностью и умеренным профилем

токсичности расширяет горизонты терапевтических возможностей.

В последнее время в арсенале терапии появился новый препарат венетоклакс (ABT-199). Эффективности и безопасности применения венетоклакса при ХЛЛ посвящен данный обзор.

Венетоклакс (ABT-199) — это низкомолекулярный селективный ингибитор белков семейства Bcl-2, обладающих апоптоз-блокирующим действием.

Механизм действия

Впервые ген семейства *BCL2* и онкопротеин Bcl-2, как продукт гиперэкспрессии этого гена, были обнаружены у пациентов с фолликулярной лимфомой с наличием транслокации t(14;18). Эта находка отразилась в названии гена *BCL2* (B-cell lymphoma) [2].

Семейство белков Bcl-2 состоит из 3 подсемейств, отличительной чертой которых является вариативное количество Bcl-2 — гомологичных доменов в их структуре,

обозначаемых как ВН-домены, которые определяют их взаимодействие друг с другом и внутриклеточное расположение [3].

Большинство антиапоптотических белков состоят из ВН1- и ВН2-доменов. Так, некоторые проапоптотические белки, в частности Вах и Вак, имеют ВН1-, ВН2- и ВН3-домены, Bid и Bik имеют только ВН3-домен. В структуре Bcl-2 представлены все 4 домена (ВН1–ВН4). Кроме того, большинство членов этого семейства имеют трансмембранный участок, с помощью которого они встраиваются в плазматическую мембрану. Белки семейства Bcl-2 взаимодействуют друг с другом в динамическом равновесии, образуя гомо- и гетеродимеры (Вах-Bcl-2, Bcl-2-Bcl-2, Вах-Вах). Для образования гомодимеров достаточно наличия ВН1- и ВН2-доменов, для гетеродимеризации необходим домен ВН3. Некоторые ВН3-протеины (например, Bim) могут связываться со всеми антиапоптотическими белками семейства Bcl-2, тогда как Bad или NOXA имеют преференциальных партнеров для образования комплексов (рис. 1). Соотношение между гомо- и гетеродимерами определяет ответ клетки на апоптотический сигнал.

Под воздействием различных стресс-сигналов (химиотерапия, цитокиновая депривация, окислительный стресс, радиация и т.д.) ВН3-белки могут деактивировать апоптоз-блокирующие белки или активировать апоптоз-индуцирующие протеины Вах и Вак. Далее в результате повышения проницаемости мембраны митохондрий происходят прекращение синтеза АТФ, гиперпродукция супероксидных анионов, выход матричного Ca^{2+} и высвобождение межмембранных белков митохондрий, в частности цитохрома С, которые проникают в цитоплазму клетки, активируя протеолитический каскад каспаз и ядерную эндонуклеазу, запуская тем самым процесс апоптоза. Bcl-2 может оказывать местное влияние на митохондрии, препятствуя высвобождению цитохрома С и Араф-1 (апоптотический протеазаактивирующий фактор), блокируя синтез каспаз. Также Bcl-2 может образовывать комп-

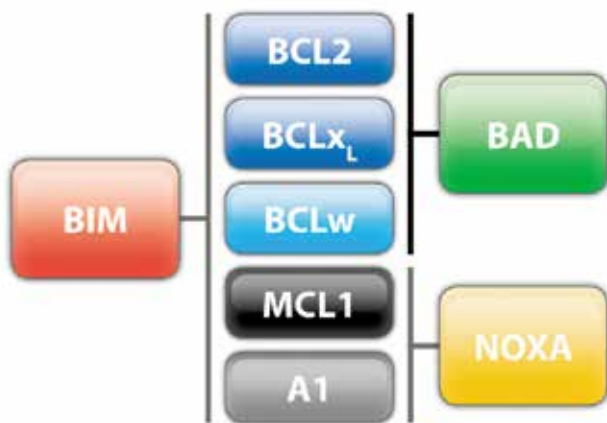


Рис. 1. Преференциальные связи белков семейства Bcl-2
Fig. 1. Preference bonds of Bcl-2 family proteins

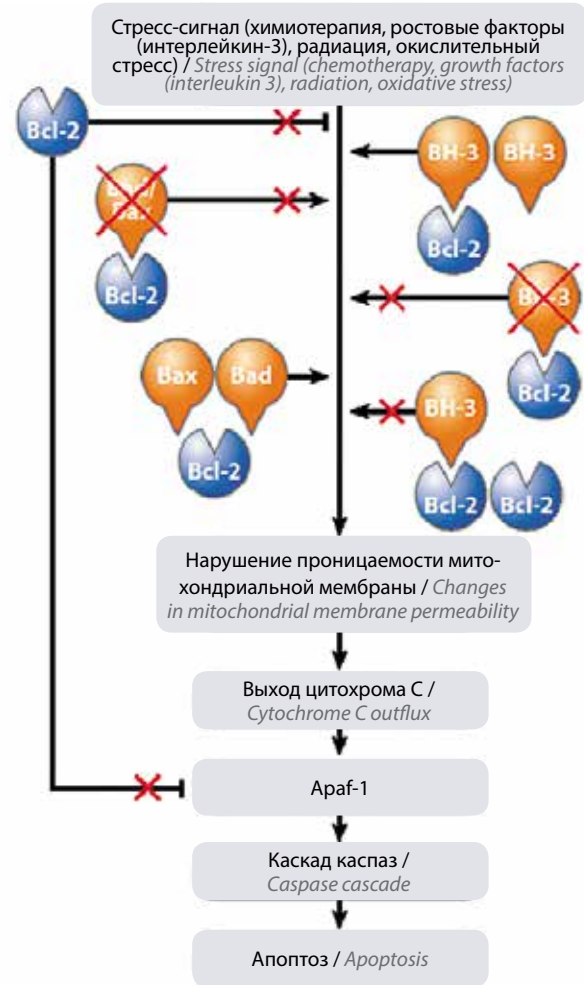


Рис. 2. Схема Bcl-2-опосредованного апоптоза
Fig. 2. Scheme of Bcl-2-mediated apoptosis

лексы с каспазами, нейтрализуя их действие. Снижение динамики процесса апоптоза может быть при уменьшении активности ВН3-протеинов, гиперэкспрессии антиапоптотических (Bcl-2, Bclx1, Bclw) или утрате Вак и Вах белков (рис. 2) [4–6]. Одним из механизмов активации гена BCL2 и гиперпродукции белка Bcl-2, является утрата локусов miR15a и miR16–1, с помощью которых регулируется экспрессия гена BCL2 путем РНК-интерференции [7].

Интерференция апоптоза как терапевтическая модель

Стимуляция апоптоза является привлекательной мишенью для терапевтических разработок.

Первые попытки создания лечебного препарата были направлены на вмешательство в экспрессию гена BCL2.

Облимерсен (антисмысловый олигонуклеотид, генасенс) представляет собой короткие участки ДНК, которые, встраиваясь в мРНК гена BCL2, нарушают его транскрипцию и тем самым блокируют продукция антиапоптотического белка Bcl-2 [8].

Разработка и исследование этого препарата были многообещающими, но в исследованиях III фазы была показана недостаточная клиническая эффективность препарата [9].

Дальнейшие разработки лекарственного вещества, влияющего на процесс апоптоза, были связаны с воздействием на белки семейства Bcl-2.

Обатоклак (GX15-070) — пан-ингибитор белков семейства Bcl-2 с низкой аффинностью связывается с Bcl-2, Bcl_xL, Bcl_w, MCL1 и активирует Bax и Bak [10]. В клинических исследованиях была показана минимальная активность препарата в качестве одного терапевтического агента, и дальнейшие разработки были прекращены [11].

ABT-737 с высокой аффинностью связывается с Bcl-2, Bcl_xL, Bcl_w и ингибирует их, с низкой аффинностью — соответственно MCL1 и A1. Апоптоз опухолевых клеток при воздействии ABT-737 может быть индуцирован только при наличии в клетке достаточного количества Bax и Bak, кроме того, препарат не был стабилен в таблетированной форме [12, 13].

ABT-263 (навитоклак) — пероральный аналог ABT-737, также ингибирует Bcl-2, Bcl_xL, Bcl_w, но его активность в меньшей степени зависит от наличия Bax и Bak [14]. В клинических исследованиях I/II фазы при применении навитоклакса как единственного терапевтического агента при лечении рецидивов ХЛЛ общий ответ достигнут в 35 % случаев, наилучшим ответом была частичная ремиссия. Длительность безпрогрессивной выживаемости составила 25 мес. Однако эскалация дозы навитоклакса была сопряжена с развитием дозозависимой тромбоцитопении. У всех пациентов, участвовавших в исследовании I фазы, отмечалось снижение тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. Это серьезное побочное действие препарата связано с ингибированием белка Bcl_xL, экспрессия которого играет важную роль в жизнеспособности циркулирующих в периферической крови тромбоцитов. Такая дозозависимая токсичность стала препятствием к использованию навитоклакса в клинической практике [15, 16].

ABT-199 избирательно блокирует белок Bcl-2, связываясь с ним с высокой аффинностью ($K_i < 0,001$ нмоль/л) и практически не воздействует на Bcl_xL ($K_i > 444$ нмоль/л) и Bcl_w ($K_i > 300$ нмоль/л), что в результате позволило преодолеть лимитирующую токсичность (рис. 3) [17].

Исследования I фазы

В исследование I фазы для оценки безопасности и фармакокинетики ABT-199 были включены 116 пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ХЛЛ. Пациенты были рандомизированы на 8 когорты. В каждой когорте пациенты получали различные дозы венетоклакса с постепенным увеличением дозы, стартовая доза составляла от 100 до 400 мг, а максимальная доза в когортах — от 150 до 1200 мг. И уже на первых этапах испытания, наряду с высокой эф-

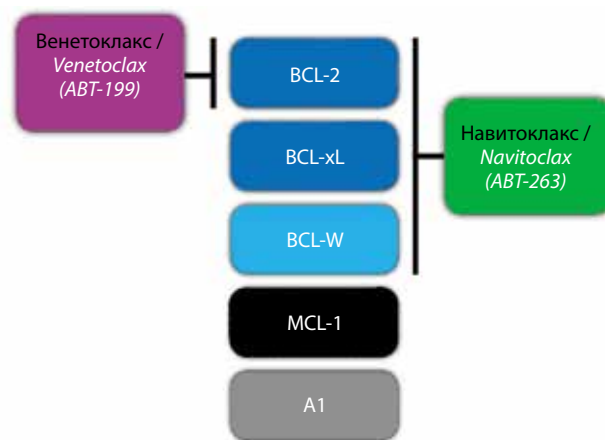


Рис. 3. Отличительные особенности венетоклакса
Fig. 3. Distinctive features of venetoclax

фективностью, исследователи столкнулись с серьезным побочным действием препарата. Синдром лизиса опухоли (СЛО) отмечался у всех 3 пациентов, включенных в когорту 1 при приеме дозы венетоклакса от 100 до 200 мг. Все случаи были как минимум III степени по СТС АЕ, 2 из них были смертельными. После этого были внесены изменения в прием препарата: разработана схема пошагового приема с более низкими начальными дозами от 20 до 50 мг. В когорте 4 (стартовая доза 50 мг, максимальная доза — 300 мг) у 1 пациента на 2-й день приема венетоклакса на фоне СЛО развилась острая почечная недостаточность, в когорте 8 (максимальная доза 1200 мг) зафиксирована внезапная смерть на фоне развития СЛО. Общее количество развития СЛО в исследовании составило 7,8 %. Тем не менее венетоклак был высоко эффективен, общий ответ для всех 116 пациентов составил 75 %, из них полных ремиссий (ПР) и полных ремиссий с неполным восстановлением костного мозга (ПРi) было 32,1 %, 2-летняя беспрогрессивная выживаемость — 53 %. По результатам этого исследования были установлены максимальная эффективная и безопасная доза — 400 мг и определен режим дозирования — еженедельная пошаговая эскалация дозы: 20—50—100—200—400 мг [18, 19].

Исследования II фазы

Далее эффективность венетоклакса исследовалась у пациентов с неблагоприятным прогнозом ХЛЛ. В исследование были включены 107 пациентов с ХЛЛ и наличием делеции 17p, имеющие рецидив или недостаточный ответ на предыдущее лечение. Общий ответ, по оценке независимого исследовательского комитета, был зафиксирован у 85 пациентов и составил 79 %, из них полные и частичные нодулярные ремиссии констатированы у 11 пациентов (10 %), в 69 % случаев была достигнута частичная ремиссия. Медиана времени до достижения ПР составила 8,2 мес. Наиболее значимыми побочными явлениями (III—IV степени)

были нейтропения (40 %), инфекции (20 %), анемия (18 %), тромбоцитопения (15 %). У 5 пациентов (4,7 %) развился синдром лизиса опухоли без каких-либо клинических проявлений [20].

В последующем когорте исследования была расширена и в нее был дополнительно включен 51 пациент. При анализе расширенной когорты (158 пациентов) общая частота ответа составила 77 %, из них 20 % — ПР. Двухлетняя беспрогрессивная выживаемость составила 54 % (95 % ДИ, 45–62 %). В подгруппе пациентов, ранее получавших ингибиторы тирозинкиназ, частота ответа составила 63 %, 24-месячная выживаемость без прогрессирования — 50 % [21].

Также хорошие результаты были получены при использовании венетоклакса после неудачного лечения ингибиторами тирозинкиназ — ибрутинибом и идалалисибом. В исследование вошли 64 пациента с ХЛЛ, 43 пациента получали ранее ибрутиниб (группа А), 21 пациент — идалалисиб (группа В). Общий ответ в группе А составил 70 %, из них ПР было 2 %, в группе В общий ответ достигал 48 %, ПР не было при оценке независимого комитета. Двенадцатимесячная беспрогрессивная выживаемость для всех пациентов составила 72 %. У 14 из 42 (33 %) пациентов между 24-й и 48-й неделями в периферической крови не обнаруживалось признаков минимальной остаточной болезни (МОБ). Из серьезных нежелательных явлений III–IV степени наблюдались: нейтропения в 31 % случаев, тромбоцитопения — в 16 %, анемия — в 22 %, фебрильная нейтропения была зафиксирована у 6 пациентов. У 2 пациентов развился синдром лизиса опухоли, определяемый только по лабораторным показателям [22]. Опубликованы данные исследования, в которое были включены 127 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом, которым был назначен венетоклак после прогрессирования на фоне терапии ибрутинибом. У 65 % пациентов был достигнут общий ответ, из них ПР — у 9 %. У 57 пациентов проводилась оценка наличия признаков МОБ в периферической крови. У 24 (42 %) из этих 57 пациентов признаков МОБ в периферической крови выявлено не было, причем у 5 из 13 пациентов при последующем анализе не было обнаружено признаков МОБ в костном мозге. К наиболее распространенным побочным эффектам 3-й или 4-й степени по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) относились нейтропения (51 %), тромбоцитопения (29 %), анемия (29 %) [23].

Комбинированная терапия

Применение венетоклакса как единственного терапевтического агента при лечении рецидивирующего ХЛЛ, так и в качестве 1-й линии терапии при неблагоприятном прогнозе (наличие делеции 17p) показало высокую эффективность препарата, и следующим

этапом изучения терапевтических возможностей стала комбинированная терапия.

Сорок девять пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ХЛЛ получали венетоклак с пошаговой эскалацией дозы до 200–600 мг в комбинации с ритуксимабом (каждые 28 дней, 6 введений). Наиболее распространенными нежелательными явлениями были диарея (57 %), нейтропения (55 %), инфекции верхних дыхательных путей (55 %), тромбоцитопения (16 %), анемия (14 %), фебрильная нейтропения (12 %). У 26 пациентов наблюдалась нейтропения 3–4-й степени, но в большинстве случаев это было управляемое явление, и только у 3 пациентов возникли на этом фоне инфекционные осложнения 3-й степени. У 1 пациента развился СЛО, который носил фатальный характер. Общий ответ был зафиксирован у 86 % ($n = 42$), при этом полный ответ имели 51 % ($n = 25$), у 22 пациентов (56 %) наблюдалось отсутствие МОБ при оценке костного мозга [24].

В исследовании MURANO у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ проводилось сравнение эффективности комбинации венетоклакса и ритуксимаба (VEN + R) ($n = 194$) и стандартной иммунохимиотерапии (бендамустин + ритуксимаб (BR), $n = 195$). Двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе венетоклак + ритуксимаб составила 84,9 %, в группе больных, получавших RB, — 36,3 %. Общий ответ в группе VEN + R зафиксирован в 93,3 % случаев, из них ПР наблюдались у 26,8 %, в группе RB — 67,7 и 8,2 % соответственно ($p < 0,001$). Отсутствие МОБ при оценке в периферической крови через 9 мес после окончания комбинированной терапии в руке VEN + R было в 62 %, в руке RB — в 13 % случаев. Максимальная доля пациентов, достигших негативной МОБ, в группе VEN + R составила 83,5 % и 23,5 % в группе BR (ITT-анализ). Продолжительность поддержания молекулярной ремиссии была достоверно выше в группе VEN + R. Результаты исследования MURANO впервые позволяют обсуждать возможность фиксированного курса лечения (24 мес) без применения химиотерапии. Профиль токсичности существенно не различался между группами. Так, нейтропения в группе VEN + R наблюдалась у 58 %, в группе RB — у 39 %, фебрильная нейтропения была у 4 и 10 % соответственно, анемия зафиксирована в 11 и 14 % случаев, тромбоцитопения — в 6 и 10 %, синдром лизиса опухоли развился у 3 и 1 % пациентов, пневмонии — у 5 и 8 % соответственно [25].

Высокоэффективной оказалась комбинация венетоклакса в сочетании с обинутузумабом. В исследование (фаза Ib) было включено 32 пациента с ХЛЛ, ранее получавшие лечение. Больные получали венетоклак с пошаговым увеличением до максимальной дозы 400 мг и обинутузумаб (100 мг в 1-й день, 900 мг во 2-й день, 1000 мг в 8-й и 15-й дни 1-го цикла и 1000 мг во 2–6-м циклах каждые 28 дней), затем еще 6 циклов венетоклакса в дозе 400 мг. Общий эффект составил 100 %,

ПР + ПРi — 56,3 %, частичные ремиссии — 43,7 %. Отсутствие МОБ при исследовании периферической крови методом пятицветной проточной цитометрии через 3 мес после введения последней дозы обинутумаба было у 84 % больных, наилучший результат, полученный при оценке МОБ в костном мозге, составил 62,5 %.

Однолетняя беспрогрессивная выживаемость была 100 %, у 2 пациентов выявлено прогрессирование заболевания на 437-й и 451-й дни, у обоих обнаруживались неблагоприятные прогностические факторы (делеция 17p). Из нежелательных явлений 3–4-й степени отмечались: нейтропения в 40,6 %, фебрильная нейтропения в 12,5 %, тромбоцитопения в 12,5 %, анемия в 9,4 % случаев. СЛО с клиническими проявлениями не зафиксирован ни у одного пациента, также не было тяжелых инфузионных реакций [26]. Впечатляющие результаты были получены при применении комбинации венетоклакса и обинутумаба у пациентов, ранее не получавших лечение. Промежуточный анализ исследования CLL 14 включал 12 пациентов, полностью завершивших 12-месячный курс комбинированной терапии (всего было рандомизировано 432 пациента). У 7 из 12 пациентов (58 %) констатирована ПР, у 5 пациентов был частичный ответ. Отсутствие МОБ наблюдалось у 11 из 12 пациентов при исследовании периферической крови, проведенном через 3 мес после завершения лечения. Пятнадцатимесячная беспрогрессивная выживаемость составила 100 %. У всех пациентов было хотя бы 1 нежелательное явление, и у 10 (83,3 %) эти явления были 3–4-й степени по СТСАЕ. У 7 (58 %) развивалась нейтропения 3-й или 4-й степени, в 25 % случаев это была фебрильная нейтропения. Инфекционные процессы различной локализации были зафиксированы у 8 пациентов (66,7 %), из них 3–4-й степени были у 2 пациентов (16,7 %). СЛО с наличием только лабораторных отклонений наблюдался у 2 пациентов [27].

Интересной представляется работа немецкой группы по исследованию безопасности и эффективности венетоклакса в сочетании с обинутумабом и бендамустином.

Шестьдесят шесть пациентов с ХЛЛ (35 ранее не получавших лечение — группа А и 31 пациент с рецидивирующим и рефрактерным течением — группа В) получали бендамустин (70 мг/м² в 1-й и 2-й циклы), обинутумаб (100 мг в 1-й день, 900 мг во 2-й день, 1000 мг в 8-й и 15-й дни 1-го цикла и 1000 мг во 2–6-м циклах каждые 28 дней) и венетоклак (со 2-го цикла с пошаговой 5-недельной эскалацией до 400 мг), после завершения индукционного периода (6 циклов) продолжался прием венетоклакса в дозе 400 мг и введение обинутумаба в дозе 1000 мг до 24 мес. Общий эффект составил 97 % (100 % для группы А и 93 % для группы В), у 6 пациентов была достигнута ПР и у 19 — ПРi, отсутствие МОБ наблюдалось в 89 % случаев при исследовании периферической крови после окончания

индукционного периода. Серьезные нежелательные явления наблюдались в 83 % (в 80 % — 3–4 степени по СТСАЕ и 1 фатальный сепсис), у 5 пациентов развился синдром лизиса опухоли с наличием изменений только в лабораторных показателях [28].

Очень перспективной представляется комбинация венетоклакса с ибрутинибом. Шестьдесят один пациент (29 с рецидивом заболевания — 1-я когорта и 32 ранее не получавших лечение — 2-я когорта) получали ибрутиниб совместно с венетоклаксом. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию не менее 3 месяцев был достигнут эффект: в 1-й когорте из 14 пациентов у 9 констатированы ПР и у 5 — частичные, из 16 пациентов 2-й когорты у 9 были достигнуты ПР и у 7 — частичные. Двадцати четырем процентам пациентов требовалось снижение дозы ибрутиниба, и у 18 % была снижена доза венетоклакса. Наиболее частой причиной редукции доз препаратов была нейтропения, в 11 % случаев развилась фибрилляция предсердий и у 1 пациента был лабораторный СЛО [29].

В исследовании ClARITY, где также изучается эффективность комбинации ибрутиниба и венетоклакса, одной из ключевых целей является оценка возможности достижения на этой терапии глубоких молекулярных ремиссий. Дизайн исследования предполагает вначале прием ибрутиниба в дозе 420 мг в течение 2 мес, а потом к терапии добавляется венетоклак с еженедельной эскалацией дозы от 10 мг до максимальной 400 мг. Комбинированная терапия продолжается 24 мес, далее при необходимости продолжается прием ибрутиниба. Оценка МОБ в костном мозге проводится через 6 и 12 мес комбинированной терапии методом восьмицветной проточной цитометрии. В исследование включено 50 пациентов с ХЛЛ, у которых развился рецидив заболевания после терапии по схемам FCR или BR. Двадцать пять пациентов получали комбинированную терапию в течение 6 мес и у всех был достигнут эффект: ПР были зафиксированы у 15 (60 %) пациентов, и в 28 % случаев наблюдалось отсутствие МОБ [30].

Клинические рекомендации

Одиннадцатого апреля 2016 г. Департамент контроля качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрил венетоклак для пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ с наличием делеции 17p в качестве 2-й линии терапии на основании исследования II фазы [20].

В рекомендациях Европейского общества онкологии (ESMO) венетоклак рекомендован для пациентов с ХЛЛ с наличием делеции 17p, у которых по каким-либо причинам невозможна терапия ибрутинибом [31].

В ретроспективном анализе 683 пациентов с ХЛЛ из 9 крупных онкологических центров США, получавших ибрутиниб или иделалесиб, авторы попытались выработать стратегию «терапии спасения» после

неудач лечения блокаторами сигнальных путей. Шестьсот двадцать один пациент получал ибрутиниб, и общий ответ составил 69 %, из них 11 % ПР, 62 пациента получали иделалесиб с частотой общего ответа 81 %, 5 % ПР. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе ибрутиниба составила 35 мес. В результате прогрессирования или неприемлемой токсичности терапии ибрутинибом в дальнейшем пациенты получали альтернативные ингибиторы тирозинкиназ (иделалесиб) или селективный ингибитор белков семейства Bcl-2, и было выявлено преимущество терапии венетоклаксом по сравнению с иделалесибом, общий ответ составил 79 и 46 % соответственно [32].

В другом многоцентровом исследовании было показано, что эффект был получен у 59 из 91 (65 %) пациента, получавшего венетоклак после развития рецидива или рефрактерности на фоне терапии ибрутинибом [33]. В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (v. 3.2018) венетоклак в монотерапии рекомендован при рецидивах ХЛЛ (категория 2A), а комбинация венетоклакса и ритуксимаба — как один из предпочтительных режимов при рецидивирующем течении и при наличии делеции

17p и мутации TP53, а также без этих хромосомных aberrаций (категория 1) [22, 23].

В Российской Федерации венетоклак был зарегистрирован в феврале 2018 г. для пациентов с ХЛЛ с наличием делеции 17p или мутации TP53 при неудачах или невозможности терапии ибрутинибом.

Заключение

Достижение большого количества ПР с отсутствием МОБ в периферической крови и костном мозге при лечении больных с неблагоприятным прогнозом, больных с рефрактерным течением и рецидивом заболевания, создание умеренного профиля токсичности путем разработки эффективных протоколов профилактики СЛО, позволяет говорить о венетоклаксе как о высокоэффективном и перспективном препарате в терапии ХЛЛ.

Его место в лечении онкогематологических заболеваний еще до конца не определено. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования по эффективности и безопасности применения венетоклакса при различных онкогематологических нозологиях. И возможно, после завершения исследований клинические рекомендации будут значительно расширены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5. PMID: 20888994.
2. Korsmeyer S.J. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992;80(4):879–86. PMID: 1498330.
3. Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nature Medicine* 1997;3(6):614–620. PMID: 9176486.
4. Anderson M.A., Huang D., Roberts A. Targeting BCL2 for the Treatment of Lymphoid Malignancies. *Semin Hematol* 2014;51(3):219–27. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.05.008. PMID: 25048785.
5. Lessene G., Czabotar P.E., Colman P.M. BCL-2 family antagonists for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(12):989–1000. DOI: 10.1038/nrd2658. PMID: 19043450.
6. Chen L., Willis S.N., Wei A. et al. Differential Targeting of Prosurvival Bcl-2 Proteins by Their BH3-Only Ligands Allows Complementary Apoptotic Function. *Mol Cell* 2005; 17(3):393–403. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.12.030. PMID: 15694340.
7. 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.
8. Kim R., Emi M., Matsuura K., Tanabe K. Antisense and nonantisense effects of antisense Bcl-2 on multiple roles of Bcl-2 as a chemosensitizer in cancer therapy. *Cancer Gene Therapy* 2007;14(1):1–11. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700986. PMID: 17041564.
9. O'Brien S., Moore J.O., Boyd T.E. et al. 5-Year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5208–5212. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.5748. PMID: 19738118.
10. Nguyen M., Marcellus R.C., Roulston A. et al. Small molecule obatoclax (GX15-070) antagonizes MCL-1 and overcomes MCL-1-mediated resistance to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19512–17. DOI: 10.1073/pnas.0709443104. PMID: 18040043.
11. James D.F., Castro J.E., Loriaat O. et al. AT-101, a small molecule Bcl-2 antagonist, in treatment naive CLL patients with high risk features: preliminary results from an ongoing phase I trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl.):6605. DOI: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.6605.
12. van Delft M.F., Wei A.H., Mason K.D. et al. The BH3 mimetic ABT-737 targets selective Bcl-2 proteins and efficiently induces apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 is neutralized. *Cancer Cell* 2006;10(5):389–99. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.08.027. PMID: 17097561.
13. Mason K.D., Vandenberg C.J., Scott C.L. et al. In vivo efficacy of the Bcl-2 antagonist ABT-737 against aggressive Myc-driven lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(46):17961–17966. DOI: 10.1073/pnas.0809957105. PMID: 19004807.
14. 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.
15. 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 dis-

- ease. *J Clin Oncol* 2012;30(5):488–96. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7898. PMID: 22184378.
16. Wilson W.H., O'Connor O.A., Czuczman M.S. et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol* 2010; 11(12):1149–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70261-8. PMID: 21094089.
 17. 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.
 18. Seymour J.F., Davids M.S., Pagel J.M. et al. Bcl-2 Inhibitor ABT-199 (GDC-0199) Monotherapy Shows Anti-Tumor Activity Including Complete Remissions In High-Risk Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). *Blood* 2013;122(21):872.
 19. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M. et al. The BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) is active and well-tolerated in ultra-high-risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Haematologica* 2013;98(Suppl 1):473 (Abstract S1146).
 20. 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.
 21. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 2018; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6840. PMID: 29715056.
 22. Jones J., Choi M.Y., Mato A.R. et al. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 2016;128(22):637.
 23. Jones J.A., Mato A.R., Wierda W.G. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):65–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30909-9. PMID: 29246803.
 24. Brander D.M., Choi M.Y., Roberts A.W. et al. Detailed Safety Analysis of Venetoclax Combined with Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2016;128(22):2033.
 25. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B.F. et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. *Blood* 2017;130(Suppl 1):LBA-2.
 26. Flinn I.W., Gribben J.G., Dyer M.J.S. et al. Safety, Efficacy and MRD Negativity of a Combination of Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from a Phase 1b Study (GP28331). *Blood* 2017;130(Suppl 1):430.
 27. 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.
 28. Cramer P., von Tresckow J., Bahlo J. et al. Bendamustine (B), followed by obinutuzumab (G) and venetoclax (A) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): CLL2-BAG trial of the German CLL study group (GCLLSG). *Hematol Oncol* 2017;35(Suppl 2):25–7. DOI: 10.1002/hon.2437_5.
 29. Jain N., Thompson P.A., Ferrajoli A. et al. Combined Venetoclax and Ibrutinib for Patients with Previously Untreated High-Risk CLL, and Relapsed/Refractory CLL: A Phase II Trial. *Blood* 2017;130(Suppl 1):429.
 30. Hillmen P., Munir T., Rawstron A. et al. Initial Results of Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed, Refractory CLL (Bloodwise TAP CLARITY Study): High Rates of Overall Response, Complete Remission and MRD Eradication after 6 Months of Combination Therapy. *Blood* 2017;130(Suppl 1):428.
 31. Eichhorst B., Robak T., Montserrat P. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v78–v4. DOI: 10.1093/annonc/mdv303. PMID: 26314781.
 32. Mato A.R., Hill B.T., Lamanna N. et al. Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in CLL: Results from a Large Multi-Center Study of 683 US Patients. *Blood* 2016;128(22):4400.
 33. Mauro F.R., Foà R. Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib. *Lancet Oncol* 2018;19(1):7–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30910-5. PMID: 29246804.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.05.18. **Принята в печать:** 01.06.18.

Article received: 07.05.18. **Accepted for publication:** 01.06.18.