

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

В.Н. Ядрихинская, И.И. Мулина, Т.Н. Александрова,
А.Н. Санникова, С.Н. Парфенова, А.М. Попова, И.Е. Соловьева

МНОГОЛЕТНЯЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ИНГИБИТОРАМИ ТИРО- ЗИНКИНАЗ: ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТОВ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

УДК 616.419

Исследование проводилось с целью оценки частоты встречаемости токсичности ингибиторов тирозинкиназ и резистентности к первой линии терапии хронического миелолейкоза. Результаты показали, что необходимость перехода на препараты второй линии в большинстве случаев обусловлена развитием значимой негематологической токсичности. Для достижения оптимального ответа на лечение необходимо проводить регулярный клинико-лабораторный мониторинг для раннего выявления непереносимости препаратов и резистентности к первой линии терапии.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, токсичность, резистентность.

The study was conducted to assess the incidence of tyrosine kinase inhibitors toxicity and resistance to first-line therapy of chronic myeloid leukemia. The results demonstrated that indications to prescription of the second generation tyrosine kinase inhibitors are mostly due to significant non-hematologic toxicity. Optimal response to therapy requires regular clinical and laboratory monitoring for early detection of drug intolerance and resistance to first-line therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, toxicity, resistance.

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – первое онкогематологическое заболевание, при котором были описаны специфические изменения хромосом и обусловленная этим активация протоонкогенов. В течение многих лет ХМЛ считался неизлечимым и фатальным заболеванием со средней продолжительностью жизни около 4 лет после установления диагноза [6]. Только трансплантация костного мозга позволяла достичь длительной ремиссии у 18-20% больных в хронической фазе ХМЛ.

Современное понимание механизмов, лежащих в основе этого заболевания, и прогресс медицинских технологий позволяют патогенетически подойти к его диагностике и лечению. Появление ингибиторов тирозинкиназы – специфического белка, играющего ключевую роль в развитии ХМЛ, коренным образом изменило тактику его лечения, сделав ее патогенетически направленной. Это позволило

получить клинико-гематологическую, цитогенетическую, молекулярную ремиссию, в несколько раз увеличить выживаемость, качество жизни пациентов, снизить ежегодную летальность уже при применении первого ингибитора тирозинкиназ (ИТК) – иматиниба мезилата (ИМ) [4].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения ХМЛ зарегистрированы три ИТК: иматиниб, нилотиниб и дазатиниб. ИМ – первый препарат, имеющий патогенетическую направленность. Ингибируя фосфорилирование, он снижает активацию многочисленных эффекторных молекул, передающих внутриклеточные стимулы и, таким образом, предотвращает последующие события, индуцирующие лейкоэмическую трансформацию. По результатам международного рандомизированного исследования IRIS, иматиниб показал значительное преимущество перед комбинацией интерферона с низкими дозами цитарабина. У пациентов с хронической фазой ХМЛ наблюдались хорошая переносимость и высокий уровень полного цитогенетического ответа (ПЦО) (87% случаев) и большого молекулярного ответа (БМО) (39%) [8].

Однако после активного внедрения иматиниба в клиническую практику наряду с высокой эффективностью препарата стало известно о его побочных явлениях, ухудшающих качество жизни пациентов. Важной проблемой многолетней терапии ИТК при ХМЛ также является соблюдение принци-

па непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон, что не всегда возможно у больных с явлениями непереносимости терапии. Вынужденные перерывы приема препарата приводят к снижению эффективности лечения и могут способствовать прогрессированию заболевания [2]. По данным литературы, доля больных, которые не достигают полного цитогенетического ответа (ПЦО), в течение года составляет 34–35%. В целом необходимость перехода с иматиниба на препараты второй линии по жизненным показаниям имеется у 40-45% пациентов с ХМЛ [1].

Цель данного исследования – оценить частоту встречаемости токсичности ИТК и резистентности к первой линии при терапии ХМЛ.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 33 пациента с диагнозом ХМЛ (58,3% женщин и 41,7% мужчин, средний возраст – 49,6±15,78), получающих терапию ИТК и проходящих регулярный цитогенетический/молекулярный мониторинг. В 100% случаев диагноз был подтвержден цитогенетическим и/или молекулярным исследованием. Длительность заболевания составляет в среднем 7,32±3,64 (от 1 до 18 лет).

Проводился ретроспективный анализ медицинских карт пациентов на предмет токсичности ИТК и резистентности к первой линии терапии. Учитывались жалобы пациентов, данные объективного осмотра, показатели общего, биохимического анализов

СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент, yadrvera@mail.ru, **АЛЕКСАНДРОВА Туйара Никоновна** – врач-интерн, alexandrova_tuyara@mail.ru; РБ №1-Национальный центр медицины: **МУЛИНА Инна Ивановна** – гл. внештат. гематолог МЗ РС(Я), зав. отделением, **САННИКОВА Анна Николаевна** – врач-гематолог, **ПАРФЕНОВА Светлана Николаевна** – врач-гематолог, **ПОПОВА Алина Михайловна** – врач-гематолог, **СОЛОВЬЕВА Ирина Еремеевна** – врач-гематолог.

крови, миелограммы, заключения инструментальных исследований и консультаций специалистов. Токсичность режимов оценивалась по шкале NCI CTCAE, предложенной Национальным институтом злокачественных новообразований [9]. Непереносимость иматиниба определялась у больных с хронической фазой ХМЛ как: негематологическая токсичность ≥ 3 -й степени, или гематологическая токсичность 4-й степени продолжительностью более 7 дней, или же любая негематологическая токсичность 2-й степени продолжительностью более 39 дней [7].

Динамику ответа на терапию оценивали на основании данных клинического анализа крови, морфологического и цитогенетического анализа костного мозга и уровня экспрессии гена BCR-ABL по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лабораторные исследования проводили согласно срокам, прописанным в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХМЛ [5].

Результаты и обсуждение. На момент исследования иматиниб принимают 16 пациентов (44,4%), нилотиниб – 8 (22,2), дазатиниб – 9 (25%). Всем пациентам в качестве первой линии терапии ИТК назначался иматиниб. Лечение иматинибом в основном проводилось в амбулаторных условиях. Лечение пациентов начинали со стартовой дозы 400-800 мг/сут в зависимости от фазы в дебюте заболевания. При отсутствии ответа на терапию или потере полной гематологической и/или цитогенетической ремиссии в процессе дозу повышали до 600-800 мг/сут. При появлении признаков прогрессии заболевания или серьезных побочных эффектов больные переводились на препараты второй линии (нилотиниб, дазатиниб). Предшествующая терапия гидроксимочевинной была зарегистрирована у 7 чел. (21,2%), бусульфаном у 1 (3,0%). В дебюте заболевания до начала лечения иматинибом двум пациентам была проведена химиотерапия согласно протоколам лечения бластного криза по миелоидному типу. Медиана времени от диагностики заболевания до начала терапии у пациентов, выявленных до эры тирозинкиназ, составила 7 лет (от 4 до 10 лет). С 2005г. по федеральной программе «7 высокотратных нозологий» (7 ВЗН) все пациенты после диагностики вводятся в регистр Российской Федерации и получают лечение иматинибом.

По результатам исследования выявленная негематологическая токсичность, требовавшая отмены иматини-

ба и перевода на препараты второй линии, установлена у 9 пациентов (27,3%). Клиническим проявлением токсичности в 4 (12%) случаях являлся диспепсический синдром с длительной рвотой и диареей, в 2 (6) – токсический дерматит, в 1 (3) – выраженный отечный синдром, не купирующийся сопроводительной терапией, и в 1 (3%) случае – кардиотоксичность. В остальных случаях отмечались легкие и умеренные нежелательные явления, которые представлены в таблице.

На фоне начала терапии иматинибом эпизоды гематологической токсичности различной степени тяжести выявлены у 13 пациентов (39,4%). Гематологическая токсичность 1-й степени зарегистрирована у 5 пациентов (15,2%), при этом чаще наблюдались изолированная анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л и лейкопения ниже $3,0 \times 10^9$ /л. Гематологическая токсичность 2-й степени отмечалась у 5 (15,2%) пациентов, в том числе по 2 росткам кроветворения у 3 (9), по 1 ростку у 2 (6%). Гематологическая токсичность 3-й степени у 3 пациентов (9×10^9 /л), у 1 (3%) – лейкопенией (уровень лейкоцитов $2 - 1 \times 10^9$ /л).

При лечении иматинибом у 6 пациентов (18,2%) развилась вторичная резистентность к препарату, в том числе в виде прогрессии до продвинутых фаз у 5 (15,2%) и потери ранее достигнутого БМО у 1 (3%). Потеря ответа в большинстве случаев имела место при нерегулярном приеме препарата. Средняя продолжительность терапии иматинибом до развития вторичной резистентности составила $48,5 \pm 19,57$ мес. (от 24 до 72 мес.). Прогрессия заболевания требовала проведения курса циторедуктивной терапии гидроксимочевинной (3%) и курса химиотерапии цитарабином в минимальных дозах (3%). После потери ранее достигнутого ответа 4 пациента (12,1%) переведены на препараты второй линии, 2 (6,1%) продолжили терапию иматинибом в высоких дозах.

К 18 мес. лечения БМО не достигли

7 пациентов (21,2%), из них у 2 (6) в последующем зарегистрирована потеря гематологического, цитогенетического, молекулярного ответов, в связи с чем им были назначены препараты второй линии; 3 пациента (9) переведены на терапию второй линии вследствие непереносимости препарата; а 2 пациента (6%) продолжают терапию иматинибом с регулярным цитогенетическим/молекулярным контролем и положительной динамикой.

Таким образом, наиболее часто непосредственной причиной отмены иматиниба и перевода на препараты второй линии служила непереносимость препарата вследствие развития выраженной негематологической токсичности.

В качестве препарата второй линии за рассматриваемый период, 11 пациентов (33,3%) получали нилотиниб, 5 (15%) – дазатиниб. При приеме данных препаратов также наблюдались нежелательные явления в виде общей слабости, периорбитальных отеков, артралгий. Терапия нилотинибом сопровождалась дерматитом – у 3 (27%), диспепсическими расстройствами – у 4 (36%), причем у 1 (9) с диареей и еще у 1 (9) с сильными болями в животе, кардиотоксичностью – у 1 (9%). Вторичная резистентность к нилотинибу зарегистрирована у 3 (6%) пациентов, в том числе с прогрессией заболевания у 1 (3) и потерей БМО у 2 (6%). Таким образом, 4 пациента (36%) были переведены на терапию третьей линии – дазатинибом, вследствие выраженной негематологической токсичности (27,3%) и развития вторичной резистентности (8,7%).

Все нежелательные явления, отмеченные нами, отражены в инструкциях по применению ИТК, новых побочных эффектов, не отмеченных в инструкции, не было. Нежелательные явления, связанные с приемом иматиниба, являлись в основном легкими или умеренными (1-я и 2-я степени) и включали задержку жидкости в организме, тошноту, рвоту, чувство устало-

Наиболее часто встречающиеся проявления негематологической токсичности иматиниба

Нежелательное явление	Частота, % (абс.)
Слабость	63,0 (21)
Периферические отеки	51,5 (17)
Головные боли	39,4 (13)
Артралгия	33,3 (11)
Диспепсические расстройства с рвотой и диареей	24,0 (8)
15,0 (5)	
Дерматит	12,1 (4)
Дисфагия	9,0 (3)

сти, головные боли, боли в суставах, сыпь. Особенное значение данные нежелательные явления приобретают в связи с необходимостью постоянного приема препаратов ИТК. Даже небольшая выраженность постоянно существующих побочных эффектов может приводить к снижению приверженности к лечению – пропускам приема, либо снижению дозы препарата пациентами, что ведет к снижению эффективности терапии. Согласно данным литературы, непереносимость иматиниба выявляется в 32% случаев, что является показанием к переводу на препараты второй линии, так как профиль негематологической токсичности у препаратов разный и перекрестная непереносимость минимальная [3].

Как показал анализ, при переводе на терапию второй линии поколения выраженность симптомов уменьшается. Непереносимость иматиниба и нилотиниба отмечена только у двоих больных (6%), которые впоследствии переведены на дазатиниб с удовлетворительной переносимостью.

Гематологическая токсичность 3-й степени требовала временной отмены препарата, сроком не более чем на 14 дней, с последующим возобновлением терапии в прежней дозе. Проявления гематологической токсичности уменьшались на фоне пролонгации терапии. В одном случае длительная тромбоцитопения с геморрагическим синдромом требовала отмены иматиниба с переходом на дазатиниб.

Другой проблемой многолетней терапии ИТК являются первичная и вторичная резистентность к иматинибу. Изучение причин резистентности к иматинибу показало, что у ряда больных с течением времени появляется значительное (до 10 раз) увеличение экспрессии гена BCR-ABL, а в части клеток обнаруживается амплификация гена. Поэтому пациентам, резистентным к иматинибу, требуется определение мутационного статуса BCR-ABL, что, к сожалению, не всегда возможно

в рутинной клинической практике. Кроме того, резистентность может возникнуть в результате нерегулярного приема препарата. Анализ собственных данных показал, что нерегулярный прием препарата отметили более половины пациентов с потерей ранее достигнутого ответа. Наиболее часто в качестве причин пропусков приема препарата пациенты указывали нежелательные явления.

Заключение. Исследование показало, что необходимость перехода с иматиниба на терапию препаратами второй линии имеется у 51,5% пациентов. В большинстве случаев эта необходимость обусловлена развитием значимой негематологической токсичности. Однако побочные эффекты, наблюдаемые при приеме иматиниба, уменьшались при назначении ингибиторов тирозинкиназ. Случаев перекрестной непереносимости всех препаратов не зарегистрировано. 21,2% пациентов при терапии иматинибом не достигают БМО в рекомендуемые сроки. Тщательный мониторинг за эффективностью и безопасностью терапии способствует раннему выявлению непереносимости препарата и своевременному назначению препаратов ИТК второй линии, что позволяет добиться оптимального ответа на лечение, повысив качество жизни пациентов. Перевод больных на терапию второй линии осложняется дороговизной препаратов и требует включения нилотиниба, дазатиниба в федеральную программу «7 ВЗН» для доступности и своевременного перевода пациентов на нилотиниб и дазатиниб.

Литература

1. Абдулкадыров К.М. Дазатиниб: 10 лет применения в мировой клинической практике / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2016. – №1. – Т.11. – С.24-33.
2. Abdulkadyrov K.M. Dasatinib: 10 years of clinical practice worldwide / K.M. Abdulkadyrov, V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich // Oncohematology. – 2016. – №1. – Vol.11. – P.24-33.

3. Коррекция нейтропении и тромбоцитопении, обусловленных терапией ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе / В.А. Шуваев, М.С. Фоминых, И.С. Мартынкевич [и др.] // Онкогематология. – 2013. – №4, т.8. – С.7-12.

4. Tyrosine kinase inhibitors therapy related neutropenia and thrombocytopenia correction in CML patients/ V. A. Shuvaev, M. S. Fominykh, I. S. Martynkevich [et al.] // Oncohematology. – 2016. – №4. – Vol.8. – P.7-12.

5. Оценка нежелательных лекарственных реакций таргетной терапии у пациентов с хроническим миелолейкозом / М.И. Савельева, О.С. Самойлова, И.Н. Самарина [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012. – №2. – С.52-55.

6. Assessment of adverse drug effects of targeted therapy in patients with chronic myeloid leukemia / M.I.Savelyeva, O.S. Samoylova, I.N. Samarina [et al.] // The Kremlin medicine. Clinical bulletin. – 2012. – №2. – P.52-55.

7. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России/ О.Ю. Виноградова, С.М. Куликов, С.М. Куцев [и др.]// Клиническая онкогематология. – 2011 – №4, т.4. – С.292-297.

8. Problems of the organization of chronic myeloid leukemia therapy in the Russian Federation/ O. Yu. Vinogradova, S.M. Kulikov, S.M. Kutsev// Clinical oncohematology. – 2011. – №4. – Vol.4. – P.292-297.

9. Федеральные клинические рекомендации по терапии хронического миелолейкоза / К.М. Абдулкадыров, А.О. Абдуллаев, Л.Б. Авдеева [и др.] // Вестник гематологии. – 2013. – №3. – Т.9. – С.4-43.

10. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia / K.M. Abdulkadyrov, A.O. Abdullaev, L.B. Avdeeva [et al.] // Vestnik gematologii. – 2013. – №3. – V.9. – P.4-43.

11. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia / R. Hehlmann, U. Berger, M. Pfirrmann [et al.] // Blood. – 2007. – №11. – Vol.109. – P.4686–92.

12. Hochhaus A. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase CML after failure of imatinib/ A. Hochhaus, M. Hagop Kantarjian., M. Baccarani // Blood. – 2007. – Vol.109. – P.2303-2309.

13. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / S.G. O'Brien, F. Guilhot, R. Larson R [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348. – P.994-1004.

14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Publish date: May, 28, 2009, URL: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE>.