

УДК 616.831-055.1:616.12-005.4:616.144

Клинический мониторинг больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию препаратом иматиниб

А. С. Тер-Григорян

*Республиканский гематологический центр им.проф.Р.О.Еоляна МЗ РА
0014, Ереван, ул. Нерсисяна, 7*

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, эффективность терапии

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – злокачественное новообразование кроветворной ткани, вызванное клональной эволюцией гематопозитических предшественников и ведущее к аномальной аккумуляции миелоцитов, эритроцитов и тромбоцитов в костном мозге и периферической крови. ХМЛ возникает в результате приобретенной хромосомной аномалии t(9;22), вызванной филадельфийской хромосомой [1,6,13].

По статистике ХМЛ является одним из наиболее тяжёлых и инвалидизирующих заболеваний человека [1,12,14]. Заболеваемость его достигает 1–1.5 на 100 тыс. населения. Несмотря на то, что заболевание встречается во всех возрастных группах, больные моложе 20 лет составляют <10%, а у детей заболевание встречается крайне редко – <5% случаев всех гемобластозов. Наиболее высокая заболеваемость ХМЛ зарегистрирована в возрасте 25-50 лет. ХМЛ редко встречается в возрасте до 18 лет и, как исключение, – в возрасте до 5 лет (ювенильная, атипичная форма). Несколько чаще болеют мужчины, а соотношение мужчины:женщины составляет 1.4-2.2:1. Медиана возраста больных на момент диагноза составляет 50–60 лет [1, 6].

С начала 90-х годов прошлого столетия, было выявлено, что активация ABL-тирозинкиназы является пусковым механизмом развития ХМЛ, и началась разработка препарата, обладающего ингибирующим тирозинкиназу эффектом. В результате B. Druker (США) был создан препарат STI 571 (Signal Transduction Inhibitor), получивший название *иматиниб* (imatinib) или *гливек* (Glivec, Gleevec). Появление препарата строго направленного патогенетического действия ознаменовало начало новой эры в терапии ХМЛ [2,3].

Показано [9,10], что иматиниб вызывает дозозависимый эффект подавления роста Ph-позитивных клеток в культуре при почти полном

отсутствии воздействия на Ph-негативные клетки. При лечении иматинибом гематологическая ремиссия достигается в хронической стадии болезни у 90–95% больных, у всех полная, у 70% больных – в стадии акселерации, у половины полная, и у 30% – при бластном кризе, у половины с возвратом в хроническую стадию болезни [8,13]. При назначении иматиниба больным, которые ранее получали терапию интерфероном в течение 12 мес. без цитогенетического ответа, большой цитогенетический ответ достигается в хронической стадии у 55% больных, в стадии акселерации – у 25% и у 16% пациентов – при бластном кризе [7,12].

У ранее нелеченных больных в хронической стадии полная гематологическая ремиссия достигается в 97%, большой цитогенетический ответ – через 6 мес. в 60% случаев, а через 12 мес. – в 80% случаев, у 40% больных – полная цитогенетическая ремиссия [5,11].

Таким образом, очевидно, что иматиниб превосходит по эффективности все когда-либо применявшиеся средства терапии ХМЛ: при лечении иматинибом большинство больных ХМЛ имеют шанс прожить 10 лет, в то время как при лечении миелосаном и гидроксимочевинной до этого срока доживали лишь 1-5% больных, а при лечении интерфероном – не более половины [14].

Однако, несмотря на более чем 10-летний опыт использования ингибитора тирозинкиназы (ИТК) первого поколения, остается закрытой информация популяционного характера о результатах терапии иматинибом в условиях обычной врачебной практики.

В этой связи нами была проведена оценка эффективности применения иматиниба у пациентов с ХМЛ в Республике Армения за период 2003-2012гг. Исходя из этого, в наших исследованиях будут лишь данные пациентов Регистра заболеваний крови Армении (пациентов Гематологического центра МЗ РА), результаты работы будут считаться популяционными (т.к. 95% пациентов – армяне). Полученные данные могут стать основой для дальнейшего изучения эффективности иматиниба при ХМЛ, а их анализ – служить эталоном прогноза заболевания при хроническом применении ИТК.

Материал и методы

Осуществлено сплошное (только больные ХМЛ), динамическое (мониторинг), комбинированное (сочетание данных, полученных ретроспективно и при проспективном наблюдении), полевое (больные при приеме препарата находились в условиях обычной жизни), неконтролируемое, экспериментальное, эпидемиологическое и клиническое исследование с оценкой фактической эффективности терапии иматинибом.

Объектом исследования служили пациенты Гематологического центра МЗ РА, взятые на учет с 2003 по 2012гг. Анализ частоты при-

менения иматиниба (с учетом возраста и пола) и эффективности терапии осуществляли с учетом всей популяции больных ХМЛ в РА, с учетом стадии заболевания на момент начала терапии иматинибом. Результаты лечения иматинибом оценивали в соответствии с критериями European Leukemia Net [4, 9, 10] с оценкой достижения полного гематологического ответа (ПГО); частичного цитогенетического ответа (ЧЦО) – наличие Ph^{+} -метафаз не более 35%; полного цитогенетического ответа (ПЦО) – отсутствие в костном мозге Ph^{+} -клеток при анализе 20 метафаз методом стандартной цитогенетики. Цитогенетическое исследование костного мозга осуществляли при установлении диагноза ХМЛ и/или перед началом лечения иматинибом, при мониторинге ответа на терапию (до достижения ПЦО – 1 раз в 6 мес., а затем 1 раз в 12 мес.). Исследования образцов проводили совместно с кафедрой цитогенетики ЕГУ под руководством члена-корреспондента Академии наук Армении, профессора Арутюняна Р.М.

В качестве критериев клинической эффективности терапии иматинибом у больных ХМЛ оценивали:

- частоту наличия ПГО, ЧЦО, ПЦО на момент последнего обследования в группах больных при длительности терапии с момента назначения иматиниба до 3мес., 4-12мес., 13-18мес., более 18мес.;
- частоту и причины прекращения терапии иматинибом. С учетом популяционного характера исследования частотные показатели рассчитаны на общее количество больных, получавших лечение иматинибом.

При статистической обработке данных использовали методы вариационной статистики, методы оценки статистической значимости различий показателей. Программное обеспечение включало программы Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Мониторинг эффективности терапии иматинибом у пациентов с ХМЛ в Республике Армения выявил следующие закономерности. В Армении иматиниб начали получать с сентября 2003года. До 2005 года иматиниб получали только 55 пациентов с ХМЛ (по программе благотворительного обеспечения). Широкое использование иматиниба в лечении пациентов с ХМЛ в рамках обычной врачебной практики, объединяющей специализированную гематологическую и первичную медицинскую помощь, началось с 2003 года, т.е. с момента открытия государственной программы GIPAP.

В целом в 2003-2012гг. иматиниб был применен в лечении 214 пациентов (92 мужчин и 122 женщины в возрасте от 7 до 75 лет, медиана возраста 55 лет). Количество больных ХМЛ по годам с 2000 по 2012гг.,

включая сведения о количестве впервые выявленных, умерших, больных, получавших лечение иматинибом, представлено в табл. 1.

Таблица 1
Число больных ХМЛ, получавших лечение иматинибом за период 2003-2012гг.

Год	Число больных ХМЛ						
	всего				получали иматиниб		
	на начало года	выявлены	умерли	переехали за рубеж	начали лечение	сняты с лечения (переезд)	умерли
2000	55	11	4	-	-	-	-
2001	62	14	8	-	-	-	-
2002	68	24	6	1	-	-	-
2003	85	14	8	-	23	-	-
2004	91	18	14	1	19	-	3
2005	94	18	9	1	13	1	4
2006	102	29	19	3	25	2	11
2007	110	21	12	2	16	2	5
2008	117	31	14	-	24	-	8
2009	134	24	5	3	21	-	3
2010	150	18	9	1	14	-	5
2011	158	30	10	2	30	-	9
2012	176	29	5	-	29	-	5

В 2003, 2004гг. число больных, начавших лечение иматинибом в течение года, превышало количество пациентов с впервые выявленным ХМЛ, тогда как в 2005-2010гг. показатели выявляемости новых случаев ХМЛ превалировали. Заметное снижение случаев смерти по сравнению с количеством случаев впервые выявленного ХМЛ по абсолютным показателям выявлено в 2003, 2009 и 2012гг. (см. табл.1).

Таблица 2
Распределение больных ХМЛ, леченных иматинибом, по возрасту и полу за период 2003-2012гг.

Пол	Возраст, лет								Всего
	менее 15	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	более 70	
Мужчины	1(7)	6	10	11	15	26	17	6	92
Женщины	2(11)	2	15	11	25	33	25	9	122
Всего	3	8	25	22	40	59	42	15	214

Примечание. В скобках указан возраст на момент начала терапии иматинибом

Среди пациентов, получавших лечение иматинибом, как в возрасте до 40 лет, так и после 40 лет, преобладали женщины (табл.2). Наибольшее количество больных – 59 (27.5%) начали лечение иматинибом в возрасте 50-59 лет. При этом количество больных 60 лет и старше составило 57 (26.6%).

Среди больных, получавших лечение иматинибом, 187 (87.4%) к моменту начала терапии были в хронической фазе ХМЛ (табл.3). Только у 27 (12.6%) больных иматиниб был применен в фазе прогрессии болезни, которая объединила больных в фазе акселерации и бластного криза.

В хронической фазе терапию иматинибом начинали с дозы 400мг/сут. Повышение дозы иматиниба до 600 или 800мг/сут. с учетом переносимости препарата осуществляли с января 2008г. в случае неудачи в лечении и в соответствии с критериями European Leukemia Net [9, 10]. В фазе прогрессии болезни в качестве стартовой дозы использовали 400, 600 и 800мг/сут.

Таблица 3

Характеристика больных по демографическим показателям и терапии иматинибом

Показатель	Фаза заболевания	
	хроническая n = 187 (%)	прогрессия n = 27 (%)
Мужчины	81 (43.3)	11 (40.8)
Женщины	106 (56.7)	16 (59.2)
Возраст к началу терапии иматинибом, лет: медиана возраста разброс показателей	55 7-75	45 16-81
Длительность лечения до иматиниба, мес.: разброс показателей	1-96	1-49
Количество больных с эскалацией суточной дозы иматиниба: всего 600 мг 800 мг	39 (20.9) 21 (11.2) 18 (9.62)	15 (55.5) 5 (18.5) 10 (37)
Длительность терапии иматинибом, мес.: медиана разброс показателей	39 1-112	14 1-112

Особый интерес представляли данные эффективности применения иматиниба при сравнении с гидроксимочевинной и милераном (рисунк). Иматиниб по своей эффективности и малой токсичности значительно увеличивает выживаемость пациентов с ХМЛ.

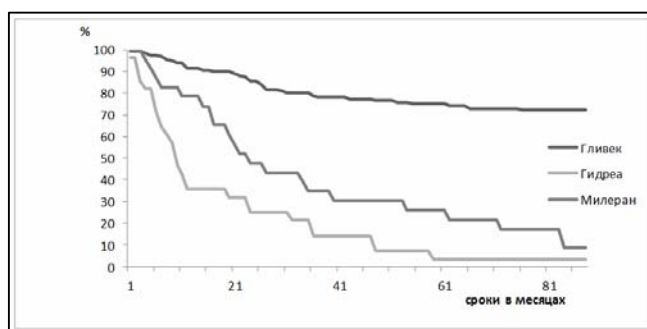


Рисунок. Эффективность иматиниба при сравнении с гидроксимочевинной и милераном

Таблица 4
Результаты терапии иматинибом 214 больных ХМЛ в хронической фазе и фазе прогрессии заболевания

Результаты терапии иматинибом	Длительность терапии иматинибом, мес.				
	n (%)				
	в целом	до 3	4-12	13-18	более 18
Всего случаев в хронической фазе	187(87.4)	10(4.65)	27(12.6)	22(10.2)	128(59.8)
ПГО	173(80.8)	149(69.6)	24(11.2)	-	-
ЧЦО	31(14.5)	-	13(6.0)	3(1.4)	15(7.0)
ПЦО	61(28.5)	-	13(6.0)	9(4.2)	39(18.2)
Случаи завершения лечения из них по причине:	43(20.0)	4(1.9)	8(3.7)	5(2.3)	26(12.1)
непереносимость	3(1.4)	2(0.9)	1(0.5)	-	-
резистентность	3(1.4)	1(0.5)	2(0.9)	-	-
прогрессия в фазе акселерации	31(14.5)	-	3(1.4)	5(2.3)	23(10.7)
бластного криза	6(2.8)	1(0.5)	2(0.9)	-	3(1.4)
смерть, не связанная с ХМЛ					
Живы на 1/1 2013	144(67.3)	-	-	-	-
Всего случаев в фазе прогрессии болезни	27(12.6)	2(0.9)	11(5.1)	2(0.9)	12(5.6)
ПЦО	3(1.4)	-	2(0.9)	-	1(0.5)
Случаи завершения лечения	10(4.6)	2(0.9)	5(2.3)	-	3(1.4)
смерть от ХМЛ	10(4.6)	2(0.9)	5(2.3)	-	3(1.4)
Живы на 1/1 2013	17(7.9)	-	-	-	-

Согласно полученным данным на момент последнего исследования, ПГО у пациентов в хронической фазе наблюдался у 173(80.8%) пациентов (табл.4). В этих условиях ПЦО достигнут у 61(28.5%) из 214 больных, ЧЦО – у 31 (14.5%). Лечение иматинибом прекратили 43 (20.0%) из 214 больных. Примечательно, что из всех пациентов только у 3(1.3%) прекращение терапии было вследствие резистентности к препарату, у 3(1.3%) – по причине ее непереносимости.

На момент последнего исследования (01.01.2013) живы 144(67.3%) пациента, начавших терапию иматинибом в хронической фазе ХМЛ.

Среди 27(12.6%) пациентов в стадии прогрессии при лечении иматинибом ПЦО наблюдался у 3(1.4%). Лечение было прекращено у 10(4.6%) пациентов, вследствие летального исхода. Последнее исследование (01.01.2013) выявило 17(7.9%) живых пациентов, начавших терапию иматинибом в фазе прогрессии ХМЛ.

Таким образом, клинико-эпидемиологический мониторинг подтвердил высокую эффективность лечения больных ХМЛ иматинибом на популяционном уровне в обычной врачебной практике.

Поступила 15.05.13

Իմաթինիբով բուժվող քրոնիկ միելոլեյկոզով հիվանդների կլինիկական մոնիտորինգը

Ա.Ս. Տեր-Գրիգորյան

Հոդվածում արտացոլված են 2003-2012թթ ընթացքում Հայաստանի Հանրապետությունում բնակվող և իմաթինիբով բուժվող քրոնիկ միելոլեյկոզով (ՔՄԼ) հիվանդների համաճարակաբանական և կլինիկական հետազոտությունները: Հետազոտությունները իրականացվել են 7-75 տարեկան 214 հիվանդների (122 կին և 92 տղամարդ) շրջանում:

Թերապիայի սկզբում 187-ը (87.4%) եղել են հիվանդության քրոնիկ փուլում, 27-ը (12.6%) հարաճի փուլում (աքսելերացիա և բլաստային կրիզ): Վերջին հետազոտության ժամանակ ամբողջական բջջագենետիկ պատասխան ստացվել է 214 հիվանդներից 61-ի (28.5%), մասնակի՝ 31-ի (14.5%) մոտ: Իմաթինիբով բուժումը դադարեցվել է 43-ի (20.0%) մոտ:

Հեղինակի կողմից կատարված կլինիկական և համաճարակաբանական մոնիտորինգը հաստատել է Հայաստանի Հանրապետությունում իմաթինիբով թերապիայի բարձր արդյունավետությունը:

Clinical monitoring of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib therapy

A.S. Ter-Grigoryan

The article represents the results of epidemiological and clinical research conducted among the patients under imatinib treatment of chronic myeloid leukemia (CML) in the Republic of Armenia during 2003-2012. The study was conducted among 214 patients (92 males and 122 females) aged from 7 to 75 years.

At the beginning of therapy, 187 patients (87.4%) were in chronic, 27 patients (12.6%) in the progressive phase. At the last complete survey among 214 patients full biogenetic response was received in 61 patients (28.5%), partial response in 31 patients (14.5%) and the imatinib treatment was discontinued in 43 (20.0%) cases.

Clinical and epidemiological monitoring made by the author has confirmed the high efficiency of imatinib therapy in the Republic of Armenia.

Литература

1. Ломаца Е.Г., Моторин Д.В., Романова Е.Г., Зарицкий А.Ю. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть I). Онкогематология, 2009, 2, с.4-17.
2. Переводчикова Н. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний. Клин. онкогематол., 2009, 2, с. 367–373.
3. Поспелова Т.И., Лямкина А.С., Нечунаева И.Н. и соавт. Результаты таргетной терапии хронического миелолейкоза и организация лекарственного обеспечения по программе «7 нозологий» в городском гематологическом центре города Новосибирска. Бюл. СО РАМН, 2011, т. 31, 2, с. 81-86.
4. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J. Clin. Oncol., 2009, 27(35), p. 6041-6051.
5. Berman E., Nicolaides M., Maki R.G. et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. N. Engl. J. Med., 2006, 354, p. 2006-2013.
6. Cortes J., Baccarani M., Guilhot F. et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. J. Clin. Oncol., 2010, 28(3), p. 424-430.
7. Druker B.J. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. Blood, 2008, 112, p. 4808–4817.
8. Kantarjian H.M., Larson R.A., Guilhot F. et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer, 2009, 115(3), p. 551-560.
9. Menon-Andersen D., Mondick J.T., Jayaraman B. et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. Cancer Chemother. Pharmacol., 2009, 63(2), p. 229–238.
10. Mesa R.A. Not too late for imatinib. Blood, 2008, 111, p. 973-974.

11. *Nakamae H., Shibayama H., Kurokawa M. et al.* Nilotinib as frontline therapy for patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the Japanese subgroup of ENESTnd. *Int. J. Hematol.*, 2011, 93(5), p. 624–632.
12. *Nicolini F.E., Hayetteb S., Legros L. et al.* Pegylated IFN- α 2a combined to imatinib mesylate 600mg daily can induce complete cytogenetic and molecular responses in a subset of chronic phase CML patients refractory to IFN alone or to imatinib 600mg daily alone. *Leukemia Research*, 2011, 35, p. 80–86.
13. *Talpaz M., Hehlmann R., Quintana's-Cardama A. et al.* Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2012, 27, p. 1–10.
14. *Trask P.C., Cella D., Besson N. et al.* Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res.*, 2012, 36, p. 438–442.