

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (ГЛИВЕК®) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ФАЗЕ АКСЕЛЕРАЦИИ

Л.А. Антипова, С.С. Лория, С.В. Семочкин, А.Г. Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития, Москва

Цель работы — исследование долгосрочной результативности лечения иматинибом мезила́том больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в фазе акселерации и определение оптимального дозовременного режима терапии. С февраля 2001 г. по февраль 2007 г. в исследование были включены 105 пациентов (46 мужчин, 59 женщин) в возрасте от 15 до 74 (медиана — 40) лет. Лечение начинали с дозы 600 мг/сут. При недостаточном первичном ответе на терапию или потере полной клинико-гематологической и/или полной цитогенетической ремиссии в процессе лечения дозу эскалировали до 800 мг/сут. Полной клинико-гематологической ремиссии достигли 82 (78,1%) пациента, полный цитогенетический ответ (ЦО) получен у 44 (41,9%) больных (медиана — 6 мес). У 27 (61,4%) из 44 пациентов с полным ЦО достигнут молекулярный ответ: полный — 17 (63%) и частичный — 10 (27%). Шестилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 61,9%, 6-летняя бессобытийная (БСВ) — 30,5%. Предиктором длительной долгосрочной выживаемости было достижение полного ЦО: ОВ 95,5% против 37,7% ($p < 0,001$). В случае отсутствия ЦО эскалация дозы иматиниба позволила получить полный ЦО у 5 (31,25%) и малый — у 4 (25,0%) из 16 пациентов. Потеря или отсутствие полного ЦО на терапии иматинибом не всегда приводит к прогрессии ХМЛ: у 18 (17,1%) больных без полного ЦО сохраняются нормальные клинико-гематологические показатели и отсутствуют признаки прогрессии заболевания.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, фаза акселерации, иматиниб

LONG-TERM TREATMENT OUTCOME

IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS IN ACCELERATED PHASE TREATED WITH IMATINIB (GLIVEC®)

L.A. Antipova, S.S. Loria, S.V. Semochkin, A.G. Rumiantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

The purpose of this study was evaluated of a long-term treatment outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in accelerated phase treated with Glivec® and determination of an optimum therapy schedule. 105 patients (men — 46, women — 59) at the age from 15 till 74 years (a median age — 40 years) enrolled between 02.2001 and 02.2007 were studied. Treatment started a dose of 600 mg/day. At the insufficient primary therapy response or loss complete hematological and/or complete cytogenetic remission in the course of treatment, dose have been increased to 800 mg/day. In 82 (78.1%) patients complete hematological remissions have been reached. In 44 (41.9%) patients complete cytogenetic response (CR) is received, and in 27 (61.4 %) of them with molecular response: complete — 17 (63%) and major — 10 (27%). 6-year overall survival rate (OS) was 61.9%, 6-year event-free survival rate (EFS) — 30.5%. Achievement of complete CR was a predictor of long long-term survival rate: OS — 95.5% versus 37.7 % ($p < 0.001$). In case of absence CR ($n=16$) imatinib dose escalation allowed to receive complete CR in 5 (31.25%) and minor — in 4 (25.0%) patients. Loss or absence of complete CR on imatinib therapy not always leads to CML progression: in 18 (17.1 %) patients without complete CR hematological parameters remain normal and there are no signs of disease progression.

Key words: chronic myeloid leukemia, acceleration phase, imatinib

Существенные успехи в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) связаны с открытием принципиально новых патогенетически направленных препаратов, создание которых позволило по-другому взглянуть на проблему терапии этого заболевания. Иматиниба мезила́т (Гливек®) — первый селективный ингибитор фермента bcr-abl-тирозинкиназы, способный эффективно подавлять пролиферацию и вызывать апоптоз Ph-позитивных лейкозных клеток [1]. Оригинальный, точно направленный механизм действия препарата обеспечивает его высокую противоопухолевую активность, низкую токсичность лечения и хорошее качество жизни пациентов [1—3]. Подтверждена возможность получения полных цитогенетиче-

ских и молекулярных ремиссий с помощью иматиниба даже в продвинутых стадиях заболевания [4—6].

С 2001 г. иматиниб вошел в клиническую практику как наиболее эффективный препарат для лечения ХМЛ. Согласно результатам исследования IRIS (International Randomized Interferon versus STI571), примерно у 93% больных с впервые выявленным ХМЛ спустя 54 мес от начала терапии иматинибом не было признаков прогрессирования болезни [7].

Несмотря на очевидные успехи в лечении ХМЛ, ряд проблем, связанных с применением иматиниба, особенно в продвинутых стадиях заболевания, остается нерешенным.

Целью настоящей работы явилось исследование долгосрочной результативности лечения имати-нибом больных ХМЛ в фазе акселерации (ФА). В соответствии с этим основными задачами исследования были оценка частоты достижения и длительности полного цитогенетического ответа (ЦО), показателей долгосрочной выживаемости и определение оптимального дозовременного режима терапии.

Материалы и методы

С февраля 2001 г. по февраль 2007 г. в исследование были включены 105 пациентов (46 мужчин, 59 женщин) с ХМЛ в ФА в возрасте от 15 до 74 (медиана — 40) лет, получавших терапию в отделении подростковой и возрастной гематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии. Анализ результатов выполнен по текущим данным на октябрь 2007 г. Сроки наблюдения за больными составили от 1 до 73 (медиана — 33) мес. Продолжительность заболевания до начала терапии имати-нибом была от 0 до 120 (медиана — 30) мес. 102 (97,1%) человека получали предшествующее лечение другими противоопухолевыми препаратами.

В работе использована модифицированная классификация признаков ФА ХМЛ, предложенная Н.М. Kantarjian и соавт. в 1992 г. [8]. Данную фазу диагностировали при наблюдении хотя бы одного из следующих критериев:

- 1) число бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге от 10 до 29%;
- 2) сумма бластных клеток и промиелоцитов в периферической крови и/или костном мозге $\geq 30\%$;
- 3) доля базофилов в периферической крови и/или костном мозге $\geq 20\%$;
- 4) тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, не объяснимая терапевтическими воздействиями;
- 5) прогрессирующая спленомегалия > 10 см, несмотря на проводимую терапию;
- 6) появление дополнительных хромосомных аномалий, помимо t(9;22)(q34;q11).

В 2006 г. М.С. Vaccarani и соавт. [9] введена новая классификация критериев Leukemia-Net, которая отличается тем, что в ней не учитываются следующие признаки: появление дополнительных хромосомных аномалий, прогрессирующая спленомегалия, blastosis в пределах 10—14%.

Инициальные характеристики больных приведены в табл. 1.

В работе использована классификация групп риска, предложенная исследовательской группой ГНЦ РАМН в 1998 г. и учитывающая следующие признаки:

- 1) размеры селезенки ≥ 5 см из-под реберной дуги;
- 2) доля бластных клеток в крови $\geq 3\%$ и/или костном мозге $\geq 5\%$;
- 3) уровень Hb ≤ 100 г/л;
- 4) число эозинофилов в крови $\geq 4\%$.

В случае отсутствия данных признаков больные рассматривались как низкого, наличия 1—2 признаков — промежуточного, 3 и более — высокого риска [10].

Лечение имати-нибом в основном проводилось в амбулаторных условиях. Лечение начинали со стартовой дозы 600 мг/сут. При недостаточном первичном ответе на терапию или потере полной клинико-гематологической и/или полной цитогенетической ремиссии в процессе лечения дозу эскалировали до 800 мг/сут. При появлении признаков прогрессии ХМЛ больные переводились на другие методы лечения.

Оценка побочных эффектов, возникавших в процессе терапии имати-нибом, осуществлялась по шкале NCI (версия 2.0) [11]. Гематологическая и негематологическая токсичность III—IV степени служила основанием для прерывания терапии. Прием имати-ниба возобновлялся после купирования осложнений. При ее повторных эпизодах дозу препарата снижали в соответствии с общепринятыми рекомендациями [12].

Динамику ответа на терапию оценивали на основании общего осмотра больного, данных клинического и биохимического анализов крови (в течение 1-го месяца еженедельно, далее ежемесячно), морфологического и цитогенетического анализа костного мозга (через первые 3 мес, далее каждые 6 мес) и уровня экспрессии гена *BCR-ABL* по данным полимеразной цепной реакции — ПЦР (боль-

Таблица 1. Инициальные характеристики 105 (100%) больных перед началом терапии имати-нибом

Параметр	Число больных	
	абс.	%
Возраст: медиана (разброс), лет	40 (15—74)	
Пол: соотношение мужчины/женщины	1,0/1,3	
Давность заболевания: медиана (разброс), мес	30 (0—120)	
Предшествующая терапия	102	97,1
Симптомы интоксикации	68	64,8
Спленомегалия > 10 см	40	38,1
Доля бластных клеток в периферической крови или костном мозге от 10 до 29%	14	13,3
Доля базофилов в периферической крови или костном мозге $\geq 20\%$	6	5,7
Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$	5	4,8
Дополнительные хромосомные аномалии	16	15,2

ные, достигшие цитогенетической ремиссии; $n=27$; через первые 3 мес после констатации полного ЦО и далее каждые 6 мес).

Цитогенетические исследования проводились прямым методом и культивированием клеток с равномерным и G-дифференциальным окрашиванием хромосом, а при отсутствии метафазных пластинок — с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) [13]. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся методом обратного транскриптазной ПЦР [14].

Эффективность терапии оценивали по частоте гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических ответов, их стабильности и показателям выживаемости.

Достижение полного гематологического ответа (ПГО) определяли в случае соблюдения следующих критериев: отсутствие клинической симптоматики и очагов экстрамедуллярного лейкоэмического роста; нормализация показателей периферической крови (лейкоциты $<9 \times 10^9/\text{л}$ при абсолютном числе нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) и костного мозга (бластные клетки $<5\%$), а также нормализации размеров селезенки [15]. Под ранним ПГО понимали ответ, полученный в пределах 3 мес от начала терапии иматинибом.

Частичный гематологический ответ (ЧГО) констатировался при купировании клинических симптомов заболевания, числе лейкоцитов в периферической крови $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$, доле бластных клеток в костном мозге $<5\%$, отсутствии бластных клеток в крови, абсолютном числе нейтрофилов в периферической крови $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, однако допускалось наличие в формуле крови единичных миелоцитов, умеренной тромбоцитопении $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ и персистирующей спленомегалии.

ЦО оценивали по числу Ph-позитивных клеток костного мозга: полный — 0%; частичный 1—34%; малый — 36—65%; минимальный — 66—95%. Большой ЦО рассчитывали как математическую сумму полных и частичных ответов. Ранний полный ЦО констатировали при достижении его на протяжении первых 12 мес от начала приема иматиниба.

Полный молекулярно-генетический ответ соответствовал отсутствию транскрипта *BCR-ABL*, большой — снижению уровня в 1000 раз (т.е. на 3 log и более) по сравнению с уровнем экспрессии *BCR-ABL* до начала терапии либо по соотношению *BCR-ABL/ABL* менее 0,05%.

Показатели общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости рассчитаны методом Каплана — Майера [16]. Сравнение показателей выживаемости между группами проведено с помощью теста Log-rank. Под неблагоприятными событиями при расчете показателей БСВ рассматривали потерю ПГО, полного или большого ЦО, прогрессию заболевания в бластный криз и смерть вследствие любой причины.

Анализ неблагоприятных прогностических признаков выполнен с помощью модели регрессии по Коксу [17]. В работе оценено прогностическое значение следующих факторов: пол, возраст, давность заболевания более 1 года перед началом терапии Гливекком, факт предшествующей цитостатической терапии, группа высокого риска по классификации ГНЦ РАМН, гиперлейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, анемия с концентрацией Hb <100 г/л, тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$, базофилия >10 и 20%, бластные клетки в костном мозге и/или периферической крови $>5\%$, спленомегалия >5 и 10 см от края реберной дуги, наличие дополнительных хромосомных аномалий, помимо t(9;22), отсутствие ПГО и полного ЦО.

Анализ полученных результатов выполнен с помощью статистического пакета SPSS 13.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

1. Гематологический ответ

ПГО достигли 82 (78,1%) пациента. Через 1 мес лечения ПГО имел место у 31 (29,5%), а к 3 мес — у 57 (54,3%) больных. Среди них полный ЦО получен у 34 (59,6%) пациентов, частичный — у 4 (7,0%), малый — у 9 (15,8%), без ответа — 10 (17,5%). У 25 (23,8%) больных наблюдалась отсроченный ПГО: к 6 мес — 17 (16,2%), 12 мес — 7 (6,7%), 14 мес — 1 (0,95%). Из них полного ЦО достигли 9 (36,0%) человек, частичного — 2 (8,0%), малого — 8 (32,0%), без ответа — 6 (24,0%).

ПГО оставался стабильным (длительность ≥ 12 мес) у 43 (52,4%) больных. Ранний ответ был более стабильным, чем поздний: 34 (41,5%) и 9 (10,9%) пациентов соответственно. Кратковременная потеря ПГО вследствие перерывов в лечении наблюдалась у 4 (3,8%) больных и затем была достигнута вновь на прежней или увеличенной дозе.

Из 15 (14,3%) больных с ЧГО ни у одного пациента не было полного ЦО. Лишь у 1 (0,95%) больного этой группы был достигнут большой ЦО, но в последующем и гематологический, и ЦО были потеряны. Вследствие прогрессии заболевания умерли 12 (11,4%) пациентов с ЧГО. У 2 (1,9%) больных цитогенетической ремиссии не было, но не отмечено и прогрессии заболевания — они продолжают прием иматиниба. Спустя 6 лет наблюдения мы расценивали эту ситуацию не как отсутствие ПГО, а скорее как пролонгированную гематологическую токсичность, в условиях которой критерии полного ответа формально не соблюдаются.

У 6 (10,9%) пациентов гематологического ответа получено не было, наблюдалась быстрая прогрессия ХМЛ, в сроки от 1 до 5 мес приведшая к их смерти.

2. Цитогенетический ответ

Полный ЦО получен у 44 (41,9%) больных (табл. 2), из них ранний в сроки от 3 до 6 мес — у 23 (21,9%), через 12 мес — у 9 (8,6%) и поздний после

12 мес — у 12 (11,4%). Медиана достижения полного ЦО составила 6 мес. Максимальная продолжительность терапии, потребовавшаяся для достижения полного ЦО, — 60 мес. Стабильный полный ЦО (длительность ≥ 12 мес) сохранялся у 25 (56,8%) человек. Стабильность полного ЦО зависела от сроков его достижения. Так, ранний полный ЦО был потерян у меньшего числа больных — 14 (43,8%) из 32 по сравнению с поздним ЦО — 5 (58,3%) из 12 ($p>0,05$). Кроме того, данное событие носило более отсроченный характер — позднее 54 мес.

В процессе дальнейшего лечения у 19 (43,2%) из 44 пациентов полный ЦО был утрачен в сроки от 6 до 54 мес терапии. Кратковременная (≤ 6 мес) частичная потеря полного ЦО наблюдалась у 15 (34,1%) больных: у 10 (22,7%) с ранним полным ЦО и у 5 (11,4%) — с поздним. При этом у всех пациентов с потерей полного ЦО не было прогрессии ХМЛ и сохранялся ПГО. Достигнутый у этих больных повторно полный ЦО (8; 18,2% — на эскалированной, 7; 15,9% — на стандартной дозе) сохранялся до завершения настоящего исследования.

Катамнестические наблюдения показали, что из 3 пациентов с полной потерей полного ЦО 1 (0,9%) умер вследствие прогрессии в бластный криз; 1 (0,9%) переведен на другую терапию и 1 (0,9%) без признаков прогрессии ХМЛ продолжает лечение в прежней дозе (эскалация невозможна из-за развития гематологической токсичности). Лишь у 1 пациентки бластный криз развился на фоне раннего полного ЦО.

Представляется важным, что 18 (17,1%) больных, не достигших или потерявших полный ЦО с хорошим качеством жизни, не имеют признаков прогрессии заболевания и продолжают прием иматиниба (максимально — 6 лет).

3. Молекулярный ответ

У 27 (61,4%) из 44 больных с полным ЦО достигнут молекулярный ответ: полный — у 17 (63%), из них 16 пациентов с ранним полным ЦО и 1 — с поздним; частичный — у 10 (27%), 4 с ранним и 6 с поздним полным ЦО.

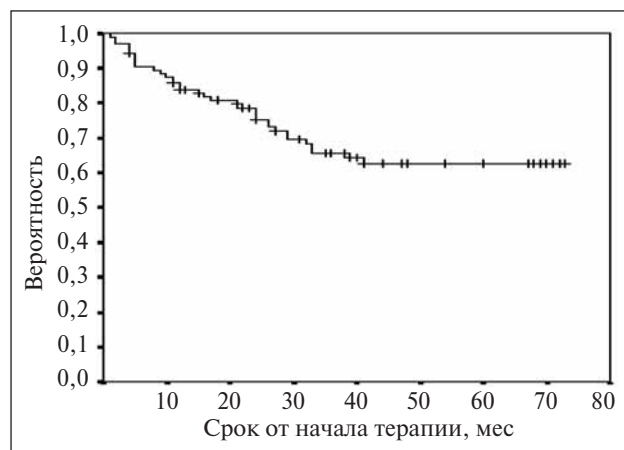


Рис. 1. Шестилетняя ОВ: $n=105$; живы 65; ОВ 61,9%

Таблица 2. Частота достижения различных ЦО у 105 (100%) больных

Вид ответа	Число больных	
	абс.	%
Полный	44	41,9
Частичный	7	6,7
Большой	51	48,6
Малый	16	15
Минимальный	4	3,8
Нет	25	23,8
Не оценено	9	8,6

4. Выживаемость

Терапия иматинибом обеспечивает высокие показатели 6-летней ОВ у больных в ФА ХМЛ — 61,9% (рис. 1), в то время как ретроспективные данные показывают, что на терапии «традиционными» цитостатическими препаратами (гидроксимочевина, бусульфан) она исчислялась лишь несколькими месяцами [18]. Шестилетняя БСВ составила в нашем исследовании 30,5% (рис. 2). Основными причинами снижения БСВ были потеря ПГО — 37 (35,2%) больных, полного или большого ЦО — 18 (17,1%), прогрессия болезни в бластный криз — 11 (10,5%), смерть вследствие любых причин — 7 (6,7%).

Возможно, процент выживаемости в нашей работе получился выше в связи с тем, что по классификации критериев ФА Leukemia-Net 12 (11,4%) пациентов должны были бы соответствовать хронической фазе заболевания.

5. Факторы прогноза

Однофакторный анализ позволил выделить ряд неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на ОВ (табл. 3). К таковым были отнесены: отсутствие ПГО (6-летняя ОВ 21,7% против 73,2%, $p<0,001$; рис. 3), полного ЦО (6-летняя ОВ 37,7% против 95,5%, $p<0,001$; рис. 4); группа высокого ри-

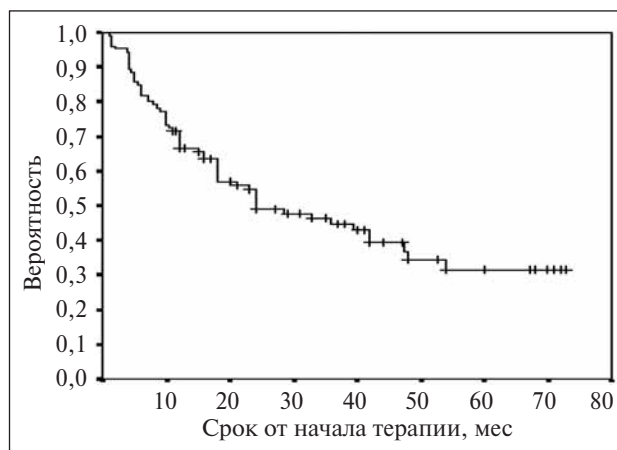


Рис. 2. Шестилетняя БСВ: $n=105$; событий 73; БСВ 30,5%

ска (6-летняя ОВ 39,0% против 62,3% при среднем и 70,1% — при низком риске, $p<0,05$); давность заболевания более 1 года до начала терапии иматинибом (6-летняя ОВ 52,1% против 84,4%, $p<0,05$); факт предшествующей цитостатической терапии (6-летняя ОВ 33,3% против 62,8%, $p<0,05$), снижение концентрации $Hb < 100$ г/л (6-летняя ОВ 48,4% против 67,6%, $p<0,05$) и увеличение селезенки > 10 см от края реберной дуги (6-летняя ОВ 47,7% против 72,1%, $p<0,05$).

Пол и возраст не влияли на ОВ ($p>0,05$). Статистически значимых данных о взаимосвязи гиперлейкоцитоза, тромбоцитопении или тромбоцитоза, базофилии, спленомегалии > 5 см от края реберной дуги, числа бластных клеток в костном мозге и/или в периферической крови $> 5\%$, наличия дополнительных хромосомных аномалий с прогнозом также установить не удалось ($p>0,05$).

При оценке выявляемых на момент назначения иматиниба неблагоприятных инициальных признаков с помощью многофакторного статистического анализа выяснилось, что на выживаемость больных ХМЛ в ФА отрицательно влияют: общая продолжительность заболевания более 1 года до начала терапии иматинибом, предшествующая терапия и снижение концентрации $Hb < 100$ г/л ($p<0,05$). Эти данные несколько отличаются от полученных в ранних исследованиях [4], где было доказано влияние на выживаемость уровня $Hb < 100$ г/л, увеличение селезенки > 5 см и числа бластных клеток в периферической крови $> 5\%$, что, по всей видимости, связано с большей длительностью наблюдения в настоящей работе.

6. Токсичность

Эпизоды гематологической токсичности III—IV степени зарегистрированы у 58 (55,2%) больных. Следует отметить, что у абсолютного большинства

Таблица 3. Прогностические факторы, влияющие на ОВ пациентов с ХМЛ

Параметр	<i>n</i>	ОВ живы	вер. $\pm$ SE	однофакторный анализ	<i>p</i> коэффициент Уолда	многофакторный анализ
ПКГР:						
нет	23	5	0,22 $\pm$ 0,08	<0,001		
есть	82	60	0,73 $\pm$ 0,06			
Полный ЦО:						
нет	61	23	0,38 $\pm$ 0,06	<0,001		
есть	44	42	0,95 $\pm$ 0,04			
Группа риска:						
низкая	24	17	0,71 $\pm$ 0,1	<0,05		
средняя	61	38	0,62 $\pm$ 0,07			
высокая	20	10	0,50 $\pm$ 0,1			
Продолжительность заболевания:						
<1 года	32	27	0,84 $\pm$ 0,08	<0,05	9,5	<0,05
>1 года	73	38	0,52 $\pm$ 0,06			
Спленомегалия (см от края реберной дуги):						
<10	61	44	0,72 $\pm$ 0,07	<0,05		
>10	44	21	0,48 $\pm$ 0,08			
Анемия:						
$Hb \geq 100$ г/л	74	50	0,68 $\pm$ 0,07	<0,05	4,1	<0,05
$Hb < 100$ г/л	31	17	0,48 $\pm$ 0,1			
Наличие бластных клеток в периферической крови:						
нет	57	42	0,74 $\pm$ 0,07	<0,05		
есть	48	23	0,48 $\pm$ 0,08			
Предшествующая терапия:						
нет	3	1	0,63 $\pm$ 0,0	<0,05	11,3	<0,05
есть	10	64	0,33 $\pm$ 0,06			
Гематологическая токсичность III—IV степени:						
нет	47	31	0,71 $\pm$ 0,07	>0,05		
есть	58	34	0,51 $\pm$ 0,08			
Негематологическая токсичность III—IV степени:						
нет	79	52	0,66 $\pm$ 0,06	>0,05		
есть	26	13	0,50 $\pm$ 0,11			

Примечание. *n* — число пациентов; вер. — вероятность; SE — стандартная ошибка.

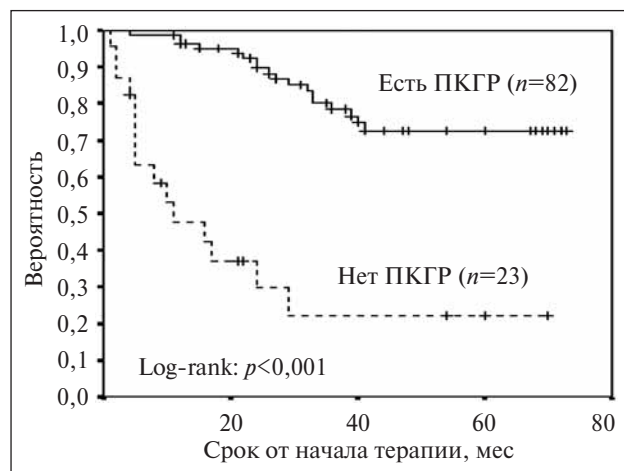


Рис. 3. Вероятность ОБ в зависимости от статуса достижения ПКГР. Есть ПКГР: живы 60, ОБ 73,2%; нет ПКГР: живы 5, ОБ 21,7%

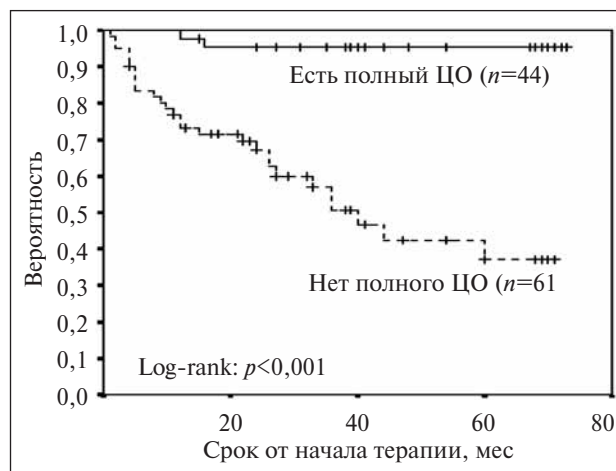


Рис. 4. Вероятность ОБ в зависимости от статуса достижения полного ЦО. Есть полный ЦО: живы 42, ОБ 95,5%; нет полного ЦО: живы 23, ОБ 37,7%

пациентов гематологическая токсичность возникала одновременно по нескольким росткам кроветворения: у 14 (13,3%) — по 2 и у 32 (30,5%) — по 3.

Тромбоцитопения III—IV степени развилась у 35 (33,3%) больных (табл. 4), но только у 17 (16,2%) из них она сопровождалась геморрагическими проявлениями. Нейтропения III—IV степени зафиксирована у 34 (32,4%) пациентов и в основном возникала через 4 мес как отсроченный побочный эффект иматиниба. Инфекционные осложнения, связанные с нейтропенией, имели место у 11 (10,5%) человек. Анемический синдром был менее частым — 29 (27,6%) больных. По всей видимости, анемия в большинстве случаев, за исключением железодефицитных состояний, отражала степень подавления красного ростка Rh-позитивным клоном или была следствием предшествующей химиотерапии. В связи с этим глубокая анемия перед лечением иматинибом оказалась неблагоприятным прогностическим признаком в отношении риска возникновения возможной гематологической токсичности.

У 6 (5,7%) пациентов гематологическая токсичность III—IV степени по нескольким росткам кроветворения сохранялась в течение всего времени наблюдения. Из них у 3 (50%) больных без ЦО в дальнейшем потребовалась полная отмена иматиниба. Полного ЦО достигла только 1 (17%) пациентка через 54 мес терапии, а 2 (33%) больных без ЦО продолжают прием иматиниба.

Пик гематологической токсичности иматиниба пришелся на 3—6-й месяц терапии, в последующем частота и выраженность ее проявлений снижалась. Поздние побочные эффекты (возникающие после 18 мес) были редкими.

Значимая негематологическая токсичность III—IV степени (оссальгии, миалгии, судорожный синдром, различные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, отечный синдром, аллергические высыпания) наблюдалась у 26 (24,8%) пациентов и имела место в основном в первые 3 мес лечения иматинибом (медиана — 0,8 мес).

7. Дозовый режим и его оптимизация

Стандартная доза иматиниба 600 мг/сут на протяжении всего времени наблюдения была адекватной лишь для 36 (34,3%) больных. У 53 (50,5%) пациентов из-за периодически развивающейся гематологической и негематологической токсичности дозотенсивность снижалась за счет временной отмены или редукции дозы до 400 мг/сут. Из них 33 (62,3%) пациента были сняты с лечения иматинибом в разные сроки ввиду отсутствия эффекта или прогрессии заболевания. В основном редукция дозы иматиниба проводилась в первый год лечения. Учитывая данные, полученные на ранних этапах исследова-

Таблица 4. Токсичность терапии иматинибом у 105 (100%) пациентов с ХМЛ

Осложнение	Число больных	
	абс.	%
Гематологическая токсичность III—IV степени		
Анемия	29	27,6
Тромбоцитопения	35	33,3
Нейтропения	34	32,4
Негематологическая токсичность III—IV степени		
Отечный синдром	6	5,7
Желудочно-кишечная	6	5,7
Аллергическая	3	2,9
Костно-мышечная	11	10,5

ния, в дальнейшем тактика ведения больных с проявлениями токсичности была изменена, и терапия иматинибом в максимально возможные сроки проводилась без редукции дозы под прикрытием адекватной сопроводительной терапии. В итоге это позволило увеличить частоту ПГО и полного ЦО.

В связи с недостаточным первичным ответом на терапию или его потерей в процессе лечения 37 (35,2%) пациентам доза иматиниба была эскалирована до 800 мг/сут. Для 8 (38,1%) из 21 человека без ПГО эскалация дозового режима иматиниба оказалась эффективной: достигнут ПГО. Временный эффект в виде ЧГО получен у 5 (23,8%) пациентов (у 1 терапия продолжается, а 4 в дальнейшем сняты с лечения). Умерли вследствие прогрессии ХМЛ 8 (38,1%) больных.

С целью попытки получить полный ЦО дозу эскалировали 16 (15,2%) больных с ПГО: полного ЦО достигли 5 (31,25%) человек, малого — 4 (25,0%), 2 больных продолжают лечение с хорошим качеством жизни без признаков прогрессии, а в 2 случаях имела место трансформация в бластный криз.

По истечении 6 лет наблюдения 53 (50,5%) пациента без признаков прогрессии продолжают лечение иматинибом, 12 (11,4%) из-за недостаточного ответа или токсических эффектов переведены на лечение другими препаратами. Смерть вследствие прогрессии заболевания в различные сроки констатирована у 34 (32,4%) больных, от других причин умерли 6 (5,7%) пациентов.

Таким образом, появление иматиниба в клинической практике значительно улучшило результаты терапии больных с прогрессирующей стадией болезни, их качество жизни, а также позволило получить не только гематологические, но и цитогенетические и молекулярно-генетические ремиссии.

Выводы

1. Терапия иматинибом обеспечивает высокую 6-летнюю ОВ больных ХМЛ в ФА (61,9%), значительно превышающую таковую на ранее использовавшихся методах лечения. Предиктором высокой долгосрочной выживаемости является достижение полного ЦО: ОВ 95,5% против 37,7% ($p < 0,001$).

2. Потеря или отсутствие полного ЦО во время терапии иматинибом не всегда приводит к прогрессии ХМЛ: у 18 (17,1%) больных ХМЛ в ФА без полного ЦО сохраняются нормальные клинико-гематологические показатели, физическая и трудовая активность и отсутствуют признаки прогрессии заболевания.

3. Достижение отсроченного или восстановление потерянного полного ЦО в ряде случаев ХМЛ в ФА возможно путем эскалации дозы до 800 мг/сут — 5 (4,8%) больных.

4. Продолжительность ХМЛ более 12 мес, предшествующая цитостатическая терапия и снижение концентрации Hb < 100 г/л, по данным многофакторного анализа инициальных признаков, ухудшают долгосрочную ОВ, свидетельствуя в пользу целесообразности максимально раннего начала лечения иматинибом.

Л и т е р а т у р а

1. Deininger M., Buchdunger E., Druker B.J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005;105(7):2640—53.
2. Druker B., Talpaz M., Debra J. et al. Efficacy and safety of specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031—7.
3. Семочкин С.В., Лория С.С., Курова Е.С. и др. Анализ качества жизни больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации на фоне терапии гливеком. *Совр онкол* 2002;4(2):67—70.
4. Курова Е.С. Клиническая эффективность молекулярно-направленной терапии в фазе акселерации хронического миелолейкоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
5. Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia — comparison with historic experience. *Cancer* 2005;103(10):2099—108.
6. Piazza R.G., Magistroni V., Franceschino A. et al. The achievement of durable complete cytogenetic remission in late chronic and accelerated phase patients with CML treated with Imatinib mesylate

- predicts for prolonged response at 6 years. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(2):111—5.
7. Guilhot F., Chastang C., Michallet M. et al. Interferon α -2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:223—9.
8. Kantarjian H.M., Keating M.J., Estey E.H. et al. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon- α and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol* 1992;10:772—8.
9. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia net. *Blood* 2006;108:1809—20.
10. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом (пособие для врачей). М.: Триада, 2005.
11. NCI: Common Toxicity Criteria manual, version 2.0. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 1999. p. 1—35.
12. Druker B.J., Talpaz M., Resta D. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*

- 2001;344:1031—7.
13. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(9):2934—8.
14. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H. et al. Standardisation and quality control studies of «real-time» quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia. A Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003;17:2318—57.
15. Talpaz M., Silver R.T., Druker B.J. et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928—37.
16. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457—61.
17. Cox D.R. Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc* 1972; Series B (34):187—220.
18. Hehlmann R., Heimpel H., Hasford J. et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 1993;82(2):398—407.