

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА  
И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ

MYELOID  
MALIGNANCIES

## Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза

*Н.С. Лазорко<sup>1</sup>, Е.Г. Ломаиа<sup>1</sup>, Е.Г. Романова<sup>1</sup>,  
Е.И. Сбитякова<sup>1</sup>, Е.Р. Мачюлайтене<sup>2</sup>, П.А. Бутылин<sup>1,3</sup>,  
А.Ю. Зарицкий<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

<sup>2</sup> ГОУВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

<sup>3</sup> Университет ИТМО, Институт трансляционной медицины, Кронверкский пр., д. 49, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101

## Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia

*N.S. Lazorko<sup>1</sup>, E.G. Lomaia<sup>1</sup>, E.G. Romanova<sup>1</sup>,  
E.I. Sbityakova<sup>1</sup>, E.R. Machyulaitene<sup>2</sup>, P.A. Butylin<sup>1,3</sup>,  
A.Yu. Zaritskii<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Federal Almazov North-West Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Institute of Translational Medicine, 49 Kronverkskii pr-t, Saint Petersburg, Russia, 197101

### РЕФЕРАТ

**Обоснование и цели.** В последнее время накоплен определенный опыт по применению новых ингибиторов тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом. В статье обобщены литературные данные по токсичности, полученные в международных клинических исследованиях. Цель исследования — изучить побочные эффекты ИТК 2-го поколения (ИТК2) в рутинной клинической практике и оценить их влияние на дальнейшую судьбу пациентов.

**Методы.** Анализу подвергнуты собственные данные, полученные в условиях рутинной клинической практики. В ретроспективное исследование включено 76 пациентов (36 мужчин и 40 женщин) старше 18 лет (медиана возраста 49 лет, диапазон 26–75 лет) с диагнозом хронического миелолейкоза. Нилотиниб получало 48 пациентов, дазатиниб — 28 в хронической фазе заболевания в качестве второй линии после отмены иматиниба мезилата. Степень токсичности определялась по критериям СТСАЕ 4.0.

**Результаты.** Гематологическая токсичность III–IV степени зарегистрирована у 36,8 % пациентов. Значимых различий в частоте осложнений в группах нилотиниба и дазатиниба не выявлено: 39,6 и 32,1 % соответственно. Негематологическая токсичность II–IV степени отмечалась у 35,4 % пациентов, получавших нилотиниб и у 25 % — дазатиниб. Частота отдельных видов токсичности не превышала 15 %. Сочетание различных видов негематологической токсичности наблюдалось у 9,2 % пациентов. Летальных исходов из-за токсичности ИТК2 не зарегистрировано.

**Заключение.** Гематологическая и/или негематологическая токсичность, связанная с ИТК2, зарегистрирована

### ABSTRACT

**Background & Aims.** Certain experience in the use of new tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in treatment of patients with chronic myeloid leukemia has been obtained over the last years. The article summarizes literature data on toxicity obtained in international clinical trials. The aim of the study is to evaluate adverse effects of second generation TKIs in the routine clinical practice and to assess their effect on patient future life.

**Methods.** We analyzed our own data obtained during routine clinical practice. 76 patients (36 men and 40 women) over 18 years of age (median age was 49 years, range 26–75) with chronic myeloid leukemia were enrolled in the retrospective trial. 48 patients were treated with nilotinib, 28 patients received dasatinib during the chronic phase of the disease as a second line therapy after withdrawal of imatinib mesylate. The toxicity degree was determined according to CTCAE 4.0 criteria.

**Results.** III–IV degree hematologic toxicity was registered in 36.8 % of patients. No significant difference in the incidence of complications between nilotinib and dasatinib groups was observed: 39.6 % and 32.1 %, respectively. II–IV degree non-hematologic toxicity was found in 35.4 % patients on nilotinib and in 25 % of patients on dasatinib. The incidence of individual types of toxicity did not exceed 15 %. A combination of different types of non-hematologic toxicity was observed in 9.2 % of patients. No TKI2 toxicity-related lethal outcomes were registered.

**Conclusion.** Hematologic and/or non-hematologic toxicity related to TKI2 was registered in more than 50 % of patients. In

более чем у 50 % больных. В большинстве случаев осложнения носили временный характер и купировались после перерывов в терапии ИТК2 или при снижении дозы препаратов. Осложнения при терапии ИТК2 не оказывали влияния на вероятность достижения полного цитогенетического ответа и его стабильность.

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

**Получено:** 29 января 2015 г.

**Принято в печать:** 1 июня 2015 г.

*Для переписки:* Елизавета Галактионовна Ломаиа, канд. мед. наук, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; тел.: +7(812)702-37-65; e-mail: lomelza@gmail.com

*Для цитирования:* Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Мачулайтене Е.Р., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. Клини. онкогематол. 2015; 8(3): 302–308.

most cases, the complications were transient and eliminated after discontinuation of TKI2 or after dose reduction. TKI2-associated complications did not affect the possibility to achieve a complete cytogenetic response and its stability.

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

**Received:** January 29, 2015

**Accepted:** June 1, 2015

*For correspondence:* Elza Galaktionovna Lomaia, PhD, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341; Tel.: +7(812)702-37-65; e-mail: lomelza@gmail.com

*For citation:* Lazorko N.S., Lomaia E.G., Romanova E.G., Sbityakova E.I., Machyulaitene E.R., Butylin P.A., Zaritskii A.Yu. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(3): 302–308. (In Russ.)

## ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени прошло уже более 7 лет с тех пор, как ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения (ИТК2) — нилотиниб и дазатиниб — одобрены к применению у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). В клинических исследованиях, а также в рутинной практике неоднократно доказана их высокая эффективность как в первой, так и во второй линии терапии ХМЛ [1–5].

Для большинства пациентов ИТК — препараты для пожизненного применения. В связи с этим крайне важна их переносимость и безопасность. Ингибирование, наряду с BCR-ABL и других тирозинкиназ, функция которых не всегда до конца изучена, может привести к непредсказуемым последствиям. Клинические исследования, как правило, имеют ограниченную продолжительность и не дают возможности выявить отдаленные осложнения.

В связи с этим представляется важным изучить побочные эффекты ИТК2 в рутинной клинической практике и оценить их влияние на дальнейшую судьбу пациентов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование было включено 76 пациентов (36 мужчин и 40 женщин) старше 18 лет (медиана возраста 49 лет, диапазон 26–75 лет) с диагнозом ХМЛ, Ph+. Нилотиниб получало 48 пациентов, дазатиниб — 28 в хронической фазе заболевания в качестве второй линии после отмены иматиниба мезилата. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Степень токсичности определялась по критериям STCAE 4.0 [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Осложнения, послужившие причиной коррекции терапии ИТК2 и/или применения сопроводительной терапии, выявлены у 52,6 % (40/76) пациентов.

## Гематологическая токсичность

Гематологическая токсичность III–IV степени зарегистрирована у 36,8 % (28/76) пациентов. Значимых различий в частоте осложнений в группах нилотиниба и дазатиниба не выявлено: 39,6 (19/48) и 32,1 % (9/28) соответственно. Подробная информация о частоте гематологической токсичности ИТК2 представлена в табл. 2.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов

Показатель	Нилотиниб (n = 48)	Дазатиниб (n = 28)	Всего (n = 76)
Медиана (диапазон) возраста, лет	49,3 (28–69)	47,5 (26–75)	49 (26–75)
Группы риска по Sokal			
Низкий	51,6 % (25/48)	50 % (14/28)	51,1 % (39/76)
Средний	29 % (14/48)	25 % (7/28)	27,7 % (21/76)
Высокий	19,4 % (9/48)	25 % (7/28)	21,2 % (16/76)
Медиана длительности терапии иматинибом, мес.	24,6 (3–127)	25,3 (1–120)	24,8 (1–127)
Медиана длительности ХМЛ до начала терапии ИТК2, мес.	52 (3–190)	33 (2–162)	45,2 (2–190)
Медиана длительности терапии ИТК2, мес.	17,2 (1–78)	18,7 (2–103)	17,2 (1–103)
Причины отмены иматиниба			
Токсичность, в т. ч.	10,4 % (5/48)	14,3 % (4/28)	11,8 % (9/76)
гематологическая	6,2 % (3/48)	3,6 % (1/28)	5,2 % (4/76)
негематологическая	4,2 % (2/48)	10,7 % (3/28)	6,6 % (5/76)
Первичная резистентность	52,1 % (25/48)	50 % (14/28)	51,3 % (39/76)
Вторичная резистентность	18,75 % (9/48)	25 % (7/28)	21 % (16/76)
Токсичность + резистентность	18,75 % (9/48)	10,7 % (3/28)	15,9 % (12/76)

**Таблица 2.** Гематологическая токсичность нилотиниба и дазатиниба ( $p > 0,1$ )

Нежелательное явление	Нилотиниб	Дазатиниб	Всего
Нейтропения	31,25 % (15/48)	21,4 % (6/28)	27,6 % (21/76)
Тромбоцитопения	27,1 % (13/48)	17,8 % (5/28)	23,7 % (18/76)
Анемия	4,2 % (2/48)	3,6 % (1/28)	3,9 % (3/76)

Число пациентов с двух- и трехростковой цитопенией составило 20,8 % (10/48) при использовании нилотиниба и 10,7 % (3/28) — дазатиниба.

Полученные нами данные соответствуют результатам рандомизированных клинических исследований по применению нилотиниба во второй линии терапии у пациентов с ХМЛ в хронической фазе. Цитопения III–IV степени была частым осложнением. Нейтропения наблюдалась у 29 % пациентов, тромбоцитопения также у 29 %, анемия — у 10 % [7]. Несколько реже эти осложнения встречались при использовании нилотиниба в первой линии: нейтропения у 12 % пациентов, тромбоцитопения — у 10 %, анемия — у 3 % [8].

В нашем наблюдении гематологическая токсичность при использовании дазатиниба отмечалась реже, чем в аналогичных группах рандомизированных исследований. Так, по данным А. Hochhaus и соавт., при использовании дазатиниба во второй линии частота нейтропении III–IV степени составила 49 %, тромбоцитопении — 47 %, анемии — 22 % [9]. В то же время при терапии дазатинибом в первой линии эти показатели составили 21, 19 и 10 % соответственно [10]. В настоящем исследовании цитопении встречались несколько чаще у больных, получавших нилотиниб по сравнению с дазатинибом, что, по всей вероятности, связано с более высокой медианой длительности ХМЛ до времени назначения нилотиниба.

У большей части пациентов — 64,2 % (18/28) — гематологическая токсичность регистрировалась спустя 3 мес. от начала терапии ИТК2.

### Негематологическая токсичность

Негематологическая токсичность II–IV степени выявлена у 35,4 % (17/48) пациентов, получавших нилотиниб, и у 25 % (7/28) — дазатиниб. Частота отдельных видов токсичности не превышала 15 % (табл. 3). Сочетание различных видов негематологических осложнений наблюдалось у 9,2 % (7/76) пациентов. Негематологическая токсичность носила поздний характер в 81,8 % (18/22) случаев, т. е. диагностировалась не ранее чем через 3 мес. от начала терапии ИТК2.

**Гепатотоксичность.** Невозможно определить единый патологический механизм, лежащий в основе развития

гепатотоксичности при применении ИТК. Один и тот же препарат у разных пациентов может вызывать различные повреждения и их сочетания (цитоллиз, холестаза) [11]. Считается, что центральную роль в повреждении печени играет митохондриальная дисфункция [12].

По результатам метаанализа 12 опубликованных исследований установлено, что при применении ИТК увеличивается частота развития гепатотоксичности высокой степени тяжести (III и IV) по сравнению с контрольными группами [13].

При применении нилотиниба как в первой, так и во второй линии терапии ХМЛ частота гепатотоксичности не превышает 69 % в целом, а случаи III–IV степени — не более 8 % [8, 14].

Для дазатиниба развитие гепатотоксичности менее характерно: частота повреждения печени не превышает 50 %, а тяжелой степени — не более 1 % [15, 16].

В наших наблюдениях гепатотоксичность III–IV степени при применении нилотиниба отмечалась у 12,5 % пациентов, а при использовании дазатиниба это осложнение не встречалось, что совпадает с данными представленных исследований.

**Токсидермия.** К настоящему времени механизмы развития токсидермии при назначении ИТК изучены недостаточно. В основе кожных реакций может лежать ингибирование с-KIT, т. к. эта тирозинкиназа экспрессируется на меланоцитах и тканевых тучных клетках [17]. Согласно последним данным, с-KIT играет важную роль в поддержании гомеостаза в меланоцитах [18].

По данным клинических исследований, токсидермия любой степени тяжести зарегистрирована у 31 и 18 % пациентов при терапии нилотинибом и дазатинибом во второй линии [2, 19] и у 36 и 11 % — в первой линии соответственно [8, 10].

В настоящем исследовании токсидермия II–IV степени была выявлена у 4,2 % (2/48) пациентов, получавших нилотиниб, и ни у одного из группы дазатиниба.

**Гиперферментемия.** Повышение активности ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы) является специфическим осложнением нилотиниба.

В настоящее время нет четких данных о механизме гиперферментемии при терапии ИТК. Учитывая, что данные изменения более характерны для нилотиниба и босутиниба, чем для иматиниба, но при этом спектр тирозинкиназ, на которые воздействуют ИТК, более сходен у нилотиниба и иматиниба, чем у нилотиниба и босутиниба, можно предположить, что в основе развития данного осложнения лежит не только ингибирование тирозинкиназ [20].

Существует предположение, что один из механизмов может быть связан с высокой способностью нилотиниба ингибировать нерецепторную тирозинкиназу Abl. Помимо киназного домена белок Abl взаимодействует с сигнальными молекулами, ДНК и актин-связывающими сайтами, объединяя информацию о разных клеточных структурах [21]. Таким образом, ингибирование Abl может нарушать молекулярные механизмы, регулирующие гибель панкреатических клеток, вызывая повреждение поджелудочной железы. При этом случаи острого панкреатита редки даже у пациентов с высоким уровнем амилазы и липазы. В связи с этим более логичным представляется предположение, что нилотиниб может воздействовать на определенные внутриклеточные сиг-

Таблица 3. Негематологическая токсичность

Нежелательное явление	Нилотиниб	Дазатиниб	Всего	p
Гепатотоксичность	12,5 % (6/48)	0	7,9 % (6/76)	> 0,1
Гиперферментемия (повышение амилазы, липазы)	10,4 % (5/48)	0	6,6 % (5/76)	> 0,1
Сердечно-сосудистые осложнения (ОИМ, ТЭЛА, ОНМК, аритмия)	4,2 % (2/48)	7,1 % (2/28)	5,3 % (4/76)	> 0,1
Гидроторакс	0	14,2 % (4/28)	5,3 % (4/76)	< 0,1
Головная боль, слабость	2,1 % (1/48)	7,1 % (2/28)	3,9 % (3/76)	> 0,1
Токсидермия	4,2 % (2/48)	0	2,6 % (2/76)	> 0,1
Гипергликемия	4,2 % (2/48)	0	2,6 % (2/76)	> 0,1
Вторые онкологические заболевания	2,1 % (1/48)	3,6 % (1/28)	2,6 % (2/76)	> 0,1
Миастения	0	3,6 % (1/28)	1,3 % (1/76)	> 0,1
Отеки	0	3,6 % (1/28)	1,3 % (1/76)	> 0,1
Диспептические явления	2,1 % (1/48)	0	1,3 % (1/76)	> 0,1

ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

нальные пути, обеспечивающие высвобождение кальция из ацинарных внутриклеточных запасов, регулируя тем самым экзокринную секрецию поджелудочной железы, или вызывает накопление жирных кислот в ацинарных клетках с последующим нарушением экзоцитоза [22, 23].

По данным различных исследований, при терапии нилотинибом в первой линии частота гиперферментемии III–IV степени составила 6 % [8], а во второй линии несколько больше — 18 % [2]. При этом частота случаев с развернутой клинической картиной панкреатита не превышала 1 %.

Из пациентов, включенных в наше исследование и получавших нилотиниб, гиперферментемия II–IV степени была выявлена у 5 (10,4 %). Только у 1 пациента при этом был верифицирован острый панкреатит в ранний срок после начала терапии нилотинибом. На фоне консервативной терапии и временной отмены ИТК панкреатит разрешился, лечение нилотинибом продолжено без осложнений. При терапии дазатинибом повышение уровня липазы, амилазы не выявлено.

**Гипергликемия.** Гипергликемия также является типичным осложнением нилотиниба. Механизм ее развития, скорее всего, связан с тем, что ИТК подавляют белки PDGFR и c-KIT, которые, как показано в эксперименте на животных, влияют на секрецию инсулина [24]. Однако в исследовании Z. Racil и соавт. было продемонстрировано, что повышение уровня эндогенного инсулина отмечалось у пациентов, получавших нилотиниб. При этом выявлено пострецепторное повышение резистентности к инсулину, что, возможно, и приводит к развитию гипергликемии при лечении нилотинибом [25].

Согласно данным клинических исследований, частота гипергликемии III–IV степени при терапии нилотинибом во второй линии составила 12 % [2], а в первой линии — 6 %, причем среди этих пациентов были лица, имевшие установленный сахарный диабет на начало терапии нилотинибом. Результаты лечения и профиль осложнений в этой группе пациентов не отличались от таковых у пациентов без диабета, а гипергликемия или связанные с ней состояния не были причиной отмены нилотиниба [8]. Согласно данным P. le Coutre и соавт., не было зарегистрировано осложнений сахарного диабета в виде кетоацидоза и гиперосмолярной комы, ни у одного пациента гипергликемия не стала причиной полной отмены нилотиниба [26].

В обследованной нами группе пациентов частота гипергликемии II–IV степени составила 4,2 % ( $n = 2$ ): 1 больной получал внутрь препараты, снижающие уровень глюкозы, а у другого компенсация была достигнута с помощью диеты. У 2 пациентов с исходным сахарным диабетом (один получал нилотиниб, другой — дазатиниб) ухудшения течения заболевания не отмечалось, доза препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови, не менялась.

**Гидроторакс.** В отличие от описанных выше нежелательных явлений гидроторакс является специфическим осложнением терапии дазатинибом. Причиной его развития служит способность дазатиниба ингибировать белок PDGFR- $\beta$ , который экспрессируется на перичитах и вовлечен в регуляцию ангиогенеза. Кроме того, важную роль играет ингибирование белков, принадлежащих к семейству Src-киназ: Yes и Src регулируют сосудистую проницаемость, а также обеспечивают стабильность

плеврального эпителия за счет регуляции клеточной адгезии. С учетом того, что при цитологическом исследовании плеврального выпота у всех пациентов выявляется значимый лимфоцитоз, можно думать об иммунном генезе гидроторакса. Помимо этого следует учитывать, что побочными эффектами дазатиниба являются легочная гипертензия и сердечная недостаточность, что также может приводить к накоплению плеврального выпота [27].

В работе H. de Lavallade и соавт. [28] представлено описание 62 пациентов, получавших дазатиниб, у 17 (27 %) из них имел место гидроторакс. Частота плеврального выпота за первый год терапии составила 29,5 %. Факторами высокого риска развития плеврального выпота считаются прием дазатиниба в дозе 70 мг 2 раза в сутки, фаза акселерации или бластный криз ХМЛ, наличие в анамнезе патологии сердца, аутоиммунных заболеваний, гипертензии, гиперхолестеринемии и токсидермии при терапии иматинибом.

При использовании дазатиниба в первой линии терапии частота развития гидроторакса составила 10 % [10], а во второй линии — 25 % [19]. При оценке токсичности разных дозовых режимов дазатиниба установлено, что при приеме 100 мг 1 раз в сутки вероятность развития гидроторакса наименьшая — 14 %; для сравнения: 140 мг 1 раз в сутки — 26 %, 70 мг 2 раза в сутки — 25 %, 50 мг 2 раза в сутки — 23 % [29].

При длительном приеме дазатиниба 100 мг 1 раз в сутки к 5 годам терапии частота плеврального выпота любой степени возросла с 14 до 24 % [30]. Случаи развития гидроторакса тяжелой степени при дозе дазатиниба 100 мг/сут редки и не превышают 2–3 %.

Среди наблюдаемых нами пациентов у 4 (14,2 %) имело место развитие гидроторакса. У всех этих больных плевральный выпот появился более чем через 2 года лечения дазатинибом. У одного из них перерывы в терапии и снижение дозы препарата привели к потере имевшегося полного цитогенетического ответа, в связи с чем дазатиниб был полностью отменен. У остальных после коррекции дозы гидроторакс регрессировал.

**Кардиотоксичность и сосудистые осложнения.** Механизмы кардиотоксичности, вероятно, включают прямое повреждение кардиомиоцитов путем блокирования целого спектра тирозинкиназ [31], воспаление перикарда, склонность к тромбообразованию, возникновение артериальной гипертензии [32].

Влияние таргетных препаратов, включая ИТК, на интервал QT хорошо описано [33]: его удлинение увеличивает риск аритмий, в т. ч. с летальным исходом [34]. Среди пациентов с синдромом удлиненного интервала QT риск первого кардиального осложнения увеличивается при  $QTc > 447$  мс, а наибольший риск выявлен при  $QTc > 498$  мс [35, 36]. Имеются доклинические данные о влиянии концентрации нилотиниба на процессы реполяризации желудочков [37]. По результатам клинических исследований, изменения интервала  $QTcF$  от исходного уровня составили 5–15 мс. До 4 % пациентов имели удлинение  $QTcF > 60$  мс, и только в одном исследовании в 1,2 % наблюдений зарегистрированы интервалы  $QTcF > 500$  мс [2, 8, 38, 39].

Очевидно, что на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при терапии ИТК оказывает влияние преморбидное состояние пациента, т. е. наличие в анамнезе стандартных факторов риска (ожирение,

курение, возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия).

В наших наблюдениях у 4 пациентов имели место сосудистые осложнения.

У 1 пациента пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в анамнезе в период терапии нилотинибом развилась тромбоэмболия легочной артерии с последующим развитием острого инфаркта миокарда, осложнения которого привели к летальному исходу.

У 1 пациентки, получавшей нилотиниб, имело место острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. У 1 мужчины развился острый коронарный синдром при терапии дазатинибом. Обращает внимание, что у обоих пациентов в анамнезе была артериальная гипертензия, а возраст превышал 55 лет.

Единственный случай развития аритмии (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий) был зарегистрирован нами у пациента среднего возраста, получавшего терапию дазатинибом. При обследовании было установлено, что имеющаяся патология, скорее всего, обусловлена врожденными особенностями проводящей системы сердца. Неоднократно выполнялась радиочастотная абляция патологических проводящих путей без особого эффекта. В период временной отмены дазатиниба уменьшения частоты и интенсивности пароксизмов не наблюдалось. С учетом отсутствия четкой связи аритмии с приемом ИТК, а также в связи с потерей большого молекулярного ответа во время перерывов терапия дазатинибом была продолжена.

Таким образом, не во всех представленных нами наблюдениях развитие сердечно-сосудистых осложнений достоверно можно связывать с терапией ИТК.

В клинической практике целесообразно выполнение ЭКГ до начала терапии ИТК и через 1–2 нед. после ее начала для оценки динамики интервала *QT*. Следует избегать сочетания ИТК с препаратами, увеличивающими интервал *QT*, а также резко повышающими концентрацию ИТК.

**Окклюзия периферических артерий.** Данное осложнение описано у пациентов, получающих нилотиниб. Термин «окклюзия периферических артерий» охватывает случаи обструкции крупных артерий, за исключением коронарных, дуги аорты и сосудов, кровоснабжающих ЦНС. Факторы риска данного осложнения аналогичны таковым при атеросклерозе: курение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, мужской пол, возраст старше 45 лет и ожирение [40].

При использовании нилотиниба как в первой, так и во второй линии терапии ХМЛ частота выявления окклюзии периферических сосудов колеблется от 1,2 до 12,5 % [41, 42]. Такой диапазон, вероятно, обусловлен не только различиями сравниваемых групп, но и длительностью применения нилотиниба. Кроме того, следует отметить, что в крупных исследованиях учитывались только случаи окклюзии, имевшие клинические симптомы.

T. Kim и соавт. опубликовали результаты работы, в которой оценивали субклинические изменения, происходящие в сосудах на фоне терапии ИТК [40]. При дуплексном сканировании периферических сосудов выявлено, что у 26,7 % обследованных пациентов имели место ультразвуковые признаки окклюзии сосудов, у 24 % — патологический лодыжечно-плечевой индекс и лишь у 3,1 % больных имелись клинические проявления

окклюзии. Следует отметить, что статистически значимо чаще выявлялись как клинические, так и субклинические изменения на фоне терапии нилотинибом в сравнении с иматинибом.

У наблюдаемых нами пациентов проводится исследование с целью определить субклинические проявления атеросклеротических поражений сосудов, результаты которого будут опубликованы позднее. Пациентов с развернутой клинической картиной окклюзии в нашей группе не выявлено. Возможно, это связано с их возрастом (медиана менее 50 лет), малой выборкой, а также непродолжительностью наблюдения (медиана менее 2 лет).

#### **Развитие вторых онкологических заболеваний.**

Большой интерес вызывает вероятность развития у пациентов, получающих ИТК2 по поводу ХМЛ, других онкологических заболеваний. Это связано главным образом с тем, что применение ИТК увеличивает продолжительность жизни больных ХМЛ, что, в свою очередь, увеличивает вероятность появления новых сопутствующих заболеваний. К настоящему времени результатов крупных исследований по изучению развития вторых опухолей у больных ХМЛ при терапии ИТК2 не представлено. Связано это, по всей вероятности, с тем, что для оценки таких отдаленных событий, как вторые опухоли, прошло еще недостаточно времени. Опубликована работа D. Verma и соавт. [43], в которой на выборке из 1445 пациентов с ХМЛ описаны случаи развития вторых онкологических заболеваний, включая другие миелопролиферативные опухоли. В указанном исследовании все больные получали преимущественно иматиниб (нилотиниб и дазатиниб назначались отдельным пациентам). Общая частота развития вторых опухолей составила 4,6 % (80 заболеваний у 66 из 1445 пациентов). Средняя продолжительность терапии ИТК до времени установления второго онкологического заболевания составила 39 мес. С учетом представленных результатов авторы заключают, что убедительных данных об увеличении вероятности развития второго онкологического заболевания не получено [43].

Среди обследованных нами пациентов солидные опухоли выявлены у 1 (2,1 %) при терапии нилотинибом и у 1 (3,6 %) при терапии дазатинибом. Обе пациентки старше 50 лет. У одной развилась опухоль щитовидной железы в составе синдрома множественной эндокринной неоплазии (рак щитовидной железы, аденома паращитовидной железы и гипофиза), пациентке было успешно проведено хирургическое лечение. У другой верифицирован рак матки, послуживший причиной смерти.

Следует также отметить, что у одной из пациенток имело место развитие рака молочной железы в период проводимой ранее терапии иматинибом. Кроме того, у 1 больного, получавшего терапию дазатинибом, была диагностирована истинная полицитемия. Таким образом, из всех 76 обследованных пациентов, получавших терапию ИТК2, вторые онкологические заболевания были выявлены в 5 % случаев, что сопоставимо с представленными в литературе данными и не превышает средние показатели в популяции больных ХМЛ.

Каких-либо осложнений, ранее не описанных в литературе, не наблюдалось, за исключением случая развития *myasthenia gravis* у пациентки 70 лет, получавшей дазатиниб. Перерыв в терапии ИТК не привел к улучшению состояния. Больная наблюдалась у неврологов и получала терапию преднизолоном с положительным эффектом.

Однако в дальнейшем пациентка умерла от пневмонии при сохранении стабильного полного цитогенетического ответа (ПЦГО) и большого молекулярного ответа.

#### Влияние токсичности на результаты терапии

Развитие токсичности на фоне лечения ИТК2 у 31,6 % (24/76) больных послужило причиной снижения дозы препаратов. Перерывы были у 40,8 % (31/76) пациентов. Средняя продолжительность перерывов за первые 12 мес. терапии ИТК2 составила 30 дней (диапазон 1–140 дней). Подробные результаты представлены в табл. 4.

Терапия ИТК2 отменена у 48,7 % (37/76) пациентов. Частота отмены ИТК2 в связи с непереносимостью составила 10,8 % (4/37), а при сочетании токсичности и резистентности — 8,1 % (3/37), причем только в 1 наблюдении была негематологическая токсичность (плевральный выпот), а в остальных случаях отмена была обусловлена развитием цитопении. Причины отмены терапии приведены в табл. 5.

В целом частота ПЦГО составила 47,9 % (36/71), а среди пациентов с токсичностью — 40 % (16/40). Медианы длительности ПЦГО в группах нилотиниба и дазатиниба — 50 и 44 мес. соответственно ( $p > 0,1$ ). Таким образом, в настоящем исследовании развитие токсичности не влияло на эффективность проводимого лечения ИТК2.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гематологическая и/или негематологическая токсичность, связанная с ИТК2, встречалась более чем у 50 % больных. В большинстве случаев осложнения носили временный характер и купировались после перерывов в терапии ИТК2 или при снижении дозы препаратов. Основной причиной прекращения терапии ИТК2 была резистентность. Токсичность послужила причиной отмены препаратов только у 10 % пациентов. Летальных исходов из-за токсичности ИТК2 не зарегистрировано. Осложнения при терапии ИТК2 не оказывали влияния на вероятность достижения ПЦГО и его стабильность.

Осложнения, не зарегистрированные в рамках клинических исследований или не описанные в литературе, отсутствовали. Потребуется более длительный срок наблюдения и большая выборка пациентов для утверждения или отрицания связи с ИТК2 вновь диагностированных заболеваний: сердечно-сосудистых, вторых злокачественных опухолей и др.

Таблица 4. Коррекция доз ИТК2 и перерывы терапии ( $p > 0,1$ )

Показатель	Нилотиниб	Дазатиниб	Всего
Общая частота снижения дозы из-за токсичности	35,4 % (17/48)	25 % (7/28)	31,6 % (24/76)
Частота снижения дозы из-за гематологической токсичности	27,1 % (13/48)	17,9 % (5/28)	23,7 % (18/76)
Частота перерывов в терапии из-за токсичности	45,8 % (22/48)	32,1 % (9/28)	40,8 % (31/76)
Среднее количество дней перерывов из-за токсичности за 1-й год терапии	24,4 (1–140)	44 (12–94)	30 (1–140)

Таблица 5. Частота и причины отмены терапии ИТК2 ( $p > 0,1$ )

Показатель	Нилотиниб	Дазатиниб	Всего
Частота полной отмены терапии	50 % (24/48)	46,4 % (13/28)	48,7 % (37/76)
Причины отмены терапии			
Токсичность	12,5 % (3/24)	7,7 % (1/13)	10,8 % (4/37)
Резистентность	75 % (18/24)	61,5 % (8/13)	70,3 % (26/37)
Токсичность + резистентность	4,2 % (1/24)	15,4 % (2/13)	8,1 % (3/37)
Летальность, не связанная с ХМЛ	8,3 % (2/24)	15,4 % (2/13)	10,8 % (4/37)

В целом как нилотиниб, так и дазатиниб имеют удовлетворительный профиль токсичности. Большинство токсических эффектов возникает в течение первых недель терапии [4]. Любое осложнение, развившееся в отдаленный период наблюдения, требует уточнения генеза.

В международном исследовании, в котором принимало участие 10 регионов России, медиана возраста больных ХМЛ составила 56 лет. Более 55 % пациентов имели сопутствующую патологию, из них сердечно-сосудистые заболевания составили почти 42 % [44]. В России смертность от данной группы болезней очень высокая. Следовательно, крайне важна своевременная диагностика этих заболеваний, в особенности на фоне терапии нилотинибом. Можно предположить, что проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий позволит избежать развитие фатальных или инвалидизирующих сердечно-сосудистых осложнений у больных ХМЛ, в т. ч. у получающих нилотиниб.

Безусловно, нилотиниб и дазатиниб как в первой, так и во второй линии терапии снижают смертность от ХМЛ, но не менее важно, чтобы не было летальных исходов от терапии ИТК2 или сопутствующей патологии. Выбор препарата с учетом сопутствующих заболеваний, а также адекватное наблюдение и выявление токсических эффектов на раннем этапе могут обеспечить безопасность терапии ингибиторами тирозинкиназ.

#### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.Ю. Зарицкий и Е.Г. Ломаиа являются научными консультантами ООО «Новартис фарма» и ООО «Бристол-Майерс Сквибб».

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта университета ИТМО, грант № 715791.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Н.С. Лазорко, Е.Г. Ломаиа, А.Ю. Зарицкий.

**Сбор и обработка данных:** Н.С. Лазорко, Е.Г. Ломаиа, Е.Г. Романова, Е.И. Сбитякова, Е.Р. Мачюлайтене.

**Предоставление материалов исследования:** Н.С. Лазорко, Е.Г. Ломаиа, Е.Г. Романова, Е.И. Сбитякова, Е.Р. Мачюлайтене, А.Ю. Зарицкий.

**Анализ и интерпретация данных:** Н.С. Лазорко, Е.Г. Ломаиа, Е.Г. Романова, Е.И. Сбитякова, П.А. Бутылин, А.Ю. Зарицкий.

**Подготовка рукописи:** Н.С. Лазорко, Е.Г. Ломаиа, Е.Г. Романова, Е.И. Сбитякова, А.Ю. Зарицкий.

**Окончательное одобрение рукописи:** А.Ю. Зарицкий.

**Административная поддержка:** А.Ю. Зарицкий.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007; 109: 5143–50.
- Kantarjian H., Giles F., Bhalha K. 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; 117: 1141–5.
- Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Сбитякова Е.И., Зарицкий А.Ю. Нилотиниб и дазатиниб в первой линии терапии больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. *Современная онкология*. 2011; 13(1): 38–40. [Lazorko N.S., Lomaia E.G., Sbityakova E.I., Zaritskii A.Yu. Nilotinib and dasatinib as first line therapy of patients in chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Sovremennaya onkologiya*. 2011; 13(1): 38–40. (In Russ.)]
- Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Зарицкий А.Ю. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза. *Онкогематология*. 2013; 2: 22–33. [Lomaia E.G., Romanova E.G., Sbityakova E.I., Zaritskii A.Yu. Efficacy and safety of 2nd generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib, nilotinib) in treatment of chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya*. 2013; 2: 22–33. (In Russ.)]
- Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Гусарова Г.А. и др. Российский опыт применения нилотиниба во второй линии терапии больных хроническим миелолейкозом с резистентностью или непереносимостью иматиниба: оценка безопасности и эффективности в исследовании ENACT (расширенный доступ к нилотинибу в клинических исследованиях). *Вестник гематологии*. 2010; 1(2): 92–3. [Turkina A.G., Khoroshko N.D., Gusarova G.A. et al. Russian experience in use of nilotinib in second line therapy of patients with chronic myeloid leukemia and imatinib resistance or intolerance: evaluation of safety and efficacy in ENACT trial (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials). *Vestnik gematologii*. 2010; 1(2): 92–3. (In Russ.)]
- [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
- Kantarjian H., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007; 110: 3540–6.
- Saglio G., Kim D., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(24): 2251–9.
- Hochhaus A., Kantarjian H., Baccarani M. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007; 109: 2303–9.
- Kantarjian H., Shah N., Hochhaus A. et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2260–70.
- Shah R. Drug-induced hepatotoxicity: pharmacokinetic perspectives and strategies for risk reduction. *Adv. Drug React. Toxicol. Rev.* 1999; 18: 181–233.
- Russmann S., Kullak-Ublick G., Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16: 3041–53.
- Teo Y., Ho H., Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors induced hepatotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2013; 39: 199–206.
- Saglio G., Pinilla-Ibarz J., Cortes J. et al. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011; 117(4): Abstract 3746.
- Rosti G., Castagnetti F., Gugliotta G. et al. Dasatinib and nilotinib in imatinib resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a 'head-to-head' comparison. *Leuk. Lymphoma* 2010; 51: 583–91.
- Shah R., Morganroth J., Shah D. Hepatotoxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors: Clinical and Regulatory Perspectives. *Drug Saf.* 2013; 36: 491–503.
- Lammie A., Drobnjak M., Gerald W. et al. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 1994; 42: 1417–25.
- Grichnik J., Burch J., Burchette J., Shea C. The SCF/KIT pathway plays a critical role in the control of normal human melanocyte homeostasis. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111: 233–8.
- Kantarjian H., Pasquini R., Levy V. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115: 4136–47.
- Irvine E., Williams C. Treatment-, Patient-, and Disease-Related Factors and the Emergence of Adverse Events with Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(8): 868–81.
- Van Etten R.A. Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of cAbl. *Trends Cell Biol.* 1999; 9: 179–86.
- Wasle B., Edwardson J. The regulation of exocytosis in the pancreatic acinar cell. *Cell Signal*. 2002; 14: 191–7.
- Mooren F., Hlouschek V., Finkes T. et al. Early changes in pancreatic acinar cell calcium signalling after pancreatic duct obstruction. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 9361–9.
- Fitter S., Vanduyke K., Gronthos S., Zannettino A.C. Suppression of PDGF-induced PI3 kinase activity by imatinib promotes adipogenesis and adiponectin secretion. *J. Mol. Endocrinol.* 2012; 48: 229–40.
- Racil Z., Razga F., Drapalova J. et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(10): e124–6.
- le Coutre P., Giles F., Hochhaus A. et al. Analysis of glucose profiles in imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) patients treated with nilotinib: lack of correlation between glucose levels and nilotinib efficacy. *Blood*. 2007; 110: Abstract 4588.
- Breccia M., Alimena G. Pleural/pericardic effusions during dasatinib treatment: incidence, management and risk factors associated to their development. *Exp. Opin. Drug Saf.* 2010; 9(5): 713–21.
- de Lavallade H., Punjalangam S., Milojkovic D. et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 745–7.
- Porkka K., Khoury H., Paquette R. et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer*. 2010; 116: 377–86.
- Shah N., Kantarjian H., Kim D. 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.* 2012; 30: 6506.
- Hasinoff B.B. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010; 244: 190–5.
- Albini A., Pennesi G., Donatelli F. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102(1): 14–25.
- Strevel E., Ing D., Siu L. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(22): 3362–71.
- Haverkamp W., Breithardt G., Camm A. et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; 21(15): 1216–31.
- Priori S., Schwartz P., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(19): 1866–74.
- Sauer A., Moss A., McNitt S. et al. Long QT syndrome in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(3): 329–37.
- Center for Drug Evaluation and Research: Nilotinib Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation, 2007.
- le Coutre P., Ottmann O., Giles F. et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2008; 111(4): 1834–9.
- Kantarjian H., Giles F., Wunderle L. et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(24): 2542–51.
- Kim T., Rea D., Schwarz M. et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013; 27: 1316–21.
- Larson R., Hochhaus A., Hughes T. et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012; 26: 2197–203.
- Aichberger K., Herndlhofer S., Schemthaler G. et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 533–9.
- Verma D., Verstovsek S., Kantarjian H. et al. Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies. *Blood*. 2011; 118(16): 4353–8.
- Hoffmann V., Baccarani M., Hasford J. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015; 29(6): 1336–43. doi: 10.1038/leu.2015.73 [Epub 2015 Mar 18].