

УДК 616-006.446.8-036.12-085:547.799

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ (ГЛИВЕК) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ДАННЫМ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКА

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

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, e-mail: stk99@yandex.ru

Разработка препарата иматиниб мезилат является переломным этапом в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), особенно в хронической фазе болезни. В данное исследование включено 32 больных 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 гливек у исследуемых больных. Наше исследование подтверждает высокую эффективность и низкую токсичность гливек 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, хроническая фаза, гливек, выживаемость, резистентность

FIVE-YEAR RESULTS OF IMATINIB (GLEEVEC) IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE

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

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: stk99@yandex.ru

Development of the drug imatinib mesylate, is a crucial step in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML), especially in the chronic phase of the disease. This study included 32 patients with CML in chronic phase. In the chronic phase of the disease probability of overall survival was 90,6%, the likelihood of progression into a phase of acceleration and blastic crisis 9,4%, while the probability of achieving tsitogeneticheskogo response in 93,7%, complete cytogenetic response – 50%. The study identified factors that adversely affect the efficacy of therapy gleevek have investigated patients. Our study confirms the high efficiency and low toxicity of Glivec in CML patients in chronic phase. Isolation of patients with unfavorable prognostic features is necessary for timely increase the dose or address the issue of translation into other alternative therapies.

Keywords: chronic myeloid leukemia, chronic phase, gleevek, survival, resistance

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующиеся неуклонным прогрессированием и нарастающей резистентностью к проводимой терапии. В течение 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 гидроксимочевинной, обеспечивающих выживаемость 1–5% [1], пришло лечение интерфероном-α (ИФН-α). Этот препарат впервые позволил получать цитогенетические ответы. К концу 90-х годов ИФН-α, как в сочетании с цитозин-арабинозидом (Ага-С), так и без него, стал общепризнанным стандартом лечения [2; 3], однако выживаемость составила не более половины пролеченных [1]. В са-

мом начале XXI века в клинической практике появился препарат нового поколения, который специфически блокирует активность онкобелка BCR-ABL, вызывает трансформацию нормальных стволовых клеток в лейкемические, то есть влияет на первопричину болезни – гливек (imatinib mesylate, 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]. Гибель преимущественно патологических клеток 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. В соответствии с этим основными задачами исследования были оценка частоты

достижения и длительности полного гематологического, цитогенетического, а также молекулярно-генетического ответов, показателей долгосрочной выживаемости, токсичности препарата и определение оптимально-дозовременного режима терапии.

Материалы и методы исследования

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 50 лет), получавших терапию в городском гематологическом отделении ГКБ № 7 г. Красноярска. Анализ результатов выполнен по текущим данным на декабрь 2009 года. Сроки наблюдения за больными составили от 1 до 120 месяцев (медиана 44 месяца). Продолжительность заболевания до начала терапии иматинибом была от 0 до 96 месяцев (медиана 17 месяцев). 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 и до 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 1 месяца еженедельно, далее ежемесячно), морфологического и цитогенетического анализа костного мозга (через первые 3 месяца, 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 обратнотранскриптазной ПЦР (гематологический научный центр, г. Москва) [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 лейкоэмического роста, нормализации показателей периферической крови (лейкоциты < $9 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты > $100 \cdot 10^9/\text{л}$), 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 ЦО рассчитывали как математическую сумму полных и частичных ответов.

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

Показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) рассчитаны методом Каплана-Мейера [11]. Под неблагоприятными событиями при расчете показателей БСВ рассматривали потерю ПГО, полное или большое ЦО, прогрессию заболевания в бластный криз и смерть вследствие любой причины.

Оптимальная 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 исследования и их обсуждение

ПГО был достигнут у 30 (93,7%) человек. Среди них ПЦО получен у 16 (53,3%) пациентов, частичный у 8 (26,7%), малый – у 2 (6,7%), минимальный – у 4 (13,3%).

ПГО оставался стабильным (длительность более 12 месяцев) у 24 (80%) больных.

У 4 (13,3%) больных констатирована потеря ПГО, что сочеталось с потерей ПЦО.

Частичный гематологический ответ (ЧГО) получен у 2 (6,3%) больных, цитогенетического ответа у них не наблюдалось.

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

Частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) был получен у 8 (25%) больных, малый цитогенетический ответ – у 2 (6,3%) больных, минимальный – у 4 (12,4%) больных. У 2-х больных (6,3%) дифференциальных ЦО не наблюдалось (табл. 1).

У 4 (30,7%) больных (2 с частичным, 1 с минимальным, 1 с малым ЦО) 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.

Молекулярно-генетический ответ

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

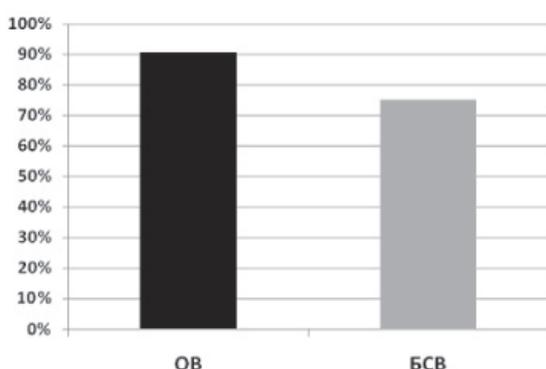
Выживаемость

В результате 5-летней терапии иматинибом больных в поздней хронической фазе

ХМЛ ОВ составила 90,6%, БСВ – 75% (рисунок). Основными причинами снижения БСВ были потеря ПГО у 4 больных (13,3%), ЦО у 4 больных (30,7%), прогрессии болезни в бластный криз у 1 (3,1%), смерти вследствие любой причины у 3 (9,4%).

Таблица 1
Частота достижения различных ЦО у больных

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



Пятилетняя общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) больных в хронической стадии ХМЛ

Анализ позволил выделить ряд неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на ОВ больных ХМЛ в хронической фазе (табл. 2). К таким факторам отнесены: отсутствие или потеря ПГО ($p < 0,05$) отсутствие ЦО ($p < 0,05$), 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 ($p < 0,05$).

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

Таблица 2
Прогностические факторы, влияющие на ОВ пациентов ХМЛ

Параметр	$n = 32$	ОВ, живы $n = 29$	Летальность	Точный критерий Фишера
ПГО				
нет	2	0	2	$p = 0,006$
есть	30	29	1	
Полный ЦО				
нет	16	13	3	$p = 1,0$
есть	16	16	0	
Продолжительность заболевания				
< 1 года	22	22	0	$p = 0,024$
> 1 года	10	7	3	
Предшествующая терапия				
нет	11	8	0	$p = 0,03$
есть	21	21	3	
Спленомегалия				
< 5 см	20	20	0	$p = 0,04$
> 5 см	12	9	3	
Цитогенетический ответ (ЦО)				
нет	2	28	2	$p = 0,018$
есть	30	1	1	

Токсичность

Эпизоды гематологической токсичности III–IV степени зарегистрированы у 13 (40,6%) больных, в том числе по 2-м росткам кроветворения у 4 (30,8%) больных, по 3-м росткам – у 1 (7,7%) больной.

Тромбоцитопения III–IV степени развивалась у 8 (25%) больных, но без геморрагических проявлений. 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.

У 2 (6,25%) больных тромбоцитопения сохранялась в течение всего времени наблюдения. Больным с гематологической токсичностью III–IV степени требовалась отмена иматиниба на 10–14 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/сут наблюдался тяжелый отечный синдром в виде плеврита, перикардита, асцита. Больной переведен на лечение nilotinibом. У 1 больной (9,4%) наблюдалась печеночная токсичность (повышение трансаминаз в 10 раз). У нее при отмене гливека

и назначении глюкокортикостероидов в течение 1 месяца значения АЛТ, АСТ нормализовывались, 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.

Дозовый режим и его оптимизация.

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 2 (6,3%) пациента были сняты с лечения иматинибом.

С целью получить полный ЦО дозу иматиниба эскалировали до 600/800мг в сутки 15 (46,9%) пациентам с ПГО, из них полного ЦО достигли у 4 (26,6%) больных, большого ЦО у 9 (60%), у 1 (6,6%) ЦО не наблюдалось, он переведен на альтернативные методы лечения.

По истечении 5 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.

Таким образом, появление иматиниба (гливека) в клинической практике значительно улучшило результаты терапии больных с хронической стадией ХМЛ, а также позволило получить не только гематологические, но и цитогенетические и молекулярно-генетические ремиссии.

Выводы

1. Терапия иматинибом обеспечивает высокую общую выживаемость больных в поздней хронической фазе (90,6%). Одним из предикторов высокой долгосрочной выживаемости является достижение ЦО.

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

3. Достижение отсроченного ЦО в ряде случаев ХМЛ возможно путем эскалации дозы иматиниба до 600/800мг в сутки (полного ЦО у 4 (26,6%) больных, большого ЦО у 9 (60%) больных).

4. Исследование показало, что токсичность гливека сравнительно низка. Зна-

чаяя 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.

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

Список литературы

1. Волкова М.А. // 50 лет современной терапии хронического миелолейкоза: материалы VII Рос. онкологической конференции. – М., 25-27 ноября 2003. – С. 11–16.
2. Результаты многоцентрового исследования терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе / А.Ю. Зарицкий, Э.Г. Ломайа, О.Ю. Виноградова и др. // Гематол. и трансфузиол. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 13–17.
3. Российский регистр больных хроническим миелолейкозом / А.Г. Туркина, О.Ю. Виноградова, Н.Д. Хорошко, А.И. Воробьев // Гематол. и трансфузиол. – 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. 2640–53.
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. – P. 174–182.
7. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia / B.J. Druker, M. Talpaz, D. Resta et al. // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1031–7.
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. 2934–8.
9. Standardisation and quality control studies of «real-time» quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia / J. Gabert, E. Beillard, V.H. van der Velden et al. // A Europe Against Cancer program. Leukemia – 2003 – Vol. 17. – P. 2318–57.
10. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of phase 2 study / M. Talpas, R. Silver, B.J. Druker, et al. // Blood – 2002 – Vol. 99. – P. 1928–37.
11. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. // J. Am Stat Assoc. – 1958. – Vol. 53. – P. 457–61.
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.

Рецензенты:

Шульман В.А., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск;

Никулина С.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.