

Влияние почечной функции на эффективность лечения гливеком больных хроническим миелолейкозом

О.М. Сендерова¹, Г.М. Орлова²

¹ ГУЗ «Иркутская областная клиническая больница»;

² Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Influence of renal dysfunction on efficiency of treatment by glivec in patients with chronic myeloleukemia

O.M. Senderova, G.M. Orlova

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, клубочковая фильтрация.

Цель. Установить взаимосвязь между эффективностью лечения больных хроническим миелолейкозом, получающих молекулярно-направленную терапию гливеком, и исходной скоростью клубочковой фильтрации почек.

Материал и методы. Обследовано 62 больных с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, принимающих гливек. Эффективность терапии оценивали по достижению клинико-гематологической ремиссии и цитогенетического ответа. Функцию почек определяли в момент диагностики заболевания: исследовали уровень сывороточного креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта–Голта, проводили сонографию почек.

Результаты. У большинства больных с исходной скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин наблюдался высокий риск прогрессирования хронического миелолейкоза (56%). Доля больных, имеющих исходную СКФ <60 мл/мин с отсутствием гематологического ответа спустя 6 месяцев лечения, достоверно выше доли больных с СКФ ≥90 мл/мин. В группе больных с СКФ ≥90 мл/мин в момент диагностики миелолейкоза спустя 12 месяцев терапии гливеком полный цитогенетический ответ (ЦГО) получен в 89% случаев, а в группе больных с изначальной СКФ <60 мл/мин в 92% случаев имело место отсутствие ЦГО. Среди больных с генерализованными отеками 3-й степени доля пациентов с исходной СКФ <60 мл/мин достоверно выше доли больных с более высокими начальными показателями фильтрационной способности почек.

Заключение. Исходная скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта, коррелирует со степенью риска прогрессирования заболевания и величиной цитогенетического ответа при лечении гливеком. Степень токсичности гливекка и исходная фильтрационная способность почек также взаимосвязаны и взаимообусловлены.

The aim of the work was to study correlation between the treatment efficiency of CML patients with glivec and the initial kidneys filtration rate. 62 patients with chronic or accelerating phase of CML receiving glivec were examined. The efficiency was assessed by achievement of remission and by gaining of cytogenetic reaction. A majority (56%) of patients with glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min had high risk of CML progress. Patients with initial GFR <60 ml/min had no hematologic reaction to a 6 month long treatment significantly more frequently than those with GFR ≥90 ml/min. Complete cytogenetic reaction (CGR) was achieved after 12 months of glivec therapy in 89% patients with initial GFR ≥90 ml/min. CGR was not achieved in 92% of patients with initial GFR <60 ml/min. The initial GFR correlates with the risk level of disease progressing on glivec treatment. Glivec toxicity also correlates with the initial GFR.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – это опухоль системы крови, которая возникает из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм [1, 2]. Принципы лечения больных с ХМЛ значительно изменились за последние 10 лет. Существенные успехи в лечении хронического миелолейкоза связаны с использованием в клинической практике препарата иматиниб мезилат (Гливек, Novartis Pharma AG, Швейцария), блокирующего белок тирозинкиназу, который играет ключевую роль в разви-

тии лейкоза. Высокая эффективность препарата позволила добиваться полного или значительного уменьшения Ph-положительного гемопоэза в костном мозге, следствием чего является 95% пятилетняя выживаемость больных с полным цитогенетическим ответом [3, 4]. Критерием неэффективности гливекка является отсутствие клинико-гематологической ремиссии через 6 месяцев от начала лечения, отсутствие большого цитогенетического ответа через 6 месяцев (>35% Ph+клеток в костном мозге) и полной цитогене-

E-mail: o_senderova@mail.ru

нетической ремиссии через 12 месяцев терапии. Глибек вызывает различные побочные эффекты, большинство из которых исчезает после отмены препарата. Наиболее часто встречаются отеки, тошнота, кожная сыпь, повышение уровня трансаминаз, креатинина крови. Кроме того, во время терапии глибеком нередко развивается гематологическая токсичность, требующая прерывания лечения и назначения росто-вых факторов. Механизмы нефротоксичности глибека полностью не расшифрованы. Предполагается, что глибек может индуцировать пролиферацию почечного мезангия, что приводит к нарушению процессов репарации канальцевого эпителия, а также увеличению проницаемости капилляров, что, в свою очередь, вызывает отек интерстиция. Хотя изначальные морфофункциональные изменения в почках не всегда соответствуют клиническим проявлениям, они не должны оставаться без должного внимания, так как исходная почечная функция влияет на эффективность лечения больных ХМЛ, а также предопределяет риск возникновения побочных токсических эффектов [5, 6].

Материал и методы

Обследованы 62 больных с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, наблюдавшихся в гематологическом отделении Иркутской областной клинической больницы с января 2005 г. по январь 2008 г. и принимающих глибек. Возраст больных составил от 31 до 50 лет (в среднем 49 лет ± 1,2 года), при этом 55% больных – женщины (34 чел.), 45% – мужчины (28 чел.).

У всех больных диагноз ХМЛ подтвержден результатами клинико-лабораторного и цитогенетического исследования (обнаружения Ph+ -хромосомы). Цитогенетический анализ костного мозга (КМ) выполняли прямым методом и методом культивирования клеток GTG. Фаза заболевания устанавливалась в соответствии с критериями Н. Kantarjian et al. [7]. Прогноз течения ХМЛ определялся по числу неблагоприятных признаков в момент диагностики заболевания в соответствии с клинической моделью, разработанной в гематологическом научном центре РАМН в 1998 г. Установлено, что наиболее значимыми неблагоприятными признаками для прогнозирования выживаемости являются: размеры селезенки ≥5 см из-под реберной дуги; процент бластных клеток в крови ≥3% и/или костном мозге ≥5%; уровень гемоглобина ≤100 г/л; процент эозинофилов в крови ≥4. Прогноз течения ХМЛ определяется по числу неблагоприятных признаков: 0 признаков – низкий, 1–2 признака – промежуточный, 3 и более признаков – высокий [5]. Функцию почек определяли в момент диагностики заболевания: исследовали уровень сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации. Уровень клубочковой фильтрации рассчитывался по формуле Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault). Всем больным проводили сонографию почек.

Все пациенты получают современную молекулярно-направленную терапию – препарат глибек.

Эффективность терапии оценивали спустя 6 месяцев по наличию или отсутствию полного клинико-гематологического ответа и спустя 6 и 12 месяцев по величине цитогенетического ответа.

Результаты и обсуждение

Изучена исходная функция почек у 62 больных ХМЛ.

В момент диагностики ХМЛ гиперкреатининемия (креатинин >0,14 ммоль/л) была выявлена у двух больных. Самый высокий уровень креатинина крови составил 0,16 ммоль/л. Средний уровень креатинина крови – 0,12 ± 0,022 ммоль/л. При УЗИ почек морфологических изменений исходно выявлено не было ни у одного больного.

По уровню клубочковой фильтрации, рассчитанной в момент диагностики ХМЛ, больные распределились следующим образом (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что у большинства больных изначально СКФ = 60–89 мл/мин, среднее значение 65 ± 1,9.

Распределение больных по уровню клубочковой фильтрации и степени риска прогрессирования ХМЛ представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у большинства больных с исходной СКФ ≥90 мл/мин в момент диагностики заболевания имеет место низкий риск прогрессирования ХМЛ (67%). В этой группе не встретилось ни одного пациента с высокой степенью риска. У пациентов с исходной СКФ = 60–89 мл/мин в 50% случаев имеет место промежуточный риск, частота низкого риска прогрессирования в этой группе больных значительно меньше. У большинства больных с клубочковой фильтрацией ниже 60 мл/мин наблюдался высокий риск прогрессирования (56%). В этой группе не встретилось ни одного пациента с низкой степенью риска прогрессирования ХМЛ.

Таким образом, взаимосвязь между исходной СКФ и категорией риска прогрессирования ХМЛ очевидна.

Через 6 месяцев лечения глибеком полный клинико-гематологический ответ (ПГО) наблюдался у половины больных (31 чел.), у 22 больных имела место частичная ремиссия (35%) и у 9 пациентов наблюдалось отсутствие какого-либо ответа (15%). Пациенты с отсутствием ПГО спустя 6 месяцев терапии глибеком по

Таблица 1
Распределение больных по СКФ (расчет по формуле Кокрофта–Голта)

СКФ, мл/мин	Количество больных	
	абс.	%
≥90	9	15
60–89	28	46
<60	25	39
Всего	62	100

Таблица 2
Распределение больных по исходной СКФ и степени риска прогрессирования ХМЛ

Риск прогрессирования ХМЛ	Исходная СКФ, мл/мин					
	≥90 n = 9		60–89 n = 28		<60 n = 25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Низкий	6	67	8	29	0	0
Промежуточный	3	33	14	50	11	44
Высокий	0	0	6	21	14	56

изначальной почечной функции распределились следующим образом: у 6 больных исходная СКФ была ниже 60 мл/мин, у двух – 60–89 мл/мин, и лишь у одного больного СКФ ≥ 90 . Доля больных, имеющих исходную СКФ < 60 мл/мин, с отсутствием гематологического ответа спустя 6 месяцев лечения достоверно выше доли больных с СКФ ≥ 90 мл/мин, $\chi^2 = 3,74$, $p = 0,05$. Спустя год терапии все больные находились в полной клинико-гематологической ремиссии.

Одним из важнейших критериев прогноза течения заболевания является цитогенетический ответ на терапию гливеком спустя 6 и 12 месяцев. Через 6 месяцев полный цитогенетический ответ (ЦГО), характеризующийся абсолютным отсутствием Ph+ -клеток в костном мозге наблюдался у 13 больных (21%). У 11 пациентов (18%) через 6 месяцев отмечался выраженный цитогенетический ответ ($< 35\%$ Ph+ -клеток в КМ). Отсутствие ЦГО имело место у 38 больных (61%). Спустя 12 месяцев терапии гливеком число больных с полным и выраженным ЦГО увеличилось до 16 (26%) и 16 (26%) соответственно. В табл. 3 представлены результаты лечения в зависимости от исходной СКФ.

Таким образом, чем выше уровень исходной СКФ, тем лучше ответ на лечение.

Из анализа данных табл. 4 видно, что наиболее высокий относительный риск отсутствия полного цитогенетического ответа при лечении гливеком наблюдается у больных с СКФ < 60 мл/мин.

Среди различных видов негематологической токсичности на фоне приема гливека чаще всего (у 49 больных – 79%) встречались отеки. Статистическая обработка результатов проведенного исследования подтвердила наличие корреляции между степенью выраженности отеков и исходной фильтрационной способностью почек. Доля больных с генерализованными отеками 3-й степени, требующими назначения мочегонных, с исходной СКФ ниже 60 мл/мин достоверно выше доли больных с более высокими начальными показателями фильтрационной способности почек, $p < 0,001$. У одной больной в процессе лечения

развился мочевого синдром, проявляющийся гематурией, повышением уровня креатинина до 0,84 ммоль/л, суточной протеинурией до 3 г. Вышеперечисленные симптомы были обратимы и купировались после отмены гливека. Гематологическая токсичность 3–4-й степени, требующая временных перерывов в лечении, также встретилась чаще в группе больных с исходной СКФ < 60 мл/мин.

Таким образом, результаты полученного исследования свидетельствуют о наличии зависимости результатов терапии гливеком и его переносимости от почечной функции. Исходная скорость клубочковой фильтрации является значимым неблагоприятным признаком для прогнозирования выживаемости больных хроническим миелолейкозом. Вероятно, одним из критериев включения пациентов в протокол применения других ингибиторов тирозинкиназ (нилатиниб, дазатиниб), которые в 20–100 раз эффективнее гливека, наряду с общепринятыми (непереносимость гливека или резистентность к нему в хронической фазе ХМЛ), следует считать исходную СКФ < 60 мл/мин.

Появление ингибиторов тирозинкиназ вызвало к жизни вопрос о показаниях к трансплантации аллогенного костного мозга (ТКМ) и выборе времени для ее проведения. Первые 5 лет наблюдения, а также математические подсчеты долгосрочного прогноза терапии препаратом показывают, что гливек по эффективности и безопасности может вполне конкурировать с алло-ТКМ. Имеющиеся на сегодня данные говорят о том, что гливек и другие ингибиторы тирозинкиназ не способны полностью уничтожить лейкозный клон, так как после отмены препарата у большинства больных отмечается появление или рост уровня транскрипта Bcr-abl. Поэтому трансплантация остается единственным методом терапии ХМЛ, позволяющей добиться излечения. Нет сомнений, что она показана больным с неблагоприятным прогнозом при низком риске трансплантации. Таким образом, исходная СКФ < 60 мл/мин, определяющая плохой прогноз при лечении гливеком, должна учитываться при выборе метода терапии. Такие пациенты при наличии HLA-идентичного сиблинга могут быть потенциальными кандидатами на проведение ТКМ.

Приведем 2 клинических наблюдения.

1-й случай. Больная 3., дата постановки диагноза: 18.03.05, возраст на момент постановки диагноза: 53 года.

Клинические проявления: слабость, фебрильная лихорадка, боли в костях рук, ног, гепатоспленомегалия, S селезенки 100 см².

Анализ крови в момент диагностики: Hb 100 г/л, L 380·10⁹, сдвиг в лейкоцитарной формуле до бластов – 8%, базофилия 3%, эозинофилия 5%, тромбоциты 450·10⁹.

Таблица 3

Результаты лечения в зависимости от исходной СКФ спустя 12 месяцев терапии гливеком

Цитогенетический ответ (% Ph+ -клеток в костном мозге)	Исходная СКФ, мл/мин					
	>90 n = 9		60–89 n = 28		<59 n = 25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный ответ – 0	8	89	8	29	0	0
Выраженный <35%	1	11	13	46	2	8
Отсутствие ответа	0	0	7		23	92

Таблица 4

Относительный риск отсутствия ответа на лечение гливеком спустя 12 месяцев у больных ХМЛ в зависимости от исходной СКФ

Исходная СКФ, мл/мин	Больные с отсутствием ЦГО n = 30		Больные с полным и частичным ответом n = 32		rr	χ^2	p	Доверит. интервал
	да	нет	да	нет				
>90	0	30	9	23	0,24	7,734	0,005	[0,02–0,88]
60–89	7	23	21	11	2,6	9,540	0,002	[0,7–51,5]
<60	23	7	2	30	46,9	29,047	<0,001	[3,16–47,7]

В миелограмме: обильноклеточный к/мозг, бластные клетки 5%. Отмечается гиперплазия миелоидного ростка с вытеснением других нормальных ростков кроветворения (красного и тромбоцитарного). Цитогенетическое исследование костного мозга обнаружило наличие Ph⁺-хромосомы в 100% клеток в 20 митозах. Общий анализ мочи был в норме. Креатинин крови 0,14 ммоль/л, СКФ = 58 мл/мин. В результате проведенного обследования был выставлен диагноз: хронический миелолейкоз, Ph⁺, хроническая фаза, группа высокого риска. Лечение гливекком в дозе 400 мг/сут было начато в мае 2005 г. Спустя 3 и 6 месяцев лечения была достигнута частичная гематологическая ремиссия, полный гематологический ответ был достигнут лишь к году лечения. Спустя 6, 12 и 18 месяцев терапии гливекком в костном мозге сохраняется 100% Ph⁺-клеток. Констатирована первичная резистентность к гливекку. Кроме того, на фоне приема препарата наблюдаются выраженные отеки. СКФ спустя 18 месяцев терапии гливекком = 55 мл/мин, что позволяет выставить диагноз: хроническая болезнь почек, 3-я стадия. Планируется перевод больной на другой ингибитор тирозинкиназ (нилатиниб).

2-й случай. Пациент С. Дата постановки диагноза: 28.06.2005. Возраст на момент установки диагноза: 22 года. Клинически имела место гепатоспленомегалия (печень +2 см), селезенка +3 см ниже реберной дуги. Анализ крови: Hb 98 г/л, L $265 \cdot 10^9$, сдвиг в лейкоцитарной формуле до бластов – 10%, базофилия – 9%, эозинофилия – 6%, тромбоциты $455 \cdot 10^9$. Цитогенетическое исследование костного мозга обнаружило наличие Ph⁺-хромосомы в 100% клеток в 20 митозах. Общий анализ мочи был в норме. Креатинин крови 0,12 ммоль/л, СКФ = 99,4 мл/мин. В результате обследования был выставлен диагноз: хронический миелолейкоз, Ph-позитивный вариант, хроническая фаза, группа промежуточного риска. Лечение гливекком в дозе 400 мг/сут было начато в августе 2005 г. Спустя 6 месяцев лечения была достигнута полная гематологическая ремиссия и большой цитогенетический ответ (в костном мозге 10% Ph⁺-гемопоза). Спустя год терапии гливекком достигнут полный цитогенетический ответ, сохраняющийся по настоящее время. Лечение гливекком пациент переносит удовлетворительно.

Выводы

1. Степень риска прогрессирования ХМЛ и исходная фильтрационная способность почек взаимосвязаны.
2. Чем выше уровень исходной СКФ, тем лучше цитогенетический ответ на лечение гливекком.
3. Степень выраженности побочных токсических эффектов на терапии гливекком зависит от исходной скорости клубочковой фильтрации.
4. При определении степени риска прогрессирования хронического миелолейкоза и прогнозирования эффективности терапии гливекком необходимо учитывать показатель скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта–Голта.

Литература

1. *Воробьев АИ.* Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2003.
2. *Зарицкий АЮ, Ломаия ЭГ, Виноградова ОЮ, Туркина АГ* и др. Результаты многоцентрового исследования терапии гливекком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. Гематология и трансфузиология, 2007. № 2. С. 13–17.
3. *Земченков АЮ.* «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности. АЮ. Земченков, Н.А. Томилина. Нефрология и диализ, 2004. № 3. С. 204–220.
4. *Туркина АГ, Виноградова ОЮ, Хорошко НД, Воробьев АИ.* Российский регистр больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология, 2007. № 2. С. 7–11.
5. *Туркина АГ, Хорошко НД.* Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом: пособие для врачей. М., 2005. С. 12–13.
6. *Deininger MN.* Chronic myeloid leukemia. Management of early stage disease. J Hematology Am Soc Hematol, 2005. P. 174–182.
7. *Drucer BJ, Lydon NB.* Lessons learned from the development of an abl tyrosin kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia. J Clin Invest, 2000. Vol. 105. P. 3–7.
8. *Guilbot FG, Roy L, Millot F.* Update of first-line in chronic phase myeloid leukemia. Hematology, education program of the 11 congress of EHA, Amsterdam, the Netherlands, June 15–18, 2006. P. 93–97.
9. *Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S* et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. High incidence of early complete and major cytogenetic responses. Blood, 2003. Vol. 101. P. 97–100.