

Симпозиум по хроническому миелолейкозу (апрель 2010 г., Санкт-Петербург)

Подготовил С. В. Кузнецов



ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Огромные изменения, которые на глазах всего одного поколения врачей претерпело лечение хронического миелолейкоза (ХМЛ), заставили в течение последнего десятилетия радикально пересмотреть не только стандарты лечения, но и методы лабораторного контроля за его ходом, критерии успеха и само понятие о его эффективности, а также прогностические факторы. Появились новые, незнакомые прежде гематологам проблемы с токсичностью терапии, в то время как значимость предыдущих — уменьшилась. Перестали казаться немыслимыми слова «беременность при ХМЛ», и начал задаваться вопрос: «А нельзя ли снять больного с лечения?». Вошли в жизнь и заняли в ней неотъемлемое (как кажется сегодня) место представлявшие раньше сугубо научный интерес методы молекулярно-генетического анализа.

Данный обзор написан по материалам докладов проф. Giuseppe Saglio (Туринский университет, Турин, Италия); иллюстрации были любезно предоставлены фирмой Novartis.

Виды ответов на лечение ХМЛ

Современные взгляды на лечение ХМЛ, критерии его эффективности и методы ее оценки наиболее полно отражены в рекомендациях финансируемой Евросоюзом некоммерческой организации European LeukemiaNet (ELN), впервые опубликованных в 2006 г. и дополненных в 2009 г. Эти рекомендации выделяют три вида ответа на лечение: 1) неэффективность (достижение успеха маловероятно, больной нуждается в переходе на другую терапию); 2) недостаточный, или субоптимальный, ответ (при продолжении лечения ответ может сохраняться

долго, но шансы на достижение успеха снижены, возможен перевод больного на другую терапию); 3) оптимальный ответ (нет указаний на то, что изменение лечения может улучшить его результаты, перевод на другую терапию не показан). Кроме того, было введено понятие «настороженности», оно относится к тем изменениям, которые могут быть прогностически неблагоприятными и требуют более пристального контроля со стороны врача. Критерии каждого из этих ответов приведены на рис. 1 (цветом выделены изменения, внесенные в Рекомендации 2009 г.).

Оптимальным в настоящее время признается достижение полного гематологического ответа (ПГО) после 3 мес., большого цитогенетического ответа (БЦО) — после 6 мес., полного цитогенетического ответа (ПЦО) — после 12 мес. и большого молекулярного ответа (БМО) — после 18 мес. терапии иматинибом. Исследования группы GIMEMA, исследование IRIS и другие показали, что отсутствие ПГО, любого ЦО (> 95 % Ph+ метафаз) или минимальный ЦО (> 65 % Ph+ метафаз) после 3 мес. терапии снижали шансы достичь в последующем ПЦО при терапии иматинибом до менее 10, 13 и 50 % соответственно. Поэтому к этому сроку оптимальным ответом будет достижение ПГО и, по крайней мере, малого ЦО (< 65 % Ph+ метафаз). После 6 мес. оптимальным считается достижение БЦО, а через 12 мес. — ПЦО. Анализ кривых выживаемости на рис. 2 показывает, что отсутствие ПЦО (> 1 % BCR-ABL) значительно снижает выживаемость. Различия в выживаемости больных, достигших БМО и только ПЦО (без БМО) к 18 мес., не столь

велики, тем не менее высоко достоверны ($p = 0,01$), что подтверждает практическую значимость достижения БМО (рис. 3). Сама же выживаемость без прогрессирования у больных с БМО к 12 и 18 мес. достигает 100 и 98 % соответственно, доказывая огромную значимость этого уровня ответа. В то же время риск трансформации в фазу акселерации (ФА) или бластный криз (БК) обусловлены прежде всего достижением ПЦО, независимо от его срока (рис. 4).

Контроль ответа на лечение

Рекомендуемая частота проведения контрольных исследований приведена на рис. 5. Стоит обратить внимание на то, что основу контроля за терапией постепенно начинает составлять молекулярно-генетическое исследование. Если ранее цитогенетическое исследование предполагалось проводить в обязательном порядке каждые полгода всем больным, то теперь при ПЦО и доступности количественной ПЦР его проводить уже необязательно. В то же время стандартное цитогенетическое исследование остается необходимым при потере ответа на лечение для исключения дополнительных хромосомных аномалий.

С внедрением количественной ПЦР и стандартизацией методики стало возможным сопоставление остаточной массы лейкозных клеток и различных видов ответа. Так, достижение БЦО означает уменьшение массы опухоли примерно на 1 порядок от исходной (> 1012 клеток), ПЦО — на 2 порядка, БМО — на 3 порядка, ПМО — на 5 порядков (предел чувствительности метода). Чуть более чувствительной (6 порядков) считается ка-

чественная ПЦР. Выявление меньшей массы лейкозных клеток имеющимися методами невозможно. Схематически соотношение массы лейкозных клеток с различными уровнями ответа показано на рис. 6.

Преимущества молекулярно-генетических методов контроля суммированы на рис. 7. В прошлом применение этих методов существенно осложнялось расхождением результатов исследований, проведенных в разных лабораториях. Прежде всего, они были вызваны использованием разных контрольных генов. В последние 5 лет была проведена большая работа по стандартизации методики, которая завершилась созданием стандартных образцов РНК и построенной на этой основе международной шкалы (International Scale, IS). С ее внедрением была достигнута высокая степень совпадения результатов, получаемых различными лабораториями, что позволяет достоверно оценивать результаты лечения больных в различных странах.

Наблюдение за молекулярным ответом у больных в исследовании IRIS обнаружило, что с годами он постепенно нарастает. На рис. 8 показано значительное нарастание уровня молекулярных ответов после 4 лет терапии. Появившаяся ныне возможность с большой точностью оценивать остаточную болезнь позволила задаться вопросом о судьбе больных с ПМО и даже о принципиальной возможности выздоровления при терапии ингибиторами тирозинкиназ. Группа французских исследователей (F.-X. Mahon и соавт.) провела исследование STIM (STop IMatinib). В нем была предпринята попытка отменить иматиниб у больных, получавших его не менее 3 лет и не менее 2 лет имевших ПМО. На рис. 9 показана кривая выживаемости; видно, что 41 % больных сохраняют ПМО, несмотря на полную отмену терапии. Судьбу отдельных больных можно проследить на рис. 10. Показательно, что практически все молекулярные рецидивы случались в первые 6 мес. после отмены иматиниба и повторное его назначение вело к восстановлению ответа.

Резистентность и непереносимость иматиниба

Иматиниб хорошо переносится и помогает в большинстве случаев. Однако части больных требуется иная терапия в связи с побочными эффектами или неэффективностью лечения. Под непереносимостью имеют в виду в первую очередь негематологическую ток-

сичность III–IV степени по шкале СТС, несмотря на оптимальную сопроводительную терапию, либо токсичность II степени, сохраняющуюся на фоне этой сопроводительной терапии в течение месяца и более, либо требующую более 3 перерывов в лечении. В отношении гематологической токсичности, особенно в поздних стадиях болезни, критерии непереносимости менее жесткие. Резистентностью называется отсутствие ПГО после 3 мес., минимального ЦО после 6 мес. и БЦО после 12 мес. терапии (первичная резистентность), либо утрата достигнутого ранее ответа, либо появление дополнительных хромосомных аномалий (клональная эволюция), сохраняющихся при терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут и выше или при дозе менее 600 мг/сут при одновременном обнаружении мутаций L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317 и H396 киназного домена BCR-ABL. По данным исследования IRIS (8 лет наблюдения), первичная резистентность наблюдалась в 3 % случаев, вторичная — в 12 % и непереносимость — в 6 %.

Еще 5 лет назад единственным выходом для подобных больных (не считая возможности повышения дозы до 600–800 мг/сут при развитии резистентности) было возвращение к интерферону- α или химиотерапии. Однако сегодня, с появлением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) II поколения, ситуация значительно изменилась. На сегодняшний день в России зарегистрировано два подобных препарата: дазатиниб и нилотиниб.

Сравнительная активность *in vitro* всех трех разрешенных к применению ИТК при ХМЛ представлена на рис. 11. На нем показано, что иматиниб, будучи препаратом, предназначенным прежде всего для лечения ХМЛ, обладает максимальной активностью против c-Kit и рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) (что позволяет, например, использовать его в малых дозах при лечении гиперэозинофильного синдрома), а два других препарата — более высокой активностью против BCR-ABL. Если спектр действия нилотиниба весьма узок (он наиболее активен против BCR-ABL), что позволяет иметь при тех же дозах, что и у иматиниба, меньше побочных эффектов, то у дазатиниба весьма широкий спектр действия (благодаря преимущественному действию на Src-киназы), что делает его особенно полезным при поздних стадиях болезни, когда в геноме могут появляться иные, отличные от BCR-ABL, поломки. Кроме того, весьма существенно, что оба препарата об-

ладают высокой активностью против большинства мутантных форм BCR-ABL, что делает их пригодными при резистентности к иматинибу. Примером могут служить результаты применения нилотиниба во II фазе клинических испытаний у больных с непереносимостью иматиниба или резистентностью к нему (рис. 12). Как видно на рис. 12, даже у резистентных больных препарат позволял получить 56 % БЦО (в т.ч. 41 % ПЦО); при непереносимости иматиниба результаты терапии были еще выше. Важно подчеркнуть, что эти достижения были получены без увеличения токсичности лечения. В действительности, как показало последующее исследование ENESTnd (в котором нилотиниб сравнивали с иматинибом уже в качестве первой линии терапии), за исключением некоторых лабораторных отклонений и кожных изменений, которые в большинстве случаев не доходили до III–IV степени токсичности, препарат переносился лучше иматиниба.

Перспективы

Несмотря на то что попытки снять с лечения некоторых больных по прошествии нескольких лет успешной терапии иматинибом нельзя назвать безуспешными, отдаленные результаты наблюдений за ними пока недоступны. Имеющиеся на сегодняшний день лабораторные исследования показывают, что ИТК не обладают активностью против лейкозных стволовых клеток. Учитывая, что больные, получавшие до этого интерферон- α , имели меньший риск рецидива после прекращения терапии, французские ученые проводят в настоящее время исследование по комбинированной терапии иматинибом с пегилированным интерфероном. Предварительные результаты, представленные на последних съездах EHA и ASH, дают основания надеяться на улучшение прогноза при этой терапии. Доклинические испытания показывают, что воздействия на стволовые лейкозные клетки можно добиться путем сочетания иматиниба со средствами, действующими на иные молекулярные мишени (например, ингибиторами фарнезилтрансферазы), однако эти исследования пока еще не вышли за рамки лабораторий. Учитывая, что быстрое уменьшение массы опухоли снижает риск прогрессирования болезни, в настоящее время проводятся исследования по повышению начальной дозы иматиниба, а также применению в качестве первой линии терапии ИТК II поколения: дазатиниба и нилотиниба. Применение нилотиниба позволяет достоверно повысить частоту дости-

	ОПТИМАЛЬНЫЙ ОТВЕТ	НЕДОСТАТОЧНЫЙ ОТВЕТ	НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ	НАСТОРОЖЕННОСТЬ
До начала терапии				Высокий риск КХА/Rh+
3 месяца	- ПГО и Не менее, чем малый ЦО (Rh+ < 35%)	- Нет ЦО (Rh+ > 95%)	- Менее, чем ПГО	-
6 месяцев	- Не менее, чем ЧЦО (Rh+ < 35%)	- Менее, чем ЧЦО (Rh+ > 35%)	- Нет ЦО (Rh+ > 95%)	-
12 месяцев	- ПЦО	- ЧЦО (Rh+ > 35%)	- Менее, чем ЧЦО (Rh+ > 35%)	Менее, чем БМО
18 месяцев	- БМО	- Менее, чем БМО	- Менее, чем ПЦО	-
Любой срок	- Стабильность или улучшение БМО	- Потеря БМО - Мутации ²	- Потеря ПГО - Потеря ПЦО - Мутации ² - КХА/Rh+	- Любое повышение трансскрипта - КХА/Rh+

1 Мутации, чувствительные к иматинибу.
 2 Мутации, нечувствительные к иматинибу.
 ELN, Vassilani et al. J. Clin. Oncol. 2009; 27(35): 6041-61.

Рис. 1. Определение ответа. КХА — клональные хромосомные аномалии.

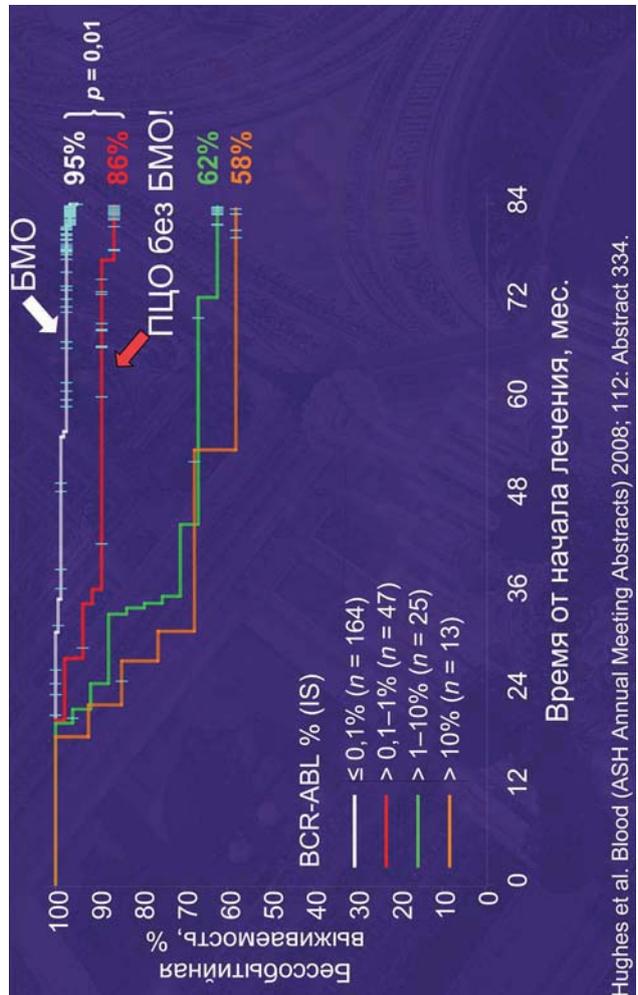
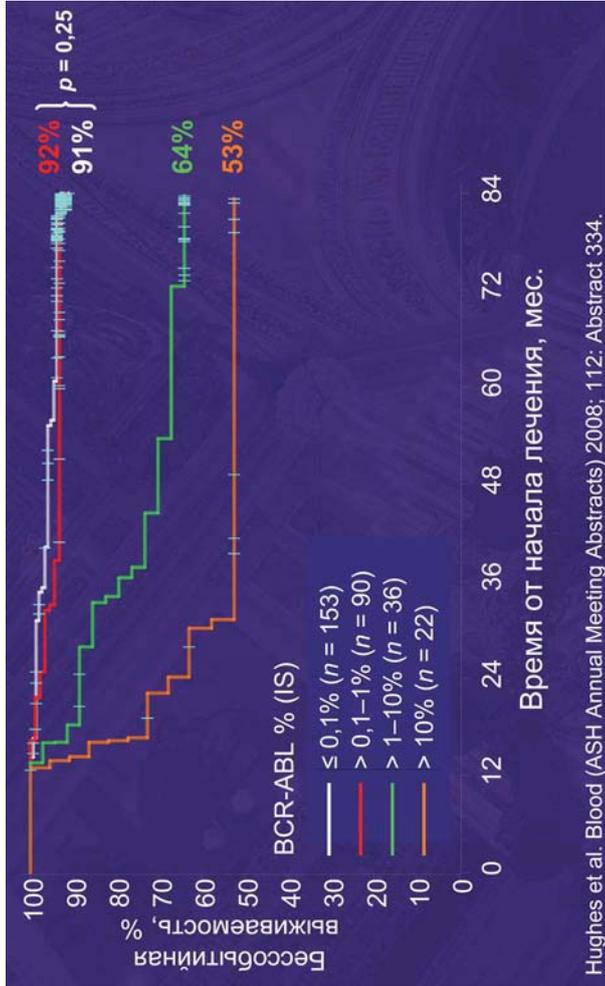
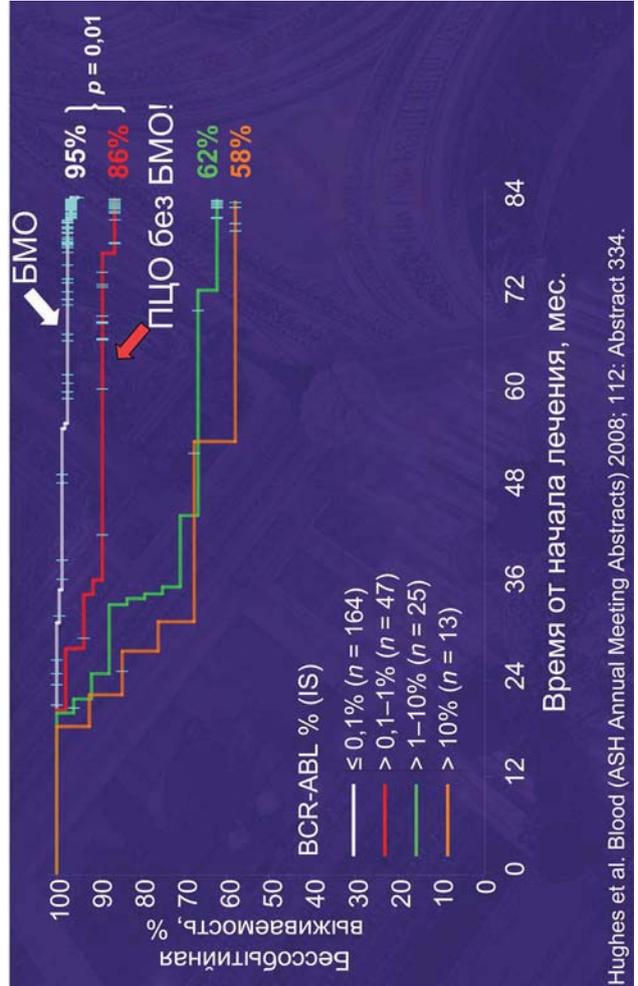


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость: анализ через 18 месяцев



Hughes et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: Abstract 334.

Рис. 2. Бессобытийная выживаемость: анализ через 12 месяцев



Hughes et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: Abstract 334.

Рис. 4. Выживаемость без трансформации в ФА/БК в зависимости от молекулярного ответа после 18 мес. терапии иматинибом

Гематологический - Каждые 15 дней до получения и верификации ПГО, затем каждые 3 мес.

Цитогенетический - В 3 и 6 мес., затем 1 раз в 6 мес. до получения и верификации ПЦО, далее не реже 1 раза в 12 мес. при невозможности обеспечения регулярного молекулярного мониторинга

Молекулярный (количеств. ПЦР) - Каждые 3 мес. до получения и верификации БМО, затем 1 раз в 6 мес.

Молекулярный (мутации) - При резистентности или субоптимальном ответе

ELN, Vassagani et al. J. Clin. Oncol. 2009; 27(35): 6041–51.

Рис. 5. Контроль ответа на иматиниб

- Более чем на 3 порядка чувствительнее стандартного цитогенетического метода
- Контроль можно проводить по крови, а не костному мозгу
- Позволяет рано выявлять рецидивы после аллогенной ТГСК
- Позволяет оценивать контаминацию заготовленных стволовых клеток лейкозными
- Позволяет изучать связь минимальной остаточной болезнью с выживаемостью

Cross et al. Blood 1993; 82(6): 1929–36.
 Corsetti et al. Leukemia 1998; 12(6): 998–9.
 Hochhaus et al. Blood 2000; 95(1): 62–6.
 Hughes et al. N. Engl. J. Med. 2003; 349(15): 1423–32.
 Druker et al. N. Engl. J. Med. 2006; 355(23): 408–17.

Рис. 7. Преимущества молекулярно-генетических методов контроля за лечением ХМЛ

Лейкозные клетки

> 10¹²

10¹⁰

10⁸

10⁶

ПГО

ПЦО

БМО/ПМО

Ниже границы чувствительности – излечение?

Рис. 6. Уровни ответов и соответствующая им масса остаточных лейкозных клеток

Большой молекулярный ответ (БМО) и увеличение уровня молекулярного ответа со временем

BCR-ABL% (IS)

- ≤ 0,1% (БМО)
- ≤ 0,01%

% от исходных образцов

Время от начала лечения, мес.

Hughes et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2008; 112: 334.

Рис. 8. Уровень молекулярного ответа: исследование IRIS, 7 лет наблюдения

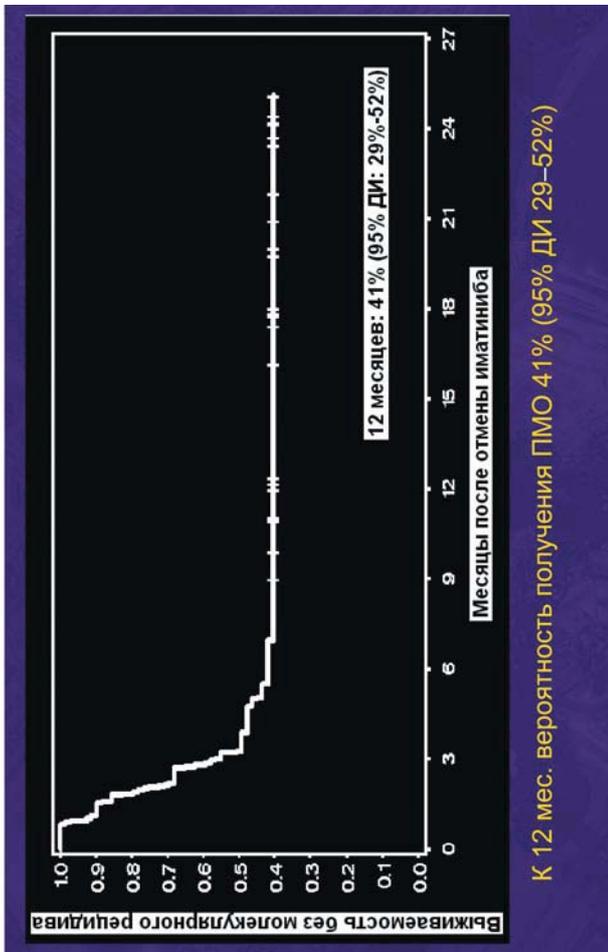


Рис. 9. Исследование STIM: выживаемость без молекулярного рецидива



Рис. 11. Нилотиниб, иматиниб, дазатиниб: активность *in vitro*. Phos. IC₅₀ — концентрация лекарственного вещества, при которой происходит снижение на 50% фосфорилирования BCR-ABL-тирозинкиназы в клетках от исходной

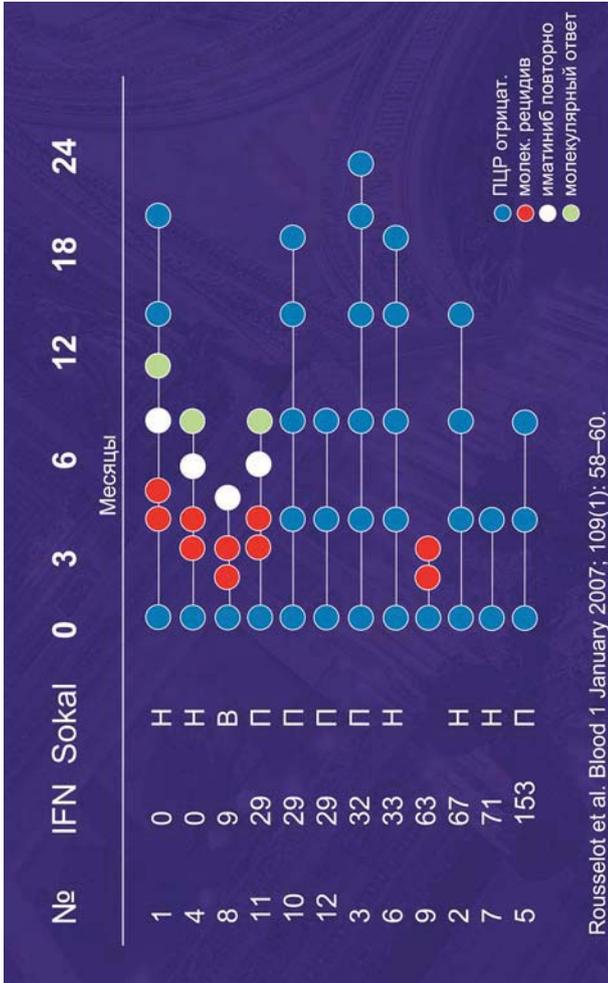


Рис. 10. Судьба больных с полным молекулярным ответом (ПМО) — отсутствие BCR-ABL-транскрипта, определяемое с помощью метода ПЦР. IFN — интерферон, длительность лечения до достижения ПМО; Sokal — прогностический индекс; В — высокий; Н — низкий; П — промежуточный



Рис. 12. Ответ на нилотиниб в качестве второй линии терапии (минимальный срок наблюдения 24 мес.; n = 321). II фаза исследования ХМЛ-ХФ

жения ПЦО на первом году терапии (78 vs 65 % у иматиниба; $p = 0,0005$). 17 июня 2010 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение нилотиниба в качестве препарата первой линии у ранее не леченных больных.

Текущие рекомендации по лечению больных ХМЛ

Хроническая фаза

- Первая линия лечения — иматиниб 400 мг/сут.
- Вторая линия лечения:
 - непереносимость иматиниба: нилотиниб, дазатиниб;
 - резистентность к иматинибу: нилотиниб, дазатиниб; при резистентности к ним и у некоторых категорий больных: аллогенная трансплантация;
 - недостаточный ответ на иматиниб: продолжение лечения в той же дозе либо ее повышение или переход на нилотиниб/дазатиниб.

Фаза акселерации и бластный криз

- Нелеченные больные: иматиниб 600 или 800 мг/сут или другие ИТК (если найдены мутации, вызывающие резистентность к иматинибу); далее — аллогенная трансплантация.
- Леченные иматинибом — нилотиниб, дазатиниб; далее — аллогенная трансплантация.

Показания к аллогенной трансплантации:

- впервые выявленный ХМЛ (при диагностике в ФА или БК);
- потеря ответа на иматиниб (у больных с предшествующим прогрессированием болезни; желательна предварительная терапия ИТК II поколения);
- потеря ответа на ИТК II поколения (всем больным).

При недостаточном ответе или резистентности к иматинибу необходимо:

- убедиться в соблюдении рекомендаций врача (учет перерывов в лечении, проверка соблюдения рекомендаций врача по данным концентрации препарата в крови и пр.);
- убедиться в отсутствии нежелательных пищевых и лекарственных взаимодействий;
- проверить концентрацию препарата в крови для исключения индивидуальных особенностей его транспорта в клетку и из клетки (в подобных случаях может помочь повышение дозы иматиниба);
- провести цитогенетическое исследование (для исключения дополнительных хромосомных аномалий) и поиск мутаций киназного домена BCR-ABL.

Определение концентрации иматиниба в крови

C_{\min} — определяется перед очередным приемом препарата, через 24 ч после последней дозы, в фазе насыщения (через 1 мес. от начала терапии).

Рекомендуется в случае:

- подозрения на несоблюдение рекомендаций врача;
- подозрения на лекарственные взаимодействия;
- необычно тяжелой токсичности;
- недостаточном ответе или потере ответа.

Рекомендуемая минимальная концентрация — 1000 нг/мл.

Пищевые и лекарственные взаимодействия ИТК

- Пища практически не влияет на адсорбцию иматиниба.

При одновременном приеме с пищей:

- всасывание дазатиниба увеличивается на 14 %;
- всасывание нилотиниба повышается примерно на 100 %.

При одновременном приеме с некоторыми препаратами:

- влияние антацидов на адсорбцию ИТК;
- антациды и кислотоснижающие препараты не влияют на адсорбцию иматиниба;
- всасывание дазатиниба и нилотиниба снижается на 30–50 % при совместном применении с антацидами и кислотопонижающими препаратами;
- пантопразол и эзомепразол повышают время экспозиции нилотиниба в Rh+ клетках.

Сильные ингибиторы CYP3A4 (усиливают действие ИТК):

- дилтиазем,
- верапамил,
- азолы,
- макролиды,
- грейпфрутовый сок.

Сильные индукторы CYP3A4 (ослабляют действие ИТК):

- карбамазепин,
- рифампицин,
- дексаметазон,
- фенитоин,
- фенобарбитал,
- зверобой.

Субстраты CYP3A4 (при лечении ИТК возможно возрастание концентрации в крови):

- симвастатин,
- силденафил.

ABCG2 (BRCP1) ингибиторы (могут повышать концентрацию ИТК в клетках):

- пантропазол.

ABCB1 (PGP/MDR) ингибиторы (могут повышать концентрацию ИТК в клетках):

- циклоспорин,
- верапамил,
- хиноны,
- амиодарон.

hOCT1 ингибиторы (могут понижать концентрацию ИТК в клетках):

- празозин.