

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ПО ВОПРОСАМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Подготовлено А.Г. Туркиной (Гематологический научный центр РАМН)

С 14 по 16 сентября 2006 г. в Санкт-Петербурге состоялась международная конференция «5 лет гливека в России», посвященная различным вопросам лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ). В ней приняли участие около 280 практических врачей и ученых почти из всех регионов России, а также известные специалисты из США, Германии и Италии.

Ниже мы приводим краткое содержание лишь некоторых выступлений. В связи с важностью обсуждаемых вопросов прилагается и список литературы, по которому читатель может более полно ознакомиться с проблемой.

За последние годы благодаря внедрению в клиническую практику нового препарата гливека (иматиниб мезилат) достигнуты блестящие результаты в лечении ХМЛ. Недавно опубликованные данные 5-летнего наблюдения за больными ХМЛ, получавшими гливек в качестве терапии первой линии, показывают, что вероятность достижения полного гематологического ответа (ПГО) составляет 96%. Особенно важно отметить, что частота полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО; снижения уровня транскрипта BCR-ABL на 3 порядка — в 1000 раз и даже более) повышается после 12 мес терапии. Частота ПЦО через 60 мес лечения выросла с 69 до 87% [1]. В целом расчетная общая 5-летняя выживаемость больных, получающих гливек в качестве терапии первой линии, составляет 89%, что позволяет считать иматиниб «золотым стандартом» первой линии лечения у всех больных с впервые выявленной хронической фазой (ХФ) ХМЛ. Прогрессирование заболевания и развитие фазы акселерации (ФА) или бластного криза (БК) было отмечено у 7% больных, причем такие случаи были даже у отдельных больных с ПЦО. В то же время у больных с ПЦО и снижением уровня транскрипта BCR-ABL на 3 порядка и более риск прогрессирования в ФА почти равен нулю [1].

Важной составляющей, обеспечивающей достижение этих результатов, является решение вопросов организации здравоохранения — как проблемы диагностики и лечения, так и обеспечения препаратом.

В своем вступительном слове директор ГНЦ РАМН акад. А.И. Воробьев подчеркнул важность проблемы организации лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы и, в частности, препаратом гливек. Разработанная ГНЦ РАМН Всероссийская программа по оказанию качественной медицинской помощи больным ХМЛ и программа «Право жить» компании «Новартис Фарма» (Швейцария) позволили значительно улучшить уровень цитогенетической и молекулярной диагностики за счет создания цитогенетических центров в ряде городов России. До начала данного проекта возможность проведения цитогенетических исследований была крайне ограничена.

Цитогенетические лаборатории были сосредоточены в нескольких крупных научно-исследовательских институтах гематологии: ГНЦ РАМН (Москва), НИИ гематологии и переливания крови (Санкт-Петербург), Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Ростовский медицинский университет, а также в нескольких крупных диагностических центрах (Екатеринбург, Иркутск, Брянск, Томск). Цитогенетические исследования выполнялись в небольших объемах и носили, как правило, научный, а не диагностический характер. Необходимо было решить две задачи: во-первых, преодолеть организационные трудности, поскольку все лаборатории имели различное административное подчинение; во-вторых, подготовить кадры цитогенетиков.

При активном участии фирмы «Новартис Фарма» в 2005—2006 гг. в лаборатории кариологии ГНЦ РАМН (Москва) и НИИ гематологии и переливания крови (Санкт-Петербург) были проведены обучающие курсы для врачей-цитогенетиков из разных регионов России: Ростова-на-Дону, Екатеринбурга, Барнаула, Иркутска, Новосибирска, Красноярска, Самары, Томска, Хабаровска, Кирова и Брянска. Сейчас более половины больных ХМЛ имеют цитогенетическое и/или молекулярное подтверждение диагноза, что можно расценивать как большой успех.

Этому же вопросу было посвящено выступление главы отдела онкологии «Новартис Фарма» в России Н.В. Лободенко. Она рассказала о том, что в декабре 2004 г. на международном Экспертном Совете по ХМЛ были поставлены вопросы о необходимости организации цитогенетической и молекулярной диагностики больных ХМЛ в РФ. В тот период только началось создание регистра больных ХМЛ, и было выявлено, что достоверный диагноз ХМЛ, подтвержденный с помощью цитогенетических и/или молекулярных методов, имеется только у 19% больных. За прошедшие 2 года в рамках программы «Право жить» эта проблема в значительной мере решена. С декабря 2004 г. гливек включен в список лекарств дополнительного лекарственного обеспечения, и согласно Федеральному закону №122-ФЗ все больные, нуждающиеся в лечении, должны быть обеспечены препаратом. К концу августа 2006 г. уже 1985 больных ХМЛ получали препарат по Федеральной программе. Компания «Новартис Фарма» и в дальнейшем планирует поддерживать проведение цитогенетических и молекулярных исследований, необходимых для контроля качества лечения.

Серьезной проблемой является налаживание обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами. В то же время известно, что перерывы в лечении могут серьезно отражаться на качестве лечения, поскольку ведут к потере цитогенетического ответа.

Директор Департамента медико-социальных программ семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития РФ О.В. Шарапова подчеркнула важность внедрения в России программы «Право жить», которая значительно повышает эффективность специализированной гематологической помощи. Докладчик остановилась на вопросах лекарственного обеспечения граждан по программе федеральных льгот и сообщила, что в настоящее время в Правительстве РФ обсуждается вопрос о выделении дополнительных средств для финансирования лекарственного обеспечения.

В докладе «Современное представление о лечении ХМЛ» профессор R. Nehlmann (Германия) представил последние данные об эффективности лечения гливексом больных ХМЛ. Важной частью его сообщения были сведения о международной кооперации исследователей в рамках European Leukemia Net (ELN), которая объединяет 125 центров в 22 странах. Из существующих 79 групп по исследованию различных лейкозов 19 занимается исследованиями ХМЛ. Докладчик отметил, что достижения в консервативной терапии значительно ограничили показания для аллогенной трансплантации костного мозга у больных ХМЛ.

В докладе J. Cortes (Хьюстон, США) «Новые подходы к лечению ХМЛ» отмечена высокая эффективность гливекса, с помощью которого достигается более 80% ПЦО. Однако в большинстве случаев при анализе минимальной остаточной болезни (МОБ), по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), у большинства больных удается выявить остаточный лейкозный BCR-ABL-позитивный клон клеток, что со временем может приводить к рецидиву и развитию резистентности к гливексу.

Все больше данных указывает на то, что раннее достижение не только цитогенетического, но и молекулярного ответа увеличивает выживаемость. Особый интерес представляют новые подходы, которые могли бы улучшить имеющиеся результаты лечения. К ним относятся повышение дозы гливекса и использование новых ингибиторов тирозинкиназ.

Повышение дозы иматиниба с 400 до 800 мг/сут позволяет преодолеть некоторые механизмы резистентности и улучшить результаты лечения у ряда больных [2]. Установлено, что в фазе акселерации назначение гливекса по 600 мг/сут повышает частоту цитогенетических ответов и общую и безрецидивную выживаемость [3].

Анализ результатов клинических испытаний показал, что раннее назначение (6 мес от момента диагностики) высоких доз гливекса (800 мг/сут) больным ХМЛ приводит к повышению частоты как цитогенетических, так и молекулярных ответов [3, 4]. Через 12 мес терапии в ранней хронической фазе ХМЛ гливексом по 800 мг частота ПЦО составила 90% ($n=158$) против 78% ($n=39$) у больных, получавших стандартную дозу препарата ($p<0,0003$). Частота этих ответов не зависела от возраста больных и группы риска по Sokal. Лечение высокими дозами гливекса привело к снижению частоты развития терминальной фазы заболевания по сравнению со стандартными дозами. Через 12 мес терапии расчетная выживаемость без трансформации составила 94 и 99% соответственно ($p=0,12$) [3, 4].

Снижение уровня BCR/ABL-транскрипта на 3 порядка (в 1000 раз, БМО) тесно связано с безрецидивной выживаемостью больных. При назначении высоких доз гливекса (800 мг/сут) через 12 мес терапии частота БМО составила 64%, а частота полных молекулярных ответов — 44% против 39 и 4% соответственно при лечении стандартными дозами гливекса [5]. Однако следует отметить, что высокие дозы гливекса (как первая линия терапии) пока остаются экспериментальным методом лечения. Показаниями к назначению высоких доз гливекса сегодня считают недостаточный ответ на стандартную дозу гливекса в ХФ ХМЛ, ФА, БК и Ph⁺-положительный ОЛЛ [6].

Особое внимание аудитории привлекли сообщения о предварительных результатах использования новых ингибиторов тирозинкиназ. Препарат AMN107 (нилотиниб, тасигна) является химическим аналогом гливекса, однако его активность в 20—30 раз выше. Это объясняется тем, что молекула nilotinib более соответствует по своей конфигурации структуре тирозинового кармана ABL-тирозинкиназы, места, к которому присоединяется ингибитор, чем конфигурация гливекса. Нилотиниб ингибирует тирозинкиназную активность BCR-AB α -тирозинкиназы и большинства ее мутаций, за исключением T315I — замены трионина на изолейцин в 315-й позиции молекулы тирозинкиназы [7, 8].

В испытания I/II фазы nilotinib были включены 106 больных ХМЛ, резистентных к гливексу [9]. Переносимость nilotinib была хорошей, максимальная переносимая доза составила 600 мг 2 раза в сутки. Наиболее частыми побочными эффектами были гематологические, желудочно-кишечные и кожные. Частота гематологических ответов колебалась от 89% в ХФ ХМЛ до 44% в фазе БК, а цитогенетических — от 50% в ХФ до 29% в ФА и 22% в БК. У больных, изначально имевших мутации BCR-ABL, в 60% был получен гематологический и в 41% — цитогенетический ответ [9].

Дазатиниб (BMS-354825) *in vitro* обладает в 100—300 раз большей активностью в отношении тирозинкиназы BCR-ABL по сравнению с иматинибом, а также активен в отношении Src-, c-kit-, PDGFR β -, Lck-, Hck-, Fyn-киназ. В испытаниях II фазы дазатиниб назначали больным всеми фазами ХМЛ, резистентным к гливексу. Частота ПГО у больных в ХФ, ФА, миелоидном и лимфоидном БК/Ph⁺-положительном ОЛЛ составила 87, 66, 55 и 46% соответственно. У больных в ХФ частота ПЦО составила 44%, в поздних стадиях ХМЛ частота БЦО колебалась от 46 до 66% [10—12]. Дазатиниб в целом переносился хорошо, лишь у некоторых больных отмечались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и цитопении. У 10—15% больных, преимущественно с БК, отмечался плевральный выпот, обычно I—II степени. Несмотря на впечатляющие результаты, было сделано заключение, что дазатиниб вряд ли сможет уничтожить все покоящиеся лейкозные стволовые клетки [13].

Ранние результаты клинических испытаний двух других ингибиторов Abl/Src-киназ (SKI-606 и INNO406) являются весьма многообещающими [14, 15]. Способность связываться с BCR-ABL-киназой

может страдать при изменении структуры «привратника» киназного домена — мутации T315I, поэтому препараты, места связывания которых находятся вне АТФ-связывающего домена, могут решить эту проблему. Наиболее благоприятный в этом отношении профиль имеет мультикиназный ингибитор VX680 (МК-0457), действующий на киназы *src* и *abl* А и В [16].

Из других терапевтических подходов, которые возможно использовать для эрадикации МОБ, рассматриваются иммунные механизмы, которые играют важную роль в подавлении лейкозного клона при ХМЛ. Сейчас проходят клинические испытания вакцин с использованием нуклеотидных последовательностей в месте соединения BCR-ABL [17,18], лейкоцитарных HSP70-пептидных комплексов и ГМ-КСФ-секретирующих вакцин.

В своем докладе «Эра гливека в России, Российский регистр больных ХМЛ» А.Г. Туркина (ГНЦ РАМН) подчеркнула, что гливек применяется в России в течение пяти лет, сначала по программе гуманитарной помощи, а в последний год — по списку дополнительного лекарственного обеспечения. За это время врачи накопили большой опыт лечения больных ХМЛ этим препаратом. Клинические результаты, обобщенные несколькими центрами России (Москва — ГНЦ РАМН, НИИДОГ; Санкт-Петербург — СПГМУ; ГКБ Новосибирска и Екатеринбурга), сопоставимы с результатами зарубежных исследований. В настоящее время основной задачей является внедрение этого опыта во все регионы России.

Первым этапом решения этой задачи стало создание Федерального регистра больных ХМЛ. В ноябре 2004 г. в регистре были сведения о 2240 больных из 37 регионов, данные о которых были представлены на бумажных носителях. К сентябрю 2006 г. представлены компьютерные базы из 62 регионов о 4233 больных. Крайне важно отметить не только увеличение числа больных, внесенных в регистр, но и изменившийся способ сбора сведений: от бумажных носителей к электронным картам. Полученные данные являются предварительными, поскольку в регистре имеются сведения лишь о половине предполагаемого числа больных. На следующий год поставлена задача проанализировать выявляемость и заболеваемость ХМЛ. Однако данные, которые были получены в 2004 г., позволили в целом оценить ситуацию с лечением этой группы больных. В большинстве регионов (72%) лечение проводилось традиционно с помощью цитостатических препаратов (гидреа и миелосан). Терапию интерферонами и гливеком получали 9% больных, лечение гливеком — 16% (в основном за счет программы гуманитарной помощи). С января 2005 г. начала работу федеральная программа, которая сделала доступным дорогостоящее лечение гливеком для больных ХМЛ по месту проживания. К августу 2006 г. 1506 (64%) больных получали терапию гливеком по месту жительства.

Одна из проблем, выявленных в процессе анализа данных, имеющихся в регистре, — относительно поздняя диагностика ХМЛ в нашей стране. У большинства больных (75%) заболевание выявляется при наличии двух—трех неблагоприятных признаков, характеризующих высокий риск прогрессирования ХМЛ.

Анализ сведений, содержащихся в регистре, подтвердил, что дети болеют крайне редко, медиана возраста больных ХМЛ составляет 53 года. Эти больные, как правило, не хотят быть инвалидами. Надо добиться, чтобы бесплатное лечение мог получать каждый больной с диагнозом ХМЛ независимо от того, имеет ли он группу инвалидности или нет.

Главным достоинством данного регистра является не только возможность количественного учета больных ХМЛ, но и достоверность диагностики по данным цитогенетических исследований и оценка качества лечения в региональных центрах. В ближайшее время на основании данных, имеющихся в регистре, можно будет определять потребность в новых методах терапии и трансплантации костного мозга.

В своем сообщении «Всероссийский протокол лечения вновь диагностированных пациентов ХМЛ — анализ и предварительные данные» профессор А.К. Голенков (МОНИКИ, Московская обл.) привел динамику включения пациентов с ХМЛ в протокол лечения гливеком.

Лечение по программе проводится 114 больным, эффективность лечения оценена у 64 больных, цитогенетический ответ проанализирован у 55 больных. По результатам 6-месячного лечения ПГО получен у 88%, частичный — у 8%, не было ответа у 4 пациентов. ПГО зарегистрирован у 29% больных, частичный — у 35%, минимальный — у 18%, отсутствие ответа — у 18% пациентов. Было подчеркнуто, что данная программа по существу является научно-практической программой, направленной на внедрение эффективного метода лечения больных ХМЛ в широкую клиническую практику.

В своем докладе проф. А.А. Масчан (РНИДГ, Москва) обобщил опыт создания педиатрического регистра больных ХМЛ России, который является важным этапом внедрения новых методов лечения в широкую педиатрическую практику.

Пленарное заседание «Молекулярные основы лекарственной терапии ХМЛ» было посвящено цитогенетическим и молекулярно-биологическим аспектам диагностики и мониторинга МОБ.

Профессор G. Saglio (Турин, Италия) в своем выступлении говорил о значении количественной оценки МОБ при ХМЛ и проблемах, связанных с резистентностью и персистенцией болезни. Было подчеркнуто, что проведение терапии гливеком необходимо продолжать даже при достижении ПГО. При этом возможно снижение уровня транскрипта BCR/ABL на 3 порядка и более, что снижает риск прогрессии заболевания практически до нуля [1]. Большое внимание в докладе было уделено стандартизации оценки BCR/ABL-транскрипта и выражению его уровня в процентах относительно контрольного гена *ABL*.

В своем докладе проф. Е.В. Домрачева (ГНЦ РАМН, Москва) отметила, что в настоящее время резко увеличилась потребность в проведении цитогенетических исследований в большом объеме. Во-первых, всем больным ХМЛ необходимо подтвердить диагноз наличием Ph-хромосомы и/или химерного гена *BCR/ABL*. Во-вторых, всем больным, получающим гливек, требуются повторные цитогенетические ис-

следования для оценки эффективности лечения и коррекции назначаемых доз в зависимости от полученного ответа. В связи со значительным увеличением продолжительности жизни больных число цитогенетических исследований в России будет прогрессивно нарастать, поэтому необходимо увеличить мощность цитогенетической службы в стране. В первую очередь необходимо укрепить существующие центры и улучшить взаимодействие между ними. Большое значение имеет стандартизация методик. Важнейшими организаци-

онными задачами являются включение цитогенетического исследования в стандарты диагностики и лечения онкогематологических заболеваний, а также утверждение специальности врача-цитогенетика онкогематологического профиля.

Таким образом, в ходе работы международного форума по вопросам лечения ХМЛ в разных регионах Российской Федерации было охарактеризовано современное состояние проблемы и определены дальнейшие перспективы развития научных исследований.

Л и т е р а т у р а

1. Guilhot F.G., Roy L., Millot F. Update of first-line in chronic phase chronic myeloid leukemia. Hematology. Educational and program book of the 11 congress of EHA. Amsterdam, June 15-18, 2006. p. 93-7.
2. Talpaz M., Silver 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.
3. Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004;103:2873-8.
4. Aoki E., Kantarjian H., O'Brien S. et al. High-dose imatinib mesylate treatment in patients with untreated early chronic phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2006;24:345s (abstr 6535).
5. Cortes J., Giles F., Salvado A. et al. High-dose imatinib in patients with previously untreated chronic myeloid leukemia in early chronic phase: preliminary results of a multicenter community based trial. J Clin Oncol 2005;23:564s (abstr 6518).
6. Guilhot F.G., Roy L., Millot F. Update of first-line in chronic phase chronic myeloid leukemia. Hematology. Educational and program book of the 11 congress of EHA. Amsterdam, June 15-18, 2006. p. 93-7.
7. Coutre P., Gattermann N., O'Brien S.G. et al. A phase II study of nilotinib (AMN), a novel inhibitor BCR-

- ABL administered to imatinib resistant and intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Hematology. Educational and program book of the 11 congress of EHA. Amsterdam, June 15-18, 2006. p. 377 (abstr 1028).
8. 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.
9. Kantarjian H., Ottmann O.G., Cortes J. et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has significant activity in imatinib-resistant bcr-abl positive chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2005;23:195s (abstr 3014).
10. Talpaz M., Rousselot P., Kim D.W. et al. A phase II study of dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in myeloid blast crisis who are resistant or intolerant to imatinib: first results of the CA180006 'START-B' study. Blood 2005;106:abstr 40.
11. Guilhot F., Apperley J.F., Shah N. et al. A phase II study of dasatinib in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia (CML) who are resistant or intolerant to imatinib: first results of the CA180005 'START-A' study. Blood 2005;106:abstr 39.
12. Hochhaus A., Baccarani M., Sawyers C. et al. Efficacy of dasatinib in patients with chronic phase philadelphia chromosome-positive CML resistant or intolerant to imatinib: first results of the

- CA180013 'START-C' phase II study. Blood 2005;106:abstr 41.
13. Copland M., Heany N., Stewart K. et al. Dasatinib (BMS-354825) has increased activity against Bcr-Abl compared to imatinib in primary CML cells in vitro, but does not eradicate quiescent CML stem cells. Blood 2005;106:205a.
14. Golas J.M., Arndt K., Etienne C. et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarboxitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. Cancer Res 2003;63:375-81.
15. Kimura S., Naito H., Segawa H. et al. NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, is a novel agent for imatinib-resistant leukemia. Blood 2005;106:3948-54.
16. Carter T.A., Wodicka L.M., Shah N.P. et al. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:11011-6.
17. Pinilla-Ibarz J., Cathcart K., Korontsvit T. et al. Vaccination of patients with chronic myelogenous leukemia with bcr-abl oncogene breakpoint fusion peptides generates specific immune responses. Blood 2000;95:1781-7.
18. Cathcart K., Pinilla-Ibarz J., Korontsvit T. et al. A multivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia. Blood 2004;103:1037-42.

У В А Ж А Е М Ы Е Ч И Т А Т Е Л И !

Приглашаем вас принять участие в Интернет-конкурсе врачей на сайте «Вместе против рака» www.netoncology.ru

У победителя конкурса (врача, правильно ответившего на наибольшее количество вопросов) мы возьмем интервью, которое будет опубликовано на страницах журнала «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА. ВРАЧАМ ВСЕХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ».

Редакция сайта www.netoncology.ru