

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

NOVEL DRUGS

Опыт и перспективы клинического применения бозутиниба у пациентов с хроническим миелолейкозом

*В.А. Шуваев¹, О.Ю. Виноградова^{2,3,4},
И.С. Мартынкевич¹, Н.В. Новицкая²,
М.С. Фоминых¹, С.Н. Царева², Д.И. Шихбабаева²,
М.М. Панкрашкина^{2,3}, М.В. Черников²,
Н.Н. Шаркунов², И.И. Зотова¹, В.Ю. Удальева¹,
Е.В. Мотыко¹, С.В. Волошин^{1,5,6}*

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

³ФГБУ «НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117198

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁵ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

Clinical Experience and Perspectives of Bosutinib Use in Patients with Chronic Myeloid Leukemia

*VA Shuvaev¹, OYu Vinogradova^{2,3,4},
IS Martynkevich¹, NV Novitskaya²,
MS Fominykh¹, SN Tsareva², DI Shikhbabaeva²,
MM Pankrashkina^{2,3}, MV Chernikov²,
NN Sharkunov², II Zotova¹, VYu Udal'eva¹,
EV Motyko¹, SV Voloshin^{1,5,6}*

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

²SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

³Dmitrii Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117198

⁴NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

⁵SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

⁶II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить собственный опыт использования бозутиниба у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) при непереносимости и резистентности к другим ингибиторам тирозинкиназ (ИТК), а также сравнить полученные результаты с данными клинических исследований.

Материалы и методы. Для анализа использовались амбулаторные карты 51 больного (25 мужчин и 26 женщин; возраст 28–86 лет, медиана 56 лет) с диагнозом ХМЛ. Фаза заболевания к началу терапии бозутинибом: хроническая — у 37 пациентов, акселерации — у 8, бластный криз — у 6. Бозутиниб назначался в следующих линиях терапии ИТК: вторая — у 10 пациентов, третья — у 18, четвертая — у 23. Причины перехода на бозутиниб: непереносимость предыдущего ИТК — у 21 пациента, резистентность к предыдущему ИТК — у 30.

Результаты. Медиана продолжительности терапии бозутинибом составила 6 мес. (диапазон 1–50 мес.). Профиль токсичности и переносимость бозутиниба в обычной клинической практике соответствовали данным клинических исследований. Лечение было прекращено по причине нежелательных явлений только у 5 (10 %) больных. Частота ответов во всей группе больных составила: полный гематологический — 88 %, при этом у

ABSTRACT

Aim. To evaluate the clinical experience of bosutinib use for treatment of chronic myeloid leukemia (CML) patients with intolerance and resistance to other tyrosine kinase inhibitors (TKI), as well as to compare the obtained results with the data of clinical trials.

Materials & Methods. The analysis was conducted on case history records of 51 CML patients (25 men and 26 women; median age was 56 years, range 28–86). By the beginning of bosutinib therapy 37 chronic phase, 8 acceleration phase, and 6 blast crisis patients were included in the study. Bosutinib was administered as second-line TKI treatment in 10 patients, as third-line treatment in 18 patients, and as fourth-line treatment in 23 patients. The causes for switching to bosutinib were poor tolerance of previous TKI therapy in 21 patients and resistance to previous TKI therapy in 30 patients.

Results. The median duration of bosutinib treatment was 6 months (range 1–50). Bosutinib toxicity profile and its tolerance in common clinical practice corresponded to the data of clinical trials. Because of adverse events the therapy was discontinued only in 5 (10 %) patients. Complete hematological response was 88 % (persistent response was maintained in 76 % of patients); complete cytogenetic response (CCyR) was 39 %, (persistent response in 37 % of cases); major mo-

76 % пациентов он сохранялся; полный цитогенетический (ПЦО) — 39 %, в 37 % случаев — стойкий; большой молекулярный (БМО) — 31 %, у 25 % пациентов он сохранялся при последнем обследовании. Наблюдавшаяся в реальной клинической практике эффективность бозутиниба была немного выше по сравнению с результатами клинических исследований. Факторами, обусловившими разную эффективность терапии бозутинибом, были фаза заболевания, причина отмены предыдущего ИТК, линия терапии, а также наличие мутаций *BCR-ABL* и их вид. Терапия продолжена у 22 (43 %) больных, большинство из них достигли стойкого оптимального ответа (ПЦО и БМО).

Заключение. Бозутиниб служит целесообразной альтернативой другим ИТК, имеет свои особенности механизма действия и спектр побочных явлений. Использование бозутиниба в рамках рутинной клинической практики показало его эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать его применение в отечественной гематологии.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, бозутиниб, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, клиническая практика.

Получено: 9 мая 2018 г.

Принято в печать: 10 августа 2018 г.

Для переписки: Ольга Юрьевна Виноградова, д-р мед. наук, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284; тел.: +7(495)945-97-61; e-mail: olgavinz@mail.ru.

Для цитирования: Шуваев В.А., Виноградова О.Ю., Мартынкевич И.С. и др. Опыт и перспективы клинического применения бозутиниба у пациентов с хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):288–94.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-288-294

lecular response (MMR) was 31 % (it was confirmed in 25 % of patients during the last follow-up visit). The efficacy of bosutinib in the real clinical setting was slightly higher compared to the results of clinical trials. This difference was associated with a disease phase, a reason for withdrawal of the previous TKI, line of treatment, *BCR-ABL* mutations, and the form of them. The therapy was continued in 22 (43 %) patients, most of them reached stable optimal response, both CCyR and MMR.

Conclusion. Bosutinib appears to be an acceptable alternative to other TKIs having its specific mechanisms of action and adverse events. The efficacy and safety of bosutinib proved in routine clinical practice are sufficient to recommend it for use in national hematology.

Keywords: chronic myeloid leukemia, bosutinib, target therapy, tyrosine kinase inhibitors, clinical practice.

Received: May 9, 2018

Accepted: August 10, 2018

For correspondence: Ol'ga Yur'evna Vinogradova, MD, PhD, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; Tel.: +7(495)945-97-61; e-mail: olgavinz@mail.ru.

For citation: Shuvaev VA, Vinogradova OYu, Martynkevich IS, et al. Clinical Experience and Perspectives of Bosutinib Use in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2018;11(4):288–94.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-288-294

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в лечение хронического миелолейкоза (ХМЛ) превратило данную злокачественную опухоль из практически всегда приводящей к летальному исходу патологии в хроническое заболевание со сходной продолжительностью жизни в сравнении с общей популяцией. Результаты клинических исследований, имеющих ограничения по характеристикам включаемых больных, показывали достижение 10-летней общей выживаемости (ОВ) у 67–83 % пациентов и были многократно подтверждены опытом использования ИТК в рутинной клинической практике. При этом в настоящее время ХМЛ является непосредственной причиной смерти только у $1/3$ пациентов [1–7].

Вместе с тем перед врачом-гематологом всегда стоит задача сохранения жизни и достижения оптимального результата при лечении каждого конкретного больного ХМЛ. Накопленный опыт использования ИТК в клинических исследованиях и обычной гематологической практике показал гетерогенность прогноза продолжительности жизни пациентов в

зависимости от достигаемого уровня ответа. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) и большой молекулярный ответ (БМО) — это ранние благоприятные прогностические признаки лучших показателей выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии [8–16]. Собственные многолетние результаты лечения больных ХМЛ с помощью ИТК свидетельствуют, что при одновременном достижении ПЦО и БМО 10-летняя ОВ может составлять 90,4 %, тогда как наличие ПЦО, но отсутствие БМО приводят к снижению этого показателя до 83,3 %. При отсутствии ПЦО и БМО только около $1/3$ (32,6 %) больных ХМЛ доживает до 10 лет. Данные уровни ответов (ПЦО и БМО) при их достижении в определенном сроке используются во всех рекомендациях и алгоритмах диагностики и лечения ХМЛ как критерии оптимального ответа на терапию ИТК [8, 17, 18]. В настоящее время в подавляющем большинстве случаев в рамках первой линии терапии ХМЛ используется ИТК 1-го поколения иматиниб. При общем положительном результате лечения в смене терапии на другие ИТК, в первую очередь по причине недостаточной эффективности и переносимости, нуждается 36–45 % пациентов [2, 3].

Применение ИТК 2-го поколения в качестве второй линии терапии ХМЛ оказалось эффективным как при непереносимости, так и резистентности к иматинибу. В отечественной практике до недавнего времени было зарегистрировано только два ИТК 2-го поколения: нилотиниб и дазатиниб, позволяющие при использовании в рамках второй линии достигать ПЦО в 44–49 % случаев и 4-летней выживаемости до 78–82 % [19–21]. В рамках обычной клинической практики 5-летняя ОВ при использовании нилотиниба и дазатиниба составила 50–68 % [3]. К сожалению, около половины больных при использовании нилотиниба и дазатиниба во второй и последующих линиях терапии не достигают оптимального результата, вдобавок данные препараты имеют значимые нежелательные явления и относительные противопоказания, особенно выраженные при длительном применении. Нилотиниб имеет неблагоприятные воздействия на сердечно-сосудистую систему, липидный и гликемический профили [22, 23]; дазатиниб связан с риском плеврального выпота, желудочно-кишечных кровотечений, легочной артериальной гипертензии, что крайне важно у пожилых пациентов [24–26]. При резистентности ко второй линии терапии ИТК или выявлении мутации T315I, а также пациентам с ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза рекомендуется трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), однако возможности ее проведения серьезно ограничены рисками, связанными с сопутствующей патологией и отсутствием совместимых доноров [8, 17]. В связи с этим во всех странах мира только небольшой доле (≤ 1 %) больных ХМЛ выполняется аллоТГСК при недостаточной эффективности второй и третьей линий терапии ИТК, тогда как подавляющее большинство пациентов с ХМЛ продолжают получать лекарственную терапию другими ИТК.

Таким образом, проблема назначения другой терапии при неэффективности, непереносимости или наличии относительных противопоказаний к иматинибу, нилотинибу и дазатинибу продолжает оставаться актуальной.

Существующая потребность в альтернативных лекарственных средствах — ИТК с высокой активностью и хорошей переносимостью — привела к разработке третьего ИТК 2-го поколения бозутиниба, который впервые был зарегистрирован в 2010 г. в США [27].

Бозутиниб является ИТК 2-го поколения, имеющим двойную активность ингибирования Vcr-Abl- и Src-киназ, при этом его активность превосходит таковую иматиниба в 15–100 раз, в то время как его активность в отношении c-KIT и PDGFR минимальная [28]. Резистентными к бозутинибу мутациями *BCR-ABL* являются E255K/V, V299L, G250E и T315I [8, 17, 29]. Благодаря большей селективности препарат имеет удовлетворительный профиль переносимости. Основные побочные эффекты III–IV степени тяжести включают диарею (9 %), сыпь (4 %) и рвоту (1 %). Бозутиниб не имеет значимой сердечно-сосудистой токсичности, а частота плевральных выпотов в несколько раз ниже по сравнению с дазатинибом. Дозолимитирующей токсичностью является диарея, приводящая к отмене лечения у 8 % пациентов.

Лечебная доза, установленная по результатам исследования I фазы, составила 500 мг в сутки однократно. Использование бозутиниба в рамках второй линии позволило достичь полного гематологического ответа (ПГО) у 86 % больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба, ПЦО — у 41 % и БМО — у 26 % [27]. Применение бозутиниба в рамках третьей и четвертой линий терапии после неудачи лечения иматинибом, дазатинибом и/или нилотинибом позволило добиться ПГО у 73 % больных, ПЦО — у 24 % и БМО — у 15 % [30]. По недавним результатам исследования BFORE бозутиниб также показал преимущество перед иматинибом в первой линии терапии ХМЛ [31].

В Российской Федерации бозутиниб был зарегистрирован в 2014 г. для лечения ХМЛ с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе, фазе акселерации или бластного криза при непереносимости либо неэффективности предыдущей терапии хотя бы одним ИТК, включая иматиниб, нилотиниб или дазатиниб [32]. Некоторые гематологические центры в нашей стране уже имеют собственный опыт применения бозутиниба в рамках обычной терапевтической практики вне рамок клинических исследований.

В отечественной практике существует значительное число больных ХМЛ без оптимального ответа (ПЦО и БМО), но получавших терапию всеми имеющимися в Российской Федерации ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб), либо получивших несколько линий терапии и имеющих значимые противопоказания к переводу на дазатиниб или нилотиниб.

Для определения актуальности назначения бозутиниба данным категориям больных ХМЛ целесообразно не ограничиваться данными, полученными в ходе клинических исследований лекарственных препаратов, т. к. они могут отличаться от результатов, наблюдаемых в рамках обычной клинической практики. Как правило, это связано с тщательным отбором больных, включаемых в клинические исследования. Не менее ценными являются результаты ограниченного на данный момент опыта применения бозутиниба ведущими гематологическими центрами в рамках рутинной практики. Изучение эффективности и безопасности бозутиниба у пациентов с ХМЛ вне рамок клинических исследований позволит более точно сформулировать показания и ограничения использования препарата в отечественной системе здравоохранения.

Цель исследования — оценить собственный опыт использования бозутиниба у больных ХМЛ при непереносимости и резистентности к другим ИТК и сравнить полученные результаты с данными клинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 51 больной ХМЛ, диагноз заболевания у которых был подтвержден результатами цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. У всех больных отсутствовали выраженные нарушения функции печени и почек.

Назначение бозутиниба проводилось по причине резистентности и/или непереносимости предшествующей терапии ИТК в соответствии с действующими рекомендациями [8, 17].

Группа исследования состояла из 25 мужчин и 26 женщин. Возраст на дату начала терапии составил 28–86 лет (медиана 56 лет). Группы риска Sokal на момент установления диагноза: низкий риск — 15 пациентов, промежуточный риск — 13, высокий риск — 23. Фаза заболевания к началу терапии бозутинибом: хроническая — 37 пациентов, акселерации — 8, бластный криз — 6. Время от установления диагноза до начала терапии бозутинибом составило 3–285 мес. (медиана 68 мес.). Бозутиниб назначался в следующих линиях терапии ИТК: вторая — 10 пациентов, третья — 18, четвертая — 23. Причинами перехода на терапию бозутинибом были непереносимость предыдущего ИТК ($n = 21$), резистентность к предыдущему ИТК ($n = 30$). Точечные мутации гена *BCR-ABL* имелись в анамнезе у 15 пациентов: Y253 F/H (2), E255K (2), E275K, T315I (5), F317L, G321E, M351T, F359 V/C (2), D363Y. Всего выявлено 16 мутаций, т. к. у 1 пациентки были одновременно мутации T315I и Y253H.

В ходе лечения проводили гематологический, биохимический, цитогенетический и молекулярно-генетический мониторинг в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ. Эффективность терапии оценивалась по достижению гематологического, цитогенетического и молекулярно-генетического ответов. Переносимость определяли путем сбора информации о нежелательных явлениях терапии с помощью опроса пациентов и анализа результатов лабораторного мониторинга. Степень выраженности нежелательных явлений оценивалась согласно критериям СТС АЕ v.4.03 [33]. Изменение дозы в связи с недостаточной эффективностью или наличием нежелательных явлений проводилось в соответствии с инструкцией по применению бозутиниба [32].

Для проведения анализа была создана база данных в табличном процессоре Excel 2016 пакета прикладных программ Microsoft Office for Windows. Срез данных и их анализ осуществлялись в марте 2018 г. Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство пациентов получали бозутиниб в начальной дозе 500 мг в сутки. В связи с возрастом старше 80 лет и сопутствующей патологией терапия у

3 пациентов по решению лечащих врачей была начата в сниженной дозе (250 мг/сут у 2 больных и 300 мг/сут у 1 пациента). Медиана продолжительности терапии бозутинибом составила 6 мес. (диапазон 1–50 мес.). Последняя доза бозутиниба в сутки на момент сбора данных или прекращения терапии: 200–300 мг у 10 пациентов, 400 мг — у 5, 500 мг — у 34 и 600 мг — у 2.

Переносимость терапии

Наиболее частым побочным эффектом терапии была диарея I–II степени, наблюдавшаяся практически у всех больных. Тем не менее, лечение бозутинибом было прекращено в связи с нежелательными явлениями только у 5 (10 %) пациентов. Непосредственными причинами отмены бозутиниба были следующие: диарея III–IV степени — 2 случая; персистирующая гепатотоксичность (повышение активности аспартат-/аланин-аминотрансферазы) III–IV степени — 2; аллергическая реакция (отек Квинке) — 1.

Эффективность терапии

При анализе эффективности пациенты были разделены в зависимости от причины смены терапии на группу с резистентностью к предшествующему ИТК ($n = 30$) и группу с непереносимостью предыдущего ИТК ($n = 21$).

В группе резистентных больных, несмотря на имеющееся в прошлом торпидное течение заболевания, у значительной части пациентов были получены оптимальные результаты (табл. 1). ПГО был достигнут у 83 % больных, ПЦО — у 23 % и БМО — у 10 %. Ответы наступали в короткий срок, медианы их достижения составили 2–3,2 мес. Кроме того, следует отметить, что достигнутые ответы, в особенности ПЦО и БМО, были стойкими и сохранялись на момент проведения анализа.

Лучшие результаты были получены при использовании бозутиниба у больных с непереносимостью предыдущего ИТК. Ответы на лечение были следующие: ПГО — у 90 % пациентов, ПЦО — у 62 %, БМО — у 62 % (табл. 2). Кроме того, отмечалась быстрота достижения результатов терапии: медианы получения ответов составили 3–3,1 мес. Стойкость достигнутых ответов также была хорошей, а потеря ранее достигнутых результатов имела место только у единичных (4–14 %) больных.

При оценке влияния фазы заболевания на результаты лечения выявлено, что наилучшие показатели достигаются при использовании бозутиниба в хронической фазе (ПГО 84 %, ПЦО 41 %, БМО 35 %) и в фазе акселерации (ПГО 75 %, ПЦО 50 %, БМО 25 %), тогда как в фазе бластного криза эффективность препарата была существенно ниже (ПГО 33 %, ПЦО 17 %, БМО 17 %) (табл. 3).

Таблица 1. Результаты терапии бозутинибом у больных ХМЛ при резистентности к предшествующему ИТК ($n = 31$)

Достигнутый ответ	Частота достижения, n		Диапазон (медиана) времени до достижения ответа при его отсутствии перед началом терапии, мес.	Частота ответа при последнем визите или прекращении терапии, n	
	Всего	При отсутствии перед началом терапии		Всего	При отсутствии перед началом терапии
ПГО	25 (83 %)	8/13 (62 %)	0,2–3,6 (2,0)	22 (73 %)	7/13 (54 %)
ПЦО	7 (23 %)	5/27 (19 %)	3,0–9,0 (3,2)	7 (23 %)	5/27 (19 %)
БМО	3 (10 %)	3/31 (10 %)	3,0–9,5 (3,0)	3 (10 %)	3/31 (10 %)

Таблица 2. Результаты терапии бозутинибом у больных ХМЛ с непереносимостью предшествующего ИТК ($n = 20$)

Достигнутый ответ	Частота достижения, n		Диапазон (медиана) времени до достижения ответа при его отсутствии перед началом терапии, мес.	Частота ответа при последнем визите или прекращении терапии, n	
	Всего	При отсутствии перед началом терапии		Всего	При отсутствии перед началом терапии
ПГО	19 (90 %)	4/5 (80 %)	1,7–9,5 (3,1)	18 (86 %)	3/5 (60 %)
ПЦО	13 (62 %)	4/8 (50 %)	3,0–6,0 (3,0)	12 (57 %)	3/8 (38 %)
БМО	13 (62 %)	8/13 (62 %)	2,0–5,0 (3,0)	10 (48 %)	5/13 (39 %)

Таблица 3. Эффективность бозутиниба у больных ХМЛ в зависимости от фазы заболевания ($n = 51$)

Фаза заболевания	Полный гематологический ответ, n		Полный цитогенетический ответ, n		Большой молекулярный ответ, n	
	Всего	При отсутствии перед началом терапии	Всего	При отсутствии перед началом терапии	Всего	При отсутствии перед началом терапии
Хроническая ($n = 37$)	31 (84 %)	7/11 (64 %)	15 (41 %)	6/24 (25 %)	13 (35 %)	9/31 (29 %)
Акселерации ($n = 8$)	6 (75 %)	2/3 (67 %)	4 (50 %)	3/7 (43 %)	2 (25 %)	2/8 (25 %)
Бластный криз ($n = 6$)	2 (33 %)	0/4 (0 %)	1 (17 %)	1/6 (17 %)	1 (17 %)	1/6 (17 %)

Таблица 4. Влияние линии таргетной терапии ХМЛ на результаты лечения бозутинибом ($n = 51$)

Линия терапии	Полный гематологический ответ, n		Полный цитогенетический ответ, n		Большой молекулярный ответ, n	
	Всего	При отсутствии перед началом терапии	Всего	При отсутствии перед началом терапии	Всего	При отсутствии перед началом терапии
Вторая ($n = 10$)	9 (90 %)	2/3 (67 %)	6 (60 %)	3/6 (50 %)	4 (40 %)	3/9 (33 %)
Третья ($n = 18$)	16 (89 %)	5/7 (71 %)	8 (44 %)	3/12 (33 %)	6 (33 %)	3/14 (21 %)
Четвертая ($n = 23$)	20 (87 %)	5/8 (56 %)	6 (26 %)	2/17 (18 %)	6 (26 %)	5/20 (25 %)

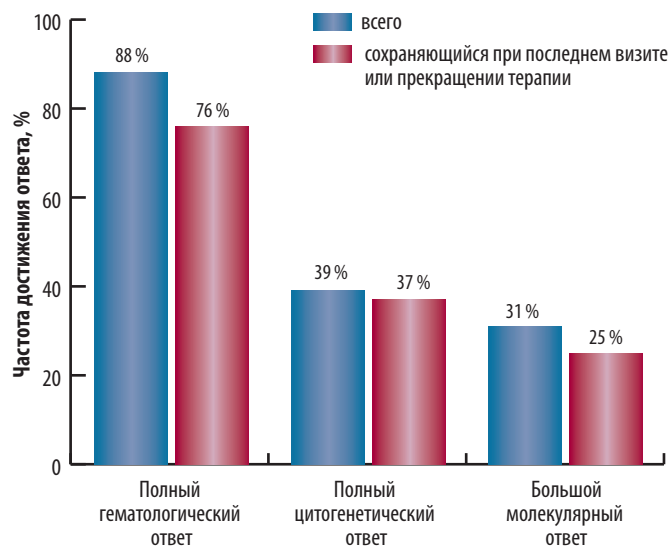


Рис. 1. Результаты терапии бозутинибом: достигнутые ответы в общей группе больных хроническим миелолейкозом

Fig. 1. The results of bosutinib therapy: the responses in the whole group of chronic myeloid leukemia patients

Результаты лечения существенно различались в зависимости и от линии терапии (табл. 4). ПГО достигался приблизительно с равной частотой: во второй линии в 90 % случаев, в третьей — в 89 % и в четвертой — в 87 %. Частота же ПЦО и БМО существенно различалась:

- ПЦО во второй линии терапии — 60 %, в третьей — 44 %, в четвертой — 26 %;
- БМО во второй линии терапии — 40 %, в третьей — 33 %, в четвертой — 26 %.

У большинства пациентов достигнутые ответы были стабильными и сохранялись на протяжении всего срока лечения.

Выявление мутаций гена *BCR-ABL* было неблагоприятным фактором, снижающим эффективность терапии. При отсутствии в анамнезе мутаций ПГО достигался в 83 % случаев, ПЦО — в 47 %, БМО — в 39 %. Наличие же любой мутации уменьшало частоту ответов: ПГО — до 60 %, ПЦО — 20 %, БМО — 13 %. При наличии мутаций E255K/V, T315I, которые *in vitro* показывают резистентность к бозутинибу, оптимальный ответ (ПЦО + БМО) был получен только у 1 больного с мутацией E255K в анамнезе, но уже не выявлявшейся перед началом терапии бозутинибом. В группе пациентов с мутацией T315I не было достигнуто ни одного цитогенетического или молекулярного ответа, а единственный в группе ПГО был потерян во время терапии бозутинибом.

Общая частота достигнутых ответов во всей группе больных составила: ПГО — 88 %, при этом у 76 % пациентов он сохранялся; ПЦО — 39 %, в 37 % случаев — стойкий; БМО — 31 %, в 25 % случаев сохранявшийся при последнем обследовании (рис. 1).

Во время терапии бозутинибом зафиксирован 1 случай смерти больной ХМЛ, находившейся в бластном кризе и имевшей мутацию T315I. Пациентка получала лечение всеми ИТК, зарегистрированными в Российской Федерации, но, к сожалению, течение болезни было резистентным ко всем ИТК. Лечение бозутинибом у больной проводилось в течение 8,5 мес., но было неэффективным.

На момент проведения анализа лечение продолжалось у 22 (43 %) пациентов. Причины прекращения терапии: непереносимость — 5 (10 %) случаев, резистентность — 20 (39 %), проведение аллотГСК — 2

(4 %), несоблюдение режима терапии — 1 (2 %), выбывание из-под наблюдения — 1 (2 %). Среди продолжающих терапию бозутинибом пациентов у 21 (95 %) сохраняется ПГО, у 15 (68 %) — ПЦО, у 11 (50 %) — уровень *BCR-ABL* соответствует БМО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение таргетной терапии при ХМЛ привело к коренному изменению прогноза заболевания и многократно увеличило продолжительность жизни больных. Вместе с тем, актуальной задачей стало не только prolongation жизни пациентов, но и радикальное снижение опухолевой нагрузки с предотвращением рецидивов и прогрессирования заболевания. Гарантией этому является достижение глубоких ответов на лечение: полного цитогенетического и большого молекулярного [8, 17]. При терапии ИТК 1-го поколения иматиниба такие результаты достигаются только у половины пациентов, что требует применения более активных, но имеющих большую токсичность ИТК следующих поколений [2]. С другой стороны, необходимость постоянной терапии в течение всей жизни пациента, являющаяся в настоящее время стандартом лечения, вынуждает учитывать влияние побочных эффектов ИТК, которые могут накладываться на уже имеющиеся риски и сопутствующую патологию у больных и ограничивать продолжительность жизни пациентов [22, 23, 25, 26]. Несмотря на уже имеющийся арсенал, до сих пор остается актуальным вопрос индивидуального выбора ИТК для каждого конкретного больного. Необходимыми условиями являются соблюдение максимального эффективного действия препарата против опухолевого клона ХМЛ и минимальное влияние неблагоприятных последствий применения препарата на течение сопутствующих заболеваний и продолжительность жизни пациента на фоне существующей соматической патологии.

Бозутиниб — ИТК 2-го поколения, имеющий отличную от других ИТК активность в отношении *Vcr-Abl* и других киназ, равно как и отсутствие сердечно-сосудистой токсичности в сравнении с нилотинибом, а также сниженную по сравнению с дазатинибом частоту плевральных выпотов, что позволяет еще тщательнее подойти к наиболее целесообразному назначению ИТК каждому конкретному больному ХМЛ.

Полученный нами опыт использования бозутиниба в реальной клинической практике показал результаты, сравнимые с контролируруемыми клиническими исследованиями. Переносимость препарата была удовлетворительной. При использовании бозутиниба у типичной популяции больных ХМЛ в различном возрасте и с разнообразной сопутствующей патологией профиль токсичности и частота отмены по причине нежелательных явлений не отличались от результатов клинических исследований [27, 30]. Факторами, при которых наблюдалась разная эффективность терапии бозутинибом, были фаза заболевания, причина отмены предыдущего ИТК, линия таргетной терапии ХМЛ. Наличие мутаций и их спектр также снижали частоту достижения результатов. По нашим данным, при одинаковой частоте ПГО более часто в сравнении с результатами клинических исследований достигались цитогенетические и моле-

кулярно-генетические ответы как во второй линии терапии (ПЦО 60 vs 41 %, БМО 40 vs 26 %), так и в третьей-четвертой (ПЦО 26–44 vs 24 %, БМО 26–33 vs 15 %) [27, 30]. Объяснением этому может служить то, что в клинической практике имеется меньше ограничений по сравнению с контролируруемыми исследованиями. При развитии значимых нежелательных явлений мы снижали дозы препарата до уровня, который иногда был ниже используемых в клинических исследованиях, что позволяло продолжать терапию и достигать ответа при достаточно удовлетворительной переносимости. Оправданием этому служило то, что у большинства больных в нашей группе имелась множественная резистентность ко всем доступным ИТК и уже не было никаких альтернатив дальнейшей активной терапии ХМЛ. В то же время применение бозутиниба давало возможность даже при множественной резистентности у $1/4$ больных достигать ПЦО, а у каждого 10-го пациента — БМО, при этом эти ответы были стойкими. В случае назначения бозутиниба все эти пациенты, к сожалению, имели реальный риск прогрессирования заболевания и летального исхода в ближайшем будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в отечественную клиническую практику ИТК 2-го поколения бозутиниба, имеющего собственный профиль высокой активности против *Vcr-Abl* и других киназ, а также индивидуальный спектр нежелательных явлений, дает еще одну альтернативу для индивидуализированного выбора таргетной терапии ХМЛ. Использование бозутиниба в рамках рутинной клинической практики показало его эффективность и безопасность, не уступающие результатам контролируемых клинических исследований, и позволяет рекомендовать отечественным врачам-гематологам его применение для лечения ХМЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

В.А. Шуваев — гонорары, образовательные гранты ООО «Пфайзер»; О.Ю. Виноградова — гонорары ООО «Пфайзер»; И.С. Мартынкевич — гонорары, образовательные гранты ООО «Пфайзер»; Н.В. Новицкая — образовательные гранты ООО «Пфайзер»; М.С. Фоминых — гонорары, образовательные гранты ООО «Пфайзер»; С.В. Волошин — гонорары ООО «Пфайзер».

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело источников финансирования. Материалы статьи подготовлены при поддержке ООО «Пфайзер».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.А. Шуваев, О.Ю. Виноградова, И.С. Мартынкевич.

Сбор и обработка данных: В.А. Шуваев, О.Ю. Виноградова, Н.В. Новицкая, М.М. Панкрашкина, М.С. Фоминых, М.В. Черников.

Предоставление материалов исследования: В.А. Шуваев, О.Ю. Виноградова, И.С. Мартынкевич, М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева, С.Н. Царева, М.В. Черников, Н.В. Новицкая, Н.Н. Шаркунов, М.С. Фоминых, И.И. Зотова, В.Ю. Удальева, Е.В. Мотыко.

Анализ и интерпретация данных: В.А. Шуваев, О.Ю. Виноградова, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых.

Подготовка рукописи: В.А. Шуваев, О.Ю. Виноградова, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых, С.В. Волошин.

Окончательное одобрение рукописи: В.А. Шуваев, О.Ю. Виноградова, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых, С.В. Волошин.

Административная поддержка: О.Ю. Виноградова, С.В. Волошин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398–406. doi: 10.1038/leu.2017.253.
- Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood*. 2009;114(22):1126.
- Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(1):54–60. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-54-60.
[Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS, et al. Chronic Myeloid Leukemia: Long-Term Experience of Target Therapy. *Clinical oncohematology*. 2016;9(1):54–60. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-54-60. (In Russ)]
- Шухов О.А., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. и др. Отдаленные результаты терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в ранней и поздней хронической фазе. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):368.
[Shukhov OA, Turkina AG, Chelysheva EYu, et al. Long-Term Results of Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Early and Late Chronic Phase. *Clinical oncohematology*. 2016;9(3):368, abstract. (In Russ)]
- Steggmann JL, Michallet M, Morra E, et al. Imatinib use in chronic phase CML in clinical practice: the UNIC study. *J Clin Oncol*. 2008;26(15 Suppl):7077. doi: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.7077.
- Michallet M, Tulliez M, Corm S, et al. Management of chronic myeloid leukaemia in clinical practice in France: results of the French subset of patients from the UNIC study. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(2):307–17. doi: 10.1185/03007990903479299.
- Goldberg SL, Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, et al. First-line treatment selection and early monitoring patterns in chronic phase-chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol*. 2017;92(11):1214–23. doi: 10.1002/ajh.24887.
- Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316.
[Turkina AG, Zaritskii AYU, Shuvaev VA, et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russ)]
- Стахина О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph⁺ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®). *Вестник гематологии*. 2009;5(2):42.
[Stakhina OV, Turkina AG, Gusarova GA, et al. Long-term results of survival rates of patients in late chronic phase of Ph⁺ chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate (Glivec®). *Vestnik gematologii*. 2009;5(2):42. (In Russ)]
- Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):4–9.
[Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(7):4–9. (In Russ)]
- Branford S, Lawrence R, Grigg A, et al. Long Term Follow up of Patients with CML in Chronic Phase Treated with First-Line Imatinib Suggests That Earlier Achievement of a Major Molecular Response Leads to Greater Stability of Response. *Blood*. 2008;112(11):2113.
- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686–92. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038.
- Kantarjian H, Cortes JE. Complete Cytogenetic Response, Not Deep Molecular Response, Is Associated With Survival in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3077. doi: 10.1200/jco.2014.56.0904.
- Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758–65. doi: 10.1182/blood-2010-03-273979.
- Smith AG, Painter D, Howell DA, et al. Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004266. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004266.
- Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Мартынкевич И.С. и др. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге. *Вестник гематологии*. 2011;7(1):43.
[Shuvaev VA, Abdulkadyrova AS, Martynkevich IS, et al. Experience of chronic myeloid leukemia treatment in Saint Petersburg. *Vestnik gematologii*. 2011;7(1):43. (In Russ)]
- 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.
- NCCN Guidelines. Chronic Myelogenous Leukemia Version 4.2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. (accessed 10.05.2018).
- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007;109(6):2303–9. doi: 10.1182/blood-2006-09-047266.
- Mauro MJ, Baccarani M, Cervantes F, et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). *J Clin Oncol*. 2008;26(15 Suppl):1. doi: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.7009.
- Nicolini FE, Turkina A, Shen Z-X, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT). *Cancer*. 2012;118(1):118–26. doi: 10.1002/cncr.26249.
- Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: Yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2011;86(7):610–1. doi: 10.1002/ajh.22051.
- Valent P, Hadzijušufovic E, Scherthaner G-H, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood*. 2014;125(6):901–6. doi: 10.1182/blood-2014-09-594432.
- Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(2):261–3. doi: 10.1182/blood-2008-09-180604.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3908–14. doi: 10.1200/jco.2007.12.0329.
- Krauth M-T, Herndlhofer S, Schmook M-T, et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica*. 2011;96(1):163–6. doi: 10.3324/haematol.2010.030494.
- Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567–76. doi: 10.1182/blood-2011-05-355594.
- Puttini M, Coluccia AML, Boschelli F, et al. In vitro and In vivo Activity of SKI-606, a Novel Src-Abl Inhibitor, against Imatinib-Resistant Bcr-Abl⁺ Neoplastic Cells. *Cancer Res*. 2006;66(23):11314–22. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1199.
- Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of Bosutinib, Dasatinib, and Nilotinib Against 18 Imatinib-Resistant BCR/ABL Mutants. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):469–71. doi: 10.1200/jco.2008.19.8853.
- Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403–12. doi: 10.1182/blood-2011-11-390120.
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2017;36(3):231–7. doi: 10.1200/jco.2017.74.7162.
- Бозулиф® (инструкция по медицинскому применению). Pfizer, США. Доступно по: https://www.24farm.ru/preparats/bosulif_pfizer/. Ссылка активна на 30.05.2018.
[Bosulif® (package insert). Pfizer, USA. Available from: https://www.24farm.ru/preparats/bosulif_pfizer/. (accessed 30.05.2018) (In Russ)]
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). Available from: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. (accessed 29.04.2018).