

УДК 616.831-055.1:616.12-005.4:616.144

Оценка эффективности терапии больных хроническим миелолейкозом 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, гидроксимочевина, милеран, гливек

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, возникающее в результате специфической хромосомной аномалии, которая представляет собой транслокацию t(9;22) (g34;g11) с образованием слитного гена BCR-ABL, протеиновый продукт которого обладает повышенной тирозинкиназной активностью.

В течение нескольких десятилетий терапия ХМЛ была палиативной. Лечение цитостатиками (гидроксимочевина, милеран) улучшало качество жизни пациентов, но не влияло на общую выживаемость. Лишь внедрение в практику препаратов интерферона-α (ИФА-α) позволило получить гематологические ремиссии, а у части больных и цитогенетические ремиссии. Однако плохая переносимость лечения ИФН-α снижала качество жизни больных, часто требовала отмены терапии. Сочетание ИФН-α с цитозаром несколько увеличивало частоту полного гематологического ответа (ПГО) с 10-15 до 25-30 %, однако ухудшалась и переносимость терапии [1,4,6-8].

Понадобилось несколько десятилетий после обнаружения филадельфийской хромосомы и выявления на ней гена BCR-ABL с тирозинкиназной активностью [10,11] до открытия препарата, ингибирующего тирозинкиназу p210^{BCR-ABL}, иматиниба мезилата [5].

Появление иматиниба (ИМ) сделало лечение патогенетически направленным, позволило получить клинико-гематологическую, цитогенетическую, молекулярную ремиссию, в несколько раз увеличить выживаемость, качество жизни пациентов, снизить летальность. В настоящее время применение ИФА-α оправдано на фоне беременности с целью поддержания ремиссии в случае отмены ИМ [9,12]

С 2003 года благодаря включению в международную программу GIPAR появилась возможность терапии больных ХМЛ в Республиканском гематологическом центре МЗ РА (РГЦ) иматиниб мезилатом (гливексом).

В настоящей работе отражаются результаты мониторинга эффективности терапии ингибитором тирозинкиназы (иматиниб) больных в хро-

нической стадии, в стадии акселерации и бластного криза хронического миелолейкоза в армянской популяции за период 2003-2010гг. Выявлены также особенности течения ХМЛ при применении ингибиторов тирозинкиназы в зависимости от предлеченности препаратами милеран, гидроксимочевина, роферон.

Материал и методы

В обследование были включены только больные ХМЛ, которые при приёме препарата находились в условиях обычной жизни. Основой исследования служили результаты собственных клинических наблюдений за больными, данные двух клинических отделений Республиканского гематологического центра и данные регистра больных диспансерного отделения РГЦ Армении.

Результаты лечения иматинибом оценивали в соответствии с критериями ELN [2,3], с оценкой достижения:

- частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) – наличие Ph+ метафаз в костном мозге не более 35%,
- полный цитогенетический ответ (ПЦО) – отсутствие в костном мозге Ph+ метафаз при анализе,
- малый цитогенетический ответ (МЦО) – Ph+метафаз – 36-65%,
- минимальный цитогенетический ответ – Ph+ метафаз – 66-95%.

Цитогенетическое исследование костного мозга осуществляли при установлении диагноза ХМЛ или, в случае предлеченности другими препаратами, перед началом лечения иматинибом. Мониторинг эффективности лечения осуществлялся через 6, 12 месяцев после начала лечения, затем – каждые 12 месяцев.

Результаты и обсуждение

За период 2003-2010 гг. в РГЦ Армении в программу благотворительного обеспечения препаратом иматиниб были включены и наблюдались 164 пациента. Из этого числа пациентов в процессе наблюдения по разным причинам были сняты с лечения в течение первого месяца 11 больных:

- 7– из-за выезда из страны,
- 3– ввиду тяжёлых осложнений в первый месяц лечения,
- 1– вследствие нерегулярного посещения.

Из 153 пациентов с диагнозом ХМЛ 137 начали лечение в хронической стадии заболевания, а 16 больных были включены в программу в фазе акселерации и бластного криза. Причём распределение больных по фазам ХМЛ в 2003 году составило 85,7% в хронической фазе и 14,3% в фазе акселерации и бластного криза, тогда как в 2010 году больные в

хронической фазе составили 96% и соответственно в фазе акселерации и бластного криза 4%. Это обусловлено тем, что в начале в программу были включены как больные первичные, так и больные, в течение нескольких лет предлежавшие препаратам гидроксимочевина, милеран и ИНФ- α , а также их комбинациями.

В табл. 1 представлено распределение больных по фазам ХМЛ и линии терапии.

Таблица 1

Линия терапии	Фазы ХМЛ			Итого n(%)
	хроническая n(%)	акселерация n(%)	бластный криз n(%)	
I	118(77,1)	5(3,25)	1(0,65)	124(81)
II	19(12,4)	5(3,25)	5(3,25)	29(19)
Всего	137(89,5)	10(6,5)	6(3,9)	153

Все больные в хронической фазе получали иматиниб в дозе 400 мг/сут, в фазе акселерации и бластного криза в качестве стартовой дозы использовали 400, 600 или 800 мг/сут.

Распределение больных ХМЛ на второй линии терапии ИМ в зависимости от предлеженности представлены в табл. 2.

Таблица 2

I линия терапии	Фазы ХМЛ			Итого n(%)
	хроническая n(%)	акселерация n(%)	бластный криз n(%)	
Миелосан (М)	7(24,1)	4(13,8)	-	11(38)
Гидроксимочевина (Г)	7(24,1)	1(3,35)	2(6,8)	10(34,5)
Г+М+ИНФ- α	2(6,8)	-	-	2(6,8)
Г+ИНФ- α	3(10,3)	-	1(3,35)	4(13,8)
ПХТ "7+3"	-	-	2(6,8)	2(6,8)
Всего	19(65,5)	5(17,2)	5(17,2)	29

Результаты клинической эффективности иматиниба оценивались по частоте гематологического и цитогенетического ответов. Анализ гематологического ответа оценивался по частоте полного гематологического ответа (ПГО) и клинико-гематологического улучшения (КГУ) в течение первых 12 месяцев терапии.

В группе больных, которые получали иматиниб в качестве первой линии терапии в хронической фазе ХМЛ, к 12-му месяцу лечения у 93.2% (110 больных) был достигнут ПГО и лишь 5,1% (6 больных) оказались резистентными к терапии, тогда как в стадии акселерации и бластного криза к 12 месяцам наблюдения констатируется резистентность у 4 больных, что составляет 66.7% (табл. 3).

Таблица 3

Гематологический ответ	Хроническая фаза ХМЛ n(%)				Акселерация и бластный криз n(%)
	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	3-12 месяцев
ПГО	96(81,3)	100(84,7)	108(91,5)	110(93,2)	2(33,3)
КГУ	18(15,2)	14(11,8)	4(3,4)	2(1,7)	-
Резистентность	4(3,4)	4 (3,4)	6(5,1)	6(5,1)	4(66,7)

Иначе обстоят дела в группе больных, получающих иматиниб в качестве II линии терапии. В случае предлеченности гидроксимочевинкой к 12 месяцам наблюдения у больных в хронической фазе ХМЛ ПГО достигается у 91.7% (11 больных), тогда как при предлеченности милерамом ПГО составляет 71,4% (5 больных). У предлеченных больных в стадии акселерации и бластного криза в случае предлеченности гидроксимочевинкой(Г) ПГО достигается у 50% (2 больных) к 12-му месяцу лечения, резистентным оказался 1 больной (25%) . А в случае получения милерана(М) в качестве первой линии терапии ПГО составляет 25% (1 больной), резистентность – 50% (2 больных) (табл. 4).

Таблица 4

Гематологический ответ	Хроническая фаза ХМЛ n(%)						Акселерация и бластный криз n(%)			
	3 месяца	3 месяца		12 месяцев	12 месяцев		3 месяца		12 месяцев	
		Г	М		Г	М	Г	М	Г	М
ПГО	15(78,9)	11(91,7)	4(57,1)	16(84,2)	11(91,7)	5(71,4)	1(25)	1(25)	2(50)	1(25)
КГУ	3(15,8)	1(8,3)	2(28,6)	2(10,5)	-	2(28,6)	2(50)	1(25)	2(50)	1(25)
Резистентность	1(5,3)	-	1(14,3)	1(5,3)	1(8,3)	-	1(25)	2(50)	1(25)	2(50)

Таким образом, отмечается зависимость гематологического ответа как от линии проводимой терапии ИМ, так и от препаратов, которыми был предлечен больной на первой линии терапии.

Мониторинг цитогенетического ответа показал, что за время терапии иматинибом ПЦО был получен у 25% (38 больных) на 12-м месяце лечения, ЧЦО достигал 62% (95 больных) на 12-м месяце, МЦО составлял 13% (20 больных). Необходимо отметить, что больные неблагоприятной прогностической группы риска, а также пациенты с отсутствием ПЦО к 12 месяцам терапии при повышении дозы ИМ всё же достигают ПЦО в более поздние сроки.

Клинико-лабораторный мониторинг с учётом частоты достижения гематологического и цитогенетического ответов подтвердил высокую эффективность иматиниба в лечении больных ХМЛ в обычной врачебной практике, превышающую эффективность всех ранее используемых методов лечения.

Увеличилась выживаемость больных ХМЛ, находящихся под наблюдением и лечением в РГЦ (рис.)

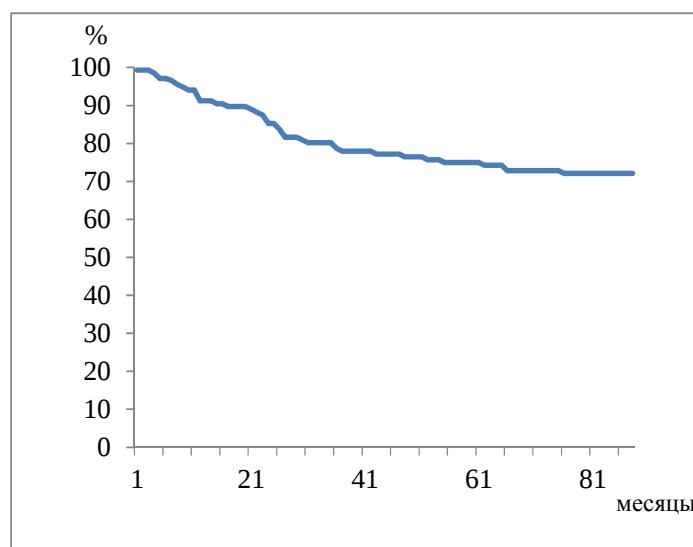


Рисунок. Выживаемость больных ХМЛ: по горизонтальной оси – время наблюдения в месяцах; по вертикальной оси – количество наблюдаемых больных в процентах

Таким образом, в нашей работе показана высокая эффективность иматиниба как препарата первой линии в лечении больных ХМЛ в РГЦ Армении.

Поступила 30.01.13

Քրոնիկ միելոլեյկոզով հիվանդների իմատինիբ դեղամիջոցով բուժման արդյունավետության գնահատումը

Ա.Ս. Տեր-Գրիգորյան

Հոդվածում արտացոլված են քրոնիկ միելոլեյկոզով՝ ծավալման, աքսելերացիայի և բլաստային կրիզի փուլերում գտնվող հիվանդների տիրոգինկինազի ինհիբիտորներով (իմատինիբ) իրականացվող թերապիայի արդյունավետության մոնիտորինգի արդյունքները հայկական բնակչության շրջանում 2003-2010թթ.: Հեղինակի կողմից հայտնաբերվել են քրոնիկ միելոլեյկոզի ընթացքի առանձնահատկությունները՝ տիրոգինկինազի ինհիբիտորները օգտագործելիս՝ կախված միլերան, հիդրոքսիմոնոչեվինա, ռոֆեռոն դեղամիջոցներով նախաբուժումից:

Հաստատված է իմատինիբի առավել բարձր արդյունավետությունը՝ նախկինում օգտագործվող քրոնիկ միելոլեյկոզի բուժման բոլոր այլ մեթոդների համեմատությամբ:

Evaluation of the efficiency of therapy with imatinib preparation of patients with chronic myeloid leukemia

A.S. Ter-Grigoryan

The article reflects the results of monitoring of the effectiveness of therapy with tyrosine kinase inhibitors (imatinib) of patients with acceleration and blast crisis phases of chronic myeloid leukemia (CML) in the Armenian population for the period of 2003-2010. The author has revealed the peculiarities of CML development during usage of tyrosine kinase inhibitors depending on the pretreatment with mileran, hydroxyurea, roferon. The high efficiency of imatinib has been determined in treatment of patients with CML compared to all other treatment methods.

Литература

1. Абдулкадыров К.М., Удальева В.Ю., Рукавицын О.А., Бессмельцев С.С. Альфа-интерфероны в лечении больных хроническим миелолейкозом. *Вопр. онкол.*, 1999, 45(4), с. 387-392.
2. 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; 35: 6041-6051.
3. Baccarani M., Saglio G., Goldman J., Hochhaus A. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood*, 2006; 108: 1909-1820.

4. *Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al.* European Study Group on Interferon in Chronic Myeloid Leukemia; Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood*, 2001;98:3074–81.
5. *Deininger M.W. et al.* The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood*, 1997;90:3691-8.
6. *Faderl S., Talpaz M., Estrov Z.* Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann. Int. Med.*, 1999;131:207–19.
7. *Hehlmann R., Heimpel H., Kolb H.J. et al.* The German CML study, comparison of busulfan vs. hydroxyurea vs. interferon alpha and establishment of prognostic score 1. *Leuk. Lymphoma*, 1993;11(Suppl 1):159, p.68.
8. *Kantarjian H.M., O'Brien S., Smith T.L.* Treatment of Philadelphia- positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon-alpha and low doses cytarabine. *J. Clin. Oncol.*, 1999;17:284–92.
9. *Kujawski L.A., Talpaz M.* The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2007;18(5–6):459–71.
10. *Nowell P.C., Hungerford D.A.* A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 1960;132:1497-501.
11. *Orhanos G.S., Joannidis G.N.* Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Dep. Oncol. Acta Oncol.*, 2009;4:1-7.
12. *Palandri F., Iacobucci I., Castagnetti F. et al.* GIMEMA Working Party on CML. Front-line treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alpha: 5-year outcome. *Haematologica*, 2008;93(5):770–4.