

Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы

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

Гематологический научный центр РАМН, Москва

За последние несколько лет ситуация с диагностикой и лечением хронического миелолейкоза (ХМЛ) кардинально изменилась. Появление препаратов, уничтожающих опухолевые клетки на молекулярном уровне, позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического, молекулярного ответов на лечение. По данным 6-летнего наблюдения за больными в поздней хронической фазе общая выживаемость при терапии иматинибом (Гливек[®], “Novartis Pharma AG”, Швейцария) составляет 88%, безсобытийная выживаемость – 83%, полный гематологический ответ (ПГО) – 97%; большой цитогенетический ответ получен у 89% больных, полный цитогенетический ответ – у 83%. У 93% больных с полным цитогенетическим ответом нет прогрессирования ХМЛ до бластного криза (БК) и фазы акселерации (ФА). К 5–6-му году наблюдения: частота событий составляет лишь 0,4%, частота прогрессирования в ФА и БК – 0% [1].

Однако проведение такой терапии возможно лишь при наличии лекарственных препаратов, оснащенных необходимой аппаратурой и реактивами современных цитогенетических и молекулярно-генетических лабораторий. Кроме этого необходимо глубокое знание современной диагностики и лечения ХМЛ врачами-гематологами, цитогенетиками, молекулярными генетиками. Обязательно

подтверждение диагноза (ХМЛ Ph-положительный) с помощью цитогенетического и/или молекулярного исследования. Велико значение соблюдения режима приема препарата больными.

Уже в 2001 г. 5 российских центров (2 в Москве, 2 в Санкт-Петербурге, 1 в Екатеринбурге) начали применять иматиниб в рамках исследовательского протокола. Однако к 2004 г. в России лишь 418 больным был подтвержден диагноз ХМЛ с помощью цитогенетического исследования, только 100 получали жизненно важную терапию иматинибом по федеральной программе, 400 – благодаря международной гуманитарной помощи (программа GIPAP). Утвержденные ранее Минздравом стандарты оказания помощи больным ХМЛ к 2004 г. устарели.

21 мая 2004 г. на экспертном совещании ведущих гематологов России было принято решение о необходимости изменения стандартов лечения хронического лейкоза, формировании единого регистра больных с данной нозологией. С этого времени Гематологический научный центр (ГНЦ) РАМН совместно с гематологами всей страны, при поддержке фармацевтической компании “Novartis Pharma AG”, претворял в жизнь программу организации современной терапии больным ХМЛ. Основными направлениями программы были создание единого регистра больных ХМЛ России, организация системы цитогенетической и молекулярной диагностики и мониторинга заболевания, обеспечение необходимыми лекарственными препаратами всех больных, повышение квалификации гематологов, цитогенетиков, создание обучающих школ для больных.

Создание единого регистра больных ХМЛ России явилось безальтернативным событием в истории отечественной гематологии. Без единого

регистра больных ХМЛ невозможно проанализировать заболеваемость в различных регионах страны, оценить применяемые терапевтические подходы к терапии ХМЛ, определить качество терапии по данным цитогенетических и молекулярных методов исследования, потребность в лекарственных препаратах. На первых порах в создании регистра приняли участие 37 регионов страны. В базу данных было введено 1345 больных, сведения о которых поставлялись на бумажных носителях. Однако уже к концу 2004 г. количество больных в регистре выросло до 2240. К этому времени был проведен первый анализ распространенности, уровня диагностики и лечения ХМЛ в стране. В общероссийском регистре больных ХМЛ к началу 2008 г. (рис. 1) содержится информация уже о 5674 больных (из них 4458 живы) из 77 регионов (мужчин 47%, женщин 53%, в возрасте от 1 до 87 лет – медиана возраста 49 лет; 6% – дети до 18 лет, у 83% больных диагноз поставлен в хронической фазе, у 14% – в фазе акселерации, у 3% – в бластном кризе). По данным зарубежных исследователей заболеваемость ХМЛ составляет 1–2 случая на 100 тыс. населения. Однако, как выяснилось, в нашей стране наблюдается уменьшение численности населения старше 50 лет, и расчетное количество больных ХМЛ в России должно быть менее 7 тыс. человек. Таким образом, можно отметить, что регистр больных ХМЛ на начало 2008 г. охватывает основную часть больных с данной нозологией. Информация в 98% случаев поставляется в единый регистр в электронном виде в форме отдельных региональных баз данных. В создании регистра важен не только количественный охват всех больных, но и его качественное содержание. К сожалению, анализ данных 2008 г. показал, что в работе регистра существует и целый ряд недостатков. Качество ведения регистра низкое более чем в 50%

регионов: данные регистра своевременно не обновляются, зачастую отсутствует динамическое наблюдение за больными.

Диагноз ХМЛ по современным критериям может быть верифицирован только на основании выявления Ph-хромосомы и/или слитного гена *BCR-ABL*. Анализ данных регистра показал, что у половины больных, не подтвержден диагноз ХМЛ цитогенетическим и/или молекулярным методами (рис. 2), несмотря на то, что стараниями гематологов под руководством ГНЦ РАМН и при содействии фармацевтической компании “Novartis Pharma AG” налажена система организации цитогенетического и молекулярного подтверждения диагноза и дальнейшего мониторинга лечения для каждого больного ХМЛ на территории страны. За последние несколько лет оснащены оборудованием и реактивами 14 цитогенетических и 7 молекулярно-генетических лабораторий, обеспечивающие необходимыми исследованиями больных ХМЛ, проживающих на закрепленной за каждой лабораторией территории. Цитогенетическая диагностика осуществляется в Москве в ГНЦ РАМН (для больных, проживающих в Москве, Московской области, а также у больных, получающих лечение в данном центре со всей России). Только в 2007 г. лабораторией ГНЦ РАМН проведено 1228 исследований больным ХМЛ [2]. В Северо-западном регионе исследования проводятся в Санкт-Петербурге, в Центральном – в Брянске, на Урале – в Екатеринбурге, в Сибири и на Дальнем Востоке – в Хабаровске, Красноярске, Иркутске, Новосибирске, Томске, Барнауле, Поволжский регион осуществляет цитогенетические анализы в Кирове, Нижнем Новгороде, Юг России – в Ростове-на-Дону. В Ростове-на-Дону с 2008 г. начаты исследования по определению концентрации иматиниба в плазме крови для резистентных к иматинибу больных.

Молекулярно-генетический анализ проводится в Москве (ГНЦ РАМН) для Центрального региона и больных, наблюдающихся в ГНЦ РАМН. К июню 2008 г. проведено более 5000 исследований. Жители Северо-Запада – в Санкт-Петербурге (более 200 исследований), Урала – в Екатеринбурге (1500 исследований), Сибири и Дальнего Востока – в Новосибирске (50 исследований), начинает работать центр в Иркутске, Юг России – в Ростове-на-Дону (200 исследований), на Волге открывает работу центр в Самаре. С 2007 г. положено начало исследованию мутационного статуса для больных ХМЛ с резистентностью к терапии ингибиторами тирозинкиназ (центры в Москве, Екатеринбурге, Санкт-Петербурге, Ростове-на-Дону). К июню 2008 г. у 2423 больных подтвержден диагноз Ph/*BCR-ABL*-положительный ХМЛ: 2167 больным – цитогенетическим методом, 1212 – молекулярно-генетическим, 1010 – диагноз поставлен после проведения обоих методов. Рекомендации Европейской ассоциации гематологов (European LeukemiaNet) предполагают проведение цитогенетического контроля терапии ХМЛ 1 раз в 6 мес до получения ПЦО, далее – 1 раз в год, проведение молекулярного мониторинга каждые 3 мес [3]. Как показал анализ регистра, у 19% больных, получающих лечение ингибиторами тирозинкиназ, отсутствует указание на проведение динамического цитогенетического и молекулярного контроля терапии. В чем причина? Некачественное заполнение регистра или действительное отсутствие необходимого контроля лечения? К сожалению, и то и другое. Как показала практика, зачастую не проводится своевременный мониторинг лечения у большого количества больных. И это беда не только России! По данным зарубежных авторов, в странах Европы у 31% больных, получающих иматиниб, не проводилось цитогенетическое исследование в течение 12 мес, у 10% больных

отсутствовал вообще молекулярный мониторинг в течение года, и лишь в 14% случаев молекулярно-генетическое исследование было проведено, как и требуют рекомендации, 4 раза в год [4].

С 2005г. иматиниб вошел в стандарты лечения ХМЛ как препарат первой линии терапии. Обеспечение препаратом сегодня проводится по федеральной программе. Стандарты терапии ХМЛ, вышедшие в ноябре 2007 г., дают возможность 75% больных Ph-положительным ХМЛ получать иматиниб. По данным регистра в 2008 г. 2500 (56%) больных ХМЛ получают препарат (рис. 3). Безусловно, эта цифра гораздо больше, чем в предыдущие годы, но, разумеется, иматиниб требуется (по жизненным показаниям) гораздо большему количеству больных (по данным статистики в странах Европы иматиниб получают 96% больных ХМЛ [4, 5]. И это количество должен отражать регистр, который обязан стать инструментом для формирования стандартов лечения и контроля их выполнения! Это возможно при условии, что мы добьемся достоверности и полноты данных в регистре. Безусловным достижением врачей-гематологов и активности самих больных является то, что с 2007 г. основанием для получения иматиниба служит только диагноз Ph/BCR-ABL-положительный ХМЛ. Ранее от больных для бесплатного получения препарата государство требовало наличия группы инвалидности, что противоречит результатам терапии иматинибом у большинства больных: они становятся практически здоровыми людьми с полноценным качеством жизни, у них не страдает работоспособность.

Внедрение современных стандартных методов молекулярно-направленной лекарственной терапии возможно только при применении комплекса диагностических и лечебных мероприятий, требующих как высокой квалификации

врачей-гематологов, проводящих терапию, так и ответственности за лечебный процесс самих пациентов, страдающих этим заболеванием. В течение 2 лет на базе ведущих гематологических центров страны – ГНЦ РАМН, Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии гематологи из 55, цитогенетики из 16 регионов страны знакомились с особенностями современной диагностики и терапии ХМЛ. В 59 региональных городских и областных гематологических центрах были проведены «круглые столы» по проблемам ХМЛ, во время которых региональным гематологам, врачам-терапевтам, студентам были прочитаны лекции специалистами в этой области. Обсуждались особенности диагностики и терапии заболевания в связи с появлением принципиально новых подходов к его лечению. Разбирались и обсуждались клинические случаи, а также проблемы, связанные с внедрением современных методов терапии ХМЛ. Анализ обстановки в регионах показал, что за прошедшие годы значительно улучшился процесс диагностики и лечения ХМЛ по всей стране. Однако существуют и проблемы. Прежде всего, это проблемы социального характера. В некоторых регионах ограничивали на административном уровне назначения терапии иматинибом больным, нуждающимся в лечении им. По самым разным причинам вызывал трудности процесс непрерывного обеспечения препаратом. Возникали затруднения доставки образцов крови и костного мозга больных в межрегиональные цитогенетические и молекулярно-генетические лаборатории. Проблемы существовали и в диагностике

ХМЛ и в проведении адекватной терапии. Зачастую ХМЛ не подтверждался цитогенетическим и/или молекулярным методом, в результате диагноз ХМЛ был ошибочным, что влекло за собой неоправданное назначение иматиниба. В некоторых регионах использовали дозы препарата ниже терапевтических, что приводило к возникновению резистентности к иматинибу. Имели место случаи необоснованного снижения доз, а также, в необходимые сроки, отсутствие цитогенетического, молекулярного мониторинга и эскалации дозы иматиниба при наличии субоптимального ответа, резистентности к терапии. Обращал на себя внимание тот факт, что в ряде случаев, селекция пациентов для отбора на терапию иматинибом проводилась не по медицинским показаниям, например, ограничивали его назначение пожилым больным. Для преодоления перечисленных проблем ведущие специалисты в течение 1,5 лет поддерживают постоянную связь с региональными гематологами по электронной почте, выезжают для консультаций и обсуждений в областные центры, проводят обучение больных. Необходим анализ проблем каждого отдельно взятого региона и поиск путей их решения.

С апреля 2006 г. по июнь 2008 г. в 59 регионах РФ организованы и проводятся на постоянной основе школы для больных ХМЛ, которые за это время посетили около 2,5 тыс пациентов. Во время проведения школ для пациентов, выяснилось, что, несмотря на то, что лечащие врачи на приеме подробно рассказывают о ХМЛ и том, как нужно правильно принимать лекарственные препараты, многие больные не имели даже элементарных представлений об этом. Согласно международным данным адекватно лечение иматинибом (гливеком) проводится лишь в 75% случаев. Это объясняется, в основном, тем, что как только терапия, которую получают больные, перестает быть полностью контролируемой

со стороны медицинского персонала, возрастает риск возникновения ошибок в лечении. Поэтому на школах пациентов знакомят с основными диагностическими методами, позволяющими поставить диагноз ХМЛ. Больные получают представление о современных терапевтических подходах его лечения. Их информируют о необходимости непрерывного приема иматиниба в терапевтических дозах, знакомят с методами контроля результатов терапии, обязательностью проведения динамического клинико-гематологического, лабораторного мониторинга лечения в четко обозначенные для этого сроки. Также больным рассказывают о наиболее частых осложнениях терапии и возможностях их купирования. Больные получают информацию о наличии и отсутствии ограничений в режиме труда и отдыха. На школах, совместно с лечащими врачами, специалисты, имеющие большой клинический опыт применения иматиниба у больных ХМЛ, консультируют пациентов. На некоторых школах присутствовали сотрудники региональных органов здравоохранения, областных министерств здравоохранения, главные терапевты края, практически всегда – главные гематологи области и города, что дало пациентам возможность обсуждения с ними волнующих социальных проблем.

В процессе работы школ больных ХМЛ, в период преодоления трудностей в непрерывном обеспечении иматинибом, пациенты создали общество «Содействие» – автономную некоммерческую организацию по оказанию помощи больным онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, которая силами самих больных регулирует соблюдение их прав в отношении получения адекватной диагностики и лечения их заболевания. Несомненно, на современном этапе, проведение терапии гематологическим больным требует поиска новых форм

и подходов не только относительно появления лекарственных препаратов с принципиально новым механизмом воздействия на опухоль, но и новых методов контроля и адекватности проведения самой терапии. Поэтому обучение самих пациентов активному непосредственному участию в проведении лекарственной терапии является серьезным шагом вперед к достижению успеха в лечении. Создание школ для больных хроническим миелолейкозом не имело аналогов в истории гематологии страны. Возможно, оно послужит началом открытия школ и для больных другими гематологическими нозологиями.

Семь лет терапии иматинибом ХМЛ в России – это только начало применения препаратов с антитирозинкиназной активностью. Сегодня появились уже препараты 2-й линии, применимые к больным, резистентным к лечению иматинибом, либо непереносящие его. Два из них уже зарегистрированы в России в начале 2008 г. – нилотиниб (Тасигна®, “Novartis Pharma AG”, Швейцария) и спрайсел (Дазатиниб®, “Bristol-Myers S.”, США). Применение ингибиторов тирозинкиназ 2-й линии позволит преодолеть проблемы с резистентностью и непереносимостью иматиниба у ряда больных, однако необходима выработка концепции современного программного подхода к терапии ХМЛ, основанная на данных цитогенетической и молекулярной диагностики заболевания и выявления ранних признаков резистентности к проводимому лечению, анализе причин неуспешной терапии.

Авторы выражают благодарность врачам-гематологам за огромную совместную работу по оказанию медицинской помощи больным хроническим миелолейкозом России и созданию общероссийского регистра больных ХМЛ.



Рис. 1.Создание регистра больных ХМЛ в России (2004 г. – 2008 г.)

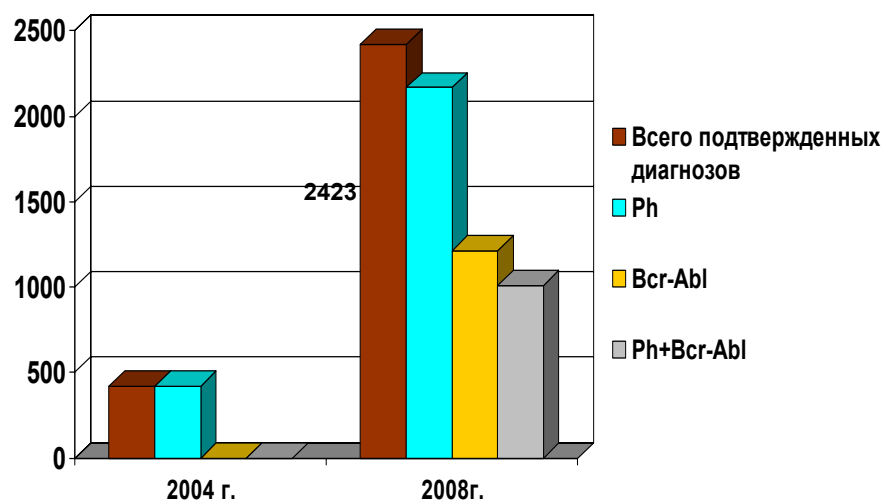


Рис. 2. Подтверждение диагноза ХМЛ цитогенетическим и/или молекулярно- генетическим методом в 2004 - 2008г.

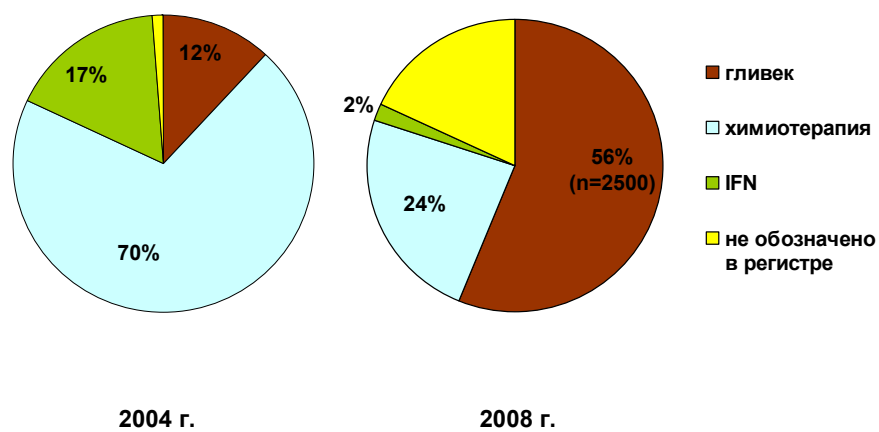


Рис. 3. Лекарственная терапия ХМЛ в 2004 – 2008 гг.

Подписи под рисунками

Рис. 1. Создание регистра больных ХМЛ в России (2004–2008 гг.)

Рис. 2. Подтверждение диагноза ХМЛ цитогенетическим и/или молекулярно-генетическим методом в 2004–2008 гг.

Рис. 3. Лекарственная терапия ХМЛ в 2004–2008 гг.

Литература

1. Hochhaus A., Druker B.J., Larson R.A. et al. Blood 2007; 110: 15a (abs. 25).
2. Домрачева Е.В. Лаборатория кариологии Гематологического научного центра, Москва. Материалы совещания региональных цитогенетиков и молекулярных генетиков, ноябрь 2007 г.
3. Baccarani M. et al. Blood 2006;108: 1809–1820.
4. Morra E., Michallet M., Steegmann J. et al. Real-life Rates of Disease Monitoring in Clinical Practice in Europe: The Unmet Needs in CML and Ph+ALL” (UNIC) Study. Blood 2007; 118 (abs1949).ASH Annual Meeting Abstracts, Part 1.
5. Michallet M., Morra E., Steegmann J. et al. Imatinib resistance and/or intolerance in clinical practice in Europe: The “Unmet needs in CML and Ph+ALL” (UNIC) study. Blood 2007; 118 (abs.1951). ASH Annual Meeting Abstracts, Part 1.

Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы

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

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Резюме. За последние несколько лет ситуация с диагностикой и лечением хронического миелолейкоза (ХМЛ) кардинально изменилась. Появление препаратов, уничтожающих опухолевые клетки на молекулярном уровне, позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического, молекулярного ответов на лечение. С 2004 г. Гематологический научный центр РАМН совместно с гематологами всей страны, при поддержке фармацевтической компании “Novartis Pharma AG” (Швейцария), претворял в жизнь программу организации современной терапии больным ХМЛ. Основными направлениями программы были создание единого регистра больных ХМЛ России, организация системы цитогенетической и молекулярной диагностики и мониторинга заболевания, обеспечение необходимыми лекарственными препаратами всех больных, повышение квалификации гематологов, цитогенетиков, создание обучающих школ для больных. Сегодня в общероссийском регистре больных ХМЛ содержится информация о 5674 больных из 77 регионов России. Оснащены оборудованием и реактивами 14 цитогенетических и 7 молекулярно-генетических лабораторий, обеспечивающих необходимыми исследованиями больных ХМЛ, проживающих на закрепленной за каждой лабораторией территории. Диагноз Ph/BCR-ABL-положительный ХМЛ подтвержден у 2423 больных цитогенетическим и/или молекулярно-генетическим методом. Открыты и

работают на постоянной основе школы для больных ХМЛ в 59 городах России.

Появились уже препараты 2-й линии, применимые к больным, резистентным к лечению иматинибом, либо непереносящие его. Достигнуто многое, но существуют и недостатки в работе, устранение которых является проблемой сегодняшнего и завтрашнего дня. Необходима выработка концепции современного программного подхода к терапии ХМЛ, основанная на данных цитогенетической и молекулярной диагностики заболевания и выявления ранних признаков резистентности к проводимому лечению, анализе причин неуспешной терапии.

Ключевые слова: *хронический миелолейкоз, иматиниб, гливек, регистр больных хроническим миелолейкозом*