

средняя стоимость бессимптомного дня (20,39 долларов США). Инкрементный анализ затрат и результатов показал, что представленная терапия приводит не только к улучшению результатов, но и дает экономию расходов с каждым дополнительным бессимптомным днем на 2,87 и 1,9 долларов США соответственно при применении режимов комбинированной терапии цетиризин 10 мг + ранитидин 300 мг и терапии цетиризином 20 мг.

Выбирая лучшую альтернативу между этими режимами, также необходимо отметить, что несмотря на более низкие общие затраты режима цетиризин 10 мг + ранитидин 300 мг, терапия циклоспорином сопровождалась большим количеством бессимптомных дней.

Для фармакотерапевтического режима цетиризин 20 мг характерна недостаточно высокая эффективность на фоне высоких расходов. Кроме этого

стоимость дополнительного бессимптомного дня составляет 1,9 долларов США, что не является рациональным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blaiss M. S. // Clin. Allergy Immunol. — 2002. — Vol. 17. — P. 319—336.
2. Delong L. K., Culler S. D., Saini S. S., et al. // Arch. Dermatol. — 2008. — Vol. 144, № 1. — P. 35—39.

Контактная информация:

Разваляева Анжелика Викторовна — к. м. н., ассистент курса клинической аллергологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ, заведующая лабораторией клинической фармакологии ГУ Волгоградский медицинский научный центр, e-mail: angelvr@yandex.ru

УДК 616.155.392.8-085 (470.45)

ВЛИЯНИЕ СРОКОВ НАЗНАЧЕНИЯ И РЕГУЛЯРНОСТИ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ МЕЗИЛАТОМ («ГЛИВЕК») НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ

**К. Д. Капанов, Т. Ю. Клиточенко, Е. Г. Овсянникова, О. Б. Калашникова,
Л. С. Трегулова, И. В. Матвеева, А. Л. Шипаева, Э. Г. Гемдзян**

*Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1,
Гематологический научный центр РАМН, Москва*

Обработаны и проанализированы данные по всем пациентам с хроническим миелолейкозом Волгограда и Волгоградской области, выявленным в период с 1998 по 2009 г.

Из включенных в регистр 126 пациентов не получали терапию иматинибом, и 103 пациентам иматиниб был назначен в различные сроки от момента установления диагноза.

Выявлена зависимость показателей выживаемости от длительности периода до терапии иматинибом.

Раннее начало терапии (до 4 месяцев от момента диагностики заболевания) оказывает достоверное влияние на бессобытийную выживаемость и определяет тенденцию к улучшению общей выживаемости.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниба мезилат («Гливек»), общая выживаемость, бессобытийная выживаемость.

THE EFFECT OF THE TIME AND REGULARITY OF ADMINISTRATION OF IMATINIB MESYLATE (GLIVEK) ON SURVIVAL RATE

**K. D. Kaplanov, T. Y. Klitochenko, E. G. Ovsyannikova, O. B. Kalashnikova,
L. S. Tregubova, I. V. Matveeva, A. L. Shipaeva, E. G. Gemdgyan**

The data on all the patients revealed in the city of Volgograd and Volgograd region from 1998 till 2009, suffering from the chronic myeloid leukemia, were processed and analyzed.

126 patients from the register were not treated with imatinib, and 103 patients started receiving imatinib at different times from the moment of diagnosis.

We revealed a dependence of the length of imatinib therapy on the survival rate. Early onset of treatment (up to 4 months from the moment of diagnosis) has a reliable influence on uneventful survival and determines a tendency for overall survival improvement

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib (Glivec), overall survival, uneventful survival.

Хронический Ph-позитивный миелолейкоз (ХМЛ) — это первое опухолевое заболевание, при котором была обнаружена постоянная хромосомная аномалия, специфический маркер — Филадельфий-

ская хромосома (Ph-хромосома). Ph-хромосома возникает в результате приобретенной реципрокной транслокации t(9;22). В результате транслокации часть гена ABL переносится с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22 и в область разрыва гена BCR, на хромосоме 22 образуется химерный ген Bcr-Abl с экспрессией белка p210.

Данный белок обладает выраженной тирозинкиназной активностью [3]. С момента обнаружения в 1960 г. учеными из Филадельфии Nowell P. C. и Hungerford D. A. патологически укороченной хромосомы (22q-) произошел резкий скачок в понимании биологии болезни [9].

До появления в арсенале гематологов препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназы в лечении хронического миелолейкоза использовали препараты алкилирующего действия (миелосан, бусульфан, милеран), ингибитор, необходимый для синтеза ДНК фермента рибонуклеотидазы — гидроксимочевину [7]. Продолжительность жизни составляла 2,5—3,5 года [1]. В 80-х годах была доказана эффективность иммунотерапии препаратами интерферона [15]. В 1993 г. предложено сочетание иммунотерапии с малыми дозами цитозин-арабинозида [7]. Однако в этот период времени единственным методом излечения от ХМЛ была родственная и неродственная HLA-совместимая аллогенная трансплантация стволовых клеток [11]. С начала 90-х годов прошлого столетия, когда стало очевидным, что пусковой механизм заболевания скрыт в химерной ABL-тирозинкиназе, началась разработка препарата, который бы ингибировал патологическую тирозинкиназу. Результатом данной работы стало создание препарата иматиниб («Гливек»).

Препарат обладает высокой селективностью в отношении опухолевых клеток и является препаратом строго направленного патогенетического действия [1, 9].

Лечение иматинибом определяет возможность получения у большинства больных полного цитогенетического, а у части — полного молекулярного ответа. Ожидаемая продолжительность жизни составляет 10 и более лет [2, 4, 5]. Наша статья является результатом обработки данных по всем пациентам с Ph-позитивным хроническим миелолейкозом Волгограда и Волгоградской области, выявленным с 1998 г. Регистр включал пациентов, не получавших иматиниб, получавших иматиниб после иммунохимиотерапии, и пациентов, начавших лечение иматинибом сразу после установления диагноза.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность терапии ХМЛ среди всех пациентов, выявленных с 1998 по 2009 г. Проанализировать влияние сроков от момента установления диагноза до начала терапии иматинибом на показатели выживаемости.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с января 1998 по сентябрь 2009 г. в гематологическом отделении Волгоградского областного клинического онкологического диспансера №1 наблюдалось 229 пациентов с Ph-позитивным хроническим миелолейкозом.

Мужчин — 104, женщин — 125. Медиана возраста — 54 года, средний возраст — 54 года, стандартное отклонение — 15 лет, стандартная ошибка вычисления средней величины — 1 год. Минимальный возраст — 16 лет, максимальный — 82 года.

Терапию с включением иматиниба получили 103 пациента, лечение без иматиниба — 126 человек.

В группе пациентов, не получавших иматиниб, 6 пациентов пережили 5 лет, погибли 120 человек.

На рис. 1 представлена общая выживаемость (вычисленная по методу Каплан-Майера) 126 пациентов, не получавших иматиниб.

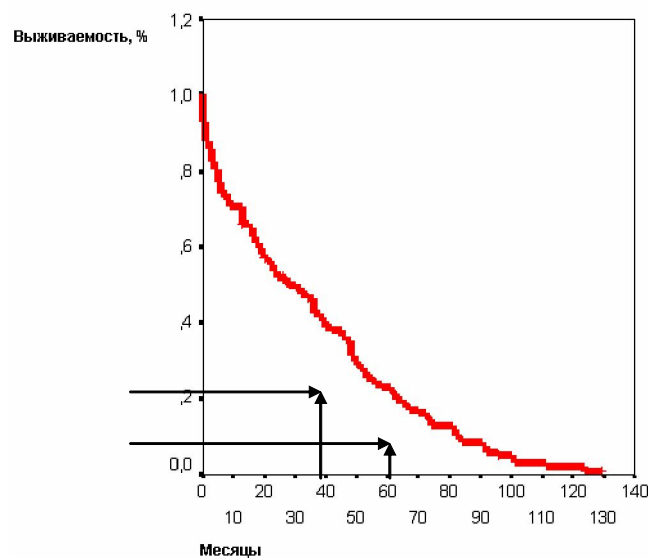


Рис. 1. Общая выживаемость при отсутствии терапии иматинибом

Общая 5-летняя выживаемость при отсутствии терапии иматинибом составляет 22 %, 8-летняя — 5 %. Медиана выживаемости — 28 мес, 95 % доверительный интервал (ДИ) [19 ; 37 мес.], средняя — 36 мес, 95 % ДИ [30; 42 мес.].

Терапию с использованием иматиниба получили 103 пациента из 229 (45 %). Из 103 пациентов, получавших иматиниб, 87 (85 %) имели хроническую фазу заболевания, 12 человек — фазу акселерации и у 4 больных был бластный криз. Из 87 пациентов с хронической фазой умерло 10 человек (12 %), из них от осложнений, связанных с прогрессированием хронического миелолейкоза в фазу акселерации, или бластного криза умерло 9 больных, и одна пациентка умерла от второй опухоли.

На рис. 2 представлена общая выживаемость для 87 пациентов в хронической фазе, получавших иматиниб (вычисленная по методу Каплан-Майера).

Общая 6-летняя выживаемость при использовании иматиниба составила 81 % (стандартная ошибка вычисления $SE = 0,06$ мес.). Медиана не достигается (живы более 50 % из всей группы). Максимальный срок наблюдения — 81 мес. (6,8 лет). За период наблюдения, средняя продолжительность жизни в группе составила 70 мес. (5,8 лет), 95 % ДИ [64; 76 мес.].

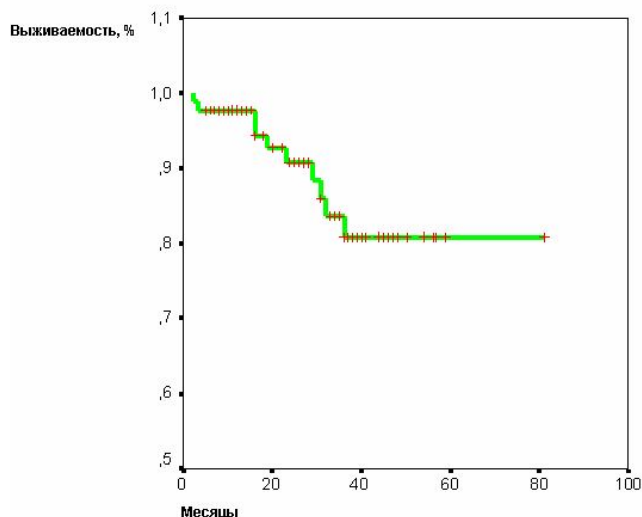


Рис. 2. Общая выживаемость при лечении иматинибом (87 пациентов в хронической фазе)

Из 87 пациентов 6 не достигли к трем месяцам лечения иматинибом даже полного гематологического ответа (7 %), в последующем продемонстрировали резистентность и к увеличению дозы иматиниба. Полный гематологический, большой цитогенетический и/или молекулярный ответ достиг 81 пациент. Для них мы проанализировали бессобытийную выживаемость. В период терапии иматинибом фиксировалось одно из следующих событий:

- потеря полного гематологического ответа (ПГО);
- потеря большого цитогенетического ответа (БЦО);
- потеря большого молекулярного ответа (БМО);
- смерть пациента.

При отсутствии события интервал вычислялся до очередной явки пациента или до последней информации о пациенте (цензурированные наблюдения).

На рис. 3 представлена 5-летняя бессобытийная выживаемость для 81 пациента в хронической фазе, которые получили лечение иматинибом. Событие констатировано у 20 пациентов из 81 (25 %). 5-летняя бессобытийная выживаемость — 53 %, стандартная ошибка вычисления $SE = 0,1$ мес. Медиана бессобытийной выживаемости — 28 мес. (2,3 года), 95 % ДИ [5; 51 мес.], нижний квартиль — 66 мес. (5,5 лет), верхний — 22 мес. (1,8 лет). Средняя бессобытийная выживаемость за период наблюдения — 44 мес. (3,7 лет), 95 % ДИ [33; 54 мес.].

Выживаемость, свободную от прогрессирования заболевания, мы вычисляли по методу Каплан-Мейера, регистрируя интервалы времени от момента на-

чала терапии иматинибом до констатации факта перехода хронической фазы миелолейкоза в фазу акселерации или в бластный криз.

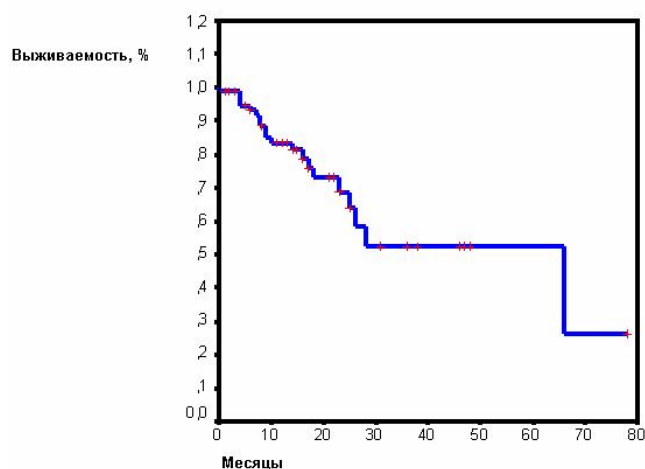


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость при лечении иматинибом (81 пациент в хронической фазе)

На рис. 4 представлена 6-летняя выживаемость, свободная от прогрессирования для 87 пациентов в хронической фазе, получавших лечение иматинибом. Прогрессирование заболевания констатировано у 10 пациентов из 87 (11,5 %). 6-летняя выживаемость, свободная от прогрессирования, равна 82 %, стандартная ошибка вычисления $SE = 0,06$ мес. Медиана не достигнута (без прогрессирования, более 50 % из всей группы). Максимальный срок наблюдения — 81 мес. (6,8 лет).

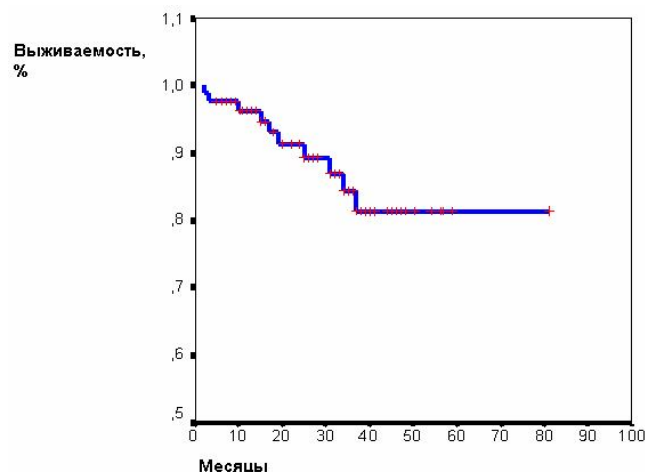


Рис. 4. Выживаемость, свободная от прогрессирования, при терапии иматинибом (87 пациентов в хронической фазе)

За период наблюдения средняя продолжительность жизни в группе получавших иматиниб без признаков прогрессирования составила 70 мес (5,8 лет), 95 % ДИ [64; 76 мес.].

Связь прогрессирования ХМЛ с жизненным статусом мы оценили с помощью регрессионного анализа — метода пропорциональных рисков по Коксу.

Полученная модель статистически достоверна — χ^2 равен 35,5, $p < 0,01$. Отношение рисков равно 86, 95 % ДИ [11; 685], $p < 0,01$, то есть наличие прогрессирования увеличивало вероятность летального исхода в 86 раз.

Срок начала лечения иматинибом от момента установления диагноза варьирует от 0 до 108 мес., медиана — 4,6 мес.

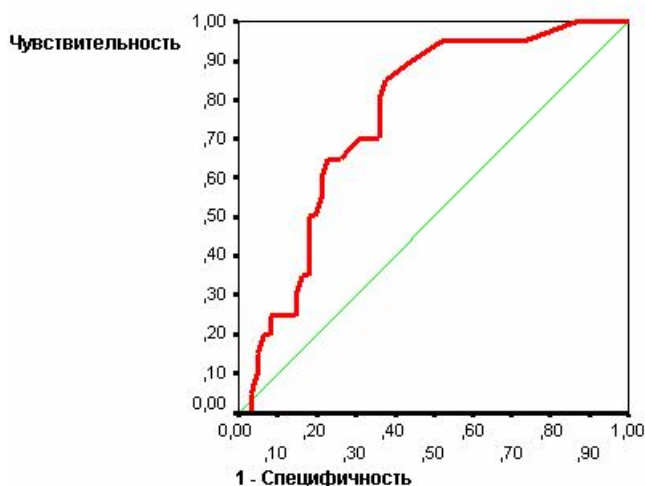
Четверть пациентов (нижний квартиль — 25 %) начинала прием иматиниба в первые 1, 7 мес. от момента диагностики ХМЛ, половина (медиана, или 50 % квартиль) — в течение 4,6 мес., 60 % пациентов — в течение 8,4 мес. и 75 % (верхний квартиль) — в течение 26,2 мес. Для нас представлял интерес, насколько различные сроки начала лечения иматинибом влияют на показатели эффективности терапии ХМЛ.

Большой разброс в длительности интервалов времени от диагностики ХМЛ до начала терапии иматинибом осложнял непосредственную оценку влияния этого фактора на показатели выживаемости в регрессионных моделях. Необходимо было определить пограничное значение времени, по которому популяция могла быть разделена на две группы.

На первом этапе мы построили ROC (Receiver Operator Characteristic)-кривую с соответствующей ей таблицей значений чувствительности и специфичности.

В качестве тестовой переменной мы рассматривали интервал времени в количестве месяцев до начала терапии иматинибом от момента верификации ХМЛ, а переменной статуса в анализ включалось наличие или отсутствие неблагоприятного события.

ROC - кривая



Площадь под кривой. Тестируемая переменная: время в мес. до начала терапии иматинибом

Площадь	Станд. ошибка	Значение p	95% доверительный интервал	
,759	,056	,001	,649	,869

Рис. 5. ROC (Receiver Operator Characteristic)-кривая и оценка значимости модели

На рис. 5 представлена ROC-кривая, демонстрирующая изменение чувствительности (ось Y) и специфичности (ось X) для каждой точки тестовой переменной по отношению к факту неблагоприятного события. Чем более выгнута кривая к левому верхнему углу системы координат, тем больше значимость модели.

Под графиком представлен расчет значимости модели. Площадь под кривой составляет 76 %, 95 % ДИ [65; 87], при высокой значимости модели — $p = 0,001$.

В табл. представлены значения чувствительности и специфичности для каждой точки тестовой переменной, на основании которых и была построена кривая.

Координаты ROC-кривой. Тестовая переменная — срок до начала терапии иматинибом. Переменная статуса — наличие и отсутствие факта неблагоприятного события

Месяцев до начала терапии иматинибом от момента установления диагноза	Чувствительность	1 - Специфичность
,50	,1000	,869
1,50	,950	,738
2,50	,950	,525
3,50	,900	,443
4,50	,850	,377
5,50	,800	,361
6,50	,700	,361
7,50	,700	,328
8,50	,700	,311
9,50	,650	,262
10,50	,650	,246
13,00	,650	,230
18,50	,600	,213
22,50	,550	,213
23,50	,500	,197
25,00	,500	,180
26,50	,450	,180
27,50	,350	,180
28,50	,350	,164
30,00	,300	,148
34,50	,250	,148
38,50	,250	,115
39,50	,250	,098
42,00	,250	,082
45,00	,200	,082
47,00	,200	,066
49,50	,150	,049
60,50	,100	,049
71,00	,050	,033
79,00	,000	,033
97,00	,000	,016
109,00	,000	,000

В нашем случае, соответственно ROC-кривой и прилагающейся к ней таблице значений чувствительности и специфичности, оптимальным порогом разделения являются 4,5 мес. Точке «4,5» соответствуют наибольшие значения чувствительности — 85 % и специфичности — 62,3 %. В случаях значений до 4,5 — больше чувствительность, но меньше специфичность, после 4,5 — снижается чувствительность.

Следовательно, мы можем разделить наших пациентов на две группы — начавших терапию има-

тинибом до 4 месяцев включительно от момента установления ХМЛ и после 4 месяцев от момента диагностики заболевания.

Результаты ROC-анализа мы проверили логической регрессией и методом регрессионного анализа по Коксу.

Переменной отклика в уравнении логической регрессии определено наличие или отсутствие неблагоприятного события, а независимым предиктором (регрессором) введена принадлежность пациента к одной из двух групп, в зависимости от срока до начала терапии иматинибом.

Первую группу характеризовал интервал до начала терапии иматинибом до 4 месяцев включительно, вторую — более 4 месяцев.

Влияние принадлежности к одной из двух групп статистически значимо ($p = 0,001$), величина соответствующего коэффициента В равна 2,24, что более чем в два раза превышает статистическую ошибку его определения ($SE = 0,7$). Отношение рисков для признака принадлежности к одной из групп равно 9,36, 95 % ДИ [2,5; 35,5], что говорит об увеличении в 9 раз риска неблагоприятного события в группе с поздним началом терапии иматинибом.

При помощи метода пропорциональных рисков по Коксу мы оценили влияние фактора ожидания терапии иматинибом не просто на факт события, а на длительность времени до наступления события. В качестве фактора, влияющего на длительность времени до события, закладывалась принадлежность к одной из двух групп, в зависимости от срока до начала терапии иматинибом.

Полученная модель также статистически значима — $\chi^2 = 4,07$ при $p = 0,04$. Отношение рисков равно 3,16, при $p = 0,07$. То есть принадлежность к группе с отсрочкой терапии иматинибом более 4 месяцев в три раза увеличивает риск более короткой бессобытийной выживаемости, в сравнении с группой более раннего начала применения иматиниба.

Из 81 пациента с хронической фазой ХМЛ, в период ≤ 4 месяца от момента установления диагноза, терапия иматинибом начата 41 пациенту, после 4 месяцев — 40 пациентам.

На рис. 6 представлены кривые 3-летней бессобытийной выживаемости отдельно для каждой группы.

В первой группе событие констатировано у 3 из 41 пациента (7 %). Последнее событие определяется в точке «17 месяцев», после чего кривая выходит на плато, и 4-летняя бессобытийная выживаемость составила 79 %, стандартная ошибка вычисления $SE = 0,12$. Во второй группе событие констатировано у 17 (42,5 %) из 40 пациентов. К точке 28 месяцев событие определено у 16 пациентов из 17, после чего кривая выходит на плато. Бессобытийная 4-летняя выживаемость составляет 44 %, со стандартной ошибкой вычисления $SE = 0,11$. Достоверность различия

при $p < 0,05$ отмечается в критериях Breslow (Wilcoxon) и Tarone — Ware. При использовании критерия Log rank значение $p = 0,06$.

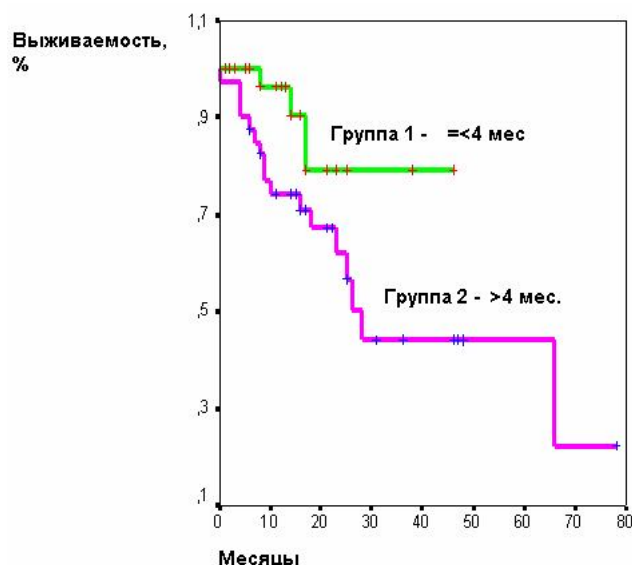


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость при разных сроках начала терапии иматинибом

В случае общей выживаемости, достоверность различия в группах не получена. На рис. 7 представлены кривые общей выживаемости для каждой из групп.

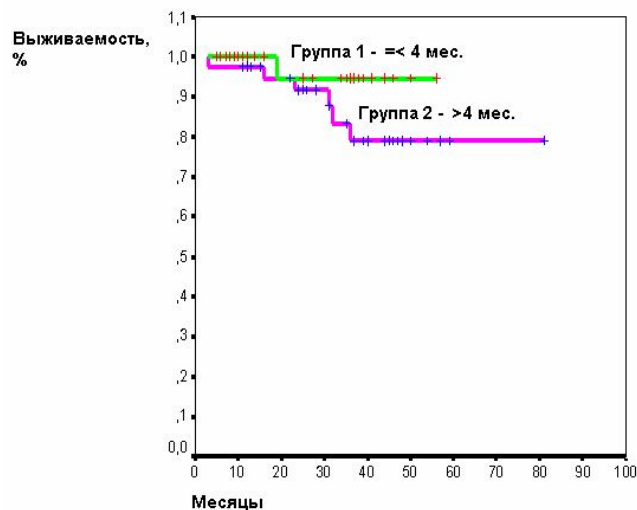


Рис. 7. Общая выживаемость при разных сроках начала терапии иматинибом

В первой группе от заболевания погиб 1 больной из 41 (2,4 %). Общая 5-летняя выживаемость — 95 %, $SE = 0,05$. Во второй группе от заболевания погибли 6 пациентов из 40 (15 %). Общая 5-летняя выживаемость — 79 %, $SE = 0,08$.

Различия статистически не значимы, $p = 0,18$.

Из 87 пациентов с хронической фазой ХМЛ в 37 (43 %) случаях отмечены случаи нарушения регулярности приема иматиниба при отсутствии медицинских показаний. На следующем этапе нашей работы

мы проанализировали влияние нарушения регулярности приема иматиниба на показатели эффективности лечения ХМЛ. Из 50 пациентов, регулярно принимающих назначенную дозу иматиниба, большой цитогенетический ответ (БЦО) достигнут у 35 (70 %). В группе с нарушением регулярности лечения БЦО достигнут у 21 пациента из 37 (57 %). Разница не имела статистической значимости, $p = 0,26$ (точный критерий Фишера, рис. 8).

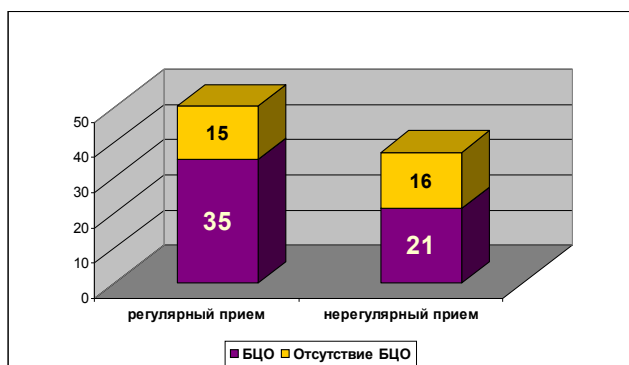


Рис. 8. Наличие большого цитогенетического ответа и регулярность приема иматиниба

Из 37 пациентов, у которых имело место нарушение регулярности терапии, погибли 7 (19 %). Общая 5-летняя выживаемость составила 76 %, SE = 0,08. В группе регулярной терапии погибли 3 пациента из 50 (6 %). Общая 5-летняя выживаемость составила 92 %, SE = 0,05. Различия в группах не носят статистически значимого характера, $p = 0,44$, критерий Logrank.

На рис. 9 представлены кривые общей выживаемости для каждой из групп.

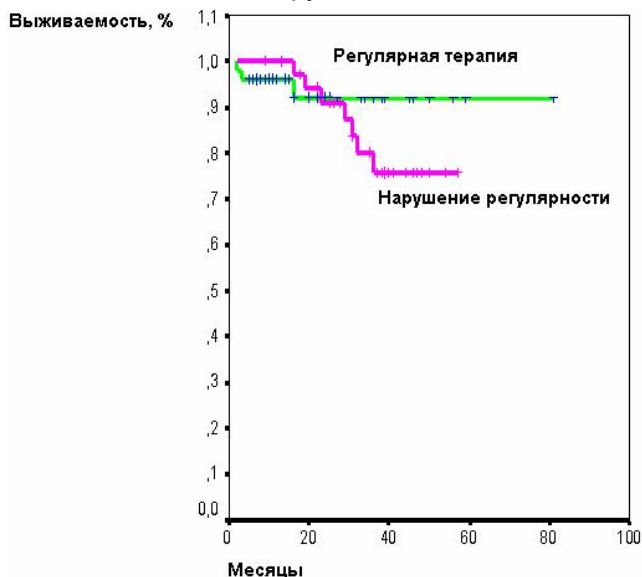


Рис. 9. Общая выживаемость в зависимости от регулярности терапии иматинибом

Регрессионный анализ по Коксу (модель пропорциональных рисков) показал существенное влияние соблюдения регулярности терапии иматинибом на показатель бессобытийной выживаемости: отношение рисков равно 8, 95 % ДИ [2 ; 35], $p = 0,006$. Таким образом, риск неблагоприятного события увеличивается в 8 раз при нарушении регулярности.

В группе с нарушением регулярности лечения из 37 пациентов событие констатировано у 16 (43 %). Бессобытийная 4-летняя выживаемость равна 28 %, SE = 0,12. При регулярном приеме иматиниба событие определялось у 4 пациентов из 50 (8 %). Бессобытийная 4-летняя выживаемость равна 90 %, SE = 0,05.

Различия между группами носили статистически значимый характер, $p < 0,05$, критерии Logrank, Breslow и Tarone-Ware.

На рис. 10 представлены кривые бессобытийной выживаемости для каждой из групп.

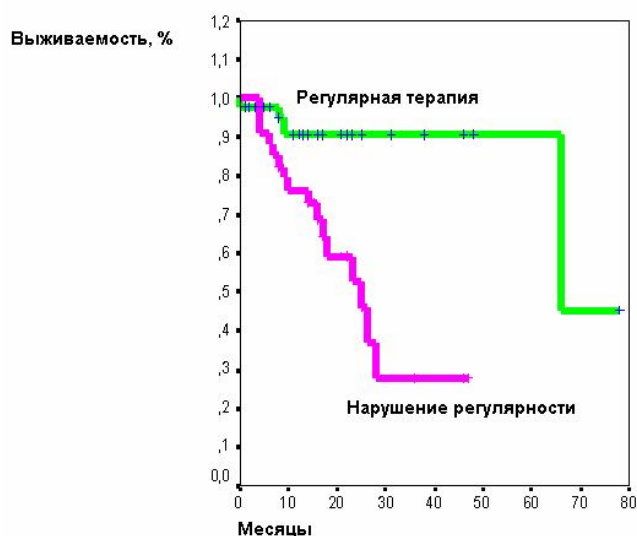


Рис. 10. Бессобытийная выживаемость в зависимости от регулярности терапии иматинибом

В заключение своей работы мы оценили зависимость бессобытийной выживаемости от факта достижения БЦО.

Анализ пропорциональных рисков по Коксу показал существенное влияние БЦО на бессобытийную выживаемость: отношение рисков равно 3,5, при $p = 0,008$.

Бессобытийная 4-летняя выживаемость в группе достигших БЦО равна 73 %, SE = 0,01. В группе без БЦО — 23 %, SE = 0,13. Различия носят статистически значимый характер, $p < 0,05$, критерии Logrank, Breslow и Tarone-Ware (рис. 11).

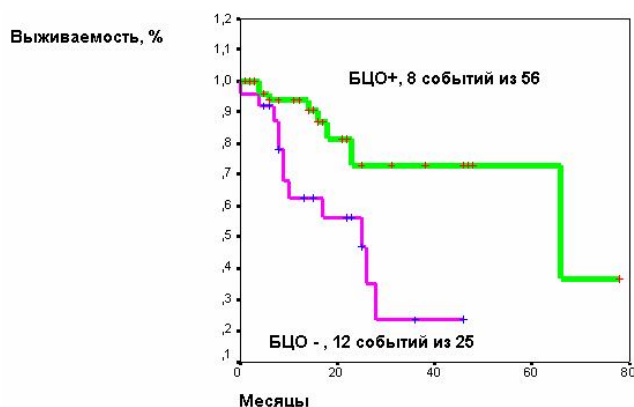


Рис. 11. Бессобытийная выживаемость в зависимости от БЦО

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Начало терапии иматинибом в ранние сроки, до 4 месяцев от момента установления ХМЛ, оказало достоверное влияние на бессобытийную выживаемость.

2. В случае общей выживаемости, при раннем назначении иматиниба, наблюдается тенденция к улучшению результатов. Статистически достоверной разницы не получено.

3. Нарушение регулярности терапии иматинибом оказывает статистически значимое влияние на бессобытийную выживаемость.

4. В случае общей выживаемости можно говорить о тенденции к улучшению показателя при регулярной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М. А. // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. — 2009. — № 2. — С. 3.
2. Baccarani M., Salgia G., Goldman J., et al. // Blood. — 2006. — № 108. — P. 1809—1820.
3. Daley G., Van Etten R., Baltimore D. // Science. — 1990. — Vol. 247. — P. 824.
4. de Lavallade H., Apperley J. F., Khorashad J. S., et al. // J. Clin. Oncol. — 2008. — № 26. — P. 3358—3363.
5. Druker B., Guilhot F., O'Brien S., et al. // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 355. — P. 2408—2417.
6. Guilhot F., Chastang C., Michallet M., et al. // N. Engl. J. Med. — 1997. — № 337. — P. 223.
7. Hehlmann R., Heimpel H., Hasford J., et al. // Blood. — 1993. — № 82. — P. 398.
8. Katarjian H., Sawyers C., Hochhaus A., et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 645—652.

Контактная информация:

Капанов Камиль Даниялович — к. м. н., зав. отделением гематологии ГУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1, e-mail: kamilos@mail.ru