

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ГЮЛЬНАЗ ЧИНГИЗ кызы БАДАЛОВА

**ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРЕПАРАТА ИМАТИНИБ (ГЛИВЕК), В РАЗЛИЧНЫХ
ФАЗАХ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА**

3232.01 – Гематология и переливание крови

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2014

Работа выполнена в НИИ Гематологии и Трансфузиологии
им. Б.А.Эйвазова

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Р.Ш.РУСТАМОВ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Ф.Ю.ТАЛЫБОВ

доктор медицинских наук РФ

Дж.Б.ГАДЖИЕВ

Ведущая организация: Азербайджанский государственный институт
усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра гематологии

Защита состоится «_24_» _09_ 2014 г. в ___ ч. на заседании
Диссертационного Совета FD 03.012 при Азербайджанском медицин-
ском университете

Адрес: 1022, г.Баку, ул. Бакиханова, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского
медицинского университета

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета FD 03.012,
доктор медицинских наук,
профессор

С.Ш.ГАСАНОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Молекулярно-генетические исследования механизмов развития хронического миелолейкоза (ХМЛ) за последние годы привели к раскрытию сущности патогенеза этого заболевания [Cordon M., Goldman J., 1996; Туркина А.Г., 2002; Волкова М.А., 2007]. Установлено, что основным патогенетическим механизмом в развитии ХМЛ является реципрокная хромосомная транслокация $t(9;22)(q34;q11.2)$, приводящая к образованию Филадельфийской хромосомы (Ph), химерного гена BCR-ABL и онкопротеина p210 [Druker B., 1996; Bassarani M. et al., 2008]. В результате злокачественной трансформации стволовых клеток развивается клиническая картина, характерная для ХМЛ (нарастающий лейкоцитоз с появлением незрелых гранулоцитов, спленомегалия и др.).

Установление ключевой роли гена BCR-ABL в патогенезе ХМЛ привело к интенсивному поиску ингибиторов активности патологического онкопротеина. Одним из таких соединений, успешно прошедших первые клинические испытания, был Иматиниб мезилат (STI 571- Signal transductor inhibitor).

Предварительные итоги многоцентровых клинических исследований показали, что по эффективности терапия Иматинибом превосходит все ранее применявшиеся методы лечения больных ХМЛ [Druker B., 2001; O'Brien S. et al., 2003; Cortes J. et al., 2008]. Результаты исследований позволили установить значительное увеличение показателей выживаемости больных ХМЛ при использовании Иматиниба в виде монотерапии, особенно в тех случаях, когда не удается достичь полного цитогенетического ответа. Также показано, что на фоне терапии Иматинибом наблюдается значительное число побочных реакций.

В настоящем исследовании представлены результаты первого опыта использования монотерапии Иматинибом у больных с различной фазой ХМЛ в Азербайджане.

Цель исследования. Целью настоящего исследования явилось изучение факторов, влияющих на эффективность терапии Иматинибом у больных хроническим миелолейкозом.

Задачи исследования:

1. Изучение частоты, стабильности и длительности клинико-гематологических и цитогенетических ответов на терапию Иматинибом в зависимости от стадии хронического миелолейкоза;
2. Изучение факторов, влияющих на эффективность терапии Иматинибом у больных хроническим миелолейкозом;

3. Определение основных показателей выживаемости больных в зависимости от стадии хронического миелолейкоза и факторов риска, влияющих на продолжительность жизни больных;

4. Оценка гематологических и негематологических побочных токсических эффектов терапии Иматинибом.

Научная новизна:

– В настоящем исследовании впервые в Азербайджане изучен и проведен сравнительный анализ эффективности ингибитора онкопротеина BCR/ABL – Иматиниба у больных в разных стадиях ХМЛ.

– Разработана тактика ведения больных в различных стадиях ХМЛ при терапии специфическим ингибитором BCR/ABL-тирозинкиназы – Иматинибом. Показано, что после достижения полной клинико-гематологической и полной цитогенетической ремиссии необходим постоянный прием препарата.

– Установлено, что при появлении признаков потерь полного цитогенетического ответа, повышение дозы Иматиниба до 600-800 мг в день позволяет преодолеть первичную цитогенетическую резистентность у больных в хронической стадии ХМЛ.

– Впервые в республике создана новая информационная структура (регистр) больных хроническим миелолейкозом, позволяющая проводить не только количественный учет пациентов, но и оценку качества диагностики и лечения.

– На основании данных, имеющихся в регистре, определена распространенность заболевания в различных регионах республики, потребность в цитогенетической и молекулярной диагностике и новых методах терапии больных препаратами второй линии, обладающими большими, по сравнению с Иматинибом, свойствами ингибитора BCR/ABL-тирозинкиназной активности.

Практическая значимость. На основании опыта лечения больных ХМЛ показано высокая эффективность и безопасность Иматиниба с направленным механизмом действия.

Созданы регистр больных ХМЛ с новой информационной структурой и программа по обеспечению больных жизненно важными лекарственными препаратами, которая позволила повысить эффективность лечения и резко уменьшить смертность больных ХМЛ.

Разработаны методические рекомендации для врачей-гематологов и вопросник для больных, получающих Иматиниб.

Результаты исследований явились основанием для внедрения метода лечения различных стадий ХМЛ Иматинибом в клиническую практику гематологической службы республики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных с хронической фазой миелолейкоза монотерапия Иматинибом позволяет достигнуть стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии. Эффективность монотерапии Иматинибом у больных с фазой акселерации хронического миелолейкоза меньше, чем у больных с хронической фазой болезни.

2. Выживаемость больных хроническим миелолейкозом при монотерапии Иматинибом достоверно зависит от основных клинико-гематологических и цитогенетических проявлений патологического процесса.

3. Наиболее важным фактором благоприятного прогноза у больных с различными фазами болезни является раннее достижение цитогенетического ответа. К неблагоприятным факторам относятся длительность болезни до начала терапии Иматинибом, первоначальные низкие показатели Hb, высокие показатели лейкоцитов, а также увеличение размеров селезенки.

Внедрение результатов в практику. Основные результаты диссертационной работы внедрены в работу гематологических отделений Азербайджанского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, Национального онкологического центра, Кафедры гематологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.Алиева. Результаты исследования явились основанием для создания Республиканского Регистра Больных ХМЛ. На основе полученных данных, разработаны практические рекомендации для врачей гематологов, планирующих использование Иматиниба у больных с различной фазой ХМЛ.

Апробация работы. Основные положения работы доложены 13.09.2012 года на заседании Ученого Совета Азербайджанского НИИ Гематологии и Трансфузиологии (протокол №3).

Диссертация апробирована на заседании проводящей научные семинары Апробационной Комиссии Диссертационного Совета FD 03.012 при Азербайджанском медицинском университете (02.04.2014).

Основные положения диссертации также доложены на: IV съезде онкологов и радиологов СНГ (Баку, 2006); конгрессе гематологов России (Москва, 2012); научно-практической конференции, посвященной 90-летию общенационального лидера Гейдара Алиева (Баку, 2013).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 статей (3 – в отечественных и 2 – в зарубежных журналах), 4 тезиса и 1 методические рекомендации «Лечение хронического миелолейкоза ингибиторами BCR/ABL-тирозинкиназы (Баку, 2010).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах, состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 196 источников, из которых 3 – работы отечественных ученых. Текст диссертации иллюстрирован 23 рисунками и 28 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для настоящих исследований послужили больные, страдающие хроническим миелолейкозом, которые наблюдались в клиническом отделении Азербайджанского Научно-Исследовательского Института Гематологии и Трансфузиологии в период с 2003 по 2010 год.

В настоящем исследовании впервые нами в Азербайджане, в 2003 г, для лечения больных ХМЛ был применен препарат нового класса – ингибитор тирозинкиназы BCR/ABL Иматиниб мезилат (Гливек, «Novartis Pharma AG», Швейцария). Проведение данного исследования стало возможным при поддержке фармацевтической компании «Novartis Pharma AG». Иматиниб был получен по линии международной гуманитарной помощи по программе GIPAP гуманитарной организации «Max Foundation» (США).

В исследование вошло 146 больных, из них 70 женщин и 76 мужчин в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст составил $45,9 \pm 1,0$ лет. Среди них 18 (12,3%) больных были в возрасте старше 60 лет.

Хроническая фаза ХМЛ диагностировалась на основании наличия симптомов интоксикации, боли или чувства тяжести в левом подреберье, обусловленных спленомегалией, лейкоцитоза с умеренным повышением процентного содержания незрелых клеток гранулоцитарного ряда, эозинофилов и базофилов, анемии, тромбоцитопении или тромбоцитоза.

Диагноз фазы акселерации ХМЛ устанавливался при наличии у больных одного из следующих критериев:

1. В периферической крови или костном мозге количество бластных клеток доходит до 30%;
2. В периферической крови или костном мозге общее число промиелоцитов и бластов, суммарно превышает 30%;
3. Количество базофилов в периферической крови или костном мозге составляет больше 20%;
4. Не связанное с терапией снижение числа тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$;

5. Увеличение размеров селезенки во время терапии;
6. Другие хромосомные аномалии (трисомии 8-й пары, изохромосома 17, дополнительная Ph-хромосома и др.).

Стадия бластного криза ХМЛ устанавливалась при наличии в периферической крови или костном мозге бластных клеток более 30% или при появлении экстрамедуллярных очагов кроветворения.

В исследование включались пациенты с данными, подтверждающими диагноз и стадию ХМЛ. Из исследования исключались больные, находящиеся в тяжелом состоянии с нарушением печеночной, почечной, сердечной деятельности, беременные и кормящие матери.

Гематологические и биохимические показатели определяли еженедельно в течение первого месяца терапии.

Динамические морфологические и цитогенетические исследования костного мозга проводились до начала терапии и каждые шесть месяцев терапии.

Начальная доза Иматиниба была определена в зависимости от стадии ХМЛ. Исходная суточная доза препарата для больных в хронической фазе ХМЛ составила 400 мг в день, для больных в фазе акселерации – 600 мг в день.

Лечение проводилось в амбулаторных условиях. Больные принимали всю дневную дозу препарата однократно в первой половине дня во время завтрака, запивая большим количеством жидкости.

При наличии лейкоцитоза (более $20 \times 10^9/\text{л}$), больным дополнительно назначался аллопуринол 300 мг/день. При более высоких значениях количества лейкоцитов, в первую неделю лечения Иматинибом, больные получали гидроксимочевину в дозе до 5 г/день.

Изменение дозы Иматиниба проводилось в зависимости от выраженности гематологических и негематологических осложнений. Оценку токсичности терапии оценивали по шкале NCI/NIH, разработанной сотрудниками Центра Клинических Исследований Национального Института Канады. В данном исследовании использованы международные критерии, характеризующие полную и частичную гематологическую ремиссию и степень цитогенетического ответа.

Состояние исследуемых больных оценивалось по следующим критериям:

- ✓ Определение относительного риска по Sokal et al. и Hasford et al. (<http://www/icsg/unibo.it/trcalc.asp>);
- ✓ Определение степени гематологической токсичности по NCI/NIH;
- ✓ Достижение гематологического ответа (полного и частичного);

- ✓ Достижение цитогенетического ответа (полного и частичного);
- ✓ Эффективность терапии (по Каплану-Мейер с вычислением показателей общей выживаемости – EFS – event free survival);
- ✓ Статистический анализ (тетрахорический и полихорический показатель связи по Пирсону, Logrank-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нашей работы в результате изучения клинико-гематологических проявлений болезни, и, в зависимости от фазы развития ХМЛ, обследованные больные были разделены на три группы. В хронической фазе ХМЛ находилось 94, в фазе акселерации – 40, и в фазе бластного криза – 12 больных.

В таблице представлены суммарные данные о клинико-гематологических проявлениях обследованных больных, находящихся в различных фазах ХМЛ. Как видно из данных этой таблицы, среди обследованных больных ХМЛ число мужчин несколько больше, чем женщин. Показатели среднего возраста больных, относящихся к различным стадиям болезни, практически не отличаются и составляют 41-45 лет.

Таблица

Сравнительная характеристика клинико-гематологических данных
обследованных больных в различных фазах ХМЛ
до начала терапии Иматинибом

Показатели	Больные ХМЛ		
	Хроническая фаза (n=94)	Фаза акселерации (n=40)	Фаза бластного криза (n=12)
Средний возраст	41,9±1,4 (18 – 68)	44,1±1,9 (18 – 75)	45,2±2,4 (18 – 69)
Пол: м/ж	46:48	22:18	8 : 4
Давность заболевания, мес.	8,7±1,1 (0 – 84)	31,6±6,1 (0 – 168)	57,3±18,3 (1 – 288)
Кол-во лейкоцитов, x10 ⁹ /л	12,8±4,0 (14,06 – 167,5)	22,3±3,6 (13,5 – 298,1)	22,4±3,7 (3,0 – 45,1)
Кол-во тромбоцитов, x10 ⁹ /л	215,0±11,2 (101,0 – 515,8)	390,7±33,4 (83 – 1265,0)	65,1±4,8 (44,0 – 178,2)
Уровень гемоглобина, г/л	116,5±2,9 (90,2 – 154,6)	103,2±4,1 (55,0 – 124,7)	78,6±5,9 (52,0 – 117,5)
Увеличение размеров селезенки, см	3,2±0,4 (0 – 20)	5,9±0,6 (0 – 20)	4,3±1,1 (0 – 20)
Наличие симптомов интоксикации	66 (70,2±4,7%)	35 (87,5±5,2%)	10 (83,3±10,8%)

Средняя длительность заболевания до начала терапии Иматинибом в группе больных с хронической фазой ХМЛ составила 8,7 мес., с фазой акселерации – 31,6 мес. и с бластным кризом – 57,6 мес. У 77 больных с хронической фазой болезни и у 14 пациентов с фазой акселерации Иматиниб применялся в качестве терапии первой линии. В остальных случаях больные на предыдущих этапах течения болезни получали терапию миелосаном (6 чел.), гидроксимочевинной (10 чел.), интерфероном-альфа (1 чел.), миелосаном+меркаптопурин с гидроксимочевинной (22 чел.), различные курсы полихимиотерапии (14 чел.).

Как показали результаты исследования, к концу первого месяца терапии полный клинико-гематологический ответ был зарегистрирован более чем у половины (67,02%) из 94 больных с хронической фазой ХМЛ. К третьему месяцу 90,42% пациентов достигли полной клинико-гематологической ремиссии. После 12 мес. терапии, она наблюдалась у 90,74% больных и через 2 мес. еще 1 больной достиг полной клинико-гематологической ремиссии. Таким образом, к концу 18 мес. терапии Иматинибом, 96,8% больных достигли полной клинико-гематологической ремиссии. Только у 3-х больных полученный ответ был частичный. У одного из них на фоне клинического улучшения состояния болезнь постепенно прогрессировала сначала в фазу акселерации, а затем в фазу бластного криза. Другой больной имел кратковременный гематологический ответ с последующей прогрессией болезни до бластного криза.

В группе больных с хронической фазой ХМЛ полный цитогенетический ответ наблюдался у 27 больных через 6 месяцев после начала лечения. Необходимо отметить, что ранние сроки достижения полного цитогенетического ответа являются одним из основных факторов стабильности и долгосрочной выживаемости. К 12 месяцу терапии Иматинибом полный цитогенетический ответ был констатирован еще у 22, через 24 месяцев – у 2, через 36 месяцев – у 1 больного. В целом, в группе больных с хронической фазой ХМЛ полный цитогенетический ответ достигнут у 67 (71,27%) больных.

Таким образом, ранний цитогенетический ответ (к 12 месяцу), полученный у 69,1% обследованных больных свидетельствует, что наиболее эффективным из всех имеющихся в настоящее время терапевтических подходов к лечению больных в хронической фазе ХМЛ, является Иматиниб.

Как и предполагалось, при дальнейшем анализе число пациентов с полным цитогенетическим ответом увеличилось и достигло 67 человек.

У большинства обследованных больных полученный полный цитогенетический ответ был стабильным, и только у 2 больных наблюдалась

частичная потеря полного цитогенетического ответа. Следует отметить, что частичная потеря цитогенетического ответа не во всех случаях обусловлена прогрессией болезни. У отдельных наших больных частичная потеря полного цитогенетического ответа была связана с несоблюдением правил приема препарата.

Анализ результатов исследования показал, что у 12 больных с хронической фазой ХМЛ наблюдался малый и минимальный цитогенетический ответ. Эти данные свидетельствуют о недостаточной эффективности или отсутствии долгосрочной терапевтической эффективности терапии Иматинибом. У 6-ых из этих больных, в различные сроки терапии наблюдалось ухудшение клинико-гематологических показателей. Увеличение дозы Иматиниба у 3-х больных до 600 мг в сутки привело к восстановлению показателей крови и улучшению их общего состояния. Они продолжали терапию Иматинибом, поскольку повторная полная клинико-гематологическая ремиссия стабильно сохранялась до конца наблюдения. У 3-х из них была констатирована прогрессия, и они были сняты с лечения Иматинибом.

У 1 больной с малым цитогенетическим ответом было проведено ПЦР (полимеразная цепная реакция) анализ с целью определения остаточной болезни. У нее уровень *Vcr/ abl*-транскрипта, определенного в периферической крови, показал наличие частичного молекулярного ответа на терапию Иматинибом. Необходимо отметить, что количественный ПЦР анализ является основным методом определения остаточной болезни у больных. Повышение дозы Иматиниба до 600 мг в сутки у этой больной позволило восстановить клинико-гематологические и цитогенетические показатели. Эти данные хорошо согласуются с данными международных исследований по применению Иматиниба в хронической фазе ХМЛ.

Полученные данные о высокой эффективности Иматиниба у больных с хронической ХМЛ, были подтверждены изучением показателей общей 6-летней выживаемости. Общая выживаемость больных с хронической фазой ХМЛ составила 81,9%. Расчет выживаемости у больных с полным клинико-гематологическим ответом показал 89,5% выживаемости. Процент выживаемости больных с полным цитогенетическим ответом составил 88,5%, что свидетельствует о том, что полный цитогенетический ответ является более важным прогностическим критерием выживаемости.

Изучение влияния давности ХМЛ, предшествующей терапии, основных клинических и лабораторных признаков болезни, показателей пола и возраста показало, что они не оказывают достоверного влияния

на общий показатель выживаемости. Возможно, такой результат связан с недостаточным количеством обследованных больных.

Известно, что понятие эффективности терапии включает в себя как качество ответа на лечение, так и безопасность применяемого препарата. Нами изучены гематологические и негематологические побочные эффекты терапии Иматинибом у больных ХМЛ. Результаты исследования показали низкую частоту и степень гематологической и не гематологической токсичности препарата. Проявления гематологической токсичности (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) у больных с хронической фазой ХМЛ были минимальными и дополнительной терапии не требовали. Частота и степень негематологических побочных эффектов (периорбитальные отеки, мышечные судороги, оссалгия, кожная сыпь) также были незначительны, в большинстве случаев, для их устранения специфического лечения не требовалось.

У большинства больных с хронической фазой ХМЛ применялась стандартная доза Иматиниба – 400 мг в сутки. У 2 больных с проявлениями гематологической и негематологической токсичности 3-ей степени, применялась доза 300 мг в сутки, на которой больные дали полный клинико-гематологический ответ. Однако, полный цитогенетический ответ у них был достигнут на 3-м году лечения.

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего исследования, показывают, что одними из основных преимуществ Иматиниба являются его удовлетворительная переносимость, удобство применения, отсутствие негативного влияния на функциональные показатели органов и систем. Полученные данные позволяют рекомендовать его как наиболее эффективный и малотоксичный препарат первой линии терапии хронической фазы ХМЛ.

Изучение эффективности терапии Иматинибом у больных с фазой акселерации ХМЛ также демонстрировали высокие показатели достижения полного клинико-гематологического и полного цитогенетического ответов, а также выживаемости. Процент больных с полученной полной клинико-гематологической ремиссией к 3-му месяцу лечения составил 57,0% и значительно уступает количеству больных с хронической фазой (90,42%) ХМЛ.

Однако, полученные результаты достаточно оптимистичны, тем более наблюдалось повышение их числа к 6-му месяцу наблюдения, которое достигло 77,0%, а к 18 месяцу – 80,0%. Обращает на себя внимание тот факт, что более чем у половины больных с фазой акселерации ХМЛ был получен ранний полный клинико-гематологический ответ.

Из числа больных с фазой акселерации ХМЛ и с ранним клинико-

гематологическим ответом, у 47,5% наблюдался полный цитогенетический и у 15% – частичный цитогенетический ответ. Следует отметить, что из числа отсроченных с полным клинико-гематологическим ответом больных (15,04%), 2 достигли полного цитогенетического ответа к 24-му месяцу. Число больных с полным клинико-гематологическим ответом достигло 52, 5% и оставалось стабильным.

Наряду с этим, у 4-х больных наблюдалась потеря полного цитогенетического ответа и у них постоянно обнаруживались Ph-позитивные метафазы. Выявленная нестабильность достигнутых цитогенетических ответов показывает, что у отдельных больных с фазой акселерации ХМЛ терапия Иматинибом не приводит к эрадикации Ph-позитивного клона. Однако у 2-х больных, которые самостоятельно делали перерывы в приеме препарата, при возобновлении приема Иматиниба в дозе 600 мг в сутки, вновь был достигнут полный цитогенетический ответ.

Отсутствие клинико-гематологического ответа зафиксировано у 3-х больных (7,5%) с фазой акселерации ХМЛ. У этих больных, после приема Иматиниба, отмечалось незначительное улучшение клинико-гематологических показателей. Однако, их общее состояние прогрессивно ухудшалось, что у 1-го больного привело к летальному исходу. Двое пациентов были переведены на другие методы лечения.

Как было отмечено выше, у 47,5% больных с фазой акселерации ХМЛ был констатирован ранний полный цитогенетический ответ. Максимальные сроки достижения ремиссии у них составили 14,3 месяца. Максимальные сроки стабильности ремиссии у них составили 75 месяцев. Следует отметить, что среди больных с ранним полным цитогенетическим ответом только в одном случае наблюдалась частичная потеря ответа, а у больных с поздним получением полного цитогенетического ответа, частичная потеря его отмечена у 4-х больных.

Как показывают данные литературы, до появления ингибиторов тирозинкиназ – Иматиниба, летальность больных с фазой акселерации ХМЛ была высокая. Одним из наиболее важных показателей эффективности терапии является снижение показателя летальности. Результаты наших исследований показывают, что терапия Иматинибом в общей популяции больных с ХМЛ, позволила достичь 6-летней выживаемости у $67,1 \pm 3,9\%$ больных (рисунок).

Расчет показателей общей выживаемости позволил выделить ряд факторов, влияющих на увеличение показателя общей выживаемости больных. К таким факторам отнесены сроки достижения полного клинико-гематологического ответа, полного цитогенетического ответа и низкая группа риска.

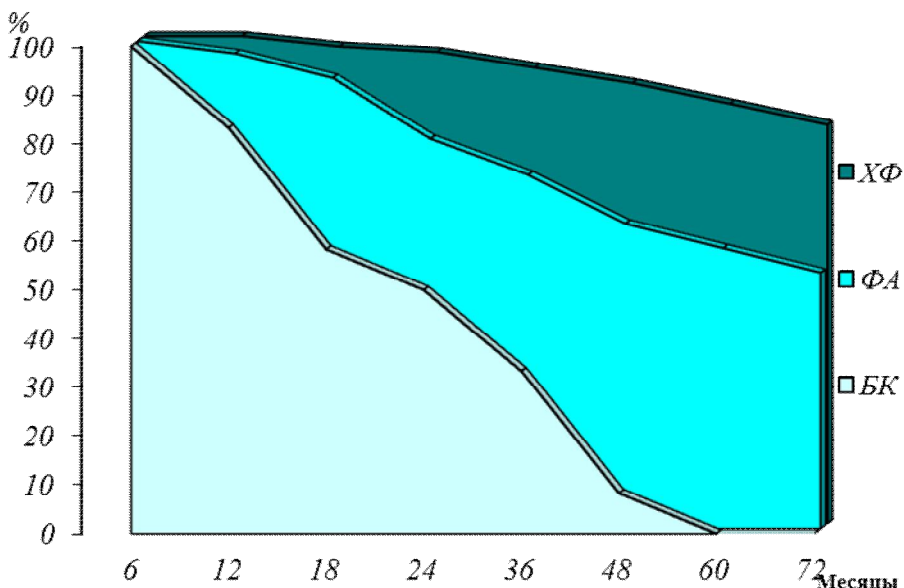


Рисунок. Выживаемость больных ХМЛ в зависимости от фазы болезни.

Полученные данные показывают, что наиболее значимыми факторами долгосрочной выживаемости у больных с фазой акселерации ХМЛ являются полный цитогенетический ответ и полный клиничко-гематологический ответ. Показатель общей выживаемости у 61 больных с полным цитогенетическим ответом к 6-му месяцу составил $88,5 \pm 4,1\%$. У больных с частичным цитогенетическим ответом. $51,8 \pm 5,4\%$ больных с полным клиничко-гематологическим ответом этот показатель составил $89,5 \pm 3,5\%$.

Влияние факторов риска на показатель выживаемости больных с фазой акселерации ХМЛ было выражено в меньшей степени. Показатель общей выживаемости в группе больных с низким риском был $93,8 \pm 3,0\%$. В группе больных с промежуточным риском показатель общей выживаемости составил $46,3 \pm 5,5\%$.

Половые, возрастные различия, а также длительность болезни до начала терапии особого влияния на показатель выживаемости не оказывали.

У больных с фазой акселерации ХМЛ стандартная доза Иматиниба составила 600 мг в сутки и у большинства больных она была адекватной дозой на протяжении всего времени наблюдения. Однако, в ряде случаев, из-за периодически развивающейся гематологической и неге-

матологической токсичности, она снижалась до 400 мг в сутки, а иногда препарат был отменен полностью. В случае отсутствия эффекта или прогрессии болезни мы вынуждены были снять больных с лечения и перевести на другие методы терапии. В отдельных случаях, с целью преодоления резистентности к Иматинибу, кроме эскалации дозы препарата, мы использовали комбинации Иматиниба с цитозаром, гидроксимочевинной.

При оценке результатов гематологической и негематологической токсичности Иматиниба выявлено, что у больных с фазой акселерации ХМЛ, частота и степень токсичности препарата были значительно больше, чем у больных с хронической фазой ХМЛ. Случаи анемии, нейтропении и тромбоцитопении наблюдались у большего числа больных с фазой акселерации, однако, они приводили к прекращению лечения. Только у одного больного развивалась техростковая цитопения, из-за которой пришлось на 3 месяца прекратить терапию Иматинибом.

Использование Иматиниба для лечения больных с фазой акселерации ХМЛ позволило значительно улучшить результаты лечения больных ХМЛ с прогрессирующей стадией болезни. По истечении 6 лет, 21 больной находится в соматически сохранном статусе без признаков прогрессии ХМЛ и продолжает лечение. В этой группе больных наблюдающиеся случаи потеря полного клинико-гематологического и полного цитогенетического ответов, не связанные с резистентностью к препарату или прогрессией болезни, после коррекции дозы и проведения соответствующего лечения, чувствовали себя хорошо и продолжали прием Иматиниба.

Изучено, что эффективность монотерапии Иматинибом у 12 больных с бластным кризом ХМЛ. Терапия Иматинибом у этих больных была практически неэффективной. Полный клинико-гематологический ответ был получен только у 1 больного (8,3%), который продолжался 9 месяцев. Через 10 месяцев больной был переведен на полихимиотерапию. У 7-х больных (58,3%) наблюдался частичный клинико-гематологический ответ, а у 4-х больных ответ на терапию Иматинибом не наблюдался. Больные этой группы погибли в сроки от 3 до 7 месяцев от прогрессии заболевания.

Необходимо отметить, что кроме больных ХМЛ с бластным кризом, у 2-х больных с хронической фазой ХМЛ и у 3-х больных с фазой акселерации выявлено отсутствие чувствительности к Иматинибу. Можно предположить, что помимо мутации *Vcr/abl* имеются и другие причины резистентности к Иматинибу. Мы согласны с мнениями авторов о том, что резистентность к Иматинибу могла быть связана с повышенной

экспрессией *Vcr/abl*-гена, снижением внутриклеточной концентрации Иматиниба, снижением транспорта препарата в клетку, увеличением транспорта Иматиниба из клетки, снижением биодоступности препарата при приеме *per os* и активацией киназ семейства *Src*, таких как *Lyn*.

В литературе имеются данные о том, что, в некоторых случаях, применение ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения позволяет преодолеть эти типы резистентности. Наиболее вероятным механизмом резистентности к Иматинибу является клональная эволюция, т.е. возникновение дополнительной хромосомной аномалии и *Ph*-позитивных клеток, что может привести к независимому от *Vcr/abl*, дальнейшему развитию процесса. У 2-х наших больных с отсутствием ответа на терапию Иматинибом, дополнительная хромосомная аномалия не была обнаружена, остальные больные с резистентностью к Иматинибу обследованы не были.

Литературные данные показывают, что клональная эволюция является отдельным, независимым прогностическим фактором гематологического рецидива. Утрата цитогенетического ответа во время лечения Иматинибом свидетельствует, что препарат более не обеспечивает эффективного подавления *Vcr/abl*. Продолжение лечения в таких случаях может привести к резистентности ко всем ингибиторам тирозинкиназ *Vcr/abl*. В настоящей работе мы не задавались целью изучить относительную частоту клональной эволюции до и во время лечения больных ХМЛ Иматинибом. Дальнейшие исследования позволят выявить причины различной эффективности Иматиниба у больных ХМЛ.

У некоторых наших больных, на фоне приема Иматиниба наблюдалась потеря полного цитогенетического ответа. Эти больные в более поздние сроки лечения достигли частичного или полного цитогенетического ответа. Однако, число таких случаев было незначительно. Возможно, больные, не достигшие полного цитогенетического ответа, имеют молекулярно-биологические особенности заболевания, отличные от таковых у пациентов, которые достигли полного цитогенетического ответа. Возможно, дальнейшие исследования на значительном материале позволят получить ответ на эти вопросы.

Таким образом, на основании полученных результатов можно прийти к заключению, что монотерапия Иматинибом у больных с хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ является высокоэффективным методом лечения. Ежедневный прием Иматиниба приводит к замедлению прогрессирования болезни, увеличению сроков выживаемости и получению длительных полных клинико-гематологических, полных цитогенетических ремиссий. В результате нашего исследования впер-

вые у больных с хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ получена 6-летняя долгосрочная выживаемость. Однако, прогноз больных с бластным кризом ХМЛ при монотерапии Иматинибом остается неудовлетворительным и необходимо дальнейшее исследование эффективности других ингибиторов тирозинкиназ.

ВЫВОДЫ

1. Впервые в Азербайджане изучена и объективно оценена клиническая эффективность терапии больных с различной стадией ХМЛ Иматинибом, препаратом нового класса ингибиторов тирозинкиназ. Установлена взаимосвязь восстановления Rn-негативного гемапоэза при проведении лечения Иматинибом со сроками выживаемости, что доказывает целесообразность использования данного препарата в хронической фазе и фазе акселерации ХМЛ.
2. Эффективность Иматиниба при лечении хронической фазы ХМЛ обоснована высокими показателями полной клинико-гематологической ремиссии у 96,8% больных и полного цитогенетического ответа у 71,27% больных ХМЛ.
3. Эффективность монотерапии Иматинибом у больных с фазой акселерации ХМЛ меньше, чем у больных с хронической фазой болезни. Частота полной клинико-гематологической ремиссии у них составляет 80%, а частота полного цитогенетического ответа – 52,5%.
4. Общая 6-летняя выживаемость больных в хронической фазе ХМЛ выше, чем у больных с фазой акселерации и составляет соответственно 81,9 % и 52,5%.
5. Раннее достижение цитогенетического ответа на терапии Иматинибом у больных с хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ является показателем долгосрочной выживаемости.
6. На долгосрочную выживаемость больных с хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ при монотерапии Иматинибом отрицательно влияют длительность болезни до начала лечения, предшествующая терапия миелосаном и первоначально низкие показатели Hb (менее 100г/л), лейкоцитов (более 100 000) и тромбоцитов (более 500 000), а также увеличение размеров селезенки.
7. Эффективность монотерапии Иматинибом у больных с бласт-

ным кризом ХМЛ крайне неудовлетворительна. Основным методом лечения этих больных по-прежнему остается полихимиотерапия.

8. Переносимость терапии Иматинибом у больных ХМЛ удовлетворительная, отмечается низкий уровень (III-IV степень) токсичности препарата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации основаны на данных шестилетнего анализа результатов исследования эффективности терапии Иматинибом у больных с различной стадией ХМЛ.

1. Рекомендуется после установления диагноза хронического миелолейкоза определить прогностические факторы и вычислить степень относительного риска с использованием калькулятора, предоставленного на <http://www/icsg.unibo.it/rccalc.asp>.
2. Необходимо назначение Иматиниба в ранние сроки после установления диагноза ХМЛ. Это может повысить частоту ранних ответов и соответственно улучшить результаты лечения и предотвратить развитие резистентности к лечению.
3. Рекомендуется при частичном ответе на терапию увеличить дозу Иматиниба до 600 мг в сутки больным в хронической фазе и до 800 мг в сутки в фазе акселерации ХМЛ.
4. Необходимо продолжать лечение Иматинибом после получения полной клинико-гематологической ремиссии, так как ее наличие не является основанием для прекращения приема препарата у больных, как в хронической фазе, так и в фазе акселерации ХМЛ.
5. Рекомендуется при наличии резистентности к Иматинибу сначала увеличить дозу препарата до 600-800 мг в сутки, а затем исследовать мутации, обуславливающие высокую резистентность к терапии. В случае высокого риска прогрессии и при предполагаемом низком риске посттрансплантационных осложнений, больному может быть предложена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Альтернативным подходом при развитии резистентности к Иматинибу также является лечение интерфероном-альфа в сочетании с гидроксимочевинной и малыми дозами цитозара, а также переход на новые препараты ингибиторов тирозинкиназы 2-го поколения (нилотиниб, дазатиниб).

6. Рекомендуется в начале лечения Иматинибом проведение наблюдения за пациентами еженедельно (общий анализ крови) в течение первого месяца терапии, далее 1 раз в месяц. Цитогенетическое исследование костного мозга должно проводиться каждые 3 месяца, пока не будет достигнут полный цитогенетический ответ, далее 1 раз в год.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изучение эффективности Glivek у больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации и второй хронической фазе болезни / IV съезд онкологов и гематологов СНГ, Баку, 2006, с.245 (соавт.: Р.Ш.Рустамов).
2. Морфологические и цитогенетические показатели клеток крови и костного мозга у больных хроническим миелолейкозом, получивших терапию препаратом Glivek / IV съезд онкологов и гематологов СНГ, Баку, 2006, с.245 (соавт.: Р.Ш.Рустамов).
3. Xronik mieloleykozun müasir müalicə metodları // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2007, №1, s. 144-147.
4. Сравнительная оценка больных хроническим миелолейкозом иматинибом мезилатом и гидроксимочевиной: 6-летнее ретроспективное наблюдение // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, Bakı, 2009, №1, s.107-110 (соавт.: А.Б.Гаджиев, А.Б.Гасанова).
5. Xroniki mieloleykozun BCR\ABL-tirozinkinaza inhibitorları ilə müalicəsi (Metodik tövsiyələr), Bakı, 2010 (соавт.: А.В.Насиёв, Р.Ş.Насиёва).
6. Xronik mieloleykozlu xəstələrin tirozinkinaza inhibitorları ilə müalicəsinin kompüter əsaslı ümumrespublika məlumat mərkəzinin yaradılması: nəticələr və perspektivlər // Sağlamlıq, Bakı, 2011, №1, s.143-145 (соавт.: R.Ş.Rüstəmov).
7. Изучение эффективности монотерапии иматинибом у больных хроническим миелолейкозом: результаты шестилетнего наблюдения // Вестник хирургии Казахстана, Алматы, 2012, №2, с.32-35 (соавт.: Р.Ш.Рустамов).
8. Эффективность монотерапии Иматинибом у больных хроническим миелолейкозом // Терапевтический вестник, Алматы, 2012, №3, с. 84-86.
9. Изучение эффективности иматиниба у больных хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе: результаты 6-летнего исследования / Гематология и Трансфузиология. Конгресс гематологов России, Москва, 2012, №3, с.57 (соавт.: Р.Ш.Рустамов).
10. Эффективность монотерапии иматинибом у больных хроническим миелолейкозом / Ümummillik lider Heydər Əliyevin 90-illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfrans, Bakı, 2013, s. 24-27.

GÜLNAZ ÇİNGİZ qızı BƏDƏLOVA

**XRONİK MİELOLEYKOZUN MÜXTƏLİF FAZALARINDA
İMATİNİB (QLİVEK) PREPARATININ TERAPEVTİK
EFFEKTİVLİYİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ**

X Ü L A S Ə

Dissertasiya işi Azərbaycanda ilk dəfə olaraq, xronik mieloleykozun (XML) müxtəlif mərhələləri aşkar olunmuş xəstələrdə *İmatinib* preparatı ilə monoterapiyanın effektivliyinin öyrənilməsinə həsr olunmuşdur.

Tədqiqatlara XML müxtəlif mərhələləri aşkar olunmuş, yaşı 18-75 arasında dəyişən, 146 xəstə (o cümlədən, 70 qadın və 76 kişi) cəlb olunmuşdur. Bunların 94 nəfərində (64,4%) XML xronik fazası, 40 nəfərində (27,4%) XML akselerasiya fazası və 12 nəfərində isə, (8,2%) XML blast krizi fazası təsbit olunmuşdur. Xəstələrin hematoloji və biokimyəvi göstəriciləri müalicənin 1-ci ayında hər həftə, sonrakı aylarda isə, ayda 1 dəfə analiz olunmuşdur. Qan və sümük iliynin morfoloji və sitogenetik analizi müalicədən əvvəl aparılmış və dinamik olaraq, hər 6 ayda bir dəfə təkrar olunmuşdur. İmatinibin ilkin dozası XML xronik fazasında 400 mq/gün, akselerasiya fazasında isə, 600 mq/gün təyin olunmuşdur. Xəstələrdə müalicənin nəticələri – tam və qismən hematoloji remissiya və sitogenetik cavab reaksiyasının dərəcəsi beynəlxalq standartlara uyğun olaraq aparılmışdır.

Tədqiqatların nəticələri göstərir ki, XML xronik fazasında İmatiniblə aparılan monoterapiyanın 3-cü ayının sonunda tam klinik-hematoloji remissiya xəstələrin 90,4%-də qeyd olunur. XML akselerasiya fazasında isə, bu göstərici xronik fazada olan xəstələrdə qeyd olunan analoji göstəriciyə nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə azdır və 57,0% təşkil edir. Lakin, bu göstərici müalicənin 6-cı ayının sonunda xeyli yüksələrək, 77,0%-ə çatır. XML xronik fazasında olan xəstələrdə İmatiniblə monoterapiyanın yüksək effektivliyi, bu xəstələrdə 6 illik “sağ qalma” göstəricisi ilə (81,9%) də, təsdiq olunur. Bu göstərici (6 illik “sağ qalma”) XML akselerasiya fazasında olan xəstələrdə əhəmiyyətli dərəcədə azdır və 52,2% təşkil edir. XML blast krizi fazasında olan xəstələrdə İmatiniblə müalicə tam hematoloji və sitogenetik cavab reaksiyasının alınmasına imkan vermir. Alınan nəticələr XML xronik və akselerasiya fazalarında olan xəstələrin İmatiniblə müalicəsinin yüksək dərəcədə effektiv olmasını təsdiq edir.

GULNAZ CHINGIZ BADALOVA

STUDY OF THERAPEUTIC OUTCOME OF IMATINIB (GLEEVEC) IN DIFFERENT PHASES OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

SUMMARY

The dissertation is devoted to study the efficacy of monotherapy with drug Imatinib (Gleevek) in patients with identified different stages of chronic myeloid leukemia (CML), which first is held in Azerbaijan.

The study involved 146 patients (including 70 women and 76 men) with identified of different phases of CML in the age 18-75 years old. Of these, 94 patients (64,4%) had a confirmed diagnosis of chronic phase CML, 40 patients (27,4%) – accelerated phase CML and in 12 patients (8,2%) – phase of blast crisis CML. Analysis of hematological and biochemical parameters of patients during the first month of treatment performed weekly, in the coming months – once a month. Morphologic and cytogenetic analysis of blood and bone marrow was performed before treatment and, over time, 1 time every 6 months. The initial dose of Imatinib for chronic phase CML was 400 mg/day, for accelerated phase CML – 600 mg/day. Results of treatment – full or partial hematologic remission and degree of cytogenetic response – in line with international standards.

The results showed that by the end of the third month of ongoing Imatinib monotherapy in patients with chronic phase CML, the complete clinical and hematological remission was seen in 90,4% of patients. And with accelerated phase CML the index was significantly lower than that marked in patients with chronic phase and was 57,0%. However, the index at the end of the 6th month of significantly increased and reached 77,0%. The high efficiency of Imatinib monotherapy in patients with chronic phase CML confirmed the 6-year survival (81,9%) of these patients. This index (6-year survival) in patients with accelerated phase was significantly low at 52,2%. Treatment with Imatinib in patients with blast crisis phase does not allow them to achieve a complete hematological and cytogenetic responses. The results demonstrate the high efficiency of Imatinib in patients with chronic phase and accelerated phase CML.

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

GÜLNAZ ÇİNGİZ QIZI BƏDƏLOVA

**XRONİK MİELOLEYKOZUN MÜXTƏLİF FAZALARINDA
İMATİNİB (QLİVEK) PREPARATININ TERAPEVTİK
EFFEKTİVLİYİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ**

3232.01 – Hematologiya və qanköçürmə

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiya işinin

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2014