

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Терапия хронического миелолейкоза согласно современным рекомендациям: результаты пилотного проспективного исследования «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (РИТМ)

О.А. Шухов, А.Г. Туркина, Е.Ю. Челышева, А.В. Быкова, А.Н. Петрова, Г.А. Гусарова, И.С. Немченко, А.О. Абдуллаев, Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность. В современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронического миелолейкоза (ХМЛ) определены показания к смене ингибитора тирозинкиназы (ИТК) первой линии при неудаче терапии на различных этапах течения болезни.

Цель. Оценить эффективность терапии ХМЛ при выполнении протокола своевременного мониторинга и переключения на другой ИТК.

Материалы и методы. Включение пациентов в пилотное проспективное исследование РИТМ проводилось в течение 5 лет. Анализу подвергнуты данные 100 больных ХМЛ. Терапия и мониторинг проводились согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и терапии ХМЛ 2013 г.

Результаты. Медиана наблюдения от начала терапии составила 46 мес. (диапазон 12–74 мес.). В качестве первой линии иматиниба мезилат получал 91 (91 %) больной, ИТК второго поколения (ИТК2) — 9 (9 %). Неудача терапии зафиксирована у 31 (31 %) пациента. На ИТК2 переключено 26 (84 %) из них. Ко времени анализа под наблюдением оставалось 95 (95 %) пациентов. Кумулятивная частота летальных исходов, связанных с ХМЛ, составила 2 %. К 5-му году наблюдения кумулятивная вероятность достижения полного цитогенетического, большого молекулярного и глубокого молекулярного ответов составила 93, 88 и 66 % соответственно.

Заключение. Терапия ХМЛ согласно современным рекомендациям позволяет получить результаты, сопоставимые с таковыми при терапии ИТК2 в первой линии. Такой подход снижает затраты на лечение ХМЛ и уменьшает риск развития нежелательных явлений ИТК2. Высокая частота достижения глубокого молекулярного ответа в дальнейшем позволит увеличить долю пациентов с ХМЛ в ремиссии без лечения.

MYELOID TUMORS

Treatment of Chronic Myeloid Leukemia According to Current Guidelines: The Results of the Pilot Prospective Study “Early Induction Therapy and Monitoring” (PITM)

OA Shukhov, AG Turkina, EYu Chelysheva, AV Bykova, AN Petrova, GA Gusarova, IS Nemchenko, AO Abdullaev, TN Obukhova, AB Sudarikov

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

ABSTRACT

Background. Current clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia (CML) define indications for substitution of first-line tyrosine kinase inhibitor (TKI) at therapy failure during different phases of disease progression.

Aim. To assess the efficacy of CML treatment with implementing the protocol of timely monitoring and switching to another TKI.

Materials & Methods. Patients were included into pilot prospective study PITM during 5 years. Data on 100 CML patients were analyzed. Therapy and monitoring were conducted according to the Federal clinical guidelines on CML diagnosis and therapy, 2013.

Results. Median follow-up after initiation of treatment was 46 months (range 12–74). Imatinib mesylate was administered as first-line therapy to 91 (91 %) patients, 9 (9 %) patients received 2nd generation TKI (TKI2). Therapy failure was registered in 31 (31 %) patients; 26 (84 %) of them were switched to TKI2. At the time of analysis 95 (95 %) patients were followed-up. Cumulative incidence of CML-associated mortality was 2 %. By the fifth year of follow-up cumulative probability of complete cytogenetic, major and deep molecular responses was 93 %, 88 % and 66 %, respectively.

Conclusion. CML treatment according to current guidelines yields the results comparable with those achieved by first-line TKI2 therapy. This approach reduces CML treatment costs and lowers the risk of TKI2-associated adverse events. Due to a high rate of deep molecular response the proportion of CML patients in remission without treatment can be increased in the future.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, мониторинг, ингибиторы тирозинкиназ, переключение ИТК.

Keywords: chronic myeloid leukemia, monitoring, tyrosine kinase inhibitors, TKI switch.

Получено: 21 октября 2018 г.

Принято в печать: 4 февраля 2019 г.

Received: October 21, 2018

Accepted: February 4, 2019

Для переписки: Олег Александрович Шухов, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: shuhov@list.ru

For correspondence: Oleg Aleksandrovich Shukhov, MD, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: shuhov@list.ru

Для цитирования: 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.

For citation: Shukhov OA, Turkina AG, Chelysheva EYu, et al. Treatment of Chronic Myeloid Leukemia According to Current Guidelines: The Results of the Pilot Prospective Study “Early Induction Therapy and Monitoring” (PITM). Clinical oncohematology. 2019;12(2):194–201 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201

ВВЕДЕНИЕ

Терапия хронического миелолейкоза (ХМЛ) принципиально изменилась после внедрения в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Иматиниб стал первым ИТК в лечении ХМЛ, который был одобрен к применению после публикации первоначальных данных международного рандомизированного клинического исследования IRIS по сравнению эффективности интерферона и ST1571 (иматиниба мезилат). В исследовании проводилось сравнение иматиниба с комбинацией α -интерферона и низких доз цитарабина у пациентов с вновь выявленным ХМЛ в хронической фазе (ХФ ХМЛ) [1]. Иматиниб показал преимущества в достижении полного цитогенетического ответа (ПЦО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) до поздних фаз ХМЛ. При этом ответы на терапию иматинибом оставались достаточно стабильными. По данным последнего обновления результатов исследования IRIS, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе иматиниба составила 83,3 % [2]. В настоящее время продолжительность жизни пациентов в ХФ ХМЛ, у которых достигнут оптимальный ответ на терапию, сопоставима с общепопуляционной [3].

Нилотиниб и дазатиниб относятся к ИТК второго поколения (ИТК2) и имеют преимущество в эффективности по сравнению с иматинибом, в т. ч. и по частоте трансформации ХМЛ в поздние фазы. По данным клинических исследований DASISION и ENESTnd, ИТК2 дазатиниб и нилотиниб превосходят иматиниб как по глубине молекулярного ответа (МО), так и по скорости достижения ответа на терапию, что послужило основанием для одобрения ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ. При этом анализ долгосрочных результатов ВБП и ОВ на фоне терапии ИТК2 в первой линии не показал существенного преимущества [4, 5]. Помимо нилотиниба и дазатиниба для терапии резистентных форм ХМЛ используются ИТК бозутиниб и понатиниб [6, 7].

Во время терапии ИТК показателем эффективности проводимого лечения являются результаты определения объема лейкозного клона — остаточной

болезни. Для оценки ответа на терапию в настоящее время рекомендован цитогенетический мониторинг с применением стандартного цитогенетического исследования костного мозга, а также молекулярно-генетический мониторинг путем оценки относительной экспрессии BCR-ABL1 методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Мониторинг эффективности терапии ИТК базируется на результатах оценки цитогенетического ответа (ЦО) и МО через определенные промежутки времени от начала лечения.

Учитывая, что по мере проведения терапии ИТК уровень экспрессии BCR-ABL может снижаться на несколько порядков, молекулярно-генетическое исследование является наиболее чувствительной мерой оценки минимальной остаточной болезни и эффективности лечения. МО определяется как отношение копий BCR-ABL к копиям контрольного гена в соответствии с международной шкалой (IS). Большой молекулярный ответ (БМО) соответствует значению BCR-ABL (IS) $\leq 0,1$ %. Понятие глубокого МО включает в себя МО4 и МО4.5. При этом МО4 определяют как снижение экспрессии BCR-ABL на 4 lg или BCR-ABL (IS) $\leq 0,01$ %; МО4.5 соответствует снижению экспрессии BCR-ABL на 4,5 lg или BCR-ABL (IS) $\leq 0,0032$ %.

Установлено, что помимо глубины МО важным параметром для оценки эффективности терапии является клиренс опухолевого клона на ранних сроках терапии — ранний молекулярный ответ (РМО). Важность достижения РМО для получения более глубокого ответа в дальнейшем была показана в многочисленных исследованиях. Отсутствие клиренса опухоли к 3-му месяцу лечения (недостижение РМО) является ранним маркером не только недостаточной эффективности дальнейшей терапии, но и более высокого риска прогрессирования и смерти от ХМЛ [8–10]. РМО определяется как снижение относительной экспрессии BCR-ABL1 ≤ 10 % через 3 мес. терапии [11].

Международные профессиональные сообщества, такие как Национальная всеобщая онкологическая сеть США (NCCN) и Европейская сеть по изучению лейкозов (ELN), представили ключевые временные точки оценки ЦО и МО на первом году терапии,

определяющие отдаленный прогноз [12, 13]. Подразумевается оценка результатов лечения ИТК через 3, 6 и 12 мес., а также принятие решения о своевременной смене терапии при определенных значениях ЦО или МО. Имеется в виду недостаточный эффект лечения при значениях ЦО и МО, соответствующих понятию «неудача терапии». Ключевым общим моментом во всех клинических рекомендациях является оценка достижения ПЦО через 12 мес. терапии (или его эквивалента по данным МО — BCR-ABL1 (IS) $\leq 1\%$). При отсутствии ПЦО к этому сроку констатируется неудача терапии и требуется переключение на другой ИТК.

Однако разработанные разными исследовательскими группами рекомендации различаются в оценке значения достижения РМО. В соответствии с критериями ELN 2013 г. недостижение РМО расценивается как предупреждение, т. е. подразумевает продолжение прежней терапии при более частом мониторинге и готовность выполнить смену ИТК в случае сохранения критериев неудачи терапии в последующие сроки наблюдения. Критерии NCCN более строго определяют отсутствие РМО как неудачу терапии и рекомендуют переключение на другой, более эффективный ИТК начиная с контрольной точки оценки 3 мес. В России в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ Национального гематологического общества отсутствие РМО также определяется как неудача терапии ИТК и подразумевает необходимость модификации лечения [14, 15].

После публикации данных, отражающих значение РМО и его включения в критерии оценки эффективности терапии, прошло более 5 лет. Однако попытки оценить эффект от переключения на ИТК2 пациентов без РМО описаны лишь в нескольких работах [16–18]. При этом до сих пор нет данных проспективных исследований, позволяющих оценить эффективность терапии ХМЛ в целом при выполнении протокола современных рекомендаций по переключению пациентов из группы неудачи терапии.

В настоящее время терапия ИТК проводится в непрерывном режиме (ежедневно, длительно, постоянно) в течение всей жизни пациента. В связи с этим важно выбрать наиболее подходящий для каждого конкретного пациента ИТК с необходимой эффективностью и наименьшим риском побочных явлений, включая возможные отдаленные нежелательные явления при длительном применении. В соответствии с современными рекомендациями при наличии нежелательных явлений, не позволяющих продолжить терапию тем же ИТК, показана смена ИТК в связи с непереносимостью.

Четких показаний к безопасному прекращению терапии ИТК в клинической практике в России пока нет, т. к. отсутствует система регулярного общедоступного молекулярного мониторинга и наблюдение без терапии выполняется в рамках клинических исследований. Результаты исследований по остановке терапии у больных с длительным стабильным глубоким МО показали [19–23], что такой подход вполне безопасен и может быть реализован в клинической практике при доступности молекулярного мониторинга. В обновленных рекомендациях NCCN уже предусмотрена возможность наблюдения больных ХМЛ

с глубоким МО без терапии ИТК [13]. В настоящий момент для нилотиниба в РФ официально зарегистрирована возможность отмены терапии при достижении глубокого стабильного МО, однако эта опция может применяться только в случае выполнения надлежащего молекулярного мониторинга [19, 20, 24, 25]. В связи с этим важной новой целью лечения при ХМЛ в соответствии с современными рекомендациями в последние годы является увеличение доли пациентов с максимальным подавлением опухолевого клона — стабильным глубоким МО. Это позволит подойти к возможности наблюдения без терапии для части пациентов в условиях ожидаемого увеличения продолжительности жизни и в итоге приведет к значимым положительным медико-социальному и экономическому эффектам [25–29].

Таким образом, оценка результатов применения современных рекомендаций, подразумевающих смену терапии при ее неудаче, включая отсутствие РМО, является актуальной задачей.

Цели и задачи исследования

Цель — оценить эффективность терапии ХМЛ при выполнении протокола своевременного мониторинга и переключения на другой ИТК.

Первичная задача исследования — оценить кумулятивную частоту (вероятность) достижения глубокого МО (МО4) к 5-му году терапии при условии выполнения рекомендаций по своевременному переключению пациентов с неудачей терапии в соответствии с критериями Национальных клинических рекомендаций.

Вторичные задачи:

1. Определить частоту неудачи терапии первой линии, оценить выживаемость без смены первоначальной терапии и вычислить потребность в ИТК2.
2. Оценить 5-летнюю ОВ и кумулятивную частоту летальных исходов, обусловленных ХМЛ.
3. Оценить кумулятивную частоту достижения ПЦО, БМО и МО4 через 1 и 3 года терапии.
4. Определить кумулятивную вероятность достижения БМО и глубокого МО (МО4) у пациентов без РМО на терапию первой линии после переключения на другой ИТК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2012 г. было инициировано пилотное проспективное исследование «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (РИТМ) больных ХМЛ согласно современным рекомендациям. Терапию и мониторинг проводили согласно рекомендациям ELN 2013 г. и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и терапии ХМЛ.

Цитогенетический и молекулярный мониторинг проводился в лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Молекулярная лаборатория прошла международную стандартизацию (IS). Обеспечение больных препаратами ИТК первой и второй линий осуществлялось в регионах проживания на основании консультативных заключений из ФГБУ «НМИЦ гема-

тологии» МЗ РФ. Критериям включения соответствовали взрослые пациенты с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе с молекулярным и цитогенетическим подтверждением диагноза.

Цитогенетическое исследование выполняли методом дифференциального окрашивания хромосом в образцах костного мозга больных через 3, 6 и 12 мес. терапии. В случае отсутствия метафаз ЦО определяли с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). После достижения ПЦО (отсутствие Ph-положительных клеток или менее 1 % BCR-ABL-положительных ядер методом FISH) проводили только молекулярный мониторинг. Количественное определение относительной экспрессии гена *BCR-ABL* осуществляли путем ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в образцах периферической крови, взятых у больных через 3, 6, 12 мес. терапии и далее через каждые 3–6 мес. Исследование мутаций *BCR-ABL* методом прямого секвенирования ДНК по Сэнгеру выполняли в случае неудачи терапии.

Анализ выживаемости проводился методом Каплана—Мейера. Для построения кривой ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала терапии; событием считалась смерть по любой причине, для выживаемости без прекращения терапии — смерть и/или прекращение первоначальной терапии по любой причине. Кумулятивная частота (вероятность) достижения ответов рассчитывалась с учетом наличия конкурирующих рисков (смерть по любой причине). Сравнение в группах осуществлялось по методу Грея. Анализ проводился по принципу «назначенного лечения» (ИТТ), наступление смерти и достижение ответа учитывались при любой терапии ИТК согласно протоколу рекомендаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты включались в исследование в течение 5 лет с июля 2012 г. по июль 2017 г. Подписали информированное согласие и включены в исследование 105 больных ХМЛ из 19 регионов РФ, 5 (4,8 %) пациентов отозвали информированное согласие. Анализ проведен по состоянию на 1.08.2018. Минимальный период наблюдения составил 12 мес. Медиана наблюдения от начала терапии остающихся под наблюдением участников составила 46 мес. (диапазон 12–74 мес.). Доля мужчин — 47 %. Средний возраст на момент начала терапии составил 45 лет. Группа высокого риска по Sokal была у 25 % пациентов, промежуточная — у 27 %. Дополнительные хромосомные

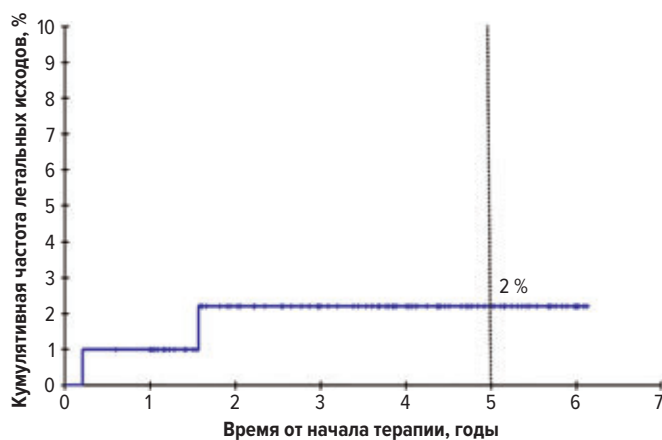


Рис. 1. Кумулятивная частота смертей, связанных с ХМЛ ($n = 100$)

Fig. 1. Cumulative incidence of CML-related deaths ($n = 100$)

аномалии в Ph-положительных клетках выявлены у 2 (2 %) больных.

В качестве первой линии терапии иматиниб получал 91 (91 %) больной, нилотиниб — 7 (7 %), дазатиниб — 2 (2 %). У всех пациентов вне зависимости от используемого ИТК применяли критерии оценки эффективности терапии согласно Российским рекомендациям [14]. Показанием для переключения на другой ИТК было наличие критериев неудачи терапии в 3, 6, 12 мес. или на любом сроке в дальнейшем.

Выживаемость при терапии ИТК и причины смерти пациентов

На момент проведения анализа под наблюдением оставалось 95 (95 %) пациентов. 5-летняя ОВ составила 95 %. Причины смерти 5 пациентов: 1) прогрессирование ХМЛ; 2) развитие аплазии на фоне резистентного течения ХМЛ, проведение аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) и смерть от инфекционных осложнений; 3) несчастный случай; 4) вторая опухоль — миелодиспластический синдром с трансформацией в острый Ph-негативный лейкоз; 5) сопутствующая патология — декомпенсация сердечной деятельности, пневмония. Кумулятивная частота летальных исходов, связанных с ХМЛ, составила 2 % (рис. 1).

Неудача первой линии терапии

Неудача терапии была зафиксирована у 31 (31 %) больного. Сроки, на которых впервые была выявлена неудача, представлены в табл. 1. Все пациенты с неудачей в качестве первой линии терапии получали иматиниб.

Таблица 1. Критерии неудачи терапии ХМЛ согласно Российским клиническим рекомендациям и распределение пациентов

	Срок терапии			
	3 мес.	6 мес.	12 мес.	> 12 мес.
Число пациентов	18*	1	6	6
Критерий неудачи	Ph+ клон > 65 %, BCR-ABL ≥ 10 %	Ph+ клон > 35 %, BCR-ABL ≥ 10 %	Ph+ клон > 0 %, BCR-ABL ≥ 1 %	Потеря ПГО, ПЦО, БМО (в повторном анализе > 1 %), появление мутаций, ДХА в клетках Ph+

БМО — большой молекулярный ответ; ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

* В т. ч. 1 больной с продолжительностью жизни менее 3 мес. вследствие прогрессирования ХМЛ.

Подавляющее число неудач терапии пришлось на контрольную точку 3 мес. (58 %), что объясняется достаточно жесткими критериями неудачи на данном сроке согласно Российским рекомендациям. Если ориентироваться на критерии ELN-2013, неудача терапии на сроке 3 мес. определялась у 13 пациентов, а 5 — оказались в зоне «предупреждения». При оценке только с помощью ЦО неудача в точке 3 мес. терапии зафиксирована у 2 пациентов (клон Ph+ > 65 %, но при этом BCR-ABL < 10 %), остальные больные не достигли РМО. Пациенты, у которых неудача впервые зафиксирована после 12 мес. терапии ($n = 6$), относились к категории больных со вторичной резистентностью, т. к. у них определялась потеря ПЦО и/или подтвержденная потеря БМО. Всем больным с неудачей терапии выполнялось исследование мутаций гена *BCR-ABL*. Мутации выявлены в 2 (6,5 %) наблюдениях: E255K у больного с цитогенетическим рецидивом и G250E + F359V — с первичной цитогенетической резистентностью.

Из 31 пациента с неудачей 26 (84 %) были переключены на следующие ИТК2: нилотиниб — 14, дазатиниб — 7, бозутиниб — 1, понатиниб — 4 (в рамках клинических исследований). Медиана времени до переключения от момента выявления неудачи составила 90 дней. 1 пациент умер от прогрессирования ХМЛ до контрольного обследования через 3 мес. Еще у 1 больного терапия ИТК была прекращена из-за развития аплазии костного мозга, в дальнейшем он умер от осложнений после аллотКМ. Терапию иматинибом в увеличенной дозе продолжили 3 пациента и впоследствии выбыли из зоны «неудачи».

У пациентов из группы неудачи терапии после переключения на ИТК2 получены следующие результаты: 5-летняя кумулятивная вероятность ПЦО — 86 %, БМО — 65 %, МО4 — 50 %.

По другим причинам на терапию ИТК2 было переключено 9 пациентов: 8 — из-за непереносимости иматиниба, 1 — по решению врача по месту жительства. У них 5-летняя выживаемость без смены первоначальной терапии составила 58 % (доверительный интервал [ДИ] 47–69 %) (рис. 2). У пациентов, получавших иматиниб в качестве первой линии ($n = 91$),

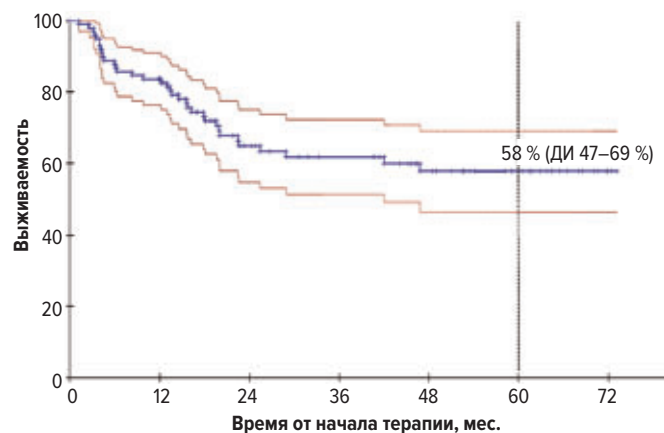


Рис. 2. Выживаемость без смены первоначальной терапии ($n = 100$)

ДИ — доверительный интервал.

Fig. 2. Survival without change of initial therapy ($n = 100$)

ДИ — confidence interval.

5-летняя выживаемость без смены первоначальной терапии была 53 % (ДИ 41–65 %).

Вероятность достижения ПЦО и БМО в протоколе РИТМ

Оценка эффективности проводилась у всех пациентов вне зависимости от получаемой терапии на протяжении всего периода наблюдения. Достижение ПЦО зафиксировано у 93 (93 %) больных. Кумулятивная вероятность достижения ПЦО составила 87 (ДИ 80–94 %), 91 (ДИ 86–97 %) и 93 % (ДИ 89–98 %) к 12, 18 и 24 мес. соответственно (рис. 3). Медиана времени до получения ПЦО составила 6 мес. (диапазон 3–25 мес.). ПЦО не достигло 7 пациентов, 2 из них умерли от ХМЛ, 5 — получают в настоящее время терапию третьей и следующих линий ИТК (медиана наблюдения 3 года). Таким образом, 7 % больных можно отнести к категории «первичной цитогенетической резистентности ко всем ИТК». Потеря ПЦО была выявлена у 7 (7,5 %) пациентов, все они были переключены на другой ИТК с последующим восстановлением ПЦО.

Снижение относительной экспрессии BCR-ABL < 0,1 % (достижение БМО) отмечено у 83 (83 %) пациентов. Кумулятивная частота БМО через 1, 3 и 5 лет терапии составила 51 (ДИ 43–62 %), 86 (ДИ 79–93 %) и 88 % (ДИ 81–95 %) соответственно (рис. 4). Медиана времени до получения БМО была 12 мес. (диапазон 3–43 мес.).

Глубокий МО (BCR-ABL ≤ 0,01 %) достигнут у 51 (51 %) больного, при этом кумулятивная вероятность достижения глубокого МО через 1, 3 и 5 лет составила 16 (ДИ 10–25 %), 56 (ДИ 46–68 %) и 66 % (ДИ 54–81 %) соответственно (рис. 5). Медиана времени до получения глубокого МО равнялась 18 мес. (диапазон 3–60 мес.).

Значение раннего молекулярного ответа

РМО (BCR-ABL < 10 % через 3 мес. терапии ИТК) оценивался у 99 пациентов (один не дожил до контрольной точки 3 мес.) и был достигнут у 83 (84 %) из них. Проведена оценка кумулятивной вероятности достижения БМО и глубокого МО в зависимости от наличия РМО. В связи с тем, что пациенты без

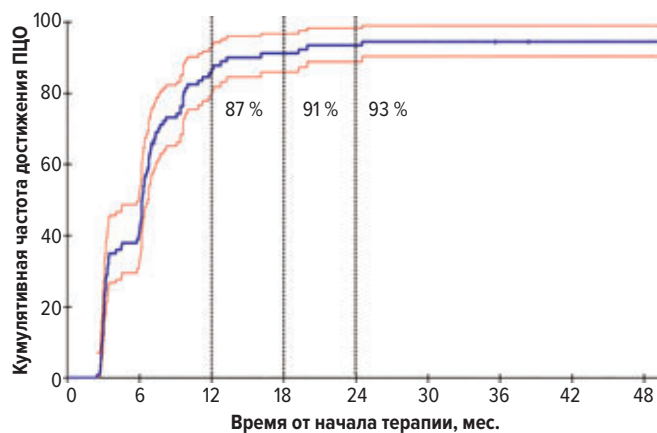


Рис. 3. Кумулятивная частота достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) ($n = 100$)

Fig. 3. Cumulative incidence of complete cytogenetic response (ПЦО) ($n = 100$)

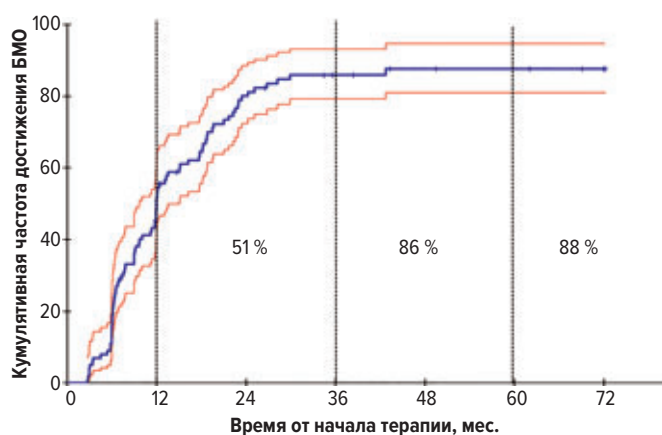


Рис. 4. Кумулятивная частота достижения большого молекулярного ответа (БМО) ($n = 100$)

Fig. 4. Cumulative incidence of major molecular response (БМО) ($n = 100$)

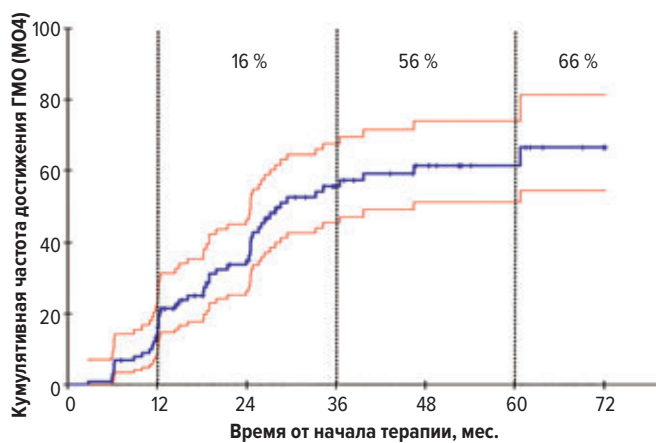


Рис. 5. Кумулятивная частота достижения глубокого молекулярного ответа (ГМО; МО4) ($n = 100$)

Fig. 5. Cumulative incidence of deep molecular response (ГМО; МО4) ($n = 100$)

РМО относились к категории «с неудачей терапии», как представлено выше, у них осуществлена смена терапии (12 из 16). У больных с РМО кумулятивная вероятность достижения БМО и глубокого МО к 5-му году наблюдения составила 95 (ДИ 89–100 %) и 66 % (ДИ 55–80 %) соответственно. В группе без РМО кумулятивная вероятность достижения БМО и глубокого МО к 5-му году наблюдения была 57 (ДИ 36–90 %) и 39 % (ДИ 19–78 %) (рис. 6 и 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в рамках исследования РИТМ, показали, что следование современным рекомендациям по своевременному мониторингу ответа на терапию ИТК первой линии позволяет выявить группу больных с меньшей чувствительностью к проводимому лечению и нуждающихся в переводе на другой ИТК. В настоящем исследовании 31 % больных на различных сроках наблюдения оказались в группе неудачи терапии и 84 % из них переключены на ИТК2. Еще 9 % больных переведены на ИТК2 из-за токсичности или других причин. Можно сделать вывод, что при следовании критериям современных рекомендаций суммарная потребность в смене терапии при данном сроке наблюдения составляет 40 % по всей группе и 44 % в группе, получавшей иматиниб в первой линии.

Своевременное переключение пациентов из группы неудачи терапии на другие ИТК позволило достичь ключевого значения редукции опухоли для уменьшения рисков прогрессирования ХМЛ, соответствующего ПЦО, в 93 % случаев, что привело к значимому сокращению смертности от ХМЛ. Так, 5-летняя кумулятивная частота летальных исходов, обусловленных ХМЛ, составила всего 2 %.

Другой, не менее важный рубеж терапии — это достижение БМО и глубокого МО (\geq МО4). Результаты непрямого сравнения частоты достижения БМО и МО4 в исследовании РИТМ и многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании ENESTnd показали преимущество данного протокола в достижении БМО при сравнении с пациентами, полу-

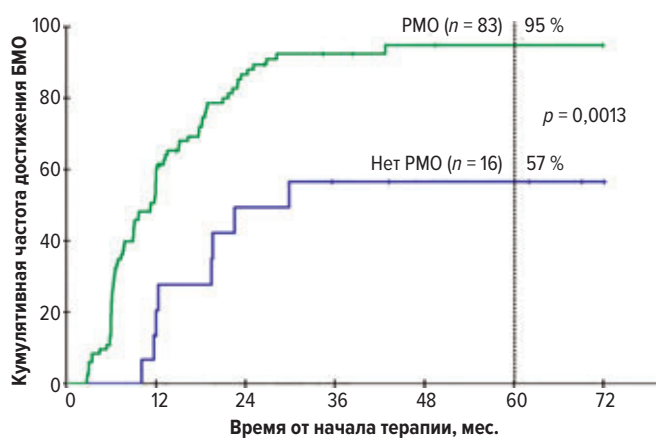


Рис. 6. Кумулятивная частота достижения БМО в зависимости от уровня молекулярного ответа через 3 мес. терапии

БМО — большой молекулярный ответ; РМО — ранний молекулярный ответ.

Fig. 6. Cumulative incidence of MMR depending on achieving EMR (3-month landmark analysis)

БМО — major molecular response; РМО — early molecular response.

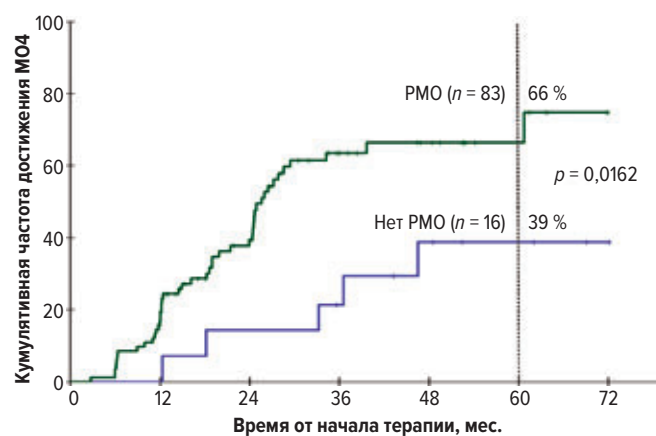


Рис. 7. Кумулятивная частота достижения МО4 в зависимости от уровня молекулярного ответа через 3 мес. терапии

Fig. 7. Cumulative incidence of MR4 depending on achieving EMR (3-month landmark analysis)

чающими как иматиниб (88 vs 60 %; $p < 0,0001$), так и нилотиниб в дозе 600 мг/сут в первой линии (88 vs 77 %; $p = 0,0184$). По частоте МО4 не было различий с группой нилотиниба (66 % в обеих когортах), при этом статистически значимо выше была частота МО4 по сравнению с больными из группы иматиниба (66 vs 42 %; $p < 0,0001$). В исследовании РИТМ частота достижения БМО к 3-му году наблюдения у пациентов без РМО после модификации терапии составила 57 %, а у больных без РМО, продолживших прием иматиниба в исследовании ENESTnd, — 29 % [10]. Непрямой сравнительный анализ осуществлялся без коррекции характеристик пациентов по сопоставимым параметрам и без учета значительного отличия численности пациентов в 2 исследованиях. Таким образом, сравниваемые группы пациентов являются разнородными и результат сравнения может быть недостаточно корректным. Однако высокая частота ответов в исследовании РИТМ, полученная, во-первых, за счет своевременной модификации терапии и индукции ремиссии у пациентов из группы неудачи терапии, а во-вторых, за счет учета событий при терапии всеми линиями ИТК, отражает эффективность применения современных рекомендаций по лечению ХМЛ. Подбор оптимального препарата из группы ИТК для каждого пациента с учетом принципа максимальной эффективности и переносимости является ключевым моментом успеха лечения больных ХМЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная интенсификация терапии при ее неудаче, согласно критериям современных рекомендаций, позволяет получить результаты, сопоставимые с таковыми при использовании ИТК2 в первой линии. Тем самым достигается максимальный эффект от каждой линии ИТК с минимизацией затрат на лечение и уменьшением рисков прогрессирования ХМЛ и развития нежелательных явлений ИТК2. Высокая частота достижения глубокого МО в дальнейшем позволит увеличить долю больных в ремиссии без лечения, что имеет немало важное экономическое значение в условиях постепенно увеличивающейся популяции больных ХМЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Спонсорская поддержка молекулярного и цитогенетического мониторинга оказана компаниями Novartis, Bristol-Myers Squibb и Pfizer.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: О.А. Шухов, А.Г. Туркина, Е.Ю. Чельшева.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Сбор и обработка данных: О.А. Шухов.

Анализ и интерпретация данных: О.А. Шухов.

Подготовка рукописи: О.А. Шухов, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Национальному гематологическому обществу и «Астон-консалтинг» за организацию электронной базы данных; коллегам-гематологам из регионов: Москва, Московская область, Брянск, Владимир, Волгоград, Воронеж, Омск, Орел, Тула, Чита, Крым, Дагестан, Татарстан, Северная Осетия, Чеченская Республика, Приморский край, Ставропольский край — за совместное ведение и своевременное обеспечение больных ХМЛ ИТК первого и второго поколений; руководителю лаборатории молекулярной генетики ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, д-ру биол. наук Ирине Степановне Мартынкевич за выполнение ПЦР-исследований у больных ХМЛ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, 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.
 - Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
 - Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851–7. doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
 - Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
 - Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
 - Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood.* 2011;118(17):4567–76. doi: 10.1182/blood-2011-05-355594.
 - Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018;132(4):393–404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.
 - Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):232–8. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565.
 - Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014;123(4):494–500. doi: 10.1182/blood-2013-06-511592.
 - Saglio G, Snedecor SJ, Xiang J, et al. Early molecular response (EMR) with frontline treatment is a significant predictor of long-term BCR-ABL transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase. *Blood.* 2015;126(23):1579, abstract.
 - Dulucq S, Mahon FX. Deep molecular responses for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Cancer Med.* 2016;5(9):2398–411. doi: 10.1002/cam4.801.
 - Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
 - National Comprehensive Cancer Network. Chronic myeloid leukemia. Version 1.2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. (accessed 3.12.2018).
 - Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. *Вестник гематологии.* 2013;9(3):4–41.
- [Abdulkadyrov KM, Abdullaev AO, Avdeeva LB, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Vestnik gematologii.* 2013;9(3):4–41. (In Russ)]

15. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316.

[Turkina AG, Zaritskii AYu, Shuvaev VA, et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russ)]

16. Klil-Drori AJ, Yin H, Azoulay L, et al. Early switch to second-line tyrosine kinase inhibitor in chronic myeloid leukemia patients failing to achieve early molecular response. *Am J Hematol*. 2017;92(10):E602–4. doi: 10.1002/ajh.24838.

17. Milojkovic D, Clarck RE, Byrne JL, et al. The Target UK study: Real-world evidence of molecular response to tyrosine kinase inhibitors supports European LeukemiaNet 2013 recommendations for the management of chronic myeloid leukaemia. *Blood*. 2017;130(1):2892, abstract.

18. Yeung DT, Osborn MP, White DL, et al. TIDEL-II: first-use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood*. 2015;125(6):915–23. doi: 10.1182/blood-2014-07-590315.

19. Mahon FX. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML. *Ann Hematol*. 2015;94(Suppl 2):187–93. doi: 10.1007/s00277-015-2320-4.

20. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017;31(7):1525–31. doi: 10.1038/leu.2017.63.

21. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, et al. Treatment-free remission after second-line nilotinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a single-group, phase 2, open-label study. *Ann Intern Med*. 2018;168(7):461–70. doi: 10.7326/M17-1094.

22. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298–305. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2914.

23. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim

analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747–57. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.

24. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17–23. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.

25. Тасигна® (инструкция по медицинскому применению). Швейцария: Novartis pharma, AG. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/tasigna__42603. Ссылка активна на 3.12.2018.

[Tasigna® (package insert). Switzerland: Novartis pharma, AG. Available from: https://www.vidal.ru/drugs/tasigna__42603. (accessed 3.12.2018) (In Russ)]

26. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017;129(7):846–54. doi: 10.1182/blood-2016-09-742205.

27. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Шуваев В.А. и др. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):86–96. doi: 10.17116/terarkh2017891286-96.

[Turkina AG, Chelysheva EYu, Shuvaev VA, et al. Results of following up patients with chronic myeloid leukemia and a deep molecular response without tyrosine kinase inhibitor therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(12):86–96. doi: 10.17116/terarkh2017891286-96. (In Russ)]

28. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):4–9.

[Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(7):4–9. (In Russ)]

29. Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г. и др. Фармакоэкономический анализ ремиссии хронического миелолейкоза без лечения. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(4):14–20.

[Shuvaev VA, Abdulkadyrov KM, Turkina AG, et al. Pharmacoeconomic analysis of chronic myeloid leukemia remission without treatment. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015;60(4):14–20. (In Russ)]

