

ПРИМЕР УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ НИЛОТИНИБОМ ПАЦИЕНТКИ С PH-ПОЗИТИВНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНТЕРФЕРОНУ И ГЛИВЕКУ

Н.А. Афанасьева, Г.А. Гусарова

Гематологический научный центр РАМН, отделение химиотерапии лейкозов и патологии эритронов, Москва

Несмотря на впечатляющие успехи в лечении хронического миелолейкоза гливексом, 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 имеется непереносимость гливека. Раскрытие некоторых механизмов развития резистентности привело к появлению в клинической практике нового высокоселективного ингибитора bcr/abl-тирозинкиназы — нилотиниба (тасигна, «Новартис Фарма»). В ходе 1-й и 2-й фазы клинических испытаний препарат показал высокую активность при резистентности к гливексу, низкий профиль токсичности, отсутствие перекрестной токсичности с гливексом.

В статье приводится клинический случай успешной терапии нилотинибом пациентки с цитогенетической резистентностью к гливексу. Показано быстрое (через 6 мес терапии) достижение большого цитогенетического ответа при хорошей переносимости препарата.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, гливек, резистентность, нилотиниб.

THE CASE OF SUCCESSFUL THERAPY WITH NILOTINIB IN PATIENTS WITH PH-POSITIVE CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA OF CHRONIC PHASE RESISTANT TO INTERFERON AND GLEEVEC

N.A. Afanasyeva, G.A. Gusarova

Research Center for Hematology of Russian Academy of Medical Sciences,
department of chemotherapy for leukemia and pathology of erythron, Moscow

In spite of striking successes achieved in the treatment of chronic leukemia with Gleevec, some patients remain resistant to the drug. Risk for development of resistance to Gleevec increases with the duration of chronic phase of disease and, more evidently, with onset of acceleration phase and blast crisis. Besides, other patients can not tolerate Gleevec. Nilotinib (tasigna, Novartis Pharma) which is a new highly selective inhibitor of bcr/abl tyrosine-kinase has been introduced into clinical practice after the mechanisms of resistance to drug became clear. Clinical trials of phase I and II demonstrated high activity of Nilotinib in patients with resistance to Gleevec, low toxicity profile and absence of cross toxicity with Gleevec. The clinical case of successful therapy with Nilotinib in patient with cytogenetically proved resistance to Gleevec is reported in the article. The major cytogenetic response was achieved after a short period of time (6 months) with acceptable tolerability of treatment.

Key words: chronic myeloleukemia, Gleevec, resistance, 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 Гливека 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 между 5 и 6-м годом терапии. Общая выживаемость (ОВ) составила 91%, бессобытийная выживаемость¹ (БВ) — 83% [1]. Результаты терапии боль-

ных в поздней ХФ хуже: ПГО — 96%, ПЦО — 57%, ОВ — 79%, БВ — 57%. Еще более скромные результаты 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 (ИМ) в качестве монотерапии.

Кроме того, в ранней ХФ наблюдалась утрата ранее достигнутого полного цитогенетического ответа у 8,5% пациентов (30 из 355 больных, 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].

¹Событием считаются смерть от любой причины, потеря любого из достигнутых ответов, включая прогрессию в ФА или БК

Безопасность и хорошая переносимость Гливек подтверждена в подавляющем большинстве случаев. Частота негематологической токсичности 3—4-й степени не превышает 17%. Однако в ходе исследования IRIS 4,2% больных Гливек был отменен в связи с непереносимостью препарата [1, 6].

Таким образом, насущной проблемой сегодняшнего дня является тактика терапии больных ХМЛ с первичной или приобретенной резистентностью к Гливеку, а также больных с его непереносимостью.

В настоящее время изучается несколько механизмов резистентности к Гливеку. Они могут быть связаны непосредственно с геном *bcr/abl*: изменение структуры в связи с возникновением точечных мутаций, что ведет к потере сродства к Гливеку; амплификация гена или удвоение Ph-хромосомы, что приводит к гиперэкспрессии онкопротеина, т.е., количественному увеличению мишеней, которые необходимо блокировать. 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. Если причины первичной резистентности еще точно не известны, то 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, тем более в его «продвинутых» стадиях, включается все 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 стал синтез молекулы фениламинопири-

мидинового производного иматиниба — нилотиниба (AMN107, Тасигна, «Новартис Фарма»). В силу усовершенствованной кристаллической структуры он обладает большим по сравнению с Гливеком сродством к АТФ-связывающему участку *bcr/abl*-тирозинкиназы. Результатом этого является в 20—30 раз большая активность нилотиниба в сравнении с Гливеком в подавлении как дикого, так и мутантных типов онкопротеина. В исследованиях *in vitro* была показана ингибирующая активность нилотиниба в отношении клеточных линий, экспрессирующих 32 из 33 мутаций в киназном домене гена *bcr/abl*, за исключением Т 315I [11, 12].

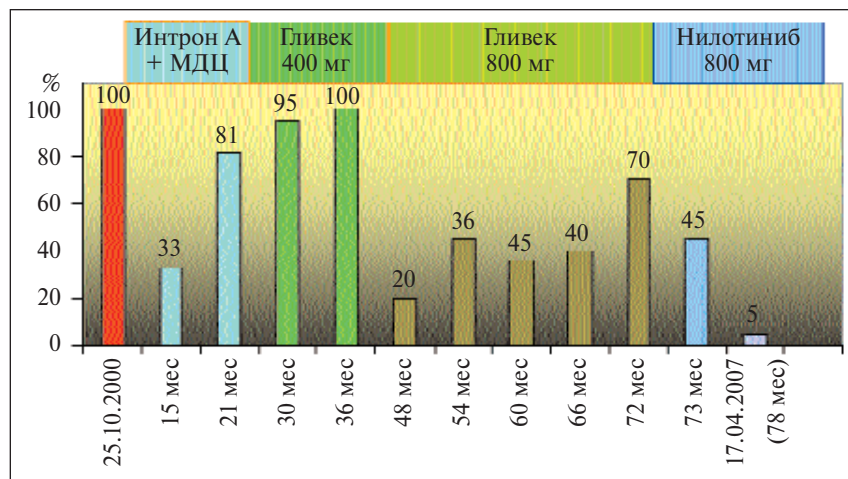
Исследованиями 1-й и 2-й фазы клинических испытаний была показана высокая эффективность нилотиниба у больных, резистентных к Гливеку или с непереносимостью Гливека. В частности, у пациентов в ХФ ХМЛ частота ПГО составила 76,2%, ПЦО — 40% [13]. При этом отмечается низкий уровень токсичности препарата. Наиболее частыми побочными явлениями 3—4-й степени были нейтропения (30%) и тромбоцитопения (27%). Негематологическая токсичность чаще также была представлена изменениями лабораторных показателей: бессимптомное повышение выше нормального уровней липазы (15%), непрямого билирубина (9%), реже — АСТ и АЛТ (4%) [13]. Особенно важным является то, что нилотиниб имеет минимальную перекрестную непереносимость с Гливеком: только у 3% больных с непереносимостью Гливека наблюдались сходные побочные эффекты при лечении нилотинибом [14].

Таким образом, в доклинических и клинических испытаниях получено достаточно материалов, доказывающих эффективность и безопасность применения нилотиниба у больных с первичной и вторичной резистентностью к Гливеку или его непереносимостью.

В настоящее время наш центр является участником исследования расширенного доступа AMN107 (нилотиниб) у взрослых пациентов с хроническим миелолейкозом, не переносящих имати-

ниб, или с устойчивым к нему заболеванием в ХФ, фазе акселерации и бластном кризе.

Первичной резистентностью в этом исследовании считается отсутствие ПГО через 3 мес, отсутствие хотя бы минимального цитогенетического ответа (Ph+ >95%) через 6 мес, отсутствие БЦО через 12 мес лечения Гливеком. Приобретенной резистентностью считается развитие ФА или БК, утрата ранее достигнутого гематологического или цитогенетического ответа, клональная эволюция (появление дополнительных хромосомных



Динамика цитогенетического ответа больной Б.

аббераций), обнаружение мутаций гена *bcr/abl*, ведущих к замене аминокислот L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317, N396.

На сегодняшний день в исследование включено 62 пациента, из них 28 — в ХФ, 15 — в ФА, 6 — в БК.

В данной статье мы описываем случай успешной терапии пациентки в ХФ ХМЛ после неэффективного лечения как комбинацией интерферона ? и малых доз цитозара, так и Гливеком в максимальной дозе.

Пациентка, 32 лет.

Диагноз хронического миелолейкоза в ХФ, 2-я группа риска, установлен в октябре 2000 г. на основании гепатоспленомегалии (печень + 3—4 см, селезенка + 20 см из-под края левой реберной дуги), изменений в гемограмме в виде лейкоцитоза до $202,5 \times 10^9/\text{л}$, со сдвигом нейтрофильной формулы до 1% бластов, анемии (50 г/л), тромбоцитоза ($418 \times 10^9/\text{л}$), данных миелограммы (резкая гиперплазия нейтрофильного ростка). В ноябре 2000 г. диагноз верифицирован при цитогенетическом исследовании (Ph-хромосома выявлена в 100% митозов). Начата терапия гидреа по 2—3 г/сут, не давшая эффекта: продолжался рост размеров селезенки, нарастал лейкоцитоз и тромбоцитоз.

С февраля 2001 г. начата терапия интроном А по 9 млн МЕ/сут в сочетании с малыми дозами цитозара (по 20 мг $\times$ 2 р/сут в течение 10 дней каждого месяца, общая доза цитозара — 9,6 г). ПГО был достигнут через 6 мес комбинированной терапии. К 15-му месяцу достигнут большой цитогенетический ответ

(Ph+-клетки в 33% митозов), однако уже через 6 месяцев диагностирован цитогенетический рецидив — увеличение доли Ph-позитивных клеток до 81%.

С 2003 г. начата терапия Гливеком в дозе 400 мг ежедневно. Сохранялась полная клинико-гематологическая ремиссия. В течение 9 мес цитогенетического ответа на фоне приема стандартной дозы Гливека не достигнуто, в связи с чем доза была увеличена до 800 мг/сут. Через 6 мес приема Гливека в этой дозе достигнут значительный цитогенетический эффект (20% Ph+-метафаз). Однако в последующем он был утрачен, отмечено нарастание Ph-позитивного клона (с 36 до 70%) на фоне продолжающейся терапии ИМ в дозе 800 мг/сут (при сохранении ПГО).

В связи с цитогенетической резистентностью к Гливеку с октября 2006 г. начата терапия нилотинобом в дозе 800 мг/сут. Отмечено быстрое достижение значительного цитогенетического ответа (к 6 мес терапии 5% Ph+ митозов), который сохраняется по настоящее время. Переносимость препарата хорошая, нежелательные явления не отмечены. Результаты цитогенетических исследований на всех этапах терапии больной представлены в рисунке.

Таким образом, с появлением нилотинобида, высокоспецифичного ингибитора *bcr/abl*-тирозинкиназы второй линии, расширяются границы возможностей консервативной терапии больных хроническим миелолейкозом. Показано, что даже при развившейся резистентности к Гливеку пациенты имеют шанс быстрого восстановления Ph-негативного кроветворения.

Л и т е р а т у р а

- 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 (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood* 2007;110(11):25.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hochhaus A., La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leucemia* 2004;18(8):1321—31.
- Kantarjian H.M., Larson R.A., Gulihot F. Declining rates of adverse events (AEs), rare occurrence of serious AEs (SAEs), and unexpected long-term 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.
- 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.
- Brandford S., Hughes T. Detection of BCR-ABL mutations and resistance to imatinib mesylate. *Methods Mol Med* 2006;125:93—106.
- 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.
- 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.
- Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W. et al. Characterization of AMN 107, a selective inhibitor of wild-type and mutant BCR-ABL. *Cancer Cell* 2005;7:129—41.
- Nagar B., Bornman W.G., Pellicena P. et al. Crystal structures of the kinase domain c-abl in complex with the small molecule inhibitors PD 173955 and imatinib (STI-571). *Cancer Res* 2002;62(15):4236—43.
- 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 (abstr 735).
- 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).