

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: 20-ЛЕТНИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ В РОССИИ

Шухов О.А.^{1,*}, Виноградова О.Ю.^{2,3,4}, Челышева Е.Ю.¹, Быкова А.В.¹, Немченко И.С.¹, Лазарева О.В.¹, Туркина А.Г.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

⁴ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В рамках программы «GIPAP» с 2001 по 2007 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была инициирована терапия иматинибом у 235 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), у которых была хроническая фаза заболевания.

Цель: изучить отдаленные результаты терапии больных ХМЛ, начинавших терапию иматинибом в рамках программы «GIPAP».

Методы. Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 235 больных ХМЛ, у которых была хроническая фаза (ХМЛ) на момент начала терапии иматинибом, получавших иматиниб в рамках программы «GIPAP» с 2001 по 2007 г. Протоколы терапии и мониторинга остаточной болезни в различные временные промежутки определялись актуальными на тот момент клиническими рекомендациями в условиях реальной клинической практики и возможностями региона проживания. Производили оценку общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без смены терапии иматинибом, одно- и многофакторный анализ ОВ. Рассчитывали кумулятивную частоту достижения ответов, проводили анализ факторов, влиявших на достижение ответов, вероятность смерти от сопутствующих заболеваний и смерти от ХМЛ.

Результаты. Медиана наблюдения за больными на момент проведения анализа составила 17,3 года (межквартильный интервал (МКИ) 15,5–18,5). Умерли 70 (30 %) больных, медиана времени до смерти от начала терапии — 7,8 лет (МКИ 3,7–13,6 лет). Показатели 10-, 15- и 20-летней ОВ составили 82, 74 и 62 % соответственно. Причиной смерти в 43 (61 %) случаях явилась прогрессия ХМЛ до фазы акселерации или бластного криза и смерть вне ремиссии по неуточненной причине, 27 (39 %) больных умерли от причин, не связанных с ХМЛ. При однофакторном анализе значимое влияние на выживаемость оказывали возраст больного на момент начала терапии иматинибом, длительность периода от установления диагноза до начала терапии иматинибом и группы риска по Sokal и ELTS в дебюте заболевания. При многофакторном анализе установлено независимое прогностическое значение для ОВ возраста на момент начала терапии иматинибом, длительности периода болезни до начала лечения иматинибом и группы риска по шкале ELTS в дебюте заболевания. Среди больных, умерших от прогрессии ХМЛ, доля больных, не достигших полного цитогенетического ответа (ПЦО) за весь период терапии до смерти, составила 83 %, в то время как среди больных, умерших от сопутствующих заболеваний, доля больных без ПЦО за весь период терапии составила 11 % ($p < 0,0001$). Медиана длительности терапии иматинибом составила 11,4 года (МКИ 0,8–21 год). Умерли в процессе терапии иматинибом 40 больных, живы и продолжают терапию иматинибом 103 больных, 92 больных получали как минимум один ингибитор тирозинкиназ (ИТК) 2 поколения (ИТК2), из которых живы и продолжают лечение ИТК 62 больных. Не более 2 линий терапии ИТК получали 49 (21 %) больных, 3 и более линии были назначены

43 (18 %) больным. Медиана продолжительности терапии после переключения на ИТК2 составила 7,8 года (МКИ 0,1–15,6 года). Показатель 15-летней ОВ после переключения на ИТК2 составил 59 %. При терапии иматинибом за весь период наблюдения ПЦО был достигнут у 171 (73 %) больного, еще 18 (8 %) больных достигли ПЦО впервые после переключения на ИТК2. Большой молекулярный ответ и глубокий молекулярный ответ были достигнуты при терапии иматинибом у 129 (56 %) и 124 (53 %) больных, при терапии ИТК2 — у 38 (16 %) и 33 (14 %). При многофакторном анализе установлено независимое прогностическое значение только периода времени от диагноза до начала лечения иматинибом для достижения молекулярных ответов в процессе терапии ИТК.

Заключение. Спустя 20 лет наблюдения за больными при терапии ИТК невозможно утверждать, что выживаемость при ХМЛ сопоставима с выживаемостью условно здоровой популяции. Редукция опухоли как минимум до уровня ПЦО явилась наиболее значимым суррогатным маркером, ассоциированным со снижением риска смерти от ХМЛ. Своевременная диагностика заболевания, быстрое начало таргетной терапии и максимально быстрая индукция цитогенетического и молекулярного ответов являются факторами снижения рисков резистентного течения и прогрессирования ХМЛ.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, отдаленные результаты терапии, ингибиторы тирозинкиназ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шухов О.А., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю., Быкова А.В., Немченко И.С., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Отдаленные результаты терапии хронического миелолейкоза: 20-летний анализ применения ингибиторов тирозинкиназ в России. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):472–484. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484>

LONG-TERM RESULTS OF THERAPY FOR CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A 20-YEAR ANALYSIS OF THE USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS IN RUSSIA

Shukhov O.A.^{1,*}, Vinogradova O.Yu.^{2,3,4}, Chelysheva E.Yu.¹, Bykova A.V.¹, Nemchenko I.S.¹, Lazareva O.V.¹, Turkina A.G.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² S.P. Botkin City Clinical Hospital, 125284, Moscow, Russian Federation

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In Russia, within the framework of the GIPAP program, in the period from 2001 to 2007 at the National Medical Research Center for Hematology, imatinib therapy was initiated in 235 patients in the chronic phase of chronic myelogenous leukemia (CML).

Aim: to analyze the long-term results of therapy in patients with CML who started imatinib therapy as part of the GIPAP program.

Methods. A retrospective analysis of the results of therapy was performed in 235 patients with CP CML, who received imatinib under the GIPAP program from 2001 to 2007 at the National Medical Research Center for Hematology. The protocols for therapy and monitoring of the residual disease of patients at various time intervals were determined by the clinical recommendations relevant at that time in the conditions of real clinical practice and the possibilities of the patient's region of residence. Overall survival and survival without discontinuation of imatinib therapy, univariate and multivariate analysis of overall survival were performed. The cumulative incidence of responses was calculated. An analysis of response factors, the probability of death from concomitant diseases and death from CML was carried out.

Results. The median follow-up of living patients at the time of analysis was 17.3 years (IQR 15.5–18.5). 70 (30 %) patients died, with the median time to death from the start of therapy being 7.8 years (IQR 3.7–13.6). The overall 10-year, 15-year and 20-year survival rates were 82 %, 74 % and 62 %. The cause of death in 43 cases (61%) was the progression of CML to the phase of acceleration or blast crisis and death out of remission for an unspecified cause. 27 (39%) patients died from causes not related to CML. Patient age at initiation of imatinib therapy, length of time from diagnosis to initiation of imatinib therapy, and Sokal and ELTS risk groups at disease onset were identified as significant for survival by univariate analysis. Multivariate analysis showed independent predictive value for overall survival for age at initiation of imatinib therapy, length of illness before imatinib treatment, and ELTS risk group at disease onset. Among patients who died from CML progression, the proportion of patients who did not achieve CCyR for the entire period of therapy before death was 83% (35/42), while among patients who died from concomitant diseases, the proportion of patients without CCyR for the entire period of therapy was 11 % ($p < 0.0001$). The median duration of imatinib therapy was 11.4 years (0.8–21 years). 40 people died during imatinib therapy, 103 patients are alive and continue therapy with imatinib, 92 patients received at least one second-generation of Tyrosine kinase inhibitors (TKI) (TKI2), of which 62 people are alive and continue treatment with TKI. No more than two lines of TKI therapy were received by 49 (21 %) patients, and three or more lines were prescribed to 43 (18 %) patients. The median duration of therapy after switching to TKI2 was 7.8 years (0.1–15.6 years). Overall 15-year survival after switching to TKI2 was 59 %. On therapy with imatinib, during the entire observation period, complete cytogenetic response (CCyR) was achieved in 171 patients (73 %), another 18 patients (8 %) achieved CCyR for the first time after switching to TKI2. Major (MMR) and deep molecular response (DMR) were achieved with imatinib in 129 (56 %) and 124 (53 %) patients, with TKI2 TKI2 therapy in 38 (16 %) and 33 (14 %) patients, respectively. Multivariate analysis showed an independent predictive value of only the time period from diagnosis to the start of imatinib treatment for achieving molecular responses to TKI therapy.

Conclusion. After 20 years of monitoring patients on TKI therapy, we still cannot say that survival in CML is comparable to the survival of normal population. Long-term follow-up confirms the fact that tumor reduction to at least the level of CCyR is the most significant surrogate marker associated with a reduced risk of death from CML. Timely diagnosis of the disease, rapid initiation of targeted therapy and the fastest possible induction of cytogenetic and molecular responses is a very important mechanism for reducing the risk of resistant course and progression of CML.

Keywords: chronic myeloid leukemia, long-term survival, GIPAP

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shukhov O.A., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., Bykova A.V., Nemchenko I.S., Lazareva O.V., Turkina A.G. Long-term results of therapy for chronic myeloid leukemia: a 20-year analysis of the use of tyrosine kinase inhibitors in Russia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):472–484 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484>

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) представляет собой миелопролиферативное новообразование, характеризующееся наличием филадельфийской (Ph) хромосомы и вызываемое ее продуктом тирозинкиназой BCR::ABL1 [1]. В 2001 г. иматиниб был одобрен для лечения ХМЛ на основании высокой эффективности, продемонстрированной в исследованиях 2-й фазы клинического исследования [2]. Ранние результаты «Международного рандомизированного исследования III фазы по сравнительной оценке эффективности интерферона и STI571 (иматиниба)» показали, что иматиниб в дозе 400 мг один раз в день был более эффективен и ассоциировался с меньшим количеством нежелательных явлений, чем альфа-интерферон в сочетании с цитарабином, у больных впервые диагностированным ХМЛ, находившихся в хронической фазе [3]. Через 18 мес. терапии расчетная частота полного цитогенетического ответа (ПЦО, 0 % Ph-позитивных метафаз) составила 76,2 % (95 % доверительный интервал (ДИ), от 72,5 до 79,9) в группе иматиниба по сравнению с 14,5 % (95 % ДИ от 10,5 до 18,5) в группе, получавшей альфа-интерферон плюс цитарабин ($p < 0,001$), а выживаемость без прогрессирования составила 96,7 % против 91,5 % ($p < 0,001$) [3]. Ретроспективный анализ, в котором сравнили больных в группе иматиниба из исследования «IRIS» с больными из исторической когорты, получавших интерферон-альфа плюс цитарабин в более раннем исследовании, показал, что терапия иматинибом привела к более высокому показателю общей выживаемости (ОВ) [4]. Это исследование коренным образом изменило лечение ХМЛ и привело к заметному улучшению прогноза для больных. Самое последнее обновление отдаленных результатов исследования «IRIS» показывает 10-летнюю ОВ 83 % у больных, получавших иматиниб [5]. Схожие результаты были показаны в исследовании «CML-IV», в котором 10-летняя выживаемость составила

84 % [6]. Считается, что выживаемость среди больных определяется сопутствующими заболеваниями, а не ХМЛ [7].

Международная программа помощи больным «GIPAP» (Glivec International Patient Assistance Program) — это уникальная программа, созданная компанией Novartis Pharma AG в 2001 г. и реализуемая в партнерстве с Max Foundation и Axios International. Программа была ориентирована непосредственно на больных ХМЛ или гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСО), в рамках которой иматиниб (гливек) бесплатно предоставлялся соответствующим критериям больным в странах с низким и средним уровнем дохода. Критерием включения в программу соответствовали больные ХМЛ или с-kit (CD117) положительные больные ГИСО, которые не были застрахованы, не получали компенсацию или не могли оплатить лечение в частном порядке и находились в странах с минимальными возможностями возмещения расходов и в которых одобрено регулирующими органами или, по крайней мере, получена лицензия на импорт иматиниба для ХМЛ/ГИСО [8].

Результаты выживаемости 63 000 больных ХМЛ и ГИСО из 93 стран, получивших лечение иматинибом в период с 2001 по 2014 г., показали, что 7-летняя выживаемость больных ХМЛ составила 88 %, а основными факторами, влиявшими на выживаемость, были возраст на момент включения в программу, пол, время между установкой диагноза и включением в программу и год включения в программу [9].

В России в рамках программы «GIPAP» в период с 2001 по 2007 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России терапия иматинибом была инициирована 235 больным, у которых была диагностирована хроническая фаза ХМЛ [10]. В настоящее время данная группа больных имеет наибольший период наблюдения после начала лечения иматинибом и представляет интерес с точки зрения изучения отдаленных

результатов выживаемости и эффектов терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Цель настоящей работы — изучить отдаленные результаты терапии больных ХМЛ, начинавших терапию иматинибом в рамках программы «GIPAP».

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 235 больных ХМЛ в хронической стадии на момент начала терапии иматинибом, получавших препарат в рамках программы «GIPAP» в период с 2001 по 2007 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (в период с 2001 по 2007 г. — ГНЦ РАМН). Все больные были зарегистрированы в системе учета выдачи препарата иматиниб программы «GIPAP» и получили как минимум одну упаковку препарата. Критерии включения в программу: подтвержденный цитогенетическим методом диагноз ХМЛ в хронической фазе вне зависимости от длительности заболевания и предшествующего иматинибу лечения. Базовые характеристики анализируемой группы представлены в таблице 1.

Протоколы терапии и мониторинга остаточной болезни в различные временные промежутки определялись актуальными на тот момент клиническими рекомендациями в условиях реальной клинической практики и возможностями региона проживания больного. Анализ проведен по состоянию на 01.06.2022. Жизненный статус уточнен в 2021–2022 гг. у 51 % больных, в 2019–2020 гг. у 32 %, в 2018 г. и раньше у 17 % больных.

Статистический анализ. Оценку выживаемости осуществляли методом Каплана — Майера. Сравнительный анализ выживаемости проводили с использованием лог-ранг критерия для категориальных и целочисленных факторов и с помощью регрессии Кокса для непрерывных переменных. Многофакторный анализ проводили с применением

регрессионного анализа Кокса. Кумулятивную частоту (вероятность) достижения ответов рассчитывали с учетом наличия конкурирующих рисков (смерть по любой причине) по принципу «intention-to-treat», т.е. с учетом вероятности достижения ответов в любое время и на любой терапии. Вероятность смерти от сопутствующих заболеваний и смерти от ХМЛ рассчитаны как конкурирующие риски с применением метода кумулятивной частоты событий. В случае, если причина смерти не была известна, то ориентировались на статус ответа. Больные, которые умерли в ремиссии (как минимум ПЦО), были расценены как больные, умершие от причины, не связанной с ХМЛ. Больные, умершие вне ремиссии (без ПЦО или при уровне экспрессии BCR-ABL более 10 %), отнесены к группе умерших от ХМЛ. Сравнение в группах проводилось по методу Грея. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Для характеристики группы больных применяли методы описательной статистики.

Результаты

Оценка выживаемости и причины смерти

Медиана наблюдения за живыми больными на момент проведения анализа составила 17,3 года (межквартильный интервал (МКИ) 15,5–18,5 года). Умерли 70 (30 %) больных, медиана времени от начала терапии до смерти — 7,8 года (МКИ 3,7–13,6 года). Показатели 10-, 15- и 20-летней ОВ составили 82, 74 и 62 % соответственно.

Причиной смерти в 43 (61 %) случаях явились прогрессия ХМЛ до фазы акселерации или бластного криза и смерть вне ремиссии по неуточненной причине, 27 (39 %) больных умерли от причин, не связанных с ХМЛ. При этом 20 (46,5 %) смертей от ХМЛ пришлось на первые 5 лет терапии иматинибом. Кумулятивная частота смерти от ХМЛ к 20-му году составила 27 % и от других причин — 18 % (рис. 2).

Таблица 1. Базовые характеристики больных
Table 1. Baseline Patient Characteristics

Характеристики / Characteristics		Значение / Value
Количество больных / Number of patients, n		235
Пол, % (мужчины/женщины) / Gender, % (male/female)		49/51
Возраст на дату диагноза, лет, медиана (разброс) Age at the date of diagnosis, years, Median (range)		41 (9–67)
Возраст на дату начала иматиниба, лет, медиана (разброс) Age at start date of imatinib, years, Median, (range)		44 (11–69)
Группа риска Sokal/ELTS (%) Sokal/ELTS risk group (%)	Низкий / Low	54/72
	Промежуточный Intermediate	30/9
	Высокий / High	16/19
Предлеченность интерфероном (%) Pretreatment with interferon (%)		11
Время от диагноза до начала терапии иматинибом, лет, медиана, разброс Time from diagnosis to start of imatinib therapy, years, Median (range)		1,8 (0,1–13,1)

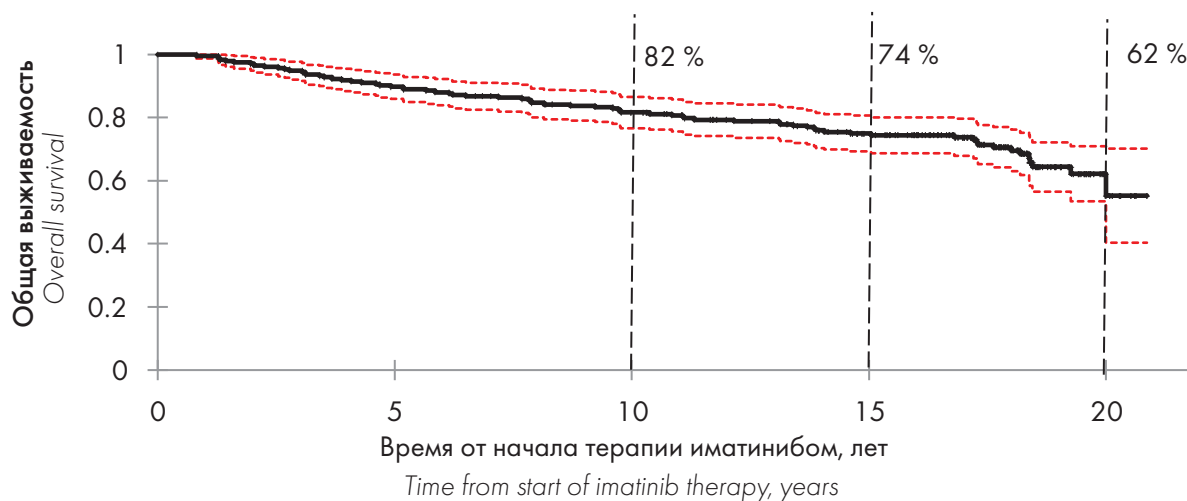


Рисунок 1. Общая выживаемость после начала терапии иматинибом ($n = 235$)

Figure 1. Overall survival after initiation of imatinib therapy ($n = 235$)

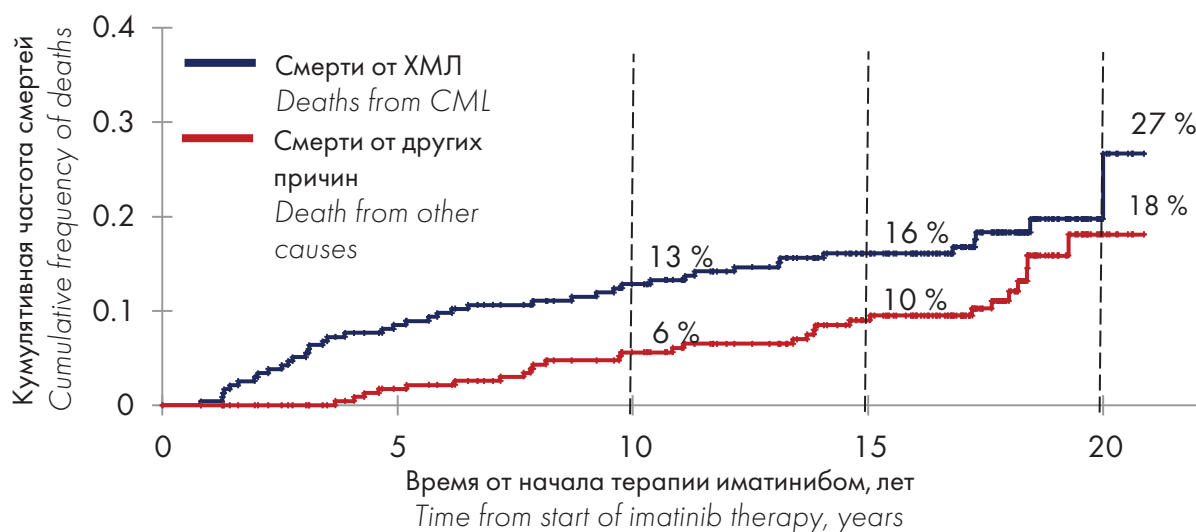


Рисунок 2. Кумулятивная частота смертей от различных причин ($n = 235$)

Figure 2. Cumulative frequency of deaths from various causes ($n = 235$)

Наибольший интерес при долгосрочном наблюдении представляет поиск факторов, влиявших на выживаемость больных ХМЛ, получавших терапию ИТК. С этой целью были проанализированы следующие факторы: пол, возраст на дату диагноза и на дату начала терапии иматинибом, год начала терапии иматинибом, период времени от установления диагноза до начала терапии иматинибом, предлеченность интерфероном в анамнезе, группы риска Sokal [11] и ELTS [12]. При однофакторном анализе значимое влияние на выживаемость оказывали возраст больного на момент начала терапии иматинибом, длительность периода от диагноза до начала терапии иматинибом и отнесение к группам риска по Sokal и ELTS в дебюте заболевания.

Регрессионный анализ показал, что возраст на дату начала терапии значимо влиял на выживаемость больных ХМЛ. Методом определения минимального значения «р» было показано, что наиболее значимым возрастным порогом для выживаемости явился возраст 50 лет. Двухлетняя ОВ составила 72 и 20 % у боль-

ных моложе 50 лет ($n = 170$) и старше 50 лет ($n = 65$) соответственно ($p < 0,0001$). Возраст вносил неравнозначный вклад в структуру смертности больных ХМЛ. Двухлетняя кумулятивная частота смертей, ассоциированных с лейкозом, не отличалась и составила 20 % в двух возрастных группах ($p = 0,7$), при этом частота смертей от сопутствующих причин была значимо выше у больных старше 50 лет и составила 40 % против 9 % у более молодых больных ($p < 0,0001$). За весь период в структуре смертности больных старшей возрастной группы преобладали сопутствующие заболевания (59 % от всех случаев), а у молодых больных — смерти, ассоциированные с ХМЛ (76 % случаев).

Более позднее начало терапии иматинибом с момента установления диагноза оказало негативное влияние на выживаемость больных. Значимые различия в выживаемости появились при разделении на сроке 2 года предлеченности, при этом срок предлеченности более трех лет был определен как наиболее значимый для прогноза. В группе больных с предлеченностью

Таблица 2. Многофакторный анализ ОВ
Table 2. Multivariate analysis of overall survival

Фактор Variable	Pr > Chi2	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)
Срок от диагноза до начала иматиниба (≥3 лет / <3 лет) Time from diagnosis to start of imatinib (≥3 years / <3 years)	0,0029	2,0714 (1,2819–3,3471)
Группа риска ELTS (низкий + промежуточный/высокий) ELTS Risk Group (Low + Intermediate/High)	0,0009	2,5986 (1,4758–4,5758)
Группа риска Sokal (низкий/промежуточный + высокий) Sokal risk group (low/intermediate + high)	0,6231	1,1471 (0,6637–1,9825)
Возраст (≥50 лет / <50 лет) Age (≥50 years / <50 years)	0,0006	2,4234 (1,4622–4,0165)

более 3 лет не было значимых различий в зависимости от длительности периода предлечения. Общая 20-летняя выживаемость больных с предлеченностью более 3 лет ($n = 72$) составила 37 % против 70 % у менее предлеченных больных ($n = 163$).

Другим значимым фактором, влиявшим на выживаемость, оказалась группа риска по прогностическим шкалам Sokal [11] и ELTS [12]. Несмотря на то что шкала Sokal была разработана для больных, получавших лечение в эпоху, когда еще не применялись ИТК [11], было показано, что больные из группы низкого риска живут дольше, чем больные из группы промежуточного или высокого риска. Различий в выживаемости у больных с промежуточным и высоким риском по шкале Sokal [11] не получено, больные из этих групп объединены для дальнейшего многофакторного анализа (рис. 3а). Прогностическая модель ELTS была разработана на основе данных 2205 первичных больных с хронической фазой ХМЛ, начавших лечение иматинибом не позже 6 мес. от установления диагноза [12]. В настоящее время шкала ELTS является наиболее широко используемой прогностической моделью для оценки риска прогрессирования и смерти больных ХМЛ в хронической фазе. В анализируемой группе больных не получено различий в общей 20-летней выживаемости у больных из низкой (61 %) и промежуточной (63 %) групп риска ELTS. У больных из высокой группы риска по ELTS выживаемость была значимо ниже и составила 28 % к 20-му году наблюдения ($p < 0,0001$) (рис. 3б). Больные из групп низкого и промежуточного риска объединены в одну группу при дальнейшем многофакторном анализе.

Многофакторный анализ ОВ, проведенный с применением регрессионной модели Кокса, показал независимое прогностическое значение возраста на момент начала терапии иматинибом, длительности периода болезни до начала лечения иматинибом и группы риска по шкале ELTS в дебюте заболевания (табл. 2).

Установлено, что предлеченность до терапии иматинибом более 3 лет, промежуточный или высокий риск ELTS и возраст ≥50 лет на дату начала терапии иматинибом являются независимыми неблагоприятными факторами риска для выживаемости больных ХМЛ,

получавших терапию иматинибом в рамках программы «GIPAP». Сочетание данных факторов позволило сформировать модель прогнозирования ОВ при терапии иматинибом. Больные без неблагоприятных факторов были отнесены к группе низкого риска ($n = 76$), с одним фактором — к группе промежуточного риска ($n = 100$), двумя и более факторами — к группе высокого риска смерти ($n = 59$). Выживаемость больных в зависимости от группы риска представлена на рисунке 4.

Оценка эффективности терапии ИТК

Медиана длительности терапии иматинибом составила 11,4 года (минимально 0,8 года, максимально 21 год). В процессе терапии иматинибом умерли 40 человек, живы и продолжают терапию иматинибом 103 больных. Как минимум один ИТК второго поколения (ИТК2) получали 92 больных, из которых живы и продолжают лечение ИТК 62 больных. Не более двух линий терапии ИТК получали 49 (21 %) больных, три и более линии были назначены 43 (18 %) больным. Впервые ИТК2 стали доступны для больных из «GIPAP» в 2005 г. сначала в рамках клинических исследований, а позже — в клинической практике. В период с 2005 по 2008 г. был переведен на лечение ИТК2 51 (55%) больной, а с 2009 по 2020 г. — еще 41 (45 %). У 41 (45 %) из 92 больных причиной перевода на лечение ИТК2 было отсутствие ПЦО за весь период терапии, остальные были переведены по причине утраты достигнутого ранее ответа, субоптимального ответа или токсичности терапии иматинибом. Выживаемость без смены изначальной терапии иматинибом представлена на рисунке 5. Медиана продолжительности терапии после перевода на терапию ИТК2 составила 7,8 года (минимально 0,1 года, максимально 15,6 года). Общая 15-летняя выживаемость после перевода на ИТК2 составила 59 %. Среди больных, умерших от прогрессии ХМЛ, доля больных, не достигших ПЦО за весь период лечения до смерти, составила 83 % (35/42), в то время как среди больных, умерших от сопутствующих заболеваний, доля больных без ПЦО за весь период терапии составила 11 % ($p < 0,0001$). Данный

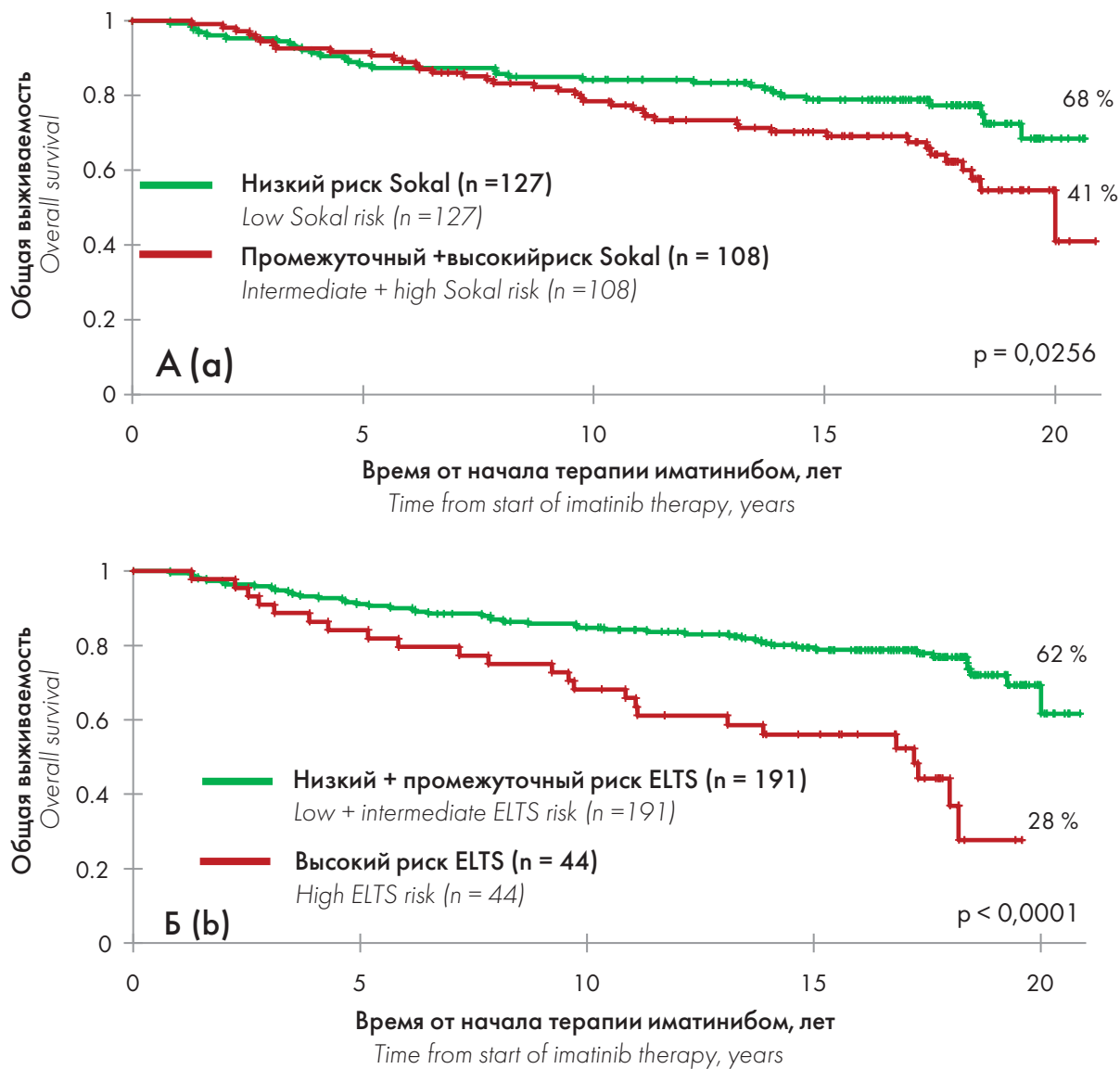


Рисунок 3. Общая выживаемость для групп риска Sokal (a) и ELTS (б)

Figure 3 Overall survival for Sokal (a) and ELTS (b) risk groups

феномен свидетельствует о том, что у больных, достигших ПЦО, причиной смерти в большинстве случаев являлись сопутствующие заболевания, в то время как у больных без ПЦО прогрессия ХМЛ была основной причиной смерти.

В процессе терапии иматинибом за весь период наблюдения ПЦО был достигнут у 171 (73 %) больного, еще 18 (8 %) больных достигли ПЦО впервые уже после переключения на ИТК2. Большой молекулярный ответ (БМО) и глубокий молекулярный ответ (ГМО) были достигнуты при терапии иматинибом у 129 (56 %) и 124 (53 %) больных, после переключения на ИТК2 впервые достигнуты у 38 (16 %) и 33 (14 %) больных соответственно. Кумулятивная частота достижения ПЦО, БМО и МО4 при терапии всеми ИТК представлена на рисунке 6.

При однофакторном анализе было установлено, что время предлеченности перед началом терапии иматинибом, группа риска ELTS и Sokal являлись зна-

чимыми факторами, влиявшими на достижение БМО и ГМО (МО4) при терапии ИТК. Многофакторный анализ показал независимое прогностическое значение только периода времени от диагноза до начала лечения иматинибом для достижения молекулярных ответов при терапии ИТК. Наиболее значимым сроком, как и при анализе выживаемости, оказался период 3 года до начала терапии иматинибом (рис. 7). У больных без ПЦО за весь период терапии медиана \pm стандартное отклонение времени предлеченности были достоверно выше, чем у больных с ПЦО, и составили $3,60 \pm 2,27$ года против $2,00 \pm 2,00$ года соответственно.

По данным последнего известного статуса минимальной остаточной болезни живых больных ГМО (как минимум МО4) сохраняли 106 (64 %), среди которых МО4,5 и глубже у 94 (57 %) больных. БМО (МО3) наблюдается у 22 (13 %), ПЦО (МО2) у 17 (10 %), отсутствие ПЦО (МО2) у 17 (10 %) больных. У 55 (33 %) больных молекулярный статус уточнен

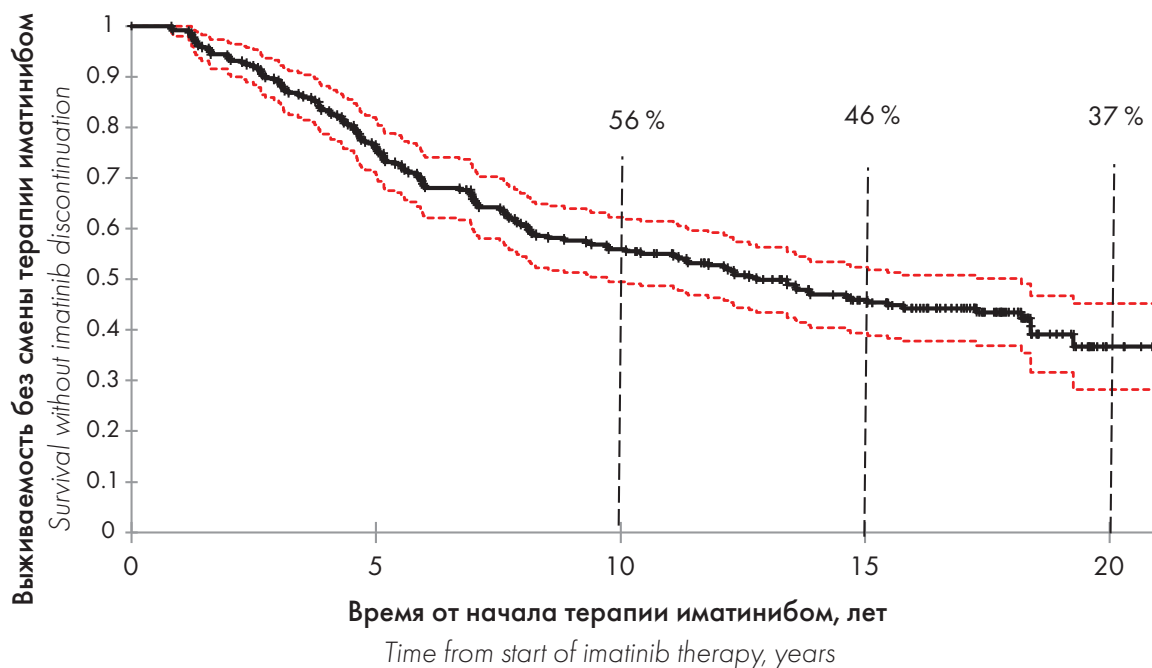


Рисунок 4. Общая выживаемость в зависимости от группы риска (n = 235)

Figure 4 Overall survival by risk group (n = 235)

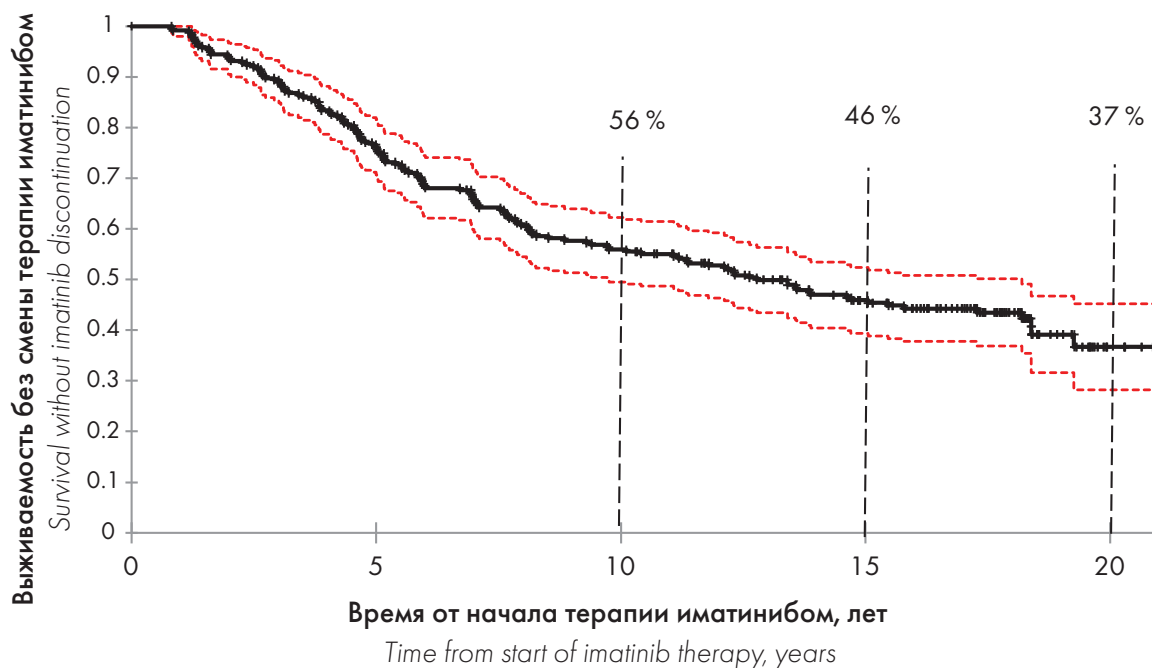


Рисунок 5. Выживаемость без смены терапии иматинибом (n = 235)

Figure 5 Survival without discontinuation of imatinib therapy (n = 235)

в 2019 г. или ранее. У 3 больных нет данных о молекулярном статусе.

Обсуждение

Прошло более 20 лет с того момента, как первому больному ХМЛ была начата терапия иматинибом в рамках благотворительной программы «GIPAP» в России. За это время подходы к терапии ХМЛ претерпели ряд эволюционных изменений. Были разработаны и внедрены в клиническую практику ИТК2,

гармонизированы подходы к оценке минимальной остаточной болезни, изучены и актуализированы ключевые суррогатные маркеры, определяющие эффективность терапии ИТК с точки зрения влияния на долгосрочную выживаемость и уменьшения частоты прогрессирования до продвинутых фаз [13]. В настоящей работе описаны результаты терапии иматинибом и другими ИТК на протяжении 20 лет с медианой наблюдения за больными 17 лет. К настоящему времени не опубликованы данные о результатах те-

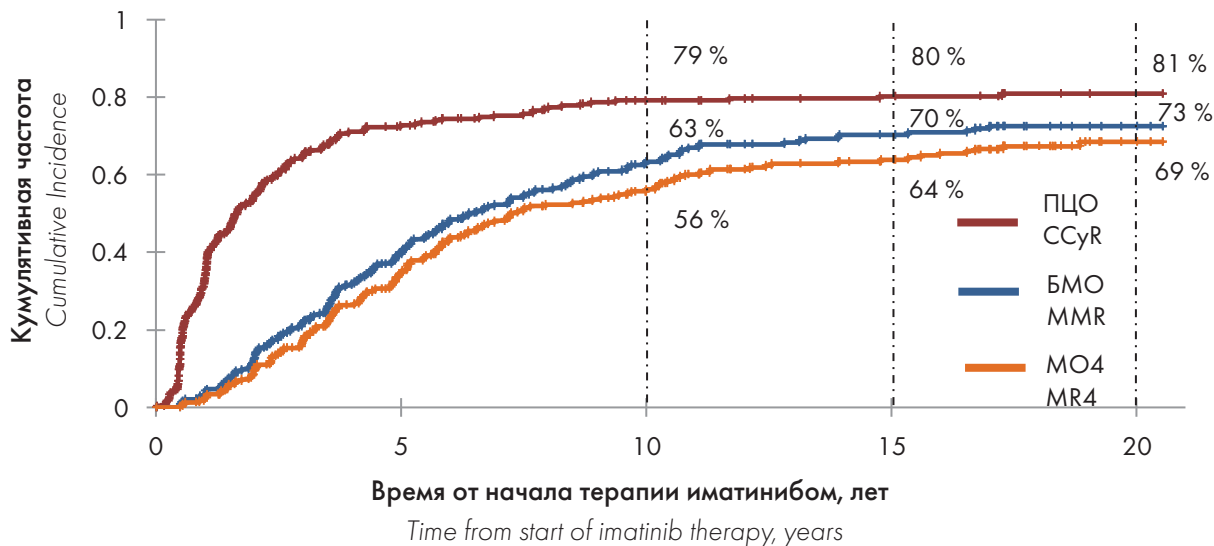


Рисунок 6. Кумулятивная частота ответов при терапии ИТК (n = 235)

Figure 6. Cumulative Incidence of Responses to TKI Therapy (n = 235)

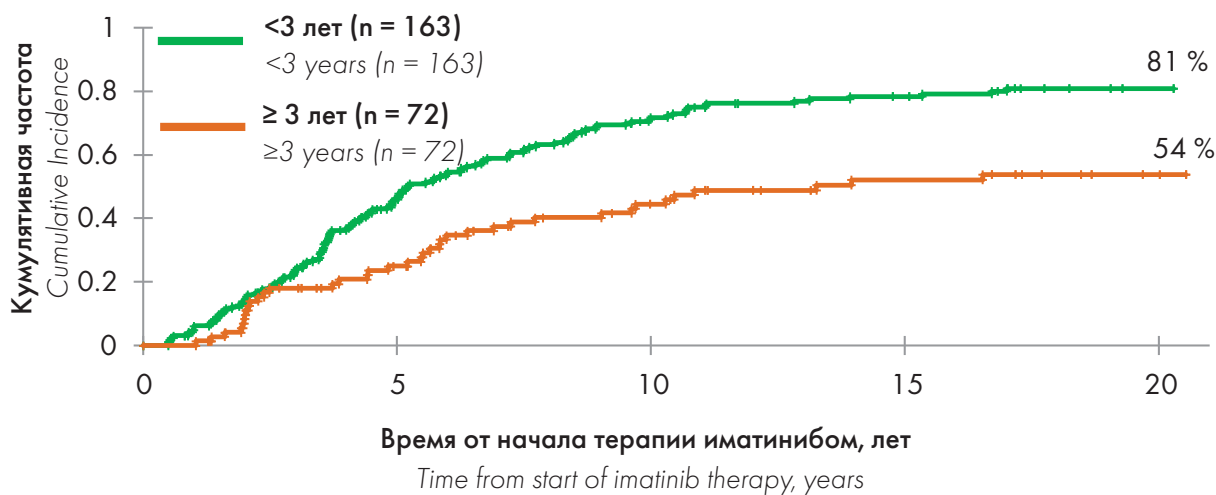


Рисунок 7. Кумулятивная частота достижения БМО в зависимости от периода предлечения перед началом терапии иматинибом

Figure 7. Cumulative incidence of major molecular response depending on the period of pretreatment before starting imatinib therapy

рации больных ХМЛ с таким длительным периодом наблюдения, однако имеются публикации, описывающие 10-летние результаты терапии иматинибом [5, 6]. В настоящем исследовании 10-летняя ОВ составила 82 %, что соотносится с данными, полученными в исследованиях «IRIS» и «CML-IV», в которых этот показатель составил 83 и 84 % соответственно. В этих исследованиях представлены результаты ОВ больных, у которых иматиниб был назначен в качестве первой линии терапии при том, что в когорте «GIPAR» была значимая доля предлеченных больных. Спустя 20 лет наблюдения за больными в процессе терапии ИТК нельзя утверждать, что выживаемость при ХМЛ сопоставима с выживаемостью условно здоровой популяции. Показано, что 60 % смертей, произошедших за весь период наблюдения, были связаны с резистентным течением ХМЛ и прогрессией до продвинутых фаз заболевания. Кривая кумулятивной частоты смертей от причин, связанных с ХМЛ, не вышла на пла-

то на протяжении всего периода наблюдения, фиксировались случаи смерти от прогрессии заболевания и на 20-м году терапии.

Наиболее приближены по показателям выживаемости к условно здоровой популяции больные ХМЛ, отвечающие на терапию ИТК. Долгосрочный период наблюдения подтверждает тот факт, что редукция опухоли как минимум до ПЦО является наиболее значимым суррогатным маркером, ассоциированным со снижением риска смерти от ХМЛ. При этом даже резистентное течение ХМЛ в процессе терапии ИТК позволило значимо увеличить продолжительность жизни и время до прогрессирования. В группе больных, у которых за весь период наблюдения на момент проведения анализа не был достигнут ПЦО, медиана времени жизни составила 6 лет (от 0,8 до 20 лет). Больные старшей возрастной группы (50 лет и старше на момент начала терапии иматинибом) имели больший риск смерти от сопутствующих причин, чем от ХМЛ, по сравнению

с молодыми больными. В этом случае наблюдали конкурирующие риски смерти, а возрастные больные не доживали до прогрессии ХМЛ.

Помимо возраста, значимым фактором, влиявшим на выживаемость, оказался период от установления диагноза до начала терапии иматинибом. Программа «GIPAP» явилась своего рода «мостиком» от времени, когда для больных ХМЛ был доступен только интерферон, гидроксикарбамид или другая химиотерапия, до современного подхода, когда иматиниб в большинстве случаев назначается в качестве первой линии лечения в течение нескольких недель от установления диагноза. Большинство больных до включения в программу уже получали тот или иной вид лечения, включая интерферон. Эффективность терапии в эру до иматиниба не позволяла в значительной мере редуцировать опухолевый клон у большинства больных [14]. Длительное персистирование опухоли способствует появлению геномной нестабильности, что, в свою очередь, может приводить к появлению клональной эволюции, мутаций и других факторов, влияющих на эффективность терапии и на риски прогрессии ХМЛ [15]. По результатам проведенного анализа установлено, что влияние предлечен-

ности на выживаемость реализуется через формирование свойств резистентности опухолевого клона к терапии иматинибом и, как следствие, прогрессирование болезни до продвинутых фаз и смерти. Своевременная диагностика заболевания, быстрое начало таргетной терапии и максимально быстрая индукция цитогенетического и молекулярного ответов является очень важным фактором, позволяющим снизить риски резистентного течения и прогрессирования ХМЛ [16].

Ретроспективный анализ данных имеет ряд ограничений, не позволяющих более подробно оценить все эффекты терапии и изучить все возможные факторы, ассоциированные с долгосрочной выживаемостью. Нет данных о приверженности терапии и ее влиянии на ответ и выживаемость. Отсутствие регулярного молекулярного мониторинга, особенно на ранних этапах терапии ИТК, приводит к смещению времени до достижения ответов и не позволяет оценить значение ранних молекулярных ответов для долгосрочной выживаемости. Несмотря на эти оставшиеся без ответа вопросы, долгосрочные результаты, представленные здесь, подчеркивают клинические преимущества, наблюдаемые у больных ХМЛ за последние 20 лет.

Литература

1. Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96(10): 3343–56.
2. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R., et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 935–42.
3. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11): 994–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
4. Roy L., Guilhot J., Krahne T., et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006; 108(5): 1478–84. DOI: 10.1182/blood-2006-02-001495.
5. Hochhaus A., Larson R.A., 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.
6. Hehlmann R., Lauseker M., Saußele S., et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017; 31(11): 2398–406. DOI: 10.1038/lev.2017.253.
7. Saussele S., Krauss M.P., Hehlmann R., et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015; 126(1): 42–9. DOI: 10.1182/blood-2015-01-617993.
8. Garcia-Gonzalez P., Boulbee P., Epstein D. Novel Humanitarian Aid Program: The Glivec International Patient Assistance Program-Lessons Learned From Providing Access to Breakthrough Targeted Oncology Treatment in Low- and Middle-Income Countries. *J Glob Oncol*. 2015; 1(1): 37–45. DOI: 10.1200/JGO.2015.000570.
9. Umeh C.A., Garcia-Gonzalez P., Tremblay D., Laing R. The survival of patients enrolled in a global direct-to-patient cancer medicine donation program:

References

1. Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96(10): 3343–56.
2. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R., et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 935–42.
3. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11): 994–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
4. Roy L., Guilhot J., Krahne T., et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006; 108(5): 1478–84. DOI: 10.1182/blood-2006-02-001495.
5. Hochhaus A., Larson R.A., 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.
6. Hehlmann R., Lauseker M., Saußele S., et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017; 31(11): 2398–406. DOI: 10.1038/lev.2017.253.
7. Saussele S., Krauss M.P., Hehlmann R., et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015; 126(1): 42–9. DOI: 10.1182/blood-2015-01-617993.
8. Garcia-Gonzalez P., Boulbee P., Epstein D. Novel Humanitarian Aid Program: The Glivec International Patient Assistance Program-Lessons Learned From Providing Access to Breakthrough Targeted Oncology Treatment in Low- and Middle-Income Countries. *J Glob Oncol*. 2015; 1(1): 37–45. DOI: 10.1200/JGO.2015.000570.
9. Umeh C.A., Garcia-Gonzalez P., Tremblay D., Laing R. The survival of patients enrolled in a global direct-to-patient cancer medicine donation program:

The Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP). *EClinicalMedicine*. 2020; 19: 100257. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100257.

10. Shukhov O., Chelysheva E., Gusarova G., et al. Imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase: current incidence of cytogenetic remission and a very long-term an intention-to-treat analysis. *Haematologica*. 2015; 100 (S1): 437.

11. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): 789–99.

12. Laussek M., Bachl K., Turkina A., et al. Prognosis of patients with chronic myeloid leukemia presenting in advanced phase is defined mainly by blast count, but also by age, chromosomal aberrations and hemoglobin. *Am J Hematol*. 2019; 94(11): 1236–43. DOI: 10.1002/ajh.25628.

13. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.

14. Ohnishi K., Ohno R., Tomonaga M., et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995; 86(3): 906–16.

15. Branford S., Kim D.D.H., Apperley J.F., et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(8): 1835–50. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y.

16. Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Терапия хронического миелолейкоза согласно современным рекомендациям: результаты пилотного проспективного исследования «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (РИТМ). *Клиническая онкогематология*. 2019; 12(2): 194–201. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201.

The Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP). *EClinicalMedicine*. 2020; 19: 100257. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100257.

10. Shukhov O., Chelysheva E., Gusarova G., et al. Imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase: current incidence of cytogenetic remission and a very long-term an intention-to-treat analysis. *Haematologica*. 2015; 100 (S1): 437.

11. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): 789–99.

12. Laussek M., Bachl K., Turkina A., et al. Prognosis of patients with chronic myeloid leukemia presenting in advanced phase is defined mainly by blast count, but also by age, chromosomal aberrations and hemoglobin. *Am J Hematol*. 2019; 94(11): 1236–43. DOI: 10.1002/ajh.25628.

13. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.

14. Ohnishi K., Ohno R., Tomonaga M., et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995; 86(3): 906–16.

15. Branford S., Kim D.D.H., Apperley J.F., et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(8): 1835–50. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y.

16. Shukhov O.A., Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., et al. Treatment of chronic myeloid leukemia according to current recommendations: results of a pilot prospective study "Early induction therapy and monitoring (RITM). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2019; 12(2): 194–201 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201.

Информация об авторах

Шухов Олег Александрович*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, начальник отдела анализа обеспечения лекарственными препаратами и обращения медицинских изделий в субъектах Российской Федерации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: shuhov@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

Виноградова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; 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», e-mail: olgavinz@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

Чельшева Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: denve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

Information about the authors

Oleg A. Shukhov*, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, Head of Drug Supply and Medical Devices Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: shuhov@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

Olga Yu. Vinogradova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Moscow City Hematology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital; Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 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: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

Ekaterina Yu. Chelysheva, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: denve@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

Быкова Анастасия Витальевна, гематолог научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ivlutaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

Немченко Ирина Семёновна, кандидат медицинских наук, гематолог научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: isn1965@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

Лазарева Ольга Вениаминовна, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Туркина Анна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отделения гематологии 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>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 05.05.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Anastasiya V. Bykova, hematologist of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ivlutaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

Irina S. Nemchenko, Cand. Sci. (Med.), hematologist of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: isn1965@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of regional and interdepartmental extension on the profile Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: turkianna@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

*** Corresponding author**

Received 05 May 2023

Accepted 18 Sept 2023