

Пример успешной терапии нилотинибом пациентки с Ph- позитивным хроническим миелолейкозом в хронической фазе с резистентностью к интерферону и гливеку

Гусарова Г.А., Афанасьева Н.А.

Example of successful therapy with nilotinib at resistant to interferon and glivec patient with chronic phase of Ph-positive chronic myeloid leucosis

Gusarova G.A., Afanasiyeva N.A.

Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

© Гусарова Г.А., Афанасьева Н.А.

В связи с выдающимися результатами, достигнутыми при применении ингибитора bcr/abl-тирозинкиназы иматиниба (гливек) («Новартис Фарма»), данный препарат стал стандартом терапии больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) на всех стадиях болезни. Применение иматиниба 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% пациентов (данные 6 лет наблюдения). Прогрессия в фазу акселерации (ФА) и бластного криза (БК) зафиксирована всего у 6% больных за весь период наблюдения, при этом не отмечено прогрессирования заболевания ни у одного пациента между 5-м и 6-м 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 и БК: ПГО — 40 и 9%, ПЦО — 20 и 7%, ОВ — 39 и 13%, БВ — 27 и менее 10% соответственно [2]. Таким образом, не-

большая часть больных в ранней ХФ и значительная часть больных в поздних стадиях заболевания остаются резистентными к лечению иматинибом в качестве монотерапии.

Кроме того, в ранней ХФ наблюдалась утрата ранее достигнутого полного цитогенетического ответа у 8,5% пациентов (30 из 355 пациентов, продолжавших принимать иматиниб в рамках исследования IRIS и достигших ПЦО); прогрессирование в ФА и БК составляет 1,5% в течение 1-го, 2,8% в течение 2-го 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].

Иматиниб 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 иматинибом в связи с непереносимостью препарата [6].

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

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

В настоящее время изучается несколько механизмов резистентности к иматинибу. Они могут быть связаны непосредственно с геном *bcr/abl*: изменение структуры в связи с возникновением точечных мутаций, что ведет к потере сродства к иматинибу; амплификация гена или удвоение Ph-хромосомы, что приводит к гиперэкспрессии онкопротеина, т.е. количественному увеличению мишеней, которые необходимо блокировать. Описаны и *bcr/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 иматиниба из-за нарушения 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 *bcr/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 *bcr/abl* нарастает от ранней к поздней ХФ и очень высока в ФА и БК [7–10].

Одним из путей преодоления резистентности к иматинибу стал синтез молекулы фениламинопиримидинового производного иматиниба — нилотиниба (AMN107, тасигна, «Новартис Фарма»). В силу усовершенствованной кристаллической структуры он обладает большим по сравнению с иматинибом сродством к АТФ-связывающему участку *bcr/abl*-тирозинкиназы. Результатом этого является в 20–30 раз большая активность нилотиниба в сравнении с иматинибом 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 кина-

зном домене гена *bcr/abl*, за исключением T315I [11, 12].

Исследованиями первой и второй фазы клинических испытаний была показана высокая эффективность нилотиниба у больных, резистентных к иматинибу, или с непереносимостью иматиниба. 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 аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (4%) [13]. Особенно важным является то, что нилотиниб имеет минимальную перекрестную непереносимость с иматинибом: только у 3% больных с непереносимостью иматиниба имели 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 иматинибу или непереносимостью иматиниба.

В настоящее время Гематологический научный центр РАМН (г. Москва) является участником исследования расширенного доступа AMN107 (нилотиниб) у взрослых пациентов с хроническим миелолейкозом, с непереносимостью иматиниба или с устойчивым к нему заболеванием в хронической фазе, фазе акселерации и фазе бластного криза.

Первичной резистентностью в этом исследовании считается отсутствие ПГО через 3 мес, отсутствие хотя бы минимального цитогенетического ответа (Ph не менее 95%) через 6 мес, отсутствие БЦО через 12 мес лечения иматинибом. Приобретенной резистентностью считается развитие ФА или 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 включено 62 пациента, из них 28 в ХФ, 15 — в ФА, 6 — в БК.

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

Пациентка Б., 32 года. Диагноз хронического миелолейкоза в ХФ, 2-я группа риска, установлен в октябре 2000 г. на основании гепатоспленомегалии (печень увеличена на 3–4 см, селезенка выступает на 20 см из-под края левой реберной дуги), изменений в гемограмме в виде лейкоцитоза до $202,5 \cdot 10^9/\text{л}$, со сдвигом нейтрофильной формулы до 1% бластов, анемии (50 г/л), тромбоцитоза ($418 \cdot 10^9/\text{л}$), данных миелограммы (резкая гиперплазия нейтрофильного роста). В ноябре 2000 г. диагноз верифицирован при цитогенетическом исследовании (Ph-хромосома выявлена в 100% митозов). Начата терапия гидреа 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 в каждом месяце, общая доза цитозара — 9,6 г). ПГО был достигнут через 6 мес комбинированной терапии. К 15-му мес достигнут большой цитогенетический ответ (Ph⁺-клетки в 33% митозов), однако уже через 6 мес диагностирован цитогенетический рецидив — увеличение Ph-положительных клеток до 81%.

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

иматинибом в дозе 800 мг/сут (при сохранении ПГО).

В связи с цитогенетической резистентностью к иматинибу 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.



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 иматинибу пациенты имеют шанс быстрого восстановления Ph-негативного кроветворения.

Литература

- Hochhaus A., Druker B.J., Larson R.A. IRIS 6-Year Follow-Up: Sustained Survival and Declining Annual Rate of

Гусарова Г.А., Афанасьева Н.А. Пример успешной терапии нилотинибом пациентки с Ph-позитивным хроническим...

2. Transformation in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib // *Blood*. 2007. V. 110 (11). P. 25.
3. **Silver R.T., Talpaz M., Sawyers C.L. et al.** Four Years of Follow-Up of 1027 Patients with Late Chronic Phase (L-P), Accelerated Phase (AP), or Blast Crisis (BC) Chronic Myeloid Leukemia (CML) Treated with Imatinib in Three Large Phase II Trials // *Blood*. 2004. V. 104 (11). P. 23.
4. **O'Brien S.G., Gulihot F., Larson R.A. et al.** IRIS investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348 (11). P. 994—1004.
5. **Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus 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. V. 346 (9). P. 645—652.
6. **Hochhaus A., La Rosee P.** Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance // *Leucemia*. 2004. V. 18 (8). P. 1321—1331.
7. **Kantarjian H.M., Larson R.A., Gulihot 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.
8. **Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S. et al.** Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI 571) therapy // *Leucemia*. 2002. V. 16 (11). P. 2190—2196.
9. **Brandford S., Hughes T.** Detection of BCR-ABL mutations and resistance to imatinib mesylate // *Methods Mol. Med.* 2006. V. 125. P. 93—106.
10. **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. V. 21. P. 926—935.
11. **Soverini S., Martinelli 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. V. 23 (18). P. 4100—4109.
12. **Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W. et al.** Characterization of AMN 107, a selective inhibitor of wild-type and mutant BCR-ABL // *Cancer Cell*. 2005. V. 7. P. 129—141.
13. **Nagar B., Bornman W.G., 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. V. 62 (15). P. 4236—4243.
14. **Kantarjian H.M., Hochhaus 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. V. 110 (11). P. 226a (abs. 735).
15. **Cortes J., Jabbour E., Hochhaus 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. V. 110 (11). P. 315a (abstr. 1040).