

# 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

## Выбирая терапию второй линии

G. Saglio  
University of Turin, Italy

1. Сегодня существуют 2 препарата, зарегистрированные к применению во 2-й линии терапии ХМЛ: дазатиниб и нилотиниб. Перед специалистом стоит ответственная задача правильного выбора, которую очень трудно решить, не опираясь на рандомизированные сравнительные исследования, которых в данном случае просто не может быть по многим причинам. Ведь различны критерии включения в клинические исследования этих двух препаратов, различны методики составления отчетов и различны по продолжительности мероприятия преодоления НЯ в исследованиях. Однако специалист может опираться на уже проведенные исследования по дазатинибу и нилотинибу. Таким исследованием оказалось START R.

В исследовании принимали участие 150 пациентов в ХФ ХМЛ с предшествующей неудачей терапии иматинибом в дозе 400 мг (31%) или 600 мг (69%). Пациенты были рандомизированы 2:1 – дазатиниб 70 мг 2 раза в сутки в сравнении с иматинибом 400 мг 2 раза в сутки. Основная цель исследования не была достигнута: различие в частоте БЦО через 12 нед терапии было недостоверным (иматиниб 29%, дазатиниб 36%). Преимущество дазатиниба было заметно только у пациентов, у которых предшествующая доза иматиниба составляла 600 мг. Преимущество дазатиниба отсутствовало, если предшествующая доза иматиниба составляла 400 мг (Kantarjian et al. Blood 2007; 109: 5143).

2. Известно, что и дазатиниб и нилотиниб эффективны: нет очевидных различий в частоте достижения ПГО, ПЦО, БЦО, длительности ЦО, общей выживаемости, но режимы применения дазатиниба иные. Также наблюдаются значительные различия в токсичности – разные типы, встречаемость, степень тяжести, длительность, время возникновения и последствия. Специалист должен быть информирован о тех предосторожностях, которые надо соблюдать при назначении дазатиниба и нилотиниба. Так, оба препарата вызывают удлинение интервала QT, поэтому следует сделать ЭКГ пациенту до начала терапии и тщательно мониторировать уровни К и Mg в крови. Прием нилотиниба может вызвать панкреатит, а в случае приема дазатиниба у пациентов отмечались гипертензия, ХОБЛ, ХСН, астма, пневмония, перикардиальный или плевральный выпот, кровотечения из ЖКТ и аутоиммунные заболевания, что также надо принимать во внимание. Такое различие в спектрах токсичности препаратов объясняет их различное строение.

### Исследование START R

1

	БЦО, %	ПЦО, %
Иматиниб	53	40
Дазатиниб	58	42

### Дозирование в START R

	Снижение дозы	Повышение дозы
Дазатиниб	До 50 или 40 мг 2 раза в сутки 66%	До 90 мг 2 раза в сутки 33%
Иматиниб	Только если пациент не получал до этого дозу 600 мг 10%	Не разрешалось

Kantarjian et al. Blood 109:5143, 2007



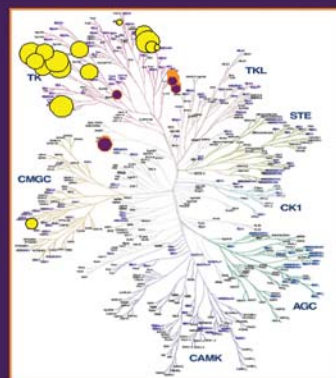
### Иматиниб, нилотиниб и дазатиниб: профили киназной селективности

2

Иматиниб  
4 мишени

Нилотиниб  
4 мишени

Дазатиниб  
15 (49) мишеней



After Fabian et al. Nature Biotech. 23; 329, 2005.



**3 "Мишени" иматиниба, нилотиниба и дазатиниба**

Иматиниб	Нилотиниб	Дазатиниб		
ABL	ABL	ABL	DDR1	MYT1
ARG	ARG	ARG	DDR2	NLK
BCR-ABL	BCR-ABL	BCR-ABL	ACK	PTK6/Brk
KIT	KIT	KIT	ACTR2B	QIK
PDGFR	PDGFR	PDGFR	ACVR2	QSK
DDR1	DDR1	SRC	BRAF	RAF1
NQO2	NQO2	YES	EGFR/ERBB1	RET
		FYN	EPHA2	RIPK2
		LYN	EPHA3	SLK
		HCK	EPHA4	STK38/ULK
		LCK	EPHA5	SYK
		FGR	FAK	TAO3
		BLK	GAK	TESK2
		FRK	GCK	TYK2
		CSK	NH498/TNNI3K	ZAK
		BTK	ILK	
		TEC	LIMK1	
		BMX	LIMK2	
		TXK		

Hantschel et al. Leuk Lymphoma 2008; 49: 615. DMC

3. Если нилотиниб является модифицированным производным иматиниба, что объясняет их схожий спектр ингибирования тирозинкиназ, а также схожий спектр НЯ. То дазатиниб способен ингибировать гораздо большее число тирозинкиназ. Такое выраженное отличие профиля безопасности дазатиниба от иматиниба и нилотиниба объясняется тем, что дазатиниб имеет гораздо меньшую специфичность в поражении мишеней тирозинкиназ. Если иматиниб и нилотиниб ингибируют 4 тирозинкиназы, то дазатиниб – около 50, причем к ним относятся не только киназы, но и некоторые протеины (Hantschel et al. Leuk Lymphoma 2008; 49: 615).

**4 Нилотиниб/иматиниб/дазатиниб: активность и селективность**

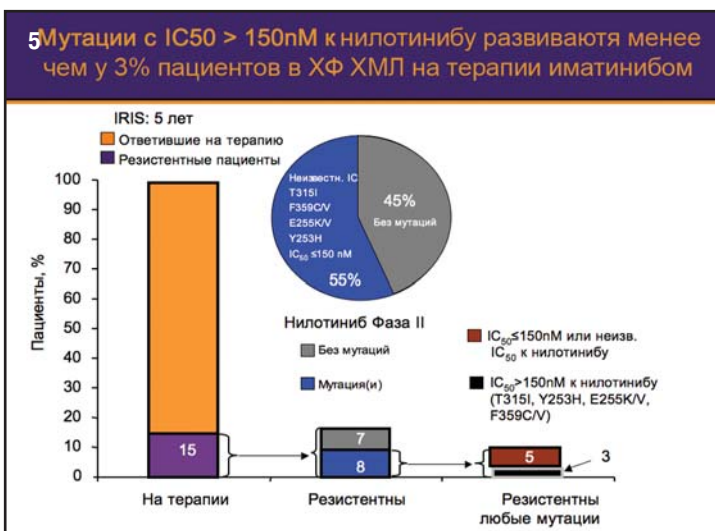
<b>Нилотиниб</b> (Phos. IC <sub>50</sub> )	BCR-ABL > PDGFR > Kit > Src	19 nM > 75 nM > 209 nM > >1000 nM
<b>Иматиниб</b> (Phos. IC <sub>50</sub> )	PDGFR > Kit > BCR-ABL > Src	72 nM > 99 nM > 192 nM > >1000 nM
<b>Дазатиниб</b> (Phos. IC <sub>50</sub> )	Src > BCR-ABL > PDGFR > Kit	0,1 nM > 1,8 nM > 2,9 nM > 18 nM

Нилотиниб не оказывает значимого воздействия на другие киназы, включая Src, FLT3, VEGFR, EGFR, InsR, RET, MET, IGFR при концентрации <3000 нМ

Mestan. Blood 2004; 104 546a: abs 1978.  
Weisberg. Cancer Cell 2005; 7:129. DMC

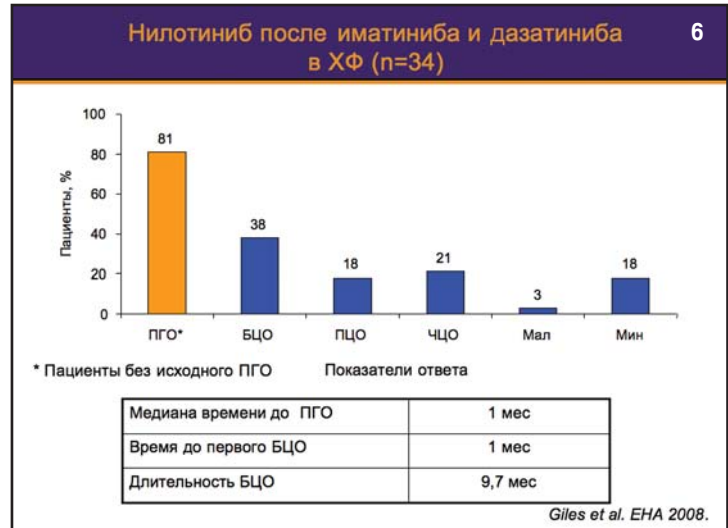
4. Низкая селективность дазатиниба во многом объясняет и достаточно частые кровотечения при его приеме, хотя конкретная причина данного осложнения пока не ясна. Кровотечения наблюдались у 32 (23%) из 138 пациентов. В 59% случаев кровотечения были из нижних отделов ЖКТ, в 22% – из верхних. Кровоточивость десен наблюдалась в 11% случаев, вагинальные кровотечения – в 5%, а носовые кровотечения – в 3%. Колоноскопически было обнаружено 2 случая тяжелого колита, 2 случая эритематоза толстой кишки, 2 случая язвы и 1 повреждение Деллафуа. У 7 пациентов состояние кишечника было удовлетворительным. Биопсия у 6 пациентов показала криптит и апоптоз эпителия. Вышеуказанные осложнения в 47% случаев повлекли за собой перерывы в лечении дазатинибом и снижение дозы у 34% пациентов (Quintas-Cardama et al. ASH 2007).

Мутации с IC<sub>50</sub> > 150 нМ к нилотинибу развиваются менее чем у 3% пациентов в ХФ ХМЛ



5. Данные проведенных клинических исследований нилотиниба у пациентов, потерпевших неудачу терапии иматинибом, свидетельствуют о том, что самая высокая экспозиция препарата наблюдалась в группе пациентов, получающих 600 мг 2 раза в сутки. Медиана времени достижения пиковой концентрации составила 3 ч после приема дозы. Практика показала, что нилотиниб в этой дозе очень неплохо переносится пациентами. Эффективность нилотиниба в ХФ ХМЛ также была оценена в клинических испытаниях: 77% пациентов показали ПГО, а спустя 18 мес после достижения БЦО 84% пациентов продолжали его удерживать (Kantarjian et al. Oral presentation at ASCO. J Clin Oncol. 2008; 26(15): abst 7010). При исследовании у пациентов в ФА ХМЛ в среднем спустя 1 мес терапии в 55% случаев был зафиксирован ГО, общая выживаемость через 12 мес терапии составила 82% случаев (le Coutre et al. EHA, 2008). У пациентов с БК спустя 12 мес терапии нилотинибом общая выживаемость достигала 47% (Giles et al. EHA, 2008).

6. Исследование дазатиниба у пациентов с БК показало, что спустя 11,8 мес из 109 пациентов с миелоидным БК умерли 49, а спустя 5,3 мес из 48 пациентов с лимфоидным БК умерли 27. Лимфоидный БК имеет чрезвычайно злокачественный характер, что связано с изменениями бластных клонов и в связи с этим с резистентностью к проводимой терапии, что во многом объясняет достаточно низкие результаты терапии дазатинибом (Martinelli. ASH 2006; abst 745). Обращает на себя внимание исследование, в котором нилотиниб назначался пациентам в ХФ после приема иматиниба и дазатиниба (Giles et al. EHA, 2008). Спустя 1 мес терапии 38% пациентов достигли БЦО, который продолжался 9,7 мес. ПЦО удалось достичь у 18% пациентов.



7. Были показаны обнадеживающие результаты: 2-летняя общая выживаемость пациентов на терапии нилотинибом в ХФ достигла 95%. Этот феномен частично объясним тем, что у части пациентов дазатиниб, в связи с развитием непереносимости терапия была заменена на нилотиниб. После замены на нилотиниб ответ на терапию был получен, а прежних НЯ выявлено не было, что говорит о том, что у этих 2-х препаратов нет перекрестной непереносимости. Этот вывод имеет большое практическое значение, так как в случае непереносимости пациентом одного ИТК, специалист может перевести его на другой с сохранением ответа на терапию.



8. Было проведено изучение НЯ при приеме дазатиниба в дозе 70 мг 2 раза в день при ХФ (n=387). Из НЯ III–IV степени обратили на себя внимание только плевральный выпот (6% случаев) и застойная сердечная недостаточность (3%). Остальные НЯ составляли менее 1% (Vaccarani. Blood 2006; 108: abst 164). Плевральный выпот – одно из наиболее серьезных осложнений терапии дазатинибом. Главными факторами риска этого заболевания являются болезни сердца в анамнезе, гипертензия и прием дазатиниба 2 раза в сутки. Для коррекции следует использовать следующие мероприятия: перерыв в приеме препарата, использование диуретиков, кортикостероидов и даже при необходимости тораццентез (Quintas-Cardama. JCO, 2007; 25: 3908). Данные по изучению дозировки дазатиниба во II фазе показали, что при назначении препарата 100 мг 1 раз в день эффективность сопоставима с дозировкой 70 мг 2 раза в день в сочетании с лучшей переносимостью.





9. В случае изучения НЯ исследователи обычно обращают внимание на III–IV степень, однако применительно к плевральным выпотам следует обращать внимание и на II степень выраженности, так как это довольно серьезное осложнение (Cortes et al. ASCO, 2008).

Таким образом, каков рациональный выбор терапии после иматиниба? Пациентам обязательно должна быть предложена терапия ИТК. Аллогенная ТГСК должна проводиться только при определении T315I и некоторых других мутаций, при неудаче в ФА/БК, а также при неудаче препарата II поколения ИТК. Выбор препарата II поколения ИТК должен определяться токсичностью, так как и дазатиниб и нилотиниб схожи по эффективности, однако нилотиниб менее токсичен.

10 Выбор терапии после иматиниба

Пациентам должна быть предложена терапия ИТК Алло-ТГСК

- Определение T315I, ? других мутаций
- Неудача при ФА/БК
- Неудача II поколения ИТК

Выбор II поколения ИТК должен определяться токсичностью

Нилотиниб так же эффективен, как дазатиниб, но менее токсичен

— \* —