

ОПЫТ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ, ЧЕТЫРНАДЦАТЬ ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ И СЛОЖНОСТИ

**А.С. Лямкина¹, Т.И. Поспелова¹, Л.М. Маслова², Л.А. Шпагина², Т.Н. Курбетьева³,
Е.В. Дараган³, О.В. Науменко³, А.В. Юданов³**

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации;

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 2»;

³ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Проанализированы результаты терапии хронического миелолейкоза в группе больных (136 человек), получавших терапию иматинибом более 12 месяцев.

В результате проводимой терапии полный клинико-гематологический ответ (ПКГО) достигнут у 88,2 % больных (120 человек). Полный цитогенетический ответ (ПЦО) (ph+ <0 %) – у 98 (72,1 %), большой молекулярный ответ (БМО) (уровень гена BCR/ABL <0,01 %) – у 47,1 % (64 человек). Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 28 человек (20,6 %), вторичная (семеро больных утратили ПКГО и ПЦО, трое – ПЦО и БМО) – у 10 человек (7,4 %). Из них 13 человек были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы 2-го поколения (нилотиниб, дазатиниб). На фоне проводимой терапии ингибиторами ИТК 2-го поколения у 11 человек сохраняется ПКГО (84,6 %), у 5 – достигнут ПЦО (38,5 %) и у 4 – получен БМО (30,8 %). В целом при терапии ИТК 1-го и 2-го поколения ПЦО достигнут у 75,7 % пациентов, БМО – у 50 % обследованных. Проведена оценка общей выживаемости (ОВ) больных при терапии ИТК, медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ составила 90 %, 10-летняя ОВ составила более 77 %, расчетная 15-летняя ОВ – более 60 %.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ, выживаемость.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-4(68)-129-132

EXPERIENCE OF THERAPY OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE NOVOSIBIRSK REGION, FOURTEEN YEARS OF OBSERVATIONS: RESULTS AND DIFFICULTIES

**A.S. Lyamkina¹, T.I. Pospelova¹, L.M. Maslova², L.A. Shpagina², T.N. Kurbeteva³,
E.V. Daragan³, O.V. Naumenko³, A.V. Yudanov³**

¹FSBEI HE «Novosibirsk State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation;

²SBHI NR «City Clinical Hospital № 2»;

³SBHI NR «State Novosibirsk Regional Clinical Hospital»

We have analyzed the therapy outcomes of chronic myeloid leukemia of patients, received imatinib treatment for more than 12 month (136 patients). Complete hematologic response (CHR) is attained in 88,2 % cases (120 patients), complete cytogenetic response (CCR) (ph+ <0%) – in 72,1 % cases (98 patients), major molecular response (MMR) – in 47,1 % cases (64 patients). The primary resistance to imatinib is observed in 20,6 % cases (28 patients), secondary – in 7,4 % cases (10 patients) – 7 patients have lost the CHR and CCR and 3 patients have lost the CCR and MMR). The thirteen patients of those, who have primary or secondary resistance to imatinib have been treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors (nilotinib, dasatinib) and in 84,6 % cases (11 patients) the CCR have been obtained, 5 patients (38,5 %) have attained the CCR and 4 patients (30,8 %) have achieved the MMR. Among all those patients, who have been treated with I and II generations tyrosine kinase inhibitors, 75,7 % patients have attained CCR, 50 % – MMR. We have estimated overall survival (OS) analysis and obtained following results: the median of OS have not been achieved, 5-years OS rate is estimated as 90 %, 10-years OS rate – more than 77 %, calculated 15-years OS – more than 60 %.

Key words: chronic myeloid leukemia, complete cytogenetic response, major molecular response, survival.

Более 17 лет назад был внедрен в клиническую практику ингибитор тирозинкиназы (ИТК) I поколения – иматиниба мезилат. Начало использования иматиниба привело к значительному успеху в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ), но позже появились данные о развитии резистентности к иматинибу [2, 4, 5]. С целью ее преодоления были разработаны препараты ИТК

II поколения (дазатиниб, nilотиниб и босутиниб), которые зарегистрированы для применения в случаях резистентности к иматинибу или его непереносимости [6, 9]. На современном этапе при лечении пациентов с ХМЛ ставятся более значимые задачи по достижению 100%-й выживаемости больных и сохранению хорошего качества жизни. В связи с этим, согласно международным

рекомендациям European Leukemia Net, 2013, целью современной терапии хронического миелолейкоза является достижение не только клинико-гематологического ответа (КГО) и полного цитогенетического ответа (ПЦО), но и максимально возможное сокращение количества клеток опухолевого клона в костном мозге (большой молекулярный ответ, БМО) и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210^{BCR-ABL} (клональной эволюции). В настоящее время терапия ХМЛ направлена на полное исчезновение Ph+ клона в костном мозге. На основании исследования IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571) определена современная концепция лечения ХМЛ, включающая оценку молекулярного ответа [7]. Показано, что увеличение уровня транскрипта BCR-ABL может служить ранним индикатором последующей потери ответа на терапию. В процессе терапии полный цитогенетический ответ удается достичь у 75–90 % пациентов, получающих иматиниб в качестве терапии первой линии [3]. Лечение ИТК наиболее эффективно в хронической фазе заболевания, тогда как в фазе акселерации полный гематологический и цитогенетический ответ удается получить лишь в 71 и 24 % случаев соответственно, а в фазе бластного криза прогноз остается неблагоприятным, медиана выживаемости составляет всего 6–8 месяцев. Вместе с тем, часть больных не достигает ПЦО или впоследствии его утрачивают. Риск цитогенетического рецидива и прогрессии болезни в фазу акселерации (ФА) или бластного криза (БК) при достижении большого молекулярного ответа (БМО) практически приближается к нулю, однако на фоне терапии иматинибом БМО получают только около половины пациентов. Клинические исследования по применению новых ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – нилотиниба и дазатиниба – в ХФ ХМЛ доказали их преимущество перед иматинибом в получении ПЦО и БМО, а также и по снижению риска трансформации в ФА и БК и увеличению общей выживаемости [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ результатов терапии в группе больных хроническим миелолейкозом в г. Новосибирске и Новосибирской области в период с 2004 по 2018 г.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 2004 г. по июнь 2018 г. в Городском гематологическом центре г. Новосибирска и Консультативно-диагностической поликлинике Новосибирской областной клинической больницы наблюдалось 169 больных хроническим миелолейкозом: в хронической фазе (149 человек), фазе акселерации (12 человек) и фазе бластного криза (8 человек).

Группа состояла из 75 мужчин (44,4 %) и 94 женщин (55,6 %). Возраст пациентов варьировал от 10 до 78 лет, средний возраст пациентов был равен (46,6 ± 14,12) года. В последние годы имеется устойчивая тенденция к выявлению хронического миелолейкоза в

молодом возрасте: 55 больных в исследуемой группе (32,5 %) – это молодые пациенты до 39 лет (из них 3 человека – несовершеннолетние пациенты 10, 15 и 16 лет).

Группа низкого риска по Sokal [10] диагностирована у 86 больных (50,9 %), промежуточного – у 51 (30,2 %), высокого – у 32 (18,9 %). Всем больным до начала лечения ИТК было проведено цитогенетическое исследование костного мозга для выявления Ph-хромосомы, по показаниям – FISH исследование на наличие транслокации t(9;22). Молекулярное исследование на наличие гена BCR/ABL при диагностике заболевания до 2014 г. проводилось по показаниям, с 2014 г. – всем пациентам.

Иматиниб назначался в хронической фазе заболевания в дозе 400–600 мг в сутки, в фазе акселерации – 600–800 мг в сутки, бластного криза – 800 мг в сутки. При первичной или вторичной резистентности к иматинибу пациентам назначали ИТК II линии (нилотиниб 800 мг в сутки, дазатиниб 100–140 мг в сутки, босутиниб 500 мг в сутки).

Для оценки выживаемости использовался метод подсчета кумулятивной доли выживших (метод Каплан-Мейера), за критерий статистической значимости принималось $p < 0,05$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов терапии проводился в группе пациентов, получающих терапию ИТК более 12 месяцев (136 человек), 33 пациента получают терапию менее 12 месяцев. В результате проводимой таргетной терапии ИТК I поколения полный клинико-гематологический ответ (ПКО) достигнут у 120 человек (88,2 %). Частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) ($ph+ < 35 %$) – у 5 человек (3,7 % больных), полный цитогенетический ответ (ПЦО) ($ph+ < 0 %$) – у 98 человек (72,1 %), таким образом, большой цитогенетический ответ (БЦО) получен у 103 человек (75,7 % пациентов). Большой молекулярный ответ (БМО, уровень гена BCR/ABL $< 0,01 %$) достигнут у 64 человек (47,1 % больных), при этом стабильный глубокий молекулярный ответ (отсутствие выявляемого гена BCR/ABL при чувствительности метода 4.5–5 log в течение более 2 лет) – у 41 человека (30,1 %).

Не удалось получить ПЦО у 38 человек. Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 28 обследуемых (20,6 %), вторичная – у 10 (7,4 %) человек (семеро больных утратили ПКО и ПЦО, трое – ПЦО и БМО). При анализе выписки льготных рецептов и индивидуального ежемесячного расхода иматиниба установлено, что у 13 больных с первичной резистентностью и у всех со вторичной (всего 23 пациента из 38, 60,5 %) неэффективность терапии возникла в связи

с нарушением пациентами дозы и режима приема препарата.

Мутации гена BCR/ABL выявлены у 3 обследованных: у одного – E255K, E275K и Y253H, у второго – M244T/731, у третьего – T315I. В результате первичной или вторичной резистентности к иматинибу, 13 человек из 38 были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы 2-го поколения (ИТК): 9 человек – на терапию препаратом дазатиниб (по 100–140 мг в сутки) и 4 больных – на терапию препаратом nilотиниб (800 мг в сутки). На фоне проводимой терапии ИТК 2-го поколения у 11 человек из 13 сохраняется полный клинико-гематологический ответ (84,6 %), у 5 – достигнут полный цитогенетический ответ (38,5 %) и у 4 – большой молекулярный ответ (30,8 %).

Таким образом, в целом при терапии ИТК I и II поколения полный цитогенетический ответ достигнут у 75,7 % пациентов, большой молекулярный ответ – у 50 % обследованных.

Переносимость иматиниба была удовлетворительной у всех больных, получающих терапию в Новосибирске и Новосибирской области более 12 месяцев (136 человек).

Наблюдались следующие гематологические и негематологические побочные эффекты: из гематологических отмечена анемия – у 43 человек (31,6 % больных), легкой степени – у 19,1 % больных, средней – у 12,5 %; тромбоцитопения – у 10 больных (7,4 %), преобладала легкой степени тяжести (тромбоциты более 75 тыс. в 1 мкл). Негематологические побочные эффекты: диспепсический синдром – у 16 пациентов (11,8 %), периорбитальные отеки – у 14 человек (10,3 %); аллергические реакции – у 7 человек (5,1 %), боли в мышцах и суставах – у 8 больных (5,6 %). В целом, частота побочных эффектов составляла 63,9 %, из них частота токсичности 2–3-й степени (требующая временной отмены или корректировки дозы препарата) отмечена в 11 % (у 15 человек) (табл.).

Побочные эффекты при терапии иматиниба мезилатом

Побочные эффекты		%
Гематологические		
Анемия	легкой тяжести	19,1
	средней тяжести	12,5
Тромбоцитопения		7,4
Негематологические		
Диспепсический синдром		11,8
Периорбитальные отеки		10,3
Аллергические реакции		5,1
Боли в мышцах и суставах		5,6

При приеме nilотиниба побочные эффекты встречались у 2 пациентов из 4: у одного (гиперхолестеринемия, гипергликемия, степень токсичности 1) – не требующие корректировки дозы или отмены лекарственного препарата; у другого – аллергические реакции (токсичность 3–4), которые потребовали отмены препарата.

При приеме дазатиниба побочные эффекты наблюдались у 4 пациентов из 9 (лейкопения, тромбоцитопения, степень токсичности 1–2), требующие временной отмены или снижения дозы принимаемого препарата.

В группе больных, получавших современную терапию ингибиторами тирозинкиназы, медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута, 5-летняя ОВ на ИТК I–II поколения составила 90 %, 10-летняя ОВ – 77 %, расчетная 15-летняя ОВ – 62 %. Полученные результаты соответствуют данным других авторов, Kantarjian H.M. (2012) [8].

Летальность пациентов за период с 2004 по 2018 г. составила 35 человек из 204 (17,2 %). У 18 пациентов из 35 (51,4 %) это было обусловлено постоянным нарушением больными рекомендаций врача и режима приема ИТК, вследствие чего развилась резистентность к терапии и прогрессирование основного заболевания. У 9 человек (25,7 % случаев) летальность была связана с имеющейся у пациента сопутствующей патологией при достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответа (вторые опухоли – у трех человек (солидные опухоли молочной железы, толстого кишечника, простаты), патология сердечно-сосудистой системы – у шести). Только в 22,9 % случаев (8 больных из 35) летальность была связана с первичной резистентностью к ИТК и прогрессированием ХМЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хроническом миелолейкозе можно говорить об увеличении продолжительности и улучшении качества жизни больных, о достижении длительной стойкой цитогенетической и молекулярной ремиссии. Вероятность получения полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа тем выше, чем раньше от момента установления диагноза назначена терапия и чем лучше больной соблюдает рекомендации по дозировке и режиму приема препаратов.

Наблюдение за эффективностью терапии необходимо осуществлять, согласно рекомендациям European Leukemia Net, 2013, с регулярным контролем показателей гемограммы, миелограммы, цитогенетического исследования костного мозга и молекулярного исследования на уровень экспрессии гена BCR/ABL. Неудача терапии, прогрессирование в фазу акселерации и бластного криза связаны с первичной и вторичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы, при этом более чем в половине случаев причина этому – плохая приверженность пациентов к проводимому лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 218–226.
2. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Виноградова О.Ю. и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезиламом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового не-

рандомизированного исследования в России // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 17–22.

3. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2008. – С. 3–6.

4. Apperley J.F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // *Lancet Oncol.* – 2007. – № 8. – P. 1018–1029.

5. Apperley J.F. Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // *Lancet Oncol.* – 2007. – № 8. – P. 1116–1129.

6. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M., et al.: Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib // *Leukemia.* – 2008. – № 22. – P. 1200–1206.

7. Hughes T., Deininger M., Hochhaus A., et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results // *Blood.* – 2006. – Jul 1, № 108 (1). – P. 28–37.

8. Kantarjian H., O'Brien S., Garcia-Manero G., Faderl S., Ravandi F., Jabbour E., Shan J., Cortes J. Very long-term follow-up results of imatinib mesylate therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha therapy // *Cancer.* – 2012. – Jun 15, № 118 (12). – P. 3116–3122.

9. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., et al.: Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance // *Blood.* – 2008. – № 110. – P. 3540–3546.

10. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., Tura S., Gomez G.A. et al. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia // *Blood.* – 1984. – № 63. – P. 789–799.

2. Zarickij A.YU., Lomaia E.G., Vinogradova O.YU. i dr. Faktory prognoza pri terapii imatiniba mezilatom u bol'nyh v hronicheskoy faze Ph-pozitivnogo hronicheskogo mielolejkoza: dannye mnogocentrovogo nerandomizirovannogo issledovaniya v Rossii [Prognosis factors in the treatment of imatinib mesylate in patients in the chronic phase of Ph-positive chronic myelogenous leukemia: data from a multicenter, non-randomized study in Russia]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive], 2007, Vol. 79, no. 8, pp. 17–22. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Turkina A.G., Horoshko N.D. Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu bol'nyh hronicheskimi mielolejkozom [Practical recommendations for the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia]. Moscow, 2008. P. 3–6.

4. Apperley J.F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol.*, 2007, no. 8, pp. 1018–1029.

5. Apperley J.F. Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol.*, 2007, no. 8, pp. 1116–1129.

6. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M., et al.: Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*, 2008, no. 22, pp. 1200–1206.

7. Hughes T., Deininger M., Hochhaus A., et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*, 2006, Jul 1, no. 108 (1), pp. 28–37.

8. Kantarjian H., O'Brien S., Garcia-Manero G., Faderl S., Ravandi F., Jabbour E., Shan J., Cortes J. Very long-term follow-up results of imatinib mesylate therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha therapy. *Cancer*, 2012, Jun 15, no. 118 (12), pp. 3116–3122.

9. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., et al.: Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*, 2008, no. 110, pp. 3540–3546.

10. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., Tura S., Gomez G.A. et al. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 1984, no. 63, pp. 789–799.

REFERENCES

1. Volkova M.A. Novye vozmozhnosti v terapii hronicheskogo mielolejkoza: dasatinib [New possibilities in the therapy of chronic myelogenous leukemia: dasatinib]. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical Oncohematology], 2008, Vol. 1, no. 3, pp. 218–226. (In Russ.; abstr. in Engl.).

Контактная информация

Лямкина Анна Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: anna_lyam@mail.ru