Quality of life and symptom profile in patients with chronic myeloid leukemia receiving dasatinib as a second-line therapy due to intolerance or resistance to imatinib

T.I. Ionova[1,2], D.A. Fedorenko[1,2], T.P. Nikitina[1], and K.A. Kurbatova[1]

ABSTRACT

The article is focused on preliminary results of the observational study "Quality of life and symptom profile in imatinib-resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia during disease-modifying treatment" (2011–2012). 56 imatinib-resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase were included in the preliminary analysis. It was shown that prior to treatment with dasatinib more than one third of patients had severe or critical quality of life deterioration. Patients treated with standard doses of imatinib during the first-line treatment reported better quality of life than patients treated with high doses of imatinib. After 12 months of treatment with dasatinib, the majority of patients showed complete or partial cytogenetic response (62%); most of the patients with complete cytogenetic response were treated with standard doses of imatinib during the first-line treatment (19% *vs* 8%). During treatment with dasatinib, stabilization of quality of life parameters was recorded with a slight trend towards improved vitality, mental health, and pain scales. In the majority of patients (68%), the treatment response as improved or stabilized quality of life was observed. During treatment with dasatinib, severity of the most frequent disease- or treatment-specific symptoms decreased. In this observational study, it was shown that dasatinib therapy in the real-world practice is effective both in terms of clinical parameters and patient-reported outcomes, and characterized by good tolerability.

Keywords: quality of life, symptom profile, chronic myeloid leukemia, dasatinib.

[1] N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
105203, ul. Nizhnyaya Pervomayskaya, d. 70, Moscow, Russian Federation
[2] International Center for Quality of Life Studies
191014, ul. Artilleriyskaya, d. 1, office 152, St. Petersburg, Leningradskaya obl., Russian Federation

T.I. Ionova, PhD, DSci, Prof., A.A. Maksimov Division of hematology cell therapy, N.I. Pirogov National Medico-surgical Center, RF MH, Chairman of Board, International Center for Quality of Life Studies
tation16@gmail.com

D.A. Fedorenko, MD, PhD, assistant professor, A.A. Maksimov Division of hematology and cell therapy, N.I. Pirogov National Medico-surgical Center, RF MH
den_f76@mail.ru

T.P. Nikitina, MD, PhD, teaching fellow, A.A. Maksimov Division of hematology and cell therapy, N.I. Pirogov National Medico-surgical Center, RF MH, Head of Research department, International Center for Quality of Life Studies
qlife@rambler.ru

K.A. Kurbatova, Head of Statistics department, International Center for Quality of Life Studies
qlife@rambler.ru

Correspondence should be sent to T.I. Ionova
191014, ul. Artilleriyskaya, d.1, office 152, St. Petersburg, Leningradskaya obl., Russian Federation
Tel.: +7(812)5796138, +79627101711

Корреспондентский адрес:
Т.И. Ионова
191014 , ул. Артиллерийская, д. 1, офис 152, Санкт-Петербург, Ленинградская обл., Российская Федерация
Тел.: +7(812)5796138, +79627101711

Принято в печать: 30 марта 2013 г.

Качество жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии второй линии дазатинибом при непереносимости и резистентности к иматинибу

Т.И. Ионова[1,2], Д.А. Федоренко[1,2], Т.П. Никитина[1], К.А. Курбатова[1]

РЕФЕРАТ

В статье представлены промежуточные результаты наблюдательной программы «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом» (2011–2012 гг.). В анализ включено 56 больных в хронической фазе хронического миелолейкоза с непереносимостью иматиниба или неэффективностью препарата. Показано, что более чем у $^1/_3$ пациентов до перевода на дазатиниб (ИТК 2-го поколения) имело место значительное или критическое снижение интегрального показателя качества жизни. По большинству показателей качество жизни больных, получавших стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии, было выше, чем у получавших высокую дозу иматиниба. У большинства (62%) пациентов через 12 мес. после начала терапии дазатинибом зарегистрирован полный или частичный цитогенетический ответ. Число больных с полным цитогенетическим ответом было больше в группе пациентов (19 *vs* 8%), которые получали стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии. В процессе лечения дазатинибом зарегистрирована стабилизация показателей качества жизни с тенденцией к улучшению по шкалам жизнеспособности, психического здоровья и боли. У большинства больных (68%) в процессе терапии дазатинибом зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации. Отмечена положительная динамика выраженности наиболее часто встречающихся симптомов. Наблюдение за данной ограниченной популяцией пациентов в реальной клинической практике показало, что терапия дазатинибом эффективна как на основании клинических данных, так и оценок пациентом и характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова:
качество жизни, профиль симптомов, хронический миелолейкоз, дазатиниб.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время наблюдается существенный прогресс в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Принципиально новые возможности лечения ХМЛ связаны с появлением ингибиторов тирозинкиназы. В настоящее время «золотым стандартом» терапии первой линии во всем мире служит иматиниб [1–4]. Однако, несмотря на хорошие результаты, достигаемые при назначении стандартных доз

[1] Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова
105203, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация
[2] Межнациональный центр исследования качества жизни
191014 , ул. Артиллерийская, д. 1, офис 152, Санкт-Петербург, Ленинградская обл., Российская Федерация

иматиниба, примерно у $^1/_3$ пациентов не удается получить желаемого эффекта [5, 6]. Появление ингибиторов тирозинкиназы 2-го поколения значительно расширило возможности терапии ХМЛ в хронической фазе (ХФ) при резистентном течении опухоли или непереносимости ранее проводившейся терапии иматинибом. Одним из перспективных подходов к лечению таких больных является использование дазатиниба.

Дазатиниб (Спрайсел®, BMS-354825; Bristol-Myers Squibb) — новый мультитаргетный пероральный ингибитор киназной активности BCR-ABL, SRC, c-KIT, эфринов и PDGFR-β. В настоящее время дазатиниб зарегистрирован и разрешен к применению в США, Европе и с января 2008 г. в России при всех фазах ХМЛ и остром лимфобластном лейкозе с филадельфийской хромосомой (Ph+) при резистентном течении опухоли или непереносимости ранее проводившейся терапии иматинибом. Клиническая эффективность и безопасность дазатиниба при ХМЛ продемонстрирована в ряде исследований [7–12]. Показано, что дазатиниб при резистентности к иматинибу в дозе 400–600 мг/сут при ХМЛ-ХФ обеспечивает более высокую частоту цитогенетических и молекулярных ответов и лучшие показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с высокими дозами иматиниба [10].

В связи с тем, что при выборе оптимальной программы терапии и комплексном анализе эффективности лечения в последнее время все большее внимание уделяется оценкам самого пациента. Представляется целесообразным применение этого подхода у больных ХМЛ, получающих современную противоопухолевую терапию [13]. Информация от больного позволяет получить данные об эффективности проводимой терапии с точки зрения самого пациента и может быть использована для ее индивидуализации. Среди оценок, данных пациентом, важными представляются качество жизни и профиль симптомов. Определение ответа на лечение, связанного с качеством жизни, вместе с клиническими результатами позволяют комплексно оценить эффективность терапии ХМЛ. Оценка спектра симптомов и их выраженности играет особую роль в контроле нежелательных явлений и побочных эффектов, а также своевременной коррекции лечения больных ХМЛ.

Следует отметить, что пациенты с ХМЛ-ХФ и резистентностью или непереносимостью ранее проводившейся терапии иматинибом относятся к сложной категории больных. У этих пациентов имеет место существенное нарушение различных составляющих качества жизни, включая параметры физического, психологического и социального функционирования, а также наблюдается значительное количество симптомов, связанных как с заболеванием, так и с предшествующим лечением [14–17]. При изучении результатов терапии в данной группе пациентов представляется чрезвычайно важным комплексный подход, включающий наряду с определением гематологического и цитогенетического ответов оценку ответа на лечение, связанного с качеством жизни [13, 18]. До настоящего времени изучение качества жизни и профиля симптомов у больных ХМЛ-ХФ при резистентности или непереносимости предшествующего лечения иматинибом на фоне второй линии терапии не проводилось.

Другой важный аспект, имеющий отношение к оценке эффективности лечения ХМЛ, — феномен гетерогенности популяции больных с точки зрения показателей качества жизни [15]. Ответ на лечение в значительной степени связан с исходными показателями качества жизни. Он отличается в группах пациентов в зависимости от степени снижения интегрального показателя (ИП) качества жизни до начала терапии. Анализ распределения больных ХМЛ-ХФ с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии иматинибом согласно степени снижения ИП качества жизни не проводился. Изучение показателей качества жизни больных ХМЛ в ходе второй линии терапии в различных группах позволит получить ценную дополнительную информацию, которая может быть использована при реализации программ риск-адаптированной терапии опухоли.

В этой связи в 2011 г. Межнациональным центром по исследованию качества жизни была инициирована наблюдательная программа «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом», в которой приняло участие 25 лечебных учреждений Российской Федерации. Целью данной программы было изучить показатели качества жизни и профиль симптомов у больных ХМЛ-ХФ при резистентности или непереносимости иматиниба на фоне второй линии терапии дазатинибом. В задачи исследования также входило определение гематологического и цитогенетического ответов на лечение дазатинибом, а также ответа, связанного с качеством жизни. Дополнительно анализировалось распределение больных согласно степени снижения ИП качества жизни до начала терапии дазатинибом и в разные сроки лечения.

В данной статье представлены промежуточные результаты исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В анализ включено 56 больных ХМЛ-ХФ в рамках наблюдательной программы «Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом» (2011–2012). Средний возраст больных составил 52 года (стандартное отклонение 15,6 года), диапазон возраста 22–84 года. Распределение больных по полу: мужчин — 29, женщин — 27. Подавляющее большинство пациентов имели общесоматический статус 0–2 балла по шкале ECOG. Медиана продолжительности заболевания составила 5 лет (диапазон от 9 мес. до 13 лет).

Информация о предшествующем лечении иматинибом и причинах неудачи терапии представлена в табл. 1. Медиана длительности лечения иматинибом составила 41 мес. (диапазон 3–101 мес.). Необходимо отметить, что дозу иматиниба, превышающую 400 мг/сут на момент перевода на вторую линию терапии, получало 80,4 % больных, из них 41,1 % принимали 800 мг/сут.

Подавляющее большинство больных (48 человек, 87,5 %) получали дазатиниб в дозе 100 мг/сут.

Оцениваемые показатели

Гематологический и цитогенетический ответы на лечение оценивались в соответствии с современными рекомендациями [1] через 3, 6, и 12 мес. терапии. По-

Таблица 1. Информация о предшествующем лечении

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Лечение иматинибом		
Максимальная доза иматиниба		
400 мг/сут	11	19,6
600 мг/сут	22	39,3
800 мг/сут	23	41,1
Предшествующий ответ на иматиниб		
Полный цитогенетический	6	10,7
Частичный цитогенетический	8	14,3
Причина неудачи терапии иматинибом		
Первичная резистентность	20	35,7
Вторичная резистентность	27	48,2
Непереносимость	9	16,1
Предшествующее лечение		
Химиотерапия	20	35,7
Интерфероны	15	26,8
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	1	1,8

бочные эффекты оценивались по шкале токсичности NCCI Toxicity Scale, версия 3.0. Показатели качества жизни и спектр симптомов определялись соответственно с помощью общего опросника оценки качества жизни (RAND SF-36) и опросника оценки симптомов у больных ХМЛ (Comprehensive Symptom Profile-Leuk-CML — CSP Leuk-CML) до и через 1, 3, 6 и 12 мес. терапии дазатинибом.

Опросник RAND SF-36 служит общим документом для оценки качества жизни и может применяться как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, включая онкологические, в т. ч. ХМЛ [19–21]. Опросник состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал (табл. 2). Количество вопросов в каждой из шкал варьирует от 2 до 10. На каждый вопрос предлагаются различные варианты ответов. Число возможных ответов колеблется от 2 до 6. Ответы на вопросы даны в виде шкал Ликерта. Шкала Ликерта представляет собой горизонтально или вертикально расположенные варианты ответов на вопрос. Каждому варианту ответа соответствует цифра. Респондент отвечает на вопрос, выбирая один из предложенных вариантов ответа.

После перевода необработанных данных в баллы качества жизни результаты исследования по каждой из восьми шкал выражают в баллах от 0 до 100. Чем выше число баллов по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Опросник CSP Leuk-CML относится к новому поколению опросников оценки симптомов. Данный документ разработан в рамках совместного Российско-Американского проекта Центром по изучению качества жизни и здоровья Нью-Джерси (New Jersey Center for Quality of Life and Health Outcome Research) и Межнациональным центром по исследованию качества жизни в соответствии с рекомендациями FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) [14]. Опросник предназначен для оценки спектра и выраженности симптомов у больных ХМЛ. С помощью данного опросника можно провести полноформатный скрининг 47 симптомов, получить информацию об их выраженности и определить их профиль. Опросник состоит из 47 цифровых (от 0 до 10) оценочных шкал для определения выраженности симптомов за последнюю неделю (0 — полное отсутствие симптома, 10 — максимальная выраженность симптома, которую можно представить).

Таблица 2. Шкалы опросника SF-36

№	Шкалы опросника	Сокращенное наименование шкалы
1	Физическое функционирование	ФФ
2	Ролевое физическое функционирование	РФФ
3	Боль	Б
4	Общее здоровье	ОЗ
5	Жизнеспособность	Ж
6	Социальное функционирование	СФ
7	Ролевое эмоциональное функционирование	РЭФ
8	Психологическое здоровье	ПЗ

Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяли с помощью ИП качества жизни. ИП качества жизни рассчитывали методом интегральных профилей на основании шкал опросника RAND SF-36 [15]. Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, проводили оценку ИП качества жизни до начала терапии и на этапе, когда ожидается гематологический или цитогенетический ответ. В зависимости от характера изменения ИП качества жизни ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяли как улучшение, стабилизация или ухудшение.

Для стратификации больных в зависимости от степени снижения качества жизни для каждого пациента определяли градацию снижения ИП. Анализ проводили на основании сравнения ИП качества жизни больного с соответствующим показателем популяционной нормы (нИП).

Выделяли следующие градации снижения ИП качества жизни:

- отсутствие снижения (нет различий в значении ИП больного и нИП);
- незначительное снижение ИП качества жизни (снижение ИП < 25 % от нИП);
- умеренное снижение ИП качества жизни (снижение ИП на 25–50 % от нИП);
- значительное снижение ИП качества жизни (снижение ИП на 51–75 % от нИП);
- критическое снижение ИП качества жизни (снижение ИП > 75 % от нИП).

Статистический анализ

Обработку данных проводили с использованием методов статистического анализа. Для характеристики распределения применялись тесты Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Данные представлены в виде количества наблюдений в группе, среднего арифметического значения, стандартного отклонения. Категориальные данные представлены в виде частот и процентных долей. Выбор критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывался на характере распределения данных. Оценку статистической значимости различий в сравниваемых группах проводили с использованием критериев сравнения для двух выборок (t-критерий Стьюдента, ранговый критерий Манна—Уитни, ранговый критерий Уилкоксона). При сравнении групп в динамике с учетом определенных факторов влияния

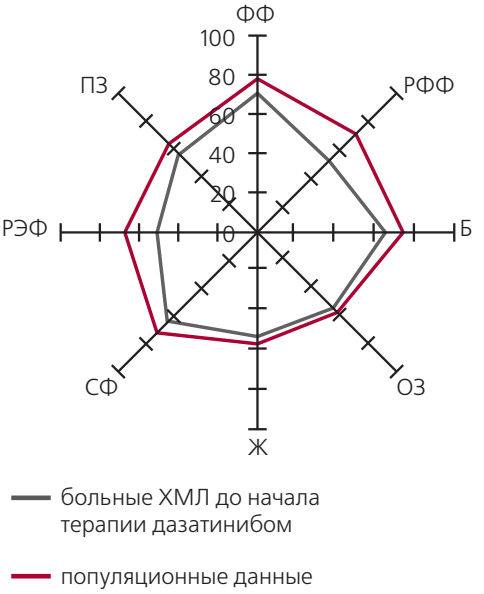

Рис. 1. Профиль качества жизни больных ХМЛ-ХФ до начала терапии дазатинибом в сравнении с общепопуляционной группой
ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

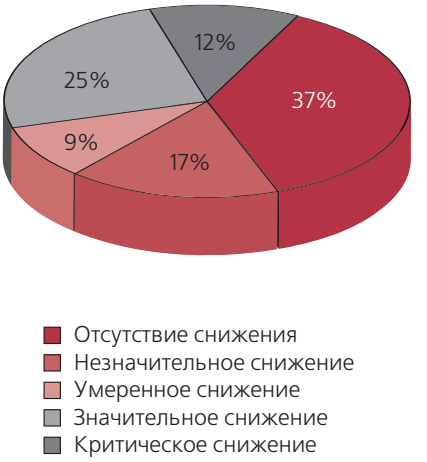

Рис. 2. Распределение больных ХМЛ-ХФ в зависимости от степени снижения ИП качества жизни до начала терапии дазатинибом

на показатели качества жизни использовали общие линейные модели. Анализ частоты и процентных соотношений признака проводили с помощью критериев для оценки связи между переменными (χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера). Для оценки связи между показателями использовали корреляционный анализ. Корреляционная связь рассматривалась как слабая при величине $R < 0,5$, умеренная — при $R = 0,5–0,75$, сильная — при $R \geq 0,75$.

Клинически значимые различия определяли на основании величины эффекта. Величина эффекта — это отношение разности между показателями в различных точках исследования к стандартному отклонению. Используют следующие градации величины эффекта: 0–0,2 — нет эффекта, 0,2–0,5 — малый эффект, 0,5–0,8 — средний эффект, ≥ 0,8 — большой эффект.

Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Статистическая мощность критериев не менее 0,80.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения Statistica 6.0, Stadia 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных ХМЛ-ХФ до начала лечения дазатинибом

На рис. 1 представлен профиль качества жизни у больных ХМЛ-ХФ до начала второй линии терапии дазатинибом в сравнении с профилем, соответствующим нормальным показателям. Как видно на рисунке, показатели качества жизни у больных ниже популяционных: наиболее существенные различия показаны по шкалам ролевого функционирования.

При анализе различий показателей по шкалам величина эффекта различий была следующей: ролевое физическое функционирование — 0,55, боль — 0,37, жизнеспособность — 0,37, социальное функционирование — 0,38, ролевое эмоциональное функционирование — 0,35. Значение ИП качества жизни в группе больных было ниже, чем в группе, соответствующей популяционной норме, — 0,36 *vs* 0,46. Величина эффекта различий — 0,44.

При стратификации пациентов до начала терапии дазатинибом в зависимости от степени снижения ИП качества жизни была показана гетерогенность популяции больных (рис. 2).

Из данных рис. 2 следует, что до начала терапии дазатинибом более $^1/_3$ (37 %) пациентов не имели снижения ИП качества жизни. Число пациентов с незначительным и умеренным снижением ИП качества жизни составило 26 %. Обращает на себя внимание тот факт, что количество пациентов со значительным и критическим снижением ИП качества жизни также было более $^1/_3$ (37 %) от общего числа больных. Среди пациентов со значительным и критическим снижением ИП качества жизни преобладали те, кто получал ранее иматиниб в высокой дозе или с эскалацией дозы ($n = 20$). Длительность терапии иматинибом в данной группе в среднем составила 38 мес., при этом у большинства пациентов не был достигнут оптимальный ответ на лечение иматинибом. Отсутствие цитогенетического ответа (ЦО) отмечалось у 8 пациентов, малый ЦО — у 7, у 2 пациентов при полном ЦО отсутствовал молекулярный ответ.

Таким образом, показатели качества жизни у больных до начала терапии дазатинибом были ниже, чем общепопуляционная норма. Более $^1/_3$ пациентов имели значительное или критическое снижение ИП качества жизни.

С учетом гетерогенности выборки по степени снижения ИП качества жизни до начала терапии дазатинибом дополнительно был выполнен сравнительный анализ показателей качества жизни у пациентов, получавших разные дозы иматиниба в первой линии терапии. Иматиниб в дозе 400 мг/сут получало 10 пациентов, 600 мг/сут — 20, 800 мг/сут — 22. Медиана длительности первой линии терапии иматинибом в стандартной дозе составила 30 мес., в высокой дозе — 43 мес.

На рис. 3 представлены профили качества жизни больных ХМЛ-ХФ до начала терапии дазатинибом в группах, получавших иматиниб в стандартной и высокой дозах соответственно.

Как видно на рис. 3, по большинству шкал опросника SF-36 показатели качества жизни больных, получавших стандартную дозу иматиниба, были выше, чем у больных, получавших высокую дозу иматиниба. Значения ИП качества жизни также выше в группе стандартной дозы иматиниба. Статистический анализ не проводили в связи с недостаточным числом пациентов в группах. При анализе различий показателей по шкалам величина эффекта различий была следующей: ролевое физическое функционирование — 0,35, боль — 0,48, общее здоровье — 0,5, психическое здоровье — 0,37. Величина эффекта различий для ИП качества жизни составила 0,39.

Таким образом, по большинству показателей качество жизни больных, получавших стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии, было лучше, чем у больных, получавших высокую дозу иматиниба.

Для изучения профиля симптомов анализировали частоту и выраженность симптомов (рис. 4 и 5 соответственно). Согласно данным рис. 4, до начала терапии дазатинибом большинство анализируемых симптомов (23) наблюдалось более чем у 50 % пациентов. К наиболее часто встречающимся симптомам относились слабость (89 %), потливость в покое или при небольшой физической нагрузке (82 %), быстрая утомляемость при небольших нагрузках (80 %), снижение работоспособности (79 %). При этом выраженность этих симптомов в среднем

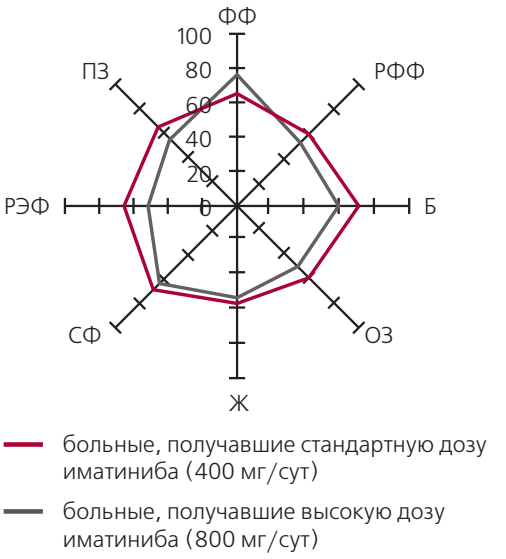

Рис. 3. Профили качества жизни у больных ХМЛ-ХФ до начала терапии дазатинибом в зависимости от дозы иматиниба в первой линии терапии
ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

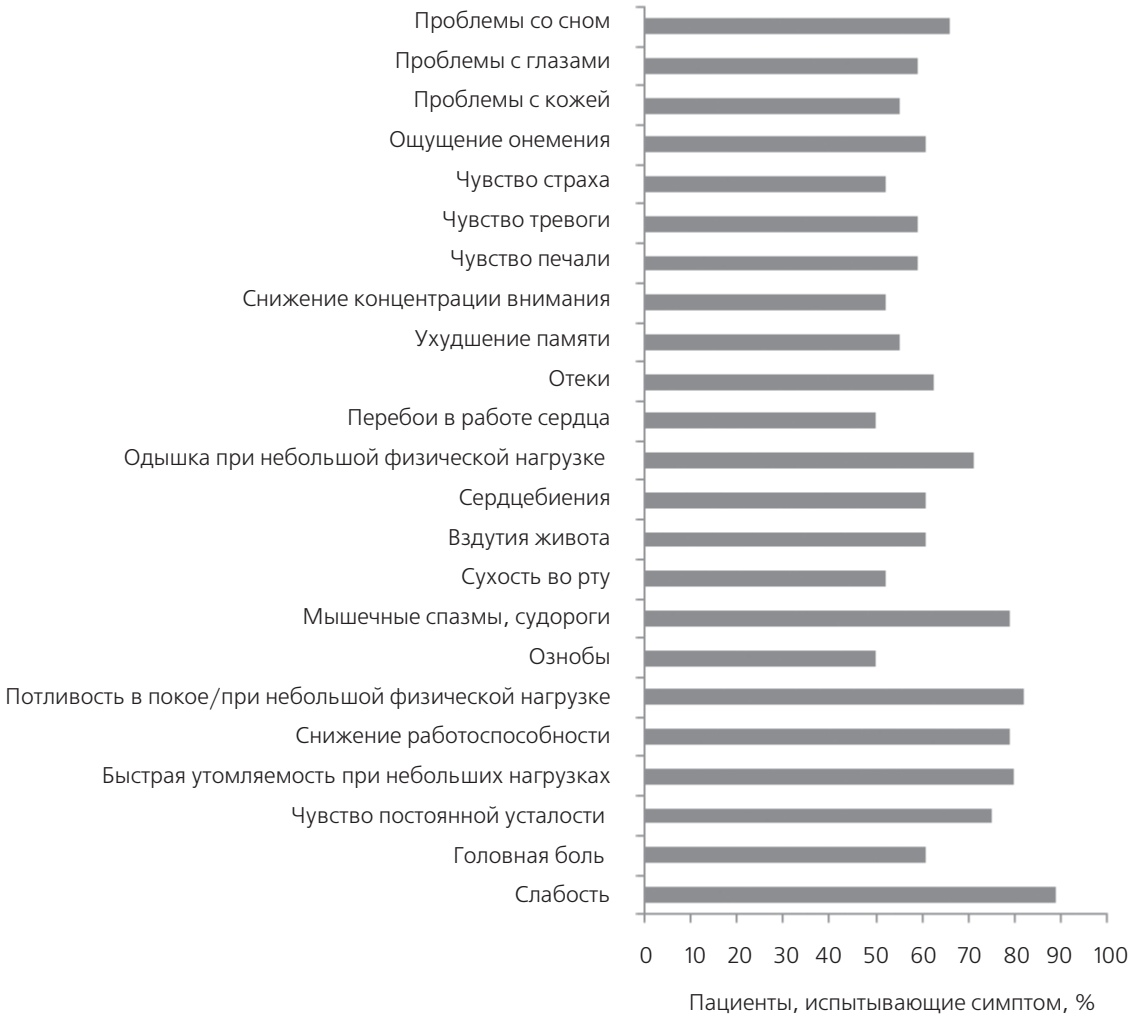

Рис. 4. Частота симптомов у больных ХМЛ-ХФ до начала лечения дазатинибом

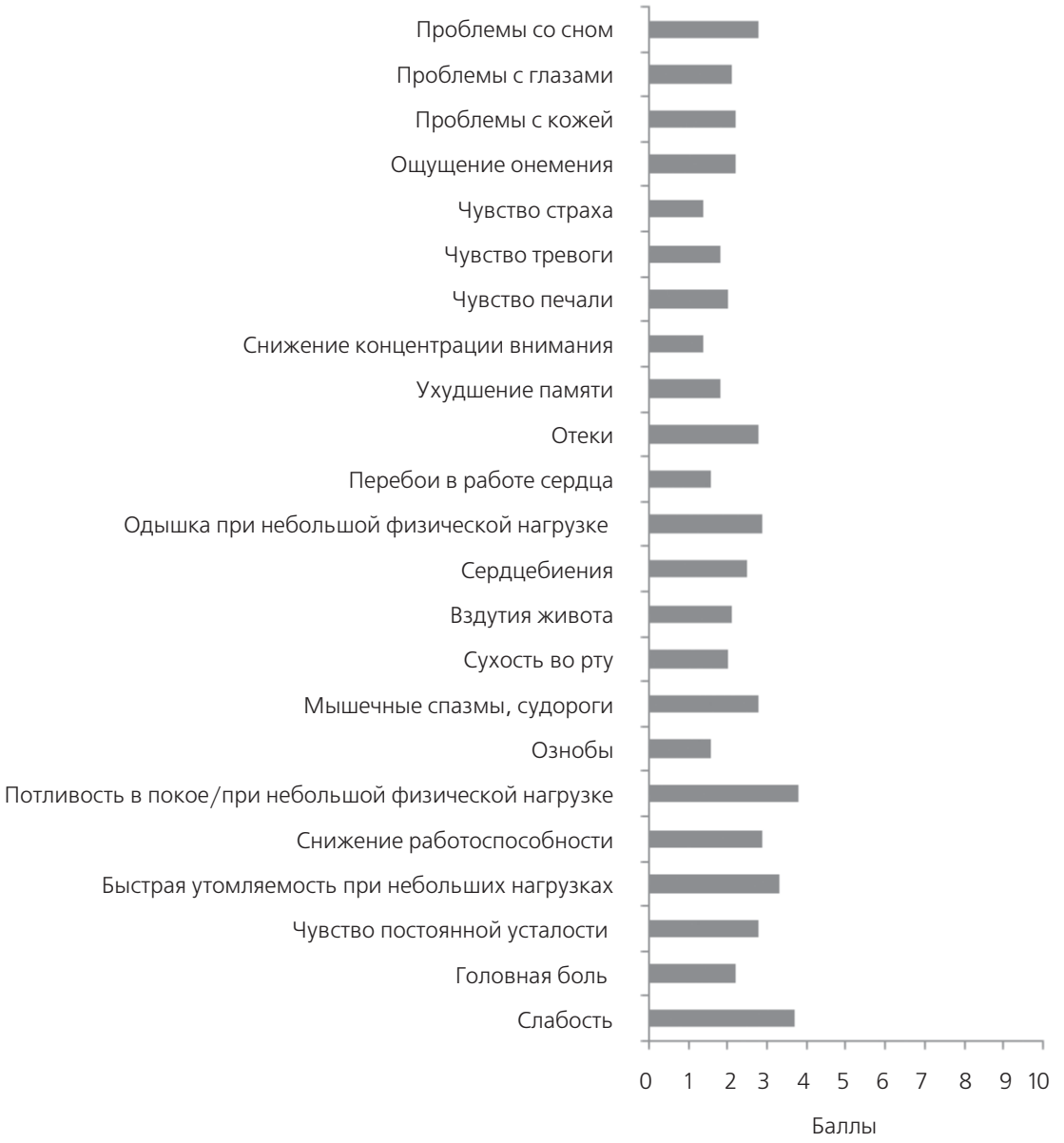

Рис. 5. Выраженность симптомов у больных ХМЛ-ХФ до начала лечения дазатинибом

составила от 1,4 балла (снижение концентрации внимания, чувство страха) до 3,8 балла (потливость в покое или при небольшой физической нагрузке) (см. рис. 5). Были выявлены пациенты, у которых отмечалась высокая степень выраженности симптомов (≥ 7 баллов). Так, у 8 пациентов это была слабость, у 12 — потливость при небольших физических нагрузках, у 9 — быстрая утомляемость при физических нагрузках и у 6 — снижение работоспособности.

Таким образом, большинство больных испытывали широкий спектр симптомов до начала терапии дазатинибом. У ряда пациентов наблюдалась высокая степень выраженности симптомов, таких как слабость, потливость при небольших физических нагрузках, быстрая утомляемость при физических нагрузках, снижение работоспособности. Это свидетельствует о наличии достаточно большого спектра проблем у больных ХМЛ-ХФ после неудачи лечения иматинибом.

Клиническая эффективность и безопасность терапии дазатинибом

Частоту гематологического ответа (ГО) на терапию дазатинибом оценивали через 3, 6 и 12 мес. лечения. Через 3 мес. у 25 (83 %) пациентов был зарегистрирован полный ГО, у 5 (17 %) — частичный ГО. Через 6 и 12 мес. после начала лечения дазатинибом полный ГО был зарегистрирован у подавляющего большинства пациентов (86 и 85 % соответственно). Частичный ГО отмечен у 3 пациентов. В срок 6 мес. потеря ГО была зафиксирована у 1 пациентки (выбыла в дальнейшем из исследования в связи с летальным исходом на фоне бластного криза), которая в первой линии получала иматиниб в дозе 800 мг/сут. Через 12 мес. у пациента с частичным ГО зарегистрирована потеря ГО (возраст 60 лет, первичная резистентность к иматинибу, первичная резистентность к дазатинибу в дозе 100 мг/сут, дополнительные хромосомные аномалии).

В табл. 3 представлены показатели ГО у больных, получавших разные дозы иматиниба в первой линии терапии.

Как видно из табл. 3, показатели ГО у больных, получавших стандартную и высокую дозы иматиниба в первой линии, сопоставимы.

Таким образом, после 12 мес. лечения дазатинибом полный ГО достигнут или сохранен у 85 % больных.

Таблица 3. Показатели гематологического ответа у больных ХМЛ-ХФ в разные сроки лечения дазатинибом в зависимости от дозы иматиниба в первой линии терапии

Характеристика ответа	Через 6 мес.			Через 12 мес.		
	Больные, получавшие иматиниб в дозе 400/600 мг/сут, *n* (%)	Больные, получавшие иматиниб в дозе 800 мг/сут, *n* (%)	Общее число больных, *n* (%)	Больные, получавшие иматиниб в дозе 400/600 мг/сут, *n* (%)	Больные, получавшие иматиниб в дозе 800 мг/сут, *n* (%)	Общее число больных, *n* (%)
Полный	13 (44,8)	12 (41,4)	25 (86,2)	10 (38,5)	12 (46,2)	22 (84,7)
Частичный	2 (7)	1 (3,4)	3 (10,4)	2 (7,7)	1 (3,8)	3 (11,5)
Отсутствие	—	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,8)	—	1 (3,8)

Таблица 4. Показатели цитогенетического ответа у больных ХМЛ-ХФ в разные сроки терапии дазатинибом

Характеристика ответа	Через 6 мес. (*n* = 29)	Через 12 мес. (*n* = 26)
Большой	18 (62 %)	16 (62 %)
Полный	7 (24 %)	7 (27 %)
Частичный	11 (38 %)	9 (35 %)
Малый	2 (7 %)	—
Отсутствие	4 (14 %)	2 (8 %)
Не определяли*	5 (17 %)	8 (30 %)

* Невозможность выполнения цитогенетического анализа по техническим причинам.

Информация о ЦО на терапию дазатинибом через 6 и 12 мес. представлена в табл. 4.

Через 6 мес. терапии более чем у половины больных достигнут большой ЦО: полный ЦО — у 7 (24 %), частичный ЦО — еще у 11 (38 %). Через 12 мес. большой ЦО зарегистрирован у 62 % пациентов. Полный и частичный ЦО сохранялись у всех пациентов, причем у 2 с частичным ЦО через 6 мес. достигнут полный ЦО.

В табл. 5 представлены показатели ЦО у больных, получавших разные дозы иматиниба в первой линии терапии.

Как следует из данных табл. 5, через 6 мес. терапии большой ЦО зарегистрирован более чем у половины пациентов в обеих группах. Однако доля больных, у которых получен полный ЦО, больше в группе, получавшей стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии.

Таким образом, через 6 мес. лечения большой ЦО достигнут у 62 % больных, из них у 24 % — полный ЦО. Через 12 мес. полный ЦО сохранился или получен у 27 % пациентов, частичный ЦО — у 35 %. Глубина ЦО больше в группе больных, которые получали стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии: частота полного ЦО через 12 мес. составила 19 *vs* 8 % в группах со стандартной и высокой дозами иматиниба соответственно.

Информация о частоте побочных эффектов терапии дазатинибом в разные сроки наблюдения представлена в табл. 6.

За время наблюдения зарегистрировано 4 (7,1 %) случая плеврального выпота. У 3 больных с плевритом успешно справлялись с помощью диуретиков и/или пульс-терапии кортикостероидами. Ни в одном из этих наблюдений не было рецидивов. В 1 случае зафиксировали плевральный выпот IV степени, который развился через 1 мес. терапии дазатинибом (доза 100 мг/сут), а после присоединившейся инфекции на фоне лейкопении

Таблица 5. Показатели цитогенетического ответа у больных ХМЛ-ХФ в разные сроки терапии дазатинибом в зависимости от дозы иматиниба в первой линии терапии

Характеристика ответа	Через 6 мес.		Через 12 мес.	
	400/600 мг/сут, *n* (%)	800 мг/сут, *n* (%)	400/600 мг/сут, *n* (%)	800 мг/сут, *n* (%)
Большой	10 (24)	8 (28)	7 (27)	9 (35)
Полный	5 (17)	2 (7)	5 (19)	2 (8)
Частичный	5 (17)	6 (21)	2 (8)	7 (27)
Малый	1 (3,5)	1 (3,5)	—	—
Отсутствие	2 (7)	2 (7)	1 (4)	1 (4)
Не определяли	2 (7)	3 (10)	5 (19)	3 (11)

Таблица 6. Частота побочных эффектов в разные сроки терапии дазатинибом

Побочный эффект	Частота, *n*			
	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Цитопения	3	6	5	4
Геморрагический синдром	1	2	1	0
Плевральный выпот	1	1	1	1
Тошнота, рвота	5	4	0	1
Воспаление слизистых оболочек ЖКТ	1	0	1	1
Диарея	4	1	2	2
Боль в животе	2	4	6	5
Судороги	3	1	1	0
Стенокардия	1	0	1	2
Головная боль	7	4	6	4
Артралгия, миалгия	5	5	4	4
Поверхностные отеки	5	5	2	5

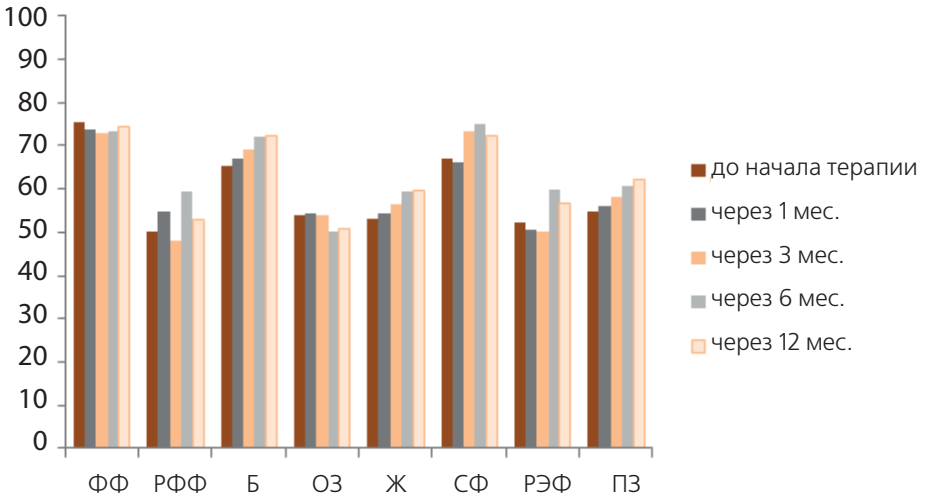

Рис. 6. Средние значения показателей качества жизни у больных ХМЛ-ХФ в разные сроки терапии дазатинибом (n = 25)
ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье.

завершился летальным исходом (пациент 78 лет; наличие выраженной сердечной недостаточности, терапия иматинибом с эскалацией доз, непереносимость иматиниба в виде кожной аллергической реакции, длительность терапии иматинибом — 16 мес.).

Наиболее частыми побочными эффектами в разные сроки терапии дазатинибом были:

- головная боль — 12–21 %;
- боль в животе — 4–21 %;
- цитопения — 5–20 %;
- поверхностные отеки — 7–19 %;
- артралгия, миалгия — 9–16 %;
- тошнота, рвота — 3–13 %.

Зарегистрированные негематологические побочные эффекты были легкими или умеренными. Случаев гематологической токсичности III–IV степени, за исключением одного больного, не зафиксировано. У 1 пациента через 6 нед. терапии выявлена нейтропения IV степени, в связи с чем последовал отказ от лечения и оно было прервано.

Показатели качества жизни и профиль симптомов у больных ХМЛ-ХФ в разный срок лечения дазатинибом

На рис. 6 представлена динамика показателей качества жизни в течение года терапии дазатинибом.

Как видно на рис. 6, в течение 12 мес. терапии показатели качества жизни по большинству шкал были стабильными, значения по шкалам жизнеспособности, психического здоровья и боли несколько улучшились. Величина эффекта различий по показателям до начала и через 12 мес. терапии была следующей: 0,24 по шкале жизнеспособности, 0,36 по шкале психического здоровья и 0,26 по шкале боли.

На рис. 7 дана информация об ответе на лечение, связанном с качеством жизни, через 6 и 12 мес. терапии дазатинибом.

Через 6 мес. терапии у 44 и 28 % больных наблюдались улучшение и стабилизация качества жизни соответственно. Ухудшение качества жизни отмечено у 28 % пациентов. Через 12 мес. распределение больных согласно ответу на лечение, связанному с качеством жизни, было сходным.

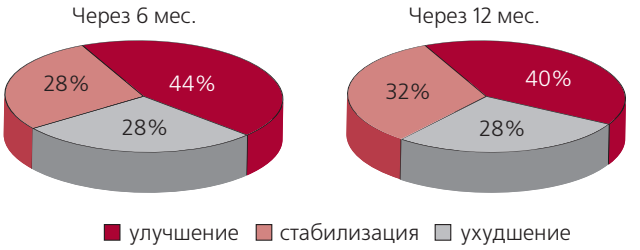

Рис. 7. Показатели ответа на лечение, связанные с качеством жизни, через 6 и 12 мес. терапии дазатинибом

Таким образом, в течение 12 мес. терапии показатели качества жизни по большинству шкал были стабильны, с некоторым улучшением по шкалам жизнеспособности, психического здоровья и боли. У большинства больных через 12 мес. терапии дазатинибом зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации.

На рис. 8 и 9 представлено распределение больных в зависимости от степени снижения ИП качества жизни в разные сроки терапии дазатинибом в группах с разными дозами иматиниба в первой линии терапии.

На рис. 8 видно, что в группе получавших стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии у 8 % больных до начала лечения дазатинибом зарегистрировано критическое снижение ИП качества жизни, у 39 % — значительное снижение ИП качества жизни. Доля больных без снижения ИП качества жизни составила 15 %. Через 6 мес. второй линии терапии не зафиксировано случаев с критическим снижением ИП качества жизни. Число пациентов со значительным снижением качества жизни уменьшилось до 8 %, а доля лиц без снижения ИП качества жизни увеличилась и составила 38 %. Через 12 мес. терапии достигнутые положительные изменения в распределении пациентов согласно степени снижения ИП качества жизни сохранились. В группе получавших высокую дозу иматиниба в первой линии терапии у 21 % больных до начала лечения дазатинибом зарегистрировано критическое снижение ИП качества жизни (рис. 9). Доля больных без снижения ИП качества жизни со-

Рис. 8. Распределение больных ХМЛ-ХФ в зависимости от степени снижения интегрального показателя качества жизни до, через 6 и 12 мес. терапии дазатинибом в группе, получавшей стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии

Рис. 9. Распределение больных ХМЛ-ХФ в зависимости от степени снижения интегрального показателя качества жизни до, через 6 и 12 мес. терапии дазатинибом в группе, получавшей высокие дозы иматиниба в первой линии терапии

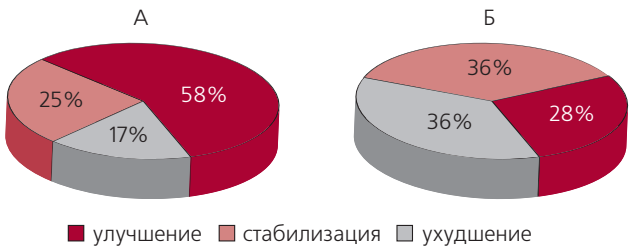

Рис. 10. Показатели ответа на лечение, связанного с качеством жизни, через 6 мес. терапии дазатинибом в группах больных, получавших разную дозу иматиниба в первой линии терапии:
А — больные, получавшие стандартную дозу иматиниба;
Б — больные, получавшие высокие дозы иматиниба

ставила 43 %. Через 6 мес. второй линии терапии число больных с критическим снижением ИП качества жизни увеличилось до 29 %. Число пациентов без снижения ИП качества жизни уменьшилось и составило 36 %. Через 12 мес. терапии зарегистрированы положительные изменения в распределении пациентов согласно степени снижения ИП качества жизни. Доля больных с критическим снижением ИП качества жизни уменьшилась по сравнению с исходными показателями. Число больных без снижения ИП качества жизни увеличилось с 36 до 50 %.

Дополнительно проводили анализ ответов на лечение, связанных с качеством жизни, через 6 и 12 мес. терапии дазатинибом в группах больных, получавших разную дозу иматиниба в первой линии терапии (рис. 10 и 11).

Через 6 мес. терапии дазатинибом у больных, которые получали стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии, улучшение качества жизни зарегистрировано в 58 % случаев, стабилизация — в 25 % и ухудшение — в 17 %. В группе пациентов, получавших высокую дозу иматиниба в первой линии терапии, улучшение качества жизни зарегистрировано в 28 % случаев, стабилизация — в 36 % и ухудшение — в 36 %. Через 12 мес. терапии различия в распределении больных согласно ответу на лечение, связанному с качеством жизни, сохранялись.

Таким образом, положительные изменения качества жизни более выражены в группе больных, получавших стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии. Характеристики ответа на лечение, связанного с качеством жизни, также были лучше в группе больных, получающих стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии.

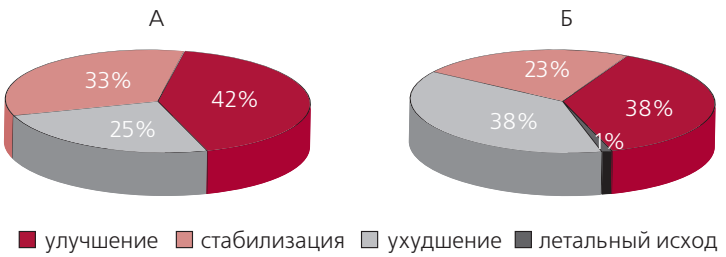

Рис. 11. Показатели ответа на лечение, связанного с качеством жизни, через 12 мес. терапии дазатинибом в группах больных, получавших разную дозу иматиниба в первой линии терапии:
А — больные, получавшие стандартную дозу иматиниба; *Б* — больные, получавшие высокие дозы иматиниба

Для изучения профиля симптомов были проанализированы показатели выраженности наиболее часто встречающихся симптомов в разные сроки терапии дазатинибом. На рис. 12 представлены средние значения наиболее распространенных симптомов у больных ХМЛ-ХФ до начала терапии дазатинибом, через 3, 6 и 12 мес. лечения.

На фоне терапии дазатинибом в среднем значимые симптомы были менее выражены, чем до начала лечения (см. рис. 12). При анализе динамики симптомов у каждого больного в большинстве случаев выраженность их либо снижалась, либо оставалась неизменной. Таким образом, у больных ХМЛ-ХФ в процессе терапии дазатинибом зарегистрированы положительные изменения выраженности наиболее часто встречающихся симптомов.

ВЫВОДЫ

- Показатели качества жизни больных ХМЛ-ХФ при резистентности или непереносимости иматиниба до начала терапии дазатинибом были ниже, чем в общепопуляционной группе. Более $^1/_3$ пациентов до начала терапии дазатинибом имели значительное или критическое снижение ИП качества жизни.
- По большинству показателей качество жизни больных, получавших стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии, было выше, чем у получавших высокие дозы иматиниба.
- После 12 мес. лечения дазатинибом полный гематологический ответ достигнут или сохранен у 85 % больных. Частота гематологического ответа у больных, принимавших стандартную и высокие дозы иматиниба в первой линии терапии, сходна.
- Через 6 мес. лечения дазатинибом большой цитогенетический ответ достигнут у 62 % больных, из них у 24 % — полный цитогенетический ответ. Через 12 мес. полный цитогенетический ответ был установлен у 27 % пациентов, частичный цитогенетический ответ — у 35 %. Число больных с полным цитогенетическим ответом больше в группе пациентов, получающих стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии.
- У данной ограниченной популяции пациентов в реальной клинической практике терапия дазатинибом характеризуется хорошей переносимостью. Частота и профиль нежелательных явлений не отличались от описанных ранее в международных клинических исследованиях, включая плевральный выпот. Необходимо дальнейшее изучение целесообразности назначения дазатиниба больным в группе риска, в первую очередь пожилым пациентам с сопутствующими заболеваниями.
- В процессе терапии дазатинибом зарегистрирована стабилизация показателей качества жизни с тенденцией к улучшению по шкалам жизнеспособно-

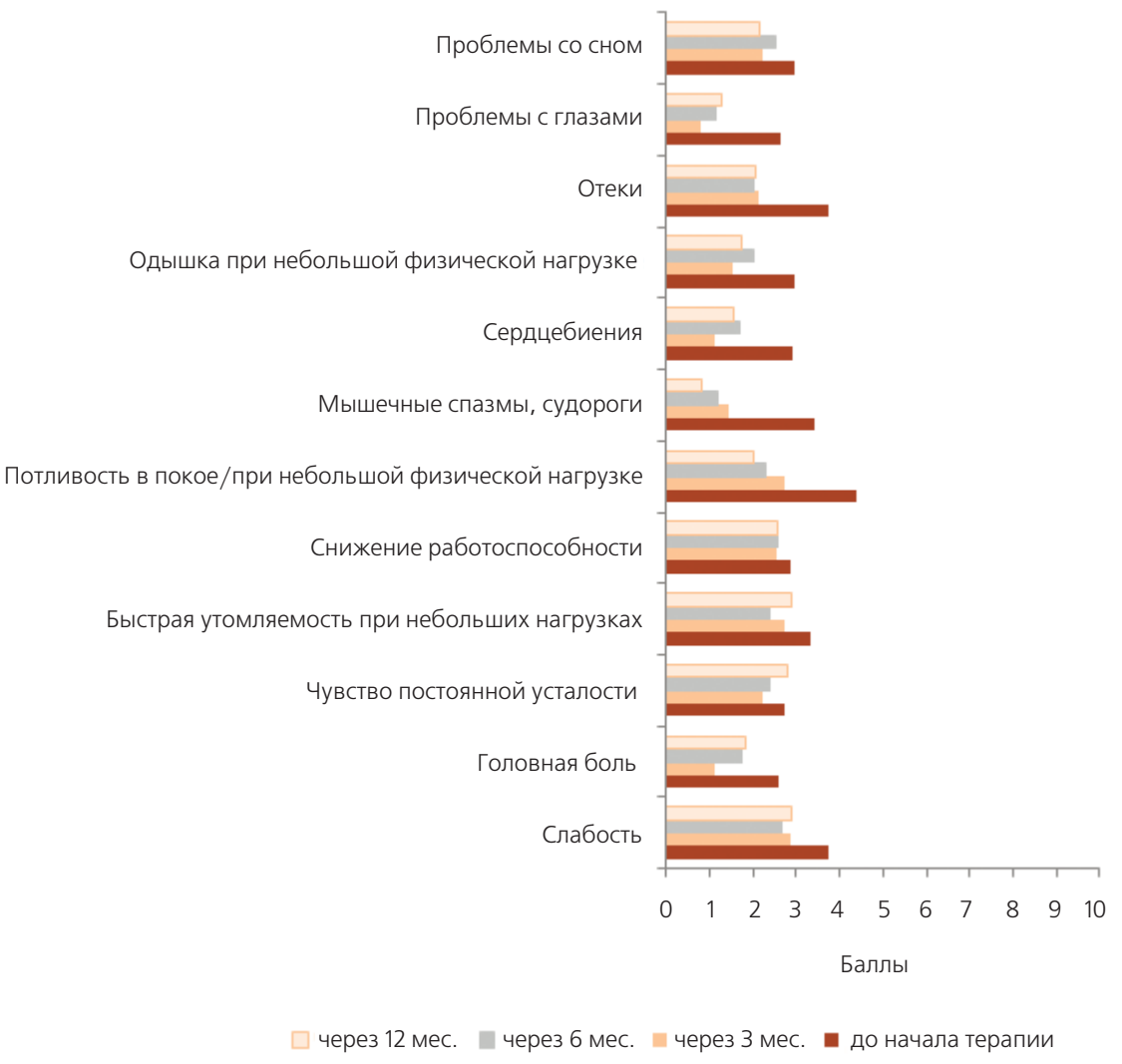

Рис. 12. Выраженность наиболее часто встречающихся симптомов у больных ХМЛ-ХФ в разные сроки терапии дазатинибом

сти, психического здоровья и боли. Положительные изменения качества жизни выражены в большей степени в группе больных, получавших стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии.

- В процессе терапии дазатинибом количество пациентов с критическим и значительным ухудшением качества жизни уменьшилось, а без ухудшения качества жизни — увеличилось.
- У большинства больных ХМЛ-ХФ в процессе терапии дазатинибом зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации. Характеристики ответа на лечение, связанного с качеством жизни, лучше в группе пациентов, получавших стандартную дозу иматиниба в первой линии терапии.
- У больных ХМЛ-ХФ в процессе терапии дазатинибом наблюдалась положительная динамика наиболее часто встречающихся симптомов. На фоне лечения у большинства больных зарегистрированы снижение или стабилизация выраженности этих значимых симптомов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Исследование поддержано грантом фармацевтической компании ООО «Бристол-Майерс Сквибб».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.-L. et al*. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncology 2012; 23(7): vii72–7.

2. *Saglio G*. New approaches to treatment of chronic myeloid leukemia. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2012; 6: 129–36.

3. *Hochhaus A*. Management of newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2011; 5: 120–6.

4. *Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В. и др*. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике. Онкогематология 2012; 3: 17–21.

Golenkov A.K., Vysotskaya L.L., Trifonova E.V. i dr. Effectivnost lecheniya bolnikh khronicheskim miyeloleykozom imatinibom v shirokoy klinicheskoy practike [Efficacy of imatinib therapy for chronic myeloid leukemia in routine clinical practice]. Onkogematologia 2012; 3: 17–21.

5. Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе (по материалам выступлений на конгрессе гематологов. Москва, 3 июля 2012 г.). Онкогематология 2012; 3: 8–16.

Practicheskiye aspecty terapii khronicheskogo miyeloleykoza v khronicheskoy faze (po materialam vystupleniy na kongresse gematologov. Moskva, 3 iulya 2012 g.) [Practical aspects of therapy for chronic myeloid leukemia in chronic phase (adapted from presentations at the hematologists' congress. Moscow, July 3, 2012)]. Onkogematologia 2012; 3: 8–16.

6. *De Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al*. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3358–63.

7. *Волкова М.А*. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб. Клин. онкогематол. 2008; 1(3): 218–25.

Volkova M.A. Novyye vozmozhnosti v terapii khronicheskogo miyeloleykoza: dazatinib [New possibilities in dasatinib therapy for chronic myeloid leukemia]. Klin. onkogematol. 2008; 1(3): 218–25.

8. *Guilhot F., Apperley J., Kim D.-W. et al*. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood 2007; 109: 4143–50.

9. *Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M. et al*. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood 2007; 109: 2303–9.

10. *Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al*. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood 2007; 109(12): 5143–50.

11. *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: 1–7.

12. *Ottmann O., Dombret H., Martinelli G. et al*. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood 2007; 110: 2309–15.

13. Guidelines. Patient-reported outcomes in hematology. The EHA SWG «Quality of life and Symptoms». Forum Service Editore. Genoa, Forum service editore. 2012.

14. *Ionova T., Nikitina T., Gritsenko T. et al*. Quality of life and symptom profile in patients with Imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia. Haematologica 2012; 97(1): 368.

15. *Новик А.А., Ионова Т.И*. Руководство по исследованию качества жизни в медицине, 3-е изд., перераб. и доп. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: РАЕН, 2012.

Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine, 3-e izd., pererab. i dop. Pod. red. Yu.L. Shevchenko [Manual on quality of life assessment in medicine, 3rd ed., revised and amended. Ed. by Yu.L. Shevchenko]. M.: RAEN, 2012.

16. *Efficace F., Baccarani M., Breccia M*. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. Blood 2011; 118(17): 4554–60.

17. *Efficace F., Cocks K., Breccia M. et al*. GIMEMA and EORTC Quality of Life Group. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: Inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2012; 81(2): 123–35.

18. *Guilhod J., Baccarani M., Clark R.E. et al*. Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European Leukemia Net. Blood 2012; 119: 5963–71.

19. *Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M*. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, MR-162-RC. Available at: www.rand.org.

20. *Efficace F., Cocks K., Breccia M. et al*. GIMEMA and EORTC Quality of Life Group. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: Inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2012; 81(2): 123–35.

21. *Bevans M.F., Mitchell S.A., Barrett A.J. et a*l. Function, Adjustment, Quality of Life and Symptoms (FAQS) in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Survivors: A Study Protocol. Health and Quality of Life Outcomes 2011; 9: 24. doi: 10.1186/1477-7525-9-24.