

Лечение больных хроническим миелолейкозом препаратом первого поколения – «Иматиниб» в Республике Таджикистан

К.З. Ураков, Г.Б. Ходжиева, В.Ю. Мельникова, А.Т. Шамсов
Кафедра внутренних болезней №3 ТГМУ им.Абуали ибни Сино

Проведено исследование 46 пациентов с хроническим миелолейкозом, принимавших препарат первого поколения – «Иматиниб» в течение 5 лет. Эффективность лечения оценивали по достижении гематологического и цитогенетического ответов. В 3 случаях был перерыв в лечении.

Группы риска прогрессии заболевания по Sokal у больных с хроническим миелолейкозом в хронической стадии: низкая была у 9 (50,0%) больных, промежуточная – у 4 (22,2%) и высокая – у 5 (27,7%); в стадии акселерации: низкая – у 10 (35,7%), промежуточная – у 11 (39,2%) и высокая – у 7 (25,0%) пациентов.

Пятилетняя общая выживаемость больных в хронической стадии и в стадии акселерации хронического миелолейкоза с началом терапии ингибиторами тирозинкиназы первого поколения (иматиниб) составила 78,0%. Иматиниб безусловно является препаратом выбора с самого начала заболевания.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, стадия акселерации, стадия бластного криза, иматиниб

Актуальность. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является формой лейкоза, которая характеризуется усиленным и нерегулируемым ростом преимущественно миелоидных клеток в костном мозге, с их накоплением в крови. Основной причиной ХМЛ является реципрокная транслокация t(9;22), (q34; q11) с образованием филадельфийской (Ph) хромосомы, обнаруживаемой у 90-95% больных [1,2].

Цитогенетическим маркером ХМЛ является филадельфийская хромосома. В результате транслокации t(9;22) образуется химерный ген BCR-ABL, продуцирующий белок p210. Данный белок обладает выраженной тирозинкиназной активностью и нарушает процессы апоптоза, вызывает накопление огромного количества клеток, как в костном мозге, так и в периферической крови [3,4].

Современная терапия ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы – иматинибом позволяет добиться значительного подавления опухолевого клона и восстановления нормального кроветворения, что приводит к увеличению выживаемости больных. Исключительная эффективность таргетной терапии ХМЛ иматинибом доказана в рандомизированном сравнительном исследовании IRIS и других клинических исследованиях [5,6].

К сожалению, несмотря на большой шаг вперед в борьбе с ХМЛ, у части пациентов наблюдается резистентность к иматинибу (гливек), которая, по некоторым оценкам, встречается в 25% случаев. Однако недавно разработанные ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) второго поколения – дазатиниб (спрайсел) и нилотиниб (тасигна) – позволяют достигать эффекта у резистентных к иматинибу или не переносящих его больных [7-9].

Цель работы: анализ результатов лечения больных с ХМЛ препаратом первого поколения «Иматиниб» в Республике Таджикистан и оценка общей их выживаемости.

Материал и методы. С сентября 2010г. по август 2015г. в исследование было включено 46 пациентов (36 мужчин, 10 женщин) с ХМЛ в хронической фазе (n=18) и в фазе акселерации (n=28). Возраст больных составил от 16 до 56 лет (медиана 34 года), получавших химиотерапию в гематологическом отделении Государственного учреждения «Национальный медицинский центр» Республики Таджикистан (ГУ НМЦ РТ).

Препарат «Иматиниб» относится к противоопухолевому средству – ингибитор протеинтирозинкиназы.



ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХМЛ В ХРОНИЧЕСКОЙ СТАДИИ

Показатель	Характеристика, n=18	
Число мужчин/женщин, n	15/3 (83,3%/16,7%)	
Возраст на момент диагноза, Me (годы)	16-55	
Предшествующая терапия ИФН, n (%)	8(44,4%)	
Предшествующая терапия бусульфаном, n (%)	4 (22,2%)	
Предшествующая терапия гидроксимочевинной, n (%)	4 (22,2%)	
Терапия иматинибом, n (%)	2 (11,1%)	
Длительность ХМЛ до ИМ > 6 мес.- поздняя ХФ, n (%)	< 1 года	4 (22,2%)
	От 1 года до 5 лет	9 (50,0%)
	> 5 лет	5 (27,7%)
Группы риска прогрессии заболевания по Sokal, n (%)	низкая	9 (50,0%)
	промежуточная	4 (22,2%)
	высокая	5 (27,7%)

Иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей ЖКТ, экспрессирующих тирозинкиназу с мутацией с-Kit рецептора (производитель: «НовартисФарма Штейн АГ», Лихтштрассе35, 4056 Базель, Швейцария).

Продолжительность заболевания до начала терапии иматинибом была от 6 до 70 месяцев (медиана 3,2 года).

Лечение иматинибом проводилось, в основном, в амбулаторных условиях. Начальная доза составила 400 мг/сут. Предшествующее лечение другими противоопухолевыми препаратами получали 40 (86,9%) больных. При отсутствии клинико-гематологической ремиссии дозу увеличивали до 600 мг/сут. При токсическом действии иматиниба терапия прерывалась до купирования осложнений.

На основании общего осмотра больного, клинических проявлений, данных развернутого общего анализа крови, морфологического анализа костного мозга и уровня экспрессии гена BCR-ABL по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР в реальном времени) оценивали эффективность терапии иматинибом. Филадельфийскую хромосому определяли в Институте гематологии Российской Федерации и в лаборатории стволовых клеток ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Эффективность терапии оценивали по достижению гематологической ремиссии и цитогенетического ответа.

Гематологическая ремиссия констатировалась по критериям M.Taipaz, при отсутствии клинической симптоматики и очагов экстрамедуллярного лейкоминого роста; нормализации показателей гемо-

граммы и миелограммы (бластные клетки в КМ < 5%, уровень лейкоцитов не выше $9 \times 10^9/\text{л}$; отсутствие в формуле крови миелоцитов и промиелоцитов при $\text{AЧН} \geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; уровень тромбоцитов в ПК $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, при нормальных размерах селезенки) [10-13].

Методом Каплана-Майера определяли показатели общей выживаемости (ОВ) [11].

Результаты и их обсуждение. Все пациенты, независимо от возраста, хорошо переносили лечение иматинибом. При увеличении дозы иматиниба до 600 мг/сутки, основными нежелательными явлениями были задержка жидкости, периорбитальные отеки и диарея, которые преодолевались использованием симптоматических средств без отмены препарата или снижения дозы. Перерывы в лечении иматинибом по медицинским показаниям имели место в 3 случаях. Первый случай связан с тяжелой тромбоцитопенией, второй – из-за отсутствия эффекта после годичной терапии и присоединения пневмонии и третий случай – из-за трансформации процесса в терминальную стадию с бластным кризом.

Из представленной характеристики больных с ХМЛ в хронической стадии, до проведения лечения иматинибом предшествующая терапия интерфероном проводилась у 8 больных, бусульфаном – у 4, гидроксимочевинной – у 4. До начала терапии иматинибом длительность ХМЛ меньше года отмечена у 4 больных, от 1 года до 5 лет – у 9, больше 5 лет – у 5. Группы риска прогрессии заболевания по Sokal: низкая – у 9 больных, промежуточная – у 4 и высокая – у 5.

Применение бусульфана уменьшает размеры опухолевого клона, сокращает размеры селезенки до нормы, но, рано или поздно (в течение 3-4 лет),

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХМЛ В СТАДИИ АКСЕЛЕРАЦИИ

Показатель	Характеристика, n=28	
Число мужчин/женщин, n	20/8 (71,4/28,5%)	
Возраст на момент диагноза, Me (годы)	17-45	
Предшествующая терапия ИФН, n (%)	10 (35,7%)	
Предшествующая терапия бусульфаном, n (%)	6 (21,4%)	
Предшествующая терапия гидроксимочевинной, n (%)	8 (28,5%)	
Терапия иматинибом, n (%)	4 (14,2%)	
Длительность ХМЛ до ИМ > 6 мес. (%)	< 1 года	9 (32,1%)
	От 1 года до 5 лет	17 (60,7%)
	> 5 лет	2 (7,1%)
Группы риска прогрессии заболевания по Sokal, n (%)	Низкая	10 (35,7%)
	Промежуточная	11 (39,2%)
	Высокая	7 (25,0%)

наступал переход заболевания в следующую стадию с терминальным исходом.

При применении гидроксимочевины общая выживаемость превышала таковую в группе больных получавших бусульфан, и этот препарат не вызывает осложнений, часто развивающихся при длительной терапии бусульфаном.

При лечении ИФН-альфа без добавления цитостатических средств полную гематологическую ремиссию удаётся получить у 74,0% больных ХМЛ. Медиана выживаемости при лечении бусульфаном или гидроксимочевинной составляла 38-42 месяца, ИФН-альфа – 56-68 месяцев.

В первый этап исследования были включены те больные, у которых в течение 12 месяцев терапии ИФН-альфа, бусульфаном, гидроксимочевинной не было получено гематологической ремиссии, а также пациенты, у которых лечение пришлось отменить из-за непереносимости препаратов. Первая фаза клинических испытаний показала, что препарат высокоэффективен в дневной дозе более 300 мг в хронической стадии заболевания. Полная гематологическая ремиссия была достигнута у 92,0% больных, получавших иматиниб по 300 мг и более в день. В дозах 750 мг и выше иматиниб переносился хуже, наблюдались тошнота, рвота, диарея, головные боли, отёки.

В стадии акселерации предшествующая терапия интерфероном проведена у 10 больных, бусульфаном – у 6, гидроксимочевинной – у 8. Длительность ХМЛ до назначения иматиниба составила меньше 1 года у 9 больных, от 1 года до 5 лет – у 17 и больше 5 лет – у 2. Группы риска заболевания по Sokal: низкая – у 10 больных, промежуточная – у 11 и высокая – у 7.

В стадии акселерации была оценена эффективность иматиниба в дозах 400 мг и 600 мг в день. Полная гематологическая ремиссия получена у 26,0% пациентов. После проведённой терапии у 20,0% больных произошёл возврат в хроническую стадию заболевания, а у 9,5% – полностью исчезли признаки ХМЛ. У 30,0% больных в течение первых 5 месяцев наступил рецидив заболевания, у остальных 62,0% – достигнутый эффект сохранялся при медиане наблюдения 6,2 месяца.

Пятилетняя ОВ больных в хронической фазе ХМЛ и фазе акселерации ХМЛ сначала терапии ИТК 1-го поколения – иматинибом составила 78%.

Исследование показало, что прогностически значимыми факторами, влияющими на показатель (тест Log-Rank) ОВ, являются: прогностические модели для расчёта риска прогрессии заболевания – Sokal, Euro; длительный срок течения ХМЛ до применения иматиниба; терапия интерфероном и гидроксимочевинной до проведения молекулярно направленной терапии; раннее достижение большого гематологического ответа, полного гематологического ответа.

Анализ ряда математических и клинических моделей, основанных на совокупности клинико-гематологически значимых признаков на момент диагностики заболевания, выявил преимущество математических моделей для прогнозирования ОВ. Наиболее актуальной является модель Sokal, отражающая значимость таких параметров, как возраст, размер селезёнки, число тромбоцитов и бластов в периферической крови, при которой 5-летняя ОВ составила 84,0%, 75,0%, 61,0% для групп с низким, промежуточным и высоким риском.



Длительность ХМЛ до начала терапии иматинибом существенно не повлияла на ОВ, однако у пациентов с большим стажем ХМЛ (более 5 лет с момента диагностики заболевания) показатель ОВ значительно уступает таковому у остальных пациентов, страдающих ХМЛ от 12 до 60 месяцев и от 6 до 12 месяцев. ОВ в этих группах составила 60,0%, 84,0%, 83,0%.

Негативно отразилось на ОВ и лечение гидроксимочевинной до терапии иматинибом: у больных, не получивших гидреа и леченных им, ОВ составила 81,0%, 59,0%, причём высокая смертность среди таких больных была в первые 3 года терапии иматинибом.

Прогностические факторы оценивались в процессе терапии ИТК. Оказалось важным раннее достижение большого гематологического ответа, при его достижении к 6-ти месяцам терапии иматинибом и после, вероятность ОВ составила 90,0%, 78,0% и раннее достижение ПГО, при его получении к 12-ти месяцам терапии иматинибом и после, вероятность ОВ – 94,0%, 79,0%, при его достижении к 18-ти месяцам терапии иматинибом и после, вероятность ОВ – 93,0%, 82,0%.

По литературным данным, у пациентов с ХМЛ среди взрослого населения Приморского края, получавших иматиниб в течение 5 лет ОВ составила 85,3%, большой цитогенетический ответ достигнут у 67,6% пациентов, полный – у 55,8% [10].

Таким образом, терапия больных с хроническим миелолейкозом препаратом «Иматиниб» обеспечивает высокую 5-летнюю общую выживаемость в хронической стадии и в стадии акселерации составляет 78,0%, значительно превышающую таковую при ранее использовавшихся методах лечения.

Предиктором высокой долгосрочной выживаемости является достижение полного гематологического ответа.

Продолжительность ХМЛ более 12 месяцев, предшествующая цитостатическая терапия интерфероном, бусульфаном, гидроксимочевинной снижении концентрации Нб<100 г/л, ухудшают долгосрочную ОВ и свидетельствуют в пользу целесообразности максимально раннего начала лечения ХМЛ препаратом первого поколения «Иматиниб». Проведённое исследование показало, что иматиниб превосходит по эффективности все применявшиеся средства терапии ХМЛ и безусловно является препаратом выбора с самого начала заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза / К.М. Абдулкадыров [и др.] // Вестник гематологии. – 2013. – Том 9. – №3. – С. 4-35.
2. Антипова Л.А. Долгосрочные результаты применения иматиниба (гливек) в лечении больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации / Л.А. Антипова [и др.] // Ж. Онкогематология. – 2009. – №1. – С. 14-20.
3. Аксенова Е.В. Стандартизированное исследование экспрессии генов BCR-ABL, PRAME и WT1 у больных хроническим миелолейкозом: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Аксенова. – М. – 2011. – 24с.
4. Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом / Е.Г. Овсянникова, К.Д. Капланов, Т.Ю. Клиточенко // Ж. Онкогематология. – М. – 2012. – №4. – С.16-24.
5. Куцев С.И. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом / С.И. Куцев, О.С. Оксенюк // Клиническая онкогематология. – М. – 2009. – Том 2, №3. – С.225-231.
6. Ломаиа Е.Г. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть 2): Обзорной научной литературы и практические рекомендации / Е.Г. Ломаиа [и др.] // Ж. Онкогематология. – 2009. – №3. – С.40-56.
7. Круглов С.С. Резистентность к ингибитору тирозинкиназы BCR-ABL у пациентов в фазе акселерации хронического миелолейкоза: дис. ... канд. мед. наук / С.С. Круглов. – М. – 2006. – 112с.
8. Оксенюк О.С. Влияние концентрации иматиниба в плазме крови на эффективность терапии хронического миелоидного лейкоза: автореф. ... канд. мед. наук / О.С. Оксенюк. – М. – 2011. – 24с.
9. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with Chronic myeloid Leukemia / N.Takahashi, T.Kyo, Ya. Maeda [et al.] // Journal of Haematologica. – 2012. – V.97. – №6. – P. 903-906.
10. Клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности терапии хронического миелоидного лейкоза на территории Приморского края / Е.В. Просекова, В.С. Климов, В.А. Сабынич, Д.Б. Окунь // Ж. Медицина и образование в Сибири. – Владивосток. – 2013. – №1. – С. 38-42.
11. Imatinib-induced decompensated heart failure in an elderly patient with chronic myeloid leukemia: case report and literature review / H-Hong Ran, R. Zhang, X.Ch. Lu [et al.] // J.Geriatric Cardiology. – 2012. – V.9. – P. 411-414.
12. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study / N.P.Shah, F.Guilhot, J.E. Cortes [et al.] // Journal of Blood. – 2014. – Voll.123, №15. – P.2317-2324.
13. Michele B. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 / B.Michele [et al.] // BLOOD. – 2013. – V.122, №6. – P.872-884.



Summary

Treatment of chronic myelogenous leukemia patients with drug of first generation – «Imatinib» in Tajikistan

K.Z. Urakov, G.B. Hojjeva, V.Y. Melnikova, A.T. Shamsov
Chair of Internal Medicine №3 Avicenna TSMU

A study of 46 patients with chronic myelogenous leukemia who have taken drugs of the first generation «Imatinib» for 5 years is conducted. Treatment efficacy was assessed by achieving of hematologic and cytogenetic responses. In 3 cases, there was a break in treatment.

Risk for disease progression by Sokalin patients with chronic myelogenous leukemia at chronic phase were as follows: low – in 9 (50,0%) patients, intermediate – in 4 (22,2%) and high – in 5 patients (27,7%). At acceleration phase: low – in 10 (35,7%), intermediate – 11 (39,2%) and high – in 7 (25,0%) patients.

Five-year overall survival of patients at chronic phase and accelerated phase of chronic myelogenous leukemia with starting therapy by tyrosine kinase inhibitors Imatinib first generation was 78.0%. Imatinib certainly is a drug of choice at the outset of the disease.

Key words: chronic myelogenous leukemia, the stage of acceleration, blast crisis phase, Imatinib

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ходжиева Гулнора Бобоевна – доцент кафедры
внутренних болезней №3 ТГМУ;
Таджикистан, г. Душанбе, пр. И. Сомони, 59
E-mail: Gulnora.tgmu@mail.ru