

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ХМЛ: ПРИНЯТИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ»

Подготовлено Н. В. Медведевой

8 октября 2008 г в Москве состоялась Международная научно-практическая конференция, посвященная современным подходам к терапии хронического миелолейкоза. С обзором основных направлений научных исследований и их результатами выступили ведущие российские и зарубежные специалисты: М. Соретан (Австралия), А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург), А. Г. Туркина (Москва), G. Rosti, G. Saglio (Италия).

Ниже мы кратко познакомим читателей с основными положениями, прозвучавшими в сообщениях и развернувшейся дискуссии.

Внедрение таргетных механизмов воздействия на патологический процесс за 8 лет нового века изменило представление о целях терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). 6-летний анализ результатов международного рандомизированного исследования IRIS, в котором сравнивали комбинацию интерферона- α и цитарабина с ингибитором тирозинкиназы I поколения иматинибом (Гливек), продемонстрировал, что у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе (ХФ) продолжительное лечение иматинибом обладает благоприятным профилем безопасности, обеспечивает высокую частоту достижения стойких ответов и значительное снижение вероятности развития рецидивов.

Приведены отдаленные результаты исследования IRIS, демонстрирующие минимальный риск позднего рецидива. Показано, что таргетная терапия переносима (менее 5% больших проявлений токсичности), а рецидивы чаще возникают у пациентов, которым требуются снижение дозы или перерывы в терапии. По результатам 6-летнего наблюдения в исследовании IRIS 82% пациентов, получающих терапию иматинибом, достигли полного цитогенетического ответа (ПЦО), 76% пациентов, у которых хоть раз получен ПЦО, сохраняли его. Ответы на терапию были стойкими, общая 6-летняя выживаемость составила 88%, а ежегодный риск прогрессии снижался со временем.

Оптимизация дозы иматиниба

Главными вопросами эффективности являются степень и время достижения ответа на терапию иматинибом. Лучший прогностический фактор

для каждого отдельного пациента — это степень достигнутого ответа. Факт достижения ПЦО при терапии иматинибом (независимо от времени) ассоциирован с длительной безрецидивной ремиссией, а недостижение ПЦО — с плохим прогнозом в отношении сохранения ХФ и долгосрочной выживаемости. Отмечено, что раннее достижение ПЦО не всегда влияет на прогноз. Подчеркнуто, что бывают поздно ответившие пациенты и что позднее достижение ПЦО необязательно является прогностически неблагоприятным фактором долгосрочного результата лечения.

Обсуждалась значимость дозы для эффективности и переносимости препарата. В случае отсутствия ответа на иматиниб, прежде чем назначать ингибиторы II поколения, важно убедиться, что пациент соблюдает назначенный режим терапии, а также исключить влияние других лекарств, которые он получает. Результаты исследований показывают, что повышение дозы иматиниба до 600–800 мг/сут индуцирует при ХМЛ более быстрый ответ, чем при дозе 400 мг/сут, а прием иматиниба в дозе менее 400 мг/сут сопряжен с более высоким риском прогрессии ХМЛ в течение первых 2 лет терапии. Планируя терапевтическую тактику, необходимо принимать во внимание, что некоторые мутантные формы BCR-ABL-киназы чувствительны к более высоким дозам иматиниба и ответ может быть получен путем повышения дозы без перехода на ингибиторы BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения. При отсутствии большого цитогенетического ответа к 18 мес. терапии рекомендуется увеличение дозы иматиниба, и от того, как рано это будет сделано, зависит вероятность достижения ПЦО.

При субоптимальном ответе на терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут рекомендуется контроль концентрации иматиниба в сыворотке и проведение мутационного анализа с последующим увеличением дозы до 600–800 мг/сут при необходимости. В качестве альтернативы можно начать лечение с 800 мг/сут и снижать дозу в случае возникновения токсичности III–IV степени. При неудаче необходимо планировать переход на ингибиторы тирозинкиназы II поколения. Обсуждая будущее терапии ХМЛ, участники конференции согласились с тем, что несмотря

на предполагаемую более высокую эффективность применения в первой линии терапии ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения, в первую очередь необходимо учитывать доказанную безопасность и эффективность иматиниба.

Мониторинг и интерпретация результатов молекулярного ответа при ХМЛ

Возникновение резистентности в большинстве случаев обусловлено мутациями гена BCR-ABL или его амплификацией, что приводит к потере способности ингибирования BCR-ABL-тирозинкиназы иматинибом. Мутации при первичной резистентности к иматинибу выявляются в 30% случаев, а при потере ответа на терапию — в 60%. Частота мутаций зависит от фазы и времени начала терапии. Так, у пациентов в ХФ, получающих иматиниб в качестве первой линии терапии, мутации ABL-киназного домена встречаются в 20% случаев, после неудачи терапии интерфероном — в 35%, а в фазе акселерации/бластного криза — в 80% случаев. Наиболее часто выявляемые 7 основных мутаций (в т. ч. T315I) составляют 85% всех мутаций, ассоциированных с резистентностью к иматинибу.

Мониторинг ответа при ХМЛ проводится на нескольких уровнях — от констатации гематологической ремиссии до получения большого молекулярного ответа (БМО) и ПЦП-негативности (3–4 log редукции лейкозных клеток).

По данным исследования IRIS, оптимальным является получение гематологического ответа через 3 мес. терапии, большого цитогенетического ответа (менее 35% клеток Ph+) — через 6 мес. и ПЦО (нет клеток Ph+) — через 12 мес.

Наиболее важный прогностический параметр, исследуемый у пациентов с ХМЛ, — цитогенетический ответ при традиционном цитогенетическом исследовании с анализом 20 метафаз. Однако в исследовании IRIS показано, что выживаемость без прогрессии зависит от молекулярного ответа. Подтвердилось предположение о том, что БМО (снижение BCR-ABL более чем на 3 log) является ранним предвестником благоприятного прогноза. Увеличение BCR-ABL-транскрипта после

периода его отсутствия может предсказать возникновение резистентных клонов, часто обусловленных наличием мутаций *BCR-ABL*.

Нилотиниб в хронической фазе ХМЛ

Нилотиниб — мощный, рационально смоделированный ингибитор *BCR-ABL*-тирозинкиназы, способный связывается с *ABL* с высокой степенью аффинности. Ингибирует большинство иматиниб-резистентных мутировавших форм *BCR-ABL* (исключая мутации T315I и Y253H). Зарегистрирован более чем в 45 странах для применения у пациентов в ХФ и ФА (фаза акселерации) ХМЛ, резистентных к предшествующей терапии (включая иматиниб) или не переносящих ее.

Резистентность к иматинибу определялась как отсутствие полного гематологического ответа (ПГО) при лечении в течение более 3 мес. либо отсутствие минимального цитогенетического ответа через 6 мес., большого цитогенетического ответа (БЦО) после 12 мес. лечения, а также при потере ПГО или БЦО при терапии иматинибом в дозе не менее 600 мг/сут в течение 4 нед. Под непереносимостью иматиниба подразумевали необходимость отмены препарата в связи с развитием побочных эффектов III–IV степени, а также при повторном (более 3 раз) возникновении побочных эффектов II степени.

Высокая активность нилотиниба у пациентов в ХФ ХМЛ после неудачи терапии иматинибом подтверждена данными Н. М. Kantarjian и соавт. (2008): ПГО получен у 77% пациентов, БЦО — у 58%, ПЦО — у 42%, а выживаемость к 18 мес. терапии составила 91%. Препарат отличается хорошей переносимостью с минимальным (менее 1–2%) количеством нежелательных явлений III–IV степени.

Нилотиниб в фазе акселерации ХМЛ

Приведены результаты работ Ph. le Coutret и соавт. (2007) и G. Saglio и соавт. (2007) о применении нилотиниба в случае развития резистентности к иматинибу. Под резистентностью понималось либо прогрессирование заболевания из ХФ в ФА, либо у пациентов в ФА увеличение количества лейкоцитов, бластов, базофилов или тромбоцитов более чем на 50%, а также отсутствие гематологического ответа после 4 нед. терапии иматинибом в дозе не менее 600 мг/сут. Дополнительно учитывались пациенты, получавшие иматиниб в дозе менее 600 мг/сут, при любой из следующих мутаций: L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317 и H396.

Терапия нилотинибом в ФА приводила к гематологическому ответу у 54% пациентов; БЦО был достигнут в 31% случаев, ПЦО — в 19%. Гематологический ответ и БЦО наступали быстро и сохранялись при длительном наблюдении, а общая выживаемость к 12 мес. терапии составила 81%. Показана хорошая переносимость нилотиниба с низкими значениями миелосупрессии III–IV степени, редкими случаями кровотечений, удлинения интервала QT и задержки жидкости.

При возникновении гематологической токсичности (число нейтрофилов в ХФ менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, в ФА менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов в ХФ менее $50 \times 10^9/\text{л}$, в ФА менее $20 \times 10^9/\text{л}$) требуется приостановить прием нилотиниба. Возобновление приема в дозе 400 мг 2 раза в день возможно в случае восстановления показателей в течение 2 нед. При сохранении цитопении более 2 нед. целесообразно после восстановления показателей начать с дозы 400 мг/сут с возможной последующей эскалацией. При наличии показаний нилотиниб можно применять в комбинации с Г-КСФ, эритропозитивом, гидроксимочевинной или анагрелидом.

Для контроля возможных нежелательных воздействий препарата на гепатопанкреатическую зону рекомендован ежемесячный мониторинг функций печени и активности липазы. В случае повышения активности липазы до III–IV степени, гипербилирубинемии или при иных клинических либо лабораторных проявлениях нарушения функций печени необходимо приостановить прием нилотиниба или понизить дозу до 400 мг 1 раз в день до тех пор, пока вышеуказанные показатели не нормализуются. В последующем возможна повторная попытка эскалации дозы.

Мониторирование ЭКГ необходимо проводить исходно, на 8-й день терапии и далее периодически, в т. ч. при каждом изменении дозировки препарата. При удлинении интервала QT > 480 мс рекомендовано приостановить прием нилотиниба, определить уровень калия и магния в сыворотке крови и скорректировать эти показатели в случае необходимости. Возобновить прием в сниженной дозе 400 мг/сут при уменьшении длительности QT до 450 мс.

Выбор терапии второй линии

Нилотиниб и дазатиниб сопоставимы по эффективности, но различаются по характеру и интенсивности нежелательных явлений. Выбор пре-

парата должен определяться токсичностью. Приведены результаты исследования STARTR, в которое включены 150 пациентов в ХФ ХМЛ с предшествующей неудачей терапии иматинибом в дозе 400 или 600 мг/сут. При сравнении дазатиниба в дозе 70 мг 2 раза в сутки и иматиниба по 400 мг 2 раза в сутки показана эффективность обоих препаратов без очевидных различий по проценту достижения ПГО, ПЦО, БЦО, длительности цитогенетических ответов, общей выживаемости. Однако выявлены различия в токсичности по типу, а также по встречаемости, степени тяжести, длительности, времени возникновения и последствиям отдельных типов токсичности. В случае, когда ответ субоптимален или потерян, в качестве варианта последующей таргетной терапии пациентам с персистирующей гематологической токсичностью, мешающей терапии, рекомендован переход на нилотиниб, обладающий меньшей по сравнению с дазатинибом миелотоксичностью. У пациентов, принимающих иматиниб, с персистирующей негематологической токсичностью, проявляющейся отеками, декомпенсацией сопутствующих заболеваний печени или ЖКТ, прогрессированием сердечной недостаточности, особенно в пожилом возрасте, также целесообразен переход на ингибиторы тирозинкиназы II поколения (нилотиниб или дазатиниб).

Особо обсуждались меры предосторожности при выборе конкретного препарата с учетом профиля токсичности. Оба препарата — дазатиниб и нилотиниб — вызывали удлинение интервала QT > 60 мс от исходного уровня у 1–2% пациентов. Рекомендован контроль ЭКГ до начала терапии и тщательное мониторирование уровня калия и магния. Наличие у пациента артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, аутоиммунных заболеваний, прием антикоагулянтов, сведения о кровотечениях из ЖКТ требует большой осторожности при назначении дазатиниба. Кровотечения во время терапии дазатинибом возникли у 23% пациентов. В большинстве случаев они локализовались в ЖКТ и были обусловлены тяжелой тромбоцитопенией. Задержка жидкости тяжелой степени, в т. ч. плевральный и перикардиальный выпоты, повышение систолического давления в правом желудочке возникали при терапии дазатинибом и в большинстве случаев (83%) требовали

перерывов в приеме препарата и значении диуретиков, кортикостероидов или выполнения торакоцентеза. Главные факторы риска этого осложнения — заболевания сердца в анамнезе, гипертензия, прием препарата

2 раза в сутки. Пациентам с панкреатитом в анамнезе, по мнению G. Saggio, не следует назначать нилотиниб в связи с его токсическим влиянием на поджелудочную железу.

В случае выявления мутации

T3151, при неудаче терапии иматинибом пациентов в ФА или blastного криза, а также при неудаче терапии ингибиторами тирозинкиназы II поколения при выборе дальнейшей терапии показана алло-ТГСК.

КОНФЕРЕНЦИЯ «НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ГЕМАТОЛОГИИ»

Подготовила канд. мед. наук Т. Е. Бялик

5–7 октября 2008 г. в г. Болонья (Италия) проходила конференция «Новые препараты в гематологии», посвященная новым препаратам для лечения лимфо- и миелопролиферативных заболеваний.

Новые препараты для лечения лимфо-пролиферативных заболеваний

В течение последних 10 лет используется моноклональное антитело к антигену CD20 (ритуксимаб), что значительно улучшило результаты лечения пациентов с индолентными и агрессивными лимфомами. Остаются открытыми вопросы: какой оптимальный режим поддерживающей терапии при фолликулярной лимфоме; нужна ли поддерживающая терапия при диффузных крупноклеточных лимфомах? Ритуксимаб высокоэффективен в терапии фолликулярной лимфомы, при монотерапии ритуксимабом общий ответ составляет 73%, но часть пациентов нечувствительна к лечению. В ближайшем будущем будут начаты исследования по изучению прогностических факторов, которые помогут определить группы больных с разной чувствительностью к терапии моноклональным антителом к антигену CD20.

У пациентов, страдающих фолликулярной лимфомой, рефрактерных к лечению ритуксимабом или имеющих рецидив, в последнее время широко применяется ⁹⁰Y-ибритумумаб (**Зевалин**).

Многоцентровое рандомизированное исследование, включавшее 143 пациента с рецидивом и рефрактерной формой фолликулярной лимфомы, в котором эффективность Зевалина сравнивалась с ритуксимабом, показало, что общий ответ при применении ⁹⁰Y-ибритумумаба составил 80%, а при лечении ритуксимабом — 56%; полные ремиссии достигнуты в 34 и 20% случаев соответственно. При ретроспективном анализе 211 пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом показано, что в первом рецидиве Зевалин более эффективен: полные ремиссии при лечении первого рецидива составили 49 и

28% у больных, получавших ранее более 2 режимов терапии. Применение Зевалина в качестве консолидирующего лечения пациентов с индолентными лимфомами значительно увеличило количество полных ремиссий. 414 пациентов с фолликулярной лимфомой III–IV стадии были рандомизированы на две группы: одна группа получала Зевалин в качестве консолидирующей терапии, а вторая — находилась под наблюдением. В группе больных, получавших Зевалин, полные ремиссии составили 87,4%, а в контрольной группе — 53,3%. У 8 пациентов Зевалин совместно с ритуксимабом применен как первая линия терапии; во всех случаях получен эффект: полные ремиссии — у 5 (62%) больных, частичные ремиссии — у 3 (38%).

В последнее время для лечения хронического лимфолейкоза применяется алемтузумаб, моноклональное антитело к антигену CD52 (**Кэмпас**). В исследовании III фазы 93 пациента, рефрактерные к лечению пуриновыми аналогами, получали Кэмпас в монорежиме; общий эффект был достигнут в 33% случаев, из них 2% полных ремиссий. Это послужило основанием для регистрации Кэмпаса как препарата, рекомендованного для лечения рефрактерных случаев хронического лимфолейкоза.

Применение Кэмпаса в качестве первой линии терапии показало еще большую эффективность: общий ответ составил 83%, из них полных ремиссий — 24%.

Эти данные превосходят результаты используемых ранее препаратов (лейкеран, флударабин, ритуксимаб) в монорежиме; кроме того, алемтузумаб доказал свою эффективность при лечении больных с неблагоприятными прогностическими факторами (наличие хромосомных аномалий 11q и 17p). Использование Кэмпаса в качестве консолидирующей терапии дает улучшение результатов у 50% пациентов. В настоящее время используются разные дозы и режимы — от 10 до 30 мг 3 раза в неделю подкожно или внутривенно, вре-

мя начала консолидирующего лечения варьирует от 2 до 6 мес. Исследование германской группы, включавшее 21 пациента (11 — получали алемтузумаб и 10 — оставлены под наблюдением), было прекращено из-за высокой частоты инфекций, развившихся у больных, получавших алемтузумаб. Однако даже малое количество наблюдений показало улучшение отдаленных результатов. В группе больных, получавших Кэмпас, медиана беспрогрессивной выживаемости не достигнута, а в группе контроля составила 27,7 мес. Тем не менее необходимо большое рандомизированное исследование для определения эффективности и безопасности препарата, а также определения оптимального выбора времени начала, дозы и режима консолидирующего лечения.

Эпратузумаб — гуманизованное антитело к антигену CD22, применяется для лечения индолентных лимфом и лимфом высокой степени злокачественности. В исследовании I–II фазы изучалась эффективная и переносимая доза препарата: 55 пациентов с рецидивом индолентной лимфомы и 56 — с рецидивом крупноклеточной лимфомы получали Эпратузумаб в дозе 120–1000 мг/м². При лечении лимфом низкой степени злокачественности общий ответ был достигнут в 24% случаев, из них 3% составили полные ремиссии, в случае диффузных крупноклеточных лимфом общий ответ был 15%. Наблюдались хорошая переносимость и отсутствие дозолимитирующей токсичности. Комбинация с ритуксимабом демонстрирует более высокие результаты, чем использование ритуксимаба в монорежиме. 23 пациента с рецидивами индолентной и агрессивной лимфом получали эпратузумаб в дозе 360 мг/м² и ритуксимаб в дозе 375 мг/м². Общий эффект отмечен в 67% случаев. Многоцентровое европейское исследование включало 65 пациентов, имевших рецидив индолентной и агрессивной лимфомы. При лечении лимфомы низкой степени злокачественности общий ответ был получен в 64% случаев, медиана без-