

Современная Онкология

Экстравыпуск

Шестилетние результаты исследования IRIS: длительная выживаемость и снижение частоты трансформаций у первично диагностированных пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе, получающих лечение иматинибом

A.Hochhaus, B.J.Druker, R.A.Larson, S.G.O'Brien, I.Gathmann, F.Guilhot 3

Высокая эффективность и безопасность Нилотиниба у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза с резистентностью к иматинибу или непереносимостью иматиниба

H.M.Kantarjian, A.Hochhaus, J.Cortes, G.Martinelli, K.N.Bhalla, F.J.Giles, G.Ossenkoppele, N.Gattermann, A.Haque, N.Gallagher, M.Baccarani, Ph. le Coutre 4

Нилотиниб имеет минимальную перекрестную непереносимость с иматинибом у пациентов с Ph⁺-хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе или фазе акселерации

J.Cortes, E.Jabbour, A.Hochhaus, Ph. le Coutre, M.Baccarani, K.N.Bhalla, G.Ossenkoppele, N.Gattermann, A.Haque, N.Gallagher, F.Giles, H.M.Kantarjian 5

Расширенный доступ к Нилотинибу в рамках клинического исследования (ENACT) у взрослых пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в фазе бластного криза, акселерации или хронической фазе с резистентностью к иматинибу или непереносимостью иматиниба: предварительный анализ безопасности

F.Nicolini, G.Alimena, Haifa-Kathrin Al-Ali, G.Smith, Maria Luisa Veronese и соавт. 6

Нилотиниб – новый этап успеха в терапии хронического миелолейкоза
Э.Г.Ломаия, А.Ю.Зарицкий 7

Случай успешной терапии нилотинибом пациентки с Ph⁺-хроническим миелолейкозом в хронической фазе с резистентностью к интерферону и иматинибу

Н.А.Афанасьева, Г.А.Гусарова 13

2008



MEDIA MEDICA

Случай успешной терапии нилотинибом пациентки с Ph-положительным хроническим миелолейкозом в хронической фазе с резистентностью к интерферону и Гливеку

Н.А.Афанасьева, Г.А.Гусарова

Гематологический научный центр РАМН, отделение химиотерапии лейкозов и патологии эритронов, Москва.

В связи с выдающимися результатами, достигнутыми при применении ингибитора Vcr-Abl-тирозинкиназы иматиниба (Гливек®[®], Новартис Фарма), данный препарат стал стандартом терапии больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) на всех стадиях болезни. Применение Гливека в качестве препарата первой линии терапии в хронической фазе (ХФ) ХМЛ позволило достичь полного гематологического ответа (ПГО) у 97%, полного цитогенетического ответа (ПЦО) у 83% (данные 6 лет наблюдения). Прогрессия в фазу акселерации/бластного криза (ФА/БК) зафиксирована всего у 6% больных за весь период наблюдения, при этом не отмечено прогрессирования заболевания ни у одного пациента между 5 и 6 годом терапии. Общая выживаемость (ОВ) составила 91%, бессобытийная выживаемость* (БВ) – 83% [1]. Результаты терапии больных в поздней ХФ хуже: ПГО – 96%, ПЦО – 57%, ОВ – 79%, БВ – 57%. Еще более скромные результаты получены при лечении больных в ФА/БК: ПГО – 40/9%, ПЦО – 20/7%, ОВ – 39/13%, БВ – 27/<10% соответственно [2]. Таким образом, небольшая часть больных в ранней ХФ и значительная часть больных в «продвинутых» стадиях заболевания остаются резистентными к лечению ИМ в качестве монотерапии.

Кроме того, в ранней ХФ наблюдалась утрата ранее достигнутого полного цитогенетического ответа у 8,5% пациентов (30 из 355 пациентов, продолжающих принимать Гливек в рамках исследования IRIS и достигших ПЦО); прогрессирование в ФА/БК составляет 1,5% в течение первого, 2,8% в течение второго года терапии, после чего постепенно снижается и достигает 0% к 6-му году терапии [1, 3, 4]. Вторичная резистентность достигает 20% у больных в поздней ХФ, 60% – в ФА, 93% – в стадии БК [5].

Гливек доказал свою безопасность и хорошую переносимость подавляющим большинством больных. Частота негематологической токсичности III–IV степени не превышает 17%. Однако в исследовании IRIS 4,2% больных было снято с лечения Гливеком в связи с непереносимостью препарата [1, 6].

Таким образом, насущной проблемой сегодняшнего дня является тактика терапии больных ХМЛ с первичной или приобретенной резистентностью к Гливеку, а также больных с непереносимостью Гливека.

В настоящее время изучается несколько механизмов резистентности к Гливеку. Они могут быть связаны непосредственно с геном Vcr-Abl: изменение структуры в связи с возникновением точечных мутаций, что ведет к потере сродства к Гливеку; амплификация гена или удвоение Ph-хромосомы, что приводит к гиперэкспрессии онкопротеина, т.е. количественному увеличению мишеней, которые необходимо блокировать. Описаны и Vcr-Abl – независимые механизмы: активация «обходных» путей передачи клеточных сигналов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и адгезии; возникновение дополнительных хромосомных aberrаций, изменение экспрессии генов, ответственных за внутриклеточную концентрацию препарата, изменение биодоступности Гливека из-за наруше-

ния всасывания, связывания с инактивирующими белками плазмы и т.д. Если причины первичной резистентности еще точно не известны, то приобретенная резистентность, как правило, является следствием реактивации Vcr-Abl. В 35–90% случаев она связана с точечными мутациями в данном гене [7]. Логично предположить, что с увеличением длительности заболевания, и тем более в его «продвинутых» стадиях, включается все большее число механизмов резистентности. В ФА и БК задействованы практически все возможные механизмы. Несколькими исследованиями показано, что частота возникновения мутаций гена Vcr-Abl нарастает от ранней к поздней ХФ, и она очень высока в ФА и БК [7–10].

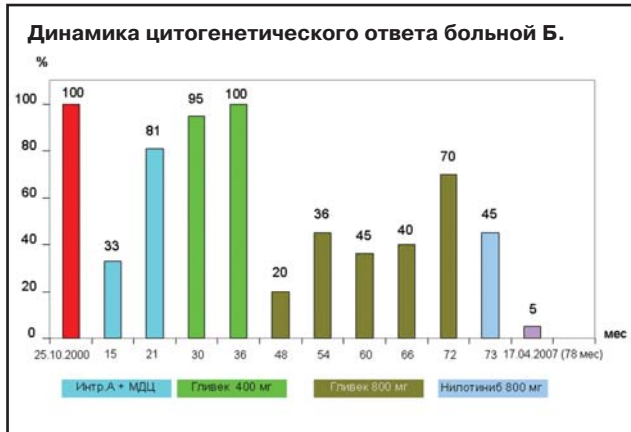
Одним из путей преодоления резистентности к Гливеку стал синтез молекулы фениламинопиримидинового производного иматиниба – нилотиниба (AMN107, Тасигна, Новартис Фарма). В силу усовершенствованной кристаллической структуры он обладает большим по сравнению с Гливеком сродством к АТФ-связывающему участку Vcr-Abl-тирозинкиназы. Результатом этого является в 20–30 раз большая активность нилотиниба в сравнении с Гливеком в подавлении как дикого, так и мутантных типов онкопротеина. В исследованиях *in vitro* была показана ингибирующая активность нилотиниба в отношении клеточных линий, экспрессирующих 32 из 33 мутаций в киназном домене гена Vcr-Abl, за исключением T 315I [11, 12].

Исследованиями 1 и 2 фазы клинических испытаний была показана высокая эффективность нилотиниба у больных, резистентных к Гливеку или с непереносимостью Гливека. В частности, у пациентов в ХФ ХМЛ частота ПГО составила 76,2%, ПЦО – 40% [13]. При этом отмечается низкий уровень токсичности препарата. Наиболее частыми побочными явлениями III–IV степени были нейтропения (30%) и тромбоцитопения (27%). Негематологическая токсичность чаще также была представлена изменениями лабораторных показателей: бессимптомное повышение уровней липазы (15%), непрямого билирубина (9%), реже – уровней АСТ и АЛТ (4%) [13]. Особенно важным является то, что нилотиниб имеет минимальную перекрестную непереносимость с Гливеком: только 3% больных с непереносимостью Гливека имелись сходные побочные эффекты при лечении нилотинибом [14]. Таким образом, в доклинических и клинических испытаниях получено достаточно обоснований для эффективного и безопасного применения нилотиниба у больных с первичной и вторичной резистентностью к Гливеку или непереносимостью Гливека.

В настоящее время наш центр является участником исследования расширенного доступа AMN107 (нилотиниб) у взрослых пациентов с ХМЛ, непереносящих иматиниб, или с устойчивым к нему заболеванием в ХФ, ФА и БК.

Первичной резистентностью в этом исследовании считается отсутствие ПГО через 3 мес, отсутствие хотя бы минимального цитогенетического ответа (Ph⁺ >95%) через 6 мес, отсутствие БЦО через 12 мес лечения Гливеком. Приобретенной резистентностью считается развитие ФА или

* Событием являются смерть от любой причины, потеря любого из достигнутых ответов, включая прогрессию в ФА или БК.



БК, утрата ранее достигнутого гематологического или цитогенетического ответа, клональная эволюция (появление дополнительных хромосомных aberrаций), обнаружение мутаций гена Bcr-Abl, ведущих к замене аминокислот L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317, H396.

На сегодняшний день в исследование включены 62 пациента, из них 28 – в ХФ, 15 – в ФА, 6 – в БК.

В данной статье мы демонстрируем случай успешной терапии пациентки в ХФ ХМЛ после неудачи терапии как комбинацией интерферона-α и малых доз цитозара, так и Гливекком в максимальной дозе.

Пациентка Б., 32 года

Диагноз хронического миелолейкоза в ХФ, 2 группа риска, установлен в октябре 2000 года на основании гепатоспленомегалии (печень + 3–4 см, селезенка + 20 см из-под края левой реберной дуги), изменений в гемограмме в виде лейкоцитоза до $202,5 \times 10^9/\text{л}$, со «сдвигом» нейтрофильной формулы до 1% бластов, анемии (50 г/л), тромбоцитоза ($418 \times 10^9/\text{л}$), данных миелограммы (резкая гиперплазия нейтрофильного ростка). В ноябре 2000 г. диагноз верифицирован при цитогенетическом исследовании (Ph-хромосома выявлена в 100% митозов). Начата терапия гидра по 2–3 г/сут, без эффекта: продолжался рост размеров селезенки, нарастал лейкоцитоз и тромбоцитоз.

С февраля 2001 г. начата терапия интроном А по 9 млн МЕ/сут в сочетании с малыми дозами цитозара (по 20 мг 2 раза в сутки 10 дней каждого месяца, общая доза цитозара – 9,6 г). ПГО был достигнут через 6 мес комбинированной терапии. К 15-му месяцу достигнут большой цитогенетический ответ (Ph⁺-клетки в 33% митозов), однако уже через 6 мес диагностирован цитогенетический рецидив – увеличение процента Ph⁺-клеток до 81%.

С 2003 г. начата терапия Гливекком в дозе 400 мг ежедневно. Сохранялась полная клинико-гематологическая ремиссия. В течение 9 мес цитогенетического ответа на стандартной дозе Гливека не достигнуто, в связи с чем его доза была увеличена до 800 мг/сут. Через 6 мес приема Гливека в этой дозе достигнут большой цитогенетический ответ (20% Ph⁺-метафаз). Однако в последующем он был утрачен – отмечено нарастание Ph-позитивного клона (с 36 до 70%) на фоне продолжающейся терапии ИМ в дозе 800 мг/сут (при сохранении ПГО).

В связи с цитогенетической резистентностью к Гливеку с октября 2006 г. начата терапия нилотинибом в дозе 800 мг/сут. Отмечено быстрое достижение большого цитогенетического ответа (к 6 мес терапии 5% Ph⁺-митозов), который сохраняется по настоящее время. Переносимость препарата хорошая, нежелательных явлений не отмечалось. Результаты цитогенетических исследований на всех этапах терапии пациентки представлены на рисунке.

Заключение

С появлением высокоспецифичного ингибитора Bcr-Abl-тирозинкиназы второй линии нилотиниба расширяются границы возможностей консервативной терапии больных хроническим миелолейкозом. Показано, что даже при развившейся резистентности к Гливеку пациенты имеют шанс быстрого восстановления Ph-негативного кроветворения.

Литература

- Hochbhaus A, Drucker BJ, Larson RA. IRIS 6-Year Follow-Up: Sustained Survival and Declining Annual Rate of Transformation in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood*. 2007; 110 (11): 25.
- Silver RT, Talpaz M, Saouyars CL et al. Four Years of Follow-Up of 1027 Patients with Late Chronic Phase (L-CP), Accelerated Phase (AP), or Blast Crisis (BC) Chronic Myeloid Leukemia (CML) Treated with Imatinib in Three Large Phase II Trials. *Blood* 2004; 104 (11): 23.
- O'Brien SG, Gulibot F, Larson RA et al. IRIS investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 994–1004.
- Kantarjian H, Saouyars C., Hochbhaus A et al. International STI 571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 645–52.
- Hochbhaus A, La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leucemia*. 2004; 18(8):1321–31.
- Kantarjian HM, Larson RA, Gulibot F et al. Declining rates of adverse events (AEs), rare occurrence of serious AEs (SAEs), and unexpected long-term side effects at 5 years in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) initially treated with imatinib in the international randomised study of interferon vs STI571 (IRIS). Poster, ASH 2006.
- Hochbhaus A, Kreil S, Corbin AS et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI 571) therapy. *Leucemia* 2002; 16(11): 2190–6.
- Brandford S, Hughes T. Detection of Bcr-Abl mutations and resistance to imatinib mesylate. *Methods Mol Med* 2006; 125:93–106.
- Jiang X, Zhao Y, Smith C et al. Chronic myeloid leukemia stem cells possess multiple unique features of resistance to Bcr-Abl targeted therapies. *Leucemia* 2007; 21:926–35.
- Soverini S, Martinell G, Rosti G et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4100–9.
- Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W et al. Characterization of AMN 107, a selective inhibitors of wild-type and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7:129–41.
- Nagar B, Borrmann WG, Pellicena P et al. Crystal structures of the kinase domain c-abl in complex with the small molecule inhibitors PD 173955 and imatinib (STI-571). *Cancer Res* 2002; 62(15): 4236–43.
- Kantarjian HM, Hochbhaus A, Cortes J et al. Nilotinib Is Highly Active and Safe in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML-CP) Patients with Imatinib-Resistance or Intolerance. *Blood*; 2007; 110 (11): 226a (abs. 735).
- Cortes J, Jabbour E, Hochbhaus A et al. Nilotinib Is Associated with Minimal Cross Intolerance to Imatinib in Patients with Imatinib-Intolerant Philadelphia-Positive (Ph⁺) Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Either Chronic Phase (CP) or Accelerated Phase (AP). *Blood* 2007; 110 (11): 315a (abstr. 1040).