

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

7. Среди изменений в лабораторных показателях крови III–IV степени обращает на себя внимание повышение прямого билирубина (8% случаев), гипофосфатемия (12%) и повышение липазы (16%), однако все эти осложнения проходят со временем. Неблагоприятные явления III–IV степени, ассоциированные с задержкой жидкости и кровотечением и связанные с приемом нилотиниба, встречались менее чем в 1% случаев. Из НЯ III–IV степени со стороны сердечно-сосудистой системы нужно обратить особое внимание на увеличение интервала QT по сравнению с исходным более чем на 60 м/сек, так как это осложнение было отмечено у 7 (5,1%) пациентов.

Нилотиниб может назначаться в комбинации с Г-КСФ, эритропоезином, гидроксимочевинной или анагрелидом, если это клинически показано.



Эффективность терапии нилотинибом у пациентки с резистентным к иматинибу Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе

к.м.н. Э.Г.Ломаиа

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова

1. Пациентка С.Ф., 38 лет. Диагноз Ph⁺ ХМА в ХФ установлен в апреле 1998 г. На момент верификации диагноза:

- Гемограмма: лейкоциты – $380 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $700 \times 10^9/\text{л}$, промц – 8%, мц – 39%, метамц – 9%, п/я – 22%, с/я – 11%, б – 3%, э – 3%, м – 3%, л – 2%.

- Миелограмма: гиперклеточный костный мозг, бласты – 2,4%, промц – 1%, базофилы – 2%.

- Цитогенетическое исследование: t(9;22)(q34;q11) в 100% метафаз.

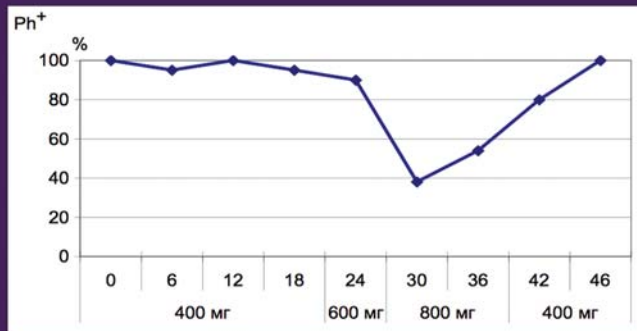
- Гепатоспленомегалия (селезенка +6 см, печень +6 см).

На основании цитогенетических данных пациентке был назначен Реаферон 6 млн ЕД/сут + Hydrea 500–2000 мг/сут в течение 2-х лет, однако полный гематологический ответ не был достигнут, хотя у пациентки сохранялась стабильная ХФ заболевания.



2

Эффективность терапии иматинибом



2. Терапия иматинибом стала возможна в 2001 г. Гематологический ответ был достигнут в первые месяцы терапии, однако цитогенетического ответа достичь так и не удалось. Дозу иматиниба увеличивать не было возможности, так как с одной стороны, этого требовали рамки клинического исследования, а с другой – у пациентки отмечались НЯ:

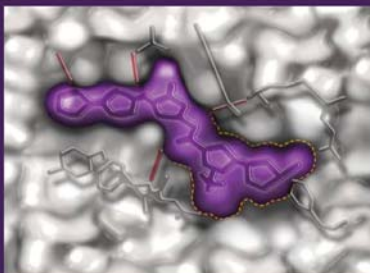
- гематологические: повторные нейтропении III степени, требующие перерыва в терапии (максимально 3 нед);
- негематологические: периорбитальные отеки I ст.

У пациентки не было сиблингов. HLA-совместимый неродственный донор костного мозга в Международном регистре не найден. Было принято решение начать 2-ю линию терапии новым ингибитором тирозинкиназы нилотинибом.

3

2-я линия терапии: новый ингибитор тирозинкиназы

Нилотиниб (Тасигна)



3. Для 2-й линии терапии был выбран новый ингибитор тирозинкиназы нилотиниб (Тасигна), который обладает высокоспецифичным таргетным механизмом действия и *in vitro* в 30 раз активнее иматиниба (Гливека). Также нилотиниб ингибирует тирозинкиназную активность подавляющего большинства иматиниб-резистентных мутированных форм BCR-ABL (кроме T315I, Y253H). Препарат показал высокую клиническую эффективность во 2-й линии терапии у пациентов в ХФ Ph⁺ ХМЛ. Нилотиниб обладает хорошим профилем переносимости и безопасности.

4

Статус пациентки на момент начала терапии нилотинибом

Стабильный полный гематологический ответ по данным гемограммы и миелограммы

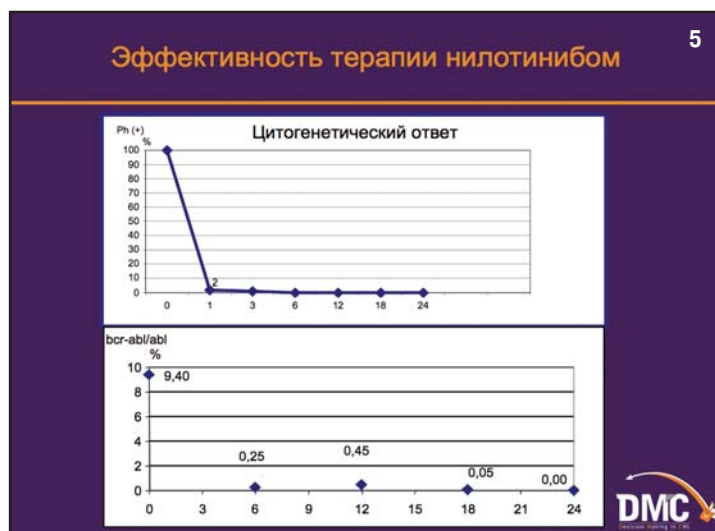
- ЦГ: t(9; 22)(q34; q11) в 100% метафаз
- Мутации гена BCR-ABL не выявлены



4. Таким образом, с 18.10.2006 г. в связи с цитогенетической резистентностью и гематологической токсичностью к иматинибу начата терапия нилотинибом в дозе 800 мг/сут. Из НЯ на фоне приема нилотиниба у пациентки была обнаружена гипербилирубинемия I–II степени за счет непрямой фракции и без клинических признаков гемолиза. ПЦР-метод выявил полиморфизм гена UGT1. Клинически значимых НЯ, требующих перерыва в терапии нилотинибом, не отмечалось. Также не отмечалось гематологической токсичности.

5. Через 1 мес терапии нилотинибом был получен БЦО. Спустя 6 мес был получен полный цитогенетический ответ, подтвержденный в нескольких последовательных пункциях, который сохраняется до настоящего времени.

Таким образом, нилотиниб показал высокую эффективность и хороший профиль безопасности/переносимости во 2-й линии терапии ИТК Ph⁺ ХМЛ у пациентки с резистентностью/непереносимостью иматиниба.



Пример успешного лечения нилотинибом пациента в ХФ ХМЛ с резистентностью к α -интерферону и иматинибу

к.м.н. Г.А.Гусарова
ГНЦ РАМН, Москва

1. Данный пациент получал терапию на базе ГНЦ.

Критериями для назначения нилотиниба служил прием иматиниба в дозе 600 мг и более в сутки не менее 3 мес, а также отсутствие ПГО через 3 мес терапии или ЦО через 6 мес терапии (Ph⁺ >95%), или БЦО через 12 мес терапии (Ph⁺ >35%). Также критерием резистентности является потеря гематологического/цитогенетического ответа на фоне терапии, с клональной эволюцией и с наличием мутаций L248, G250, Q252, T 315, F317, N396.

В качестве 1-й линии терапии пациенту был назначен Интрон А 9–6 млн МЕ/сут. В результате был получен частичный ГО, отсутствие ЦГО и отмечалась прогрессия заболевания через 16 мес терапии. Во 2-й линии терапии был назначен Гливек 400 мг/сут. Пациент показал ПГО через 2 мес терапии, но ЦГО через 6 мес терапии все еще отсутствовал, поэтому была увеличена доза Гливека до 600 мг/сут. В результате ПГО сохранился и через 12 мес терапии был достигнут только малый ЦГО (Ph⁺ 60%), в связи с чем была увеличена доза Гливека до 800 мг (14 мес). Спустя 24 мес был потерян малый ЦГО (Ph⁺ 100%), а также в результате перерыва в приеме Гливека в течение 7 мес (пациент не мог принимать препарат) был потерян ПГО. Хотя прием Гливека 800 мг/сут возобновлен, в результате был достигнут только частичный ГО, а ЦГО отсутствовал.

2. Таким образом, общая длительность лечения иматинибом составила 40 мес (в максимальной дозе 800 мг в течение 25 мес). В качестве 3-й линии терапии пациенту был назначен нилотиниб (Тасigna) 400 мг 2 раза в сутки. Результаты оказались более чем обнадеживающими: ПГО пациент достиг через 1 мес терапии, а ПЦО был отмечен через 6 мес терапии нилотинибом. Данный ответ сохраняется через 12, 18 и 24 мес терапии. Более того, у пациента удалось снизить уровень транскрипта более чем на 2 log. (молекулярный ответ: Δ log 2,59).

