

## Два примера успешного применения нилотиниба при резистентности к иматинибу и при его непереносимости

О.М. Сендерова

### Two cases of successful treatment by nilotinib at resistance to imatinib and at its intolerance

O.M. Senderova

#### SUMMARY

Introduction in clinical practice of imatinib mezilat was a considerable contribution to the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML). In some patients with CML in a chronic phase the insufficient answer on imatinib is marked. In some patients with CML the resistance to imatinib develops, this resistance more often is caused by the occurrence of mutations breaking fixation of BCR-ABL. Nilotinib - a new generation drug registered as CML-therapy of 2nd line. In the article the 2 cases of successful therapy with nilotinib are described: the patient initially-resistant to glivec and the patient with intolerance to glivec.

#### Key words:

chronic myeloleukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib.

Irkutsk Regional Clinical Hospital

Контакты: O\_Senderova@mail.ru.

Принято в печать: 06 мая 2011 г.

#### РЕФЕРАТ

Внедрение в клиническую практику иматиниба мезилата (Гливек) значительно повлияло на прогноз для больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). В поздней фазе отмечается недостаточный ответ при лечении иматинибом или развивается резистентность к нему, которая чаще всего обусловлена возникновением мутаций, нарушающих связывание препарата с тирозинкиназой BCR-ABL для лечения ХМЛ. В статье приведены 2 случая успешной терапии нилотинибом: у больного ХМЛ в хронической фазе и у пациента с его непереносимостью.

#### Ключевые слова

хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб.

#### ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику в 1998 г. иматиниба мезилата (Гливек, «Новартис Фарма») было значительным событием, принципиально меняющим судьбу больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), и этот препарат в дозе 400 мг в сутки в настоящее время рекомендуется во всем мире в качестве первоначального лечения ХМЛ в хронической фазе [1]. Большинство пациентов могут ожидать, что они проживут 10, 20 лет и более [2, 3]. Возможно даже, что некоторые пациенты, леченные в течение нескольких лет, могут прекратить прием иматиниба и считаться излеченными от лейкоза [4].

В основе механизма развития ХМЛ лежит специфическая хромосомная транслокация t(9;22) и образование химерного гена *BCR-ABL*, который активирует фосфорилирование аномальных сигнальных путей [5, 6]. Аномальный сигнал передается в ядро клетки, вызывая нерегулируемую пролиферацию, нарушение дифференцировки и повышение устойчивости лейкозных клеток к апоптозу [7]. Используемый в настоящее время в качестве терапии первой линии ХМЛ, препарат иматиниб

блокирует сигнальные пути за счет подавления тирозинкиназной активности BCR-ABL и вызывает конформационные изменения активационной петли, препятствующей фосфорилированию субстрата [8]. Однако у небольшого числа больных ХМЛ в хронической фазе отмечается недостаточный ответ на иматиниб или развивается резистентность к нему [9, 10]. У пациентов в фазе акселерации и бластного криза частота резистентности выше [9, 10]. В большинстве случаев резистентность обусловлена возникновением точечных мутаций, нарушающих связывание препарата с BCR-ABL [11]. Хотя появление мутаций обычно служит предвестником перехода болезни в более продвинутую стадию, это не всегда так. Ухудшение прогноза у пациентов с мутациями в Р-петле остается спорным. В то же время мутация T315I служит маркером неудачи лечения при использовании всех доступных на сегодня ингибиторов тирозинкиназ [12].

Нилотиниб (Тасигна) - ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения с более активным ингибированием BCR-ABL по сравнению с иматинибом (Гливек) [6]. Обычно при использовании нилотиниба достигается более

высокая его внутриклеточная концентрация, чем при применении иматиниба [13]. Исследования *in vitro* показали, что нилотиниб эффективен в отношении большинства мутаций гена *BCR-ABL*, вызывающих резистентность к иматинибу, за исключением T315I. Нилотиниб имеет минимальную перекрестную непереносимость с иматинибом [14, 15].

В данной статье мы представляем 1 случай успешной терапии нилотинибом у больной в хронической фазе ХМЛ после неудачи терапии иматинибом на протяжении 3 лет и 1 случай быстрого достижения полного цитогенетического ответа и полного молекулярного ответа у больного с непереносимостью иматиниба.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

1. Пациентка С., 34 года. Диагноз ХМЛ в хронической фазе, группа высокого риска, установлен в апреле 1998 г. на основании интоксикационного синдрома (слабость, похудение), гепатоспленомегалии (печень выступает на 3 см, селезенка выступает на 6 см из-под края реберной дуги), изменений в гемограмме в виде лейкоцитоза (до  $180 \times 10^9/\text{л}$ ) с характерными изменениями в формуле крови, анемии (50 г/л), тромбоцитоза ( $700 \times 10^9/\text{л}$ ), данных миелограммы (гиперплазия гранулоцитарного ростка). В ноябре 2003 г. диагноз подтвержден цитогенетически (обнаружена Ph-хромосома в 100 % митозов). С момента установления диагноза начата стандартная в то время циторедуктивная терапия гидроксимочевинной по 2-3 г/сут, которая продолжалась на протяжении 81 мес. до февраля 2005 г. С июня 1998 г. после снижения лейкоцитоза к гидроксимочевине был добавлен интерферон, который больная получала в дозе 6 млн МЕ/сут до февраля 2004 г. Полный гематологический ответ был достигнут к 10 мес. комбинированной терапии, цитогенетический ответ достигнут не был. В связи с развитием побочных эффектов на фоне терапии интерфероном (Реаферон) в виде гриппоподобного синдрома с лихорадкой с февраля 2004 г. больная получала только гидроксимочевину. С февраля 2005 г. начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. На фоне лечения иматинибом сохранялась полная клинико-гематологическая ремиссия, но цитогенетический ответ не был получен, несмотря на увеличение суточной дозы до максимальной - 800 мг/сут. Предельно допустимую дозу иматиниба больная принимала на протяжении 18 мес., но, несмотря на это, при каждом цитогенетическом исследовании в костном мозге Ph-хромосома выявлялась в 100 % исследованных метафаз. Кроме того, у больной прием иматиниба в большой дозе сопровождался выраженным отеком синдромом, требующим постоянного приема мочегонных препаратов. В связи с первичной цитогенетической резистентностью к иматинибу с апреля 2008 г. начато лечение нилотинибом в дозе 800 мг/сут. Спустя 6 мес. терапии нилотинибом достигнут большой цитогенетический ответ (3 % P<sup>+</sup> позитивных митозов). Спустя 12 мес. Ph-позитивных митозов в костном мозге не обнаружено. Для выявления минимальной остаточной болезни был проведен количественный анализ транскрипта *BCR-ABL* методом ПЦР в режиме реального времени: обнаружено снижение уровня транскрипта по сравнению со стандартным контролем на 3 log. Спустя 3 мес. транскрипт *BCR-ABL* не определялся (молекулярное исследование проводилось в Иркутском диагностическом центре), т. е. был достигнут полный молекулярный ответ. К 30 мес. терапии нилотинибом сохраняются полный цитогенетический и полный молекулярный ответы. Переносимость препарата хоро-

шая. На фоне лечения отмечалось бессимптомное повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции до 35 мкмоль/л, активность аминотрансфераз не увеличивалась. Перерывов в лечении не было.

Приведенный случай демонстрирует возможность быстрого восстановления Ph-негативного кроветворения на фоне приема нилотиниба у пациентов с резистентностью к иматинибу.

2. Пациент Л., 27 лет. Диагноз ХМЛ в хронической фазе, группа промежуточного риска по Sokal, установлен в марте 2008 г. на основании гепатоспленомегалии (печень выступала на 6 см из-под края реберной дуги, селезенка пальпировалась также на 6 см ниже реберной дуги), гиперлейкоцитоза (до  $297 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом в формуле до 3 % бластов, анемии (гемоглобин 97 г/л), наличия гиперклеточности костного мозга, обнаружения P<sup>+</sup>-хромосомы. С 25.03.2010 г. (сразу после установления диагноза) начато лечение иматинибом в дозе 400 мг в сутки. Через 3 мес. от начала терапии иматинибом был достигнут полный гематологический ответ. На фоне лечения у больного появились и стремительно нарастали костно-болевой и судорожный синдромы, повлекшие за собой обездвиживание больного. Эти явления не купировались приемом анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств, полунаркотических анальгетиков. При отмене иматиниба нежелательные явления исчезали, но при попытке возобновить прием препарата даже в дозе 300 мг в сутки вновь появлялись. Интенсивность оссалгического синдрома со временем не уменьшалась. В июле 2009 г. иматиниб был заменен на нилотиниб в связи с непереносимостью иматиниба. Переносимость нилотиниба оказалась хорошей: оссалгия и судорожный синдром не возобновлялись. Спустя 6 мес. от начала терапии нилотинибом был достигнут полный цитогенетический ответ: Ph-хромосома не выявлялась в 20 исследованных митозах. При проведении количественной ПЦР в режиме реального времени транскрипт *BCR-ABL* не определялся. Длительность применения нилотиниба 13 мес., в течение которых сохраняются полный цитогенетический и полный молекулярный ответы.

Данный пример показывает возможность хорошей переносимости и быстрого достижения полного цитогенетического и полного молекулярного ответов у некоторых больных с непереносимостью иматиниба.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нилотиниб - высокоэффективный ингибитор *BCR-ABL*-тирозинкиназы, который позволяет получить полный цитогенетический и полный молекулярный ответы на лечение у пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба.

Представленные случаи подтверждают не только высокую эффективность, но и безопасность нилотиниба при использовании в качестве терапии второй линии у больных ХМЛ в хронической фазе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003; 101: 97-100.
2. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20.

3. *Druker B., Guilhot F., O'Brein S. et al.* Five-year follow-up of imatinib therapy for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic-phase shows sustained responses and high overall survival. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408-17.
4. *Rousselot P., Huget F., Rea D. et al.* Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58-60.
5. *Волкова М.А.* Терапия хронических лейкозов в XXI веке. Эффективная фармакотер. в онкол., гематол. и радиол. 2009; 2: 1-7.
6. *Ломаиа Е.Г., Коноплева М.Ю., Романова Е.Г., Зарицкий А.Ю.* Хронический миелолейкоз - до и после иматиниба (часть III). *Онкогематология* 2010; 1: 5-20.
7. *Deininger M.N.* Chronic myeloid leukemia. Management of early stage disease. *J. Hematol. Am. Soc. Hematol.* 2005; 2: 174-82.
8. *Marin D., Kaeda J., Szydlo R. et al.* Monitoring patients in complete cytogenetic remission after treatment of CML in chronic phase with imatinib: patterns of residual leukemia and prognostic factors for cytogenetic relapse. *Leukemia* 2005; 19: 507-12.
9. *Marktel S., Marin D., Foot N. et al.* Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologia* 2003; 88: 260-7.
10. *Khorashad J., de Lavallade H., Apperley J. et al.* Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4806-13.
11. *Hughes T., Deininger M., Hochaus A. et al.* Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108: 28-37.
12. *Branford S., Hagbes T.* Detection of BCR-ABL mutations and resistance to imatinib mesylate. *Methods Mol. Med.* 2006; 125: 93-106.
13. *Kantarjian H.M., Giles F., Gatterman N. et al.* Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007 Aug 22 [Epub ahead of print].
14. *Ray A., Cowan-Jacob S.W., Manley P.W. et al.* Identification of BCR-ABL point mutations conferring resistance to the abl kinase inhibitor AMN 107 (Nilotinib) by a random mutagenesis study. *Blood* 2007; 109(11): 5011.
15. *Kantarjian H.M. et al.* Update On Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (CML-CP) On Nilotinib Therapy at 24 Months: Clinical Response, Safety, and Long-Term Outcomes. *Blood* 2009; 114: Abstract 1129.