

Эффективное лечение дазатинибом больного хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза с непереносимостью иматиниба

Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева, О.Ю. Воронова

РЕФЕРАТ

Dasatinib efficacy in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis after imatinib intolerance

E.V. Trifonova, E.V. Kataeva, O.Y. Voronova

SUMMARY

Positive experience of treatment with the second generation tyrosine kinase inhibitor dasatinib in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis after imatinib intolerance is described in the article. High antitumor efficacy of dasatinib with the absence of adverse events is observed.

Keywords: chronic myelogenous leukemia, dasatinib, BCR/ABL.

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow

Контакты: DocTriEl@mail.ru

Принято в печать: 6 апреля 2012 г.

В статье описан положительный опыт применения ингибитора тирозинкиназы II поколения дазатиниба у больного хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза с непереносимостью иматиниба. Отмечена высокая противоопухолевая активность дазатиниба при отсутствии побочных действий.

Ключевые слова:

хронический миелолейкоз, дазатиниб, BCR/ABL.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущим патогенетическим фактором, приводящим к развитию хронического миелолейкоза (ХМЛ), служит хромосомная транслокация t(9;22), в результате чего образуется химерный онкоген *BCR/ABL*, продукт которого белок BCR/ABL обладает высокой тирозинкиназной активностью, регулирующей сигнальные пути, которые отвечают за клеточную пролиферацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз лейкозных клеток. Присутствие BCR/ABL-тирозинкиназы в опухолевых клетках обеспечивает им преимущество в выживании за счет усиленной пролиферации и сниженного апоптоза. Кроме того, увеличивается геномная нестабильность вследствие подавления репарации ДНК [1].

Первым эффективным препаратом для патогенетической терапии ХМЛ стал ингибитор тирозинкиназы иматиниба мезилат (STI571, Гливек), блокирующий процесс фосфорилирования, встраиваясь в ответственный за связывание аденозинтрифосфата (АТФ) участок ABL-тирозинкиназы, что приводит к индукции апоптоза опухолевых клеток и их гибели. Хорошие результаты лечения иматинибом продемонстрированы в международном рандомизированном

исследовании III фазы (IRIS): интерферон + цитарабин против STI571 [2].

Резистентность к иматинибу чаще всего развивается в результате мутаций, вызывающих конформационные изменения или меняющих критически важные тирозиновые остатки в иматинибсвязывающей области онкобелка BCR/ABL [3].

Среди описанных 90 различных мутаций существуют 10, которые встречаются у 60–85% больных. Самой прогностически значимой из мутаций, определяющей полную резистентность к терапии ингибиторами тирозинкиназы, представляется T315I [4].

Кроме того, развитие резистентности к иматинибу может быть обусловлено повышенной экспрессией гена *BCR/ABL*, возникающей в результате появления добавочной Ph-хромосомы или в связи с амплификацией самого гена. Это приводит к появлению множества копий и увеличению транскрипта в десятки раз [5].

Продуцируемый геном множественной лекарственной устойчивости (MDR) белок Pgp участвует в выведении иматиниба из лейкозных клеток, что также может стать причиной возникновения резистентности [6].

Преодоление резистентности путем эскалации дозы иматиниба до 800 мг/сут часто приводит к непродолжительному ответу. Кроме того, высокие дозы иматиниба плохо переносятся больными [7].

В результате поиска путей преодоления резистентности к терапии иматинибом было создано два препарата (ингибиторы тирозинкиназы II поколения): нилотиниб (Тасигна) и дазатиниб (Спрайсел). Высокая противоопухолевая эффективность этих препаратов доказана результатами клинических исследований.

Лечение дазатинибом индуцирует высокую частоту стойкого ответа на лечение у пациентов с резистентным к иматинибу течением ХМЛ или непереносимостью этого препарата. Дазатиниб может оказаться эффективным при многих изученных мутациях *BCR/ABL*, за исключением T315I [8].

В исследованиях *in vitro* дазатиниб подавляет киназную активность *BCR/ABL* в 325 раз сильнее иматиниба и в 16 раз сильнее нилотиниба [9]. В отличие от иматиниба и его производного нилотиниба (AMN107) дазатиниб может связываться как с активной, так и неактивной конформацией киназного домена *ABL* [10]. Благодаря этой особенности он активен в отношении многих резистентных к иматинибу мутаций киназного домена гена *BCR/ABL*.

В нескольких открытых клинических исследованиях II фазы, в т. ч. при хронической фазе (ХФ) ХМЛ, было показано, что использование дазатиниба позволяет получать длительные гематологические и цитогенетические ответы при неудаче предыдущей терапии иматинибом [11].

Европейская комиссия выдала регистрационное свидетельство на препарат Спрайсел в дозе 100 мг, применяемый 1 раз в сутки, для лечения взрослых пациентов с впервые выявленным ХФ-ХМЛ с Ph-позитивной хромосомой. В основном исследовании DASISION у пациентов, с впервые выявленным ХФ-ХМЛ, дазатиниб продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с иматинибом. При применении дазатиниба отмечается более быстрое достижение молекулярного и цитогенетического ответов к 12 мес. терапии. В группе дазатиниба 77 % пациентов по сравнению с 66 % в группе иматиниба достигли первичного конечного результата — подтвержденного полного цитогенетического ответа к 12 мес. терапии. Медиана времени достижения полного цитогенетического ответа составила 3,1 мес. у 199 больных, ответивших на терапию дазатинибом, и 5,6 мес. у 177 больных, ответивших на терапию иматинибом. Медиана времени достижения большого молекулярного ответа составила 6,3 мес. у 135 пациентов, ответивших на терапию дазатинибом, и 9,2 мес. у 88 пациентов, ответивших на терапию иматинибом. В другом исследовании (45 пациентов в ХФ-ХМЛ) частота полного цитогенетического ответа к 6 мес. терапии первой линии дазатинибом составила 93 % [12].

Больным в ХФ-ХМЛ дазатиниб рекомендуется в дозе 100 мг в сутки за один прием, в фазе акселерации и/или бластного криза суточная доза препарата увеличивается до 140 мг за один прием [13].

В данной статье мы описываем клиническое наблюдение успешного лечения дазатинибом пациента с ХМЛ в фазе бластного криза с непереносимостью иматиниба.

Пациент К., 1966 года рождения. Диагноз хронического миелолейкоза в хронической фазе установлен в сентябре 2006 г. на основании изменений в гемограмме в виде лейкоцитоза с числом лейкоцитов до $23,3 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом в лейкоцитарной формуле до бластов и тромбоцитоза ($2405 \times 10^9/\text{л}$). В миелограмме отмечалась резкая гиперплазия гранулоцитарного ростка. В ноябре 2006 г. диагноз подтвержден цитогенетическим исследованием клеток костного мозга (Ph-хромосома выявлена в 100 % митозов). С сентября 2006 г. в течение 2 мес. больной принимал гидроксимочевину 3 г/сут без гематологического ответа. С ноября 2006 г. начата терапия иматинибом в дозе 400 мг ежедневно. Достигнут полный гематологический ответ к 3-му месяцу лечения. При контрольном цитогенетическом исследовании клеток костного мозга через 9 мес. лечения иматинибом Ph-хромосома была выявлена в 92 % митозов, в связи с чем дозу иматиниба повысили до 600 мг ежедневно. Через 12 мес. приема иматиниба был достигнут минимальный цитогенетический ответ (Ph-хромосома обнаружена в 90 % митозов), доза иматиниба была увеличена до 800 мг в сутки. Через 20 мес. приема иматиниба (в августе 2008 г.) у пациента развилось довольно редкое осложнение со стороны сердечно-сосудистой системы — выпотной перикардит, со стороны дыхательных путей — альвеолит. Прием иматиниба был прекращен, пациент был переведен на терапию гидроксимочевинной в сочетании с курсами малых доз цитарабина. В феврале 2009 г. произошла потеря гематологического ответа в виде лейкоцитоза до $20 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом в формуле до бластов (30 %). У больного констатирована фаза миелоидного бластного криза.

Предпринята попытка перевода пациента на дазатиниб в дозе 50 мг ежедневно. Через 2 мес. приема дазатиниба у больного был достигнут полный гематологический ответ. При контрольном цитогенетическом исследовании клеток костного мозга через 7 мес. терапии дазатинибом Ph-хромосома была обнаружена в 85 % метафаз. В связи с достижением минимального цитогенетического ответа доза дазатиниба была увеличена до 100 мг ежедневно. Через 6 мес. приема дазатиниба в дозе 100 мг/сут (март 2010 г.) был достигнут частичный цитогенетический ответ.

В мае 2010 г. в результате нерегулярного приема дазатиниба произошла потеря гематологического ответа (в гемограмме 65 % бластных клеток). Пациенту был проведен курс комбинированной химиотерапии по схеме «5+2» в сочетании с приемом 100 мг дазатиниба ежедневно. Достигнуты полный гематологический и полный цитогенетический ответы через 3 мес. терапии (Ph-позитивного клона не выявлено). При исследовании крови методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) химерный ген *BCR/ABL* обнаружен в 9 % проанализированных интерфазных ядер. В июне 2011 г. (через 10 мес. постоянного приема дазатиниба по 100 мг ежедневно) достигнут полный молекулярный ответ, который сохраняется по настоящее время.

Отмечена хорошая переносимость дазатиниба. При приеме 100 мг препарата однократно ежедневно никаких осложнений не наблюдалось, в т. ч. связанных с накоплением жидкости в организме (поверхностные отеки, плевральный выпот, перикардит, асцит). Гематологической и другой негематологической токсичности не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное клиническое наблюдение продемонстрировало высокую противоопухолевую активность дазатиниба, примененного у больного хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза, с непереносимостью иматиниба и резистентным к препарату течением болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Melo J.V., Barnes D.J. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 441–53.
2. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408–17.
3. Apperley J.F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1018–29.
4. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20: 1767–73.
5. Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (ST1571) therapy. *Leukemia* 2002; 16: 2190–6.
6. Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V., Chollet C. Functional consequence of MDR1 expression on imatinib intracellular concentrations. *Blood* 2003; 102: 1142–62.
7. Shah N.P. Loss of response to imatinib: mechanisms and management. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2005: 183–7.
8. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–6.
9. Giannoudis A., Davis A., Lucas G.M. et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implication for the treatment of imatinib resistant chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112, published online 31 July.
10. O'Have N., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. In vitro activity of BCR/ABL inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant ABL kinase domain mutants. *Cancer Res.* 2005; 65: 4500–5.
11. Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 3207–13.
12. Cortes J., O'Brien S., Borthakur G. et al. Efficacy of dasatinib in patients with previously untreated chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *Blood* 2008; 112: 74, abstr. 182.
13. Hochhaus A., Kim D., Rousselot P. et al. Dasatinib 50 mg or 70 mg BID versus 100 mg or 140 mg QD in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase resistant or intolerant to imatinib: results of the CA180-034 study. *Blood* 2006; 108: abstr. 166.

