

Современная Онкология

Экстравыпуск

Материалы симпозиума

Хронический миелолейкоз: принять решение. Вклад таргетной терапии в лечение ХМЛ М.Сорепан	3
ХМЛ: оптимизация дозы иматиниба проф. А.Ю.Зарицкий	7
Мониторинг и интерпретация результатов молекулярного ответа при ХМЛ д.м.н. А.Г.Туркина	9
Нилотиниб при хронической фазе ХМЛ М.Сорепан	11
Нилотиниб при фазе акселерации ХМЛ G.Rosti	13
Эффективность терапии нилотинибом у пациентки с резистентным к иматинибу Ph ⁺ ХМЛ в хронической фазе к.м.н. Э.Г.Ломаиа	15
Пример успешного лечения нилотинибом пациента в ХФ ХМЛ с резистентностью к α -интерферону и иматинибу к.м.н.Г.А.Гусарова	17
Выбирая терапию второй линии G.Saglio	19

2009



MEDIA MEDICA

Нилотиниб при фазе акселерации ХМЛ

G.Rosti
University of Bologna, Bologna, Italy

1. В исследование нилотиниба II фазы были включены 136 пациентов с ХМЛ в фазе акселерации (ФА). ФА – отсутствие бластного криза (БК) до начала терапии при наличии одного или более следующих критериев в течение 4 нед до начала терапии:

1. От 15 до 30% бластов в крови или костном мозге (КМ).
2. Наличие 30% бластов и промиелоцитов в периферической крови или КМ (при условии, что <30% бластов в КМ).
3. Обнаружение периферических базофилов в количестве 20% или более.
4. Тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 58 лет.

2. В исследование II фазы пациентов с ХМЛ – ФА были включены больные, принимающие ежедневно 600 мг иматиниба и более с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью, т.е. соответствующим одному из критериев:

1. Прогрессирование заболевания из ХФ в ФА или с 50% и более увеличением числа периферических лейкоцитов, бластов, базофилов или тромбоцитов при терапии иматинибом в ФА.
2. Отсутствие гематологического ответа в КМ после 4 нед терапии и более в связи с ФА или пациенты, принимающие иматиниб в дозе менее 600 мг в день при любой из нижеперечисленных мутаций: L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317 и H396.
3. Отмена иматиниба в связи с НЯ III–IV степени или персистенцией НЯ II степени более 1 мес или с рецидивом более 3 раз при снижении дозы иматиниба (пациентам без БЦО).

Включенные в исследование пациенты имели в среднем 2-летнюю предшествующую терапию иматинибом, а также различную сопутствующую терапию в прошлом.

3. Ответы на терапию нилотинибом, которые показали пациенты с ХМЛ-ФА, можно расценить как хорошие. У 54% пациентов был зафиксирован ГО, у 23% – ПГО, у 31% – БЦО, у 19% – ПЦО. В течение года 84% пациентов (общее число пациентов – 69) сохранили свой гематологический ответ, к концу второго года терапии более 60% пациентов продолжали удерживать достигнутый ГО. Через 6 мес терапии безрецидивная выживаемость составила 70%, через 1 год – 57%, через 2 года – 46%. Всего из 159 пациентов прогрессирование отмечено у 54 больных, 1-летняя общая выживаемость составила 81%.

Фаза II ХМЛ–ФА: определения

1

Резистентность к иматинибу определяется

Один из нижеперечисленных критериев

при приеме ≥ 600 мг/сут иматиниба:

- Прогрессирование заболевания из ХФ в ФА или $\geq 50\%$ увеличение числа периферических лейкоцитов, бластов, базофилов или тромбоцитов при терапии иматинибом в связи с ФА или
- Отсутствие гематологического ответа в КМ после ≥ 4 нед терапии иматинибом в связи с ФА. Дополнительно, пациенты, принимающие иматиниб в дозе <600 мг/сут при любой из нижеперечисленных мутаций: L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317 и H396

Непереносимость иматиниба

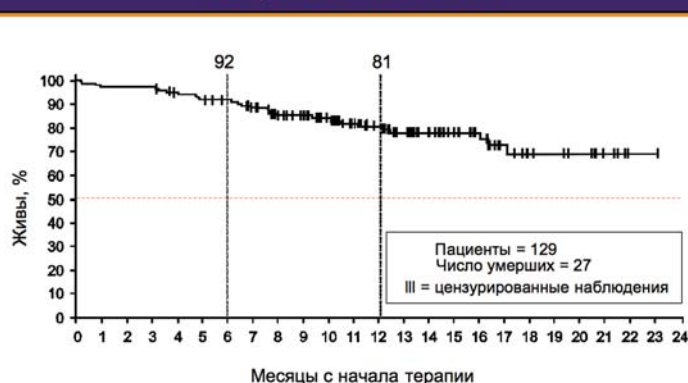
- Отмена иматиниба пациентам без БЦО* в связи с:
- связанными с иматинибом НЯ степени III/IV или персистенцией НЯ II степени ≥ 1 мес или рецидивом > 3 раз при снижении дозы иматиниба

* Были отобраны пациенты без БЦО, поскольку их можно полностью соответствующим образом оценить по первичным конечным точкам исследования.

le Coutre et al. Blood. 2007; 110(11): Abstr # 471.

Фаза II ХМЛ – ФА: общая выживаемость

2



le Coutre et al. Blood. 2007; 110(11): Abstr # 471

Фаза II ХМЛ–ФА: ответ у пациентов с ХМЛ – ФА

3



le Coutre et al. Blood. 2007; 110(11): abs 471



4

Нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки

Новые эпизоды токсичности степени III–IV

	Степени	Во время исследования (n=253)	После 2 лет (n=105)
Нейтропения	III–IV	59%	9%
Тромбопения	III–IV	44%	7%
Анемия	III–IV	41%	5%

(*) Испытание 109 фазы 2 – R. T. Silver, ASH 2002



5

Информация о назначении нилотиниба: мониторинг ЭКГ и рекомендованное ведение пациентов с удлинением интервала QT

- ✚ Мониторирование ЭКГ
 1. Исходно
 2. 8-й терапии день
 3. Периодически, в том числе при каждом изменении дозировки
- ✚ Для $QT_c > 480$ мс
 1. Приостановить прием нилотиниба
 2. Проверить сывороточные K^+ и Mg^{++} и провести коррекцию при необходимости
- ✚ 3. Возобновить прием в сниженной дозе 400 мг в день, если $QT_c < 450$ мс и в пределах 20 мс от исходного

TASIGNA® Basic Prescribing Information, Oct. 2006



6

Информация о назначении нилотиниба: лечение негематологической токсичности

- Ежемесячно мониторинг функций печени и уровня липазы
- Пациенты с панкреатитом в анамнезе не должны получать нилотиниб
- В случае повышения уровня липазы до III–IV степени, гипербилирубинемии, при нарушениях функций печени:
 - 1) приостановить прием нилотиниба;
 - 2) снизить дозу до 400 мг один раз в день до тех пор, пока вышеуказанные показатели не нормализуются;
 - 3) возможна повторная эскалация

TASIGNA® Basic Prescribing Information, Oct. 2006



4. При анализе гематологической токсичности III–IV степени нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки наиболее частым и продолжительным осложнением была тромбоцитопения (41%). В 25% случаев наблюдалась анемия и в 39% – нейтропения. Однако эти осложнения носили транзиторный характер, хотя и довольно длительный (медиана продолжительности тромбоцитопении составила 4 нед). Известно, что иматиниб 400–600 мг в день у данной категории пациентов вызывает гораздо более выраженные гематологические осложнения (R.T. Silver, ASH, 2002). Из наиболее частых негематологических неблагоприятных явлений III–IV степени, связанных с нилотинибом, специалисты отмечали тошноту, слабость, головную боль, диарею, миалгию и боль в животе, однако все они были выражены менее чем у 1% пациентов.

Рекомендовано следующее ведение пациентов с миелосупрессией на фоне терапии нилотинибом:

- если при ФА нейтрофилы снижаются до $0,5 \times 10^9$ /л и менее и/или тромбоциты снижаются до 20×10^9 /л и менее, то необходимо приостановить прием нилотиниба;
- если показатели улучшатся в течение 2 нед, следует возобновить прием нилотиниба по 400 мг дважды в день;
- если указанные выше проявления цитопении сохраняются более 2 нед, следует назначить нилотиниб в дозе 400 мг 1 раз в день;
- повторная эскалация возможна при необходимости.

5. Разработаны правила по ведению пациентов с удлинением интервала QT, которые включают в себя руководство по мониторингу и алгоритм действий в случае выявления данных осложнений.

Таким образом, нилотиниб является эффективной терапией у пациентов с ХМЛ-ФА в развернутой стадии. Достигнуты значительные показатели ответа (подтвержденный ГО – 54%; БЦО – 31%; ПЦО – 19%), при этом ГО и БЦО наступали быстро и сохранялись в течение длительного времени. Общая выживаемость к 12 мес терапии составила 81%. В целом отмечена хорошая переносимость с низкими значениями миелосупрессии III–IV степени и кровотечений. На фоне терапии редко встречались удлинение интервала QT и задержка жидкости. При более длительном наблюдении вероятность БЦО продолжает расти без изменений в профиле безопасности.

6. Рекомендованная и разрешенная доза нилотиниба – 400 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 ч. Следует избегать приема пищи за 2 ч до и 1 ч после приема нилотиниба, так как это влияет на биодоступность препарата. Допустима повторная реэскалация дозы там, где это клинически обоснованно, однако эскалация дозы до 600 мг 2 раза в сутки не рекомендована и не должна применяться вне клинических исследований. Нилотиниб не изучен у детей.

7. Среди изменений в лабораторных показателях крови III–IV степени обращает на себя внимание повышение прямого билирубина (8% случаев), гипофосфатемия (12%) и повышение липазы (16%), однако все эти осложнения проходят со временем. Неблагоприятные явления III–IV степени, ассоциированные с задержкой жидкости и кровотечением и связанные с приемом нилотиниба, встречались менее чем в 1% случаев. Из НЯ III–IV степени со стороны сердечно-сосудистой системы нужно обратить особое внимание на увеличение интервала QT по сравнению с исходным более чем на 60 м/сек, так как это осложнение было отмечено у 7 (5,1%) пациентов.

Нилотиниб может назначаться в комбинации с Г-КСФ, эритропоэтином, гидроксимочевинной или анагрелидом, если это клинически показано.



Эффективность терапии нилотинибом у пациентки с резистентным к иматинибу Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе

к.м.н. Э.Г.Ломаиа

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова

1. Пациентка С.Ф., 38 лет. Диагноз Ph⁺ ХМА в ХФ установлен в апреле 1998 г. На момент верификации диагноза:

- Гемограмма: лейкоциты – $380 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $700 \times 10^9/\text{л}$, промц – 8%, мц – 39%, метамц – 9%, п/я – 22%, с/я – 11%, б – 3%, э – 3%, м – 3%, л – 2%.

- Миелограмма: гиперклеточный костный мозг; бласты – 2,4%, промц – 1%, базофилы – 2%.

- Цитогенетическое исследование: t(9;22) (q34;q11) в 100% метафаз.

- Гепатоспленомегалия (селезенка +6 см, печень +6 см).

На основании цитогенетических данных пациентке был назначен Реаферон 6 млн ЕД/сут + Hydrea 500–2000 мг/сут в течение 2-х лет, однако полный гематологический ответ не был достигнут, хотя у пациентки сохранялась стабильная ХФ заболевания.

