

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Е. В. Просекова¹, В. С. Климов², В. А. Сабыныч¹, Д. Б. Окунь³

¹ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Владивосток)

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток)

³ФГБУ «Институт автоматизации и управления» ДВО РАН (г. Владивосток)

В данной работе был проведен анализа заболеваемости и клинико-лабораторная оценка эффективности применения препарата иматиниб в терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) у 82-х больных на территории Приморского края, взятых на учет с 1 января 2005 по 31 декабря 2011 года. Средний показатель ежегодной заболеваемости ХМЛ среди взрослого населения Приморского края составил 0,85 на 100 000. Общая выживаемость пациентов составила 85,3 %, у больных, получавших иматиниб, — 92,6 %. Большой цитогенетический ответ достигнут у 67,6 % пациентов, полный у — 55,8 %.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, заболеваемость, иматиниб, эффективность терапии.

Просекова Елена Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (423) 2-660-719, e-mail: pros.ev@mail.ru

Сабыныч Виталий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (423) 2-660-719, e-mail: irjnjdj@mail.ru

Климов Владимир Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-гематолог ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, e-mail: dokun@yandex.ru

Окунь Дмитрий Борисович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУН «Институт автоматики и процессов управления» ДВО РАН, г. Владивосток, e-mail: dokun@yandex.ru

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — клональное опухолевое заболевание системы кроветворения, возникающее в результате возникновения хромосомной аномалии — транслокации (9;22), названной филадельфийской хромосомой (Ph-хромосомой). Заболеваемость ХМЛ колеблется от 0,6 до 1,8 на 100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет [1, 2].

Для оценки прогноза течения гемобластоза, эффективности терапии и предполагаемой продолжительности жизни предложено выделение групп риска течения заболевания с учетом наличия или отсутствия следующих неблагоприятных клинико-лабораторных признаков, имеющих на момент диагностики ХМЛ:

- размеры селезенки 5 см и более из-под края реберной дуги;
- 3 % и более бластных клеток в крови и/или 5 % и более бластных клеток в костном мозге;
- уровень гемоглобина 100 г/л и менее;
- эознофилия более 4 %, базофилия более 7–10 % [1, 2].

Группа высокого прогностического риска, отличающаяся большой инициальной опухолевой массой и прогрессирующим течением гемобластоза, характеризуется наличием трех и более неблагоприятных признаков. В группу промежуточного прогностического риска включают больных с одним-двумя неблагоприятными прогностическими признаками. К группе лиц с низким прогностическим риском относят пациентов, не имеющих ни одного неблагоприятного клинико-лабораторного симптома [1].

Критериями эффективности терапии ХМЛ являются:

- полный гематологический ответ, характеризующийся нормализацией размеров печени, селезенки и клинического анализа крови;
- большой цитогенетический ответ — снижение до 35 % и менее числа клеток костного мозга, содержащих Ph-хромосому;
- полный цитогенетический ответ — отсутствие в костном мозге клеток с признаками транслокации (9;22).

Оптимальной целью лечения является достижение:

- полного гематологического ответа и снижения количества Ph-хромосомы до 65 % и менее через три месяца от начала лечения;
- большого цитогенетического ответа со снижением Ph-хромосомы до 35 % и менее через шесть месяцев от момента начала лечения;
- полного цитогенетического ответа, когда Ph-хромосома не определяется к сроку 12 месяцев от начала проведения терапии;
- большого молекулярного ответа через 18 месяцев с момента начала лечения иматинибом.

В последние 10 лет основным препаратом первой линии терапии ХМЛ стал препарат иматиниб, относящийся к группе ингибиторов тирозинкиназы первого поколения. Лечение является таргетным, т. е. точечным воздействием на белок тирозинкиназу — p210BCR-ABL. Данный белок является продуктом онкогена BCR-ABL, образующегося в результате транслокации между 9-й и 22-й хромосомами. Именно появление белка BCR-

ABL-тирозинкиназы в гемопоэтических клетках-предшественниках приводит к нарушению их нормальной функции и опухолевой трансформации с нарушением регуляции внутриклеточных сигналов дифференцировки, адгезии и апоптоза, что приводит к прогрессирующей пролиферации и нарастанию массы клеток гранулоцитарного ряда с развитием клинической картины ХМЛ.

Молекулярно-генетическое исследование крови с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени позволяет уточнить диагноз ХМЛ, если из-за отсутствия митозов при цитогенетическом исследовании Ph-хромосому выявить не удалось [2, 3].

В настоящее время для оценки эффективности терапии ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ используется также оценка молекулярного ответа с количественным определением гена BCR-ABL методом качественной ПЦР. Большой молекулярный ответ — это снижение уровня BCR-ABL в 1000 раз (на 3 log и более) по сравнению со стандартизированным уровнем экспрессии BCR-ABL-транскрипта до начала терапии. Полным молекулярным ответом считают случаи, когда BCR-ABL-транскрипт выявить не удастся [2–4].

Целью работы было проведение анализа заболеваемости и мониторинга клинко-лабораторной эффективности применения препарата иматиниб в терапии ХМЛ на территории Приморского края

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ всех зарегистрированных случаев заболевания ХМЛ на территории Приморского края. В группу наблюдения вошло 82 пациента (36 мужчин и 56 женщин в возрасте от 18 до 93 лет), взятых на учет с 1 января 2005 по 31 декабря 2011 года. Средний возраст составил 52,5 года.

В 73-х случаях ХМЛ был диагностирован на хронической фазе заболевания, у четырех пациентов диагноз был установлен на стадии акселерации (в поздней хронической фазе), и еще 5 больных были взяты на учет в фазе бластного криза. 32 пациента относились к группе с высоким прогностическим риском течения ХМЛ, 31 больной к группе промежуточного прогностического риска и 19 имели критерии низкого прогностического риска.

Терапия иматинибом в качестве первой линии была назначена 68-ми пациентам. Назначение терапии иматинибом производилось в дозе 400 мг/сут. В случае отсутствия критериев оптимального ответа на терапию доза иматиниба увеличивалась до 600–800 мг/сут.

Результаты и обсуждение. Средний показатель ежегодной заболеваемости ХМЛ среди взрослого населения Приморского края за период с 2005 по 2011 год составил 0,85 на 100 000.

За период наблюдения умерло 15 больных, из них 6 мужчин и 9 женщин. Средний возраст умерших больных составил 56,3 лет (от 25 до 93 лет). Прогрессирование ХМЛ стало причиной смерти у 12-ти больных. Три пациента, не получавшие противоопухолевое лечение иматинибом, умерли от сердечно-сосудистой патологии (2 человека) и второго онкологического заболевания (рак почки с метастазированием).

В семи случаях терминальной фазы ХМЛ больные не получали противоопухолевой терапии иматинибом. У пяти пациентов группы высокого прогностического риска

с диагнозом, установленным в фазе бластного криза, иматиниб применялся в дозе 800 мг/сут в течение 4–6 месяцев.

Общая выживаемость пациентов составила 85,3 %, при этом у больных, получавших иматиниб, — 92,6 %.

За период с 2005 по 2011 год пределы Приморского края покинула одна пациентка с ХМЛ группы промежуточного прогностического риска, получавшая терапию первой линии иматинибом с достижением гематологического ответа. Судьба еще четырех осталась неизвестной, но ни один из этих больных не получал лечение ингибитором тирозинкиназы.

На 1 января 2012 года на учете состоит 62 больных ХМЛ, из них пациентов в хронической фазе заболевания 58, в фазе акселерации 1 и в фазе бластного криза 3 человека. Пациентов группы высокого прогностического риска 31, с промежуточным прогностическим риском 18 и с низким прогностическим риском 13 человек.

По данным нашего исследования, у пациентов, получавших терапию иматинибом с момента диагностики заболевания, гематологический ответ имели 58 больных. Частота достижения большого цитогенетического ответа составила 67,6 % и полного цитогенетического ответа — 55,8 %.

По данным международного рандомизированного исследования IRIS, к семи годам наблюдения общая выживаемость пациентов, получавших иматиниб, составила 86 %, полный цитогенетический ответ достигнут в 82 % случаев. Но при этом в 17 % произошла потеря цитогенетического ответа, в 3 % случаев наблюдалась трансформация заболевания в фазу акселерации и бластный криз [4].

По данным Л. Л. Высоцкой с соавт., к 12-ти месяцам от начала лечения иматинибом полный цитогенетический ответ был достигнут у 46,4 % больных с ранней хронической фазой ХМЛ. У больных резистентных к терапии в ранней хронической фазе после коррекции дозы большой цитогенетический ответ был достигнут в 63,6 % случаев [5, 6].

Данные клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в период с 2001 по 2010 год показывают, что большой цитогенетический ответ был достигнут у 60,2 %, пациентов и полный цитогенетический ответ получен у 57,1 % больных [7].

К началу 2012 года молекулярное исследование с количественным определением гена BCR-ABL методом ПЦР, подтвердившее наличие ХМЛ и его молекулярной ремиссии, выполнено у 16-ти пациентов с полным цитогенетическим ответом.

Большое значение в достижении положительного результата лечения иматинибом играют такие факторы, как токсичность проводимой терапии, назначение терапии по факту диагноза заболевания и обращения больного за медицинской помощью, отношение самих пациентов к аккуратному выполнению рекомендаций, соблюдению дозы принимаемого препарата, а также регулярное обеспечение пациентов препаратом (в течение шести лет было 2 трехмесячных перерыва в снабжении иматинибом через аптечную сеть).

Явления гематологической или органной токсичности 3–4-й степени на фоне приема иматиниба отмечены за время наблюдения у восьми больных. В этих случаях приходилось на длительное время (недели, а иногда и месяцы) прерывать лечение, что не могло не отразиться на результативности терапии.

За период наблюдения 6 пациентов самовольного прекращали прием иматиниба и допускали длительные перерывы в лечении (по 4–10 месяцев). Это привело к потере гематологического ответа в пяти случаях и потере полного цитогенетического ответа в одном случае.

Выводы

На конец периода ретроспективного исследования под наблюдением находилось 62 больных ХМЛ с медианой продолжительности жизни (от момента первичного обращения к гематологу) 4,6 года. Общая выживаемость у больных ХМЛ, получавших иматиниб, составила 92,6 %. С учетом полученных результатов лечения можно прогнозировать увеличение средней продолжительности жизни пациентов с ХМЛ.

Проведенное исследование зафиксировало достижение большого цитогенетического ответа в 67,6 % и полного цитогенетического ответа в 55,8 % случаев терапии иматинибом за 6 лет наблюдения. Результаты терапии иматинибом пациентов на территории Приморского края мало отличаются от данных предшествующего отечественного исследования, где большой цитогенетический ответ получен у 60,2 % пациентов и полный цитогенетический ответ достигнут у 57,1 % больных.

Список литературы

1. Воробьева А. И. Руководство по гематологии : в 3 т. Т. 1 / А. И. Воробьева. — М. : Ньюдиамед; 2002. — 280 с.
2. Куцев С. И. Лекарственный мониторинг хронического миелолейкоза иматинибом. / С. И. Куцев, О. С. Оксенко, Е. Г. Кравченко // Онкогематология. — 2010. — № 3. — С. 1–9.
3. Аксенова Е. В. Молекулярный мониторинг у пациентов с хроническим миелолейкозом: корреляция с цитогенетическим ответом, прогностическое значение, оценка ответа на терапию / Е. В. Аксенова, А. А. Крутов, И. Н. Солдатова // Онкогематология. — 2010. — № 2. — С. 151–159.
4. Куцев С. И. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом / С. И. Куцев, О. С. Оксенко // Онкогематология. — 2009. — № 3. — С. 225–231.
5. Высоцкая Л. Л. Эффективность лечения хронического миелолейкоза гливексом в широкой клинической практике / Л. Л. Высоцкая, Е. В. Трифонова, А. К. Голенков // Гематология и трансфузиология. — 2008. — № 6. — С. 17–22.
6. Высоцкая Л. Л. Эффективность лечения хронического миелолейкоза гливексом в программе его внедрения в широкую клиническую практику. / Л. Л. Высоцкая, Е. В. Трифонова, А. К. Голенков // Гематология и трансфузиология. — 2009. — № 1. — С. 30.
7. Волкова С. А. Эффект от терапии иматинибом по данным клинико—эпидемиологического мониторинга хронического миелолейкоза в Нижегородской области за период 2000–2010 гг. / С. А. Волкова, О. В. Ковалишена, Е. А. Гостюжова // Гематология и трансфузиология. — 2011. — № 4. — С. 7–22.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTIC AND ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF THERAPY

AT CHRONIC MYELOID LEUKOSIS IN PRIMORSKY KRAI

E. V. Prosekova¹, V. S. Klimov², V. A. Sabynych¹, D. B. Okun³

¹*SEI HPE «Vladivostok State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Vladivostok c.)*

²*SBHE «Regional clinical hospital № 2» (Vladivostok c.)*

³*FSBSE «Institute of automatic equipment and management» FEB RAS (Vladivostok c.)*

The work presents the analysis of incidence and clinical and laboratory assessment of efficiency of imatinib application to chronic myeloid leukaemia (CML) therapies at 82 patients in the territory of Primorsky Krai, registered from January 1, 2005 to December 31, 2011. The average value of annual incidence of CML among adult population of Primorsky Krai made 0,85 on 100 000. The general survival of patients made 85,3%, at the patients who were receiving imatinib, — 92,6%. The big cytogenetic answer was reached at 67,6% of the patients, full at — 55,8%.

Keywords: chronic myeloid leukaemia, incidence, imatinib, efficiency of therapy.

About authors:

Prosekova Elena Viktorovna — doctor of medical sciences, professor, head of professor of clinical laboratory diagnostics at SEI HPE «Vladivostok State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (423) 2-660-719, e-mail: pros.ev@mail.ru

Sabynych Vitaly Aleksandrovich — candidate of medical sciences, assistant professor of clinical laboratory diagnostics at SEI HPE «Vladivostok State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (423) 2-660-719, e-mail: irnjndj@mail.ru

Klimov Vladimir Sergeyevich — candidate of medical sciences, hematologist at SBHE «Regional clinical hospital № 2», e-mail: dokun@yandex.ru

Okun Dmitry Borisovich — candidate of medical sciences, scientist of FSBSE «Institute of automatic equipment and management» FEB RAS, e-mail: dokun@yandex.ru

List of the Literature:

1. Vorobyov A. I. Management on hematology: in 3 v. V. 1 / A. I. Vorobyov. — M: Newdiamed; 2002. — 280 P.
2. Kutsev S. I. Medicinal monitoring chronic myeloleukemia imatiniby. / S. I. Kutsev, O. S. Oksenko, E. G. Kravchenko // Haematooncology. — 2010. — № 3. — P. 1-9.
3. Aksenova E. V. Molecular monitoring at patients with chronic the myeloleukemia: correlation with the cytogenetic answer, predictive value, assessment of the answer on performed therapy / E. V. Aksenov, A. A. Krutov, I. N. Soldatov // Haematooncology. — 2010. — № 2. — P. 151-159.
4. Kutsev S. I. Monitoring in therapy chronic myeloleukemia imatiniby / S. I. Kutsev, O. S. Oksenko // Haematooncology. — 2009. — № 3. — P. 225-231.

5. Vysotsky L. L. Effectiveness of treatment chronic myeloleukemia with gliverk in broad clinical practice / L. L. Vysotskaya, E. V. Trifonova, A. K. Golenkov // Hematology and transfusiology. — 2008. — № 6. — P. 17-22.
6. Vysotsky L. L. Effectiveness of treatment chronic myeloleukemia with gliverk in the program of its introduction in broad clinical practice. / L. L. Vysotskaya, E. V. Trifonova, A. K. Golenkov // Hematology and transfusiology. — 2009. — № 1. — P. 30.
7. Volkov S. A. Effect from therapy imatiniby according to clinical and epidemiological monitoring of chronic myeloleukemia in the Nizhny Novgorod Region during 2000–2010 / S. A. Volkov, O. V. Kovalishen, E. A. Gostyuzhova // Hematology and transfusiology. — 2011. — № 4. — P. 7-22.