

А.М. САВРИЛОВА, Н.Е. КАЩЕЕВА, А.Р. АХМАДЕЕВ

УДК 615.03:616.155.392

Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Случай успешного применения нилотиниба у пациентки с Ph-позитивным хроническим миелолейкозом в фазе акселерации с резистентностью к проводимой терапии и непереносимостью Гливек

Саврилова Алсу Мухарямовна

врач-гематолог консультативной поликлиники

420064, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, д. 35/2, кв. 44, тел. 8-905-312-63-09, e-mail: alsu-mindubaeva@yandex.ru

В настоящее время иматиниб является стандартом терапии первой линии для пациентов с ХМЛ во всех фазах. Однако часть больных остаются резистентными к данному препарату. Риск развития резистентности возрастает с увеличением длительности хронической фазы заболевания и тем более с развитием фазы акселерации и бластного криза. Кроме того, у небольшой части пациентов наблюдается непереносимость Гливек. Применение в клинической практике новых высокоселективных ингибиторов bcr/abl-тирозинкиназ показало высокую активность при резистентности к Гливеку и низкий профиль токсичности, что демонстрирует и клинический случай, приведенный авторами.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, Гливек, резистентность, непереносимость, нилотиниб.

A.M. SAVRILOVA, N.E. KASHCHEEVA, A.R. AKHMADEEV

Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan

The case of the successful application of nilotinib in patients with Ph-positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase with resistance to therapy and intolerant Gleevec

Currently, imatinib is the standard first-line therapy for of patients with CML in all phases. However, some patients remain resistant to a given drug. The risk of developing resistance increases with increasing duration of chronic phase disease, and especially with the development phase of accelerated and blastic crisis. In addition, a small proportion of patients have intolerance to Gleevec. Used in clinical practice of highly selective inhibitors of new bcr/abl-tyrosinekinase activity showed a high resistance to Gleevec at a low toxicity profile and that demonstrate and clinical case given by the authors.

Keywords: chronic myelogenous leukemia, Gleevec, resistance, intolerable, dependence, nilotinib.

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 Гливек 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% (данные 6 лет наблюдения). Прогрессия в фазу акселерации/бластного криза (ФА/БК) зафиксирована всего у 6% больных за весь период наблюдения, при этом не отмечено прогрессирования заболевания ни у одного пациента пяти, шести лет терапии. Общая выживаемость (ОВ) составила 91%, бессобытийная выживаемость (БВ) — 83% [1]. Более скромные результаты

были получены при лечении больных в ФА/БК: ПГО — 40/9%, ПЦО — 20/7%, ОВ — 39/13%, БВ — 27/10%, соответственно^[2]. Таким образом, небольшая часть больных в ранней ХФ и значительная часть больных в «продвинутых» стадиях заболевания остаются резистентными к лечению иматинибом в качестве монотерапии. Кроме того, в ранней ХФ наблюдалась потеря ранее достигнутого полного цитогенетического ответа у 8,5% пациентов (30 из 355 пациентов, продолжающих принимать Гливек в рамках исследования IRIS и достигших ПЦО); прогрессирование в ФА/БК составляет 1,5% в течение первого, 2,8% в течение второго 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].

Гливек доказал свою безопасность и хорошую переносимость у подавляющего большинством больных. Частота негематологической токсичности III-IV степени в популяции не превышает 17%. Однако в исследовании IRIS 4,2% больных прекратили терапию Гливек в связи с индивидуальной непереносимостью препарата [1, 6], а также был сделан вывод, что у 30-35% пациентов отсутствует оптимальный ответ на терапию иматинибом.

Таким образом, насущной проблемой на сегодняшний день является выбор тактики терапии у больных ХМЛ с первичной или приобретенной резистентностью к Гливеку, а также у больных с непереносимостью Гливека.

В настоящее время исследовано несколько механизмов резистентности к Гливеку, связанных непосредственно с геном Bcr-Abl: изменение структуры в связи с возникновением точечных мутаций, приводящих к потере сродства к Гливеку; амплификация гена или удвоение Ph-хромосомы, что приводит к гиперэкспрессии онкопротеина, т.е. количественному увеличению мишеней, которые необходимо блокировать. Важно отметить, что 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 Гливека из-за нарушения всасывания, связывания с инактивирующими белками плазмы и т.д. В то время, когда причины первичной резистентности еще точно не известны, установлено, что 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 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 она очень высока в ФА и БК [7-10].

Одним из путей преодоления резистентности к Гливеку стало применение препаратов второй линии.

Результаты клинических испытаний показали высокую эффективность препаратов второй линии (нилотиниб, дазотиниб), у больных, резистентных к Гливеку или с непереносимостью Гливека. В частности у пациентов в ХФ ХМЛ частота ПГО составила 76,2%, ПЦО — 40% [11]. При этом отмечается низкий уровень токсичности препарата. Наиболее частыми побочными явлениями III-IV степени были нейтропения (30%) и тромбоцитопения (27%), полисерозиты, иммунодефицит. Негематологическая токсичность чаще также была представлена изменениями лабораторных показателей: бессимптомное повышение уровней липазы (15%), непрямого билирубина (9%), реже — уровней АСТ и АЛТ (4%) [12].

Ответ на терапию препаратами второй линии оценивался у всех пациентов согласно рекомендациям ELN 2009. Первичная резистентность определялась как отсутствие ПГО через 3 мес., отсутствие хотя бы минимального цитогенетического ответа ($Ph+ >95\%$) через 6 мес., отсутствие БЦО через 12 месяцев лечения Гливеком. Приобретенной резистентностью считается развитие ФА или БК, утрата ранее достигнутого гематологического или цитогенетического ответа, клональная эволюция (появление дополнительных хромосомных aberrаций), а также обнаружение мутаций гена Bcr-Abl, ведущих к замене аминокислот L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317, H396.

В данной статье представлен случай успешной терапии пациентки в ФА-ХМЛ после неудачи терапии как комбинацией интерферона- α и малых доз цитозара, так и Гливеком, осложненный развитием непереносимости иматиниба.

Пациентка Х., 44 года. Диагноз хронического миелолейкоза в ХФ, 2-я группа риска, установлен в ноябре 2004 года и верифицирован при цитогенетическом исследовании (Ph-хромосома выявлена в 100% митозов). Начата терапия гидреа по 2-3 г/сут. Ухудшение состояния отмечено с мая 2005 года: нарастала общая слабость, продолжался рост размеров селезенки, в периферической крови отмечалось увеличение уровня лейкоцитов и тромбоцитов на фоне углубления анемического синдрома ($Hb = 50$ г/л); при проведении контрольной пункции костного мозга — миелобластов 8%. При проведении цитогенетического исследования клеток костного мозга выявлена Ph-хромосома в 100% метафаз. Констатировано прогрессирование заболевания до фазы акселерации, пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение для проведения заместительной терапии и коррекции лечения.

С июня 2005 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 каждого месяца, общая доза цитозара составляла 9,6 г). Полный гематологический контроль был достигнут через 5 месяцев от начала комбинированной терапии. К 8-му месяцу достигнуто снижение количества Ph-позитивных клеток до 53%, однако через 14 мес. диагностирован цитогенетический рецидив — увеличение процента Ph+клеток до 93%. В сентябре 2006 г. начата терапия Гливеком в дозе 400 мг ежедневно. На фоне проводимого лечения через 3 месяца была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. Однако в июле 2007 г. (через 12 мес. с момента приема иматиниба) у пациентки развился тяжелый агранулоцитоз ($Le = 1,0 \times 10^9/л$, $GRA (\%) = 0,6$). В связи с развитием гематологической токсичности III ст. иматиниб был отменен с возобновлением приема после нормализации показателей крови. В течение 14 месяцев терапии иматинибом в стандартной дозе 400 мг/сут. цитогенетического ответа достигнуто не было, но в связи с периодическим развитием тяжелой нейтропии, анемии III ст., требующей проведения постоянной заместительной терапии компонентами крови, применение эскалации дозы Гливека до 600-800 мг/сут. не представлялось возможным.

В связи с наличием у больной первичной цитогенетической резистентности к иматинибу в сочетании с его непереносимостью, с ноября 2008 г. начата терапия nilотинибом в дозе 800 мг/сут. В течение первых 6 месяцев терапии наблюдалось развитие анемии I-II ст., не требующей проведения гемотрансфузий. С августа 2009 г. наблюдалось постепенное улучшение состояния пациентки: нормализация показателей анализов крови, восстановление числа лейкоцитов и уровня гемоглобина. Отмечено быстрое достижение оптимального результата терапии, который сохраняется в настоящее время: полный цитогенетический и большой молекулярный ответы ($Ph+ 0\%$; Bcr-Abl — 0.03%).



В настоящее время иматиниб является стандартом терапии первой линии для пациентов с ХМЛ. Однако, в случае неудачи терапии при развитии резистентности к терапии иматинибом и его непереносимости необходим перевод пациентов на ИТК II-го поколения, что позволит достичь и сохранить гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы при хорошем качестве жизни. С появлением высокоспецифичных ингибитора Bcr-Abl-тирозинкиназы второй линии расширяются границы возможностей медикаментозной терапии больных хроническим миелолейкозом. Показано, что даже при развившейся резистентности и непереносимости Гливек пациенты имеют шанс быстрого восстановления Ph-негативного кроветворения [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Hochhaus A., Drucker B.J., Larson R.A. IRIS 6-Year Follow-Up: Sustained Survival and Declining Annual Rate of Transformation in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP). Treated with Imatinib. *Blood*. 2007; 110 (11): 25.
2. Silver R.T., Talpaz M., Sawyers C.L. et al. Four Years of Follow-Up of 1027 Patients with Late Chronic Phase (L-CP), Accelerated Phase (AP), or Blast Crisis (BC) Chronic Myeloid Leukemia (CML) Treated with Imatinib in Three Large Phase II Trials. *Blood* 2004; 104 (11): 23.
3. 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; 348 (11): 994-1004.
4. 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; 346 (9): 645-52.
5. Hochhaus A., La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leucemia*. 2004; 18 (8): 1321-31.
6. Kantarjian H.M., Larson R.A., Gulihot F. et al. J. Declining rates of adverse events (AEs), rare occurrence of serious AEs (SAEs), and unexpected longterm 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.
7. Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI 571) therapy. *Leucemia* 2002; 16 (11): 2190-6.
8. Brandford S., Hughes T. Detection of Bcr-Abl mutations and resistance to imatinib mesylate. *Methods Mol Med* 2006; 125: 93-106.
9. 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; 21: 926-35.
10. 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; 23 (18): 4100-9.
11. 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; 110 (11): 226a (abs. 735).
12. 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; 110 (11): 315a (abstr. 1040).
13. Афанасьева Н.А., Гусарова Г.А. и др. Пример успешной терапии нилотинибом пациентки с Ph-положительным хроническим миелолейкозом в хронической фазе с резистентностью к интерферону и гливеку. — Онкогематология, 2008; (1-2).