

## РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОЙ ЧАСТИ МЕЖДУНАРОДНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EUTOS POPULATION-BASED STUDY (EUTOS-PBS)

Туркина А. Г.<sup>1</sup>, Лазарева О. В.<sup>1\*</sup>, Чельшева Е. Ю.<sup>1</sup>, Шухов О. А.<sup>1</sup>, Куликовский А. А.<sup>1</sup>, Галайко М. В.<sup>2</sup>, Сендерова О. М.<sup>3</sup>, Пепеляева В. М.<sup>4</sup>, Мересий С. В.<sup>5</sup>, Лучинин А. С.<sup>6</sup>, Милютина Г. И.<sup>7</sup>, Гаврилова Л. В.<sup>8</sup>, Авдеева Л. Б.<sup>9</sup>, Дашеева Д. Б.<sup>10</sup>, Виноградова О. Ю.<sup>11, 12</sup>, Куликов С. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

<sup>2</sup> ЦКБ им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД», 129128, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница, 664003, Иркутск, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница, 614990, Пермь, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ Пермского края «Клиническая медико-санитарная часть № 1», Пермь, Россия

<sup>6</sup> ФБГУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Федерального медико-биологического агентства, 610027, Киров, Россия

<sup>7</sup> ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», Брянск, Россия

<sup>8</sup> ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 430032, Саранск, Россия

<sup>9</sup> ГУЗ «Краевая клиническая больница» Забайкальского края, Чита, Россия

<sup>10</sup> ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», 672012, Чита, Россия

<sup>11</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, Москва, Россия

<sup>12</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Европейский популяционный регистр (EUTOS for CML Registry) включает данные взрослых больных ( $n = 2904$ ) Ph-позитивным (Ph+) и/или BCR-ABL1-позитивным (BCR-ABL1+) хроническим миелолейкозом (ХМЛ), диагностированным с 2008 г. по декабрь 2012 г. в 20 странах Европы. Россия приняла участие в этом исследовании, включив 6,8 % больных ХМЛ от общего числа больных в регистре.

**Цель:** оценка долгосрочных результатов лечения популяции больных впервые выявленным ХМЛ в Российской Федерации и сопоставление с данными, полученными на общеевропейской популяционной когорте больных.

**Больные и методы.** Анализируемая когорта состояла из 197 больных из 6 регионов России с диагнозом Ph+/BCR-ABL1+ ХМЛ, установленным в период с 01.10.2009 по 31.12.2012. Медиана возраста составляла 50 (18–82) лет, соотношение мужчин и женщин — примерно в равных пропорциях.

**Результаты.** В первой линии лечение иматинибом получали 97 % больных и 3 % больных — ингибиторам тирозинкиназ 2-го поколения. Динамика достижения ответов: через 12 месяцев полный цитогенетический ответ и большой молекулярный ответ были достигнуты у 40 и 20 % больных. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессии у больных в России к 12, 24 и 30 месяцам составляла 93, 87 и 84 и 92, 87 и 87 % соответственно. В России исследование было пролонгировано. К 80 мес. наблюдения ОВ больных в хронической фазе ХМЛ с низким и высоким риском прогрессии заболевания составила 88 и 56 % соответственно. В фазе акселерации 5-летняя общая выживаемость — 39 %.

**Заключение.** Анализ результатов терапии у больных ХМЛ на популяционной неселектированной выборке свидетельствует об увеличении выживаемости больных ХМЛ. Однако выявлены проблемы терапии и отмечена необходимость интенсификации лечения у больных с неблагоприятным прогнозом течения ХМЛ.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, популяционное исследование, популяция, выживаемость общая, выживаемость без прогрессирования, ингибиторы тирозинкиназы

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает глубокую признательность всем сотрудникам лабораторий, стационаров и поликлинических отделений центров, участвовавших в данном исследовании, из Иркутской области, г. Перми и Пермского края, Кировской области, Брянской области, Республики Мордовия и Забайкальского края; сотрудникам ФГБУ «НМИЦ гематология» МЗ РФ, в том числе Тищенко Ирине Анатольевне за помощь в подготовке публикации.

**Для цитирования:** Туркина А.Г., Лазарева О.В., Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Куликовский А.А., Галайко М.В., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Милютина Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Дашеева Д.Б., Виноградова О.Ю., Куликов С.М. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS population-based Study (EUTOS-PBS). Гематология и трансфузиология. 2019; 64(2):106–121. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-106-121>

## TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA ACCORDING TO THE RUSSIAN PART OF THE *EUTOS* POPULATION-BASED STUDY

Turkina A.G.<sup>1</sup>, Lazareva O.V.<sup>1</sup>, Chelysheva E.Yu.<sup>1</sup>, Shukhov O.A.<sup>1</sup>, Kulikovskiy A.A.<sup>1</sup>, Galayko M.V.<sup>2</sup>, Senderova O.M.<sup>3</sup>, Pepelyaeva V.M.<sup>4</sup>, Meresiy S.V.<sup>5</sup>, Luchinin A.S.<sup>6</sup>, Milyutina G.I.<sup>7</sup>, Gavrilova L.V.<sup>8</sup>, Avdeeva L.B.<sup>9</sup>, Dasheeva D.B.<sup>10</sup>, Vinogradova O.Yu.<sup>11, 12</sup>, Kulikov S.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2, JSC "Russian Railways"

<sup>3</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664003, Irkutsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Perm Regional Clinical Hospital, 614990, Perm, Russian Federation

<sup>5</sup> Clinical Medical Unit No. 1 of Perm Krai, Perm, Russian Federation

<sup>6</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, 610027, Kirov, Russian Federation

<sup>7</sup> Bryansk Regional Hospital NO.1, Bryansk, Russian Federation

<sup>8</sup> Mordovia Republican Clinical Hospital No. 4, 430032, Saransk, Russian Federation

<sup>9</sup> Trans-Baikal Regional Clinical Hospital, Chita, Russian Federation

<sup>10</sup> Trans-Baikal Regional Oncology Centre, 672012, Chita, Russian Federation

<sup>11</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital, 125284, Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** The European Population Register *EUTOS* for CML includes data on adult patients ( $n = 2904$ ) diagnosed with Ph-positive (Ph+) and/or BCR-ABL1-positive (BCR-ABL1+) chronic myeloid leukemia (CML) in 20 European countries during the period from 2008 to December 2012. Russia took part in this study, having contributed 6.8 % of CML patients to the total number of patients in the Register.

**Aim.** To estimate long-term treatment outcomes in patients with newly diagnosed CML in the Russian Federation in comparison with the data obtained for a pan-European population cohort of patients.

**Patients and methods.** The cohort under study consisted of 197 patients from 6 Russia regions, all of whom were diagnosed with a Ph+ / BCR-ABL1 + CML during the period from October, 1, 2009 to December, 31, 2012. The patients' median age was 50 (18–82) years, with men and women being represented in approximately equal proportions.

**Results.** In the first line, 97 % and 3 % of the patients received *Imatinib* and 2nd generation tyrosine kinase (TKI) inhibitors, respectively. The response dynamics was as follows: 12 months after the treatment, a complete cytogenetic response and a major molecular response were achieved in 40 % and 20 % of the patients. The overall survival (OS) and progression-free survival rates in patients in Russia following 12, 24 and 30 months were 93 %, 87 % and 84 %, and 92 %, 87 % and 87 %, respectively.

respectively. In Russia, the study was prolonged. By 80 months of observation, the OS of patients in the chronic CML phase with a low and high risk of the disease progression had been 88 % and 56 %, respectively. In the acceleration phase, the 5-year overall survival rate was 39 %.

**Conclusion.** An analysis of treatment outcomes in CML patients in a population-based non-selected sample indicates an increase in the survival of CML patients. However, problematic aspects of the therapy have been identified, along with a need for intensification of the treatment in patients with an unfavourable CML prognosis.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, population study, population, overall survival, progression-free survival, tyrosine kinase inhibitors

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**Acknowledgments.** We express our appreciation to the employees of all the laboratories, hospitals and outpatient departments from the Irkutsk, Kirov and Bryansk Oblasts, Perm and the Perm Krai, the Republic of Mordovia and the Trans-Baikal Krai for participating in the study. We extend our gratitude to employees of the Scientific Research Centre for Hematology and Irina A. Tishchenko for their invaluable assistance in preparing the manuscript for publication.

**For citation:** Turkina A.G., Lazareva O.V., Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Kulikovskiy A.A., Galayko M.V., Senderova O.M., Pepelyaeva V.M., Meresiy S.V., Luchinin A.S., Milyutina G.I., Gavrilova L.V., Avdeeva L.B., Dasheeva D.B., Vinogradova O.Yu., Kulikov S.M. Treatment outcomes in patients with chronic myeloid leukemia according to the Russian part of the EUTOS population-based study. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(2):106–121 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-106-121>

## Введение

Благодаря изучению молекулярных основ хронического миелолейкоза (ХМЛ) разработаны эффективные лекарственные препараты-ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), способные блокировать активность аномального BCR-ABL1 онкобелка, играющего ключевую роль в развитии и прогрессии заболевания [1, 2]. Терапия ИТК радикально изменила прогноз заболевания. Применение ИТК дало возможность быстрого снижения объема опухолевой массы, получения не только клинико-гематологической ремиссии заболевания, но и восстановления нормального кроветворения, что отразилось в получении полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО), при которых вероятность прогрессии заболевания минимальна.

Получение оптимального ответа при следовании современным рекомендациям [3] позволяет добиться увеличения выживаемости больных ХМЛ до общепопуляционной [4]. Оценка эффективности применения имеющегося в настоящее время арсенала терапии, включающего несколько поколений препаратов ИТК, является актуальной и важной задачей.

Нормированная на стандартную популяцию ВОЗ заболеваемость ХМЛ в РФ составила 0,70 на 100 000 населения в год, на стандартную популяцию Европы — 0,72 [5]. Учитывая, что ХМЛ является редким заболеванием, для оценки эффективности терапии ИТК в реальной клинической практике целесообразно проведение популяционных проспективных исследований.

В 2007 г. в рамках проекта European Treatment and Outcome Study in CML patients (EUTOS) европейской международной организации European Leukemia Net (ELN) было инициировано международное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование Population Based Study (PBS) с участием 20 европейских стран, включая Российскую Федерацию. Ис-

следование EUTOS PBS было одобрено комитетами по этике и другими компетентными органами во всех участвующих странах в соответствии с национальным законодательством.

Согласно протоколу исследования, выполнялась регистрация всех случаев впервые выявленного ХМЛ у взрослых больных. Регистрация больных началась в период с 2008 по 2010 г. (из-за различных нормативных требований в участвующих странах) и была прекращена в декабре 2012 г. В странах с населением менее 10 млн жителей регистрация осуществлялась на всей территории страны; в странах с населением более 10 млн регистрация проводилась в заранее выбранных отдельных регионах с общей численностью населения около 10 млн жителей. Всего охват населения в исследовании EUTOS PBS составил 92 526 127 человек. Сбор данных о терапии и мониторинге ответа на лечение проводился до декабря 2014 г.

В России для участия в исследовании EUTOS PBS были выбраны следующие регионы: Санкт-Петербург, Ленинградская область, Мордовия, Киров, Пермь, Брянск, Иркутск, Чита. Общая численность населения в российской части исследования составила 13 097 675 человек.

Эпидемиологические данные и клинико-демографические характеристики больных на момент диагностики заболевания для европейской и российской частей исследования уже опубликованы [6–10]. Эти данные позволили составить объективную картину о заболеваемости ХМЛ и клинической картине ХМЛ в РФ и Европе в условиях применения современных методов диагностики заболевания (цитогенетического, молекулярно-генетического).

Одними из ключевых задач исследования EUTOS PBS были характеристика спектра применяемых для терапии

ХМЛ ИТК в реальной клинической практике и анализ результатов терапии, включая оценку общей выживаемости, а также достижение цитогенетического и молекулярного ответа. Результаты европейского исследования по этим задачам также были недавно опубликованы [11].

В данной публикации представлена характеристика терапии ХМЛ и ее результаты в современных условиях на основании российской части проспективного исследования EUTOS PBS, собранных центром-координатором ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва: 7 гематологических клиник из 6 регионов РФ: Республика Мордовия, Кировская область, Пермская область (2 клиники), Брянская область, Иркутская область, Забайкальский край (г. Чита). Общая численность населения в указанных регионах составляла 10 125 200 человек.

Особенностью сбора информации для российской когорты больных с указанным выше центром-координатором было продление периода наблюдения с целью мониторинга отдаленных событий и сбор данных после завершения европейского исследования. Российская исследовательская группа ХМЛ при поддержке Национального гематологического общества продолжила проведение исследования до октября 2017 г.

**Цель** — оценка долгосрочных результатов лечения, проводимого в российской популяции больных с впервые выявленным ХМЛ, и сопоставление с данными, полученными на общеевропейской популяционной когорте больных.

**Задачи исследования:** 1) представить характеристику больных ХМЛ в России в соответствии с фазой заболевания и прогностической группой риска; 2) охарактеризовать терапию, проводимую больным ХМЛ в рамках практического здравоохранения; 3) оценить общую выживаемость и выживаемость без прогрессии; 4) оценить вероятность достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО); 5) сопоставить данные, полученные в российской части исследования, с соответствующими результатами европейского исследования.

## Больные и методы исследования

Рекомендации международной организации ELN по диагностике и терапии ХМЛ были известны и приняты во внимание во всех странах, принимавших участие в исследовании EUTOS PBS; однако исследование не предусматривало какой-либо единой схемы ведения больных и было наблюдательным.

В соответствии с планом исследования были собраны и документированы клиничко-гематологические данные больных ХМЛ на момент установления диагноза, до начала какого-либо лечения, даты проведения терапии (дата начала и окончания лечения), препараты, использованные для первой линии лечения, даты и показания для перехода на вторую линию терапии, даты прогрессии и смерти. Результаты цитогенетиче-

ского и/или молекулярно-генетического исследований после начала терапии собирались, по крайней мере, 1 раз в год у всех больных.

В российской части исследования к 2015 году данные были внесены для всех больных; однако к 2017 году в силу организационных проблем сбор данных был затруднен, в связи с чем сведения о результатах терапии на более поздних сроках наблюдения были собраны менее полно.

Все больные, включая российских, подписали информированное согласие, которое было одобрено локальным Этическим комитетом от 06.04.2009 (протокол № 63).

## Критерии включения больных в российской части исследования EUTOS PBS:

- диагноз Ph+/BCR-ABL1+ ХМЛ установлен с 1.10.2009 по 31.12.2012;
- верификация диагноза цитогенетическим и/или молекулярно-генетическим методом;
- все фазы ХМЛ;
- возраст больных старше 18 лет.

## Определения и конечные точки

Определение фазы ХМЛ проводилось по критериям ELN [3]: хроническая фаза (ХФ), фаза акселерации (ФА) и бластный криз (БК). Группы риска у больных с ХФ ХМЛ были рассчитаны в соответствии с прогностическими шкалами Sokal [12], EUTOS [13] и ELTS (EUTOS long term survival score) [14].

Для определения цитогенетического ответа использовали результаты цитогенетических исследований, в которых проведен анализ, по крайней мере, 20 метафаз.

Для определения молекулярного ответа использовали результаты молекулярно-генетического исследования методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RQ-ПЦР) со стандартизацией результатов в соответствии с международной шкалой IS (international scale).

Традиционно дату ПЦО и БМО определяли как дату первого исследования, где достигался соответствующий порог в исследовании (отсутствие Ph+ клеток и BCR-ABL  $\leq 0,1$  % IS соответственно).

Мониторинг цитогенетического и молекулярного ответа в российской части исследования был относительно нерегулярным. Для получения более точных оценок в анализе вместо индивидуальных дат ПЦО и БМО использовались интервалы дат: самая поздняя дата, до которой целевое событие не могло произойти (левая граница интервала) и самая ранняя дата, про которую можно утверждать, что событие уже произошло (правая граница интервала).

Левую границу для даты ПЦО устанавливали как максимальную из дат: дата цитогенетического исследования с количеством Ph+ клеток  $>0$  % или дата молекулярного теста с уровнем белка BCR-ABL  $>10$  %.



Правую границу для даты ПЦО устанавливали как минимальную из дат: дата цитогенетического обследования с отсутствием Ph<sup>+</sup> клеток или дата молекулярного теста с уровнем BCR-ABL  $\leq 1$  %.

Левую границу для даты БМО устанавливали как максимальную из дат: дата цитогенетического обследования с количеством Ph<sup>+</sup> клеток  $>0$  или дата молекулярного теста с уровнем BCR-ABL  $>0,1$  %. Правую границу для даты ПЦО устанавливали как дату первого молекулярного теста с уровнем BCR-ABL  $\leq 0,1$  %.

При проведении событийного анализа для всех событий, включая достижение ПЦО, БМО, прогрессирование и смерть от любых причин, длительность времени до события рассчитывалась от даты начала терапии. Под прогрессированием понимали смену фазы заболевания на ФА или БК. Смерти были классифицированы на две группы, а именно 1) «смерть в ремиссии», в случае если цитогенетическим и/или молекулярным исследованием был подтвержден ПЦО и/или БМО в последние 6 месяцев до смерти, 2) «связанная с лейкемией» во всех других случаях. Смерть определялась как связанная с лейкемией, в случае если наступала после прогрессирования до ФА или БК либо при отсутствии гематологического ответа у больных в ХФ. Кроме того, смерти больных без ПЦО и без потери гематологического ответа также расценивали как «связанные с лейкемией». Смерти в ремиссии рассматривались как не связанные с ХМЛ или как связанные с другими причинами.

**Статистический анализ.** Для характеристики выборки больных использовали методы описательной статистики и частотного анализа, для анализа результатов терапии использовались классические методы событийного анализа.

Для оценки вероятности цитогенетических и молекулярных ответов использовались процедуры, применяющие данные с двусторонним (интервальным) цензурированием. Все расчеты проводились с использованием программы процедур пакета SAS Version 9.4. Результаты европейского исследования EUTOS PBS для сопоставления с данными российской части исследования представлены на основе опубликованных данных [11]. Учитывая отсутствие доступа к первичным данным всех больных общеевропейской когорты, российские больные не были исключены из результатов и оценок европейского исследования. По этой причине результаты сопоставления в российской и европейской когорте больных представлены без формального статистического тестирования различий.

## Результаты

### Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

За период около 5 лет (с января 2008 по декабрь 2012 г.) в европейское исследование EUTOS PBS

были включены 2904 больных впервые выявленным ХМЛ [11]. За период проведения исследования в РФ, который составил около 3 лет (с 1 октября 2009 до 31 декабря 2012 года), было зарегистрировано 338 случаев ХМЛ.

Центром-координатором ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (г. Москва) за указанный период зарегистрировано 199 больных с подтвержденным диагнозом Ph<sup>+</sup>/BCR-ABL1+ ХМЛ. Число зарегистрированных больных по регионам составило 16 (8,1 %), 17 (8,6 %), 28 (14 %), 58 (29,4 %), 25 (12 %), 55 (27,9 %) для Мордовии, Забайкальского края, Кировской, Пермской, Брянской и Иркутской областей соответственно. Двое из 199 больных на момент диагностики заболевания были младше 18 лет. Таким образом, критериям включения в исследование соответствовали 197 больных (далее — *российская группа больных, российская когорта, российская часть исследования*).

Соотношение мужчины/женщины составило 100 (50,7 %) / 97 (49,3 %). Медиана (Me) возраста составила 50 (от 18 до 82) лет; Me возраста для мужчин была 44 (от 18 до 82) года, для женщин — 53 (21–82) года. Диагноз ХМЛ был подтвержден у всех 197 больных: цитогенетическим и молекулярно-генетическим методом — у 183 (92 %), только цитогенетическим методом — у 15 (7,5 %), только молекулярно-генетическим методом у 1 (0,5 %) больного. ХФ и ФА заболевания на момент диагноза были установлены у 184 (93,4 %) и 12 (6 %) больных соответственно. У 1 (0,5 %) больного в дебюте заболевания установлен БК, миелоидный вариант [10].

В таблице 1 представлено сопоставление клинико-демографических данных российских больных (EUTOS PBS РФ) с данными общей европейской группы (EUTOS PBS Европа) [11].

Расчет группы риска в соответствии с разными прогностическими моделями (шкалами оценки) осуществлялся только у тех больных с ХФ ХМЛ, которые в дальнейшем получали лечение ИТК. Группу риска в российской когорте возможно было рассчитать у 184 больных по прогностической шкале Sokal и EUTOS и у 179 больных по прогностической шкале ELTS.

Распределение больных по группам риска было следующим. Прогностическая модель Sokal ( $n = 184$ ): 56 (30,7 %) / 74 (40 %) / 54 (29,3 %) для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. Прогностическая модель EUTOS ( $n = 184$ ): 154 (83,6 %) и 30 (16,4 %) для групп низкого и высокого риска. Прогностическая модель ELTS ( $n = 179$ ): 86 (48 %), 50 (28 %) и 43 (24 %) для групп с низким, промежуточным и высоким риском соответственно. Распределение больных в соответствии с разными прогностическими шкалами для российской и европейской группы представлено в таблице 2.

**Таблица 1.** Клинико-демографические характеристики больных ХМЛ на момент установления диагноза в российской и европейской части исследования EUTOS PBS

**Table 1.** Clinical and demographic baseline characteristics of patients with chronic myeloid leukemia at the time of diagnosis in the Russian and European parts of the EUTOS PBS study

| Параметры<br>Characteristics  | EUTOS PBS РФ (6 регионов РФ)<br>EUTOS PBS Russia (6 RF regions) | EUTOS PBS Европа (20 стран)<br>EUTOS PBS Europe (20 countries) |
|---|---|--|
| Число больных, n<br>Number of patients                                  | 197   | 2826*  |
| Соотношение мужчины/женщины<br>Male / Female Ratio                      | 50,7/49,3 %   | 53/47 %  |
| Возраст Me (мин-макс), лет<br>Median age, (min-max), years              | 50 (18–82)  | 55 (18–99)   |
| Возраст мужчин, Me (мин-макс), лет<br>Age of men, Me (min-max), years   | 44 (18–82)  | 57   |
| Возраст женщин, Me (мин-макс), лет<br>Age of women, Me (min-max), years | 53 (21–82)  | 55   |
| Фазы: ХФ; ФА; БК<br>Phases: CP; AP; BC                                  | 93,4 %; 6 %; 0,6 %  | 94,3 %; 4,1 %; 2,2 %   |

Примечание. \* — у 78 из 2 904 (2,7 %) больных фаза ХМЛ была неизвестна.

Note. \* in 78 of 2,904 (2.7 %) patients, the CML phase was unknown.

**Таблица 2.** Распределение больных по группам риска в ХФ ХМЛ на момент диагноза по данным российской и европейской части исследования EUTOS PBS

**Table 2.** Distribution of patients by risk groups in the chronic phase (CP) of chronic myeloid leukemia at the time of diagnosis according to the Russian and European parts of the EUTOS PBS study

| Группы риска в зависимости от прогностической шкалы<br>Risk groups in accordance with the prognostic score | PBS РФ (6 регионов РФ) больные в ХФ<br>n = 184<br>EUTOS PBS Russia (6 RF regions) patients in CP<br>n = 184 | PBS Европа (20 стран Европы) больные в ХФ n = 2342<br>EUTOS PBS Europe (20 countries) patients in CP n = 2342 |
|--|---|---|
| <b>Sokal</b>   | n = 184   | n = 2270  |
| Низкий риск, %<br>Low risk, %  | 30,7  | 34,5  |
| Промежуточный риск, %<br>Intermediate risk, %  | 40  | 40,8  |
| Высокий риск, %<br>High risk, %  | 29,3  | 24,7  |
| <b>EUTOS</b>   | n = 184   | n = 2277  |
| Низкий риск, %<br>High risk, %   | 83,6  | 88,4  |
| Высокий риск, %<br>High risk, %  | 16,4  | 11,6  |
| <b>ELTS</b>  | n = 179   | n = 2196  |
| Низкий риск, %<br>Low risk, %  | 48  | 54  |
| Промежуточный риск, %<br>Intermediate risk, %  | 28  | 31  |
| Высокий риск, %<br>High risk, %  | 24  | 16  |

Примечание. Me наблюдения за больными в российской группе на момент выполнения анализа составила 69 (0,7–95) мес.

Note. At the time of the analysis, Me of patient observation in the Russian group was 69 (0.7–95) months.

## Терапия больных ХМЛ

### Первая линия терапии ИТК

Период от установления диагноза ХМЛ до начала терапии ИТК среди российских больных составил 0,65 мес. (от 0,2 до 6,75 мес.). На время обследования и подтверждения диагноза до начала терапии ИТК 99 (50 %) больным была назначена гидроксимочевина (hydroxyurea — НУ), 2 (1 %) — интерферон (ИФН), у 88 (46 %) больных была сразу начата терапия ИТК.

У 193 больных (98 %) проводилась терапия ИТК. У 4 (2 %) больных проводилась терапия НУ без последующего назначения ИТК.

У 187 (97 %) больных в первой линии лечения проводилась терапия ИТК первого поколения иматинибом (ИМ), у 6 (3 %) больных — ИТК второго поколения (ИТК2) нилотинибом. ИМ применяли в дозах 400 мг/сутки у 174 (93 %) больных в ХФ ХМЛ; в дозах 600 и 800 мг/сутки у 11 (6 %) и 2 (1 %) в продвинутых фазах ХМЛ (ФА и БК). Нилотиниб был назначен в первой линии в дозе 600 мг/сутки (300 мг дважды в сутки) у 6 больных в ХФ ХМЛ.

### Вторая линия терапии ИТК

Смена препарата была произведена у 22 (12 %) из 193 больных, получавших ИТК: у 19 больных, получавших ИМ в первой линии лечения, и у 3 больных, получавших нилотиниб в первой линии. У 18 (9 %) смена ИТК проводилась в связи с неэффективностью; у 4 (3 %) — при сочетании непереносимости с невозможностью достичь оптимального ответа. У 15 из 22 больных во второй линии терапии был назначен нилотиниб, у 4 — дазатиниб, у 3 — ИМ после терапии нилотинибом.

В связи с неудачей терапии первых двух линий ИТК третью линию ИТК с предыдущей сменой препарата (нилотиниб, дазатиниб) получали 4 больных.

В российской когорте в клинических исследованиях принимали участие 6 (3 %) больных.

### Причины смерти больных

За указанное время наблюдения (к октябрю 2017 г.) в российской части исследования живы 141 (71,5 %) больной, умерло 47 (24 %) больных, жизненный статус 9 (4,5 %) больных неизвестен.

Двадцать (43 %) из 47 умерших больных умерли при прогрессировании ХМЛ до ФА и БК, 22 (46 %) больных были с признаками лейкемии, но без прогрессии до ФА/БК, в 5 (11 %) случаях была смерть в ремиссии (больные с ПЦО и/или БМО за последние 6 месяцев до смерти).

К 5 годам терапии ИТК летальность от основного заболевания составила  $10,00 \pm 2,19\%$ ; от сопутствующих заболеваний —  $9,90 \pm 2,17\%$ ; суммарная летальность —  $19,90 \pm 2,90\%$  (рис. 1).

Наибольшее число случаев смерти отмечено в первый год после установления диагноза ХМЛ: 17 (36 %) из 47 случаев. У 12 из 17 больных причиной смерти на первом году наблюдения была прогрессия ХМЛ. Двое из указанных 12 больных с прогрессией заболевания умерли, отказавшись от терапии ИТК. У 5 из 17 больных в качестве причины смерти были вынесены в основной диагноз сопутствующие заболевания, однако в большинстве случаев их можно рассматривать как конкурирующие с основным заболеванием.

На 7 году терапии ИТК отмечен 1 случай смерти после трансплантации аллогенного костного мозга.

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика терапии больных ХМЛ в российской и европейской частях исследования EUTOS PBS  
**Table 3.** Comparative characteristics of treatment of patients with chronic myeloid leukemia in the Russian and European parts of the EUTOS PBS study

| Терапия<br>Therapy   | EUTOS PBS РФ (6 регионов), n = 197<br>EUTOS PBS Russia (6 regions of the RF), n = 197 | EUTOS PBS Европа (20 стран), n = 2212<br>EUTOS PBS Europe (20 countries), n = 2212 |
|--|---|--|
| Гидроксимочевина<br>Hydroxyurea  | 2 %   | 3 %  |
| 1-я линия терапии ИТК<br>1 <sup>st</sup> line of TKI   | 98 %  | 97 %   |
| Иматиниб<br>Imatinib   | 97 %  | 80 %   |
| Нилотиниб<br>Nilotinib   | 3 %   | 13 %   |
| Дазатиниб<br>Dasatinib   | –   | 4 %  |
| 2-я линия терапии ИТК<br>2 <sup>nd</sup> line of TKI   | n = 22 (12 %)   | n = 584 (26 %)   |
| Иматиниб (после ИТК2 в первой линии)<br>Imatinib (after TKI-2 in the 1 <sup>st</sup> line therapy) | 14 %  | 8 %  |
| Нилотиниб<br>Nilotinib   | 68 %  | 57 %   |
| Дазатиниб<br>Dasatinib   | 18 %  | 35 %   |

**Таблица 4.** Причины смерти больных ХМЛ в исследовании EUTOS PBS  
**Table 4.** Causes of death among patients with chronic myeloid leukemia in the EUTOS PBS study

| Причины смерти больных<br>Causes of death among the patients  | EUTOS PBS РФ, n = 47<br>EUTOS PBS Russia, n = 47 | EUTOS PBS Европа, n = 187<br>EUTOS PBS Europe, n = 187 |
|---|--|--|
| Прогрессирование ХМЛ до ФА и БК<br>Progression of CML to AP and BC                                      | 43 %   | 34 %   |
| Смерть с признаками лейкоза, но без прогрессии<br>Death with signs of leukemia, but without progression | 46 %   | 46 %   |
| Смерть в ремиссии<br>Death in remission   | 11 %   | 20 %   |

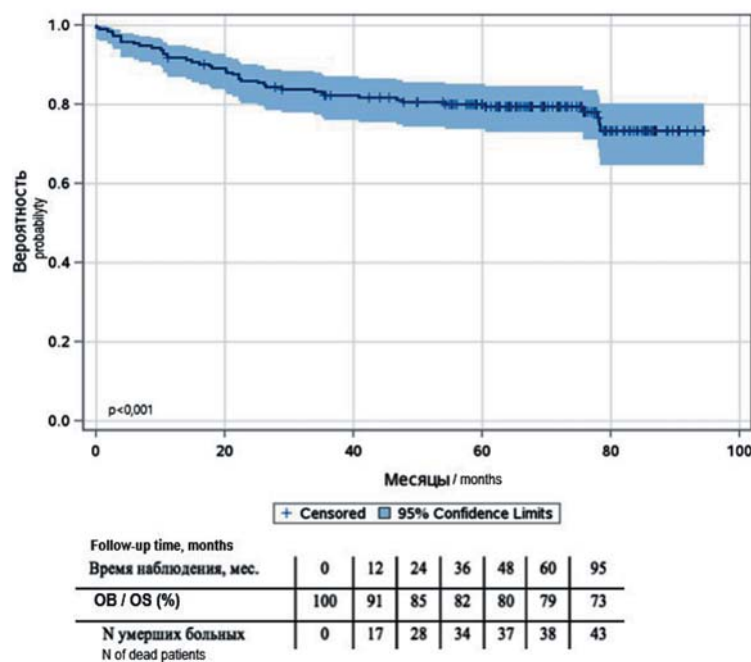
Сопоставление причин смерти в российской и европейской когортах исследования EUTOS PBS представлено в таблице 4.

**Общая выживаемость**

В российской части исследования ОВ к 12, 24 и 30 мес. терапии составила 93 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 88–97 %), 87 % (95 % ДИ 80–90 %), 84 % (95 % ДИ 79–90 %) соответственно. По результатам оценки ОВ российской когорты на поздних сроках терапии, ОВ больных ХМЛ к 60, 84 и 95 мес. (7 лет) составила 80 % (95 % ДИ 72–86 %), 78 % (95 % ДИ 65–80 %) и 73 % (95 % ДИ 65–80 %) соответственно (рис. 2).

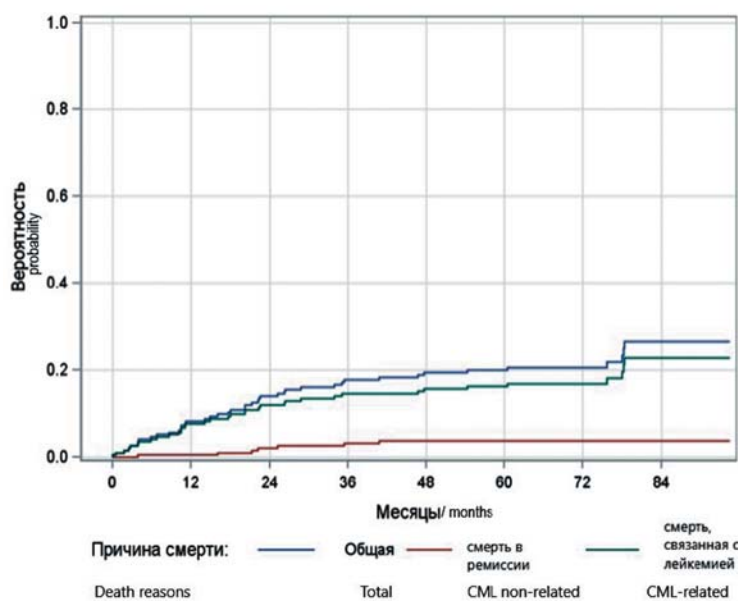
ОВ российской когорты больных, получавших терапию ИТК, в зависимости от фазы ХМЛ представлена на рисунке 3.

В настоящее время используются различные прогностические модели, но наиболее значимой для больных, получающих ИТК, является прогностическая модель ELTS, наиболее достоверно отображающая ХМЛ-специфическую выживаемость. В зависимости от группы риска ELTS, ОВ больных ХМЛ ХФ для групп с низким, промежуточным и высоким риском к 30 месяцам

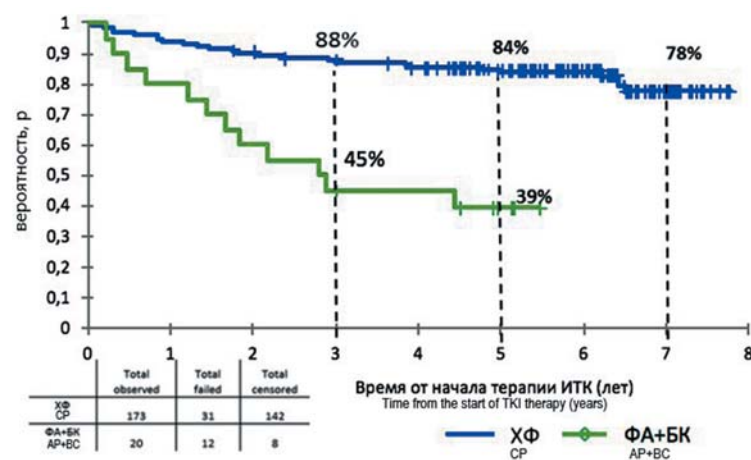


**Рисунок 2.** Общая выживаемость российской группы больных ХМЛ, получавших лечение ИТК в исследовании EUTOS PBS (n = 193)

**Figure 2.** Overall survival in the Russian group of patients with chronic myeloid leukemia having received TKI therapy in the EUTOS PBS study (n = 193)



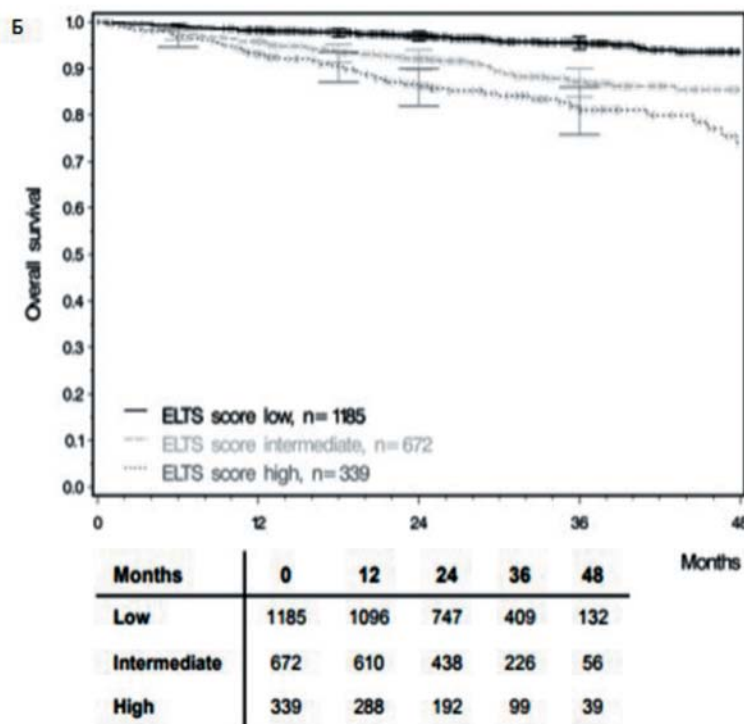
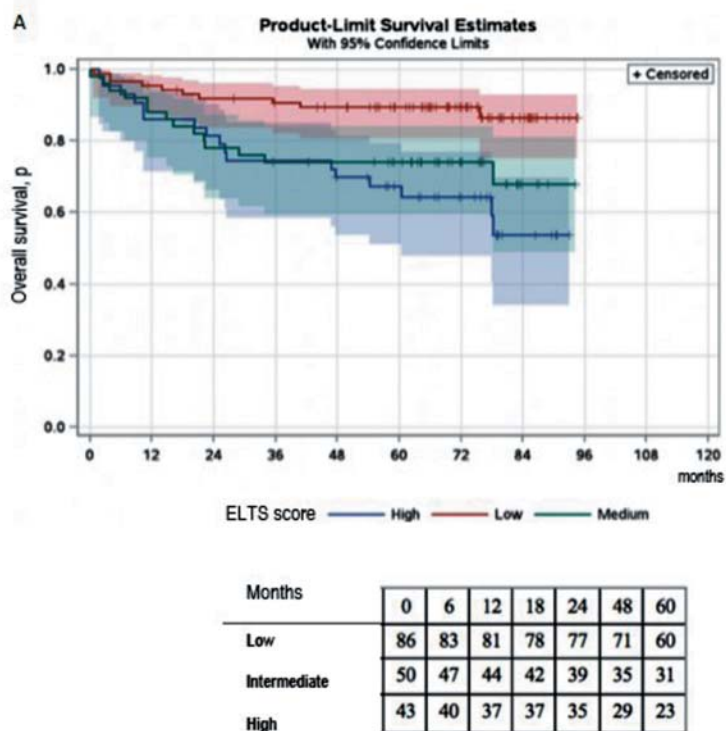
**Рисунок 1.** Вероятность смерти больных ХМЛ в зависимости от причины  
**Figure 1.** Probability of death in patients with chronic myeloid leukemia, depending on the cause



**Рисунок 3.** Общая выживаемость российской группы больных ХМЛ, получавших ИТК в исследовании EUTOS PBS, в зависимости от фазы заболевания на момент диагноза (n = 193)

**Figure 3.** Overall survival in the Russian group of patients with chronic myeloid leukemia having received TKI therapy in the EUTOS PBS study, depending on the phase of the disease at the time of diagnosis (n = 193)





**Рисунок 4.** Общая выживаемость российской (n = 179) (А) и европейской (n = 2196) (Б) группы больных ХМЛ, получавших терапию ИТК, в зависимости от группы риска ELTS в исследовании EUTOS PBS

**Figure 4.** Overall survival in the Russian (n = 179) (A) and European (n = 2196) (B) groups of patients with chronic myeloid leukemia having received TKI therapy, depending on the ELTS risk group in the EUTOS PBS study

лечения составила 90 % (95 % ДИ 86–95 %), 74 % (95 % ДИ 62–88 %) и 70 % (95 % ДИ 61–88 %) соответственно; к 80 мес. терапии ИТК ОВ составила 88 % (95 % ДИ 78–94 %), 72 % (95 % ДИ 50–81 %) и 56 % (95 % ДИ 38–68 %) в группах низкого, промежуточного и высокого риска ELTS соответственно (рис. 4).

### Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

При прогрессии ХМЛ со сменой фазы умерло 5 из 20 больных, причем прогрессия заболевания у этих 5 больных отмечалась еще до начала терапии ИТК. ВБП к 12, 24 и 30 мес. составила 92 % (95 % ДИ 75–89 %), 87 % (95 % ДИ 66–82 %) с сохранением этого показателя вплоть до 95 мес. наблюдения. Достоверных различий ВБП в зависимости от группы риска ELTS не было получено (p = 0,8).

Сопоставление результатов ОВ и ВБП в российском и европейском исследованиях представлено в таблице 5.

### Вероятность достижения полного цитогенетического ответа

В российской части исследования время достижения первого ПЦО было возможно рассчитать у 179 из 193 больных (93 %), получавших ИТК. Всего за период терапии ИТК ПЦО был получен у 148 (83 %) из 179 больных. Медиана времени до получения ПЦО составила 12,5 мес. (от 2 до 47 мес.). Вероятность достижения ПЦО составила 47 % (95 % ДИ 42–54 %) и 66 % (95 %

ДИ 58–73 %) к 12 и 18 мес. терапии ИТК соответственно (рис. 5А). Медиана времени до первого ПЦО у больных составила 11,4 и 20,8 мес. для группы низкого и высокого риска EUTOS соответственно (p < 0,0102).

Возраст и пол больных не оказывали значительного влияния на время достижения первого ПЦО (p = 0,7113 и p = 0,6965 соответственно).

### Вероятность достижения большого молекулярного ответа

Время достижения первого БМО возможно было рассчитать у 179 (93 %) из 193 больных, получавших ИТК. Доля больных, у которых был получен БМО, составила 67 % (112 человек) при Me 20,7 мес. (3–59,5 мес.). Вероятность достижения БМО составила 21,6 % (95 % ДИ 16–28 %) и 43 % (95 % ДИ 35–50 %) к 12 и 18 мес. терапии ИТК соответственно (рис. 5Б).

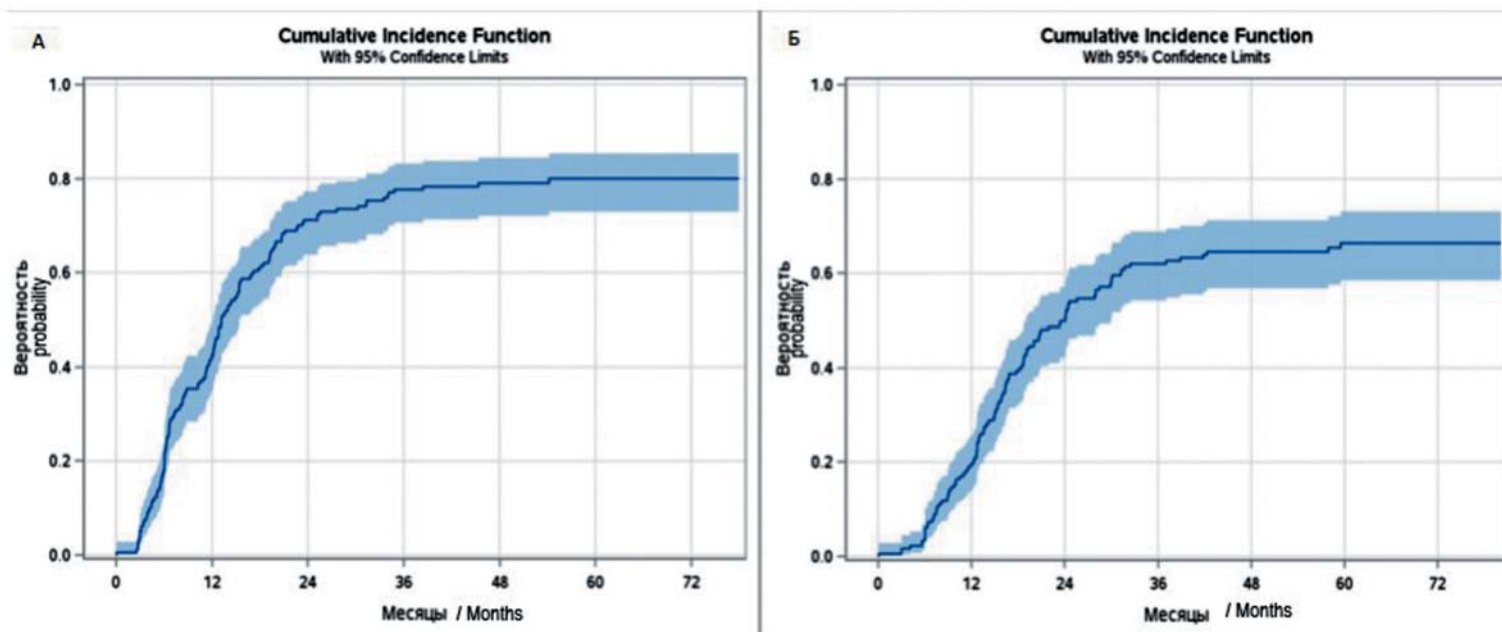
Возраст и пол в российской группе больных не влияли на время достижения БМО (p = 0,6747 и p = 0,6249 соответственно).

Медиана времени до получения БМО была достоверно меньше для больных с низким риском EUTOS по сравнению с группой высокого риска: 18,8 мес. (95 % ДИ 41–58 %) против 38 мес. (95 % ДИ 31–68 %), p = 0,0661. Вероятности достижения БМО к 12 мес. терапии составила 24 % (95 % ДИ 17–31 %) и 11,4 % (95 % ДИ 2–26 %) для группы низкого и высокого риска EUTOS соответственно.

**Таблица 5.** Характеристика показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в российской и европейской группе больных ХМЛ EUTOS PBS

**Table 5.** Characteristics of the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates in the Russian and European groups of patients with chronic myeloid leukemia, EUTOS PBS

| Показатели<br>Indicators   | EUTOS PBS РФ<br>(95 % ДИ) (95 % CI) | PBS Европа<br>(95 % ДИ) (95 % CI) |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>ОВ к 12 мес., %</b><br>OS at 12 months, %   | 93 (88–97 %)                        | 97 (96–97 %)                      |
| <b>ОВ к 24 мес., %</b><br>OS at 24 months, %   | 87 (80–90 %)                        | 94 (93–95 %)                      |
| <b>ОВ к 30 мес., %</b><br>OS at 30 months, %   | 84 (79–90 %)                        | 92 (91–93 %)                      |
| <b>ОВ с низким риском по шкале ELTS (Ме 30 мес.), %</b><br>OS with a low risk by ELTS (Me 30 months), %                  | 92 (87–97 %)                        | 96 (94–97 %)                      |
| <b>ОВ с промежуточным риском по шкале ELTS (Ме 30 мес.), %</b><br>OS with an intermediate risk by ELTS (Me 30 months), % | 78 (62–87 %)                        | 89 (86–92 %)                      |
| <b>ОВ с высоким риском по шкале ELTS (Ме 30 мес.), %</b><br>OS with a high risk by ELTS (Me 30 months), %                | 81 (59–86 %)                        | 84 (79–88 %)                      |
| <b>ВБП к 12 мес., %</b><br>PFS at 12 months, %   | 92 (75–89 %)                        | 95 (94–96 %)                      |
| <b>ВБП к 24 мес., %</b><br>PFS at 24 months, %   | 87 (66–82 %)                        | 92 (91–93 %)                      |
| <b>ВБП к 30 мес., %</b><br>PFS at 30 months, %   | 87 (65–81 %)                        | 90 (88–91 %)                      |



**Рисунок 5.** Вероятность достижения ПЦО (А) и БМО (Б) в российской когорте больных ХМЛ в исследовании EUTOS PBS

**Figure 5.** Probability of achieving a complete cytogenetic response (A) and a major molecular response (B) in the Russian cohort of patients with CML in the EUTOS PBS study

**Таблица 6.** Вероятность достижения полного цитогенетического и большого молекулярного ответа в российской и европейской когортах больных ХМЛ в исследовании EUTOS PBS**Table 6.** Probability of achieving a complete cytogenetic and a major molecular response in the Russian and European cohort of CML patients in the EUTOS PBS study (CCyR — complete cytogenetic response; MMR — major molecular response)

| Показатели<br>Indicators   | PBS РФ (95 % ДИ)<br>PBS Russia (95 % CI) | PBS Европа (95 % ДИ)<br>PBS Europe (95% CI) |
|--|--|---|
| ПЦО, n (%) больных в анализе<br>CCyR, n (%) patients under study                     | 179 (93 %)                               | 1491 (64 %)                                 |
| Ме срока достижения первого ПЦО, мес.<br>Median time to reach the first CCyR, months | 12,5 (42–57 %)                           | 10 (нд)                                     |
| ПЦО к 12 месяцев терапии ИТК, %<br>CCyR at 12 months of TKI therapy, %               | 47 (42–54 %)                             | 57 (58–73 %)                                |
| ПЦО к 18 месяцев терапии ИТК, %<br>CCyR at 18 months of TKI therapy, %               | 66 (58–73 %)                             | 76 (74–79 %)                                |
| БМО, n (%) больных в анализе<br>MMR, n (%) patients under study                      | 179 (93 %)                               | 1259 (54 %)                                 |
| Ме срока достижения первого БМО, мес.<br>Median time to reach the first MMR, months  | 20,7                                     | 15  |
| БМО к 12 месяцев терапии ИТК, %<br>MMR at 12 months of TKI therapy, %                | 21,6 (14–26 %)                           | 41 (38–44 %)                                |
| БМО к 18 месяцев терапии ИТК, %<br>MMR at 18 months of TKI therapy, %                | 43 (35–50 %)                             | 64 (нд)                                     |

Сопоставление вероятности достижения ПЦО и БМО в российской и европейской когортах больных представлено в таблице 6.

### Молекулярный ответ в российской когорте больных ХМЛ на момент подведения итогов исследования

К октябрю 2017 г. живы 141 (73 %) из 193 больных; продолжают лечение ИТК в российской части исследования EUTOS PBS 137 больных; медиана лечения 71,3 мес. (от 36 до 93 мес.). Жизненный статус 9 больных обновить не удалось. Сняты с лечения ИТК 4 больных из-за неэффективности проводимой терапии ИТК.

У 92 (65 %) из 137 больных по результатам последней оценки данных молекулярно-генетического исследования определялся БМО по критериям ELN [3]. У остальных 4 (35 %) больных уровень BCR-ABL составлял более 0,1 %.

### Обсуждение

Международное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование EUTOS PBS, в которое были включены все взрослые больные с впервые диагностированным Ph<sup>+</sup> и/или BCR-ABL1<sup>+</sup> ХМЛ на протяжении периода около 5 лет в 20 странах Европы объективизирует особенности популяции больных ХМЛ и позволяет проанализировать эффективность применяемых методов лечения в эру таргетной терапии ИТК. Полученная информация дает представление о том, насколько сопоставимы клинико-демографические характеристики больных российской и общеевропейской когорт; позволяет определить особенности выбора терапии ИТК первой и второй

линий в РФ и Европе и сопоставить результаты терапии. Продление исследования в российской когорте больных сделало возможным анализ результатов терапии на более поздних сроках наблюдения. Медиана наблюдения в российской группе больных составила 69 (0,7–95) мес., в то время как согласно данным по общеевропейской когорте этот показатель составил 29 (от 9 дней до 73 мес.) мес.

Распределение больных по фазам ХМЛ в российской когорте оказалось сопоставимым с общеевропейской группой. Как в РФ, так и в Европе заболевание в подавляющем большинстве случаев (93–94 %) диагностируется в ХФ; продвинутые фазы ХМЛ (ФА и БК) суммарно составляют около 6 %.

Соотношение мужчин и женщин в европейской когорте больных составило 1,16:1, в российской — 1,02:1. Медиана возраста больных ХМЛ в нашей стране ниже по сравнению с европейскими странами: 50 и 55 лет. Кроме того, обращает на себя внимание существенно меньший возраст больных-мужчин в РФ (Me 44 года) по сравнению с больными из Европы (Me 57 лет). Возрастные особенности заболеваемости ХМЛ в РФ и ее отличия от таковой в европейских странах проанализированы нами в предыдущей публикации [5]. Установлено, что в группе старше 70 лет стандартизованная заболеваемость в РФ в 5–10 раз ниже европейских показателей для больных ХМЛ, что свидетельствует о низком уровне выявления и скрининговой диагностики ХМЛ в первичном звене у лиц пенсионного возраста [5, 8]. В связи с низкой регистрируемой заболеваемостью в старших возрастных группах и общая заболеваемость ХМЛ в нашей стране ниже европейской.

При сопоставлении данных о распределении больных с ХФ ХМЛ в соответствии с разными прогностическими шкалами (табл. 2) отмечено, что доля больных с группой высокого риска в российской когорте выше, что наиболее ярко отражено при оценке по шкале ELTS (24 vs 16 %). Выявленные различия могут свидетельствовать о более поздней диагностике и регистрации больных в РФ.

Препаратом выбора первой линии терапии ХМЛ как в России, так и в Европе в большинстве случаев являлся ИТК первого поколения ИМ: 97 и 80 % соответственно (табл. 3). Доля больных, получавших ИТК2 в первой линии лечения, в РФ была меньше по сравнению с Европой: 3 vs 17 %. Перевод на вторую линию ИТК в российской когорте больных осуществлялся у 12 % больных против 26 % в европейской когорте. В значительной степени это обусловлено тем, что в Европе доля больных ХМЛ, получавших терапию в рамках клинических исследований, была выше, чем в РФ: 20 vs 3 %.

Доля больных ХМЛ, которые не получали терапию ИТК, сопоставима в европейской и российской когортах: 3 и 2 % соответственно. В литературе обсуждается вопрос, что эта тактика ведения больных применяется в ряде случаев у пожилых больных старше 80 лет [9, 19]. Возраст российских больных, не получивших ИТК для лечения ХМЛ, составил 45, 53, 79 и 82 года, причины отсутствия терапии у больных более молодого возраста не установлены. Предположительно, это могли быть организационные проблемы обеспечения терапией либо непонимание больными важности терапии ИТК.

На 1-м и 2-м году наблюдения в российской когорте отмечено наибольшее число смертей, связанных с прогрессией ХМЛ, а доля больных, у которых причина смерти не была связана с лейкемией («смерть в ремиссии»), составила 11 % в российской когорте больных против 20 % в европейской. В Европе ХМЛ эффективно выявляется и у больных старшего возраста, поэтому можно предположить, что причины смерти у пожилых больных ХМЛ в Европе все чаще не связаны с основным заболеванием. Отдельная категория — умершие больные, у которых смерть произошла при наличии признаков ХМЛ, без ремиссии, но без прогрессирования со сменой фазы. В российской и европейской когортах доля этих больных была идентичной и составила 46 %. Причины этих смертей могут быть связаны с ХМЛ и его лечением, сопутствующими заболеваниями, в том числе не позволяющими достичь ремиссии. Таким образом, при характеристике выживаемости больных ХМЛ важно анализировать как ОВ и ВВП, так и выживаемость, связанную с лейкемией.

По результатам исследования EUTOS PBS, ОВ больных ХМЛ в Европе была несколько выше во всех контрольных точках по сравнению с ОВ в РФ (табл. 5). Это может быть связано с различиями в организации лечебного процесса, включающего в себя раннее на-

значение ИТК после диагностики ХМЛ, обеспечение лечением на весь срок наблюдения, своевременный мониторинг минимальной остаточной болезни и соблюдение режима терапии больным (комплаентность), другими социально-демографическими факторами, влияющими на приверженность к лечению.

Прогрессия ХМЛ до ФА и БК в европейской группе отмечалась у 113 больных (4,8 %), 63 (2,7 %) из них умерли. Доля смертей по причине прогрессии в европейской когорте составила 34 %, в российской — 43 %. Вероятность ВВП была сопоставима в российской и европейской когортах.

При оценке эффективности терапии ИТК на основании снижения клиренса опухолевой массы цитогенетическим и молекулярно-генетическим методом следует отметить, что достижение ПЦО и БМО рассчитывались с использованием различных методов [11] — как по всему европейскому регистру EUTOS PBS, так и в отдельно взятых его разделах, что иногда приводило к некоторым отклонениям в результатах. V. Hoffman и соавт. провели аналогию с данными некоторых клинических исследований и демонстрируют, что показатели ПЦО и БМО ответов в популяционном EUTOS регистре аналогичны данным, полученным в рандомизированных клинических исследованиях. Возраст больных не влиял на возможность достижения ответа на терапию, поэтому нет оснований для отказа от применения ИТК у пожилых больных.

Вероятность достижения ПЦО составила 47 vs 57 % на сроке 12 мес., 66 vs 76 % на сроке 18 мес. в РФ и Европе соответственно. Вероятность достижения БМО также различалась и составляла 21,6 vs 41 % к 12 мес., 41 vs 64 % к 18 мес. лечения ИТК в российской и европейской когорте (табл. 5). Медиана времени достижения ПЦО составила 12,5 vs 10 мес., Ме времени достижения БМО была 20,7 vs 15 мес. в российской когорте и европейской когорте соответственно. Указанные различия могут быть связаны с большим числом больных в Европе, которые получали терапию более эффективными ИТК2; также нельзя исключить, что сравнительно большая доля больных с высоким риском ELTS в РФ могла повлиять на эти показатели. Выявленная разница может частично объясняться разным смещением статистических оценок, вызванных нерегулярностью мониторинга и полнотой информации.

По данным популяционного регистра в Швеции [4], к 12 месяцам лечения ИТК 66 % больных достигли ПЦО и 36 % получили БМО. Полученные в российской когорте результаты являются вполне сопоставимыми с этими данными.

Наблюдательное исследование EUTOS PBS показало, что в странах Европы рекомендации ELN по применению ИТК широко применяются для выбора тактики терапии ХМЛ. Важно подчеркнуть, что попу-



**Таблица 7.** Молекулярный ответ у больных ХМЛ в российской части исследования EUTOS PBS на момент подведения итогов исследования  
**Table 7.** Molecular response in CML patients in the Russian part of the EUTOS PBS study at the time of analysis

| Критерии ответа ELN<br>Response criteria by ELN  | Число больных<br>Number of patients    |  |  |
|--|--|--|--|
|  | PBS РФ, n = 137<br>PBS Russia, n = 137 | 1-я линия ИТК, n = 121 (88 %)<br>1st line of TKI, n = 121 (88 %) | 2–3-я линия ИТК, n = 16 (12 %)<br>2nd–3rd line of TKI, n = 16 (12 %) |
| <b>Уровень BCR-ABL ≤0,1 % (БМО)</b><br>BCR-ABL lower or equal to 0.1 % (MMR)                           | 92                                     | 84   | 8  |
| <b>Уровень BCR-ABL более 0,1 и менее 1 % (МО2)</b><br>BCR-ABL higher than 0.1% and lower than 1% (MR2) | 15                                     | 10   | 5  |
| <b>Уровень BCR-ABL более 1 % (отсутствие МО2)</b><br>BCR-ABL higher than 1% (absence of MR2)           | 30                                     | 27   | 3  |

ляционный регистр EUTOS PBS содержит в основном данные о лечении ИМ в первой линии, поскольку большинство больных получали именно эти ИТК, когда доступность и использование ИТК второго поколения еще была ограничена. Начиная с 2013–2014 гг. в Европе наблюдалась тенденция к более частому и более раннему использованию ИТК 2-го поколения. После появления публикаций о важности ранней диагностики неудачи терапии (на первом году лечения), принципы раннего переключения при неудаче терапии первой линии ИТК также стали применяться в клинической практике, что, несомненно, сказалось на улучшении результатов терапии, сокращении числа ранних неблагоприятных событий, в том числе прогрессии со сменой фазы и летальности в целом [15].

Таким образом, по результатам оценки эффективности терапии ИТК в международном многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании EUTOS PBS подтверждено, что успехи терапии ХМЛ, о которых сообщалось в рандомизированных исследованиях, в значительной степени достигаются и на популяционном уровне. Популяционные данные, подобные представленным в этой статье, позволяют оценить адекватность экстраполяции результатов клинических исследований, что является важным требованием к научным исследованиям в соответствии с принципами доказательной медицины.

Анализ данных российской части популяционного исследования EUTOS PBS продемонстрировал достаточную полноту данных по мониторингу жизненного и клинического статуса больных ХМЛ в России, позволяющую судить о долгосрочных результатах лечения

и сопровождения этих больных. Полученные в российской когорте результаты ответа на терапию при сопоставлении с европейской когортой по ряду показателей оказались ниже, чем в общеевропейской группе. Выявленные различия можно объяснить проблемами организации лечения в части тщательности соблюдения регламента лабораторного мониторинга и недостаточным использованием имеющегося на сегодняшний день арсенала терапевтических средств, применяемых для лечения ХМЛ. В российской когорте были также перерывы в приеме ИТК, меньше использованы возможности обеспечения высокоэффективными препаратами ИТК2, которые имеют высокую стоимость. Таким образом, административные и организационные причины могут вносить свой вклад в развитие неблагоприятных последствий и снижать вероятность получения ответа на терапию.

Ожидается, что распространенность ХМЛ в будущем будет значительно расти [16, 17]. Эта тенденция подчеркивает важность регистрации, учета и мониторинга больных данной нозологии. Необходимо не только планировать лечение болезни и совершенствовать протоколы, но и оптимизировать процедуры администрирования и управления в целевой популяции больных в современных условиях бюджетных ограничений. Эпидемиологические исследования имеют большое значение для разработки стратегий долгосрочного лечения, включая выбор и дозировки выбранного лекарственного средства, оптимизацию условий контролируемого прекращения лекарственной терапии у больных ХМЛ после достижения стабильной глубокой молекулярной ремиссии.

**Литература**

1. Chereda B., Melo J.V. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol.* 2015; 94(2): 107–121.
2. Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet.* 2007; 370(9584): 342–50.
3. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6): 872–84.
4. Bower H., Bjorkholm M., Dickman P.W., et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34: 2851–7.
5. 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.
6. Hehlmann R., Grimwade D., Simonsson B., et al. The European LeukemiaNet: achievements and perspectives. *Haematologica.* 2011; 96(1): 156–62.
7. Hoglund M., Sandin F., Hellstrom K., et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood.* 2013; 122(7): 1284–92.
8. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Анализ возрастных аномалий регистрируемой заболеваемости больных хроническим миелолейкозом. *Гематология и трансфузиология.* 2014; 1: 99–100.
9. Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J., et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia.* 2015; 29(6): 1336–43.
10. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Клиническая и гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в современных условиях: результаты российской части международного многоцентрового проспективного популяционного исследования EUTOS Population-based CML Study. *Клиническая онкогематология.* 2017; 10(1): 65–74. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-65-74
11. Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J., et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry *Leukemia.* 2017; 31(3): 593–601. DOI: 10.1038/leu.2016.246
12. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in «good risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984; 63(4): 789–99.
13. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V., et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011; 118(3): 686–92. DOI: 10.1182/blood-2010-12-319038
14. Pffirmann M., Baccarani M., Saussele S., et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2016; 30(1): 48–56.
15. Thielen N., Visser O., Ossenkoppele G., Janssen J. Chronic Myeloid Leukaemia in The Netherlands: a Population-Based Study on Incidence, Treatment and Survival in 3,585 Patients from 1989–2012. *Eur J Haematol.* 2016; 97(2): 145–54.
16. Storey S. Chronic myelogenous leukaemia market. *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8(6): 447–8.
17. Huang X., Cortes J., Kantarjian H. Estimation of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer.* 2012; 118(12): 3123–7.

**References**

1. Chereda B., Melo J.V. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol.* 2015; 94(2): 107–121.
2. Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet.* 2007; 370(9584): 342–50.
3. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6): 872–84.
4. Bower H., Bjorkholm M., Dickman P.W., et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34: 2851–7.
5. Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., et al. The incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to a population-based study of the Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;86(7):24–30 (In Russian).
6. Hehlmann R., Grimwade D., Simonsson B., et al. The European LeukemiaNet: achievements and perspectives. *Haematologica.* 2011; 96(1): 156–62.
7. Hoglund M., Sandin F., Hellstrom K., et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood.* 2013; 122(7): 1284–92.
8. Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., et al. Analysis of age-related anomalies in the recorded incidence of patients with chronic myeloid leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2014; 1: 99–100 (In Russian).
9. Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J., et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia.* 2015; 29(6): 1336–43.
10. Lazareva O.V., Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., et al. Clinical and hematological characteristics of patients with chronic myeloid leukemia in modern conditions: results of the Russian part of the international multicenter prospective population study EUTOS Population-based CML Study. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2017; 10(1): 65–74 (In Russian). DOI: 10.21320 / 2500-2139-2017-10-1-65-74
11. Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J., et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry *Leukemia.* 2017; 31(3): 593–601. DOI: 10.1038/leu.2016.246
12. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in «good risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984; 63(4): 789–99.
13. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V., et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011; 118(3): 686–92. DOI: 10.1182/blood-2010-12-319038
14. Pffirmann M., Baccarani M., Saussele S., et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2016; 30(1): 48–56.
15. Thielen N., Visser O., Ossenkoppele G., Janssen J. Chronic Myeloid Leukaemia in The Netherlands: a Population-Based Study on Incidence, Treatment and Survival in 3,585 Patients from 1989–2012. *Eur J Haematol.* 2016; 97(2): 145–54.
16. Storey S. Chronic myelogenous leukaemia market. *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8(6): 447–8.
17. Huang X., Cortes J., Kantarjian H. Estimation of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer.* 2012; 118(12): 3123–7.

## Информация об авторах

**Туркина Анна Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: turkianna@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

**Лазарева Ольга Вениаминовна\***, кандидат медицинских наук, руководитель сектора организационно-методического и научно-методического руководства по оказанию медицинской помощи по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: stakhino@gmail.com, lazareva.o@blood.ru, тел.: +7(495)612-51-71; 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

**Челышева Екатерина Юрьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: denve@bk.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

**Шухов Олег Александрович**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения, врач-гематолог.  
e-mail: shuhov@list.ru, тел.: +7(495)612-16-36  
ORCID : <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

**Куликов Сергей Михайлович**, кандидат технических наук, руководитель информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: smkulikov@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

**Куликовский Антон Александрович**, сотрудник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: kulishta@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0735-5694>

**Галайко Мария Владимировна**, врач-гематолог Центральной клинической больницы № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»,  
e-mail: loima@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5375-0273>

**Сендерова Ольга Михайловна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница ордена «Знак Почета»,  
e-mail: o\_senderova@mail.ru;  
664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3382-3284>

## Information about the authors

**Anna G. Turkina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research and Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology  
e-mail: turkianna@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

**Olga V. Lazareva\***, Cand. Sci. (Med.), Head of the Methodological and Research Centre for the Provision of Medical Hematology Care, National Research Center for Hematology,  
e-mail: stakhino@gmail.com, lazareva.o@blood.ru, tel.: +7(495)612-51-71; 125167, Moscow, Novyy Zykovskiy proezd, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

**Ekaterina Yu. Chelysheva**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research and Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology,  
e-mail: denve@bk.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

**Oleg A. Shukhov**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Hematologist.  
e-mail: shuhov@list.ru, tel.: +7(495)612-16-36  
ORCID : <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

**Sergey M. Kulikov**, Cand. Sci. (Engineering), Head of the Information and Analysis Department, National Research Centre of Hematology,  
e-mail: smkulikov@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

**Anton A. Kulikovskiy**, Employee, Information and Analysis Department, National Research Centre of Hematology,  
e-mail: kulishta@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0735-5694>

**Maria V. Galayko**, Hematologist, N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2, JSC "Russian Railways",  
e-mail: loima@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5375-0273>

**Olga M. Senderova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital,  
e-mail: o\_senderova@mail.ru;  
664049, Irkutsk, Yubileiny district, 100.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3382-3284>

**Пепеляева Валентина Михайловна**, врач-гематолог ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница»,  
e-mail: pepelyaeva\_v@mail.ru

**Мересий Сергей Васильевич**, врач-гематолог ГБУЗ Пермского края «Клиническая медико-санитарная часть № 1»,  
e-mail: meresiy@mail.ru

**Лучинин Александр Сергеевич**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинико-диагностического отделения, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,  
e-mail: glivec@mail.ru;  
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

**Милютин Галина Ивановна**, врач-гематолог, ГАУЗ «Брянская областная больница № 1»,  
e-mail: milga\_i@mail.ru;  
241033, г. Брянск, пр-т Станке Димитрова, 86.

**Гаврилова Любовь Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: LVG9@yandex.ru;  
430032, г. Саранск, ул. Ульянова, 32.

**Авдеева Людмила Борисовна**, врач-гематолог ГБУЗ Забайкальского края «Краевая клиническая больница»,  
e-mail: gemo\_chita@mail.ru

**Дашеева Долгоржар Баторовна**, врач-гематолог высшей категории ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»,  
e-mail: elena\_dash67@mail.ru;  
672012, г. Чита, ул. Ленинградская, 104.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2900-2101>

**Виноградова Ольга Юрьевна**, доктор медицинских наук, заведующая Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела кооперативных исследований в гематологии и онкологии у подростков и взрослых ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: olgavinz@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.02.2019

Принята к печати: 14.05.2019

**Valentina M. Pepelyaeva**, Hematologist, Perm Regional Clinical Hospital,  
e-mail: pepelyaeva\_v@mail.ru

**Sergey V. Meresiy**, Hematologist, Clinical Medical Unit No. 1 of Perm Krai,  
e-mail: meresiy@mail.ru

**Alexander S. Luchinin**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Clinical Diagnostic Department, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,  
e-mail: glivec@mail.ru;  
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

**Galina I. Milyutina**, Hematologist, Bryansk Regional Hospital No. 1,  
e-mail: milga\_i@mail.ru;  
241033, Bryansk, Stanke Dimitrova prospect, 86.

**Lyubov V. Gavrilova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Mordovia Republican Clinical Hospital No. 4,  
e-mail: LVG9@yandex.ru;  
430032, Saransk, Ulyanova str., 32.

**Lyudmila B. Avdeeva**, Hematologist, Trans-Baikal Regional Clinical Hospital,  
e-mail: gemo\_chita@mail.ru

**Dolgorzhap B. Dasheeva**, Hematologist of the highest category, Trans-Baikal Regional Oncology Centre,  
e-mail: elena\_dash67@mail.ru;  
672012, Chita, Leningradskaya str., 104.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2900-2101>

**Olga Yu. Vinogradova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital; Prof., Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Researcher, Department of Cooperative Research in Hematology and Oncology in Adolescents and Adults, Dmitry Rogachev National Medical Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
e-mail: olgavinz@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

**\* Corresponding author**

Received 17 Feb 2019

Accepted 14 May 2019