

Эффективность иматиниба и прогностическая
значимость неудачи лечения по критериям ELN
после 18 месяцев амбулаторной терапии
хронического миелолейкозаС.А. Волкова¹, О.С. Самойлова², И.Н. Самарина³, Е.А. Гостюжова²,
О.В. Шурыгина², Н.Н. Боровков¹**Efficiency of imatinib
and the prognostic importance
of treatment failure according
to ELN criteria after 18 months
in out-patient therapy of chronic
myeloid leukemia**S.A. Volkova¹, O.S. Samojlova², I.N. Samarina³,
E.A. Gostjuzhova², O.V. Shurygina², N.N. Borovkov¹**SUMMARY**

Imatinib (IM) efficacy in out-patient therapy was studied in two groups of patients with CML: 52 patients in the early chronic phase (ECP) - 6 months after diagnosis till IM treatment in the standard dose, a median of IM treatment - 31 months; and 66 patients in the late chronic phase (LCP) - more than 6 months after diagnosis till IM, a median of IM treatment - 57 months. The probability of 5-year overall survival rate (OS), the rate of progress free survival (PFS), the cumulative frequency of complete cytogenetic response (CCgR) and also probability of 5-year OS and PFS in the patients without failure and with failure according to ELN criteria at the moment of 18 months of IM treatment were estimated. The probability of OS rate was 92 % and 79 % ($p = 0,295$), PFS - 88 % and 77 % ($p = 0,669$), the cumulative frequency of CCgR - 85 % and 67 % ($p = 0,054$). The probability of the 5-year OS in the patients without failure and with failure at the moment of 18 months IM treatment was 97 % and 79 % ($p = 0,011$), PFS - 95 % and 77 % ($p = 0,01$) respectively.

Key words:

chronic myeloid leukemia, chronic phase, imatinib, prognosis.

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital of N.A. Semashko, Nizhny Novgorod³ Emergency Aid Hospital, Dzerzhinsk

Контакты: vsvel@gmail.com

Принято в печать: 06 мая 2011 г.

Р Е Ф Е Р А Т

Изучена эффективность иматиниба (ИМ) в амбулаторной терапии больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ): у 52 пациентов в ранней хронической фазе (РХФ) - 6 мес. с момента диагноза до начала терапии ИМ, медиана лечения ИМ - 31 мес.; у 66 пациентов в поздней хронической фазе (ПХФ) - более 6 мес. с момента диагноза, медиана терапии ИМ - 57 мес. Оценена вероятность 5-летней общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО), а также вероятность 5-летней ОВ и ВБП у больных без неудачи и с неудачей в лечении по критериям ELN на момент 18 мес. терапии. Вероятность 5-летней ОВ в РХФ и ПХФ составила 92 и 79 % соответственно ($p = 0,295$), ВБП - 88 и 77 % ($p = 0,669$), достижения ПЦО в течение 5 лет - 85 и 67 % соответственно ($p = 0,054$). Вероятность 5-летней ОВ у больных ХМЛ без неудачи по критериям ELN после 18 мес. терапии ИМ составила 97 %, с неудачей - 79 % ($p = 0,011$), ВБП - 95 и 77 % соответственно ($p = 0,01$).

Ключевые слова

хронический миелолейкоз, хроническая фаза, иматиниб, эффективность терапии, прогноз.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) иматинибом (ИМ) - ингибитором тирозинкиназы (ИТК) I поколения - находится в центре внимания исследователей и практикующих врачей уже около 10 лет. В РФ широкое использование ИМ началось только после 2005 г. Источником основополагающих данных об эффективности ИМ продолжает оставаться, прежде всего, многоцентровое исследование IRIS, а также крупные одноцентровые исследования, проводимые в рамках клинических испытаний [1-4].

Основные выводы об эффективности ИМ, по данным 5-летнего

исследования IRIS, следующие: ИМ в стандартной дозе в качестве терапии первой линии позволяет получить полный цитогенетический ответ (ПЦО) в течение 60 мес. терапии у 87 % больных; без признаков прогрессии в фазу акселерации (ФА) или бластный криз (БК) живет 97 % пациентов, достигших ПЦО в течение 12 мес. терапии; 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов составляет 89 % [2]. Одноцентровое исследование эффективности ИМ в качестве первой линии терапии при медиане лечения 60 мес. у больных ХМЛ в больнице Hammersmith (Лондон, Великобритания) показало 5-летнюю кумулятивную частоту ПЦО 82,7 %, ОВ 83,2 %, выживаемость без прогрессии (ВБП) - 82,7 % [3].

¹ Нижегородская государственная медицинская академия² Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко³ Больница скорой медицинской помощи, Дзержинск

На сегодня уже нет сомнений, что ИМ полностью изменил картину жизни и результаты терапии больных ХМЛ. При этом не теряет актуальности вопрос, насколько воспроизводимы в условиях обычной врачебной практики результаты, достигнутые в клинических исследованиях. Наличие различий в эффективности терапии вполне возможно. Лечение больных в условиях обычной врачебной практики подвержено существенно большему влиянию факторов, не связанных с болезнью и средством ее лечения. К ним относится комплаентность врача и больного (их готовность соблюдать требования и стандарты, разрабатываемые международным сообществом специалистов), а также организация процесса лечения и мониторинга его результатов (доступность препарата, возможность осуществлять мониторинг результатов лечения в соответствии с разработанными международными требованиями) [5, 6]. Мониторинг ответа на лечение ИМ с использованием цитогенетического и молекулярно-генетического контроля позволяет своевременно оценить результат лечения и принять решение о необходимости эскалации дозы ИМ или перевода больного на ИТК II поколения.

В РФ широкое использование ИМ в амбулаторной терапии больных ХМЛ в обычной врачебной практике началось с 2005 г. в рамках федеральной программы дополнительного лекарственного обеспечения инвалидов. С 2008 г. после внедрения федеральной программы «7 нозологий» ИМ стал доступен как инвалидам, так и неинвалидам. При этом была решена проблема максимально раннего начала терапии ИМ и бесперебойного обеспечения препаратом. Одновременно с широким использованием ИМ в РФ компанией «Новартис» были поддержаны образовательные программы для врачей и пациентов, направленные на внедрение текущих рекомендаций международных гематологических сообществ, прежде всего European LeukemiaNet (ELN), по лечению и мониторингу результатов терапии ХМЛ.

Цель данной работы - анализ эффективности терапии ИМ и прогностической значимости неудачи в лечении по критериям ELN строго после 18 мес. амбулаторной терапии ИМ больных ХМЛ в ранней (РХФ) и поздней хронической фазе (ПХФ) в Нижегородской области. Анализ эффективности терапии осуществлен на основании определения вероятности 5-летней ОВ и ВБП, а также достижения ПЦО. Прогностическая значимость неудачи в лечении после 18 мес. терапии по критериям ELN оценена на основании сравнения вероятности 5-летней ОВ и ВБП в зависимости от отсутствия или наличия неудачи в лечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 118 пациентов в хронической фазе ХМЛ (жители Нижегородской области), получившие лечение ИМ с мая 2001 г. по июль 2009 г. С мая 2001 г. по февраль 2005 г. лечение ИМ удалось осуществить только у 9 (7,6 %) из 118 пациентов (по региональной программе и за счет благотворительного обеспечения). С марта 2005 г. по июль 2009 г. 109 (92,4 %) пациентов были обеспечены ИМ в рамках федеральных программ. Соответственно году в лечение было включено: до 2005 г. - 9 (7,6 %) пациентов, в 2005 г. - 32 (27,1 %), в 2006 г. - 30 (25,4 %), в 2007 г. - 10 (8,4 %), в 2008 г. - 20 (18,9 %), за 6 мес. 2009 г. - 17 (14,4 %). У 52 (44 %) из 118 больных ХМЛ терапия ИМ начата в РХФ - до 6 мес. с момента установления диагноза. Соответственно у 66 (56 %) из 118 пациентов ИМ применен в ПХФ - после 6 мес. с момента установления диагноза.

Таблица 1. Характеристика пациентов и терапии иматинибом

Показатель	РХФ (группа А), n = 52	ПХФ (группа Б), n = 66	p
Пол, n			
Мужчины	30 (57,7 %)	26 (39,4 %)	0,048
Женщины	22 (42,3 %)	40 (60,6 %)	
Возраст на момент начала терапии ИМ, лет			
Медиана(диапазон)	53 (14-76)	49 (12-74)	0,182
Группа риска по Sokal, n			
Низкий	20 (38,5 %)	29 (43,9 %)	0,726
Промежуточный	21 (40,4 %)	22 (33,3 %)	
Высокий	11 (21,2 %)	15 (22,7 %)	
Длительность лечения до терапии ИМ, мес.			
Медиана (диапазон)	2 (0-6)	26 (7-126)	< 0,001
Длительность терапии ИМ, мес.			
Медиана (диапазон)	31 (3-80)	57 (12-114)	0,028
< 18 мес., n	10 (19,2 %)	4 (6,1 %)	
> 18 мес., n	42 (80,7 %)	62 (93,9 %)	
Причины прекращения терапии ИМ до 18 мес., n			
Непереносимость	2 (3,8 %)	1 (1,5 %)	Расчет не проводился
Субоптимальный ответ*	5 (9,6 %)	0	
Прогрессия с развитием ФА/БК	3 (5,7%)	1 (1,5%)	
Другие**		2 (3 %)	
Число пациентов с эскалацией суточной дозы ИМ			
Всего	22 (42,3 %)	37 (56,1 %)	0,224
600 мг	17 (32,7 %)	23 (34,8 %)	
800 мг	5 (9,6 %)	14 (21,2 %)	

* Этим больным назначены ИТК II поколения.

** Другие причины прекращения терапии ИМ до 18 мес.: 1 - отсутствие препарата до 2005 г., 1 - смерть от пневмонии.

Характеристика больных по демографическим показателям и терапии ИМ представлена в табл. 1. В РХФ преобладали мужчины, в ПХФ - женщины (p = 0,048). Различий между пациентами по возрасту и соотношению по группам риска по критериям Sokal не было.

До начала терапии ИМ пациенты в РХФ из средств лечения ХМЛ получали только гидроксимочевину, пациенты в ПХФ - гидроксимочевину, интерферон-а и даже бусульфан (Миелосан). Перед началом терапии ИМ с каждым больным проведена беседа об особенностях терапии ИМ с получением устного добровольного информированного согласия на соблюдение правил приема препарата и плана обследований, необходимых для оценки эффективности лечения ИМ. Терапию ИМ начинали в стартовой дозе 400 мг/сут. Медиана длительности лечения ИМ в РХФ составила 31 мес., в ПХФ - 57 мес. (p = 0,028). С января 2008 г. в случае неудачи в лечении при использовании первоначальной дозы в соответствии с критериями ELN после 6, 12 или 18 мес. применяли эскалацию дозы ИМ до 600 или 800 мг/сут с учетом переносимости препарата [7].

Пациентам в РХФ морфологическое и цитогенетическое исследование (ЦГИ) костного мозга проводили при установлении диагноза. В ПХФ перед началом терапии ИМ обязательно осуществляли или повторяли ЦГИ. В процессе лечения ИМ пункцию костного мозга с ЦГИ выполняли 1 раз в 6 мес. до момента достижения ПЦО, после его достижения - 1 раз в год. ЦГИ проводили в цитогенетических лабораториях ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ГУЗ НОКБ) и ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» (ФГУ КНИИГПК). С момента достижения ПЦО осуществляли мониторинг молекулярного ответа 1 раз в 3 мес. с помощью полимеразной

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

цепной реакции в реальном времени, а после достижения большого молекулярно ответа (БМО) - 1 раз в 6 мес. (в молекулярно-биологической лаборатории ФГБУ ГНЦ МЗ и СР РФ, ФГУ КНИИГПК, с июня 2010 г. - в лаборатории ГУЗ НОКБ).

С 2007 г. амбулаторная терапия ИМ сопровождалась проведением школы для больных ХМЛ с кратностью 1 раз в 3 мес., включавшей образовательную лекцию-беседу с пациентами по вопросам диагностики, лечения ХМЛ и управления побочными эффектами терапии ИМ, направленную на поддержание приверженности к терапии. Непосредственно во время школы у ряда больных осуществляли забор периферической крови и костного мозга в соответствии с плановым мониторингом ответа на терапию для ЦГИ и оценки молекулярного ответа у больных с ПЦО. Проведение школы для больных ХМЛ и молекулярно-генетический мониторинг ответа на терапию ИМ осуществляли при поддержке компании «Новартис».

Ответ на терапию ИМ у пациентов в РХФ и ПХФ оценивали в процессе лечения на основании критериев ELN (2006, 2009) с определением оптимального, субоптимального ответов и неудачи в лечении на момент после 3, 6, 12 и 18 мес. терапии [7, 8]. В соответствии с критериями ELN 2009 г. после 18 мес. лечения ИМ оптимальным результатом считали достижение БМО, субоптимальным - достижение ответа менее, чем БМО, неудачей в лечении - наличие менее, чем ПЦО. ПЦО устанавливали при отсутствии Ph-позитивных клеток при анализе 20 метафаз в метафазной пластинке методом стандартной цитогенетики. БМО констатировали при снижении транскрипта *BCR-ABL1* на 3 log (в 1000 раз), что соответствует уровню 0,1 % и менее. Прогрессирование заболевания диагностировали в случае появления признаков, служащих критериями ФА или БК [7].

Статистические методы, использованные при анализе данных, включали вычисление доли и медианных значений, критериев χ^2 и Манна-Уитни для определения различий между группами, построение кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера с определением различий кривых по лог-ранговому критерию. При построении кривой ОВ в качестве события рассматривали случай смерти (смерти от ХМЛ и смерти, не связанной с ХМЛ). Для кривой ВБП событиями считали развитие ФА или БК. Обработка проводилась с помощью пакета SPSS.

Вероятность 5-летней ОВ больных при амбулаторной терапии ИМ в РХФ составила 92 %, в ПХФ - 79 % (рис. 1, А), при отсутствии статистически значимых различий ($p = 0,295$). Вероятность 5-летней ВБП в сравниваемых группах больных оказалась закономерно ниже - 88 и 77 % (рис. 1, Б), но также не имела статистически значимых различий между группами ($p = 0,669$).

Распределение пациентов в РХФ и ПХФ по критериям ответа на лечение ИМ на момент 18 мес., в процессе последующего лечения и на момент последнего обследования представлено в табл. 2. Неудача в лечении по критериям ELN в 18 мес. терапии имела место у 13 (31 %) и 34 (54,8 %) больных в РХФ и ПХФ соответственно ($p = 0,045$). Как в РХФ, так и ПХФ среди больных с неудачей в лечении преобладали лица с промежуточным и высоким риском неблагоприятного прогноза по критериям Sokal, определяемого при установлении диагноза. Суммарно доля таких пациентов в анализируемых группах составила 76,9 и 64,5 % соответственно ($p = 0,422$). В то же время среди пациентов в РХФ и ПХФ с оптимальным ответом после 18 мес. терапии ИМ преобладали лица с низким риском неблагоприятного прогноза (61,9 и 61,1 %; $p = 0,956$).

ПЦО удалось достичь в последующем, несмотря на неудачу после 18 мес. терапии ИМ, у 5 (11,9 %) больных в РХФ и у 12 (19,4 %) - в ПХФ. Вероятность достижения в течение 5 лет ПЦО в РХФ составила 85 %, в ПХФ - 67 % ($p = 0,054$) (рис. 2).

В обеих группах были пациенты, завершившие лечение ИМ ранее 18 мес. (см. табл. 1). В РХФ их было 10 (19,2 %) из 52 больных. У 3 из 10 пациентов терапия ИМ прекращена в ранний срок из-за резистентности к препарату с прогрессией в ФА и БК. Именно этим можно объяснить худшие результаты по данным кривых ОВ и ВБП у больных в РХФ по сравнению с больными в ПХФ на ранних сроках лечения (см. рис. 1). У 2 пациентов в РХФ была констатирована непереносимость ИМ: у 1 - в виде кожной токсичности и у 1 - задержки жидкости с развитием отечного синдрома с асцитом. При дополнительном обследовании с целью уточнить генез асцита у пациентки была выявлена опухоль яичников. Еще 5 больных в РХФ были сняты с терапии ИМ в связи с субоптимальным ответом в срок до 18 мес. и переведены на лечение другим ИТК по исследовательскому про-

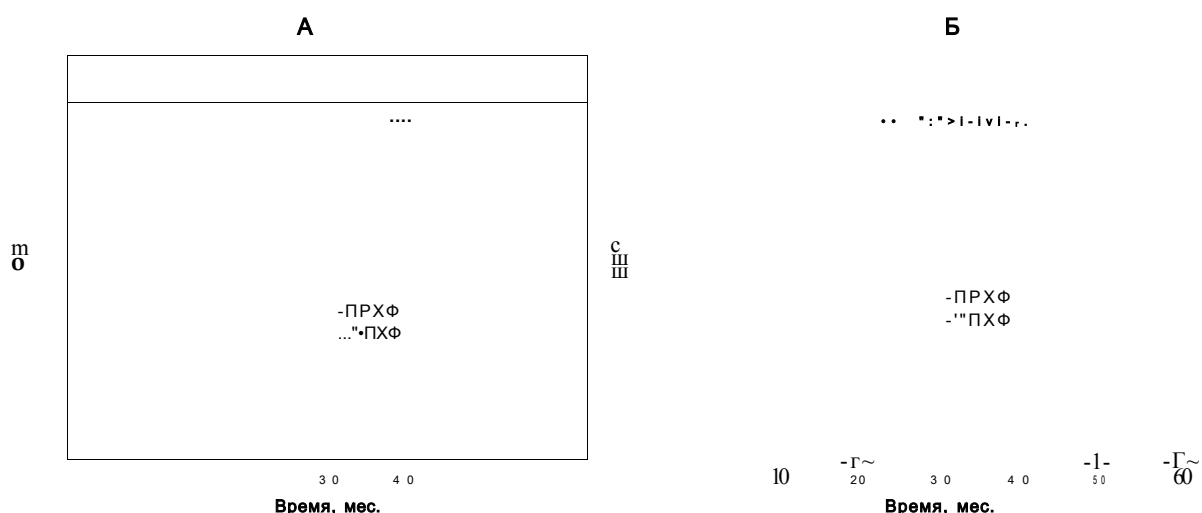


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости у больных в ранней и поздней хронической фазе: А - общая выживаемость; Б - выживаемость без прогрессирования

Таблица 2. Результаты терапии иматинибом

Показатель	РХФ (n = 42)	ПХФ (n = 62)	P
На момент после 18 мес. лечения ИМ, n			
Неудача в лечении	13 (31%)	34 (54,8%)	0,045
Субоптимальный ответ	8 (19,0%)	10 (16,1%)	
Оптимальный ответ	21 (50%)	18 (29%)	
Неудача в лечении, n			
НР	3 (23,1%)	12 (35,3%)	0,422
ПР + ВР	10 (76,9%)	22 (64,7%)	
Субоптимальный ответ, n			
НР	1 (12,5%)	5 (50%)	0,094
ПР + ВР	7 (87,5%)	5 (50%)	
Оптимальный ответ, n			
НР	13 (61,9%)	11 (61,1%)	0,959
ПР + ВР	8 (38,1%)	7 (38,9%)	
События при неудаче после 18 мес. лечения, n			
Достижение ПЦО	5 (11,9%)	12 (19,4%)	Расчет не проводился
Потеря ПЦО	1 (2,4%)	0	
Потеря ГО	3 (7,1%)	9 (14,5%)	
Прогрессия в ФА/БК	2 (4,8%)	5 (8,1%)	
События при отсутствии неудачи после 18 мес. лечения ИМ, n			
Потеря ПЦО	0	2 (3,2%)	Расчет не проводился
Потеря ПЦО и ГО	1 (2,4%)	0	
Прогрессия в ФА/БК	0	1 (1,6%)	

Сокращения: ГО - гематологический ответ; ВР - высокий риск по критериям Sokal; НР - низкий риск; ПР - промежуточный риск.

токолу. В ПХФ только у 4 (6,1%) из 66 пациентов терапия ИМ прекращена ранее 18 мес. Прогрессия в ФА и затем БК имела место в 1 случае. У 1 больной была констатирована непереносимость ИМ в виде гепатотоксичности IV степени (гипербилирубинемия) и гематологической токсичности III степени. При дополнительном обследовании исключены вирусные гепатиты и выявлены метастазы рака в костный мозг без установленного первичного очага. Еще у 2 пациентов терапия ИМ прекращена по другим причинам: в 1 случае из-за отсутствия препарата (2004 г.), в другом - по причине смерти больного от пневмонии через 12 мес. после начала терапии ИМ. Все эти пациенты были исключены из анализа прогностической значимости неудачи на момент 18 мес. терапии ИМ.

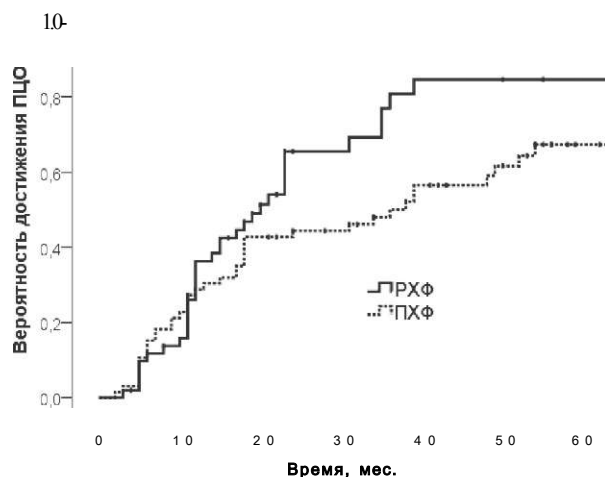


Рис. 2. Вероятность достижения полного цитогенетического ответа в течение 5 лет терапии иматинибом

С учетом отсутствия статистически значимых различий вероятности 5-летней ОВ и ВБП у пациентов в РХФ и ПХФ, а также относительно малого числа событий прогрессии и смерти (см. табл. 2) прогностическая значимость неудачи после 18 мес. терапии ИМ была оценена первоначально в общей популяции пациентов. Вероятность 5-летней ОВ больных ХМЛ без неудачи в лечении на момент 18 мес. (субоптимальный и оптимальный ответы) составила 97%, с неудачей - 79% ($p = 0,011$) (рис. 3, А). Вероятность 5-летней ВБП у пациентов без неудачи в лечении ИМ на момент 18 мес. достигает 95%, а у больных с неудачей - только 77% ($p = 0,01$) (рис. 3, Б).

Кривые вероятности 5-летней ОВ больных в РХФ без неудачи и с неудачей после 18 мес. терапии ИМ построить не удалось, т. к. все больные к моменту анализа живы. При этом вероятность 5-летней ВБП у больных в РХФ без неудачи в лечении на момент 18 мес. составила 100%, а с неудачей - 83% ($p = 0,032$) (рис. 4). Уровень 100% вероятности 5-летней ВБП показывает абсолютную эффективность ИМ у пациентов в РХФ, начавших лечение ИМ в максимально ранний срок с момента установления диагноза и достигших оптимального и субоптимального ответов после 18 мес. терапии. В данном случае настора-

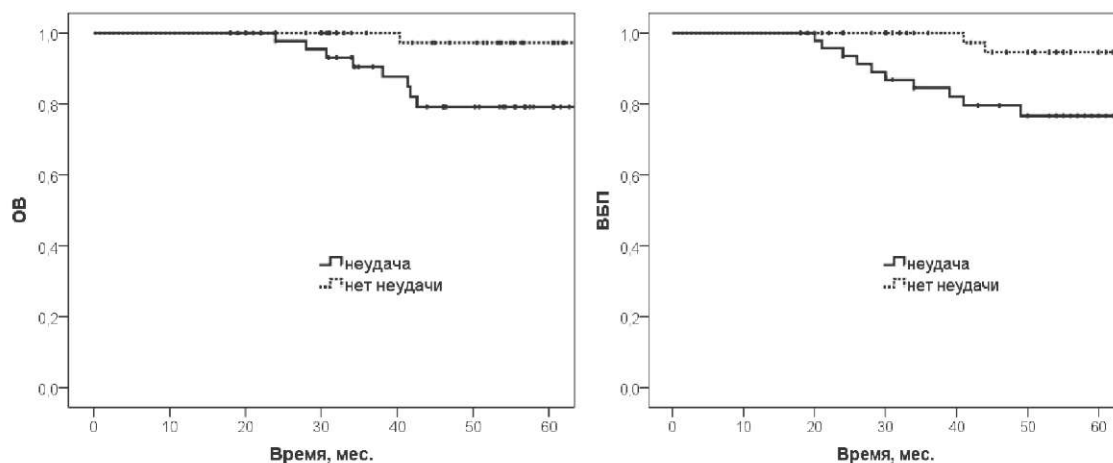


Рис. 3. Показатели 5-летней выживаемости у больных без и с неудачей после 18 мес. лечения иматинибом: А - общая выживаемость; Б - выживаемость без прогрессирования

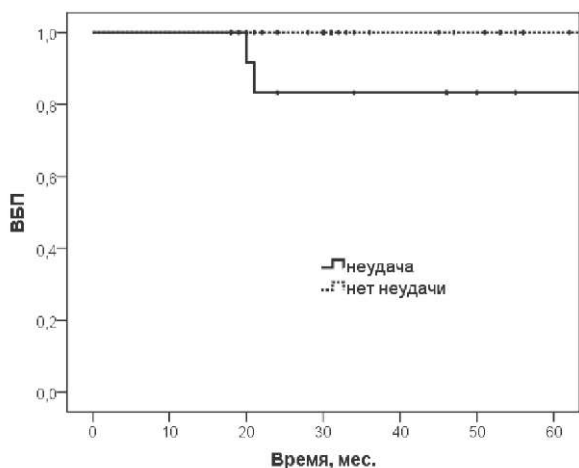


Рис. 4. 5-летняя выживаемость без прогрессирования у больных в ранней хронической фазе без и с неудачей после 18 мес. лечения иматинибом

живаает другая кривая, показывающая, что если к 18 мес. терапии ИМ есть неудача в лечении, т. е. отсутствие ПЦО, несмотря на то что он может быть достигнут в последующем, вероятность 5-летней ВБП статистически значимо ниже и составляет только 83 %.

В ПХФ 5-летняя ОВ при отсутствии неудачи в лечении после 18 мес. (рис. 5) составила 96 %, в то время как у больных с неудачей - только 74 % ($p = 0,025$). Вероятность 5-летней ВПБ в ПХФ равнялась соответственно 92 и 75 % ($p = 0,079$). В эту группу входят больные, имеющие значительную продолжительность жизни и лечения до начала терапии ИМ. С момента установления диагноза ХМЛ медиана длительности лечения до применения ИМ составила 26 мес., а максимальная длительность - 126 мес. (10,5 года). У этой категории больных при достижении оптимального или субоптимального ответа после 18 мес. лечения продолжаете терапии ИМ в 96 % случаев демонстрирует вероятность дальнейшей жизни в течение еще 5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом полученные в результате проведенного анализа данные показали отсутствие статистически значимых различий в эффективности терапии ИМ на основании показателей ве-

роятности 5-летней ОВ и ВБП у больных, начавших лечение ИМ в ранний срок после установления диагноза ХМЛ (до 6 мес., медиана длительности терапии до ИМ - 2 мес.), и у больных со сроком заболевания более 6 мес. (медиана длительности терапии до ИМ - 26 мес.). Однако есть статистически значимые различия в результатах лечения на момент 18 мес.: в ПХФ более вероятна неудача в лечении ($p = 0,045$) (см. табл. 2).

Эффективность терапии ИМ у исследуемой категории больных ХМЛ в РХФ оказалась сопоставимой с результатами IRIS. Полученные нами данные показали, что в РХФ вероятность достижения ПЦО к 60 мес. лечения ИМ составляет 85 % при медиане фактической длительности терапии 31 мес. В исследовании IRIS данный показатель достиг уровня 87 % [2], по результатам исследования больницы Hammersmith - 82,7 % [3] при медиане фактической длительности терапии 60 мес. Результаты проведенного нами анализа с учетом практики эскалации доз ИМ, применяемой с 2008 г., позволяют сделать вывод о том, что терапевтический потенциал препарата на примере исследуемой категории пациентов приближен к показанному в рамках клинических исследований и использован полностью.

Вероятность достижения 5-летней ОВ в РХФ и ПХФ на уровне 92 и 79 % отражает высокую, но далеко не абсолютную эффективность ИМ. В обеих группах больных есть лица, которые не отвечают на терапию ИМ. В связи с появлением новых возможностей в лечении ХМЛ, а именно наличием ИТК II поколения (нилотиниб и дазатиниб), необходим доступный способ максимально раннего выявления резистентности к иматинибу. Проведенный анализ показал, что именно неудача в лечении в результате 18 мес. терапии ИМ по критериям ELN прогнозирует статистически значимо более низкую вероятность 5-летней ОВ и ВБП и поэтому может рассматриваться как ранний критерий резистентности к терапии ИМ и показание к переводу больного на ИТК II поколения.

Накопленный на сегодня мировой опыт применения ИТК II поколения у больных с резистентностью к терапии ИМ свидетельствует, что для решения проблемы повысить эффективность лечения больных ХМЛ в РФ необходимы бесперебойное наличие в терапевтическом арсенале и доступность для всех пациентов не только ИТК I поколения (иматиниб), но и ИТК II поколения (нилотиниб и дазатиниб).

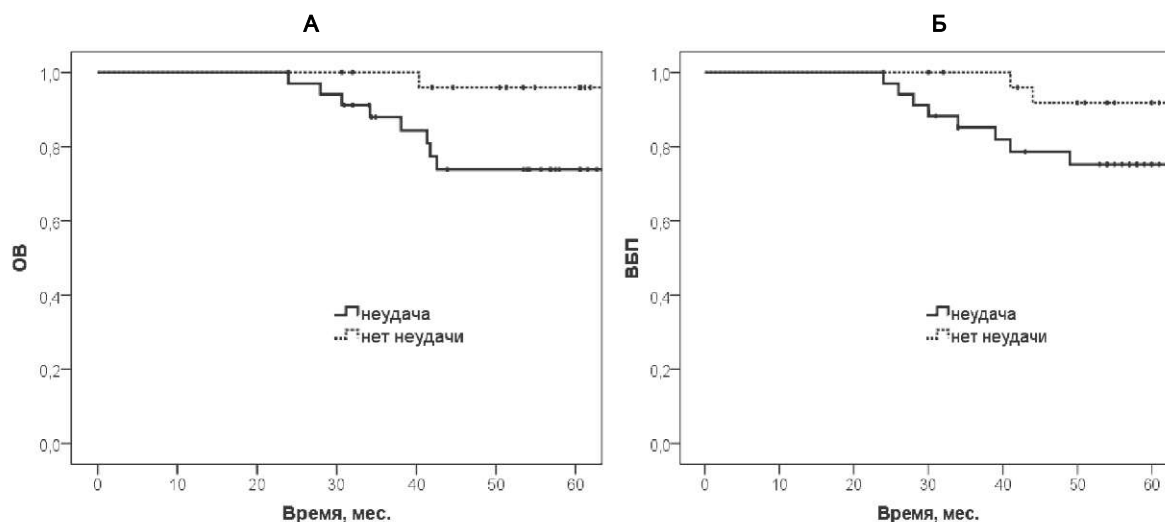


Рис. 5. Показатели 5-летней выживаемости у больных в поздней хронической фазе без и с неудачей после 18 мес. лечения иматинибом: А - общая выживаемость; Б - выживаемость без прогрессирования

ЛИТЕРАТУРА

1. 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: 994-1004.
2. Druker B.J. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(23): 2408-17.
3. de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *JCO* 2008; 10: 3358-63.
4. Marin D.D., Milojkovic D., Olavarria E. et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437-44.
5. Туркина А.Г. Проблемы внедрения Европейских рекомендаций в клиническую практику: перспективы. *Совр. онкол. (экстравыпуск)* 2009: 2-4.
6. Cortes J., De Souza C., Ayala-Sanchez M. et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America. *Cancer* 2010; 116: 4991-5000.
7. Vaccarani M. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108(6): 1809-20.
8. Vaccarani M., Coetes. J., Pane. F et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J. Clin. Oncol.* 2009; 35: 6041-51.