

© КУЗНЕЦОВА Е.Ю., ОЛЬХОВИК Т.И., ШУЛЬМИН А.В., САВЯК Л.М.,
СОКОЛОВА Т.А.

УДК 616-006.446.8-085

ПЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (ГЛИВЕК) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Е.Ю. Кузнецова, Т.И. Ольховик, А.В. Шульмин, Л.М. Савяк, Т.А. Соколова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. – д.м.н., проф. С.Ю. Никулина; кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом ПО, зав. – к.м.н., доц. А.В. Шульмин; Центральная научно-исследовательская лаборатория, руководитель – д.м.н., проф. Ю.В. Котловский; Городская клиническая больница №7, гл. врач – Д.Ю. Лопатин.

***Резюме.** В данное исследование включено 32 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе. В хронической фазе болезни вероятность общей выживаемости составила 90,6%, вероятность прогрессирования в фазу акселерации и бластного криза – 9,4%, а вероятность достижения цитогенетического ответа в 93,7%, полного цитогенетического ответа – 50%. В исследовании выявлены факторы, неблагоприятно влияющие на эффективность терапии гливексом у исследуемых больных. Наше исследование подтверждает высокую эффективность и низкую токсичность гливека у больных ХМЛ в хронической фазе. Выделение больных с неблагоприятными прогностическими признаками необходимо для своевременного увеличения дозы препарата или решения вопроса о переводе на другие альтернативные методы лечения.*

***Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, иматиниб, выживаемость, резистентность.*

Кузнецова Елена Юрьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: Elenak002@mail.ru.

Ольховик Татьяна Ивановна – врач-гематолог, зав. гематологическим отделением ГКБ №7; e-mail: T.olkhovik@mail.ru.

Шульмин Андрей Владимирович – к.м.н., доц., зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения с курсом ПО; e-mail: gydwin@bk.ru.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующиеся неуклонным прогрессированием и нарастающей резистентностью к проводимой терапии. В течении заболевания выделяют доброкачественную моноклоновую (хроническую) и терминальную поликлоновую стадии бластной трансформации. Начальный период терминальной фазы называют фазой акселерации.

За последние десятилетия лечение ХМЛ претерпело радикальные перемены по меньшей мере дважды. В 90-х годах XX века на смену терапии миелосаном и гидроксимочевиной, обеспечивающих выживаемость 1-5% [1], пришло лечение интерфероном- α (IFN- α). Этот препарат впервые позволил получать цитогенетические ответы. К концу 90-х годов прошлого столетия IFN- α , как в сочетании с цитозин-арабинозидом (Ara-C), так и без него, стал общепризнанным стандартом лечения [2,3], однако выживаемость составила не более половины пролеченных [1]. В самом начале XXI века в клинической практике появился препарат нового поколения, который специфически блокирует активность онкобелка BCR-ABL, то есть влияет на первопричину болезни – гливек (imatinib mesylat, STI 571, «Novartis Pharma AG» Швейцария) [4]. В основе его действия лежит блокирование участков тирозинкиназы, ответственных за связывание с АТФ, что приводит к нарушению передачи сигнала и остановке пролиферации или индукции апоптоза в клетках, экспрессирующих тирозинкиназу BCR-ABL [12]. Препарат вызывает

гибель преимущественно патологических клеток, тем самым обеспечивает высокую эффективность и низкую токсичность проводимой терапии [5,6].

Целью настоящей работы явилось исследование 5-летней результативности лечения иматинибом больных ХМЛ в хронической фазе.

Материалы и методы

С апреля 2005 года по декабрь 2009 года в исследование было включено 32 пациента (14 мужчин, 18 женщин) с ХМЛ в хронической фазе заболевания в возрасте от 21 до 72 лет (медиана 51,6 лет) на базе гематологического отделения ГKB №7 города Красноярск. Анализ результатов выполнен по текущим данным на декабрь 2009 года. Сроки наблюдения за больными составили от 1 до 120 месяцев (медиана 44 мес.). Продолжительность заболевания до начала терапии иматинибом была от 0 до 96 месяцев (медиана 17 мес.). Предшествующее лечение другими противоопухолевыми препаратами получали 21 больной (65,6%).

Лечение иматинибом в основном проводилось в амбулаторных условиях. Лечение начинали со стартовой дозы 400 мг/сут. При недостаточном первичном ответе на терапию или потере полной клинико-гематологической и/или полной цитогенетической ремиссии в процессе лечения дозу эскалировали до 600 – 800 мг/сут. При появлении признаков прогрессии ХМЛ больные переводились на другие методы лечения (нилотиниб (тасигна)).

Гематологическая и негематологическая токсичность III-IV степени служила основанием для прерывания терапии. Прием иматиниба возобновлялся после купирования осложнений в соответствии с общепринятыми рекомендациями [7].

Динамику ответа на терапию оценивали на основании общего осмотра больного, данных клинического и биохимического анализов крови (в течение первого месяца лечения еженедельно, далее ежемесячно), морфологического и цитогенетического анализа костного мозга (через первые 3 месяца лечения, далее каждые 6 месяцев) и уровня

экспрессии гена BCR-ABL по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) через первые 3 месяца после констатации полного цитогенетического ответа (ПЦО) и далее каждые 6 месяцев.

Цитогенетические исследования проводились прямым методом и культивированием клеток с равномерным и G-дифференциальным окрашиванием хромосом. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся методом обратной транскриптазной ПЦР в Гематологическом научном центре города Москвы [8,9].

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

Достижение полного гематологического ответа (ПГО) определяли по следующим критериям: отсутствие клинической симптоматики и очагов экстрамедуллярного лейкомиического роста, нормализации показателей периферической крови (лейкоциты $<9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$), нормализации размеров селезенки [10].

Цитогенетический ответ (ЦО) оценивали по числу Ph-позитивных клеток костного мозга: полный – 0%, частичный – 1-34%, малый – 36-65%, минимальный – 66-95%. Большой цитогенетический ответ рассчитывали как математическую сумму полных и частичных ответов.

Полный молекулярно-генетический ответ соответствовал отсутствию транскрипта BCR-ABL, большой – снижению уровня в 1000 раз экспрессии BCR-ABL по сравнению с уровнем до начала терапии.

Показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) рассчитаны методом Каплана-Майера [11]. Под неблагоприятными событиями при расчете показателей бессобытийной выживаемости рассматривали потерю полного гематологического ответа, полного или большого цитогенетического ответа, прогрессию заболевания в бластный криз и смерть вследствие любой причины.

Статистика представлена абсолютными значениями и процентными долями учетных признаков. Для определения статистически значимых различий применялся точный критерий Фишера. Определение связи между выборками осуществлялось с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Уровень значимости для отвержения или принятия нулевой гипотезы принят при $p < 0,05$. Расчеты осуществлялись с использованием программы «Биостатистика», версия 4.03.

Результаты и обсуждение

Полный гематологический ответ был достигнут у 30 (93,7%) человек. Среди них полный цитогенетический ответ получен у 16 (53,3%) пациентов, частичный у 8 (26,7%), малый – у 2 (6,7%), минимальный – у 4 (13,3%). Полный гематологический ответ оставался стабильным (длительность более 12 месяцев) у 24 (80%) больных. У 4 (13,3%) больных констатирована потеря полного гематологического ответа, что сочеталось с потерей полного цитогенетического ответа. Частичный гематологический ответ получен у 2 (6,3%) больных, цитогенетического ответа у них не наблюдалось.

Полный цитогенетический ответ получен у 16 (50%) больных, из них ранний – у 13 (43,3%) пациентов (табл. 1). Медиана достижения полного цитогенетического ответа составила 3 месяца. Максимальная продолжительность терапии, потребовавшаяся для достижения полного цитогенетического ответа – 30 месяцев. Потери полного цитогенетического ответа ни у одного больного не наблюдалось.

Частичный цитогенетический ответ был получен у 8 (25%) больных, малый цитогенетический ответ – у 2 (6,3%) больных, минимальный – у 4 (12,4%) больных. У двух больных (6,3%) цитогенетический ответ не наблюдался (табл. 1).

У 4 (30,7%) больных (2 с частичным, 1 с минимальным, 1 с малым цитогенетическим ответом) в сроки от 29 до 50 месяцев терапии, цитогенетический ответ был потерян. Из них трое переведены на лечение

тасигной (препарат второго поколения ингибиторов тирозинкиназ), 1 больная умерла вследствие прогрессирования заболевания и перехода в бластный криз через 34 месяца терапии.

Таблица 1

Частота различных цитогенетических ответов у наблюдаемых больных

Вид ответа	Число больных, абс.	Число больных, %
Большой в т.ч.	24	75,0
полный	16	50,0
частичный	8	25,0
Малый	2	6,3
Минимальный	4	12,4
Нет ответа	2	6,3
Всего	32	100

У 13 (81,3%) из 16 больных с полным цитогенетическим ответом достигнут молекулярно-генетический ответ. Частичный молекулярно-генетический ответ получен у 3 (18,7%) больных.

В результате 5-летней терапии иматинибом больных в поздней хронической фазе ХМЛ общая выживаемость составила 90,6%, бессобытийная выживаемость – 75% (рис. 1). Основными причинами снижения бессобытийной выживаемости были потеря полного гематологического ответа у 4 больных (13,3%), цитогенетического ответа у 4 больных (30,7%), прогрессии болезни в бластный криз у 1 (3,1%), смерти вследствие любой причины у 3 (9,4%).

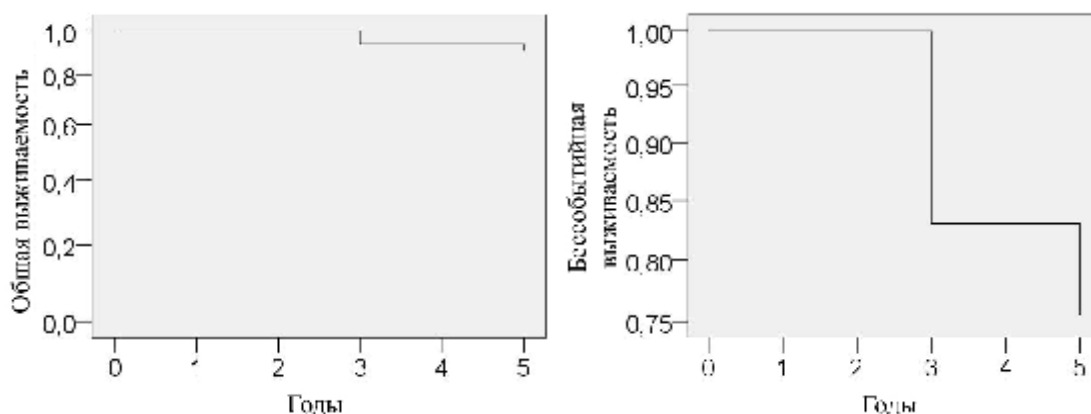


Рис.1. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость больных в хронической стадии ХМЛ.

Анализ позволил выделить ряд неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на общую выживаемость больных ХМЛ в хронической фазе (табл. 2). К таким факторам отнесены: отсутствие или потеря полного гематологического ответа ($p<0,05$), отсутствие цитогенетического ответа ($p<0,05$), давность заболевания более 1 года до начала терапии иматинибом ($p<0,05$), факт предшествующей цитостатической терапии ($p<0,05$), увеличение селезенки более 5 см от края реберной дуги ($p<0,05$).

Таблица 2

Прогностические факторы, влияющие на общую выживаемость пациентов с хроническим миелолейкозом

Параметр	Общее число больных (n=32)	ОВ (n=29)	Летальность (n=3)	Точный критерий Фишера
ПГО нет есть	2 30	0 29	2 1	p=0,006
ПЦО нет есть	16 16	13 16	3 0	p=1,0
Продолжительность заболевания				p=0,024

<1года	22	22	0	
>1года	10	7	3	
Предшествующая терапия				p=0,03
нет	11	8	0	
есть	21	21	3	
Спленомегалия				p=0,04
<5см	20	20	0	
>5см	12	9	3	
Цитогенетический ответ				p=0,018
нет	2	28	2	
есть	30	1	1	

Примечание: ПГО – полный гематологический ответ; ПЦО – полный цитогенетический ответ; ОВ – общая выживаемость.

Исследование связи между изучаемыми учетными признаками свидетельствует о наличии обратной корреляции слабой силы между общей выживаемостью и продолжительностью заболевания менее 1 года ($r=-0,47$ ($p=0,006$)), общей выживаемостью и отсутствием предшествующей терапии ($r= - 0,44$ ($p=0,011$)), общей выживаемостью и спленомегалией менее 5 см ($r= - 0,42$ ($p=0,018$)). Статистически значимых связей между полным цитогенетическим ответом и общей выживаемостью получено не было, в то же время при изменении шкалы оценки цитогенетического ответа на дихотомический вариант наличия или полного отсутствия признака была обнаружена прямая средней силы корреляция ($r=0,63$ ($p=0,0001$)).

Эпизоды гематологической токсичности III-IV степени зарегистрированы у 13 (40,6%) больных, в том числе по двум росткам кроветворения у 4 (30,8%) больных, по трем росткам – у 1 (7,7%) больной.

Тромбоцитопения III-IV степени развилась у 8 (25%) больных, но без геморрагических проявлений. У 2 (6,25%) больных тромбоцитопения сохранялась в течение всего времени наблюдения. Нейтропения III-IV степени зафиксирована у 4 (12,5%) пациентов и в основном возникала через 4 месяца как отсроченный побочный эффект иматиниба.

Инфекционных осложнений, связанных с нейтропенией не было. Анемический синдром наблюдался только у 1 (3,1%) больного.

Больным с гематологической токсичностью III-IV степени требовалась отмена иматиниба на 10-14-й день. После восстановления показателей крови прием гливека возобновлялся в прежней дозе.

Значимая негематологическая токсичность III-IV степени наблюдалась у 3 (9,4%) больных. У 1 (3,1%) больного на дозе иматиниба 600 мг/сутки наблюдался тяжелый отечный синдром в виде плеврита, перикардита, асцита. Больной переведен на лечение нилотинибом. У 1 больной (9,4%) наблюдалась печеночная токсичность (повышение трансаминаз в 10 раз). При отмене гливека и назначении глюкокортикостероидов в течение 1 месяца значения АЛТ, АСТ нормализовались, но при возобновлении приема иматиниба повышение трансаминаз наблюдалось вновь, поэтому больная была переведена на альтернативное лечение. У 1 (9,4%) больной развилась крайне тяжелая степень печеночной токсичности с развитием прогрессирующей паренхиматозной недостаточности, образованием абсцесса в печени, что привело к смерти больной.

Стандартная доза иматиниба в хроническую фазу ХМЛ 400 мг в сутки на протяжении всего времени наблюдения была адекватной лишь для 15 (46,9%) больных. У 13(40,6%) пациентов из-за периодически развивающейся гематологической токсичности доза снижалась за счет временной отмены. Ввиду развития тяжелой негематологической токсичности два (6,3%) пациента были сняты с лечения иматинибом.

С целью получить полный цитогенетический ответ дозу иматиниба эскалировали до 600/800мг в сутки 15 (46,9%) пациентам с полным гематологическим ответом, из них полный цитогенетический ответ достигли у 4 (26,6%) больных, большой цитогенетический ответ у 9 (60%), у 1 (6,6%) цитогенетического ответа не наблюдалось, он переведен на альтернативные методы лечения.

По истечении пяти лет наблюдения 26 (81,3%) пациентов без признаков прогрессии продолжают лечение иматинибом, 3 (9,3%) переведены на лечение другими препаратами из-за недостаточного ответа или токсических эффектов. Смерть в различные сроки констатирована у 2 (6,25%) больных вследствие прогрессии заболевания, от других причин умер 1 (3,1%) больной.

Следовательно, терапия иматинибом обеспечивает высокую общую выживаемость больных в поздней хронической фазе (90,6%). Одним из предикторов высокой долгосрочной выживаемости является достижение цитогенетического ответа.

Достижение отсроченного цитогенетического ответа в ряде случаев ХМЛ возможно путем эскалации дозы иматиниба до 600/800мг в сутки.

Долгосрочная выживаемость объясняется высоким процентом достижения цитогенетического ответа (93,7%) у больных ХМЛ в поздней хронической фазе ($r=0,63$).

Необходимо отметить, что токсичность гливека сравнительно низка. Значимая негематологическая токсичность III-IV степени (отечный синдром, печеночная токсичность) наблюдалась только у 3 (9,4%) больных. Гематологическая токсичность III-IV степени, требовавшая временной отмены препарата встречалась в 40,6% случаев.

Отсутствие полного гематологического ответа, продолжительность ХМЛ более 1 года до начала терапии иматинибом, факт предшествующей цитостатической терапии, увеличение селезенки более 5 см, ухудшают долгосрочную общую выживаемость, что свидетельствует в пользу целесообразности максимально раннего начала лечения иматинибом.

Таким образом, появление иматиниба (гливека) в клинической практике значительно улучшило результаты терапии больных с хронической стадией ХМЛ, а так же позволило получить не только

гематологические, но и цитогенетические и молекулярно-генетические ремиссии.

FIVE-YEAR RESULTS OF IMATINIB (GLEEVEC) USING IN THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE

E.Y. Kuznetsova, T.I. Ol'khovik, A.V. Shulmin, L.M. Savyak,
T.A. Sokolova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Vojno-Yasenetsky

Abstract. This study included 32 patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase. In the chronic phase of disease probability of overall survival was 90.6%, the probability of progression to accelerated phase and blast crisis - 9.4%, and the possibility of achieving of cytogenetic response in 93.7%, complete cytogenetic response - 50%. The study identified factors that adversely affect the effectiveness of therapy by gleevek at the patients. Our study confirms the high efficiency and low toxicity of gleevek in CML patients in chronic phase. Identification of patients with adverse prognostic features is necessary for a timely increase the drug dose or finding alternative therapies.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, survival, resistance.

Литература:

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. – М.: Медицина; 2001. – С. 247-259.
2. Зарицкий А.Ю., Ломаи Э.Г., Виноградова О.Ю. и др. Результаты многоцентрового исследования терапии гливекком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т.52, № 2. – С. 13-17.
3. Туркина А.Г., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д. и др. Российский регистр больных хроническим миелолейкозом // Гематология и трансфузиология – 2007. – Т. 52, №2. – С. 7-11.

4. Deininger M., Buchdunger E., Druker B.J. The development of a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, № 7. – P. 2640- 2653.
5. Druker B.J., Lydon N.B. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia // *J.Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 3 - 7.
6. Deininger M.N. Chronic myeloid leukemia. Management of early stage disease // *J. Hematology. Am. Soc. Hematol.* – 2005. – № 3. – P. 174 - 182.
7. 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. – Vol. 344. – P. 1031 -1037.
8. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1986. – Vol.83, № 9. – P. 2934 - 2938.
9. 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. – Vol. 17. – P. 2318 - 2357.
10. Talpas M., Silver R., Druker B.J. et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of phase 2 study // *Blood*. – 2002. – Vol. 99. – P. 1928- 1937.
11. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Am. Stat Assoc.* – 1985. – Vol. 53. – P. 457- 461.
12. Schindler T., Bornmann W., Pellicena P. et al. Structural mechanism for STI 571 inhibition of abelson tyrosine kinase // *Science*. – 2000. – Vol. 289. – P. 1857 - 1859.