



Ингибиторы тирозинкиназы: ведущая роль в лечении хронического миелолейкоза

Ярким примером интенсивного прогресса в лечении онкогематологических заболеваний современными фармацевтическими препаратами являются последние достижения в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Результатам лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL (ИТК), предикторам раннего ответа на терапию, причинам неудачи терапии иматинибом и возможностям применения ИТК второго поколения, а также вопросам улучшения качества жизни больных ХМЛ был посвящен сателлитный симпозиум «Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в РФ», организованный компанией «Бристол-Майерс Сквибб» в рамках Конгресса гематологов России.



Профессор
А.Г. Туркина

Современное состояние оказания медицинской помощи пациентам с хроническим миелолейкозом в России

Доклад заведующей научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, д.м.н., профессора А.Г. ТУРКИНОЙ был посвящен успехам в лечении хронического миелолейкоза в РФ. ИТК первого поколения иматиниб (Гливек®) – первый таргетный препарат для лечения ХМЛ, вошедший в клиническую практику в России. На сегодняшний день терапия ИТК 1-го поколения доступна практически всем больным ХМЛ: иматиниб получают 79% больных ХМЛ. Существуют ИТК второго поколения (дазатиниб и nilотиниб), синтезированные с учетом знаний о молекулярной и пространственной структуре патологического белка BCR-ABL, поэтому более четко встраивающиеся в его АТФ-азный карман и, соответственно, позволяющие быстрее снижать массу лейкозных клеток. Эти препараты пока применяются в России не столь широко, как Гливек® (их получают только 7,6% больных), и обеспечение доступности этих препаратов для больных представляет собой важную задачу отечественного здравоохранения.



Симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Прогнозирование ответа на лечение и стратегия применения ИТК 2-го поколения во второй линии терапии хронического миелолейкоза

Предикторам раннего ответа на терапию ИТК, причинам неудачи терапии иматинибом, применению ИТК 2-го поколения во второй линии терапии хронического миелолейкоза, побочным эффектам, а также исследовательским подходам к лечению ХМЛ был посвящен доклад одного из ведущих специалистов в области хронического миелолейкоза, профессора медицинского факультета Гейдельбергского университета Р. ХЕЛЬМАННА.

Предикторы раннего ответа на лечение позволяют оценить эффективность проводимой терапии на максимально раннем этапе. Установлено, что достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) в 6 месяцев и большого молекулярного ответа (БМО) в 12 месяцев терапии служит прогностическим признаком успеха лечения. В соответствии с этими данными в настоящее время пересматриваются рекомендации Европейской сети по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN).

Опыт применения ИТК 2-го поколения в качестве второй линии терапии ХМЛ составляет уже более 6 лет. В случае раннего назначения ИТК 2-го поколения (дазатиниба или нилотиниба) во второй линии терапии ХМЛ у больных с непереносимостью или резистентностью к иматинибу значительно повышаются показатели отдаленной выживаемости пациентов. Существует достаточное число мутаций BCR-ABL, вызывающих резистентность к терапии иматинибом. Применение ИТК 2-го поколения, дазатиниба и нилотиниба, эффективно практически во всех случаях наличия таких мутаций, кроме T315I.

Отвечая на часто задаваемый вопрос о выборе между дазатинибом и нилотинибом при назначении терапии второй линии, профессор Р. Хельманн отметил, что в случае обнаружения мутаций Y253H, E255K/V и F359C/V не следует назначать нилотиниб и, напротив, при мутациях Q252H, V299L и F317L не следует применять дазатиниб. Учитывая профили безопасности препаратов, в случае панкреатита или тяжелой формы сахарного диабета не следует применять нилотиниб, а у пациентов с хроническими заболеваниями легких или задержкой жидкости в организме следует избегать использования дазатиниба.

Что касается вопроса приверженности пациентов терапии, существует ряд исследований, которые продемонстрировали, что приверженность является одним из ключевых факторов, определяющих исход



Профессор
Р. Хельманн

Используя маркеры раннего ответа, можно прогнозировать риск прогрессирования ХМЛ. В случае отсутствия раннего ответа на первую линию терапии своевременный переход на 2-ю линию терапии ИТК 2-го поколения может существенным образом улучшить результаты лечения.

терапии. Показано, что снижение приверженности к лечению ниже 90–85% в несколько раз уменьшает вероятность достижения пациентами БМО.

Исследования по применению дазатиниба во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе, как отметил профессор Р. Хельманн, свидетельствуют об успехе данной терапии. Результаты 6-летнего наблюдения в рамках самого крупного рандомизированного исследования III фазы по оптимизации дозы дазатиниба во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе¹ показали, что при равной эффективности наиболее безопасным

¹ Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.-W. et al. Six-year (yr) follow-up of patients (pts) with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstract 6506.



является режим приема дазатиниба в дозе 100 мг 1 раз в день. Уровень достижения БМО у больных при лечении дазатинибом достигает 42% после 6 лет терапии¹. Трансформация заболевания в фазу бластного криза является очень редким событием, его частота не превышает 1% в год. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов, принимающих дазатиниб в дозе 100 мг 1 раз в день, через 6 лет наблюдения составляют 71% и 49% соответственно. По мнению докладчика, это очень впечатляющие показатели.

Данные исследований по применению нилотиниба во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе, как и в случае применения дазатиниба, демонстрируют положительные результаты терапии. Однако, по словам профессора Р. Хельманна, необходимо дифференцировать клинические результаты: если причиной перехода на лечение нилотинибом была непереносимость иматиниба пациентом,

то вероятность достижения ответов на терапию значительно выше, чем в тех случаях, когда причиной перехода послужила резистентность. Общая выживаемость пациентов, получавших нилотиниб во 2-й линии терапии ХМЛ в хронической фазе, составляет 87% после 2 лет терапии².

Подводя итоги выступления, профессор Р. Хельманн еще раз отметил, что используя маркеры раннего ответа, можно прогнозировать риск прогрессирования заболевания. В случае отсутствия раннего ответа на первую линию терапии своевременный переход на вторую линию терапии ИТК 2-го поколения может существенно образом улучшить результаты лечения. Выбор терапии зависит от эффективности предшествующего лечения, мутационного статуса и наличия у пациента сопутствующих заболеваний. Применение дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе значительно повышает выживаемость пациентов.



Профессор
Т.И. Поспелова

Современные подходы и перспективы терапии пациентов с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе

Заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Т.И. ПОСПЕЛОВА отметила, что в настоящее время в России зарегистрированы два ИТК 2-го поколения – дазатиниб и нилотиниб. Нилотиниб действует на 4 мишени, профиль селективности дазатиниба шире и включает 15 мишеней.

Результаты исследований DASISION³ и ENESTnd⁴ показывают, что ИТК 2-го поколения дазатиниб и нилотиниб в качестве первой линии терапии ХМЛ превосходят иматиниб по эффективности и безопасности – у пациентов достигаются более глубокие и быстрые ответы, значительно реже наблюдается трансформация заболевания в фазу акселерации и бластного криза. При этом как дазатиниб, так и нилотиниб продемонстрировали благоприятные профили безопасности в первой линии терапии ХМЛ в хронической фазе (ХФ). Таким образом, по результатам проведенных исследований дазатиниб и нилотиниб были одобрены для применения в первой линии терапии больных ХМЛ в ХФ.

Дазатиниб и нилотиниб в качестве первой линии терапии ХМЛ превосходят иматиниб по эффективности и безопасности.

² Kantarjian H.M., Giles F.J., Bhalla K.N. et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results // Blood. 2011. Vol. 117. № 4. P. 1141–1145.

³ Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstract 6504.

⁴ Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 24. P. 2251–2259.



Симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Клональные хромосомные аномалии в Ph+/Ph- клетках при хроническом миелолейкозе

Руководитель группы медицинских регистров информационно-аналитической службы ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ д.м.н. О.Ю. ВИНОГРАДОВА представила данные, подтверждающие влияние хромосомных аномалий (ХА) в Ph-позитивных и негативных клетках на течение ХМЛ, результаты лечения ингибиторами тирозинкиназы и на необходимость проведения дальнейших исследований в этой области. Этот вопрос тем более актуален в свете обсуждения возможности прерывания терапии у больных с достигнутым БМО, а также у пациентов с резистентностью к терапии ИТК. По мнению О.Ю. Виноградовой, степень негативного влияния дополнительных хромосомных аномалий в клетках костного мозга на течение ХМЛ и эффективность проводимой терапии зависит от вида наблюдаемой аномалии и требует дополнительного изучения. Завершая выступление, доктор О.Ю. Виноградова еще раз подчеркнула важность цитогенетического мониторинга при лечении ХМЛ даже у пациентов



Д.м.н.
О.Ю. Виноградова

с полным молекулярным ответом и необходимость дальнейших исследований влияния ХА в Ph+ и Ph- клетках на течение ХМЛ и призвала гематологов присоединиться к новому исследованию «Хромосомная нестабильность в Ph+ и Ph- клонах при ХМЛ».

Показатели качества жизни и профиль симптомов у пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК в качестве второй линии

Доклад председателя Совета Межнародного центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург), д.б.н., профессора кафедры гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова Т.И. ИОНОВОЙ был посвящен исследованию качества жизни больных ХМЛ, получающих лечение ИТК 2-го поколения. Профессор Т.И. Ионова отметила, что при успешной терапии дазатинибом происходит улучшение или стабилизация показателей качества жизни пациентов с ХМЛ, выраженность актуальных симптомов у пациентов уменьшается. Особенно важным, подчеркнула докладчик, является то, что уменьшается количество больных с критическим и значительным ухудшением качества жизни.



Профессор
Т.И. Ионова

затиниб и nilотиниб. В настоящее время уточняются рекомендации ELN по срокам достижения ПЦО и БМО у пациентов. Применение дазатиниба и nilотиниба во второй линии терапии ХМЛ у больных с непереносимостью иматиниба или резистентностью к терапии повышает выживаемость таких пациентов, а также значительно улучшает качество их жизни. Применение ИТК 2-го поколения дазатиниба и nilотиниба в качестве первой линии терапии ХМЛ более эффективно и безопасно для больных по сравнению с применением иматиниба. 🌟

Заключение

Благодаря появлению ингибиторов тирозинкиназы в лечении ХМЛ за последние годы достигнут существенный прогресс. Иматиниб является стандартом первой линии терапии ХМЛ, однако отсроченный ответ на лечение ассоциируется с увеличением риска прогрессирования заболевания. Раннее прогнозирование ответа на лечение дает возможность своевременного перехода на ИТК 2-го поколения да-