

Современная Онкология

Экстравыпуск

Материалы симпозиума

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

2009



MEDIA MEDICA

ХМЛ: оптимизация дозы иматиниба

проф. А.Ю.Зарицкий
ФЦ СКЭ СПбГМУ

1. Основное достижение исследования IRIS – это получение высокой выживаемости у больных с ХМЛ (88% после 6 лет терапии). При этом огромное значение имеет и тот факт, что количество прогрессий в фазу акселерации и бластного криза (ФА/БК), а также и общее количество событий и смертей уменьшается с каждым годом. Особенно это заметно у пациентов, достигших полного цитогенетического ответа (ПЦО). На 4-м году терапии не наблюдалось ни одной прогрессии в ФА/БК (Hochhaus et. al. Blood 2007; 110:Abst #25). Предварительные результаты исследования TOPS свидетельствуют о том, что при использовании дозы 800 мг можно получить более ранний ответ у большего числа пациентов, однако к полутора годам терапии разница нивелируется. С учетом того, что доза 800 мг хуже переносилась пациентами, через год терапии 85% пациентов получали дозу иматиниба 400 мг.

Общий и ежегодный показатель событий (n=553) 1

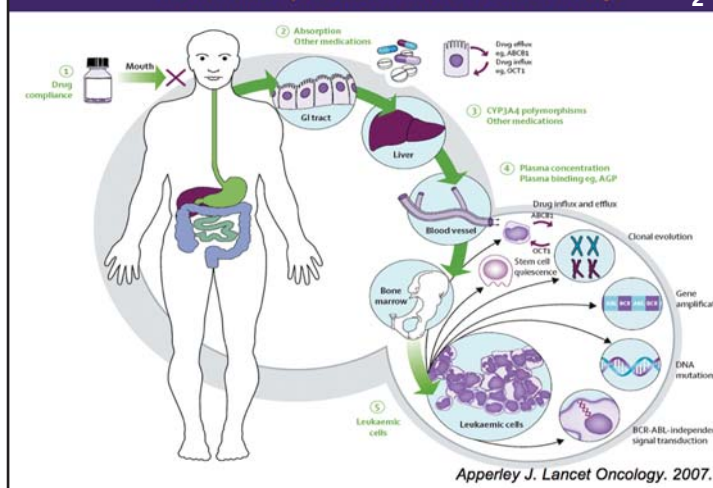
	Событие*	ФА/БК
Всего событий, %	15,6%	6,3%
Год после начала приема иматиниба (% событий):		
1-й	3,3	1,5
2-й	7,5	2,8
3-й	4,8	1,6
4-й	1,5	0,9
5-й	0,8	0,5
6-й	0,4	0

*включая потерю ПГО, потерю БЦО или ПЦО, ФА/БК, или смерть во время лечения

Hochhaus et. al. Blood 2007; 110: Abstract #25

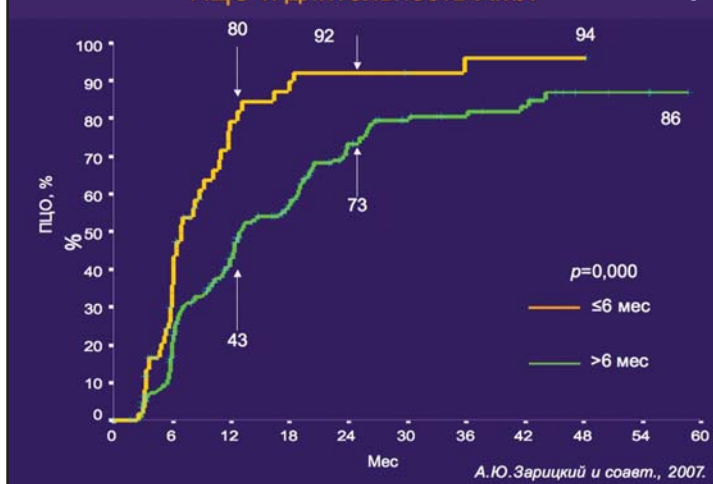
2. Известно, что иматиниб уменьшает количество лейкемических клеток вплоть до достижения молекулярного ответа. Также доказано влияние иматиниба на геномную нестабильность, которая является основной причиной прогрессирования заболевания. Однако иматиниб не убивает ранние клетки-предшественники. Следовательно, если в организме остается хотя бы одна клетка-предшественница, то в отсутствие терапии она очень быстро начинает пролиферировать и к 6-му месяцу их будут уже миллионы. Именно поэтому терапия иматинибом должна быть непрерывной. С другой стороны, бластный криз развивается не из самых ранних клеток-предшественников, а из клеток, уже коммитированных в миелоидном и лимфоидном направлении, которые иматиниб и подавляет.

Механизмы резистентности к иматинибу 2

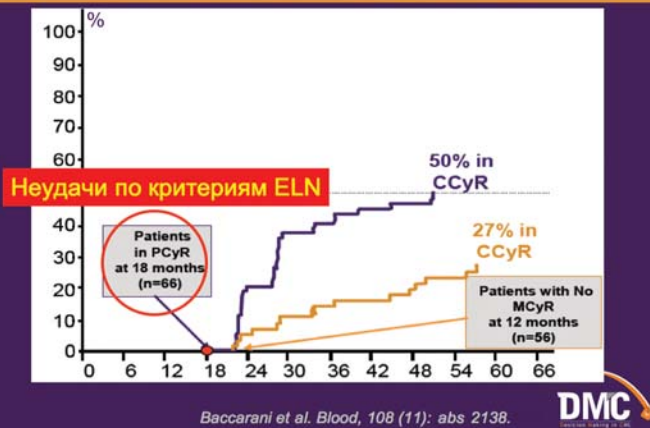


3. Существует несколько вариантов резистентности к терапии иматинибом. Следует отметить, что под резистентностью понимают не полное отсутствие ответа, а только его недостаточность. К этому может приводить более позднее назначение иматиниба: спустя 6 мес терапии ПЦО достигают 80% больных, которым иматиниб был назначен сразу, и всего лишь 43% пациентов, которым иматиниб наначили на 6 мес позже (А.Ю.Зарицкий и соавт., 2007). Пациенты с высоким риском по шкале Sokal имеют большой шанс не достигнуть ПЦО. Резистентностью можно считать также несвоевременное проявление того или иного ответа. Так, если по достижении 12 мес терапии больной показывает ПЦО, то его прогнозы очень оптимистичны, в противном случае это, к сожалению, не так (Druker et al. NEJM 2006). Показано, что если пациент через 3 мес терапии иматинибом не имеет ПЦО, то у него, тем не менее, есть очень много возможностей достигнуть ПЦО в дальнейшем. Однако если ситуация не меняется к 12 мес терапии, то у таких больных большая вероятность прогрессирования заболевания.

ПЦО и длительность ХМЛ 3

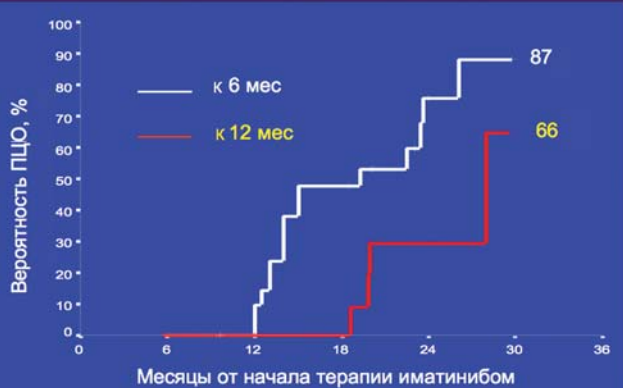


4 Поздно ответившие пациенты – реальность



4. Достижение больным ПЦО в более поздние сроки (18, 24 мес) незначительно сказывается на его прогнозах в дальнейшем, однако все-таки прослеживается тенденция на уменьшение длительности ПЦО при более поздних сроках его получения от начала терапии (Guilhot et al. [IRIS], Blood 2007; 110: Abst #27). Несколько меньше влияет срок достижения ПЦО на общую выживаемость. Таким образом, специалист должен принять во внимание два главных аспекта: степень ответа и время достижения ответа. Достижение ПЦО пациентом на терапии иматинибом в любое время ассоциировано с отличным результатом, а недостижение ПЦО ассоциировано с плохим прогнозом. Позднее достижение ПЦО не является прогностически неблагоприятным фактором долгосрочного результата лечения. Раннее достижение ПЦО не является каким-либо специальным положительным фактором прогноза долгосрочных результатов.

5 Достижение ПГО в зависимости от времени увеличения дозы иматиниба из-за отсутствия ПЦО



5. Субоптимальный ответ может означать простое снижение вероятности получения оптимального ответа, который все еще возможен (в случае так называемых «поздно реагирующих пациентов»). В случае же неудачи терапии пациент практически не имеет никаких шансов оптимального ответа на выбранную терапию. Неудачей также считается лабораторно подтвержденная потеря ранее достигнутого ответа. Исследование IRIS показало 80% выживаемость у пациентов, которым повысили дозу иматиниба на этапе субоптимального ответа. Однако если доза была повышена после получения данных по неэффективности терапии, то показатели выживаемости у пациентов значительно хуже.

(ПГО – полный гематологический ответ; БЦО – большой цитогенетический ответ.)

6 Нежелательные явления III–IV степени после повышения дозы иматиниба

	До повышения \geq 600 мг/сут (n=551)	После повышения \geq 600 мг/сут (n=67)	
Задержка жидкости, %	2,0	1,5	
Головная боль, %	0,4	1,5	
Боли в животе, %	3,1	4,5	
Геморрагии, %	1,3	3,0	
Лихорадка, %	0,7	1,5	
		После \geq 600 мг	После \geq 800 мг
Анемия, %	3,1	7,5	7,5
Тромбоцитопения, %	8,2	10,4	10,0

Kantarjian et al. [IRIS], submitted



6. Показано, что повышение дозы до 600 мг не вызывает (или вызывает очень незначительно) увеличения риска нежелательных явлений, поэтому повышение дозы иматиниба при субоптимальном ответе проходит без последствий для пациента. Таким образом, лечение иматинибом начинают с 400 мг/сут с обязательным контролем концентрации иматиниба в сыворотке для своевременного выявления отсутствия приверженности терапии, мальабсорбции и лекарственных взаимодействий. При необходимости рекомендуется проведение мутационного анализа. В случае субоптимального ответа необходимо поднять дозу иматиниба до 600 или 800 мг/сут при необходимости (или начать с 800 мг/сут и снижать дозу при токсичности). В случае, если эти меры не приведут к успешному цитогенетическому ответу, то следует иметь в виду второе поколение ингибиторов тирозинкиназы.