ПРЕПАРАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЕДНОГО ЛЕЙКОЗА

Зоиров Шерзод Гуломназирович, Махмудова Азиза Джумановна
Ассесорова Юлиана Юрьевна, Исламов Миралишер Садриддинович
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)

В обзорной статье даны литературные данные по препаратам таргетной терапии, современные аспекты диагностики, лечения и мониторинга терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Первый успешный опыт проведения эффективной таргетной терапии был достигнут при применении иматиниба (гливек) в лечении ХМЛ. Заболевание, ранее считавшееся практически некурабельным, в настоящее время поддается вполне успешному контролю с помощью малотоксичной консервативной терапии. На фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ у большинства пациентов с ХМЛ возможно достижение стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии.

Ключевые слова: *хронический миелолейкоз, таргетные препараты, иматиниб дозатиниб, лечения.*

ХРОНИК МИЕЛОИД ЛЕЙКОЗНИ ДАВОЛАШДА ТАРГЕТ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТЛАРИ

Зоиров Шерзод Гуломназирович, Махмудова Азиза Джумановна
Ассесорова Юлиана Юрьевна, Исламов Миралишер Садриддинович
Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Ушбу шарҳ мақолада таргет терапия препаратлари ҳақидаги адабиёт маълумотлари, хроник миелоид лейкоз (ХМЛ)ни диагностикалаш, даволаш ва терапияни назорат қилишнинг замонавий жиҳатлари келтирилган. ХМЛни даволашда самарали таргет терапияни амалга ошириш бўйича биринчи муваффақиятли тажриба иматиниб (гливек)ни қўллаш орқали эришилган. Илгари деярли давосиз ҳисобланган ушбу касаллик ҳозирги кунда кам токсикли консерватив терапия ёрдамида анча самарали назоратга олинади. Тирозинкиназа ингибиторлари билан даволаш фонида ХМЛ бўлган беморларнинг кўпчилигида барқарор клиник-гематологик ва цитогенетик ремиссияга эришиш мумкин.

Калит сўзлар: *хроник миелоид лейкоз, таргет препаратлар, иматиниб, дазатиниб, даволаш.*

TARGETED THERAPY DRUGS IN THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Zoirov Sherzod Gulomnazirovich, Makhmudova Aziza Djumanovna
Assesorova Yuliana Yurievna, Islamov Miralisher Sadriddinovich
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

This review article presents literature data on targeted therapy drugs, as well as modern aspects of diagnosis, treatment, and monitoring of therapy for chronic myeloid leukemia (CML). The first successful experience of effective targeted therapy was achieved with the use of imatinib (Gleevec) in the treatment of CML. A disease that was previously considered virtually incurable is now subject to effective control through low-toxicity conservative therapy. Against the background of treatment with tyrosine kinase inhibitors, most patients with CML can achieve stable clinical-hematological and cytogenetic remission.

Keywords: *chronic myeloid leukemia, targeted drugs, imatinib, dasatinib, treatment.*

Современный уровень развития гематологии характеризуется большими успехами в диагностике и лечения гемобластозов. Благодаря достижениям цитогенетики и молекулярной диагностики совершенствуются диагностика и методы лечения ХМЛ. Появление препаратов, уничтожающих опухолевые клетки на молекулярном уровне, позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов на лечение..Целью современной терапии ХМЛ является максимальное подавление Ph-позитивного опухолевого клона. Основным средством и «золотым» стандартом лечения ХМЛ в настоящее время служат препараты таргетной терапии – ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), которые целенаправленно воздействуют на Ph(+)опухолевые клетки. Механизм действия ИТК обусловлен блокадой АТФ-связывающего кармана молекулы онкобелка BCR-ABL, что лишает его тирозинкиназной активности, обеспечивающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество. При подавлении Ph(+)гемопоэза снижается риск прогрессирования заболевания и увеличиваются показатели выживаемости пациентов [Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., 2017; Osman AEG, Deininger MW., 2021].

В настоящее время одобрены к применению и внедрены в клиническую практику шесть ИТК – иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, понатиниб и радотиниб. Иматиниб относится к ИТК первого поколения (1G), дазатиниб, нилотиниб, босутиниб и радотиниб – к ИТК второго поколения (2G), а понатиниб – к ИТК третьего поколения (3G). ИТК различаются по своей эффективности, активности в отношении различных молекулярных вариантов *BCR::ABL1*, фармакокинетике и профилю побочных эффектов. Различия также касаются активности в отношении онкогенных киназ иной (в отличие от *BCR::ABL1*) молекулярно-генетической природы [Osman AEG, Deininger MW., 2021].

Введение иматиниба, первоначально в качестве восстановительной терапии в 2001 году, а затем в качестве терапии первой линии, произвело революцию в лечении ХМЛ, превратив это заболевание из смертельного состояния в управляемое хроническое заболевание [Hochhaus A, Larson RA, 2017]. Иматиниб обладает селективностью в отношении BCR-ABL1-тирозинкиназы, но также способен ингибировать c-KIT- и PDGFR-киназную активность [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020]. Было показано, что применение иматиниба в дозе 400 мг/сут значительно превосходило эффективность терапии комбинацией ИФН-α и цитарабина, применявшихся для лечения ХМЛ до разработки ИТК [Osman AEG, Deininger MW., 2021]. Рекомендуемая в настоящее время доза иматиниба составляет 400 мг/сут для ХФ и 600 мг/сут для ФА и БК [Palandri F, Castagnetti F, 2009; Hochhaus A, Larson RA, 2017; Hoffmann VS, Hasford J, 2017]. При применении иматиниба в 1 линии терапии общая выживаемость к 11 годам составляет 83%, выживаемость без прогрессирования до ФА и БК – 92%, частота прогрессирования болезни к 11 годам терапии не превышает 7%. Полный цитогенетический (ПЦО) достигается у 83% пациентов [Hochhaus A, Larson RA, 2017].

Дазатиниб является препаратом, взаимодействующим со многими тирозинкиназными и нетирозинкиназными белками. Он ингибирует не только активность BCR-ABL1, но и тирозинкиназ c-KIT, EPHA2, PDGFRβ, PDGFRα, семейства Src (SRC, LCK, YES, FYN) [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020]. Дазатиниб был одобрен как препарат терапии второй линии, назначаемой при неэффективности иматиниба [Shah NP, Kantarjian HM, 2008; Kantarjian H, Cortes J, 2009]. В качестве рекомендуемых была выбрана доза дазатиниба 100 мг/сут при ХФ ХМЛ и 140 мг в день при ФА и БК [Kantarjian H, Cortes J, 2009; Cortes JE, Saglio G, 2016]. При сравнении дазатиниба в суточной дозе 100 мг и иматиниба в суточной дозе 400 мг/суг у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе дазатиниб показал превосходство по ПЦО и большому молекулярному ответу (БМО) при отсутствии различий в общей выживаемости [Deininger MW, Kopecky KJ, 2014].

Нилотиниб – мощный, высокоселективный ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы, активный в отношении некоторых мутантных форм *BCR: ABL1* [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020]. В терапии 1 линии нилотиниб назначается пациентам с ХФ ХМЛ в начальной дозе 600 мг/сут и в ФА – в дозе 800 мг/сут [Hochhaus A, Saglio G, 2016]. Нилотиниб показал впечатляющие результаты у пациентов с ХМЛ в ХФ и ФА, резистентным к иматинибу, и был одобрен для терапии второй линии [Kantarjian H, Giles F, 2006; Le CP, Ottmann OG, 2008; Kantarjian HM, Giles F, 2007]. К сожалению, было обнаружено, что нилотиниб, по сравнению с иматинибом, вызывает гипергликемию и гиперлипидемию, а также увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений, включая окклюзию периферических артерий, церебральную ишемию и ишемическую болезнь сердца [Moslehi JJ, Deininger M., 2015], что обуславливает необходимость обязательного контроля кардиоваскулярных побочных эффектов при его назначении.

Босутиниб первоначально исследовался в дозе 500 мг/суи как препарат терапии третьей линии [Khoury HJ, Cortes JE, 2012; Cortes JE, Khoury HJ, 2016], но, несмотря на более высокие показатели БМО, босутиниб не смог улучшить показатели ПЦО по сравнению с иматинибом [Brummendorf TH, Cortes JE, 2015]. При использовании сниженной доза босутиниба (400 мг/сут) было продемонстрировано превосходство над иматинибом по БМО через 12 месяцев, однако не было отмечено различий в выживаемости больных ХМЛ [Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, 2018]. На основе этих данных, босутиниб был одобрен для терапии первой линии хронической фазы ХМЛ.

Для решения проблемы преодоления резистентности к ИТК у лейкозных клонов с мутацией *BCR::ABL1*(T315I), был разработан понатиниб, имеющий длительный период полувыведения и воздействия на мишень [O'Hare T, Eide CA, 2007; O'Hare T, Shakespeare WC, 2009]. В начальной дозе 45 мг/сут понатиниб был протестирован при резистентном ХМЛ, а также при рефрактерном Ph(+)ОЛЛ [Cortes J, Talpaz M, 2010; Cortes JE, Kim DW, 2013]. Реакции были стойкими при ХФ ХМЛ, менее стабильными при ХМЛ в ФА и кратковременными при БК ХМЛ и Ph(+)ОЛЛ. Понатиниб был оценен какй эффективны ИТК и одобрен в качестве препарата второй линии для лечения *BCR::ABL1*(+)лейкозов [Eskazan AE, Keskin D., 2017]. Однако эффективность препарата обусловлена более низкой селективностью, приводящей к ингибированию множества дополнительных киназ [Moslehi JJ, Deininger M.,

2015]. При длительном наблюдении за эффективностью и безопасностью понатиниба были отмечены сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные нецелевым ингибированием киназ сосудистой системы, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобными и EGF-подобными доменами 2 (TIE2) [Lipton JH, Chuah C, 2016]. Другие исследования выявили участие фактора Ван Виллебранда в адгезии тромбоцитов и вторичной микрососудистой ангиопатии [Latifi Y, Moccetti F, 2019]. Имеются данные о том, что токсичность понатиниба зависит от дозы, и вследствие чего было рекомендовано снижение дозы после достижения желаемого эффекта: показано, что режим дозирования понатиниба с учетом реакции (начиная с 45 мг/сут и снижая до 15 мг/сут после получения ответа) сохраняет эффективность при сниженной токсичности [Kantarjian HM, Deininger MW, 2020; Osman AEG, Deininger MW., 2021].

Необходимо отметить, что иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб и понатиниб используются во всем мире, в то время как ИТК 2G радотиниб (IY5511HCL, Supect®) – только в Южной Корее [Kim S-H, Menon H, 2014; Kwak J-Y, Kim H, 2015; Eskazan AE, Keskin D., 2017].

Выбор ИТК выполняется с учетом фазы ХМЛ, сопутствующей патологии, мутационного статуса [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020]. Применение ИТК G2 (нилотиниб, дазатиниб) в терапии 1 линии достоверно более эффективно по сравнению с иматинибом снижает вероятность прогрессирования ХМЛ и позволяет получить БМО в более ранние сроки. Применение нилотиниба в первой линии в дозе 600 мг/сут позволяет через 1 год после начала терапии достичь БМО у 77% пациентов, тогда как назначение иматиниба в дозе 400 мг/сут – лишь у 60% пациентов. К 5 годам терапии глубокий молекулярный ответ достигается у 54% пациентов, принимающих нилотиниб (600 мг/сут) и только у 31% пациентов, которым назначен иматиниб [Hochhaus A, Saglio G, 2016]. Сравнение дазатиниба в дозе 100 мг/сут с иматинибом в дозе 400 мг/сут в 1 линии также показало преимущество: БМО к 1 году лечения был получен у 76% пациентов, получавших дазатиниб и у 64% пациентов на терапии иматинибом [Cortes JE, Saglio G, 2016]. К 5 годам терапии глубокий МО достигается у 42% пациентов, получающих дазатиниб, и у 33% пациентов в группе иматиниба [Hochhaus A, Saglio G, 2016; Hochhaus A, Saglio G, 2016]. Очевидно, что нилотиниб и дазатиниб обеспечивают более высокую частоту достижения БМО по сравнению с иматинибом, что может увеличить число пациентов, готовых в перспективе к контролируемому наблюдению без терапии. Однако несмотря на то, что иматиниб – наиболее доступный на сегодняшний день препарат с наиболее безопасным профилем токсичности, вероятность быстрого достижения БМО и глубокого МО при лечении иматинибом по сравнению с ИТК G2 ниже.

Таким образом, все препараты ИТК 2G превосходят иматиниб по показателям БМО и глубокого МО, и эти различия, как правило, наиболее значимы у пациентов из группы высокого риска по шкале Sokal [Osman AEG, Deininger MW., 2021].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. - 298 с

2. Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., Аль-Ради Л.С., и др. Клинические рекомендации «Хронический миелолейкоз». Разработчики: Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России", Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество". – 2020. – 87 с.

3. Зельцер А.Н., Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В. Молекулярно-генетическая характеристика хронического миелоидного лейкоза. Журнал фундаментальной медицины и биологии, 2016. (1), 4-14.

4. Кузьмина Е.А., Челышева Е.Ю., Бидерман Б.В., Туркина А.Г. Роль соматических мутаций в различных генах и проблема резистентности к ингибиторам тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2025;18(1):10–20. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-10-20.

5. Куцев С.И., Вельченко М.В. Значение анализа мутаций гена Bcr-Abl в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. - 1 (3). -С. 190-199.

6. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. и др. Клинико-гематологическая характеристика больных при диагностике хронического миелолейкоза: Анализ российских данных в рамках международного популяционного исследования (Population Based Study). Гематология и трансфузиология. 2016;61(1 Suppl 1):136–7.

7. Мисюрин А.В, Мисюрина Е.Н., Тихонова В.В., и др. (2016). Частота встречаемости мутаций киназного домена гена bcr-abl у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии иматинибом // Российский биотерапевтический журнал. 2016. -15 (4). -С.102-109.

8. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., и др. Управление лечением на основе приверженности // Consilium Medicum. – 2020. 22 (5), 9-18.

9. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, 2017. 10 (3), 294-316.

10. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

11. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii72–7. doi: 10.1093/annonc/mds228.

12. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol 2009 Dec 10; 27(35): 6041–51. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0779. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884523.

13. Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.-L. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 (suppl 7):vii72 – vii77. DOI: 10.1093/annonc/mds228.

14. Bayrak AG, Daglar Aday A, Yavuz AS, et al. Overview of clinical and genetic features of CML patients with variant Philadelphia translocations involving chromosome 7: A case series. Leuk Res. 2021 Dec; 111:106725. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106725.

15. Beinortas T, Tavorienė I, Žvirblis T, et al. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. BMC Cancer. 2016 Mar 8;16:198. doi: 10.1186/s12885-016-2238-9. PMID: 26956037; PMCID: PMC4782571.

16. Bennour A, Bellâaj H, Ben Youssef Y, et al. Molecular cytogenetic characterization of Philadelphia-negative rearrangements in chronic myeloid leukemia patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2011 Sep; 137(9):1329-36. doi: 10.1007/s00432-011-1002-4.

17. Bhardwaj M, Mishra SK, Gupta A, et al. Three-way Philadelphia Translocation [t(46, XX, t(9;22;16) (q34;q11.2;q24)] in Chronic Myeloid Leukemia: A Report of Two Cases with Review of the Literature. J Cancer Res Ther. 2024 Apr 1;20(3):1066-1070. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_274_21.

18. Branford S, Dong D, Kim H, et al. Laying the foundation for genomical-ly-based risk assessment in chronic myeloid leukemia behalf of the International CML Foundation Genomics Alliance. Leukemia. 2019;33(8):1835–50. doi: 10.1038/s41375-019-0512-y

19. Branford S, Wang P, Yeung DT, et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk dis-ease. Blood. 2018; 132(9):948–61. doi: 10.1182/blood-2018-02-832253.

20. Branford S. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:376–83.

21. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. Cancer Cell. 2020 Apr 13; 37(4):530-542. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.006. PMID: 32289275; PMCID: PMC7722523.

22. Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillie L, Pavlov D, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. Br J Haematol. 2015;168(1):69–81.

23. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. Haematologica. 2018 Jan; 103(1):107-115. doi: 10.3324/haematol.2017.176917.

24. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. Leuk Lymphoma. 2013; 54(7):1411–1417. doi: 10.3109/10428194.2012.745525.

25. Chronic Myeloid Leukemia. NCCN Guidelines. Version I.2017. [Internet] Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf (accessed 12.01.2017).

26. Ciftciler R, Saglam EA, Inanc A, et al. A unique case of complex variant translocation of t(6;9;22)(p22;q34;q11.2), der(19) in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia. Cancer Genet. 2019 Sep; 237:78-81. doi: 10.1016/j.cancergen.2019.06.008.