

Терапія миелопрولیферативних захворювань. Практичні аспекти

На ежегодной научно-практической конференции «Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний», которая проходила в г. Киеве, ведущие специалисты обсудили достижения таргетной терапии в лечении пациентов с миелопрولیферативными заболеваниями, обратив особое внимание на особенности, которые важно учитывать практическому врачу.



Заведующая отделением радиационной онкогематологии и трансплантации стволовых клеток ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», доктор медицинских наук Ирина Сергеевна Дягиль посвятила свое выступление обсуждению показаний и противопоказаний к лечению нилотинибом у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении указанного заболевания благодаря

успешному применению ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), прицельно воздействующих на клетки, несущие Ph-хромосому. Ранними маркерами эффективности терапии у больных Ph+ ХМЛ являются цитогенетический и молекулярный ответы. Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (NCCN) мониторинг для определения цитогенетического ответа проводится не менее 1 раза в 6 мес. По достижении полного цитогенетического ответа дальнейшие исследования проводятся не реже 1 раза в 12 мес. Оценка цитогенетического ответа требует исследования не менее 20 метафаз костного мозга. Полный молекулярный ответ, мониторинг которого осуществляется каждые 3 мес, определяется как отрицательный результат ПЦР-диагностики. И гематологический, и молекулярный, и цитогенетический ответы должны быть подтверждены результатами двух независимых исследований. В случае рецидива, субоптимального ответа или роста уровня BCR-ALB необходимо определение мутационного статуса.

Раннее достижение молекулярного ответа (BCR-ABL IS $\leq 10\%$ через 3 мес от начала терапии) связано с более высокой вероятностью достижения большого молекулярного ответа на лечение и в дальнейшем глубокого молекулярного ответа (J.P. Radich, 2009; V.G. Oehle, 2013). Кроме того, раннее достижение молекулярного ответа связано с улучшением выживаемости без событий, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов. По результатам исследований, достижение молекулярного ответа через 3 мес терапии иматинибом являлось прогностическим фактором относительно прогрессии заболевания и смерти у пациентов с вновь выявленным ХМЛ в хронической фазе (по данным NCCN).

Рассматривая практические аспекты лечения ХМЛ в хронической фазе, И.С. Дягиль обратила внимание коллег на рекомендации Европейской сети по изучению лейкозов (ELN, 2013). Так, в первой линии терапии рекомендованы иматиниб, нилотиниб или дазатиниб. В этом случае HLA-типирование пациентов или сиблингов проводится только при наличии факторов риска на момент постановки диагноза (высокая группа риска, преобладание клональных хромосомных аномалий в Ph(+) клетках).

В случае неудачи в первой линии терапии иматинибом назначают нилотиниб, дазатиниб, босутиниб или понатиниб, а также проводится HLA-типирование пациентов и сиблингов. Во второй линии терапии либо при непереносимости первой линии терапии возможно назначение любого другого ИТК, рекомендованного в первой линии (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб). При неудачной терапии в первой линии нилотинибом назначается дазатиниб, босутиниб или понатиниб. Проводится HLA-типирование пациентов и сиблингов, поиск неродственных доноров стволовых клеток, обсуждение возможности проведения аллотрансплантации костного мозга.

В случае неудачной терапии дазатинибом во второй линии терапии назначается нилотиниб или босутиниб, или понатиниб. Проводится HLA-типирование пациентов и сиблингов, поиск неродственных доноров стволовых клеток.

При неудаче и/или непереносимости ИТК второй линии в третьей линии терапии назначается любой из оставшихся ИТК, всем пациентам рекомендуется аллотрансплантация костного мозга.

С.И. Дягиль отметила, что значительная часть пациентов с ХМЛ в хронической фазе не достигают оптимальных ответов на терапию иматинибом. Отсутствие оптимального ответа предсказывает худший долгосрочный результат, низкие темпы достижения глубокого молекулярного ответа. В связи с этим был создан мощный селективный блокатор BCR-ABL нилотиниб, который применяется для лечения пациентов в первой и второй линиях терапии. Нилотиниб является

важным терапевтическим вариантом для лечения пациентов, не достигших оптимального ответа в первой терапии иматинибом, при непереносимости иматиниба или в случае потери его эффективности.

Пациенты без оптимального ответа на иматиниб могут достичь хорошего результата на терапии нилотинибом. Переключение пациентов с иматиниба на нилотиниб проводилось в нескольких исследованиях. Так, результаты исследования ENESTnd показали, что нилотиниб улучшает молекулярный ответ пациентов, длительно принимавших иматиниб. В ходе исследования ENESTnd нилотиниб позволял достичь более глубокого молекулярного ответа по сравнению с иматинибом (R.A. Larson et al., 2012). Кроме того, риск прогрессии на нилотинибе был ниже по сравнению с иматинибом как в основном исследовании, так и после прекращения терапии.

В настоящее время продолжается исследование ENEST1st., в котором первичной конечной точкой является молекулярный ответ в течение 18 мес. Первый промежуточный анализ данных исследования показал высокую частоту достижения ответов после переключения пациентов с иматиниба на нилотиниб (в дозе 300 мг дважды в сутки). Первый анализ данных для 191 пациента с доступными для оценки результатами молекулярного исследования и типичным транскриптом демонстрирует раннее и частое достижение молекулярного ответа — уже к 6 мес от начала исследования.

Таким образом, нилотиниб существенно расширяет возможности для терапии и увеличивает шансы пациентов на достижение благоприятного ответа и высокую продолжительность жизни.



Практическим аспектам лечения миеломфиброза (МФ) посвятил свое выступление главный внештатный гематолог МЗ Украины, заведующий отделением медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Сергей Викторович Клименко. По его словам, в последние

годы достигнуты фундаментальные успехи в понимании молекулярного патогенеза «классических» BCR-ABL-негативных хронических миелопрولیферативных заболеваний (ХМПЗ). Были установлены специфические молекулярные аномалии, характерные для истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитозии и первичного МФ. Первичный МФ возникает в результате пролиферации мутантного клона, происходящего из стволовой кроветворной клетки, которая способна дифференцироваться в направлении эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Кроме того, МФ может возникнуть на фоне истинной полицитемии или тромбоцитозии.

Симптомы МФ мучительны для пациента. Нарушение эритропоэза приводит к анемии, болям в мышцах и костях; нарушение образования тромбоцитов вызывает тромбоцитопению, кровотечения, тромбозы; нарушение миелопоэза приводит к нейтропении, инфекциям. Кроме того, характерными симптомами заболевания являются кожный зуд, кахексия, потливость (ночью), лихорадка. Однако ключевой клинический симптом МФ — спленомегалия (увеличение объема селезенки), частота развития которой при указанном заболевании достигает 90% и может быть сильно выраженной. Спленомегалия при миелопрولیферативных неоплазиях вызвана экстрамедуллярным гемопоэзом. Увеличение селезенки определяется при пальпации и измеряется в длину от края левой реберной дуги, а также с помощью инструментальных исследований. Со спленомегалией связаны такие неприятные симптомы, как боль или дискомфорт в животе, одышка, кашель, раннее насыщение после еды. Массивная спленомегалия определяется как увеличение селезенки на 8 см ниже реберной дуги. Размер селезенки увеличивается со временем и при достижении больших размеров может потребовать хирургического вмешательства.

Медиана выживаемости больных с МФ составляет 5-7 лет, вместе с тем зависит от наличия факторов риска. К летальному исходу могут привести: переход в острый миелолейкоз,

инфекции, портальная гипертензия, тромбозы, кровотечения, вторичные опухоли и др. Половина больных первичным МФ умирает от причин, связанных с заболеванием. Больным, ожидаемая продолжительность жизни которых достаточно велика, важно обеспечить высокое качество жизни.

Эволюция терапии МФ связана с руксолитинибом — первым таргетным препаратом, специально созданным для лечения МФ. Руксолитиниб представляет собой мощный селективный ингибитор Янус-киназы, обладающий селективностью по отношению к подтипам JAK-1 и JAK-2. Он ингибирует неуправляемые сигналы JAK, связанные с МФ. JAK-1 и JAK-2 принимают преобразователи сигналов и активаторы транскрипции (STATs) для рецепторов цитокинов, что приводит к модуляции экспрессии генов.

Убедительные доказательные данные в отношении руксолитиниба получены в исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II. Так, в ходе исследования COMFORT-I сравнивалась терапия руксолитинибом и плацебо. Было установлено, что к 24-й неделе терапии у 41,9% пациентов снижение объема селезенки достигло 35% и более (медиана сокращения объема селезенки под действием руксолитиниба составила 33%). За этот период в группе плацебо средний объем селезенки увеличился на 8,5%. У большинства пациентов не наблюдалось прогрессии в острый миелолейкоз.

В ходе исследования III фазы COMFORT-II пациенты с первичным и вторичным миеломфиброзом после рандомизации получали руксолитиниб или лучшую доступную терапию. В этом исследовании на фоне руксолитиниба было отмечено быстрое уменьшение размеров селезенки — пальпаторно на 4-й неделе от начала лечения и при первом инструментальном исследовании (МРТ или КТ) — на 12-й неделе от начала лечения. Сокращение размеров селезенки было отмечено у 97% пациентов, получавших руксолитиниб. К 48-й неделе у 28,5% больных зафиксировано уменьшение размеров селезенки на 35% и более, медиана времени ответа составила 12,29 недели. На терапию руксолитинибом ответили даже пациенты с мутацией JAK2 V617F: к 48-й неделе терапии ответ на лечение отмечен у 88% больных с указанной мутацией и у 91% больных, у которых мутация отсутствовала.

Немаловажно, что в ходе исследования COMFORT-II применение руксолитиниба позволило улучшить общую выживаемость у пациентов, страдающих МФ, и способствовало устойчивому снижению размера селезенки по сравнению со стандартной терапией. Согласно результатам отдельного долгосрочного анализа использование руксолитиниба способствовало замедлению или стабилизации прогрессирования фиброза костного мозга, который часто развивается при МФ. У пациентов, принимавших руксолитиниб, к моменту оценки на 144-й неделе было отмечено снижение риска летального исхода на 52% по сравнению с теми, кто получал стандартные препараты. Медиана достигнута на 151-й неделе исследования.

В ходе исследования COMFORT-I качество жизни, оцениваемое с использованием анкеты EORTC QLQ-C30, в группе руксолитиниба клинически значимо увеличилось; в COMFORT-II исходы лечения, оцениваемые пациентами, были сходными. Улучшение качества жизни подтверждает благоприятный эффект руксолитиниба у пациентов с МФ, который проявляется в улучшении или разрешении системных симптомов, облегчении боли и дискомфорта в животе, улучшении аппетита, улучшении функциональной активности.

Рекомендуемые стартовые дозы руксолитиниба составляют: 20 мг дважды в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов более 200 тыс./мм³;

15 мг дважды в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов между 100 и 200 тыс./мм³;

5 мг дважды в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов между 50 и 100 тыс./мм³.

Полученные результаты исследования показали, что побочные эффекты руксолитиниба, как правило, управляемые и не приводят к отмене терапии. Наиболее частые из них — тромбоцитопения и анемия. Тромбоцитопения обычно контролируется уменьшением дозы препарата или временным прекращением приема. В некоторых случаях может потребоваться переливание тромбоцитов по клиническим показаниям. Нейтропения обычно обратима и требует временного прекращения приема препарата. Пациентам с анемией может потребоваться переливание крови.

Терапия руксолитинибом приводит к быстрому и устойчивому сокращению спленомегалии, улучшению качества жизни и снижению выраженности симптомов заболевания.

Подготовила Катерина Котенко

СЕЙЧАС ВОЗМОЖНО
УМЕНЬШИТЬ
ТЯЖЕСТЬ БОЛЕЗНИ*

КАК НИКОГДА
ПРЕЖДЕ¹⁻⁴



 **ДЖАКАВИ**
руксолитиніб

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОФИБРОЗА (МФ) В МИРЕ^{1, 2, 5, 6}

***Достоверно снижает проявление симптоматики болезни, уменьшает спленомегалию, улучшает показатели качества жизни и повышает выживаемость¹⁻⁴**

Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющих доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по назначению препарата. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ДЖАКАВИ. Важно:** перед назначением препарата ознакомьтесь с полной информацией по назначению препарата. **Форма выпуска:** Таблетки по 5 мг, 15 мг или 20 мг руксолитиниба. **Показания к применению:** лечение заболеваний, связанных со спленомегалией, или симптомов первичного миелофиброза (также известного как хронический идиопатический миелофиброз) у взрослых пациентов, миелофиброза, который развился на фоне истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Побочные реакции:** Очень часто (>10%): Инфекции мочевыводящих путей, анемия, тромбоцитопения, увеличение массы тела, нейтрофилия, гиперхолестеринемия, кровотечения (любые кровотечения, включая внутричерепные кровоизлияния, кровотечения ЖКТ, образование кровоподтеков, носовые кровотечения, кровотечения после проведения процедур, гематурию и другие кровотечения), головокружение, головная боль, повышенный уровень аланин аминотрансферазы, повышенный уровень аспарат аминотрансферазы, образование кровоподтеков. Часто (1-10%): Опоясывающий герпес, метеоризм, кровотечения ЖКТ, внутричерепные кровотечения. **Регистрационное свидетельство:** №UA/13456/01/01, №UA/13456/01/02, №UA13456/01/03 от 13.02.2014. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Литература: 1. Kantarjian H.M., et al. Ruxolitinib for Myelofibrosis: An Update of Its Clinical Effects // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2013; 6(13): 638-45
2. Deisseroth et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Intermediate and High-Risk Myelofibrosis // Clin Cancer Res, 2012; 18(12): 3212-7.
3. Gotlib J. JAK inhibition in the myeloproliferative neoplasms: lessons learned from the bench and bedside // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;529-37. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.529
4. Mughal T. I., Vaddi K., Sarlis N.J., Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes // International Journal of General Medicine, 2014; 7: 89-101
5. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1636508.shtml>
6. <http://www.medscape.com/viewarticle/769960>

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство «Новартис Фарма Сервисез АГ»
в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29. Тел.: (044) 389-39-32, факс: (044) 389-39-33.