

Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике

А.К. Голенков, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Трифонова, Т.А. Митина, Т.Д. Луцкая,
Е.В. Катаева, Г.А. Дудина, Ю.Б. Черных, И.В. Буравцова, А.Н. Гуров, Р.В. Горенков
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Контакты: Анатолий Константинович Голенков Golenkov@monikiweb.ru

Изучена эффективность лечения иматинибом (ИМ) у 116 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в различных фазах течения болезни. Группа больных была сформирована по неселективному принципу с проспективным включением в исследование. Организационной основой работы был регистр пациентов, функционирующий в реальном времени, позволяющий управлять качеством лечения больных на основе оперативного анализа клинических результатов. В качестве критериев эффективности терапии использовали результаты цитогенетического ответа (ЦО), клинико-гематологические данные, общую выживаемость (ОВ). По итогам 12-месячного периода лечения было получено 46,4% полных ЦО (ПЦО) в ранней хронической фазе (РХФ) ХМЛ, 33,3% — в поздней хронической фазе (ПХФ) и 13,3% — в фазе акселерации (ФА). Установлено, что дефицит фактической ежедневной дозы ИМ и перерывы в лечении влияли на качество ЦО. Медиана ОВ исследуемых больных составила 120 мес.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, организационные технологии, управление качеством лечения, средняя суточная доза, цитогенетический ответ, общая выживаемость

Treatment efficacy of chronic myeloid leukemia with imatinib in clinical practice

A.K. Golenkov, L.L. Vysotskaya, E.V. Trifonova, T.A. Mitina, T.D. Lutskeya,
E.V. Kataeva, G.A. Dudina, Yu.B. Chernykh, I.V. Buravtsova, A.N. Gurov, R.V. Gorenkov
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Imatinib (IM) treatment efficacy in 116 chronic myeloid leukemia (CML) patients in different studies was analyzed. Patient group was non-selective with prospective enrollment. The study was based on real-time patient's register allows to treatment quality control due to clinical results. Cytogenetic response (CO), hematological data, and overall survival (OS) were used as criteria for the therapy efficacy. After 12 month of treatment in 46.4% of CML patients in early chronic phase complete CO (CCO) was obtained, in 33.3% — in the late chronic phase, and in 13.3% — in accelerated phase. Deficit of daily imatinib dose and intervals in treatment schedule were made a negative influence on CO quality. The median of OS was 120 months.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, organizational technologies, treatment quality control, mean daily dose, cytogenetic response, overall survival

Введение

Внедрение в широкую клиническую практику нового поколения противоопухолевых препаратов, основанных на ингибировании тирозинкиназ, к которым относится иматиниба мезилат, является актуальной задачей для практического здравоохранения [1]. Иматиниб (ИМ) обладает высокой терапевтической эффективностью. По данным исследования IRIS (5-летнее наблюдение), у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в ранней хронической фазе (РХФ), получающих ИМ, полный гематологический ответ (ПГО) к 12-ти месяцам лечения был достигнут в 96% случаев, большой цитогенетический ответ (БЦО) — в 85%, полный цитогенетический ответ (ПЦО) — в 69% [2]. ИМ также является высокоэффективным препаратом и в поздней хронической фазе (ПХФ) ХМЛ. Согласно этим исследованиям, гематологический ответ у больных в ПХФ был получен в 95% случаев, БЦО — в 60% [3]. Доказано увеличение выживаемости без

прогрессии больных ХМЛ, получающих ИМ, по сравнению с терапией интерфероном альфа в сочетании с малыми дозами цитозара (93% и 76% соответственно) [4]. Ежегодная частота прогрессирования больных ХМЛ невелика и составляет к 18-ти месяцам: при частичном цитогенетическом ответе (ЧЦО) — 2%, при ПЦО — 0,2%, при большом молекулярном ответе — 0% [5, 6]. Бессобытийная выживаемость к 60-ти месяцам достигает 83% [7]. У больных в фазе акселерации (ФА), достигших БЦО к 3-м месяцам терапии ИМ, общая 3-летняя выживаемость (ОВ) составила 85%. ОВ за 4-летний период составила 39% [8].

Успехи в лечении ХМЛ ИМ обоснованы высокой избирательностью его противоопухолевого действия как ABL-киназного ингибитора и получены, в основном, в клинических исследованиях. В то же время достигнутые непосредственные и отдаленные результаты лечения создают потенциал для его расширенного использования. Однако для этого необходимы новые

организационные подходы, которые в сочетании с возможностями практического здравоохранения позволяют решить эту проблему в рамках научно-практической программы [9].

Материалы и методы

Основой предпринятой научно-исследовательской программы было большое одноцентровое проспективное клиническое исследование с формированием групп больных по неселективному принципу. К моменту остановки включения больных в исследование зафиксировано разное их количество по фазам ХМЛ. Исследование объединяло возможности практического здравоохранения и научно-исследовательской программы. Законодательной базой являлись федеральные законы, а именно: Федеральный Закон РФ № 122 от 22.08.2004, постановление Правительства РФ № 682 от 17.10.2007 о закупках в 2010 г. лекарственных средств, предназначенных для лечения больных по 7 нозологиям, что позволяло обеспечить ИМ всех больных, включенных в исследование. Оценка показателей лечения осуществлялась в рамках научно-исследовательской задачи и включала в себя: цитогенетические исследования аспиратов костного мозга для выявления транслокации t(9;22) и мониторинг на 6, 12, 18 мес лечения, создание регистра для принятия клинических решений, направленных на управление качеством лечебного процесса большой группы больных; школу больных для получения непосредственной информации, функционирующую в виде общих заседаний и выделенной телефонной линии. За периоды 6, 12, 18 мес лечения была подсчитана реальная средняя суточная доза (ССД) ИМ для каждого больного по количеству отпущенных в районных аптеках и израсходованных упаковок препарата. ОВ определяли по методу Каплана–Майера с использованием компьютерных программ Statistica и Excel.

Учитывая отклонения в реальной клинической практике от рекомендуемых эталонных доз ИМ, в нашем исследовании появилась возможность оценки эффективности лечения ИМ больных ХМЛ в разных фазах в зависимости от кумулятивной дозы препарата и перерывов в лечении. Получение этой очень ценной информации было возможно только в рамках нашего исследования, которое не вступало в противоречия с этическими требованиями [10].

Результаты и обсуждение

Динамика включения больных в исследование представлена на рис. 1. Средний показатель ежегодного включения в исследование за 5-летний период составлял 52 пациента, а общее число — 260 больных. Анализ качественных показателей лечения был проведен у 116 пациентов, медиана наблюдения которых достигла 48 мес. На основании полученных данных и с учетом числа взрослого населения Московской

области заболеваемость ХМЛ в регионе составила 1,3 случая на 100 тыс. населения в год.

Динамика результатов лечения больных в РХФ ХМЛ за период 18 мес представлена в табл. 1. Следует отметить, что ПГО был получен у 93,2% больных к 3-м месяцам лечения ИМ. БЦО, включающий ПЦО и ЧЦО, оцениваемый по 6-месячным интервалам, нарастал с 49,9 до 74,9% и достигал плато к 18-ти месяцам на уровне 70,5%. Такая динамика обусловлена кумулятивным эффектом ИМ с достижением пика клинической эффективности к 18-ти месяцам. Важно отметить, что на подобную динамику цитогенетического ответа (ЦО) влияло несколько факторов: повышение дозы ИМ у больных с отсутствием оптимального ЦО и хорошей переносимостью ИМ, невозможность необходимого повышения дозы препарата у больных с непереносимостью препарата, дефицит реальной дозы препарата за счет запаздывания обеспечения и факторы комплаентности.

Управление качеством лечебного процесса заключалось в том, что после выполнения 6-месячного цитогенетического контроля повышение дозы ИМ проведено у 43,2% больных, в то же время у 6,8% больных не было возможности увеличить дозу в связи с токсичностью. По результатам второго цитогенетического контроля повышение дозы проведено у 14,3% больных и отсутствие коррекции в связи с токсичностью — у 10,7%.

Важным фактором, влияющим на динамику ЦО за 18-месячный период лечения ИМ, являлась реально полученная каждым больным доза препарата, которая могла отличаться от назначаемой. Как видно из табл. 1, первый ЦО (ПЦО — 20,4% и БЦО — 49,9%) был получен на ССД 317,8 мг, что ниже, чем стандартно назначаемая доза (400 мг). С этим связано некоторое уменьшение частоты ответа по сравнению с результатами других авторов [11]. В то же время в подгруппе больных, где средняя доза ИМ составляла 372,5 мг/сут, частота ЦО была более высокой (ПЦО — 30%, БЦО — 73,3%). ИМ в дозе 200,5 мг/сут не вызывал ЦО, хотя при этом был достигнут ПГО. В интервале цито-

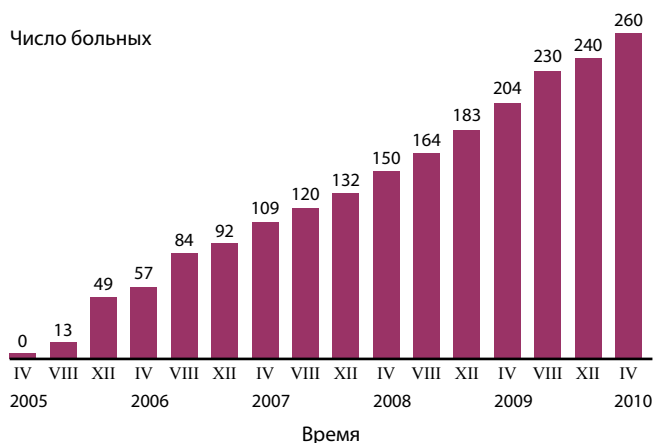


Рис. 1. Этапы включения больных ХМЛ в региональный регистр

Таблица 1. Динамика ЦО у 44 больных ХМЛ в РХФ в течение 18 месяцев лечения ИМ в зависимости от ССД препарата

Месяцы лечения	n	ССД	Категория ЦО, %		Количество остаточных Ph ⁺ -клеток, %
			ПЦО	БЦО	
6	44	372,5 ± 50 (n = 30)	30	73,3	
		317,8 (n = 44)	20,4	49,9	
		200,5 ± 34 (n = 14)	—	—	
12	28	517,6 ± 58 (n = 11)	18,2	63,6	21,6 ± 7,2
		425,2 (n = 28)	46,4	74,9	p = 0,05
		369,7 ± 24 (n = 17)	64,7	82,3	5,3 ± 0,37
18	16	519,3 ± 60 (n = 6)	33,3	66,6	
		411,8 (n = 16)	47	70,5	
		353,2 ± 38 (n = 10)	54,5	72,7	

Примечание (здесь и в табл. 2 и 3). $P_{1,2} < 0,05$ (1-я подгруппа — доза больше средней, 2-я подгруппа — доза меньше средней).

генетического контроля 6–12 мес средняя доза ИМ составляла 425,2 мг/сут за счет ее повышения по результатам первого цитогенетического контроля. С этим были связаны и нарастающие показатели ЦО (ПЦО — 46,4% и БЦО — 74,9%), хотя они были ниже, чем в клинических исследованиях, где ПЦО варьировал от 70 до 80% [12]. Однако в подгруппе больных, получавших большую дозу ИМ (517,6 мг/сут), частота ПЦО и БЦО была меньше, чем в подгруппе, где доза ИМ была ниже (369,7 мг/сут). Это подтверждалось также и достоверным различием остаточных Ph-позитивных клеток в аспиратах костного мозга ($21,6 \pm 7,2$ и $5,3 \pm 0,37$; $p = 0,05$). Мы предполагаем, что это связано с тем, что группы различались по чувствительности опухолевых клеток к ИМ, что совпадает с результатами исследования концентрации ИМ в плазме [13]. По результатам третьего цитогенетического контроля можно говорить о плато с сохраняющейся тенденцией более хорошего ЦО на меньших дозах ИМ.

У больных в ПХФ ХМЛ (табл. 2) результаты лечения ИМ за 18-месячный период цитогенетического мониторинга характеризовались меньшей частотой достижения ПЦО и БЦО. При этом средняя доза ИМ по 6-месячным периодам наблюдения была несколько выше, чем у больных в РХФ за счет более высоких доз ИМ в соответствии с клиническими показаниями. В первом цитогенетическом контроле на дозе ИМ $381,8 \pm 26$ мг/сут было получено 60% ПЦО, а в подгруппе больных, где доза ИМ составляла 291 ± 18 мг/сут, ЦО не было зафиксировано. За последующие периоды наблюдения (12 и 18 мес) сохранилась тенденция, как и в РХФ ХМЛ, когда в подгруппах больных с меньшей суточной дозой ИМ была достигнута более высокая категория ЦО. Так, ко второму цитогенетическому контролю (6–12 мес) в под-

группе больных, получавших ИМ в средней дозе $472,3 \pm 40$ мг/сут ПЦО не отмечено, а у леченных ИМ в дозе $362,9 \pm 16$ мг/сут ПЦО составлял 52,3%; в период 12–18 мес на дозе $536,8 \pm 80$ мг/сут ПЦО не было, а на дозе $375,3 \pm 42$ мг/сут зафиксировано 58,4% ПЦО. Выявленная тенденция получения более высокой категории ЦО на меньших суточных дозах ИМ в периоды 12–18 мес мониторинга является идентичной результатам у больных в РХФ и связана с наличием наиболее чувствительной к ИМ подгруппы больных, которым было достаточно дозы ИМ менее 400 ($362,9$ – $381,8$) мг/сут. Более резистентным пациентам не хватало

Таблица 2. Динамика ЦО у 44 больных ХМЛ в ПХФ в течение 18 месяцев лечения ИМ в зависимости от ССД препарата

Месяцы лечения	n	ССД	Категория ЦО, %	
			ПЦО	БЦО
6	44	381,8 ± 26 (n = 20)	60	75
		346,7 (n = 44)	27,2	34
		291,1 ± 18 (n = 24)	—	—
12	30	472,3 ± 40 (n = 10)	—	7,7
		410,7 (n = 30)	33,3	38,9
		362,9 ± 16 (n = 20)	52,3	56,6
18	14	536,8 ± 80 (n = 6)	—	18,2
		442,7 (n = 14)	30,4	43,4
		375,3 ± 42 (n = 8)	58,4	64,7

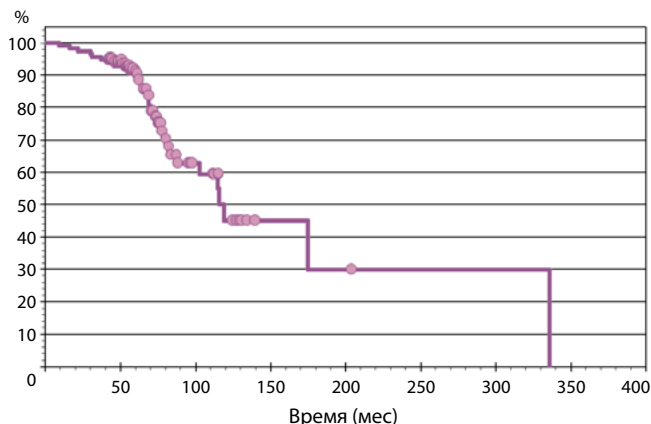


Рис. 2. ОВ 116 больных ХМЛ в РХФ, ПХФ и ФА

реально получаемой дозы ИМ (472,3–536,8 мг/сут), притом, что назначаемые дозы составляли от 600 до 800 мг/сут.

У больных в ФА ХМЛ (табл. 3) категории ЦО были ниже, чем в группах больных с РХФ и ПХФ ХМЛ. При этом реальная ССД ИМ была выше, чем у больных в хронической фазе. Это свидетельствует о формирующейся рефрактерности к ИМ у большинства больных в ФА, которая не преодолевалась увеличением дозы ИМ, что свидетельствует о необходимости назначения ингибиторов тирозинкиназ 2-й линии. ПГО у больных в ФА к 3-м месяцам лечения ИМ был получен в 75 % случаях. После 6-, 12-месячного цитогенетических контролей повышение дозы ИМ проведено всем больным с категорией отсутствия ЦО и минимального ЦО: у 60,7 % больных и у 80 % больных соответственно. Разделение пациентов на подгруппы в зависимости от ССД ИМ показало, что в период первых 6 мес лечения большая доза ИМ сопровождалась более

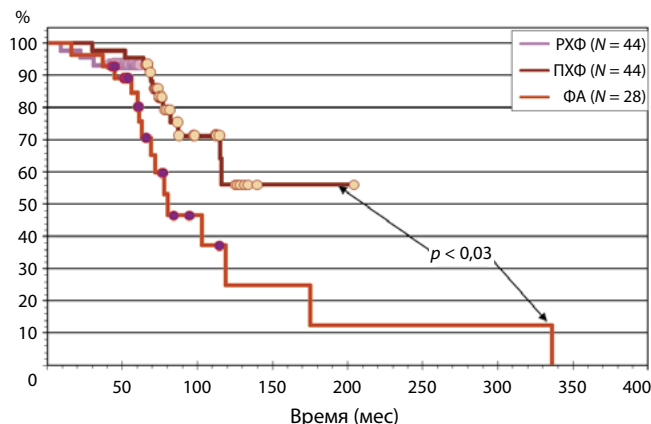


Рис. 3. ОВ больных ХМЛ в зависимости от фазы болезни

высокой категорией ЦО (БЦО — 73,3%, включая ПЦО — 33,3%). К 12-месячному периоду оценки определилась подгруппа больных с хорошим ЦО на меньшей дозе ИМ, чем в группе сравнения, что свидетельствовало, возможно, о большей чувствительности опухолевых клеток к препарату у этих больных. К 18-ти месяцам наблюдения в подгруппе больных с более высокой ССД ИМ (773 ± 25 мг) было получено более высокое количество ЦО (БЦО — 80%).

Анализ ОВ (Ме) показал, что в целом по группе она составляла 120 мес (рис. 2). Отмечены достоверные различия в подгруппах ПХФ и ФА, причем для больных в ФА она составляла 80 мес, а в РХФ Ме не достигнута (рис. 3). Пятилетняя ОВ в РХФ составляла 94%. Семилетняя ОВ пациентов в ПХФ была 70%, что является хорошим результатом в реальной практике при сравнении с 7-летней ОВ в клинических исследованиях, равной 85 % [14].

Заключение

Таким образом, проведенное проспективное клиническое исследование, основанное на организационных принципах практического здравоохранения, позволило визуализировать качественные показатели реальной (широкой) клинической практики и определить факторы, влияющие на эти результаты. Прежде всего, следует отметить нарастание ЦО в течение 18-месячного периода наблюдения. Однако, значения этих результатов (ПЦО и БЦО) были ниже, чем в опубликованных клинических исследованиях, в которых предусматривается селективный принцип включения больных. Это было связано с недостаточной ССД ИМ, которая зависела от переносимости препарата, комплаентности, и запаздывающим централизованным обеспечением препаратом. В среднем, у 116 больных ССД ИМ была ниже средней дозы по группам в 52,1 % случаев. При оценке ССД выявлены подгруппы пациентов, дающих большие ПЦО и БЦО на меньших дозах, чем в подгруппе сравнения. Это связано предположительно с большей чувствительностью опухолевых клеток этих больных к ИМ, чем

Таблица 3. Динамика ЦО у 28 больных ХМЛ в ФА в течение 18 месяцев лечения ИМ в зависимости от ССД препарата

Месяцы лечения	n	ССД	Категория ЦО, %	
			ПЦО	БЦО
6	28	587 ± 16 (n = 15)	33,3	73,3
		$572,9$ (n = 28)	17,9	39,3
		532 ± 18 (n = 13)	—	—
12	16	$696,7 \pm 38$ (n = 9)	—	—
		$627,2$ (n = 16)	13,3	20
		$572,6 \pm 36$ (n = 7)	33,3	50
18	12	$773,3 \pm 25$ (n = 5)	20	80
		675 (n = 12)	16,7	41,7
		626 ± 43 (n = 7)	14,3	14,3

в группе сравнения. Полученные результаты дают основание считать, что применение более эффективных организационных технологий в управлении качеством лечебного процесса большой группы больных позволило приблизить дозировку препарата к нормативной и улучшить непосредственные результаты. Отдаленные результаты лечения — ОВ — были ниже, но сравнимы с опубликованными в зарубежных иссле-

дованиях [15]. Из полученных результатов складывается и другое предположение, свидетельствующее о том, что в рамках организации предпринятого научного исследования замена ИМ на ингибитор тирозинкиназ 2-й линии, обладающий большим терапевтическим ресурсом, может улучшить результаты лечения больных ХМЛ в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vysotskaya L.L., Golenkov A.K., Trifonova E.V. et al. Efficacy of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 109 patients with chronic myeloid leukemia (CML) — EHA-haematologica. Hematol 2007;532:abstr. 1496.
2. Gambacorti C., Talpaz M., Sawyers C. et al. Five year follow-up results of a phase II trial in patients with late chronic phase chronic myeloid leukemia treated with Imatinib who are refractory/intolerant of interferon alfa. Blood 2005;106:317a. Abstr. 1089.
3. Cervantes F., Hernandez-Boluda J.C., Steegmann G.L. et al. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression — free survival in 150 patients. Haematol 2003;88:1117–22.
4. Hughes T.P., Kaeda J., Branford S. et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423–32.
5. Baccarani M., Guilhot F., Larson R.A. et al. Outcomes by cytogenetic and molecular response at 12 and 18 months of imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) in the IRIS trial [abstract]. Blood 2006;108:abstr. 2138.
6. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. Clin Cancer Res 2005;11:3425–32.
7. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J.E. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated — phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. Clin Cancer Res 2002;8(7):2167–76.
8. Lahaye N., Riehm B., Berger U. et al. 4,5 year follow-up of response and resistance in 300 patients with BCR-ABL positive leukemias treated with imatinib in a single center. Cancer 2005;103:1659–69.
9. Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В., Гуров А.Н. Организационные и клинические аспекты лечения хронического миелолейкоза гливекком в широкой клинической практике. Вестн гематол 2008;4(4):29–32.
10. Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В., Голенков А.К. Эффективность лечения хронического миелолейкоза гливекком в широкой клинической практике. Гематол и трансфузиол 2008;53(6):17–22.
11. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006; 355:2408.
12. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S.G. et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2006;108:1835–40.
13. Куцев С.И., Оксенюк О.С., Кравченко Е.Г. и др. Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом. Клин онкогематол 2010; 3(1):1–9.
14. O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J. et al. International randomised study of interferon versus ST1571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). Blood 2008; 112(11):6. Abstr. 186.
15. Kantarjian H.M., O'Brien S.G., Jabbour E. et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. Blood 2012; 119(9):1981–7.

ОТ РЕДАКЦИИ / FROM EDITION



Учитывая важность проблемы лечения больных ХМЛ в практических условиях ЛПУ различного уровня, редакция сочла возможным публикацию статьи А.К. Голенкова и соавт. «Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике», несмотря на неоднозначность оценки рецензентами проведенного исследования и выводов, сделанных авторами, с надеждой на активное участие читателей в обсуждении заявленной данной публикацией работы.

Ждем Ваших писем.