



¹ ГБОУ ВПО
«Астраханская
государственная
медицинская
академия» Минздрава
России

² ГБУЗ «Волгоградский
областной
онкологический
диспансер №1»

³ НИИ гематологии,
трансфузиологии
и интенсивной
терапии ГБОУ
ВПО «Самарский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

Эффективность дазатиниба в качестве второй линии терапии хронического миелолейкоза

Е.Г. Овсянникова¹, И.Л. Давыдкин³, Е.А. Попов¹, К.Д. Капланов²,
Т.Ю. Клиторченко², Л.В. Заклякова¹, Б.Н. Левитан¹

Адрес для переписки: Игорь Леонидович Давыдкин, dagi2006@rambler.ru

В исследовании показано, что бессобытийная семилетняя выживаемость у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе, получавших лечение иматинибом, составила 45%. Большая часть событий констатирована в период от 0 до 36 месяцев, в период интенсификации дозы иматиниба. 40% больных ХМЛ остаются резистентными к лечению иматинибом, несмотря на увеличение дозы. Данной группе больных показано назначение ингибиторов тирозинкиназ второго поколения (ИТК-II). Анализ эффективности дазатиниба в качестве второй линии терапии при первичной и вторичной резистентности к иматинибу показал высокий уровень эффективности с наилучшими результатами у больных с ранней сменой ИТК.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, ингибиторы тирозинкиназ второго поколения, дазатиниб

За последнее десятилетие в связи с широким внедрением таргетной терапии выживаемость больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) значительно увеличилась [1]. В то же время от 31 до 43% больных ХМЛ в хронической фазе, получающих иматиниб, к 12 месяцам лечения не достигают полного цитогенетического ответа (ПЦО) [2, 3]. Резистентность к иматинибу

обусловлена многими причинами, ведущими из которых являются мутации гена BCR-Abl, хромосомные аберрации [4, 5]. Исход ХМЛ при резистентности к иматинибу во многом зависит от раннего перевода больных на ингибиторы тирозинкиназ второго поколения (ИТК-II) [6, 7]. В связи с этим актуальным представляется изучение эффективности терапии ИТК-II в широкой клинической практике.

Материалы и методы исследования

Был проведен анализ результатов проспективного наблюдения за лечением 141 больного ХМЛ (хроническая фаза) в Астраханской и Волгоградской областях. Мониторинг и оценка эффективности терапии иматинибом проводились согласно рекомендациям экспертов Европейской сети по борьбе с лейкозом (European Leukemia Net, ELN) 2006 и 2009 гг. Окончательные расчеты проведены с учетом рекомендаций ELN-2009 [7]. Период наблюдения за больными ХМЛ составил 10 лет. Расчет кумулятивной общей беспродвинутой и бессобытийной выживаемости проведен по методу Каплана – Майера.

На момент диагностики ХМЛ в хронической фазе заболевания (согласно рекомендациям ELN) назначался иматиниб в дозе 400 мг. При развитии первичной или вторичной резистентности к лечению доза иматиниба была увеличена до 600 мг, а затем до 800 мг. При отсутствии эффекта от максимально допустимой дозы иматиниба (800 мг) назначались ИТК-II (нилотиниб, дазатиниб). На момент окончания исследования дозу 400 мг и 600 мг иматиниба получало почти равное



количество больных – 57 (40,4%) и 56 (39,7%) соответственно ($p_1 > 0,05$). Достоверно большее количество больных ХМЛ получали иматиниб в дозе 400 мг – 57 (40,4%) – и 600 мг – 56 (39,7%) – по сравнению с дозой 800 мг – 19 (13,5%) пациентов ($p_2 < 0,001$ и $p_4 < 0,001$ соответственно). Девять (6,4%) больных ХМЛ были переведены на ИТК-II (табл. 1).

Результаты исследования

Общая восьмилетняя выживаемость больных ХМЛ в хронической фазе составила 84% (умерло 11,3% больных, 16 из 141). Медиана не достигается. Обращает на себя внимание выход кривой выживаемости на плато после трехлетнего периода (рис. 1).

Восьмилетняя выживаемость без прогрессии у больных ХМЛ в хронической фазе равна 83%. Медиана не достигается, прогрессия зафиксирована у 12,1% (17 из 141) больных. Прогрессией считался факт трансформации хронической фазы в фазу акселерации или в бластный криз, смерть больного. Все случаи прогрессирования ХМЛ сосредоточены в период 1–4 года от момента начала терапии иматинибом (рис. 2).

Бессобытийная семилетняя выживаемость у больных ХМЛ составила 45% (события констатированы у 30,5% больных, у 43 из 141). Медиана равна 66 месяцам, 95% доверительный интервал (ДИ) [38; 94]. Событием в настоящем исследовании считались потеря полного гематологического ответа, потеря полного цитогенетического ответа, потеря большого молекулярного ответа (БМО), смерть больного (рис. 3).

Как видно из рис. 3, большая часть событий зарегистрирована в период от 0 до 36 месяцев. Именно в этот период проходила интенсификация дозы иматиниба (через 36 месяцев только 40% больных ХМЛ получали иматиниб в дозе 400 мг). Это улучшило результаты лечения за счет увеличения глубины ответов – количество пациентов с наличием БМО возросло до 61%. Однако, несмотря на увели-

Таблица 1. Режимы терапии больных в хронической фазе хронического миелолейкоза (ХМЛ)

Препарат	Доза, мг	Количество больных		Достоверность различий
		абс.	%	
Иматиниб	400	57	40,4	$\chi^2 = 0$; $p_1 = 1$ $\chi^2 = 24,6$; $p_2 < 0,001$ $\chi^2 = 43,7$; $p_3 < 0,001$
	600	56	39,7	$\chi^2 = 23,5$; $p_4 < 0,001$ $\chi^2 = 42,3$; $p_5 < 0,001$
	800	19	13,5	$\chi^2 = 3,21$; $p_6 = 0,73$
Переведены на ИТК-II		9	6,4	

p_1 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозах 400 мг и 600 мг;
 p_2 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозах 400 мг и 800 мг;
 p_3 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозе 400 мг и ИТК-II;
 p_4 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозе 600 мг и 800 мг;
 p_5 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозе 600 мг и ИТК-II;
 p_6 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозе 800 мг и ИТК-II.

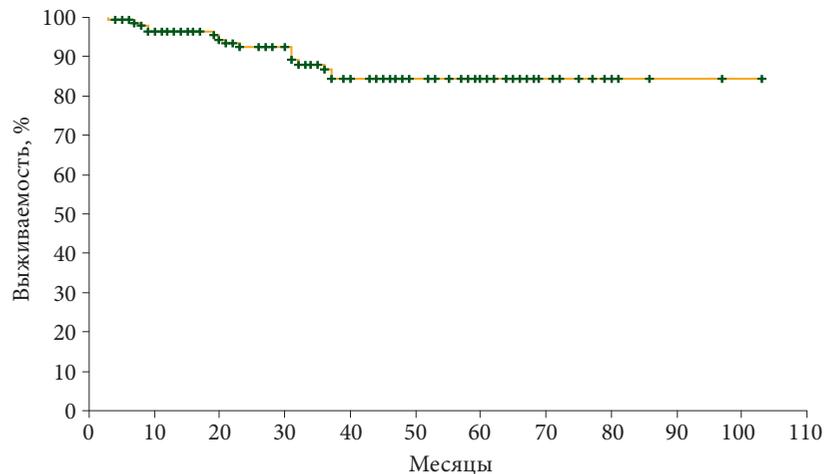


Рис. 1. Общая восьмилетняя выживаемость больных ХМЛ

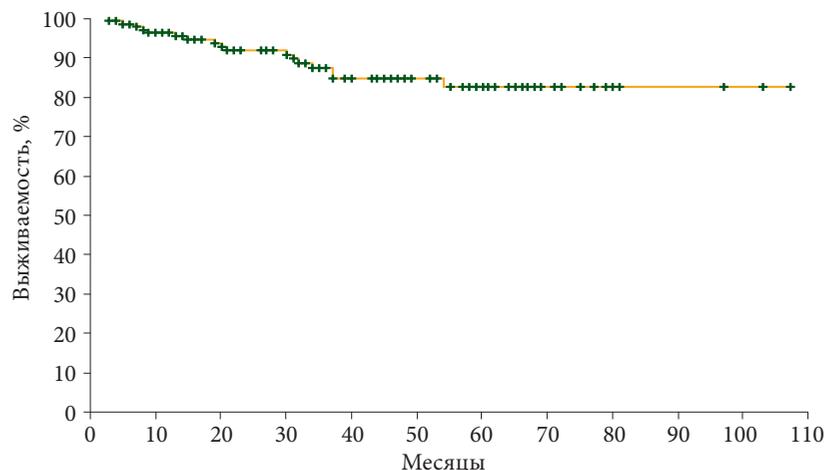


Рис. 2. Восьмилетняя выживаемость, свободная от прогрессии ХМЛ



Таблица 2. Клинический анализ больных ХМЛ, получавших дазатиниб

Код больного	Срок предлеченности, мес.	Предлеченность (препарат)	Группа риска Socal	Иматиниб		ЦО	БМО	Резистентность/непереносимость	Мутации гена BCR-Abl	Терапия ИТК-II, мес.	Результат
				Доза, мг	Срок, мес.						
ж., 32 года	2	Гидреа	3	400 600	18 22	минЦО ЧЦО	нет	Первичная	нет	Дазатиниб 100 мг, 3 мес.	ПЦО БМО
ж., 44 года	54	Интерферон, Миелосан	2	400 600	20 55	нет малЦО 40%	нет	Первичная	нет	Дазатиниб 100 мг, 3 мес.	ЧЦО Ph-4% БМО
ж., 47 лет	18	Гидреа	1	400 600 800	24 43 2	нет	нет	Первичная	нет	Дазатиниб 100 мг, 11 мес.	нет ЦО, BCR- Abl-56%
ж., 47 лет	2	Гидреа	1	400 600	9 3	малЦО	нет	Первичная	G250E	Нилотиниб – 3 мес. Дазатиниб 100 мг – 11 мес.	Потеря ЦО ЧЦО, нет ЦО
м., 47 лет	5	Гидреа	1	400 600 800	26 24 11	ПЦО ЧЦО	БМО потеря БМО	Вторичная	F486S	Дазатиниб 100 мг, 6 мес.	ПЦО БМО
ж., 36 лет	3	Гидреа	3	400 600	27 7	нет ЧЦО	нет	Первичная	нет	Нилотиниб – 4 мес. Дазатиниб 100 мг – 19 мес.	Непере- носимость ПЦО нет МО

ЦО – цитогенетический ответ, МО – молекулярный ответ, ПЦО – полный цитогенетический ответ, БМО – большой молекулярный ответ, ЧЦО – частичный цитогенетический ответ, малЦО – малый цитогенетический ответ, минЦО – минимальный цитогенетический ответ.

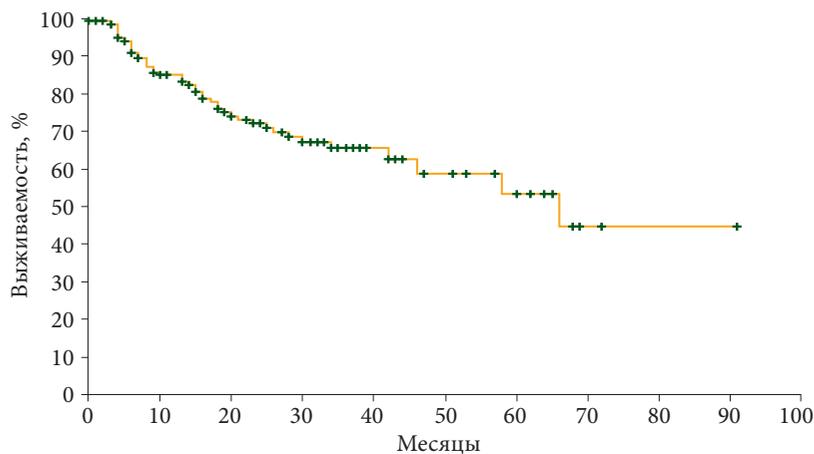
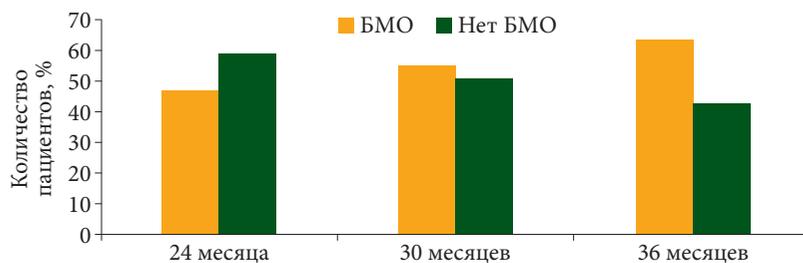


Рис. 3. Бессобытийная семилетняя выживаемость больных ХМЛ



БМО – большой молекулярный ответ.

Рис. 4. Молекулярный ответ у больных ХМЛ

чение дозы иматиниба, около 40% больных (39,44%) остаются резистентными к лечению (рис. 4).

Больным ХМЛ, не ответившим на лечение иматинибом, целесообразно как можно раньше (оценивая ответ на терапию по критериям ELN-2009) назначать ИТК-II. В нашем исследовании из 40% больных ХМЛ, нуждающихся в смене терапии, ИТК-II были назначены только 6,4%. В большинстве случаев ИТК-II назначались в качестве «терапии спасения» у больных с прогрессией заболевания, после повышения доз иматиниба до 600 мг и 800 мг. Результаты лечения дазатинибом представлены в табл. 2.

Как следует из анализа данных, представленных в табл. 2, среди больных ХМЛ, переведенных на терапию дазатинибом, преобладали женщины, диагноз ХМЛ которым установлен в возрасте от 32 до 47 лет. Больше количество больных начали лечение иматинибом в первые полгода от диагностики ХМЛ, срок предлеченности у одной больной составил 54 месяца. Срок лечения иматинибом в



вышенной дозировке составлял от 37 до 68 месяцев и только у одной больной не превышал 12 месяцев. Преобладали больные с первичной резистентностью к иматинибу. У 2 из 6 больных были обнаружены мутации гена BCR-Abl (подробный клинический анализ больных ХМЛ с обнаруженными мутациями опубликован нами ранее) [8]. Все больные получали дазатиниб в дозе 100 мг. У 2 больных положительный эффект от дазатиниба достигнут через 3 месяца терапии (ПЦО и БМО, ЧЦО и БМО соответственно), у одного больного – через 6 месяцев (ПЦО и БМО). У одной

больной ПЦО констатирован через 19 месяцев лечения дазатинибом. У одной пациентки отмечена потеря достигнутого ответа на фоне терапии дазатинибом (ЧЦО). Особо стоит отметить больную с длительной неэффективной терапией иматинибом в течение 69 месяцев и, как возможное следствие этого, отсутствие ответа на терапию дазатинибом (цитогенетическая и молекулярная резистентность).

Выводы

Бессобытийная семилетняя выживаемость у больных ХМЛ в хронической фазе, получавших лечение

иматинибом, составила 45%. Большая часть событий констатирована в период от 0 до 36 месяцев, в период интенсификации дозы иматиниба.

40% больных ХМЛ остаются резистентными к лечению иматинибом, несмотря на увеличение дозы. Данной группе больных показано назначение ИТК-II.

Анализ эффективности дазатиниба в качестве второй линии терапии при первичной и вторичной резистентности к иматинибу показал высокий уровень эффективности с наилучшими результатами у больных с ранней сменой ИТК. ☺

Литература

1. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib // *Blood*. 2009. Vol. 114. P. 1126 (abstr.).
2. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2408–2417.
3. De Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 20. P. 3358–3363.
4. Apperley J.F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. № 11. P. 1018–1029.
5. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F.E. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet // *Blood*. 2011. Vol. 118. № 5. P. 1208–1215.
6. 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.* 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. 6504.
7. Vaccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 35. P. 6041–6051.
8. Овсянникова Е.Г., Капланов К.Д., Клиточенко Т.Ю. и др. Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом // *Онкогематология*. 2012. № 4. С. 16–23.

Efficacy of dasatinib as second-line therapy of chronic myeloid leukemia

E.G. Ovsyannikova¹, I.L. Davydkin³, Ye.A. Popov¹, K.D. Kaplanov², T.Yu. Klitochenko², L.V. Zaklyakova¹, B.N. Levitan¹

¹ State budgetary educational institution for higher professional education 'Astrakhan State Medical Academy' of the Ministry of Health of Russia

² State-financed health institution 'Volgograd Regional Oncologic Dispensary No.1'

³ Research Institute of Hematology, Transfusion Medicine and Intensive Therapy of the State budgetary educational institution for higher professional education 'Samara State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Igor Leonidovich Davydkin, dagi2006@rambler.ru

In the study of imatinib therapy in patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia (CML), 7-year event-free survival was 45%. The majority of events were reported in the period 0-36 months, during imatinib dose intensification phase. 40% of the CML patients were resistant to imatinib despite the dose increase. In this group of patients, second generation tyrosine kinase inhibitors should be recommended. Efficacy analysis of dasatinib as second-line therapy in patients with primary and secondary imatinib resistance demonstrated high efficacy and best results in the cases with early switching of tyrosine kinase inhibitors.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, second generation tyrosine kinase inhibitors, dasatinib