

А.Ю. Цегалко

**ВЕНЕТОКЛАКС – БЛОКАТОР АНТИАПОПТОТИЧЕСКОГО БЕЛКА BCL2
В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. В.И. Курченкова, О.М. Морозова **

2-я кафедра внутренних болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

** Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
г. Минск*

A.Y. Tsegalko

**VENETOCLAX – BLOCKER OF ANTI-APOPTOTIC PROTEIN BCL2
IN THE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**

*Tutors: associate professor V.I. Kurchenkova, O.M. Morozova **

2nd Department of Internal Illnesses

Belarusian State Medical University, Minsk

**Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
Minsk*

Резюме. В статье изучены современные возможности в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза в Республике Беларусь, оценены возможности применения Венетоклакса, проанализирована эффективность применения Венетоклакса при ХЛЛ у первичных пациентов и пациентов, ранее получавших лечение.

Ключевые слова: блокатор антиапоптотического белка BCL2, Венетоклакс, хронический лимфоцитарный лейкоз.

Resume. The article evaluates the possibilities in treatment of chronic lymphocytic leukemia in the Republic of Belarus, including the possibilities of using Venetoclax, analyzes the effectiveness of Venetoclax in CLL in primary patients and patients previously treated.

Keywords: BCL-2 antiapoptotic protein blocker, venetoclax, chronic lymphocytic leukemia.

Актуальность. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является самым распространенным лейкозом в мире: в Великобритании и США ежегодно диагностируется 4,9 новых случаев на 100 000 человек. В Республике Беларусь по данным канцер-регистра заболеваемость ХЛЛ составляет 5,5 случаев на 100 000 взрослого населения. Злокачественная клональная пролиферация и накопление зрелых В-лимфоцитов преимущественно выявляются у пожилых пациентов, средний возраст которых на момент постановки диагноза составляет 74 года. 9,1% пациентов с ХЛЛ – моложе 45 лет [1].

Течение ХЛЛ варьируемо: от агрессивного и быстрого, когда продолжительность жизни пациента сопоставима с продолжительностью жизни пациентов с острыми лейкозами, до очень медленного, когда продолжительность жизни пациента не отличается от таковой в общей популяции. Это несоответствие в течении подчеркивает гетерогенность ХЛЛ и важность стратификации риска для принятия решений о выборе варианта терапии. Лишь у небольшой части пациентов современные варианты противоопухолевой терапии позволяют добиться длительных ремиссий. В большинстве случаев заболевание рецидивирует. При

использовании цитостатиков каждая последующая линия терапии приводит к появлению новых мутаций и индукции клональной эволюции, итогом которой является выработка химиорефрактерного фенотипа.

Всем пациентам с ХЛЛ перед началом 1-й и всех последующих линий терапии рекомендуется проведение молекулярно-цитогенетического исследования с применением метода флуоресцентной гибридизации (FISH) для определения делеции 17p и определение мутаций гена TP53, а также (при наличии возможности) на +12; del(11q), del(13q), для определения прогностической группы и выработки тактики лечения [2].

Поломки, определяющие резистентность к генотоксическим препаратам, представлены в первую очередь мутациями гена TP53, так как результат такой терапии зависит от индукции апоптоза, а он — от функциональной активности белка p53. Подавляющее большинство повреждений гена TP53 (либо за счет del(17p) в сочетании с мутациями, либо за счет мутаций в самом гене TP53) ведут к снижению или полной утрате функции белка p53. На сегодняшний день Международной рабочей группой (iwCLL) по изучению ХЛЛ определение наличия del17p методом флуоресцентной гибридизации (FISH) и определение мутаций гена TP53 методом секвенирования по Сэнгеру рекомендуется выполнять всем пациентам с ХЛЛ перед началом первой и всех последующих линий терапии для выбора терапевтической тактики. Этот маркер включен в шкалу Международного прогностического индекса (IPI-CLL) неблагоприятных событий с самым высоким отношением рисков – 4,2[3].

Вторым по значимости (отношение рисков достигает 2,6) прогностическим фактором шкалы IPI-CLL является мутационный статус генов варибельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (VH- генов) [3]. Немутированный вариант VH-генов (U-CLL) ассоциирован с повышенной активностью сигнального пути В-клеточного рецептора, полиреактивностью к антигенам (в том числе к аутоантигенам) и характеризуется большей вероятностью носительства и возникновения неблагоприятных генетических повреждений [4], что определяет как ответ на терапию, так и прогноз пациентов с U-CLL в целом [5, 6]. Клетки ХЛЛ с мутированным вариантом VH-генов (M-CLL) характеризуются анергией и высокой специфичностью В-клеточного рецептора, что позволяет с высокой эффективностью лечить таких пациентов стандартными иммунохимиотерапевтическими режимами и добиваться длительных ремиссий.

Однако за последние два десятилетия резкое углубление понимания патогенеза заболевания привело к разработке низкомолекулярных ингибиторов ХЛЛ, нацеленных на рецепторный путь В-клеток и регулятор апоптоза BCL2. Некоторые из этих новых методов могут обеспечить возможность излечения пациентов, ранее терапия которых была направлена на продление жизни и установление контроля над заболеванием.

Венетоклак — один из новых препаратов, который является высокоселективным пероральным ингибитором антиапоптотического белка В-cell lymphoma 2 (Bcl-2)[3]. Его воздействие на клетки Bcl-2-зависимых опухолей, таких

как хроническая лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), проявляется в быстром индуцировании апоптоза *in vitro*. В ходе клинических исследований Венетоклак продемонстрировал эффективность и его значимость в сложных клинических ситуациях.

Цель: оценка эффективности проводимой терапии с учетом прогностических факторов.

Задачи:

1. Проанализировать результаты применения ингибитора BCL-2 в первой и последующих линиях терапии
2. Оценить действие Венетоклакса в зависимости от факторов прогноза.
3. Оценить общий ответ на терапию Венетоклаксом.
4. Установить достоинства данной терапии, т.е. возможность получения МОБ-негативного результата контроля.

Материалы и методы. Для оценки эффективности проводимой терапии проанализирована база данных ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» в которую были включены 15 пациентов с диагнозом ХЛЛ, получавших препарат Венетоклак в комбинации с моноклональным антителом к CD20. Объект исследования— пациенты с диагнозом ХЛЛ, предмет исследования — молекулярно-генетические данные пациентов, общий ответ на лечение Венетоклаксом, статус по минимальной остаточной болезни (МОБ).

Результаты и их обсуждение. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу входили 7 человек, у которых Венетоклак использовался в составе терапии 1 линии. Во 2 группу — 8 пациентов с рецидивом заболевания или резистентностью к проводимой ранее терапии.

Таким образом, 5 пациентов из первой группы (первая линия терапии) имели неблагоприятный прогноз – наличие *del17p*, *del11q*, 1 пациент – промежуточный (при цитогенетическом исследовании поломки не выявлены), 1 пациент имел благоприятный прогноз – наличие изолированной *del13q*. Двое пациентов - немутированный вариант IGHV-генов. В результате контроля пациентов из первой группы выявлено, что у 7 пациентов достигнут МОБ-негативный статус, что свидетельствует о высокой эффективности предоставленной терапии.

Всем пациентам с ХЛЛ после завершения лечения рекомендуется иммунофенотипирование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии для выявления маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ) при гемобластозах. Определение МОБ в периферической крови или костном мозге позволяет прогнозировать время до рецидива и общую выживаемость (ОВ). Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови $>1\%$ указывает на риск раннего рецидива и может служить основанием для изменения терапии, в то время как уровень $0,01–0,90\%$ характеризует группу с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) около 3 лет. Пациенты с остаточной популяцией клеток ХЛЛ в крови $<0,01\%$ имеют высокие шансы на длительную ремиссию (>5 лет).

Во второй группе (пациенты последующих линий терапии) у 2 пациентов выявлена *del17p* – неблагоприятный прогноз, у 4 пациентов поломки не выявлены –

промежуточный прогноз, 2 пациента имели благоприятный прогноз (изолированная del13q), Мутационный статус IGHV-генов не был определен ни у одного пациента. При исследовании второй группы пациентов отмечено, что у всех пациентов отмечался ответ на терапию, причем у 3-х пациентов достигнута МОБ-негативная ремиссия еще до окончания лечения, а у двух других уровень составил 0,01% и 0,006%, что свидетельствует о высокой вероятности длительной ремиссии. Еще у одного пациента уровень МОБ составил – 0,32%, что указывает на некоторую остаточную активность опухолевых клеток. Все пациенты продолжают терапию Венетоклаксом до 24 месяцев. 2-м пациентам МОБ не определялся вследствие короткого времени терапии и отсутствием ожидаемого МОБ-негативного статуса.

Выводы:

1. Применение ингибитора BCL-2 эффективно как в первой, так и в последующих линиях терапии пациентов с ХЛЛ
2. Венетоклакс эффективен независимо от факторов прогноза.
3. Общий ответ на терапию был достигнут у 100% пациентов, причем у 70% пациентов — МОБ-негативный: у пациентов первой линии терапии – 100% пациентов не имели клональных клеток в периферической крови, у пациентов не первой линии терапии у 37,5% (3 из 8), у 3-х уровень клональных клеток был менее 1% (37,5%), у 2-х пациентов уровень МОБ не определялся.
4. Преимуществом применения Венетоклакса является таблетированная форма лекарственного средства, которая позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях, что важно для пациентов с иммунодефицитом на фоне ХЛЛ.
5. Данная терапия, приводящая к МОБ-негативному статусу, не требует дальнейшего поддерживающего лечения.
6. Необходимо внедрение в практику исследования мутационного статуса IGHV-генов как прогностического фактора течения ХЛЛ.

Литература

1. Бялик Т.Е. Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (обзор литературы). Онкогематология 2018;13(2):32–38.
2. Seifert M, Sellmann L, Bloehdorn J, Wein F, Stilgenbauer S, Dürig J, et al. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med.* 2012;209(12):2183–98.
3. Reeder, C.B. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations / C.B. Reeder, S.M. Ansell // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – No5. – P. 1453-1462.
4. Schumacher, H.R. Chronic leukemia / H.R. Schumacher, J.D. Cotelingam. – N-Y. – 1993. – P. 52-53.
5. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, 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.
6. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol.* 2019;185(4):656–69.