

# Современная Онкология

*Экстравыпуск*

## Материалы симпозиума

<b>Хронический миелолейкоз: принять решение. Вклад таргетной терапии в лечение ХМЛ</b> М.Соретан	3
<b>ХМЛ: оптимизация дозы иматиниба</b> проф. А.Ю.Зарицкий	7
<b>Мониторинг и интерпретация результатов молекулярного ответа при ХМЛ</b> д.м.н. А.Г.Туркина	9
<b>Нилотиниб при хронической фазе ХМЛ</b> М.Соретан	11
<b>Нилотиниб при фазе акселерации ХМЛ</b> G.Rosti	13
<b>Эффективность терапии нилотинибом у пациентки с резистентным к иматинибу <math>Ph^+</math> ХМЛ в хронической фазе</b> к.м.н. Э.Г.Ломаиа	15
<b>Пример успешного лечения нилотинибом пациента в ХФ ХМЛ с резистентностью к <math>\alpha</math>-интерферону и иматинибу</b> к.м.н.Г.А.Гусарова	17
<b>Выбирая терапию второй линии</b> G.Saglio	19

2009



MEDIA MEDICA

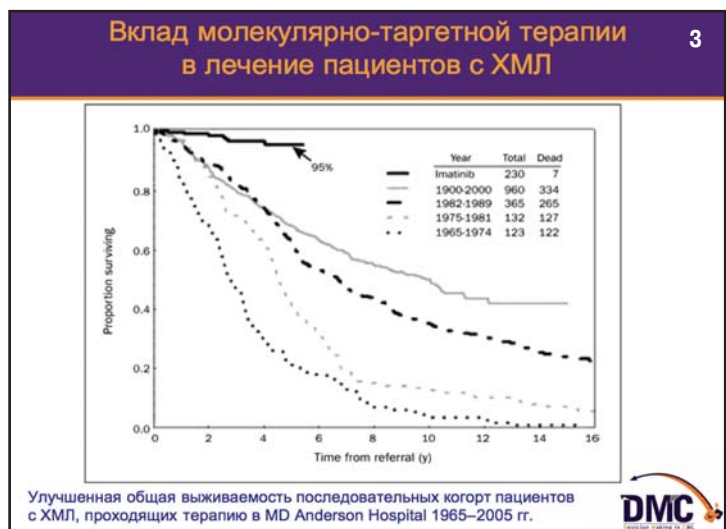
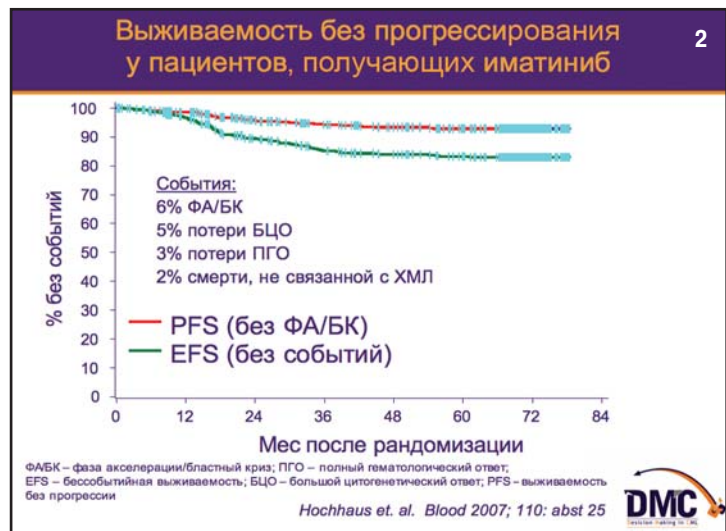
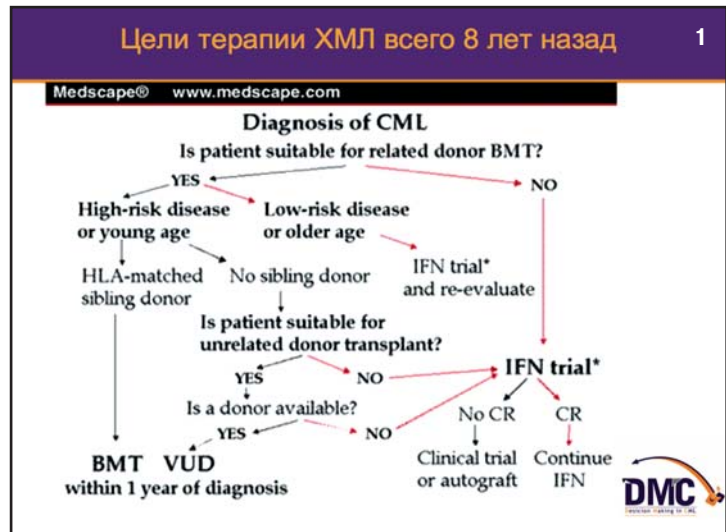
# Хронический миелолейкоз: принять решение. Вклад таргетной терапии в лечение ХМЛ

M. Copeman  
MBBS DPhil, MRCP, FRACP, Northern Beaches Cancer Service, Sydney, Australia

1. Первый случай вероятного хронического миелолейкоза (ХМЛ) был опубликован в 1845 г. в Edinburgh Medical and Surgical Journal: «Гипертрофия селезенки и печени, при которой смерть пациента наступила от гнойвидного изменения крови». Dr John Hughes Bennett назвал случай лейкоцитемией. До появления такого препарата, как иматиниб, перспективы лечения пациентов с ХМЛ представлялись ограниченными. Для достижения долгосрочной выживаемости была показана аллогенная трансплантация стволовых клеток (ТСК). Согласно данным R.Nehlmann и соавт. (Blood. 2007; 109: 4686–92), из 43 пациентов с ХМЛ (Франция), перенесших аллогенную ТСК за последние 8 лет (30 от родственных доноров и 13 от неродственных доноров), лишь 63% пережили 2-летний период, при этом у 33% пациентов отмечалась тяжелая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ). В современных же условиях трансплантация может быть рекомендована только в тех случаях, когда молекулярная таргетная терапия оказывается неэффективной. Такие рекомендации стали возможны только благодаря появлению препарата иматиниб, работу по синтезу и изучению которого инициировал японский ученый Сатоши Омура, который впервые выделил стауроспорин из *Streptomyces staurosporeus* в 1977 г.

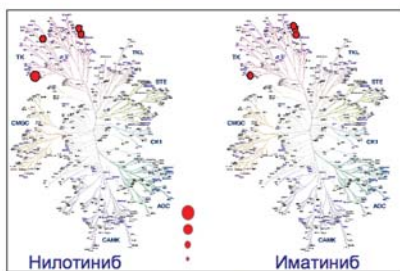
2. С 1991 г. начались работы по изучению дериватов стауроспорина, благодаря которым была доказана их способность ингибировать киназы при раке. В 1993 г. выдающийся химик J.Zimmermann синтезировал вещество CGP-57148 (впоследствии иматиниб) – первый пероральный, мощный и селективный ингибитор киназы, что положило начало дальнейшим работам по клиническим исследованиям иматиниба, которые оказались весьма успешными. В 2000 г. в Италии было запущено рандомизированное исследование IRIS, в котором участвовали 553 пациента, принимавших иматиниб, и 553 пациента, принимавших комбинацию  $\alpha$ -интерферона и цитарабина. Спустя 6 лет 66% пациентов, принимавших иматиниб, продолжали начатую в рамках исследования терапию – беспрецедентный случай в мировой онкологии. При анализе 6-летних данных выживаемость без прогрессирования ХМЛ составила 93%, а бессобытийная выживаемость – 83%. Только у 6% было зафиксировано прогрессирование заболевания после 6 лет терапии иматинибом. Общая 6-летняя выживаемость пациентов составила 88%. Таким образом, имеются клинические доказательства того, что иматиниб позволяет значительно улучшить прогноз больных с ХМЛ.

3. Каков же вклад молекулярно-таргетной терапии в лечение пациентов с ХМЛ? В первую очередь, значительно улучшается качество жизни большинства пациентов. Таргетная терапия хорошо переносима (<5% значимых проявлений токсичности). Полученные данные говорят об улучшении общей выживаемости преимущественно в хронической фазе за счет ингибирования BCR-ABL-тирозинкиназы. Отдаленные результаты исследования IRIS демонстрируют минимальный



#### 4 Какие мишени в клетках ХМЛ я желаю сразить?

Оптимальным может быть устойчивое ингибирование киназ BCR-ABL. Рецидивы чаще возникают у пациентов, которым требуется снижение дозы/перерывы в терапии. Быстрый эффект при ХМЛ скорее возникает на более высоких дозах. Остаточная активность BCR-ABL ведет к мутациям BCR-ABL.



Нилотиниб и иматиниб ингибируют ограниченное число киназ

Kinome dendrogram reproduced courtesy of Cell Signaling Technology, Inc.  
1. Manning G et al. Science. 2002;298:1912–34.  
2. Fabian MA et al. Nat Biotechnol. 2005;23:329–36.

риск позднего рецидива. (Quintas-Cardama et al. Mayo Clin Proc. 2006; 81:73–88). Чтобы молекулярно-таргетная терапия была успешной, специалисту в первую очередь необходимо понять, что является мишенью в клетках ХМЛ для лекарственного воздействия и какие структуры в здоровых клетках при этом не должны страдать. Также очень важны вопрос мониторинга эффективности таргетной терапии и четкий алгоритм действий в случае ее неэффективности.

4. Основная мишень воздействия таргетной терапии иматинибом – тирозинкиназа, поэтому основной тревогой при назначении данной терапии является неизбирательное ингибирование. Однако было установлено, что нилотиниб и иматиниб ингибируют ограниченное число киназ, причем в разной степени (Weisberg et al. Cancer Cell 2005; 7: 129). Также было доказано, что рецидивы чаще возникают у пациентов, которым требуется снижение дозы или перерывы в терапии, а быстрый эффект при ХМЛ скорее возникает на более высоких дозах иматиниба (G.Manning et al. Science. 2002; 298: 1912–34; MA.Fabian et al. Nat Biotechnol. 2005; 23: 329–36).

#### 5 Каких поражений нормальных органов я хочу избежать?



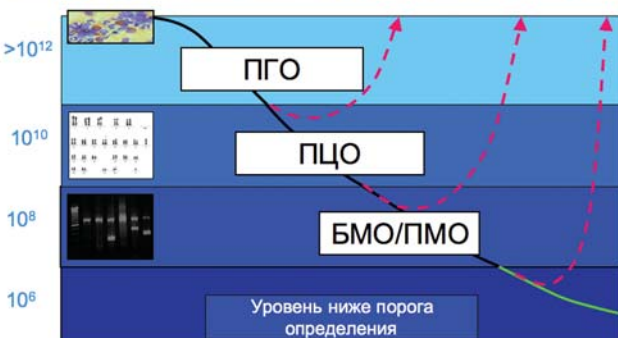
Плевральный выпот вследствие ингибирования других киназ



5. Известно, что PDGFR-киназа контролирует задержку жидкости, поэтому ингибирование PDGFR-киназ может увеличивать частоту отеков и выпотов. Также киназы семейства Src (SFKs: lyn, fyn, btk) контролируют иммунный ответ, опосредованный сразу Т- и В-лимфоцитами, поэтому ингибирование SFK-киназ увеличивает частоту инфекций и аутоиммунных нарушений. Очень важным вопросом таргетной терапии является адекватный мониторинг пациента. Необходимо ежедневно обсуждать режим дозирования препарата, а также осуществлять контроль за одновременным приемом других препаратов пациентом. Рекомендуется контролировать соблюдение пациентом назначенного режима терапии и регулярно контролировать гематологический ответ. Также залогом эффективности таргетной терапии будет проверка нижнего порога концентрации иматиниба в сыворотке и определение транскрипта на BCR-ABL методом ПЦР в режиме реального времени через 3 мес и последующий контроль через 6, 12 и 18 мес.

#### 6 Эффективность современной терапии ХМЛ

Число остаточных лейкоэмических клеток у пациента с течением времени



6. Основными задачами терапии ХМЛ являются эрадикация стволовых лейкоэмических клеток, восстановление нормальной функции костного мозга и устранение других нежелательных явлений. Результаты исследования IRIS показали, что у пациентов с ХМЛ есть 88%-ный шанс выжить 6 лет и более, поэтому вопросы безопасности терапии очень актуальны. Стойкое ингибирование BCR-ABL-киназы снижает риск новой резистентности, так как вызывает запрограммированную гибель клеток ХМЛ (апоптоз), в то время как при отсутствии стабильного ингибирования BCR-ABL-киназы клетки ХМЛ вновь начинают размножаться. Большую роль в снижении стойкого киназного ингибирования играют одновременный прием других медикаментов (снижается абсорбция и усвоение иматиниба клетками), нарушение лекарственного транспорта, а также подъем уровня BCR-ABL-киназы или ее мутации. К отсутствию устойчивого киназного ингибирования также приводит несоблюдение пациентом предписанного режима терапии.

7. Среди пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб в течение 1 года, у 78% отмечено полное соблюдение режима, а 31% пациентов хотя бы раз прерывали терапию. Анализ полученных данных показал, что следование режиму терапии было хуже у женщин, у пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также у пациентов, принимающих высокие дозы иматиниба (T.Darkow et al. *Pharmacoconomics* 2007; 25(6): 481–96). Существуют различные способы повышения комплаентности пациентов к лечению. Так, например, известно, что при приеме препарата 2 раза в день пропуски дней терапии случались реже. Также трудно пропустить прием препарата 1 раз в день по утрам. Улучшают соблюдение режима терапии более частые медицинские проверки, подробное разъяснение целей терапии и вовлечение семьи в процесс лечения. Очень большую роль играют обнаружение непереносимости препарата и своевременное назначение поддерживающей терапии.



8, 9. Известно, что слишком высокие дозы иматиниба могут приводить к увеличению токсичности и иммуносупрессии. В то же время слишком сильное снижение дозы может повлечь за собой резкое снижение эффективности терапии. Было показано, что прием иматиниба в дозе 600–800 мг/сут обеспечивает более быстрый ответ при ХМЛ, чем прием в дозе 400 мг/сут. Прием иматиниба в дозе менее 400 мг/сут сопряжен с более высоким риском прогрессии ХМЛ в течение первых 2 лет. Важно, что некоторые мутантные BCR-ABL-киназы чувствительны к более высоким дозам иматиниба. Прием иматиниба в дозе 400 мг/сут ассоциируется с трехкратным колебанием пика уровня препарата в сыворотке крови пациентов. У пациентов с более низким уровнем минимальной концентрации иматиниба в сыворотке отмечены более низкие показатели ответов на терапию иматинибом. Отеки, сыпь, миалгия и анемия чаще встречаются у пациентов с более высоким уровнем минимальной концентрации иматиниба (H.Kantarjian et al. *Blood*. 2004 Apr 15; 103(8): 2873–8; RA.Larson et al. *Blood*. 2008 Feb 6 [Epub]; Cortes J et al. *EHA Congress 2008* [TOPS study]). Доказано, что возраст и масса тела пациента не оказывают значительного влияния на уровень иматиниба в плазме (RALarson et al. *Blood*. 2008 Feb 6 [Epub ahead of print]).

**Как улучшить комплаентность пациентов** 8

Один раз в день или два раза в день

- COMPLAINTность режимов дозирования сопоставима
- При приеме два раза в день пропуск дней терапии – реже
- Прием один раз в день по утрам – труднее забыть

Частые медицинские врачебные проверки

- COMPLAINTность улучшается в течение недель до и после проверки
- Объяснение целей терапии улучшает COMPLAINTность
- Идентификация непереносимости и назначение поддерживающей терапии
- Вовлечение семьи в напоминание и подбадривание пациента

Osterberg L, Blaschke T. *Medscape* Aug 2006

**Дозирование иматиниба и ответ при ХМЛ** 9

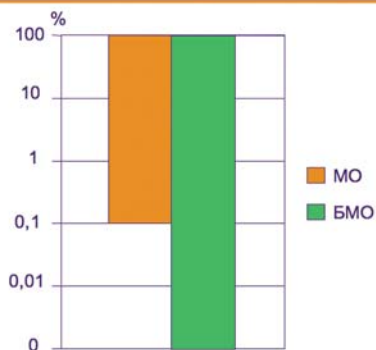
Иматиниб в дозе 600–800 мг/сут индуцирует более быстрый ответ при ХМЛ, чем в дозе 400 мг/сут

Прием иматиниба в дозе менее 400 мг/сут сопряжен с более высоким риском прогрессии ХМЛ в течение первых 2-х лет

Некоторые мутантные BCR-ABL-киназы чувствительны к более высоким дозам иматиниба и без перехода на 2-ю линию ингибиторов тирозинкиназы

Kantarjian H et al. *Blood*. 2004 Apr 15; 103(8): 2873–8  
Larson RA et al. *Blood*. 2008 Feb 6 [Epub].  
Cortes J et al. *EHA Congress 2008* (TOPS study).

## 10 Молекулярный ответ на терапию иматинибом



Cortes J et al. Clin Cancer Res. 2005; 11(9):3425



**10.** Молекулярный ответ (МО) при ХМЛ определяется как соотношение BCR-ABL к ABL mРНК. Большой молекулярный ответ (БМО) определяется как соотношение меньше 0,1% BCR-ABL к ABL mРНК, определенное методом ПЦР крови пациента. БМО чаще наблюдается при более низких показателях шкалы Sokal, ранней хронической фазе (ХФ), отсутствии бластов в периферической крови, а также при приеме высоких доз иматиниба (J.Cortes et al. Clin Cancer Res. 2005; 11(9): 3425). Необходимо принимать во внимание возможное влияние различных препаратов и пищевых продуктов на метаболизм иматиниба, которые способны потенцировать или угнетать его действие. К таким веществам относятся: празозин, силденафил, верапамил, дексаметазон и некоторые другие, а также грейпфрутовый сок и черный перец, поэтому для успешной терапии иматинибом необходимо владеть полной информацией о всех препаратах, которые принимает пациент.

## 11 Определения неудачи терапии и субоптимального ответа при ХМЛ (на иматинибе 400 мг/сут, Vaccarani et al. Blood 2006)

Время	Неудача	Субоптимальный ответ	Особое наблюдение
При постановке диагноза	–	–	Высокий риск Del9q+ Дополнительные клоны в Ph <sup>+</sup> -клетках
3 мес	Нет ГО	< ПГО	
6 мес	< ПГО Нет ЦО	< ЧЦО	
12 мес	< ЧЦО	< ПЦО	< БМО
18 мес	< ПЦО	< БМО	
В любое время	Потеря ПГО Потеря ПЦО Мутация (нечувствительна к иматинибу)	Дополнительные клоны в Ph <sup>+</sup> -клетках Потеря БМО Мутация (чувствительна к иматинибу)	Любое 1 уровня транскрипта BCR-ABL Другие хромосомные аномалии в Ph <sup>+</sup> -клетках

**11.** Терапия иматинибом обычно хорошо переносится, однако лечению могут сопутствовать такие побочные эффекты, как отеки, диарея, тошнота и дерматит, с которыми однако вполне возможно справиться при помощи симптоматической фармакотерапии (Guilhot F. The Oncologist, June 2004; 9(3): 271–81). К сожалению, иногда специалист может столкнуться с ситуацией, когда у пациента с хорошим ответом на терапию вдруг наблюдается ухудшение состояния. Разработанные рекомендации помогут понять: случилась ли неудача в терапии препаратом в диапазоне 3–12 мес, имеет ли место субоптимальный ответ, который косвенно свидетельствует о возможной неудаче в дальнейшем, или пациенту требуется дополнительное наблюдение (например, в случае особых хромосомных аномалий).

## 12 Что делать, если ответ субоптимален или ответ теряется?

### Если ответ субоптимален:

- Проверить комплаентность и прием медикаментов пациентом
- Перепроверить нижние пороги уровня иматиниба в сыворотке
- Провести мутационный анализ BCR-ABL
- Провести цитогенетическое исследование пунктата костного мозга
- Подождать подтверждения возникших изменений через 1 мес

### Если ответ начинает теряться:

- Проверить комплаентность
- Проверить одновременный прием медикаментов
- Увеличить дозу иматиниба до 600 или 800 мг
- Перейти на II поколение ИТК
- Рассмотреть возможности ТСК
- Клиническое исследование



**12.** Существует определенный план действий, который поможет преодолеть возникшие сложности в терапии иматинибом. Каковы же варианты дальнейшей таргетной терапии? Для пациента с персистирующей гематологической токсичностью (кроме вспомогательной терапии по поводу РТПХ) следует рассмотреть вариант перехода на нилотиниб (ингибитор тирозинкиназы – ИТК) 2-й линии, обладающий меньшей миелосупрессией. Для пациентов с персистирующей негематологической токсичностью в случае возникновения отеков, проблем с ЖКТ, а также для пожилых пациентов и пациентов с сердечной недостаточностью рекомендован переход на нилотиниб. В случае заболеваний печени следует рассмотреть возможность перевода пациента на дазатиниб или нилотиниб.