



Эффективность дазатиниба у больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к терапии иматинибом

Д.м.н., проф. А.К. ГОЛЕНКОВ, к.м.н. Е.В. ТРИФОНОВА,
Л.Л. ВЫСОЦКАЯ, к.м.н. Е.В. КАТАЕВА, к.м.н. Т.Д. ЛУЦКАЯ,
к.м.н. Т.А. МИТИНА, к.м.н. Г.А. ДУДИНА, И.В. БУРАВЦОВА

Изучена эффективность терапии дазатинибом больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к терапии иматинибом или с его непереносимостью. Показано, что дазатиниб, применяемый у данной категории пациентов, обладает хорошим противоопухолевым эффектом и невысокой токсичностью.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является клональным миелопролиферативным заболеванием с выявленной генетической аномалией – хромосомной транслокацией t(9;22), которая приводит к образованию филадельфийской хромосомы (Ph) и химерного гена BCR/ABL. Образующийся при этом онкобелок BCR/ABL является активной тирозинкиназой, участвующей в регуляции сигнальных путей, ответственных за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Появление BCR/ABL-тирозинкиназы в лейкозных клетках обеспечивает им преимущество в выживании за счет усиленной пролиферации и сниженного апоптоза, увеличивает геномную нестабильность вследствие подавления репарации ДНК [1].

Основой терапии ХМЛ является контроль над массой опухолевых клеток в крови. Первым препаратом, применявшимся для лечения ХМЛ, был миелосан (милеран,

бусульфан). Терапия миелосаном мало повлияла на продолжительность жизни, до 5-летнего срока доживали 30–40% больных [2], однако качество их жизни улучшалось. Достоверное увеличение продолжительности жизни в среднем на 1 год было достигнуто при применении гидроксимочевны (Гидреа) [3], но значительного увеличения удалось добиться при применении интерферона α в сочетании с малыми дозами цитозин-арабинозида (Цитозар): 10-летняя выживаемость составила 27–53%, в то время как ранее 10-летний срок заболевания достигался лишь у 1–5% пациентов [4]. Эффективность терапии малыми дозами Цитозара в сочетании с интерфероном α не уступает результатам аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток. В настоящее время Гидреа применяется для уменьшения опухолевой массы на период обследования пациента и принятия решения о выборе терапии.

Первым эффективным препаратом патогенетического действия при лечении ХМЛ стал ингибитор тирозинкиназы I поколения – иматиниба мезилат (Гливек), который встраивается в ответственный за связывание аденозинтрифосфата (АТФ) участок ABL-тирозинкиназы и блокирует процесс фосфорилирования, что приводит к индукции апоптоза в клетках и их гибели. Несмотря на хороший ответ больных на терапию иматинибом, было доказано, что стволовые Ph-позитивные клетки в культуре нечувствительны к иматинибу [5]. Резистентность к иматинибу чаще всего возникает в результате мутаций, которые вызывают конформационные перестройки или меняют критически важные тирозиновые остатки в иматиниб-связывающей области онкобелка BCR/ABL [6]. Поиски путей преодоления резистентности к терапии иматинибом привели к созданию двух препаратов – ингибиторов тирозинкиназы II поколения – нилотиниба (Тасigna) и дазатиниба (Спрайсел). Высокая противоопухолевая эффективность этих препаратов доказана результатами клинических исследований.

Европейская комиссия выдала регистрационное свидетельство на препарат Спрайсел 100 мг, применяемый 1 раз в сутки, для терапии взрослых пациентов с впервые выявленным ХМЛ с положитель-



Таблица 1. Общая характеристика больных ХМЛ

№ п/п, ФИО	Возраст, год рождения	Пол	Фаза ХМЛ	Предлеченность Гидреа, интерфероном-α, мес.	Длительность терапии иматинибом до рецидива		Непереносимость иматиниба	
					цитогенетического, мес.	гематологического, мес.	гематологическая	негематологическая
1. Б.А.В.	1980	муж.	ФА	17		43	–	–
2. Б.М.С.	1950	муж.	ХФ	16		42	–	+
3. Т.Р.М.	1956	жен.	ФА	1		23	+	–
4. С.Г.Е.	1960	жен.	ХФ	0		3	–	+
5. М.О.В.	1963	жен.	ХФ	23		50	–	–
6. К.А.В.	1982	муж.	ХФ	3		25	–	+
7. А.В.А.	1947	жен.	ХФ	81		20	–	–
8. М.И.М.	1967	муж.	ХФ	96		66	–	+
9. К.А.А.	1966	муж.	ФА	8		27	–	+
10. В.М.С.	1966	жен.	ХФ	36		69	–	–
11. К.Е.В.	1957	муж.	ХФ	24		81	–	–
12. В.А.В.	1969	муж.	ХФ	50		16	–	–

ХФ – хроническая фаза ХМЛ, ФА – фаза акселерации ХМЛ.

ной филадельфийской хромосомой (Ph+) в хронической фазе. В основном исследовании DASISION дазатиниб продемонстрировал эффективность, превосходящую эффективность иматиниба, с более высокими показателями и более быстрым достижением молекулярного и цитогенетического ответа к 12 мес. терапии у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе. В группе дазатиниба 77% пациентов по сравнению с 66% пациентов в группе иматиниба достигли первичного конечного результата в виде подтвержденного полного цитогенетического ответа к 12 мес. терапии. Медиана времени достижения полного цитогенетического ответа составила 3,1 мес. у 199 пациентов, ответивших на терапию дазатинибом, и 5,6 мес. у 177 пациентов, 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, ответивших на терапию иматинибом. В другом исследовании, в котором принимали участие 45 пациентов с ХМЛ в хронической фазе, на фоне терапии первой линии дазатинибом частота полного цитогенетического ответа к 6 мес. терапии составила 93% [7].

Во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе дазатиниб показан больным с неэффективностью или непереносимостью иматиниба. Профиль больного с непереносимостью иматиниба, которому может быть рекомендовано применение дазатиниба, можно описать следующим образом:

- негематологическая токсичность > 3 степени, не реагирующая на симптоматическое лечение или на коррекцию дозы до 300 мг/сут;
- гематологическая токсичность 4 степени, продолжающаяся более 7 дней;
- продолжительная негематологическая токсичность 2 степени с выраженной симптоматикой;
- длительное снижение дозы до значений < 300 мг/сут или отмена препарата из-за токсичности.

Рекомендованная доза дазатиниба – 100 мг/сут за один прием больным ХМЛ, находящимся в хронической фазе, и 140 мг/сут за один прием больным ХМЛ, находящимся в фазе акселерации и бластного криза [8].

Целью нашего исследования было изучение эффективности терапии дазатинибом больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба.

Изучена эффективность терапии дазатинибом двенадцати пациентов с ХМЛ в возрасте от 29 до 64 лет

(среднее значение (Me) = 47 лет), из них семь мужчин и пять женщин. Общая характеристика больных ХМЛ представлена в табл. 1. Девять пациентов находились в хронической фазе ХМЛ, трое – в фазе акселерации. Предлеченность Гидреа и/или интерфероном-α составила в среднем 29,6 мес. (от 0 до 96 мес.). Пациенты принимали иматиниб до возникновения гематологического рецидива от 3 до 81 мес. (Me = 38,8 мес.), цитогенетического ответа на лечение иматинибом не было достигнуто, либо он был минимальным. У одного пациента (8,3%) при приеме 600 мг иматиниба развилась гематологическая токсичность (анемия 2 ст., нейтропения 3 ст., тромбоцитопения 3 ст.), не потребовавшая проведения антибактериальной или заместительной трансфузионной терапии. Перевод больного на дозу 400 мг/сут не позволил достичь цитогенетического ответа, кроме того, произошла утрата гематологического ответа. У пяти пациентов (42%) прием иматиниба сопровождался негематологической токсичностью, характеризующейся папулезной сыпью с зудом, артралгиями, увеличением уровня трансаминаз в 10 раз выше нормы, в связи с чем приходилось снижать дозу иматиниба или отменять его полностью,



Таблица 2. Эффективность терапии больных ХМЛ дазатинибом

№ п/п, ФИО	Доза дазатиниба, мг/сут	Длительность приема, мес.	Время наступления ответа			Побочные действия	Максимальный срок наблюдения, мес.
			ПГО	ЦГО	БМО		
1. Б.А.В.	140	34	1 мес.	6 мес. ПЦО	24 мес.	–	34
2. Б.М.С.	140	34	1 мес.	6 мес. ПЦО		–	34
3. Т.Р.М.	140	32	1 мес.	6 мес. МЦО		–	32
4. С.Г.Е.	100	22	1 мес.	6 мес. ЧЦО; 18 мес. ПЦО		–	22
5. М.О.В.	140	17	1 мес.	–		–	17
6. К.А.В.	140	17	1 мес.	12 мес. ПЦО	12 мес.	–	17
7. А.В.А.	140	72	3 мес.	–		–	72
8. М.И.М.	100 140	13	– 3 мес.	–		–	13
9. К.А.А.	140	30	3 мес.	6 мес. МЦО; 12 мес. ЧЦО; 24 мес. ПЦО		–	30
10. В.М.С.	100	51	1 мес.	12 мес. ПЦО		–	51
11. К.Е.В.	140	19	1 мес.	6 мес. МЦО		–	19
12. В.А.В.	140	12	3 мес.	–		–	12

ПГО – полный гематологический ответ; ЦГО – цитогенетический ответ; БМО – большой молекулярный ответ; ПЦО – полный цитогенетический ответ; МЦО – минимальный цитогенетический ответ; ЧЦО – частичный цитогенетический ответ.

что также приводило к потере гематологического ответа.

Эффективность лечения дазатинибом двенадцати больных ХМЛ с резистентностью к терапии иматинибом или непереносимостью иматиниба приведена в табл. 2.

Девять пациентов (75%) принимали дазатиниб в дозе 140 мг/сут за два приема, два пациента (17%) – в дозе 100 мг/сут за один прием, и у одного больного доза дазатиниба была эскалирована со 100 мг/сут до 140 мг/сут ввиду отсутствия гематологического ответа к 3-му месяцу терапии. Длительность приема дазатиниба составила в среднем 26 мес. (от 12 до 72 мес.). В результате проводимой терапии дазатинибом полный гематологический ответ (ПГО) получен у всех двенадцати пациентов. К 1-му месяцу лечения восемь пациентов (67%) достигли ПГО, а трем пациентам ПГО удалось получить лишь к 3-му мес. терапии. Медиана времени течения без гематологического рецидива составила 24 мес. (от 9 до 69 мес.), а безрецидивное течение на протяжении 12 мес. выявлено у всех 12 (100%) больных.

Цитогенетический ответ получен у восьми пациентов (67%), у одного пациента не удалось получить ци-

тогенетический ответ при сохранении ПГО, а трем из двенадцати больных (25%) цитогенетическое исследование не проводилось. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) был получен у 6 (50%) больных, медиана времени достижения ПЦО составила 12 мес. (от 6 до 24 мес.). К 6 мес. наблюдения удалось получить минимальный цитогенетический ответ (МЦО) у двух (17%) больных.

Двум пациентам проведено исследование транскрипта гена BCR/ABL методом ПЦР и выявлено, что большой молекулярный ответ (БМО) достигнут у одного больного к 12 мес. терапии дазатинибом, а у второго пациента – к 24 мес. (соотношение BCR-ABL/ABL < 1%) при отрицательном цитогенетическом результате. Достижение БМО в дальнейшем можно рассматривать как перспективу прекращения лечения в связи с полным излечением больного.

Отмечена хорошая переносимость препарата. При приеме 100 мг/сут однократно и 140 мг/сут за 2 приема не выявлено никаких побочных действий препарата, связанных с накоплением жидкости в организме (поверхностные отеки, плевральные выпоты, перикардиты, асцит).

В клинических исследованиях I и II фазы было показано, что выпот в плевральную полость отмечается у 14% больных, получавших дазатиниб [8]. Однако недавние клинические исследования, проводимые в рамках фазы III, показали, что у больных ХМЛ в хронической фазе, получавших дазатиниб один раз в сутки в дозе 100 мг, частота обнаружения плеврального выпота меньше, чем при приеме дазатиниба 2 раза в сутки в той же дозе. У больных с симптомами выпотного плеврита (одышка, сухой кашель) следует провести рентгенологическое исследование грудной клетки. Эффективное лечение выпотного плеврита достигается путем временной отмены дазатиниба, назначения диуретиков или стероидов. Применение кислорода и торакоцентеза используется у больных с тяжелыми формами плеврального выпота. Средняя длительность периода прекращения приема дазатиниба в случае развития плеврального выпота составляет 27 дней (от 4 до 113) [9]. Таким образом, наши исследования показали, что дазатиниб, применяемый у больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба, обладает хорошим противоопухолевым эффектом и невысокой токсичностью. ☺

Литература
→ С. 69–70