Клиническая онкогематология. 2016;9(1):54–60
ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2016;9(1):54–60
ONCO clinical HEMATOLOGY

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

MYELOID MALIGNANCIES

Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии

К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых, Н.А. Потихонова, И.И. Зотова, В.Ю. Удальева, Р.А. Головченко, Н.В. Шахворостова, Д.И. Шихбабаева, М.Н. Зенина, С.А. Тиранова, С.А. Кудряшова, Л.С. Мартыненко, М.П. Иванова, Н.Ю. Цыбакова, Е.В. Петрова, Л.Б. Полушкина, Е.В. Клеина

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

Chronic Myeloid Leukemia: Long-Term Experience of Target Therapy

KM Abdulkadyrov, VA Shuvaev, IS Martynkevich, MS Fominykh, NA Potikhonova, II Zotova, VYu Udal'eva, RA Golovchenko, NV Shakhvorostova, DI Shikhbabaeva, MN Zenina, SA Tiranova, SA Kudryashova, LS Martynenko, MP Ivanova, NYu Tsybakova, EV Petrova, LB Polushkina, EV Kleina

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Расшифровка ключевых аспектов патогенеза хронического миелолейкоза (ХМЛ), разработка и внедрение лекарственных средств таргетной терапии позволили коренным образом изменить прогноз ранее фатального заболевания. Результаты многочисленных клинических исследований показали абсолютное превосходство ингибиторов тирозинкиназ над ранее существовавшими методами лечения. Вместе с тем клинические исследования имеют ограничения в отборе пациентов, условиях и сроках проведения лечения. Обобщение собственных результатов таргетной терапии ХМЛ с 2003 по 2015 г. является важным аргументом для внедрения инновационных препаратов в широкую клиническую практику. Цель — анализ собственного опыта таргетной терапии ХМЛ, а также сравнение результатов собственной клинической практики с данными международных клинических исследований.

Методы. В работе использовались амбулаторные карты, истории болезни пациентов с ХМЛ, наблюдавшихся в консультативно-поликлиническом отделении гематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА в течение последних 12 лет. Для сравнительного анализа использовались опубликованные результаты многоцентровых клинических исследований по применению ингибиторов тирозинкиназ при ХМЛ. Изучали первичную заболеваемость и распространенность ХМЛ, результаты таргетной терапии первой и последующих линий с оценкой показателей выживаемости, побочных эффектов препаратов, характера ответа (гематологический, цитогенетический и молекулярный).

Результаты. Анализу подвергнут опыт лечения 208 больных ХМЛ. При использовании иматиниба клинико-гема-

ABSTRACT

Background & Aims. Interpretation of key aspects of pathogenesis of chronic myeloid leukemia (CML) and development and introduction of target therapy have changed the prognosis of this once fatal disease dramatically. Results of numerous clinical trials demonstrated substantial superiority of tyrosine kinase inhibitors over previous therapy techniques. At the same time, clinical trials had limitations in patient enrollment, as well as treatment conditions and duration. The analysis of our clinical experience in CML target therapy (over the period from 2003 till 2015) is an important argument for introduction of novel drugs into routine clinical practice. The aim of the study is to analyze our own experience in CML target therapy and to compare our results with clinical trials data.

Methods. Outpatient's cards and case histories of CML patients treated in the Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology over last 12 years were analyzed in this work. Published results of multi-center clinical trials evaluating the use of tyrosine kinase inhibitors in CML were used for a comparative analysis. The primary morbidity rate and the prevalence of CML, results of first and subsequent treatment lines were studied with assessment of survival rates, adverse events, and the nature of the response (hematologic, cytogenetic and molecular).

Results. The experience in treatment of 208 CML patients was analyzed. The use of imatinib led to clinical and hematological remission (complete hematologic response) was achieved in 95 % of patients. The frequency of complete cytogenetic responses (CCyR) was 69 %, and that of major molecular responses (MMR) was 58 %. The overall 5-year survival (OS) was 86.4 %, the 10-years OS was 67.5 %. The use of nilotinib during the second line permitted to achieve CCyR in 61 % of patients, and the MMR in 55 % of cases.

© 2016 практическая медицина

тологическая ремиссия (полный гематологический ответ) была достигнута у 95 % пациентов. Частота полного цитогенетического ответа (ПЦО) составила 69 %, большого молекулярного ответа (БМО) — 58 %. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) больных составила 86,4 %, 10-летняя — 67,5 %. При использовании нилотиниба во второй линии ПЦО получен у 61 % больных, БМО — у 55 %; 2-летняя ОВ была 96 %, 5-летняя — 68 %. ПЦО и БМО достигнуты у 50 % больных при применении дазатиниба во второй линии. В третьей линии терапии ПЦО отмечен у 50 % пациентов, БМО — у 25 %. В случае предшествующей резистентности к иматинибу и нилотинибу ПЦО наблюдали только у 36 % пациентов, а БМО — у 18 %. При терапии дазатинибом во второй линии 2-летняя ОВ составила 85 %, а 5-летняя — 51 %, в третьей линии — 75 и 50 % соответственно. Спектр и частота побочных эффектов терапии в целом соответствовали данным клинических исследований.

Заключение. Применение ингибиторов тирозинкиназ при ХМЛ позволяет значительно увеличить продолжительность и качество жизни больных. Использование нилотиниба и дазатиниба при непереносимости иматиниба и/или резистентности к нему может быть эффективным у большинства больных ХМЛ.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, клиническая практика.

Получено: 10 сентября 2015 г.
Принято в печать: 20 октября 2015 г.

Для переписки: Василий Анатольевич Шуваев, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(921)636-54-72; e-mail: shuvaev77@mail.ru

Для цитирования: Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии. Клиническая онкогематология. 2016;9(1):54–60.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-54-60

The two-year OS was 96 % and the 5-year OS was 68 %. CCyR and MMR were achieved in 50 % patients treated with dasatinib during the second line. As for the third line, CCyR was achieved in 50 % of patients and MMR in 25 %. In case of previous imatinib and nilotinib resistance, CCyR was observed only in 36 % of patients and MMR in 18 % of cases. During second-line dasatinib treatment, the 2-year OS was 85 %, and the 5-year OS was 51 %; as for the third line, the results were 75 % and 50 %, respectively. The range and rates of adverse events of the therapy, in general, corresponded to results of clinical trials.

Conclusion. The use of tyrosine kinase inhibitors in treatment of CML permits to prolong patient's life span and quality of life significantly. The use of nilotinib and dazatinib (in case of nilotinib intolerance and/or resistance) could be effective in most patients.

Keywords: chronic myeloid leukemia, target therapy, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, clinical practice.

Received: September 10, 2015
Accepted: October 20, 2015

For correspondence: Vasilii Anatol'evich Shuvaev, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(921)636-54-72; e-mail: shuvaev77@mail.ru

For citation: Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS, et al. Chronic Myeloid Leukemia: Long-Term Experience of Target Therapy. Clinical oncohematology. 2016;9(1):54–60 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-54-60

ВВЕДЕНИЕ

Достижения фундаментальных наук в области медицины и биологии привели к расшифровке ключевого звена патогенеза хронического миелолейкоза (ХМЛ) — открытию роли продукта филадельфийской хромосомы, белка BCR-ABL [1]. Последующие разработки в области молекулярной генетики позволили создать и внедрить направленную (таргетную) терапию ХМЛ, являющуюся высокоточным «оружием» при этом, ранее фатальном заболевании, что коренным образом изменило его прогноз [2]. В многочисленных клинических исследованиях доказано абсолютное превосходство ингибиторов тирозинкиназ над использовавшимися ранее методами лекарственного лечения по показателям общей (ОВ) и выживаемости без прогрессирования [3–6]. Однако клинические исследования имеют существенные отличия от реальной клинической практики. Связаны они с ограничениями в отборе пациентов, сроках проведения лечения. Периодический анализ и обобщение результатов таргетной терапии ХМЛ в практике здравоохранения является необходимым условием широкого внедрения инновационных препаратов в клиническую практику и их доступности, в т. ч. для больных, которые не могут быть включены в клинические исследования. Прежде всего, это больные пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися недостаточностью функции почек, печени и других органов, необходимостью сопутствующей терапии и пациенты, не включенные в клинические исследования с учетом критериев исключения.

Цель работы — анализ собственного опыта таргетной терапии ХМЛ и сравнение результатов с данными клинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования анализу подвергнуты амбулаторные карты, истории болезни 208 больных ХМЛ, наблюдавшихся в консультативно-поликлиническом отделении гематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА) с 2003 по 2015 г. Для сравнения были использованы опубликованные результаты многоцентровых клинических исследований по применению ингибиторов тирозинкиназ при ХМЛ [7–20]. Изучали первичную заболеваемость и распространенность ХМЛ, результаты таргетной терапии ХМЛ первой и последующих линий. Оценка

осуществлялась по показателям выживаемости, побочным эффектам препаратов, характеру ответа на лечение — гематологического, цитогенетического и молекулярного. Результаты лечения оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ [3]. Для анализа использовались методы описательной статистики, различия частоты событий оценивали с помощью критерия χ^2 и точного теста Фишера. Кривые выживаемости строились методом Каплана—Мейера. Обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office 2013 и Statistica 9.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В базу данных внесена информация о 208 больных ХМЛ, проживающих в 7 районах г. Санкт-Петербурга с общим населением 2 355 153 человека, входящих в зону обслуживания консультативно-поликлинического отделения гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Лиц мужского пола было 100, женского — 108. Возраст больных ко времени установления диагноза колебался от 9 до 86 лет с медианой 51 год. В период первичной диагностики хроническая фаза заболевания зарегистрирована у 85,6 % больных, фаза акселерации — у 7,2 % и бластный криз — у 7,2 %. Медиана продолжительности наблюдения за больными составила 6 лет.

Иматиниб в качестве первой линии терапии применен у 174 больных (81 — мужского пола и 93 женского). Больные были в возрасте 15–86 лет (медиана 53 года). Хроническая фаза заболевания констатирована у 162 (93,1 %) больных, фаза акселерации — у 10 (5,7 %), бластный криз — у 2 (1,1 %). Медиана продолжительности заболевания от установления диагноза до начала таргетной терапии составила 57 дней (диапазон 0–3309 дней). В течение первого месяца от установления диагноза терапия иматинибом была начата 66 пациентам. В результате терапии иматинибом полный гематологический ответ (ПГО) был достигнут у 165 (94,8 %) больных, полный цитогенетический ответ (ПЦО) — у 120 (69 %) и большой молекулярный ответ (БМО) — у 101 (58 %). Оптимальный эффект терапии наблюдался к 3 мес. в виде частичного цитогенетического ответа с уровнем *BCR-ABL* < 10 % у 53,3 % больных, к 6 мес. в виде ПЦО с *BCR-ABL* < 1 % — у 38,4 % и к 12 мес. в виде БМО — у 42,2 %. Частота побочных эффектов, связанных с использованием иматиниба, в сравнении с результатами клинических исследований [11, 14] приведена в табл. 1.

Из-за токсичности временная отмена препарата имела место у 61 (35,1 %) больного, редукция дозы — у 28 (16,1 %). Доза повышена из-за неэффективности у 81 (46,6 %) пациента. Смена терапии потребовалась 61 (35,1 %) больному с последующим назначением нилотиниба (n = 43), дазатиниба (n = 16) и бозутиниба (n = 2).

Ко времени анализа продолжали лечение иматинибом 76 (43,7 %) из 174 больных. Стойкий ПЦО наблюдался у 69 (39,7 %) пациентов, в т. ч. БМО — у 64 (36,8 %). Умерло 43 (24,7 %) из 174 больных. Причины летальных исходов:

- прогрессирование (n = 22; 12,6 %);
- осложнения аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) (n = 3; 1,7 %);
- сопутствующие заболевания, травмы (n = 18; 10,3 %).

Следует отметить, что летальность, обусловленная ХМЛ и сопутствующими заболеваниями, практически не различалась. ОВ больных, получавших иматиниб, представлена на рис. 1. ОВ больных в течение 5 лет составила 86,4 %, а 10-летняя ОВ — 67,5 %.

Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения применялись у 100 больных ХМЛ: нилотиниб — у 62 и дазатиниб — у 38.

Нилотиниб использовался у 25 лиц мужского пола и 37 — женского в возрасте 21–84 года (медиана 50 лет). Заболевание в хронической фазе диагностировано у 58 больных, в фазе акселерации — у 4. Препарат использовался в качестве первой линии терапии у 12 пациентов. Вторая линия терапии нилотинибом проводилась у 47 пациентов, третья — у 3. Медиана продолжительности заболевания от установления диагноза до начала терапии составила 37 мес.

У 100 % больных, получавших нилотиниб в первой линии терапии, был достигнут ПГО, у 9 (75 %) — ПЦО и у 9 (75 %) — БМО.

Таблица 1. Побочные эффекты иматиниба при хроническом миелолейкозе

Побочный эффект	Частота, %	
	Собственные данные	Данные клинических исследований [11, 14]
Потливость	4	3
Слабость/усталость	32	8–11
Головная боль	5	8–11
Боль в мышцах/суставах	17	10–39
Боль в пояснице	7	0
Отеки	17	14–36
Периорбитальные отеки	13	13–33
Гипертензия	8	0
Затруднение дыхания	1	3
Тошнота	15	23–31
Рвота	2	10–14
Диарея	6	21
Инфекционные осложнения	10	2,7

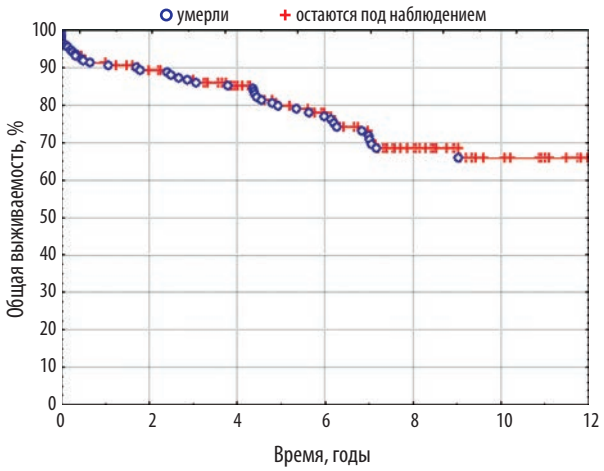

Рис. 1. Общая выживаемость больных, получавших иматиниб в первой линии терапии (n = 174)

Fig. 1. Overall survival of patients treated with imatinib during the first-line therapy (n = 174)

При использовании нилотиниба во второй линии ПГО констатирован у 43 (91,5 %) из 47 больных, ПЦО — у 30 (63,8 %) и БМО — у 27 (57,4 %). В рамках третьей линии после терапии иматинибом и дазатинибом у всех 3 больных удалось получить ПГО. У 2 больных отмечен ПЦО, у 1 — БМО.

Побочные эффекты нилотиниба в сравнении с результатами исследования ENACT [20] представлены в табл. 2.

Гипергликемия при применении нилотиниба отмечена у 35 (56,5 %) больных. Повышение уровня глюкозы в крови III–IV степени зафиксировано не было. Нарушения липидного обмена (повышение холестерина, триглицеридов или липопротеидов низкой плотности) при использовании нилотиниба наблюдалось у 34 (55 %) пациентов.

Важно отметить, что в исследовании ENESTnd гипергликемия наблюдалась у 50–53 % больных. При этом у 7 % пациентов определялась гипергликемия III–IV степени, тогда как гиперхолестеринемия — у 27–28 % [21].

Клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмии, нарушения мозгового кровообращения, окклюзия периферических артерий) при лечении нилотинибом наблюдались у 24 % больных. В клиническом исследовании ENACT сердечно-сосудистые осложнения были зарегистрированы у 7,5–13,4 % больных [21].

Среди нежелательных явлений нами отмечена высокая частота негематологических побочных эффектов в виде слабости, боли в животе, периферических отеков, а также повышения уровня билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). У больных, получавших нилотиниб, частота нежелательных явлений по степени их выраженности (I–II *vs* III–IV степени) значительно не отличалась в сравниваемых группах. Объяснением данному факту может служить то обстоятельство, что явления негематологической токсичности I–II степени в клинических исследованиях редко расцениваются как клинически значимые и не регистрируются врачами-исследователями в первичной документации. Это приводит к занижению их частоты при анализе результатов исследований.

Таблица 2. Побочные эффекты нилотиниба при хроническом миелолейкозе

Побочный эффект	Любой степени, %		III–IV степени, %	
	Данные ENACT [20]	Собственные данные	Данные ENACT [20]	Собственные данные
Кожная сыпь	24,5	14,5	2,7	1,6
Головная боль	16,4	17,7	1,9	4,8
Слабость	14,1	33,8	1,6	12,9
Зуд	13,4	8,1	0,8	0,0
Тошнота	11,6	12,9	0,8	1,6
Миалгия	11,1	6,5	0,9	0,0
Рвота	7,4	6,5	0,8	0,0
Диарея	6,2	4,8	0,6	1,6
Мышечные спазмы	5,9	4,8	0,2	0,0
Запор	5,1	4,8	0,1	1,6
Снижение аппетита	5,1	6,5	0,4	1,6
Боль в животе	5,1	17,7	0,4	1,6
Артралгия	5,0	9,7	0,4	0,0
Периферические отеки	5,0	11,3	0,0	0,0
Анемия	11,3	19,4	3,2	1,6
Нейтропения	17,2	9,7	14,3	8,1
Тромбоцитопения	28,7	12,9	21,7	3,2
Гипербилирубинемия	25,2	37,1	4,1	3,2
Повышение АЛТ	13,6	56,5	2,1	4,8
Повышение АСТ	8,5	59,7	0,8	3,2
Повышение липазы	13,2	17,7	6,5	3,2

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Интересно отметить, что при одинаковой частоте гипергликемии гиперхолестеринемия у наблюдавшихся нами больных регистрировалась почти в 2 раза чаще, чем в клинических исследованиях. Вероятно, это могло быть одной из причин того, что клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения при лечении нилотинибом также наблюдались нами почти в 2 раза чаще, чем в клинических исследованиях.

Временная отмена нилотиниба из-за токсичности осуществлялась у 26 (41,9 %) больных, а редукция дозы по этой же причине — у 15 (24,2 %). Кроме того, полная отмена нилотиниба проведена еще у 33 (53,2 %) больных по следующим причинам:

- нежелательные явления (n = 11; 17,7 %) в виде кардиальной патологии (n = 8), повышение уровня билирубина, АСТ, АЛТ (n = 3);
- недостаточная эффективность препарата (n = 17; 27,4 %);
- отказ от лечения (n = 1; 1,6 %);
- в рамках клинического исследования при стойком глубоком молекулярном ответе (n = 4);
- у 8 (12,9 %) больных обнаружены резистентные к нилотинибу мутации: E255V (n = 2), E255K (n = 1), F359C (n = 1), Y253H (n = 2), T315I (n = 2), что стало причиной перехода на другую линию терапии.

После отмены нилотиниба дальнейшее лечение проводилось дазатинибом у 22 больных, иматинибом ± интерферон — у 4 и бозутинибом — у 1. Стандартная химиотерапия проводилась 2 больным. АллоТКМ выполнена 2 пациентам (1 — после терапии нилотинибом и 1 — после неудачи следующей после нилотиниба терапии дазатинибом).

Ко времени написания статьи лечение нилотинибом продолжается у 28 (45,2 %) из 62 больных. При этом длительный ПЦО зарегистрирован у 26 больных, в т. ч. у 24 пациентов достигнут БМО. В исследуемой группе 9 (14,5 %) из 62 больных умерли. Причины смерти: прогрессирование ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза (n = 5; 8 %), сопутствующие заболевания (n = 2; 3,2 %), осложнения аллоТКМ (n = 2; 3,2 %).

Показатели 2- и 5-летней ОВ при использовании нилотиниба во второй линии составили 96 и 68 % соответственно (рис. 2).

При анализе результатов лечения нилотинибом статистически значимое влияние на вероятность достижения ПЦО и БМО оказали следующие факторы:

- фаза заболевания на момент начала терапии (лучшие результаты достигаются, когда терапия начинается в хронической фазе по сравнению с фазой акселерации);
- показания к началу терапии нилотинибом (лечение было более эффективным при предшествующей непереносимости иматиниба в сравнении с резистентностью к нему);
- длительность заболевания до начала применения нилотиниба (результаты оказались лучше при нача-

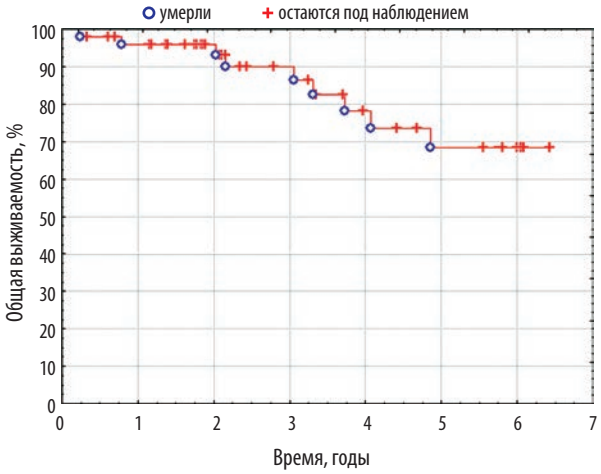

Рис. 2. Общая выживаемость больных, получавших нилотиниб во второй линии терапии (n = 47)

Fig. 2. Overall survival of patients treated with nilotinib during the second-line therapy (n = 47)

ле терапии нилотинибом в срок до 24 мес. от дебюта заболевания).

Дазатиниб использовался у 38 больных: 17 лиц мужского пола и 22 — женского в возрасте 22–87 лет (медиана 53 года). На момент начала терапии 30 больных были в хронической фазе ХМЛ, 4 — в фазе акселерации и 4 — с бластным кризом. Продолжительность заболевания от установления диагноза до начала терапии дазатинибом составляла в среднем 49 мес. (диапазон от 2 нед. до 165 мес.). Показаниями к началу терапии дазатинибом были:

- впервые выявленный ХМЛ (n = 2; хроническая фаза с высоким риском, фаза акселерации);
- резистентность к иматинибу (n = 8);
- резистентность к нилотинибу (n = 11);
- побочные эффекты нилотиниба (n = 9).

Прогрессирование заболевания из хронической в фазу акселерации и бластного криза стало причиной назначения дазатиниба у 8 больных. Дазатиниб использовался в первой линии терапии ХМЛ у 2 больных, во второй — у 16 и в третьей — у 20.

В первой линии терапии с помощью дазатиниба у 2 больных были достигнуты оптимальные ответы: ПЦО к 6 мес. терапии и БМО к 1 году. Вместе с тем в связи с нейтропенией на фоне лечения предпринималась редукция дозы дазатиниба. ПГО при применении дазатиниба во второй и третьей линиях был достигнут у 30 (83,3 %) больных. Во второй линии ПЦО и БМО были получены у 8 (50 %) из 16 пациентов. При использовании дазатиниба в третьей линии терапии ХМЛ ПЦО был получен у 10 (50 %) из 20 больных, БМО — у 5 (25 %). У больных, которым дазатиниб был назначен в связи с резистентностью к предшествующей терапии нилотинибом (n = 11), ПЦО был достигнут только у 4 (36,3 %) пациентов, а БМО — у 2 (18 %).

Нежелательные явления, связанные с терапией дазатинибом, в сравнении с результатами клинического исследования III фазы при резистентности к иматинибу или его непереносимости [22] представлены в табл. 3.

При сравнении побочных эффектов дазатиниба в клинических исследованиях и у наблюдавшихся нами больных отмечена меньшая частота гематологической токсичности у последних. Это может быть обусловлено большой долей пациентов, переведенных на терапию дазатинибом в связи с непереносимостью нилотиниба. Как и в случае с нилотинибом, частота негематологических побочных эффектов была больше в исследуемой группе по сравнению с клиническими исследованиями. Так, более часто наблюдались слабость, снижение аппетита, боль в суставах, периферические отеки, инфекции, лихорадка. Это также может быть связано с меньшей частотой регистрации негематологических побочных эффектов в клинических исследованиях как клинически значимых событий. Вместе с тем наши данные по частоте специфического побочного эффекта — плеврального выпота — оказались сходными с результатами клинических исследований.

Таблица 3. Побочные эффекты дазатиниба в сравнении с результатами клинического исследования III фазы при резистентности к иматинибу или его непереносимости [22]

Побочный эффект	Любой степени, %		III–IV степени, %	
	Данные исследования [22]	Собственные данные	Данные исследования [22]	Собственные данные
Анемия	89	44,7	10	5,3
Нейтропения	63	42,1	33	28,9
Тромбоцитопения	60	44,7	22	10,5
Инфекции	8	26,3	2	2,6
Периферические отеки	14	23,7	0	0,0
Плевральный выпот	7	10,5	1	2,6
Головная боль	30	39,5	< 1	0,0
Кожная сыпь	11	13,2	1	0,0
Слабость	20	60,5	1	23,7
Тошнота	15	13,2	< 1	0,0
Снижение аппетита	8	21,1	1	2,6
Рвота	5	2,6	< 1	0,0
Диарея	29	7,9	3	2,6
Боль в мышцах	11	15,8	0	5,2
Боль в суставах	7	42,1	1	15,8
Лихорадка	3	15,8	< 1	0,0

По нашим данным, частота гипергликемии при лечении дазатинибом составила 23,7 %, что почти соответствует частоте сопутствующего сахарного диабета (17,8 %) у больных ХМЛ [23].

Нарушения липидного обмена (повышение уровня холестерина, триглицеридов или липопротеидов низкой плотности) наблюдались у 42,1 % пациентов. Частота значимых сердечно-сосудистых осложнений составила 10,5 %, что меньше, чем при применении нилотиниба, однако оказалась больше, чем в клинических исследованиях дазатиниба (5 %) [9].

Временная отмена дазатиниба из-за токсичности имела место у 25 (66,7 %) больных. Редукция дозы из-за токсичности осуществлена у 12 (31,6 %) пациентов. Терапия дазатинибом была прекращена у 13 (34,2 %) больных по следующим причинам:

- плевральные выпоты (n = 3; 7,9 %);
- недостаточная эффективность (n = 2; 5,3 %);
- отказ от лечения (n = 2; 5,3 %);
- летальный исход на фоне терапии (n = 6; 15,8 %).

Дальнейшая терапия проводилась в следующих вариантах: иматиниб (n = 2), нилотиниб (n = 3), аллоТКМ (n = 1), монохимиотерапия цитарабином (n = 1). Мутации *BCR-ABL* были выявлены у 11 (28,9 %) больных, при

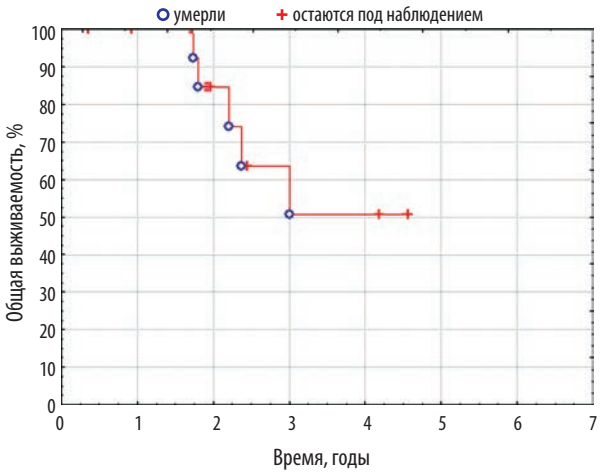

Рис. 3. Общая выживаемость больных, получавших дазатиниб во второй линии терапии (n = 16)

Fig. 3. Overall survival of patients treated with dasatinib during the second-line therapy (n = 16)

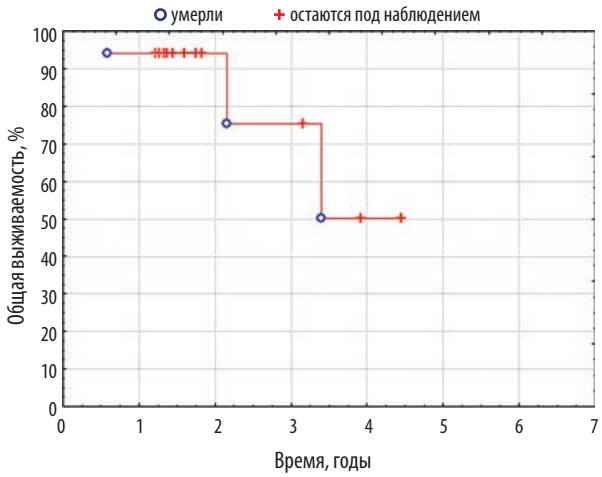

Рис. 4. Общая выживаемость больных, получавших дазатиниб в третьей линии терапии (n = 20)

Fig. 4. Overall survival of patients treated with dasatinib during the third-line therapy (n = 20)

этом до назначения дазатиниба — у 7 (18,4 %): H396P (n = 1), M351T (n = 1), Y253H (n = 1), E255K (n = 1), E255V(n = 1), F359C (n = 2); на фоне терапии дазатинибом — у 4 (10,5 %): F317L (n = 1), T315I (n = 3).

Лечение дазатинибом было продолжено у 23 (60,5 %) из 38 больных. Стойкий ПЦО сохранялся у 15 больных и БМО — у 11.

Из числа больных, получавших дазатиниб, умерло 8 (6 — на фоне проведения терапии и 2 — после ее окончания). Причинами летальных исходов были прогрессирование (n = 5), осложнения аллоТКМ (n = 1), сопутствующие заболевания (n = 2). У больных, получавших дазатиниб во второй линии терапии, 2-летняя ОВ составила 85 %, а 5-летняя — 51 % (рис. 3). При лечении дазатинибом в третьей линии 2-летняя ОВ больных была 75 %, 5-летняя — 50 % (рис. 4).

Факторы, которые статистически значимо влияли на успех терапии дазатинибом:

- фаза ХМЛ на момент начала терапии (при назначении дазатиниба в хронической фазе частота достижения ПЦО и БМО была выше, чем при первом назначении в фазе акселерации или бластного криза);
- линия терапии, в которой использовался дазатиниб (при второй линии терапии ПЦО и БМО достигались чаще, чем при использовании дазатиниба в третьей линии);
- длительность заболевания до начала терапии (при назначении дазатиниба больным с продолжительностью заболевания менее 48 мес. ПЦО и БМО регистрировались чаще, чем при использовании препарата в более поздний срок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании собственного опыта использования таргетной терапии следует констатировать, что лечение больных ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ приводит к устойчивому подавлению опухоли у большинства из них.

В редких случаях альтернативой терапии ингибиторами тирозинкиназ может быть аллоТКМ.

При недостаточной эффективности иматиниба или его непереносимости терапия ингибиторами тирозинкиназ второго поколения может быть успешной у значительной части больных. Побочные эффекты, и особенно проявления негематологической токсичности, у наблюдавшихся нами больных встречались несколько чаще, чем об этом сообщается по результатам клинических исследований. Вместе с тем в целом переносимость терапии удовлетворительная и необходимость перерывов в ней, снижения доз препаратов и отмены их в связи с нежелательными явлениями в нашей группе больных не превышала таковую в клинических исследованиях.

При лечении ХМЛ пользу и риск назначения того или иного ингибитора тирозинкиназ следует взвешивать врачу-гематологу индивидуально для каждого пациента. У больных с неудачей предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ риск прогрессирования, как правило, превышает риск неблагоприятного воздействия препаратов в виде различных метаболических нарушений или развития плеврального выпота. Тщательный подход к выбору препарата из группы ингибиторов тирозинкиназ и лечению сопутствующих заболеваний, а также побочных эффектов может снизить риск неблагоприятных последствий таргетной терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы по теме «ХМПН-15».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич.

Сбор и обработка данных: В.А. Шуваев.

Предоставление материалов исследования: В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых, Н.А. Потихонова, И.И. Зотова, В.Ю. Удальева, Р.А. Головченко, Н.В. Шахворостова, Д.И. Шихбабаева, М.Н. Зенина, С.А. Тиранова, С.А. Кудряшова, Л.С. Мартыненко,

М.П. Иванова, Н.Ю. Цыбакова, Е.В. Петрова, Л.Б. Полушкина, Е.В. Клеина.

Анализ и интерпретация данных: К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич.

Подготовка рукописи: К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых.

Окончательное одобрение рукописи: К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых.

Административная поддержка: К.М. Абдулкадыров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Salesse S, Verfaillie CM. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. Oncogene. 2002;21:8547–59. doi: 10.1038/sj.onc.1206082.

2. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2001;344(14):1084–6. doi: 10.1056/nejm200104053441409.

3. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестник гематологии. 2013;9(3):4–40.

[Abdulkadyrov KM, Abdullaev AO, Avdeeva LB, et al. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. Vestnik gematologii. 2013;9(3):4–40. (In Russ)]

4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

5. NCCN Guidelines Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2015. Available from: www.nccn.org/cml.pdf. (accessed 14.05.2015).

6. Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Мартынкевич И.С. и др. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге. Вестник гематологии. 2011;7(1):43.

[Shuvaev VA, Abdulkadyrova AS, Martynkevich IS, et al. Experience in treatment of chronic myeloid leukemia in Saint-Petersburg. Vestnik gematologii. 2011;7(1):43. (In Russ)]

7. Стахина О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph+ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®). Вестник гематологии. 2009;5(2):42.

[Stakhina OV, Turkina AG, Gusarova GA, et al. Long-term results of survival rates of patients in late chronic phase of Ph+ chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate (Glivec®). Vestnik gematologii. 2009;5(2):42. (In Russ)]

8. Cortes J, Rousselot P, Kim D-W, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood. 2007;109(8):3207–13. doi: 10.1182/blood-2006-09-046888.

9. Cortes J, Saglio G, Baccarani M, et al. Final Study Results of the Phase 3 Dasatinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Trial (DASISION, CA180-056). 56th Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6–9, 2014. Blood. 2014;21: Abstract 152.

10. Deininger M, O'Brien SG, 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 (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114(22): Abstract 1126.

11. Giles FJ, Rosti G, Beris P, et al. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. Expert Rev Hematol. 2010;3(6):665–73. doi: 10.1586/ehm.10.61.

12. Hochhaus A, Shah NP, Cortes JE. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up. Program and abstracts of the 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, Illinois, June 1–5, 2012. Abstract 6504.

13. Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. Ann Hematol. 2015;94(2):241–7. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2.

14. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2012;119(5):1123–9. doi: 10.1182/blood-2011-08-376087.

15. Powell BL, Khoury HJ, Lipton JH, et al. Nilotinib Responses and Tolerability Confirmed in North American Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) From ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials). Blood. 2009;114(22):3295.

16. Saglio G, LeCoutre PD, Pasquini R, et al. Nilotinib Versus Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): ENESTnd 36-Month (mo) Follow-up. Blood. 2011;118(21):452.

17. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. Терапевтический архив. 2014;7:24–30.

[Kulikov SM, Vinogradova OYu, Tchelysheva EYu, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia, according to a population-based study over the period from 2009 to 2012. Terapevticheskii arkhiv. 2014;7:24–30. (In Russ)]

18. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Итоги 12-летней терапии ингибиторами тирозинкиназ больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудачи лечения ИФН-α. Сибирский научный медицинский журнал. Бюллетень СО РАМН. 2015;35(1):90–7.

[Lazareva OV, Turkina AG, Gusarova GA, et al. Results of 12-year therapy with tyrosine kinase inhibitors in patients with late chronic phase of chronic myeloid leukemia after IFN-α treatment failure. Sibirkii meditcinskiy jurnal. Bulleten' SO RAMN. 2015;35(1):90–7. (In Russ)]

19. Zdenek R, Belohlavkova P, Cetkovsky P, et al. Comparison of Glucose and Lipid Metabolism Abnormality during Nilotinib, Imatinib and Dasatinib Therapy – Results of Enigma 2 Study. Blood. 2014;124(21):1813.

20. Nicolini FE, Turkina A, Shen Z-X, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT). Cancer. 2012;118(1):118–26. doi: 10.1002/cncr.26249.

21. Hughes TP, le Coutre PD, Jootar S, et al. ENESTnd 5-year follow-up: continued benefit of frontline nilotinib (NIL) compared with imatinib (IM) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Haematologica. 2014;99(Suppl 1):236–7.

22. Shah NP, Kantarjian HM, Kim D-W, et al. Intermittent Target Inhibition With Dasatinib 100 mg Once Daily Preserves Efficacy and Improves Tolerability in Imatinib-Resistant and -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2008;26(19):3204–12. doi: 10.1200/jco.2007.14.9260.

23. Jabbour E, Makenbaeva D, Lingohr-Smith M, et al. Evaluation of Comorbidities Relevant to Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Among Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in the US. Managed Care Setting. Blood. 2014;124(21):4550.