

Клиническая онкогематология. 2017;10(3):390–401

**МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ**

Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике

А.Г. Туркина¹, Н.В. Новицкая², А.К. Голенков³, В.А. Шуваев⁴, Л.И. Напсо⁵, И.В. Крылова⁶, А.М. Саврилова⁷, Г.Ш. Сафуанова⁸, А.В. Коробкин⁹, Т.Ю. Клиточенко¹⁰, Е.В. Бурнашева¹¹, Е.В. Васильев¹², О.М. Сендерова¹³, Е.Ю. Федорова¹⁴, Л.М. Ялунина¹⁵, Е.К. Нехай¹⁶, Г.Б. Кучма¹⁷, А.С. Лямкина¹⁸, Н.Г. Щедрова¹⁹

¹ ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

² ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

⁴ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

⁵ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040

⁶ ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», ул. Волгоградская, д. 185, Екатеринбург, Российская Федерация, 620102

⁷ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Оренбургский тракт, д. 138, Казань, Российская Федерация, 420064

⁸ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», ул. Достоевского, д. 132, Уфа, Российская Федерация, 450005

⁹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ул. Воровского, д. 70, Челябинск, Российская Федерация, 454076

¹⁰ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

¹¹ ФГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022

¹² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, д. 3А, Красноярск, Российская Федерация, 660022

¹³ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница», микрорайон Юбилейный, д. 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049

¹⁴ ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ул. Ташкентская, д. 159, Самара, Российская Федерация, 443095

¹⁵ ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Октябрьский пр-т, д. 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066

Clinical oncohematology. 2017;10(3):390–401

**MYELOID TUMORS**

Chronic Myeloid Leukemia Patient Registry in the Russian Federation: From Observational Studies to the Efficacy Evaluation in Clinical Practice

AG Turkina¹, NV Novitskaya², AK Golenkov³, VA Shuvaev⁴, LI Napso⁵, IV Krylova⁶, AM Savrilova⁷, GSh Safuanova⁸, AV Korobkin⁹, TYu Klitochenko¹⁰, EV Burnasheva¹¹, EV Vasil'ev¹², OM Senderova¹³, EYu Fedorova¹⁴, LM Yalunina¹⁵, EK Nekhai¹⁶, GB Kuchma¹⁷, AS Lyamkina¹⁸, NG Shchedrova¹⁹

¹ Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

³ NF Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129110

⁴ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

⁵ Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova str., Krasnodar, Russian Federation, 350040

⁶ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 185 Volgogradskaya str., Ekaterinburg, Russian Federation, 620102

⁷ Republican Clinical Hospital, 138 Orenburgskii trakt, Kazan', Russian Federation, 420064

⁸ GG Kuvatov Republican Clinical Hospital, 132 Dostoevskogo str., Ufa, Russian Federation, 450005

⁹ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70 Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454076

¹⁰ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

¹¹ Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskii per., Rostov-na-Donu, Russian Federation, 344022

¹² Regional Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

¹³ Irkutsk Order of the Badge of Honor District Clinical Hospital, 100 Yubileinyi microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049

¹⁴ VD Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, 159 Tashkentskaya str., Samara, Russian Federation, 443095

¹⁵ SV Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, 22 Oktyabr'skii pr-t, Kemerovo, Russian Federation, 650066

¹⁶ Regional Clinical Hospital No. 2, 55 Russkaya str., Vladivostok, Russian Federation, 690105

¹⁷ Orenburg Regional Clinical Hospital No. 1, 5/3 Tsvillinga str., Orenburg, Russian Federation, 460006

¹⁸ Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

¹⁶ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» ул. Русская, д. 55, Владивосток, Российская Федерация, 690105

¹⁷ ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 1», ул. Цвиллинга, д. 5/3, Оренбург, Российская Федерация, 460006

¹⁸ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

¹⁹ ООО «Новартис Фарма», Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3, Москва, Российская Федерация, 125315

¹⁹ Novartis Pharma, 72 bld. 3, Leningradskii pr-t, Moscow, Russian Federation, 125315

РЕФЕРАТ

Актуальность. В связи со значительным увеличением продолжительности жизни и улучшением ее качества при хроническом миелолейкозе (ХМЛ), ростом потребности в лекарственном обеспечении дорогостоящими препаратами из группы ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) особо важное значение приобретает система учета и пожизненного наблюдения за пациентами.

Цель. Представить результаты многоцентрового наблюдательного исследования «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике» (2011–2016 гг.).

Материалы и методы. В исследование включены пациенты из регионов РФ с диагнозом ХМЛ, подтвержденным обнаружением Ph-хромосомы или транскрипта *BCR-ABL*. Ко времени проведения анализа (1 июля 2016 г.) в регистр больных ХМЛ внесены сведения о 7609 пациентах из 80 регионов РФ, в которых проживает 95 % населения страны. Ежегодный прирост числа больных с впервые выявленным ХМЛ в Регистре составляет 600–650 пациентов. Ко времени анализа 6995 (92 %) больных оставались под наблюдением, 473 (6 %) — умерли и 141 (2 %) — были из-под наблюдения. В Регистре было 44 % мужчин и 56 % женщин, медиана возраста пациентов — 49 лет (диапазон 2–94 года). Пик заболеваемости (46,3 %) приходился на возраст 40–60 лет. Медиана длительности течения ХМЛ ко времени анализа составила 6 лет (диапазон 0,1–30 лет).

Результаты. Заболевание диагностировано в хронической фазе (ХФ), фазе акселерации и бластного криза у 6560 (93,8 %), 380 (5,5 %) и 47 (0,7 %) больных соответственно. Соотношение групп риска по Sokal у больных в ХФ составило 49, 30 и 21 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. У 6473 (92,5 %) больных применялись ИТК. Иматиниб и ИТК второго поколения (ИТК2) получало 5570 (86 %) и 903 (14 %) больных соответственно. Доля пациентов, у которых доза иматиниба повышена до 600–800 мг, составила 30,4 %. Из ИТК2 nilотиниб получало 558 (61,7 %) больных, дазатиниб — 345 (38,2 %). Доля пациентов с выполненными молекулярно-генетическими исследованиями (МИ) в 2014, 2015 гг. и первые 6 мес. 2016 г. составила 61, 58 и 23 % соответственно. Доля больных с цитогенетическими исследованиями (ЦИ) за указанный период — 28, 26 и 7 % соответственно. У 34, 35 и 63 % больных за этот период отсутствуют данные как ЦИ, так и МИ. Большой молекулярный ответ (БМО) на терапию ИТК отмечен у 23 и 58 % больных со сроком лечения менее и более 12 мес. соответственно. При использовании nilотиниба во второй линии у 42 % больных получен БМО, у 25 % — глубокий молекулярный ответ (уровень *BCR-ABL* < 0,01 %).

Заключение. У большинства пациентов отмечается высокая эффективность терапии ИТК с возможностью

ABSTRACT

Background. Due to the significant increase in life expectancy and the quality of life in patients with chronic myeloid leukemia (CML) as well as the growing need for expensive tyrosine kinase inhibitors (TKI), the analysis of cost-effectiveness and lifelong monitoring of patients is especially important.

Aim. We present the results of a multicenter observational study “The Russian Registry of Chronic Myeloid Leukemia in routine clinical practice (2011–2016)”.

Materials & Methods. The study included Russian patients with CML, confirmed by the detection of a Ph-chromosome or a *BCR-ABL* transcript. The statistical analysis (July 1, 2016) included 7609 patients from 80 regions of the Russian Federation (covering 95 % of the population). The annual increase in the number of patients with newly diagnosed CML was 600–650 patients. At the time of the statistical analysis, 6995 (92 %) patients remained under observation, 473 (6 %) died and 141 (2 %) were withdrawn. The registry included 44 % of men and 56 % of women, the median age was 49 years (range 2–94 years). The peak incidence (46.3 %) occurred at the age of 40–60 years. The median disease duration by the time of the analysis was 6 years (range 0.1–30 years).

Results. The disease was diagnosed in the chronic phase (CP), acceleration phase, and blast crisis in 6560 (93.8 %), 380 (5.5 %) and 47 (0.7 %) patients, respectively. The proportion of risk groups according to Sokal for low, intermediate and high risk in CP was 49 %, 30 %, and 21 %, respectively. TKI were administered to 6473 (92.5 %) patients. Imatinib and the second generation TKI (TKI2) were administered to 5570 (86 %) and 903 (14 %) patients, respectively. The total of 30.4 % of patients received the increased imatinib dose of 600–800 mg. In the TKI2 group, 558 (61.7 %) patients received nilotinib and 345 (38.2 %) patients received dasatinib. The proportion of patients with completed molecular genetic studies (MGS) in 2014, 2015 and the first 6 months of 2016 amounted to 61 %, 58 % and 23 %, respectively. The proportion of patients with cytogenetic studies (CS) for the same period was 28 %, 26 % and 7 %, respectively. No CS or MGS data were presented for 34 %, 35 % and 63 % of patients during this period. Optimal molecular response and major molecular response (MMR) for TKI therapy were observed in 23 % and 58 % of patients treated < 12 months and > 12 months, respectively. When nilotinib was used in the second line, MMR was obtained in 42 % of patients, and a deep molecular response was obtained in 25 % of patients (*BCR-ABL* < 0.01 %).

Conclusion. The high efficacy of TKI therapy was observed in the majority of patients with the possibility of achieving a minimal residual disease. The problems concerning untimely monitoring and suboptimal administration of second line treatment were identified. In general,

достижения низкого уровня минимальной остаточной болезни. Выявлены проблемы, связанные со своевременным мониторингом, недостаточным использованием возможностей переключения на вторую линию лечения. В целом регистр больных ХМЛ позволяет интегрировать сведения в единую систему и получать информацию, характеризующую популяцию больных ХМЛ в России.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, Регистр, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, качество медицинской помощи.

Получено: 17 января 2017 г.

Принято в печать: 27 апреля 2017 г.

Для переписки: Анна Григорьевна Туркина, д-р мед. наук, проф., Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: turkianna@yandex.ru

Для цитирования: Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):390–401.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401

the CML patient registry allowed the data integration of data and information management of population with CML in Russia.

Keywords: chronic myeloid leukemia, registry, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, quality of medical care.

Received: January 17, 2017

Accepted: April 27, 2017

For correspondence: Anna Grigor'evna Turkina, DSci, Professor, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: turkianna@yandex.ru

For citation: Turkina AG, Novitskaya NV, Golenkov AK, et al. Chronic Myeloid Leukemia Patient Registry in the Russian Federation: From Observational Studies to the Efficacy Evaluation in Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2017;10(3):390–401 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) — препаратов, избирательно блокирующих BCR-ABL-тирозинкиназу, стало важнейшим событием в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), поскольку впервые появился способ эффективного контроля опухолевой массы [1–3]. Изменился прогноз ХМЛ: от фатальной болезни с неизбежным прогрессированием до заболевания с длительным течением, при котором основной задачей является максимальное подавление Ph-позитивного лейкозного клона и его контроль с помощью цитогенетических (ЦИ) и молекулярно-генетических исследований (МИ), предупреждение развития резистентности и обеспечение длительной выживаемости [3–5]. По данным отечественных и зарубежных источников, 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) при ХМЛ на фоне применения ИТК составляет 82,3–83,3 и 78,8 % соответственно [6, 7]. Терапия ИТК проводится в непрерывном режиме (ежедневно, длительно, постоянно) в течение всей жизни пациента.

По мере увеличения сроков воздействия ИТК у значительного числа больных ХМЛ остаточную популяцию лейкозных клеток удастся определить только при МИ с помощью высокочувствительного метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Достижение большого молекулярного ответа (БМО) — уровня экспрессии BCR-ABL $\leq 0,1$ % по стандартной международной шкале (IS) — служит критерием оптимального ответа после 12 мес. лечения и важной целью терапии ХМЛ, определяющей «безопасную гавань» с наилучшей выживаемостью

без прогрессирования [8, 9]. При проведении терапии ИТК увеличивается и доля больных с глубоким молекулярным ответом (МО) [6, 7, 10–12] — уровнем BCR-ABL $< 0,01$ % или MO4, а также MO4.5 (BCR-ABL $< 0,0032$ %). При глубоком МО становятся возможными применение подхода с ведением больных ХМЛ в ремиссии без терапии под контролем уровня BCR-ABL и перспектива излечения. По данным клинических исследований, у 40–60 % пациентов удается сохранить глубокий МО без терапии ИТК [13–16].

Для значительной части пациентов сохраняется необходимость пожизненного приема ИТК, т. к. принцип непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон служит основой эффективности лечения. В связи с этим актуальны контроль за нежелательными побочными эффектами ИТК и обеспечение хорошего качества жизни пациентов при длительной, многолетней терапии [9].

В Российской Федерации для лечения ХМЛ в настоящее время зарегистрированы ИТК первого поколения иматиниб и ИТК второго поколения (ИТК2) нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб. Имеющийся арсенал ИТК и следование современным рекомендациям позволяют оптимизировать лечение и выбрать наиболее подходящий препарат для каждого конкретного пациента.

ХМЛ — редкое заболевание. По данным популяционного исследования в 6 регионах РФ, нормированная на стандартную популяцию ВОЗ заболеваемость составляет 0,7 случая на 100 000 взрослого населения [17]. Однако в связи с высокими показателями выживаемости число больных ХМЛ и распространенность заболевания постепенно увеличиваются. Одновременно с этим нарастает потребность в обеспечении этих паци-

ентов препаратами ИТК. Особенно актуальным становится рациональное использование ИТК, которые относятся к дорогостоящим препаратам, и оценка эффективности проводимой терапии в соответствии с современными рекомендациями. В этих условиях особенно важна система учета и пожизненного наблюдения, позволяющая регистрировать данные по терапии и мониторингу у этих пациентов. Регистр больных ХМЛ изначально предложен и разработан экспертным советом специалистов по диагностике и терапии ХМЛ как система сбора, хранения и передачи информации. Он учитывает все особенности данной нозологии, функционирует уже более 10 лет и является наиболее масштабным мононозологическим гематологическим регистром на территории России.

Опыт работы с регистром больных ХМЛ позволил интегрировать имеющиеся сведения в единую систему и получить информацию, характеризующую популяцию больных ХМЛ в РФ. Эти данные частично легли в основу взаимодействия в рамках международных исследований (EUTOS CML Population Based Study, EUTOS CML Out-Study Patients Registry) и были отражены в публикациях, характеризующих заболеваемость ХМЛ [17], клинко-гематологическую картину при установлении болезни [18], а также представлены на всероссийских и международных гематологических конференциях.

С 2011 г. регистр больных ХМЛ продолжил развитие в рамках многоцентрового наблюдательного исследования, проводимого при поддержке фармацевтической компании «Новартис Фарма». Важно отметить, что включение в Регистр информации о пациентах не ограничивалось только теми из них, кто получал ИТК именно этого производителя. В рамках исследования не предполагалось назначение какого-либо одного препарата из группы ИТК, т. е. лечение определялось лечащим врачом. В базе данных исследования была сохранена изначальная структура Регистра, включающая не только сведения о том, какой препарат получал пациент, но и данные на момент диагностики заболевания, оценку гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов. В связи с этим регистр больных ХМЛ без преувеличения стал наиболее полным и объективным источником информации о популяции больных ХМЛ и результатах применения ИТК в клинической практике в РФ.

Цель настоящей публикации — представить информацию о терапии и мониторинге больных ХМЛ в РФ по данным многоцентрового наблюдательного исследования «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения

Критерии включения в многоцентровое наблюдательное исследование «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике» были следующие:

- установленный диагноз ХМЛ в любой фазе, подтвержденный выявлением Ph-хромосомы или транскрипта *BCR-ABL*;
- любой возраст пациентов (дети или взрослые);
- предоставление письменного информированного согласия (в случае пациентов с ограниченной дееспособностью — согласие родителей/законных опекунов).

Методология проведения исследования и сбора данных

Участвующие в проекте врачи предоставляли всем пациентам, отвечающим критериям включения, полную информацию об исследовании. После этого пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. У больных, которые уже были под наблюдением гематологов на момент начала исследования, выполнялся ретроспективный сбор данных о диагностике ХМЛ, первоначальном лечении, мониторинге и любых последующих изменениях статуса пациента. Обновление данных осуществлялось по мере дальнейшего наблюдения за пациентом. У больных с впервые диагностированным заболеванием выполняли проспективный сбор информации. Запланированная продолжительность включения больных в исследование составляла 5 лет. Исследование началось в ноябре 2011 г.

Обязательное расписание визитов пациентов в рамках данного исследования не предусматривалось. При первоначальном внесении сведений документировались демографические характеристики пациента, данные о фазе заболевания и прогностической группе риска, рассчитанные на основании результатов обследования ко времени установления диагноза. При плановых визитах пациента к врачу регистрировались данные гематологического, цитогенетического и молекулярно-генетического мониторинга, а также информация о клиническом статусе и терапии, включая препараты и их дозы. В рамках исследования предусматривался проспективный сбор данных о нежелательных явлениях. Ретроспективного сбора данных по безопасности запланировано не было.

Для обеспечения постоянного обновления сведений по каждому пациенту был запланирован определенный объем внесения данных с частотой 2–4 раза в год даже при отсутствии изменений в статусе заболевания. Вся информация регистрировалась в исследовательских центрах непосредственно врачами — участниками проекта. Данные вносились в электронную индивидуальную регистрационную карту в режиме онлайн. Конфиденциальность обеспечивалась присвоением каждому пациенту уникального идентификационного номера.

Исследование проводилось в соответствии с утвержденным протоколом и положениями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP), а также этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. В ходе программы клиническими мониторами исследования в центрах-участниках проводились регулярные аудиты для проверки полноты и точности ввода информации в базу данных, хода набора больных, соблюдения требований протокола и GCP.

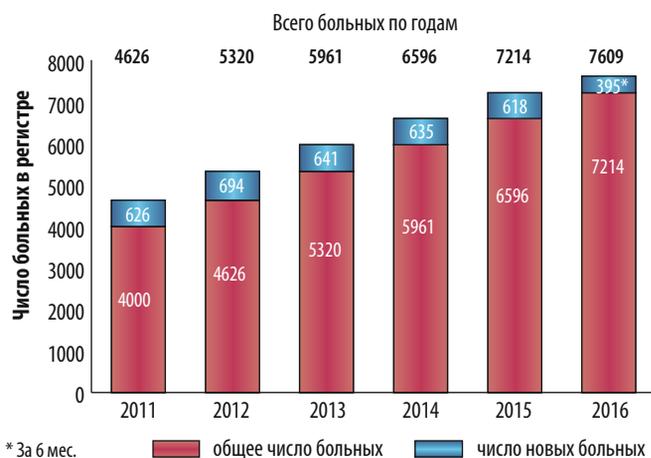


Рис. 1. Распределение больных хроническим миелолейкозом в зависимости от года включения в наблюдательное исследование

Fig. 1. Distribution of patients with chronic myeloid leukemia, depending on the year of inclusion in the observational study

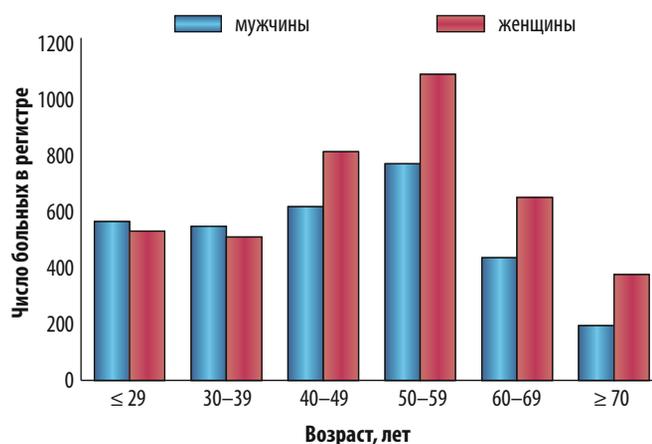


Рис. 2. Соотношение больных хроническим миелолейкозом в Регистре по полу в различных возрастных группах ко времени установления диагноза ($n = 6995$)

Fig. 2. Ratio of patients with chronic myeloid leukemia in the Registry, by gender in different age groups, to the time of diagnosis ($n = 6995$)

РЕЗУЛЬТАТЫ

По состоянию на 1 июля 2016 г. всего в регистре больных ХМЛ зарегистрировано 7609 пациентов, из которых 6995 (92 %) оставались под наблюдением, 473 (6 %) умерли и 141 (2 %) выбыл из-под наблюдения. Распределение больных ХМЛ по годам включения в исследование представлено на рис. 1.

Распределение больных ХМЛ по округам РФ

В регистр больных ХМЛ внесены сведения о больных ХМЛ из 80 регионов РФ, в которых проживает 95 % населения страны (табл. 1). Согласно этим данным, распространенность ХМЛ составила 4,76 случая на 100 000 населения: от 2,4 в Северо-Кавказском федеральном округе до 5,54 — в Северо-Западном.

Клинико-демографическая характеристика больных ХМЛ ко времени установления диагноза и сроки наблюдения за пациентами

По результатам оценки клинико-демографических данных пациентов ко времени диагностики соотношение мужчин и женщин в Регистре составляло 44:56 %, медиана возраста пациентов — 49 лет (диапазон 2–94 года). Пик выявления заболевания (46,3 %) при-

дился на возрастную группу 40–60 лет. Доля пациентов в возрасте до 40 лет составляла 30,4 %, старше 60 лет — 23,3 %. Среди больных моложе 40 лет соотношение по полу было примерно равным. После 40 лет преобладали пациенты женского пола (рис. 2). Детальное распределение больных по возрастным группам и полу на момент диагноза представлено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных хроническим миелолейкозом в Регистре по возрастным группам и полу ко времени установления диагноза

| Возрастная группа, лет | Все пациенты | | Мужчины | | Женщины | |
|------------------------|--------------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ≤ 29 | 1079 | 15,4 | 556 | 18,0 | 523 | 13,4 |
| 30–39 | 1042 | 14,9 | 540 | 17,5 | 502 | 12,8 |
| 40–49 | 1409 | 20,1 | 608 | 19,7 | 801 | 20,5 |
| 50–59 | 1831 | 26,2 | 759 | 24,6 | 1072 | 27,4 |
| 60–69 | 1071 | 15,3 | 430 | 13,9 | 641 | 16,4 |
| ≥ 70 | 563 | 8,0 | 192 | 6,2 | 371 | 9,5 |
| Всего | 6995 | 100,0 | 3085 | 100,0 | 3910 | 100,0 |
| Медиана возраста, лет | 49 | | 47 | | 51 | |
| Средний возраст, лет | 47,6 | | 45,7 | | 49,1 | |

ПРИМЕЧАНИЕ. Доля (%) пациентов по возрастным группам рассчитана от общего числа больных.

Таблица 1. Распределение больных хроническим миелолейкозом в Регистре по округам РФ

| Федеральный округ РФ | Число больных ХМЛ (статус «остаются под наблюдением») | Численность населения | Распространенность ХМЛ на 100 000 населения |
|----------------------|---|-----------------------|---|
| Центральный | 1824 | 40 368 622 | 4,52 |
| Приволжский | 1554 | 29 673 644 | 5,24 |
| Сибирский | 1052 | 19 612 231 | 5,36 |
| Южный | 753 | 16 367 949 | 4,60 |
| Северо-Западный | 702 | 12 666 009 | 5,54 |
| Уральский | 588 | 12 308 103 | 4,78 |
| Северо-Кавказский | 233 | 9 718 001 | 2,40 |
| Дальневосточный | 289 | 6 194 969 | 4,67 |
| Всего | 6995 | 146 909 528 | 4,76 |

У 6560 (93,8 %) больных заболевание диагностировано в хронической фазе (ХФ), у 380 (5,5 %) — в ФА, у 47 (0,7 %) — в БК. Соотношение по прогностической шкале Sokal у 6560 больных в ХФ составило 49:30:21 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. Наибольшая доля больных с высоким риском по Sokal (до 30 %) наблюдалась среди пациентов старше 60 лет (рис. 3).

Медиана длительности заболевания у 6995 больных ХМЛ на момент анализа составила 6 лет (диапазон 0,1–30 лет). Наибольшее число больных (47,3 %) зарегистрировано после 2011 г. Доля пациентов с длительностью заболевания более 10 лет составила 18,2 %. Распределение больных ХМЛ в регистре в зависимости от длительности заболевания представлено в табл. 3.

Терапия ХМЛ

Из 6995 пациентов в Регистре у 6473 (92,5 %) в качестве терапии указаны ИТК. Препарат первого поколения иматиниба мезилат получало 5570 (86 %) из 6473 пациентов; ИТК2 — 903 (14 %) больных, в т. ч. нилотиниб — 558 (61,7 %), дазатиниб — 345 (38,2 %).

Терапия иматинибом в первой линии осуществлена у всех 5570 больных, за исключением отдельных наблюдений. Нилотиниб в первой линии назначен 62

(11 %) больным, во второй и последующих линиях — 496 (89 %). Дазатиниб в первой, второй и последующих линиях применялся у 27 (7,8 %) и 318 (92,2 %) больных соответственно.

Стандартную, рекомендованную для ХФ ХМЛ, дозу иматиниба 400 мг/сут получало 3808 (68,3 %) больных. Прием иматиниба в повышенной дозе (600–800 мг) имел место у 1698 (30,4 %) пациентов. Доза иматиниба ниже стандартной (≤ 300 мг) была у 64 (1,2 %) больных.

Нилотиниб в дозе 800 мг получал 431 (77,2 %) пациент, в дозе 600 мг — 78 (14 %). Доза нилотиниба снижена до 400 мг и менее у 49 (8,8 %) больных.

Дазатиниб в дозе 100 мг принимало 235 (68,1 %) пациентов. Дазатиниб в дозе 140 мг и более получало 86 (25 %) больных. Доза дазатиниба снижена до 80 мг и менее у 24 (6,9 %) пациентов.

На рис. 4 представлено распределение больных ХМЛ в зависимости от режима дозирования ИТК по состоянию на 1 июля 2016 г.

Мониторинг ХМЛ

Анализ цитогенетического и молекулярно-генетического мониторинга за последние 2,5 года наблюдения (2014–2016 гг.) производился для оценки числа МИ и ЦИ. Доля больных с МИ в 2014, 2015 гг. и за 6 мес. 2016 г. составила 61, 58 и 23 % соответственно. Доля больных с ЦИ в те же сроки — 28, 26 и 7 % соответственно (рис. 5). У 34, 35 и 63 % больных из Регистра за 2014, 2015 гг. и первую половину 2016 г. соответственно отсутствуют данные как по ЦИ, так и МИ. Из пациентов, у которых выполнялся молекулярно-генетический мониторинг, число МИ на 1 больного в

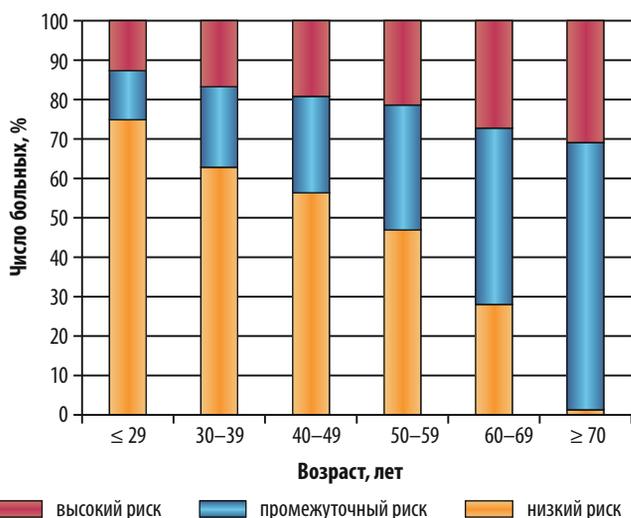


Рис. 3. Распределение больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе ($n = 6560$) согласно прогностической шкале Sokal в различных возрастных группах

Fig. 3. Distribution of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase ($n = 6560$) in different age groups, according to Sokal prognostic scale

Таблица 3. Распределение больных хроническим миелолейкозом в Регистре в зависимости от длительности заболевания, рассчитанной от даты установления диагноза

| Время установления диагноза, годы | Длительность заболевания,* годы | Число пациентов |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 1986–1994 | 22–30 | 20 (0,3 %) |
| 1995–1999 | 17–21 | 170 (2,4 %) |
| 2000–2005 | 11–16 | 1084 (15,5 %) |
| 2006–2010 | 6–10 | 2413 (34,5 %) |
| 2011–2016 | 0–5 | 3308 (47,3 %) |
| Всего | | 6995 (100 %) |

* Данные на 1 июля 2016 г.

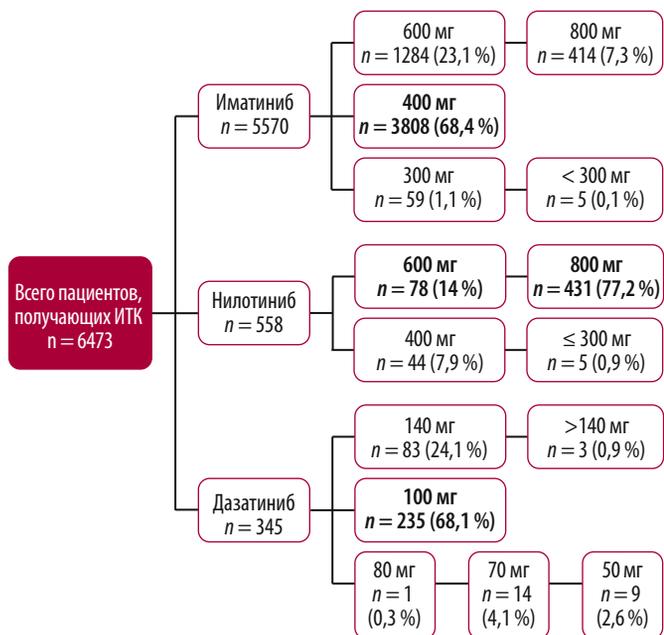


Рис. 4. Распределение больных хроническим миелолейкозом в зависимости от применяемого ингибитора тирозинкиназы (ИТК) и режима дозирования препарата по состоянию на 1 июля 2016 г.

Fig. 4. Distribution of patients with chronic myeloid leukemia, depending on the applied tyrosine kinase inhibitor (ИТК) and the dosing regimen of the agent as of July 1, 2016

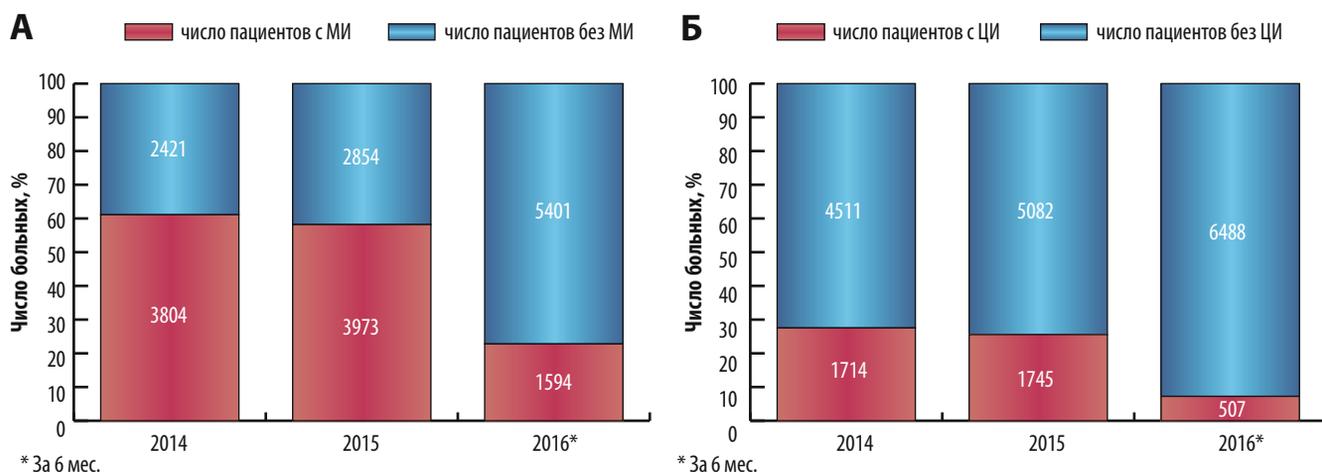


Рис. 5. Молекулярно-генетический и цитогенетический мониторинг в 2014–2016 гг., по данным регистра больных хроническим миелолейкозом:

А — число молекулярно-генетических исследований (МИ); Б — число цитогенетических исследований (ЦИ)

Fig. 5. Molecular genetic and cytogenetic monitoring in 2014–2016, by the data of the Registry of patients with chronic myeloid leukemia: А — the number of molecular genetic research (МИ); Б — the number of cytogenetic research (ЦИ)

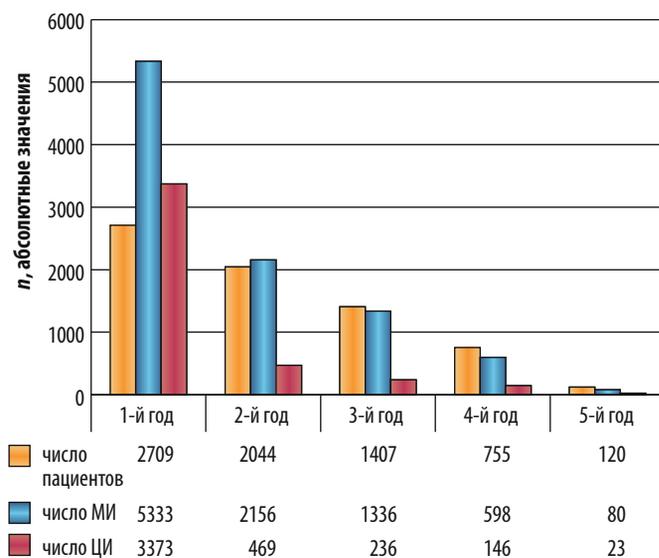


Рис. 6. Число молекулярных (МИ) и цитогенетических исследований (ЦИ) в 1–5-й год терапии в проспективной группе больных хроническим миелолейкозом ($n = 2709$)

Fig. 6. The number of molecular (МИ) and cytogenetic (ЦИ) research in 1st to 5th years of therapy in the prospective group of patients with chronic myeloid leukemia ($n = 2709$)

2014, 2015 гг. и первой половине 2016 г. составило 1,7, 1,6 и 1,2 соответственно; число ЦИ — 1,3, 1,2 и 1 соответственно.

Следует отметить, что рекомендации по выполнению цитогенетического и молекулярно-генетического мониторинга при ХМЛ были наиболее четко обозначены экспертами European LeukemiaNet начиная с 2009 г. и в дальнейшем обновлены в 2013 г., а стандартизованные молекулярно-генетические лаборатории в РФ появились лишь после 2010 г. В связи с этим отдельно была оценена частота выполнения мониторинга в проспективной группе наблюдаемых пациентов ($n = 2709$), у которых диагноз ХМЛ установлен начиная с 2011 г. В этой группе больных число

Таблица 4. Результаты молекулярно-генетических исследований (МИ) у больных хроническим миелолейкозом в 2015–2016 гг. ($n = 6473$)

| Результаты МИ | Число больных |
|--|---------------------|
| При сроке терапии < 12 мес. | 783 (100 %) |
| <i>BCR-ABL</i> ≥ 1 % | 81 (10 %) |
| <i>BCR-ABL</i> $> 0,1$ и < 1 % | 68 (9 %) |
| <i>BCR-ABL</i> $\leq 0,1$ % | 177 (23 %) |
| Нет данных | 457 (58 %) |
| При сроке терапии ≥ 12 мес. | 5690 (100 %) |
| <i>BCR-ABL</i> ≥ 10 % | 508 (9 %) |
| <i>BCR-ABL</i> ≥ 1 и < 10 % | 378 (7 %) |
| <i>BCR-ABL</i> $> 0,1$ и < 1 % | 625 (11 %) |
| <i>BCR-ABL</i> $> 0,01$ и $\leq 0,1$ % (БМО) | 956 (17 %) |
| <i>BCR-ABL</i> $\leq 0,01$ % (МО4) и $> 0,0032$ % | 441 (8 %) |
| <i>BCR-ABL</i> $\leq 0,0032$ % (МО4.5) | 1852 (33 %) |
| Нет данных | 930 (15 %) |
| Всего | 6473 (100 %) |

МИ на 1 пациента составляло 2 в 1-й год терапии, 1,1 — во 2-й год, 0,9 — в 3-й, 0,8 — в 4-й и 0,7 — в 5-й. Число ЦИ на 1 пациента составляло 1,2 в 1-й год терапии и 0,2 — во 2–5-й (рис. 6).

Оценка эффективности терапии ИТК по результатам молекулярного исследования в разные сроки наблюдения

Для характеристики эффективности терапии ИТК оценивали объем опухолевого клона по результатам МИ и определяли долю больных с разной степенью МО на дату последнего исследования. В анализ включены 6473 пациента и результаты их оценки в 2014–2016 гг. (табл. 4). У 783 больных длительность терапии ИТК составила менее 12 мес., у 5690 — 12 мес. и более.

С учетом того, что у ИТК2 различаются показания к применению в зависимости от фазы заболевания (дазатиниб применяется в ХФ, ФА и БК, нилотиниб — только в ХФ и ФА), а также факта, что при неудаче

терапии первой линии ИТК2 могут применяться во второй и третьей линиях (включая перевод с одного ИТК2 на другой), детальная объективизация результатов терапии ИТК2 в Регистре требует учета этих факторов, что не предусматривалось в рамках данного анализа. Для сопоставления результатов терапии ИТК2 в каждой линии лечения с учетом указанных выше характеристик целесообразен отдельный анализ.

В связи с тем, что среди получавших ИТК2 наибольшую группу составили принимавшие нилотиниб (61,7 %), анализу подвергнуты клинико-демографические характеристики пациентов этой группы и результаты терапии при неудаче первой линии.

Клинико-демографические характеристики и результаты терапии у больных ХМЛ, получавших нилотиниб при неудаче терапии первой линии

Среди 558 больных, получавших нилотиниб, соотношение мужчин и женщин составляло 39:61 %, медиана возраста больных ко времени установления диагноза — 42 года. Доля пациентов до 40 лет при установлении диагноза была 43,5 %, а старше 60 лет — 9,9 %. Распределение больных ХМЛ, получавших нилотиниб, по возрасту и полу ко времени установления диагноза представлено в табл. 5.

Соотношение групп риска по прогностической шкале Sokal у 510 больных (ХФ, с данными для расчета группы риска) было 46:31:23 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно.

Из 496 пациентов, получавших нилотиниб при неудаче терапии первой линии, 81 (16 %) начал терапию в 2006–2010 гг., 415 (84 %) — в 2011–2016 гг. Длительность заболевания от времени установления диагноза до начала терапии нилотинибом составила 1 год и менее у 59 (12 %) больных, 1–5 лет — у 210 (42 %), 6–9 лет — у 129 (26 %), 10 лет и более — у 98 (20 %). Медиана длительности заболевания на момент назначения нилотиниба составила 52 мес. (диапазон 1–273 мес.).

Для определения объема опухолевой массы у больных ХМЛ к началу терапии нилотинибом были проанализированы результаты ЦИ и МИ. У 288 (58 %) пациентов не было полного цитогенетического ответа (ПЦО): определялись Ph-позитивные клетки при стандартном ЦИ. У 104 (21 %) больных наиболее близкий к дате начала терапии результат ЦИ соответствовал критериям ПЦО. У остальных 104 (21 %) больных перед началом терапии нилотинибом не было данных ЦИ. Из 104 больных без данных ЦИ у 26 (25 %) определялся высокий уровень *BCR-ABL* (> 1 %, эквивалент потери ПЦО). По результатам МИ у пациентов без данных ЦИ уровень *BCR-ABL* > 1 % был выявлен в 54 (52 %) случаях. Суммарно к началу терапии нилотинибом у 368 (74 %) больных отмечались отсутствие ПЦО или уровень *BCR-ABL* > 1 %, у 47 (9 %) — отсутствие БМО. У 49 (10 %) больных сохранялся БМО, у 32 (7 %) — нет данных ЦИ и МИ (табл. 6).

На момент анализа у 75 (15 %) больных терапия нилотинибом проводилась 1 год и менее, у 154 (31 %) — 1–3 года, у 205 (41 %) — 4–6 лет, у 62 (13 %) — более 6 лет. Медиана наблюдения при терапии нилотинибом во второй линии составила 38 мес. (диапазон 1–108 мес.).

Таблица 5. Распределение больных хроническим миелолейкозом, получавших нилотиниб, по возрастным группам и полу

| Возрастная группа, лет | Все пациенты | | Мужчины | | Женщины | |
|------------------------|--------------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ≤ 29 | 129 | 23,1 | 56 | 25,7 | 73 | 21,5 |
| 30–39 | 114 | 20,4 | 49 | 22,5 | 65 | 19,1 |
| 40–49 | 142 | 25,4 | 48 | 22,0 | 94 | 27,6 |
| 50–59 | 118 | 21,1 | 50 | 22,9 | 68 | 20,0 |
| 60–69 | 45 | 8,1 | 10 | 4,6 | 35 | 10,3 |
| ≥ 70 | 10 | 1,8 | 5 | 2,3 | 5 | 1,5 |
| Всего | 558 | 100,0 | 218 | 100,0 | 340 | 100,0 |
| Медиана возраста, лет | 42 | | 40 | | 43 | |
| Средний возраст, лет | 41,6 | | 40,6 | | 42,3 | |

Таблица 6. Результаты цитогенетического (ЦИ) и молекулярно-генетического исследований (МИ) перед началом терапии нилотинибом во второй и последующих линиях у больных хроническим миелолейкозом ($n = 496$)

| Результаты оценки объема опухолевого клона по данным ЦИ или МИ | Число больных |
|--|---------------|
| Ph ≥ 1 % или <i>BCR-ABL</i> ≥ 1 % | 368 (74 %) |
| <i>BCR-ABL</i> > 0,1 и < 1 % | 47 (9 %) |
| <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,1 % | 49 (10 %) |
| Без данных ЦИ и МИ | 32 (7 %) |
| Всего | 496 (100 %) |

Таблица 7. Результаты молекулярно-генетических исследований (МИ) на фоне терапии нилотинибом во второй линии у больных хроническим миелолейкозом ($n = 496$)

| Результаты МИ | Число больных |
|--|---------------|
| <i>BCR-ABL</i> ≥ 10 % | 64 (13 %) |
| <i>BCR-ABL</i> ≥ 1 и < 10 % | 37 (8 %) |
| <i>BCR-ABL</i> > 0,1 и < 1 % | 55 (11 %) |
| <i>BCR-ABL</i> > 0,01 и ≤ 0,1 % (БМО) | 86 (17 %) |
| <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,01 % (МО4) и > 0,0032 % | 27 (5 %) |
| <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,0032 % (МО4.5) | 101 (20 %) |
| Нет данных | 126 (26 %) |
| Всего | 496 (100 %) |

На фоне проводимой терапии у 214 (42 %) больных получен БМО с уровнем *BCR-ABL* < 0,1 %. Медиана срока получения БМО составила 9 мес. (диапазон 1–124 мес.). Число больных с глубоким МО, включившим МО4 и МО4.5, было 128 (25 %). Медиана срока получения глубокого МО составила 14 мес. (диапазон 1–95 мес.). У 126 (26 %) больных не было данных МИ для оценки. Результаты оценки объема опухолевого клона по данным МИ представлены в табл. 7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регистр больных ХМЛ позволил собрать данные о 7609 пациентах с этим заболеванием на территории РФ. С учетом того, что в регионах РФ, которые предоставили информацию, проживает 95 % населения, можно признать как объективные данные о числе пациентов с этим редким заболеванием и о ежегодно выявляемых новых случаях ХМЛ в РФ (до

600–650 новых пациентов в год, по данным Регистра). Включение больных в многоцентровое наблюдательное исследование выполнялось на основании критериев, подтверждающих диагноз ХМЛ. В их число входит обязательное подтверждение диагноза с помощью ЦИ и/или МИ. Это позволило исключить другие миелопролиферативные заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика ХМЛ. Кроме того, подтверждение диагноза обнаружением Ph-хромосомы или транскрипта *BCR-ABL* служит основанием для назначения таргетной (целенаправленной) терапии ИТК.

По возрасту большинство пациентов относятся к наиболее социально активной части населения. Средний возраст больных составил 47,6 года, а медиана возраста — 49 лет. Существенной является и доля больных молодого возраста (до 40 лет), которая составляет 30 %. У 93,8 % пациентов, зарегистрированных к настоящему времени в Регистре (статус «остаются под наблюдением»), ХМЛ диагностирован в ХФ. При этом значительную долю составляют больные низкой и промежуточной групп риска по Sokal (суммарно 79 %). У большинства пациентов можно ожидать высокие показатели выживаемости при терапии ИТК.

Наибольшее число больных с высоким риском по Sokal среди пациентов старше 60 лет, по-видимому, обусловлено особенностями применяемой прогностической шкалы Sokal, в которой возраст является одной из составляющих в расчетной формуле (параметры шкалы Sokal: возраст, размеры селезенки, число бластных клеток, тромбоцитов). Новая прогностическая шкала ELTS (EUTOS Long Term Survival Score), недавно предложенная экспертами European LeukemiaNet, также учитывает возраст пациентов для расчета долговременного прогноза (параметры шкалы ELTS: возраст, размеры селезенки, число бластных клеток, тромбоцитов), но с применением другой формулы. Сопоставление данных шкалы Sokal, которая принята еще до появления ИТК, и новой прогностической шкалы, разработанной в эпоху применения ИТК и учитывающей только смертность, связанную с прогрессированием ХМЛ, возможно, поможет более точно дифференцировать группы больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом при терапии ИТК.

Распределение больных ХМЛ в зависимости от длительности заболевания свидетельствует о том, что уже в настоящее время значительна доля пациентов с длительностью заболевания 6–10 лет, которые начали получать лечение в тот период, когда ИТК первого поколения иматиниб вошел в стандарты терапии ХМЛ и стал доступен в РФ благодаря Федеральной программе «7 нозологий».

Большинство пациентов (86 %) получают иматиниб в первой линии терапии. Необходимость повышения дозы иматиниба, как правило, обусловлена неудачей лечения в стандартной дозе 400 мг. Доля больных, у которых доза иматиниба повышена до 600–800 мг, составляет 30,4 %. По данным предыдущего анализа, до 25–30 % больных нуждаются в переводе на терапию ИТК2 [19]. Своевременный перевод на терапию ИТК2 представляется жизненно важным для больных ХМЛ при неудаче применения иматиниба в первой линии.

В современных рекомендациях по терапии ХМЛ предусмотрено применение ИТК2 и в первой линии лечения с целью предотвратить прогрессирование, особенно у пациентов из группы высокого риска, а также для более быстрого достижения глубокой ремиссии заболевания. Однако в настоящее время препараты ИТК2 в РФ получает только 14 % больных, а доля их применения в первой линии остается незначительной. Очевидно, что следование современным рекомендациям по терапии ХМЛ и использование всего арсенала ИТК для получения наилучшего ответа на лечение не реализуются на практике.

Молекулярно-генетический мониторинг служит основой для оценки объема опухолевой массы при ХМЛ, результатов терапии и понимания прогноза у каждого пациента. Цитогенетический мониторинг в связи с меньшей чувствительностью метода применяется в основном на ранних этапах ответа на лечение, а также при необходимости оценки значительного объема опухолевого клона (например, при неудаче терапии и развитии резистентности). ЦИ в настоящее время рекомендовано выполнять до получения ПЦО. Как правило, в первый год терапии ИТК ЦИ выполняются не менее 2–3 раз. По результатам мониторинга в проспективной группе больных число ЦИ составляло 1,2 на первом году лечения.

Рекомендованная частота молекулярно-генетического мониторинга даже после достижения БМО составляет не менее 2 раз в год. Число МИ на 1 пациента, по данным за последние 2,5 года наблюдения, было ниже и составляло 1,2–1,7. При оценке мониторинга у проспективной группы пациентов с диагнозом, установленным с 2011 г., очевидно, что ЦИ и МИ действительно выполняются чаще на первом году терапии. Однако рекомендованная частота мониторинга также не полностью соблюдается на практике. У 34–64 % больных за последние 2,5 года наблюдения не представлены результаты ни ЦИ, ни МИ.

Важно отметить, что результаты ЦИ и МИ в наблюдательном исследовании вносились в базу данных не напрямую из лаборатории, выполнявшей анализ, а фиксировались врачами только после получения заключения из лабораторий. В связи с этим нельзя исключить, что некоторая часть данных из первичной документации могла быть зарегистрирована не в полном объеме.

Учитывая значительный объем отсутствующих для анализа данных и нерегулярный мониторинг, не представляется возможным адекватно оценить долю больных с ответом на терапию ИТК (оптимальный, предупреждение, неудача) в соответствии с современными рекомендациями. Однако оценка объема опухолевого клона по результатам ЦИ и МИ позволяет представить общую картину у больных со сроком наблюдения до 12 и более 12 мес.

У пациентов с длительностью заболевания менее 12 мес. наиболее важно быстрое снижение клиренса опухолевого клона и предотвращение прогрессирования. Достижение уровня *BCR-ABL* < 1 % (соответствующего ПЦО) в этой группе больных к 6 мес. терапии и уровня *BCR-ABL* < 0,1 % (БМО) к 12 мес. считается оптимальным ответом на лечение. В указанной группе пациентов уровень *BCR-ABL* < 1 % отмечен сум-

марно у 32 % больных, включая 23 % с БМО. Однако у значительной части пациентов (58 %) отсутствуют данные МИ, в связи с чем затруднительно сделать вывод о реальной доле больных с оптимальным ответом на первом году терапии.

У больных со сроком заболевания более 12 мес., согласно современным рекомендациям, оптимальный ответ констатируется при сохранении БМО, а неудача терапии определяется потерей ранее достигнутых ответов (ПЦО, гематологического ответа, подтвержденная потеря БМО с уровнем $BCR-ABL \geq 1\%$) либо при появлении новых мутаций/хромосомных aberrаций в Ph-позитивных клетках. Ориентируясь на результаты МИ у больных с длительностью заболевания более 12 мес., можно отметить, что оптимальный ответ ко времени оценки данных отмечен у 58 % из них. Уровень $BCR-ABL \geq 1\%$, характеризующий неудачу терапии, отмечен у 16 % больных. Промежуточная категория по уровню $BCR-ABL > 0,1$ и $< 1\%$ составляет 11 %. Сопоставление с результатами ЦИ, мутационным статусом, которые не выполнялись в рамках данного анализа, возможно, могло бы уточнить характеристики ответа на терапию ИТК у этих пациентов, а также у больных с отсутствием данных МИ в Регистре.

Что касается характеристики больных ХМЛ, получающих нилотиниб при неудаче терапии первой линии, можно отметить, что это группа более молодых пациентов с медианой возраста 42 vs 47 лет (среди всех пациентов). Доля больных до 40 лет ко времени установления диагноза составляет 43,5 vs 30,4 % во всей группе, доля больных старше 60 лет — 9,9 vs 23,3 % соответственно. Предположительно, эти различия могут быть обусловлены отбором пациентов при переключении на следующую линию лечения (с учетом доступности препарата, токсичности, выбора врача и т. п.). Различий по группам риска Sokal по сравнению со всей группой при этом не выявлено.

Большинство пациентов (84 %) начали терапию нилотинибом в течение последних 5 лет (2011–2016 гг.), при этом длительность заболевания до переключения на вторую линию лечения у 46 % больных была более 5 лет, что свидетельствует, вероятно, о поздней смене терапии. Переключение на вторую линию в течение первого года лечения имело место только у 12 % больных.

Исходя из результатов оценки объема опухолевого клона на момент перевода пациентов на терапию нилотинибом (по результатам МИ и ЦИ), можно отметить, что учитывая высокий уровень $BCR-ABL (> 1\%)$ и отсутствие ПЦО у 74 % больных, вероятной причиной смены терапии была резистентность к ИТК предыдущей линии. У пациентов с уровнем $BCR-ABL < 1\%$ на момент смены терапии вероятными причинами перевода на нилотиниб предположительно могли быть непереносимость ИТК предыдущей линии или другие причины (другие признаки неудачи терапии, выбор врача, индукция более глубокого ответа).

Несмотря на то что при переводе на нилотиниб большинство пациентов были резистентными к первой линии лечения, у 42 % больных удалось получить БМО, у 25 % — глубокий МО. Пациенты, у которых сохраняется высокий уровень экспрессии $BCR-ABL (> 1\%)$ после перевода на терапию нилотинибом,

требуют более детального анализа, чтобы решить вопрос о дальнейшей лечебной тактике. Доля больных, у которых на фоне терапии нилотинибом не представлены результаты МИ в Регистре (26 %), также требует более детальной оценки и сопоставления данных с результатами ЦИ и других исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдательное исследование «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике», проводившееся в 2011–2016 гг. в РФ, при поддержке фармацевтической компании «Новартис Фарма», позволило объективировать диагностику, результаты терапии и мониторинга ХМЛ на территории РФ. Дизайн регистра ХМЛ как наблюдательной программы, сбор данных о результатах терапии ИТК независимо от производителя ИТК, а также большой объем собранной информации определяют значительные преимущества этого исследования.

Выявленные по данным Регистра проблемы, касающиеся ограничений по оценке эффективности терапии ИТК в связи с недостаточно представленными данными мониторинга, диктуют необходимость улучшения работы в этом направлении в РФ. Регулярный мониторинг опухолевого клона по результатам МИ и ЦИ позволяет выявлять ранние признаки резистентности и выполнять своевременную смену лечения при неудаче предшествующего. Благодаря своевременному переключению на ИТК2 можно значительно улучшить результаты терапии ХМЛ. Более активное применение ИТК2 в первой линии могло бы обеспечить увеличение количества пациентов с глубоким стабильным МО и обеспечить перевод этих пациентов в фазу наблюдения без терапии на более ранних сроках. Учитывая, что терапия ИТК при ХМЛ — дорогостоящий вид лечения, обеспечение своевременной смены терапии и увеличение доли больных с глубоким стабильным МО важны также с экономических позиций.

Информация, полученная в рамках Регистра, безусловно, влияет на разработку практических клинических рекомендаций. В 2016 г. обновленная версия клинических рекомендаций («Федеральные рекомендации по диагностике и терапии ХМЛ») дополнена разделом по оценке критериев качества оказания медицинской помощи, в которых особое внимание уделяется результатам мониторинга при ХМЛ и своевременности анализа ответа на лечение. Учитывая, что в Регистре отражен персональный мониторинг зарегистрированных больных при достаточной полноте собранных данных, Регистр способен стать мощным инструментом оценки качества оказываемой медицинской помощи пациентам. Унифицированная форма сбора, хранения и предоставления информации, заложенная в Регистре, может служить основой для формирования общих и региональных отчетов, выполнения детального анализа. Показатели, характеризующие результаты лечения (данные ЦИ и МИ, режим терапии), позволяют оценить качество терапии, выявить пациентов с резистентностью

(неудачей) терапии и объективировать потребность в лекарственном обеспечении для каждого конкретного пациента.

Перевод Регистра больных ХМЛ в новое качество — от наблюдательного исследования к научно-практической программе оценки качества медицинской помощи — позволил бы наиболее полно использовать его возможности. Благодаря использованию Регистра можно визуализировать своевременность мониторинга, контролировать эффективность терапии, он также является инструментом оказания консультативной помощи врачам практического звена здравоохранения. Поддержка на государственном уровне такой программы, проводимой органами здравоохранения на федеральном и региональном уровнях совместно с врачами и научными центрами, может значительно повысить эффективность терапии и способствовать рациональному использованию средств, выделенных для лечения пациентов с данной нозологической формой заболевания. Это особенно актуально при дальнейшем увеличении показателей долгосрочной выживаемости у больных ХМЛ, а также увеличении их доли среди гематологических пациентов в целом.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.Г. Туркина — лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Новартис Фарма»; лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Бристол-Майерс Сквибб»; лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Пфайзер». Н.В. Новицкая — лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Новартис Фарма»; лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Бристол-Майерс Сквибб»; лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Пфайзер»; лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Фармсинтез». А.К. Голенков — лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Новартис Фарма»; лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Бристол-Майерс Сквибб». В.А. Шуваев — лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма»; лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Бристол-Майерс Сквибб»; лекторские гонорары, участие в конференциях «Амджен»; лекторские гонорары от «Пфайзер». Т.Ю. Клиточенко — исследовательские гранты, лекторские гонорары от «Новартис Фарма»; лекторские гонорары от «Бристол-Майерс Сквибб». Е.В. Васильев — лекторские гонорары, исследовательские гранты от «Новартис Фарма»; лекторские гонорары, исследовательские гранты

от «Бристол-Майерс Сквибб». О.М. Сендерова — лекторские гонорары, участие в экспертных советах «Новартис Фарма». Г.Б. Кучма — лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Новартис Фарма»; лекторские гонорары, исследовательские гранты, участие в экспертных советах «Бристол-Майерс Сквибб». Г.Ш. Сафуанова, Е.К. Нехай, И.В. Крылова, Л.М. Ялунина, Е.Ю. Федорова, Е.В. Бурнашева, Л.И. Напсо, А.С. Лямкина — исследовательские гранты от «Новартис Фарма». Н.Г. Щедрова является сотрудником ООО «Новартис Фарма».

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Основу статьи составили результаты наблюдательного исследования CSTI571ARU06 «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике». Спонсор — ООО «Новартис Фарма».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны всем участникам исследования. Абакан: Н.Г. Овсиенко, И.В. Гребенщикова; Архангельск: Ю.А. Дунаев; Астрахань: Т.М. Сычева, Н.В., Борисова Е.Г. Овсянникова; Барнаул: Ю.С. Богданова, И.В. Елыкомов, А.А. Отморская, О.В. Ефремова; Белгород: В.С. Скатова; Благовещенск: Т.В. Есенина; Брянск: Г.И. Милютин; Великий Новгород: Л.П. Политенкова, К.П. Новоселов; Владикавказ: А.В. Касоева; Владимир: О.С. Трубякова; Вологда: Л.В. Анчукова; Воронеж: Ж.В. Попова; Грозный: З.З. Ясакова; Дзержинск: И.Н. Самарина; Екатеринбург: Н.В. Бедерак; Зеленоград: Е.В. Ованесова; Иваново: В.А. Тумаков, Т.И. Бражкина; Ижевск: М.Б. Костылева; Йошкар-Ола: Е.Б. Санникова; Казань: А.С. Максимова; Калининград: А.Д. Мозес, Е.А. Сергеева, Н.А. Евстратова; Калуга: Е.Н. Голубева; Киров: А.С. Лучинин; Кострома: В.И. Мальцев; Красноярск: Т.И. Ольховик; Крым Республика: Т.А. Шпирина; Курган: М.В. Шумкова; Кызыл: Л.К. Ооржак; Липецк: Е.В. Коновалова; Магнитогорск: Е.В. Глыжина; Майкоп: С.Ш. Бабичева; Махачкала: Г.Г. Гусейнов; Москва: Е.В. Трифонова, Л.Л. Высоцкая, В.В. Дергачева, Е.В. Ларичева, О.Д. Захаров, В.Л. Иванова, И.Е. Лазарев, Ю.Б. Кочкарева, А.Б. Макешова, М.И. Персианцева, Е.А. Самышина, Д.А. Быков, Н.В. Серегин, Е.С. Хромова, Н.Н. Вольченко, Н.А. Афанасьева; Мурманск: Г.А. Мейке; Назрань: А.Х. Мальсагов; Нальчик: М.В. Бетротова; Нижний Новгород: И.Н. Самарина; Новокузнецк: Г.А. Митрофанова; Новосибирск: И.А. Блажиевич; Норильск: Д.С. Гущин;

Омск: И.Н. Богданович, К.Н. Стуканова; Орел: М.Н. Козьмина; Пенза: Т.В. Чагорова, О.Н. Щербинина; Пермь: С.В. Мересий, В.М. Пепеляева, М.А. Плоских; Петрозаводск: А.В. Евсеев; Псков: В.А. Кобиясов; Ростов-на-Дону: Е.Ю. Комарцева; Рязань: Н.В. Мартышева; Салехард: А.С. Виноградов; Самара: Л.А. Нетроглова, Е.Ю. Федорова; Санкт-Петербург: А.Ю. Зарицкий, Е.Г. Ломаиа, Е.В. Карягина, Е.Р. Мачюлайтене, М.О. Иванова, С.А. Степанова, Н.В. Ильина; Саранск: Л.В. Гаврилова; Саратов: Ю.А. Павленко; Северск: В.Ю. Шатская; Смоленск: М.Н. Савинцева, В.В. Пилюшина; Сургут: Е.Е. Зинина; Сыктывкар: И.С. Соколова; Тамбов: Е.В. Воронова; Тверь: С.Н. Меньшакова; Тольятти: Н.К. Хомчук; Томск: В.Г. Челнов, Ю.С. Гаммершмидт; Тюмень: Е.В. Аникина; Улан-Удэ: О.Е. Очирова; Ульяновск: Н.Б. Есефьева; Уссурийск: А.В. Никифорова; Уфа: С.Т. Фазылова, А.И. Ахметова, Янтурина Н.Х., Г.Р. Шаймухаметова; Хабаровск: Н.Н. Глонина; Чебоксары: Е.Г. Лисина; Челябинск: В.В. Вавилов, М.О. Киселева, С.Н. Андриевских, Ю.А. Маркова; Череповец: А.Н. Гавриленко; Черкесск: Д.М. Батдиева; Чита: Л.Б. Авдеева; Южно-Сахалинск: О.Ю. Ли; Якутск: А.Н. Санникова; Ярославль: В.В. Яблокова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61165-9.
2. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Э.Г., Виноградова О.Ю. и др. Результаты многоцентрового исследования терапии гливекком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. *Гематология и трансфузиология*. 2007;52(2):13–7.
[Zaritskii AYu, Lomaia EG, Vinogradova OYu, et al. Results of multi-center study of gleevek therapy of patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007;52(2):13–7. (In Russ)]
3. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981–7. doi: 10.1182/blood-2011-08-358135.
4. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
[Vinogradova OYu. Klinicheskaya evolyutsiya khronicheskogo mieloleikoza v protsesse lecheniya ingibitorami tirozinkinaz. (Clinical evolution of chronic myeloid leukemia in patients receiving tyrosine kinase inhibitors.) [dissertation] Moscow, 2011. (In Russ)]
5. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Итоги 12-летней терапии ингибиторами тирозинкиназ больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудач лечения ИФН- α . *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015;35(1):90–7.
[Lazareva OV, Turkina AG, Gusarova GA, et al. The results of 12 years treatment of patients in late chronic phase of chronic myeloid leukemia by tyrosine kinase inhibitors after failure IFN- α . *Sibirskii nauchnyi meditsinskiy zhurnal*. 2015;35(1):90–7. (In Russ)]
6. Шухова О.А. Молекулярная и цитогенетическая характеристика Ph-положительного клона у больных хроническим миелолейкозом при длительном воздействии ингибиторов тирозинкиназ. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015.
[Shukhov OA. Molekulyarnaya i tsitogeneticheskaya kharakteristika Ph-pozitivnogo klona u bol'nykh khronicheskim mieloleikozom pri dlitel'nom vozdeistvii ingibitorov tirozinkinaz. (Molecular and cytogenetic characteristics of Ph-positive chronic myeloid leukemia after long-term treatment with tyrosine kinase inhibitors.) [dissertation] Moscow, 2015. (In Russ)]
7. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
8. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
9. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):4–9.
[Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(7):4–9. (In Russ)]
10. Branford S, Seymour JF, Grigg A, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCRABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res*. 2007;13(23):7080–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0844.
11. Hochhaus A, Saglio G, Hudes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
12. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
13. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029–35. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
14. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515–22. doi: 10.1182/blood-2013-02-483750.
15. Saussele S, Richter J, Hochhaus A, et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1638–47. doi: 10.1038/leu.2016.115.
16. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17–23. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.
17. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):24–30.
[Kulikov SM, Vinogradova OYu, Chelysheva EYu, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(7):24–30. (In Russ)]
18. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Клинико-гематологическая характеристика больных при диагностике хронического миелолейкоза: Анализ российских данных в рамках международного популяционного исследования (Population Based Study). *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1 Suppl 1):136–7.
[Lazareva OV, Turkina AG, Chelysheva EYu, et al. Clinical and hematological characteristics of patients in diagnosis of chronic myeloid leukemia: analysis of Russian data of Population Based Study. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(1 Suppl 1):136–7. (In Russ)]
19. Туркина А.Г., Голенков А.К., Насо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелолейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*. 2015;1(10):10–3.
[Turkina AG, Golenkov AK, Napsol LI, et al. Chronic myeloid leukemia Russian register in routine clinical practice: results of the multi-year work. *Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya*. 2015;1(10):10–3. (In Russ)]