

Достижения в диагностике и лечении больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации (2004–2008 гг.)

Туркина Г.А., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Воробьев А.И.

Achievements in diagnostics and treatment of the patients with myeloid leucosis in Russian Federation

Turkina G.A., Vinogradova O.Yu., Khoroshko N.D., Vorob'yov A.I.

Городской гематологический центр РАМН, г. Москва

Межрегиональная исследовательская группа по лечению хронического миелолейкоза в России

© Туркина Г.А., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Воробьев А.И.

Успехи в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) стали возможны благодаря внедрению в клиническую практику препарата нового поколения, который специфически блокирует активность онкобелка BCR-ABL, вызывающего трансформацию нормальных стволовых клеток в лейкоэмические [2]. Гибель преимущественно патологических клеток обеспечивает высокую эффективность и низкую токсичность проводимой терапии [1, 3]. По данным сравнительного международного исследования, в которое были включены 1 106 больных из 16 стран, 76 центров, доказано преимущество препарата иматиниб мезилат (гливек, STI 571, «Новартис Фарма», Швейцария) перед комбинированной терапией (интерферон-альфа 5 млн/м² площади тела в сочетании с цитозин арабинозидом 10 мг/м² площади тела 10 дней каждого месяца) [5]. Через 60 мес 72% больных ХМЛ продолжают лечение иматинибом против 3%, получающих комбинированную терапию интерфероном и цитозаром. Частота восстановления нормального гемопоэза при лечении иматинибом составляет 87%, в то время как при комбинированном лечении — всего 14%. Одним из наиболее важных показателей эффективности иматиниба является снижение летальности при его использовании. При медиане наблюдения за больными, равной 60 мес, умерли 10,4% пациентов, из них от прогрессирования ХМЛ лишь 5% [4]. Хорошая переносимость и простота лечения привели к тому, что в настоящее время

иматиниб мезилат является золотым стандартом в лечении ХМЛ.

Использование нового препарата, обладающего высокой специфичностью, потребовало изменения организационного подхода к диагностике и лечению ХМЛ.

Первым шагом в решении организационных вопросов стало рабочее совещание ведущих гематологов России в мае 2004 г., на котором было принято решение о необходимости изменения стандартов в терапии больных ХМЛ и формировании единого регистра. При создании последнего были определены четыре основные задачи:

- 1) учет больных ХМЛ при подтверждении диагноза цитогенетическими и (или) молекулярными методами в различных регионах России;
- 2) характеристика применяемых терапевтических подходов;
- 3) определение потребности в препарате;
- 4) оценка качества терапии иматинибом по данным цитогенетических и молекулярных методов исследования.

Заболеваемость ХМЛ составляет 1–2 случая на 100 тыс. населения, т.е. расчетное число больных находится в пределах 7–10 тыс. человек [6]. В ноябре 2004 г. в регистре имелись сведения о 2 240 больных из 37 регионов, данные о которых были представлены на бумажных носителях. К октябрю 2008 г. в регистре представлены компьютерные базы из 79 регио-

нов о 6 033 больных, из них живы 4 510 человек. Крайне важно отметить не только увеличение числа лиц, внесенных в регистр, но и изменившийся способ сбора регистрации (от бумажных носителей — к электронным картам) (рис. 1). Таким образом, полученные данные являются предварительными, поскольку в регистре имеются сведения лишь о половине предполагаемого числа больных. Задачей на следующей год является анализ выявляемости и заболеваемости больных ХМЛ. Однако сведения, которые были получены в 2004 г., позволили в целом оценить ситуацию с лечением этой группы больных. В большинстве регионов (70%) лечение проводилось цитостатическими препаратами (гидреа и миелосан). Терапию интерферонами получали 17% пациентов, лечение иматинибом (гливеком) — 12% (в основном за счет программы гуманитарной помощи).

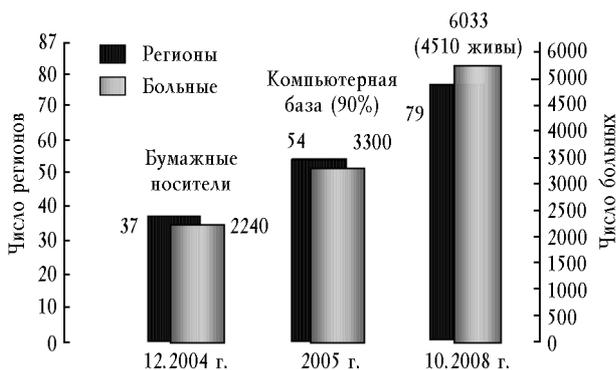


Рис. 1. Характеристика работы регистра больных хроническим миелолейкозом в России в 2004—2008 гг. (число регионов и число больных, имеющих в базе данных)

С января 2005 г. начала действовать федеральная программа, которая сделала доступным дорогостоящее лечение иматинибом по месту проживания больных ХМЛ: к августу 2006 г. 1 506 (64%) пациентов получали терапию по месту жительства. К сентябрю 2008 г. лечение иматинибом проводится 2 833 больным (68%).

В начале работы на первое место вышла задача по проведению цитогенетической диагностики ХМЛ.

В 2004 г. только у 19% больных диагноз ХМЛ был

подтвержден результатами кариологического исследования костного мозга. Были организованы курсы по обучению врачей-цитогенетиков в Гематологическом научном центре (ГНЦ) РАМН (г. Москва) и Санкт-Петербургском государственном медицинском университете. Кариологические исследования, позволяющие верифицировать диагноз, проводятся в настоящее время в 13 цитогенетических лабораториях (Москва, Санкт-Петербург, Брянск, Екатеринбург, Ростов-на-Дону, Киров, Иркутск, Новосибирск, Самара, Хабаровск, Барнаул, Томск, Красноярск). К октябрю 2008 г. число больных, у которых диагноз был подтвержден с помощью кариологических исследований, увеличилось до 68% (рис. 2). Однако, по данным цитогенетического исследования, контроль эффективности лечения проводится менее чем в половине центров. Это в значительной степени затрудняет оценку эффективности терапии и принятие решения о коррекции дозы иматиниба.

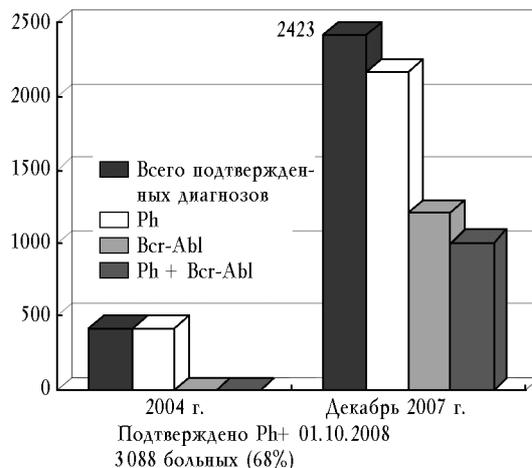


Рис. 2. Подтверждение диагноза ХМЛ цитогенетическим и (или) молекулярно-генетическим методом в 2004—2007 гг.

Вторая составляющая программы по улучшению качества терапии больных ХМЛ заключается во внедрении методов молекулярной диагностики для подтверждения диагноза заболевания. На сегодняшний день все больные, получающие лечение иматинибом, прошли цитогенетическое и (или) молекулярно-генетическое обследование. В дальнейшем с помощью молекулярных и

цитогенетических методов планируется осуществлять контроль за эффективностью терапии.

Важнейшей задачей, стоящей сегодня перед врачами, является стандартизация количественной ПЦР, которая позволяет определить остаточное количество лейкозного клона. С этой целью ведутся работы по стандартизации метода мониторинга минимальной остаточной болезни в соответствии с европейскими нормами анализа. В данный момент лаборатории, которые могут определить минимальное остаточное количество BCR-ABL-опухолевых клеток, есть только в ГНЦ РАМН и Санкт-Петербурге. Ведется работа по созданию межрегиональных лабораторий в Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Новосибирске, Челябинске и Самаре. В 2009 г. планируется провести стандартизацию метода количественной ПЦР в этих центрах. Осуществление данной программы во многом обязано инициативе и активности врачей, помощи «Новартис Фарма», которые в ряде регионов поддерживаются местными органами здравоохранения. Необходимо признание государством онкологической молекулярно-цитогенетической службы, которая фактически существует, но не утверждена юридически. Для этого необходимо утвердить положение о том, что до начала применения терапии ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы необходимо провести цитогенетический анализ и в дальнейшем оценку эффективности лечения выполнять под контролем молекулярно-генетических методов.

Одной из проблем, которая была выявлена в процессе анализа данных, имеющих в регистре, является относительно поздняя диагностика ХМЛ в нашей стране. У большинства больных (75%) заболевание выявляется при наличии у них 2–3 неблагоприятных признаков, характеризующих высокий риск прогрессирования ХМЛ (рис. 3). Именно у этих пациентов требуются особо тщательный мониторинг минимальной остаточной болезни и подбор адекватной дозы. Только при регулярном приеме адекватной терапевтической дозы можно более чем в 90% случаев получить полный цитогенетический ответ, который определяет 95%-ю пятилетнюю выживаемость. Использование других

методов терапии в этой группе больных связано с 50- и 100%-й летальностью (у больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования ХМЛ).



Рис. 3. Частота различных групп риска прогрессирования, выявляемых у больных в период установления диагноза ХМЛ

В ходе выполнения программы стало ясно, что успех лечения складывается не только из доступности препарата, образования врачей, но и из необходимости понимания самими больными того, что результат лечения в значительной степени зависит от дозы иматиниба и своевременности его приема. В процессе работы врачи столкнулись проблемой нарушения больными рекомендаций по приему препарата. Наиболее опасным является прием не всей терапевтической дозы. Такой подход при лечении иматинибом может привести к появлению резистентного (нечувствительного) клона клеток и обострению заболевания. Столкнувшись с перебоями в поставке препарата, больные переходили на прием очень низких доз или самостоятельно отменяли препарат в случаях нормализации анализа крови. Так появилось еще одно направление в программе по улучшению качества медицинской помощи — школы для пациентов, страдающих ХМЛ. С 2006 г. в различных городах России проведено 59 школ для врачей и пациентов, выпущены методические пособия для больных, разрабатывается паспорт больного хроническим миелолейкозом. Первоначально школы проводились ведущими специалистами из Москвы и Санкт-Петербурга. Сегодня врачи-гематологи ежемесячно проводят обучение и обсуждение проблемы терапии на местах. Теперь сами

Туркина Г.А., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Воробьев А.И. Достижения в диагностике и лечении больных ХМЛ в РФ...

больные активно участвуют в процессе лечения. Они решают различные организационные проблемы, возникающие в процессе лечения (организация доставки крови или костного мозга для анализа в межрегиональные лаборатории, вопросы непрерывной поставки препарата и т.д.), объединяются для оказания помощи друг другу.

Таким образом, данные, содержащиеся в регистре, позволили определить распространенность заболевания в различных регионах, потребность в региональных молекулярно-цитогенетических центрах для больных гемобластозами. Принципиальным отличием данного регистра является не только количественный учет пациентов, но и оценка качества диагностики и лечения в региональных центрах. Подобных регистров больных гемобластозами в России нет. В ближайшее время на основании данных, имеющихся в регистре, можно будет определять потребность в новых методах терапии и трансплантации стволовых гемопоэтических клеток. В процессе этой работы сформировалась наиболее активная научно-практическая группа врачей, которые стремятся внедрить новые методы лечения.

Благодаря успешному внедрению программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО), принятию Федерального закона № 122-ФЗ и улучшению обеспеченности больных с заболеваниями системы крови жизненно важными лекарственными препаратами удалось повысить эффективность лечения и уменьшить смертность больных ХМЛ. Наиболее важным шагом, способствующим дальнейшему улучшению качества медицинской помощи больных ХМЛ, было включение иматиниба в отдельную группу дорогостоящих лекарственных препаратов для онкогематологических больных, выделенных из Федерального перечня разрешенных лекарственных средств системы ДЛО. Необходимо отметить, что благодаря этой программе в большинстве регионов больные получали лечение в соответствии с реальными потребностями, которые определены главными специалистами на основании данных, имеющихся в регистре. Следующий шаг, который необходимо

сделать, — рассмотреть вопрос о включении ИТК-2 линии в программу «Семь нозологий», которая сделает доступными эти препараты для больных с недостаточным ответом или непереносимостью терапии первой линии.

Авторы выражают благодарность врачам и организаторам здравоохранения за огромную работу по созданию регистра больных ХМЛ. Приглашаем всех ведущих специалистов, принимавших участие в создании регистра, к активной исследовательской работе.

Врачи, принимавшие участие в создании регистра больных ХМЛ:

Абдулкадыров К.М., Абакумов Е.М., Авдеева Л.Б., Агапова Е.Е., Анчукова Л.В., Бакиров Б.А., Богданович И.Н., Буравин А.М., Васильев Е.В., Волкова С.А., Володичева Е.М., Воронина Е.В., Высоцкая Л.Л., Гавриленко А.Н., Гаврилова Л.В., Глогина Н.Н., Голенков А.К., Голубева М.Е., Горячева С.Р., Гранкина В.Ю., Гушанская И.И., Дашеева Д.Б., Домникова Н.П., Дружкова Г.А., Дунаев Ю.А., Евсефьева Н.Б., Елыкомов В.А., Еремеева Л.В., Ефимова Н.К., Загоскина Т.П., Зарицкий А.Ю., Захарова Е.С., Зебина Е.Н., Иванова В.Л., Ильина Н.В., Капорская Т.С., Киселева М.О., Киселева Т.А., Колосова Л.Ю., Колошейнова Т.И., Кондурцев В.А., Константинова Т.С., Коробкин А.В., Костылева М.Б., Косухина Н.В., Краюшкина Н.П., Круглов С.С., Крылова И.В., Кудрявцева А.В., Кузнецов С.В., Кузнецова Е.Е., Кучма Г.Б., Логинов А.Б., Ломайа Э.Г., Лория С.С., Лучинин А.С., Лямкина А.С., Мазикова Ю.Ю., Мазурок Л.А., Малахова Н.В., Мальцев В.И., Мартынова Ю.П., Мейке Г.А., Меньшакова С.Н., Милютин Г.И., Миронова Н.В., Митрофанова Г.А., Молоствовва В.З., Москов В.И., Муравьев В.В., Намсареева В.Г., Новикова Е.И., Новоспасская Н.В., Ольховик Т.И., Осюнихина С.М., Пепеляева В.М., Пилюшина В.В., Плоских М.А., Погодина Н.И., Политерикова Л.П., Поспелова Т.И., Приступа А.С., Самойлова О.С., Свиридова Е.И., Сендерова О.М., Силин А.П., Соколова И.С., Степанова С.Г., Строкин А.А., Суворов А.Н., Сукманюк Е.В., Толстокорая Т.М., Тумаков В.А., Усачева Е.И., Карягина Е.В., Федорова Е.Ю., Федорченко Г.Ю., Хлевная Н.В., Хоршева И.В.,

Цыганова Т.Ю., Чантурадзе А.В., Челышева Е.Ю., Чернова Л.А., Шнейдер Т.В., Шпак И.И., Штыбель Р.Г., Яблокова В.В., Ялунина Л.М., Янтурина Н.Х.

Литература

1. *Deininger M.N.* Chronic myeloid leukemia. Management of early stage disease // J. Hematology. Am. Soc. Hematol. 2005. P. 174—182.
2. *Deininger M.V., Goldman G.J., Lydon N., Melo J.V.* The tyrosine Kinase inhibitor CGP571148 B selectively inhibits the growth of BCR-ABL positive cells // Blood. 1997. V. 90. P. 3691—3698.
3. *Druker B.J., Lydon N.B.* Lessons learned from the development of an able tyrosi kinase inhibitor for chronic myeloid leukaemia // J. Clin. Invest. 2000. V. 105. P. 3—7.
4. *Guilhot F.G., Roy L., Millot F.* Update of first-line in chronic phase chronic myeloid leukemia. Hematology, education program of the 11 congress of EHA, Amsterdam, Netherlands, June 15—18, 2006. P. 93—97.
5. *Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al.* Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses // Blood. 2003. V. 101. P. 97—100.
6. *Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975—2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975—2001/>. 2004.