



ФГБУ РосНИИГТ
ФМБА России

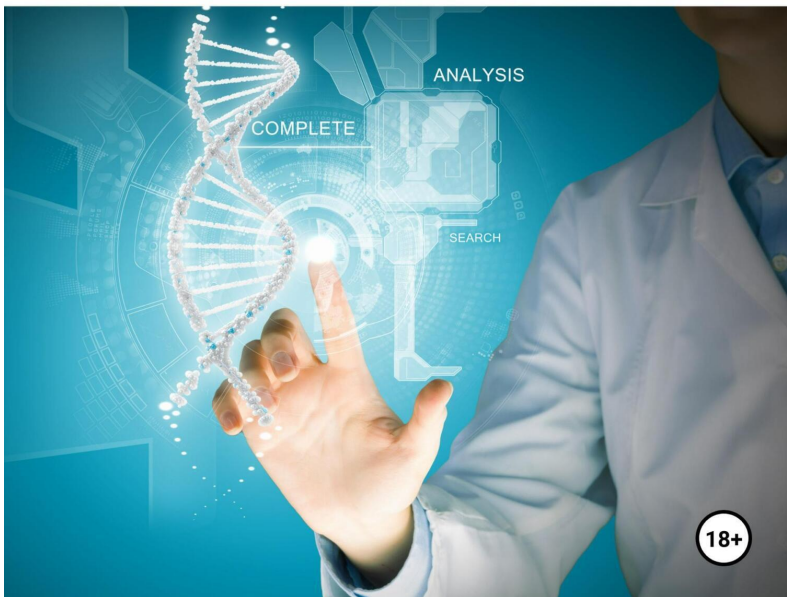


МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Шуваев Василий Анатольевич

Мартынкевич Ирина Степановна

Сидоркевич Сергей Владимирович



18+

**Ирина Степановна Мартынкевич
Василий Анатольевич Шуваев
Сергей Владимирович Сидоркевич**

**Миелопролиферативные
новообразования**

*http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=68611261
SelfPub; 2022*

Аннотация

Миелопролиферативные новообразования (МПН) – группа новообразований Миелопролиферативные новообразования – группа новообразований кроветворной ткани, имеющих общие черты в виде избыточной пролиферации миелоидного ростка гемопоэза и изменения стромальных структур костного мозга. Первое издание данной книги стало первой самостоятельной монографией по миелопролиферативным новообразованиям в нашей стране и успешно вошло в практический арсенал отечественных врачей-гематологов. Новая редакция дополнена новыми сведениями о прогрессе в диагностике и лечении миелопролиферативных новообразований. Проведено усовершенствование алгоритмов диагностики и лечения различных форм заболеваний, представлены результаты

их практического использования. Предназначено для врачей-гематологов, онкологов, терапевтов, организаторов здравоохранения и студентов старших курсов медицинских высших учебных заведений. Рекомендуется чтение с экрана компьютера в одностраничном режиме с возможностью увеличения рисунков.

Содержание

Список сокращений	6
Предисловие	11
Введение	14
Глава I. Общие сведения о миелопролиферативных новообразованиях	17
Глава II. Хронический миелолейкоз	29
Глава III. Классические Rh-негативные миелопролиферативные новообразования – общая характеристика и общность патогенеза	117
Конец ознакомительного фрагмента.	134

**Василий Шуваев,
Сергей Сидоркевич,
Ирина Мартынкевич**

**Миелопролиферативные
новообразования**

Рецензенты:

Туркина Анна Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр Минздрава России»

Ломаиа Елза Галактионовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкогематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Морозова Елена Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСМ – агрессивный системный мастоцитоз

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

БК – бластный криз

БМО – большой молекулярный ответ

ВОЗ-ЭТ – шкала прогноза тромботических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии Всемирной организации здравоохранения

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГЭС – гиперэозинофильный синдром

ДХА – дополнительные хромосомные аберрации

ИЛ – интерлейкин

ИСМ – индолентный системный мастоцитоз

ИП – истинная полицитемия

ИТК – ингибитор тирозинкиназ

ИТК2 – ингибитор тирозинкиназ второго поколения

ИФН- α – интерферон-альфа

кДа – килодальтон

КМ – кожный мастоцитоз

МДС/МПН – миелодиспластический синдром / миело-пролиферативное новообразование

МинЦО – минимальный цитогенетический ответ

МО4.0 – молекулярный ответ со снижением уровня BCR-ABL менее 4 логарифмов по IS

МО4.5 – молекулярный ответ со снижением уровня BCR-ABL менее 4,5 логарифмов по IS

МО5.0 – молекулярный ответ со снижением уровня BCR-ABL менее 5 логарифмов по IS

МПН – миелопролиферативные новообразования

МПН-Н – миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое

МЦО – малый цитогенетический ответ

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПГО – полный гематологический ответ

ПМО – полный молекулярный ответ

ПМФ – первичный миелофиброз

ПЦО – полный цитогенетический ответ

СМ – системный мастоцитоз

СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование

ТЛ – тучноклеточный лейкоз

ФА – фаза акселерации

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз

ХНЛ – хронический нейтрофильный лейкоз

ХФ – хроническая фаза

ХЭЛ – хронический эозинофильный лейкоз

ЦО – цитогенетический ответ

ЧЦО – частичный цитогенетический ответ

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

BCR-ABL – патологический ген, образованный слиянием генов *BCR* и *ABL*

CALR – ген кальретикулина

CSF3R – ген рецептора к Г-КСФ

СТС АЕ – шкала токсичности Национального института рака

DIPSS – динамическая международная прогностическая шкала при миелофиброзе

DIPSS+ – динамическая международная прогностическая шкала+ при миелофиброзе

DRESS – синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией

ELN – European Leukemia Net – Европейская организация по диагностике и лечению лейкозов

FGFR1 – ген фактора роста I, вырабатываемого фибробластами

FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*

HLA – главный комплекс гистосовместимости

IPSS – международная прогностическая шкала при миелофиброзе

IS – международная стандартизованная шкала измерения *BCR-ABL*

JAK – янускиназа рецепторов цитокинов

JAK2 – янускиназа рецепторов цитокинов II типа

JAK-STAT – сигнальный путь передачи сигнала с рецеп-

торов цитокинов

JAK2V617F – точечная мутация в 617 положении, приводящая к замене фенилаланина на валин в гене янускиназы

II типа

KIT – клеточный рецептор CD117

KITD816V – точечная мутация D816V в гене KIT

MIPSS – мутационная международная прогностическая шкала при миелофиброзе

MPL – ген рецептора тромбопоэтина

NCCN – National Cancer Comprehensive Network – Национальная онкологическая сеть США

Nordic MPD Study group – Скандинавская группа исследования миелопролиферативных заболеваний

PDGFR β – ген фактора роста бета, вырабатываемого тромбоцитами

PDGFR α – ген фактора роста альфа, вырабатываемого тромбоцитами

Ph – филадельфийская хромосома

Ph+ – клетки, содержащие филадельфийскую хромосому

Ph- – клетки, не содержащие филадельфийскую хромосому

WHO-IPSET – шкала прогноза тромботических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии Всемирной организации здравоохранения

выдающегося отечественного гематолога профессора К. М.
Абдулкадырова

Предисловие

Пациенты с заболеваниями системы крови не всегда сразу обращаются непосредственно к врачу гематологу. Подозрение на наличие гематологической патологии возникает при обследовании у врачей других специальностей или профилактических осмотрах. Это особенно справедливо в случае пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, не имеющими специфических симптомов, но наличие которых можно заподозрить по отклонениям в клиническом анализе крови – широкодоступного и часто выполняющегося исследования. Поэтому, материалы, изложенные в предлагаемой вниманию читателя книге, должны быть понятными, доступными для клиницистов различного профиля. В то же время, окончательная верификация диагноза и определение прогноза заболевания требует использования высокотехнологичных методов диагностики, доступность которых по стоимости и логистике постепенно улучшается. Классификации злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей стали биологически ориентированными и строятся не только на клинических проявлениях, но и молекулярно-генетической гетерогенности заболеваний.

В арсенале врача гематолога появились новые, инновационные лекарственные препараты, прицельно воздейству-

ющие на генетические и биохимические дефекты опухолевой клетки, что привело к переломным, прорывным изменениям в лечении ранее смертельных заболеваний. Гематология развивается весьма динамично, стремительно, постоянно совершая революцию в диагностике и лечении заболеваний. Новые подходы к терапии, которые охватывают полный спектр болезни, настолько ярки и обнадеживающие, что смертность от заболеваний системы крови – снижается быстрыми темпами. Использование высокоэффективных и дорогостоящих таргетных препаратов и высокотехнологичных методов клеточной терапии сейчас требует не только глубокого изучения особенностей заболевания в каждом конкретном случае, но и тщательной оценки пациента. Благодаря расширению альтернативных возможностей лечения абсолютно правильным является использование принципов персонализированной медицины. Выбор метода и степени агрессивности воздействия на болезнь должен быть рискадаптированным для пациента и ставить во главу угла не достижение опухолевого ответа, а продолжительность и качество жизни больного.

Со времени первого издания данной монографии прошло более пяти лет, получены новые данные о диагностике и лечении миелопролиферативных новообразований, происходит их внедрение в клиническую практику. Второе издание дополнено новой информацией, также в нём изложены особенности диагностики и лечения различных форм миело-

пролиферативных новообразований, с учетом достижений современной медицинской науки, и личный опыт авторов. Особое внимание уделено освещению представлений о патогенезе миелопролиферативных новообразований, эпидемиологии, клиническом течении, классификации, дифференциальной диагностике, прогнозе, современным возможностям лечения. Представлены разработанные на основе анализа собственного опыта риск-адаптированные алгоритмы диагностики и лечения миелопролиферативных новообразований, позволяющие персонализировать терапию, приведен собственный опыт их использования.

Авторы также надеются, что книга станет полезным пособием в диагностике и лечении миелопролиферативных новообразований и будут благодарны за любые предложения по ее совершенствованию.

Введение

Симптомы, похожие на проявления миелопролиферативных новообразований, были описаны еще в античных литературных источниках. Эмпирическим путем были найдены некоторые способы их лечения, например кровопускания при полнокровии. Исторически развитие фундаментальной биологии и внедрение новейших технических достижений тесно переплелось с прогрессом в области изучения болезней системы крови и миелопролиферативных новообразований в частности. Непосредственное изучение болезней системы крови началось только после развития микроскопии и становления научного подхода в медицинской науке в конце XIX-го – начале XX-го веков. Одним из результатов исследования организма на микроскопическом уровне одновременно стали разработка клеточной теории строения организмов и описание лейкозов как самостоятельных заболеваний, сделанные R. Virchow. W. Dameshek на основании обобщения опыта изучения клинических и морфологических проявлений болезней системы крови предположил патогенетическую общность и разработал первую классификацию миелопролиферативных синдромов. После открытия хромосом и ДНК одним из впервые выявленных приобретенных генетических изменений, ассоциированных заболеваний у человека была филадельфийская хромосома при хроническом

миелолейкозе. Одним из первых достижений молекулярной генетики было открытие аномального белка – продукта слитного гена тирозинкиназы *BCR::ABL* – краеугольного патогенетического звена хронического миелолейкоза. Благодаря этому хронический миелолейкоз стал первым заболеванием, диагностика которого основана на цитогенетических и молекулярно-генетических методах. Изучение возможностей терапевтического воздействия на генетическом уровне привело к разработке принципиально нового класса лекарственных средств – препаратов таргетной терапии, направленных на устранение влияния дефектных генов. В последующем это привело к коренному изменению концепции лечения новообразований системы крови и онкологических заболеваний в целом в виде перехода от неизбирательной химиотерапии к высокоточному молекулярно-генетическому воздействию. Внедрение первого таргетного препарата – иматиниба превратило хронический миелолейкоз из фатальной опухоли в заболевание, не ограничивающее продолжительность жизни больных. Расшифровка молекулярно-генетических основ патогенеза других миелопролиферативных новообразований, такие как открытие роли внутриклеточного пути передачи сигнала от клеточных рецепторов JAK-STAT, мутаций генов-эпигенетических регуляторов, рецептора колониестимулирующего фактора 3 (CSF3R), слитных генов с участием рецепторов фактора роста, вырабатываемых тромбоцитами (PDGFR), киназы KIT позволяет в настоящее время

мя верифицировать диагноз миелопролиферативных новообразований и является основой классификации заболеваний. В настоящее время продолжается разработка и внедрение новых классов (ингибиторы янускиназ, мутаций генов-эпигенетических регуляторов, теломераз и др.) и поколений лечебных препаратов, позволяющих коренным образом изменять течение этих заболеваний с увеличением продолжительности и качества жизни больных.

Во втором издании монографии представлены основные сведения о миелопролиферативных новообразованиях, обновленные с момента выхода первого издания. Приведены данные о патогенезе, диагностике и лечении миелопролиферативных новообразований, основанные на результатах наиболее современных исследований и собственном опыте. Представлены современные международные и отечественные рекомендации, оригинальные алгоритмы по диагностике и лечению МПН с результатами их апробации в клинической практике.

Глава I. Общие сведения о миелопролиферативных новообразованиях

Миелопролиферативные новообразования (МПН) – группа заболеваний клональной природы, для которых характерна аномальная пролиферация миелоидного ростка кроветворения и соединительнотканых структур костного мозга. Частыми общими для них клиническими проявлениями также является развитие очагов экстрамедуллярного кроветворения и тромбозов. При длительном течении заболевания может происходить развитие миелофиброза или бластной трансформации.

В настоящее время наиболее широко используется классификация МПН ВОЗ 2016 г. [1]. В соответствии с данной классификацией в перечень МПН включены семь нозологических форм:

1. Хронический миелолейкоз.
2. Хронический нейтрофильный лейкоз.
3. Истинная полицитемия.
4. Первичный миелофиброз.
5. Эссенциальная тромбоцитемия.
6. Хронический эозинофильный лейкоз.
7. Миелопролиферативное новообразование, некласси-

фицируемое.

До 2016 г. в данную группу также были включены и системные мастоцитозы, но в настоящее время они отнесены в смешанную группу миелопролиферативных новообразований / миелодиспластических синдромов (МПН/МДС) [1, 2].

Недавно был опубликован пятый пересмотр классификации ВОЗ, в котором предлагаются изменения в общей классификации МПН и внутри некоторых нозологий [3]. В данном проекте МПН включают восемь нозологий, вновь включен в данную группу ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ):

1. Хронический миелолейкоз.
2. Истинная полицитемия.
3. Эссенциальная тромбоцитемия.
4. Первичный миелофиброз.
5. Хронический нейтрофильный лейкоз.
6. Хронический эозинофильный лейкоз.
7. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.
8. Миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое.

Данные изменения не все являются однозначными. Включение ЮММЛ в группу МПН выглядит странным, так как сутью данного заболевания является сочетание миелодиспластических и миелопролиферативных изменений, что полностью соответствует группе МПН/МДС, в которую ЮММЛ и отнесен в классификации ВОЗ 2016 г. [1]. Дру-

гие изменения в виде исключения фазы акселерации (ФА) из классификации хронического миелолейкоза (ХМЛ) и введение ФА в классификацию эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и истинной полицитемии (ИП) с диагностическим критерием бластоза 10–19 %, не имеющим доказательной базы также нуждаются в серьезном обсуждении. Особенно непонятным является отсутствие выделения ФА для первичного миелофиброза (ПМФ), характеризующегося значительно большей частотой бластной трансформации по сравнению с ЭТ и ИП. С другой стороны, изменения в диагностических критериях хронического эозинофильного лейкоза (ХЭЛ) в виде уменьшения срока персистенции эозинофилии с шести месяцев до четырех недель и замена бластоза крови (≥ 2 %) или костного мозга (5–19 %) на доказательство одновременно клональности и патологической морфологии костного мозга (дисплазии эритроидного и мегакариоцитарного ростков и пр.) являются продвижением для сокращения сроков и улучшения качества диагностики ХЭЛ [3].

Каждое из миелопролиферативных новообразований идентифицируют по его преобладающему морфологическому проявлению или молекулярно-генетическим признакам. Хотя группа МПН имеет ряд общих симптомов, все же для каждой формы патологии характерно определенное сочетание клинических проявлений, особенностей течения и лабораторных данных. Объединяет все эти болезни тот факт, что причиной их развития является аномальное размножение

клона на уровне плюрипотентных стволовых клеток, ведущее к пролиферации клеток эритропоэза, гранулоцитопоэза и мегакариоцитопоэза, выраженной в разной степени. Кроме того, всем миелопролиферативным новообразованиям свойственно в большей или меньшей степени завершаться трансформацией в бластный криз. В то же время каждый «представитель» миелопролиферативных заболеваний имеет свой доминирующий специфический признак. Для хронического миелолейкоза это преимущественно опухолевое поражение гранулоцитопоэза, при истинной полицитемии больше страдает эритроидный росток, а эссенциальной тромбоцитемии присущи аномальные проявления мегакариоцитарного ростка. Первичный миелофиброз проявляется развитием фиброза костного мозга, при хроническом эозинофильном лейкозе присутствует стойкая гиперэозинофилия. Отличием хронического нейтрофильного лейкоза является гиперплазия гранулоцитов, обусловленная мутацией в гене *CSF3R*, тогда как хронический миелолейкоз со сходной клинической картиной ассоциирован со слитным геном *BCR::ABL*. При наличии несомненных признаков миелопролиферации и невозможности установления диагноза конкретного заболевания используется термин миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое.

Заболеваемость и распространенность различных нозологических форм МПН неодинакова. Свыше 98 % численности больных в группе МПН составляют пациенты с ХМЛ,

ИП, ЭТ, ПМФ, МПН-Н [4]. Эпидемиологических проспективных популяционных исследований по заболеваемости МПН в России не проводилось. Согласно зарубежным данным первичная заболеваемость ХМЛ в Европе составляет 0,96 на 100000 населения в год; в США ИП 0,95; первичным миелофиброзом (ПМФ) 0,22; ЭТ 0,51; хроническим нейтрофильным лейкозом (ХНЛ) 0,01; гиперэозинофильным синдромом 0,03; ХМПН-Н 0,41 на 100000 населения в год соответственно [4, 5]. При ретроспективном десятилетнем исследовании в г. Санкт-Петербурге первичная заболеваемость МПН составляла: ХМЛ 0,58; ИП 0,83; ПМФ 1,01; ЭТ 1,00 на 100000 населения в год соответственно [6, 7]. Общее количество больных МПН в Российской Федерации может составлять около 50 тысяч больных: 7,0 тысяч больных ХМЛ (по данным Российского регистра [8]); 8,5 тысяч больных ПМФ; 11,5 тысяч больных ЭТ; 20 тысяч больных ИП (при аппроксимации данных по распространенности МПН в г. Санкт-Петербурге [6]), что может составлять около одной трети от общей распространенности гемобластозов [9].

Диагноз каждой нозологической формы устанавливается в соответствие с диагностическими критериями ВОЗ на основании комплексного обследования с использованием молекулярно-генетических методов [1]. Достижения фундаментальных наук позволили в настоящее время превратить диагностику МПН из исключения других причин изменений крови в доказательно обоснованный процесс, основан-

ный на выявлении специфичных биологических маркеров, имеющих не только диагностическое, но и прогностическое значение [10].

Миелопролиферативные новообразования, в частности хронический миелолейкоз послужили первым опытом разработки и внедрения направленной (таргетной) терапии, то есть высокоточного воздействия на краеугольные звенья патогенеза заболевания, позволяющие с минимальными побочными эффектами прерывать патогенез заболевания. Внедрение уже первого препарата направленного действия – ингибитора тирозинкиназ иматиниба позволило превратить ХМЛ из ранее фатальной опухоли в заболевание, не ограничивающее продолжительность жизни подавляющего большинства пациентов [11]. Значительное накопление количества пациентов, связанное с значительным снижением смертности, в ближайшем будущем приведет к тому, что ХМЛ перестанет быть редким заболеванием [12]. Вместе с тем обобщение накопленного опыта показало, что значительная часть больных имеет первичную резистентность к иматинибу или она может формироваться вторично на фоне терапии [13–16]. Данные обстоятельства привели к необходимости разработки ингибиторов тирозинкиназ второго и последующего поколений, имеющих еще более высокую стоимость, что обуславливает все возрастающую нагрузку на бюджет здравоохранения [12]. Попыткой снижения расходов является апробируемая в настоящее время методика веде-

ния ремиссии хронического миелолейкоза без лечения, когда у пациентов с длительным глубоким подавлением опухоли прием препарата прекращается под тщательным клинико-лабораторным наблюдением [17–20].

В области других МПН также происходит активное внедрение новых инновационных диагностических и терапевтических методик, позволяющее достигать ранее недоступных результатов и сопровождающееся многократным ростом затрат.

Расшифровка молекулярно-генетических основ патогенеза других миелопролиферативных новообразований способствовали открытию роли янускиназы (*JAK2*) и мутаций в её гене, изменений в рецепторе тромбопоэтина (*MPL*), кальретикулине (*CALR*), рецепторе колониестимулирующего фактора 3-го типа (*CSF3R*), слитных генов с участием рецепторов фактора роста, вырабатываемых тромбоцитами (*PDGFR*), киназы *KIT* (*c-KIT*), что позволяет в настоящее время точно верифицировать диагноз и служит основой для классификации заболеваний. В настоящее время продолжается разработка и внедрение новых классов (ингибиторы янускиназ, теломераз и др.) и поколений лечебных препаратов, позволяющих коренным образом изменять течение этих заболеваний с увеличением продолжительности и качества жизни больных, а в части случаев и на излечение этих серьезных недугов [21–25].

Использованная литература

1. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2391–2405.

2. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman, J. Thiele, D. A. Arber et al. // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 5. – P. 937–951.

3. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms / J. D. Khoury, E. Solary, O. Abla et al. // *Leukemia*. – 2022. —

4. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs / D. E. Rollison, N. Howlader, M. T. Smith et al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, № 1. – P. 45–52.

5. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries / V. S. Hoffmann, M. Baccarani, G. Hasford et al. // *Leukemia*. – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 1336–1343.

6. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms – Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience / V.

Shuvaev, I. Martynkevich, A. Abdulkadyrova et al. // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 21. – P. 5556.

7. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге / В. А. Шуваев, А. С. Абдулкадырова, И. С. Мартынкевич и др. // Вестник гематологии. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 43.

8. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике / А. Г. Туркина, Н. В. Новицкая, А. К. Голенков и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 390–401.

9. Жигулева, Л. Ю. Научное обоснование мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями системы крови. Дисс. д-ра мед. наук: 14.02.03/ Л. Ю. Жигулева // М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. – 2021. – 346 с.

10. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms / P. Lundberg, A. Karow, R. Nienhold et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123, № 14. – P. 2220.

11. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML–CP) Treated with Imatinib / M. Deininger, S.G O'Brien, F. Guilhot et al. // ASH

Annual Meeting Abstracts. – 2009. – Vol. 114, № 22. – P. 1126.

12. Фармакоэкономическое моделирование таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом в ремиссии / К. М. Абдулкадыров, В. А. Шуваев, И. С. Мартынкевич, М. С. Фоминых // Онкогематология. – 2014. – № 3. – С. 16–24.

13. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center / T. Lahaye, Riehm, B. B., P. Ute et al. // Cancer. – 2005. – Vol. 103, № 8. – P. 1659–1669.

14. Отдаленные результаты терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в ранней и поздней хронической фазе / О. А. Шухов, Туркина, А. Г., Чельшева, Е. Ю. и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 368.

15. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии / К. М. Абдулкадыров, В. А. Шуваев, И. С. Мартынкевич и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 54–60.

16. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia / B. J. Druker, F. Guilhot, S. G. O'Brien et al. // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355, № 23. – P. 2408–2417.

17. Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia: The EURO-SKI

study / F.-X. Mahon, J. Richter, J. Guilhot et al. // *Blood*. – 2015. – 56th Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6–9, 2014. – P. Abstract 151.

18. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial / F.-X. Mahon, D. Rea, J. Guilhot, F. Guilhot et al. // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1029–1035.

19. Mahon, F.-X. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML / F.-X. Mahon // *Annals of Hematology*. – 2015. – Vol. 94, № 2. – P. 187–193.

20. Hughes, T. P., Ross, D. M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML / T. P. Hughes, D. M. Ross // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, № 1. – P. 17.

21. Vannucchi, A. M., Guglielmelli, P. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations / A. M. Vannucchi, P. Guglielmelli // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 972–976.

22. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis / A. M. Vannucchi, H. M. Kantarjian, J.-J. Kiladjan et al. // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100, № 9. – P. 1139–1145.

23. Ruxolitinib Efficacy By Hematocrit Control in Patients

with Polycythemia Vera: An Analysis of the RESPONSE Trial / S. Verstovsek, J.-J. Kiladjian, R. Mesa et al. // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 21. – P. 3201–3201.

24. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms / T. Klampfl, H. Gisslinger, A. S. Harutyunyan et al. // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, № 25. – P. 2379–2390.

25. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2 / J. Nangalia, C. E. Massie, E. J. Baxter et al. // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, № 25. – P. 2391–2405.

Глава II. Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ, код по МКБ10 С92.1) – клональное опухолевое заболевание, обусловленное злокачественным перерождением плюрипотентной стволовой клетки, характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, ассоциированное с характерной хромосомной (филадельфийской хромосомой) аномалией. Хронический миелолейкоз характеризуется выраженной гиперплазией миелоидной ткани и миелоидной метаплазией кроветворных органов [1].

Этиология, эпидемиология и патогенез. Этиология заболевания не установлена, обсуждается роль различных факторов (ионизирующее излучение, токсины и инфекции), ни один из которых не получил значимого подтверждения в возникновении заболевания [2].

Традиционно представление о ХМЛ, как о редком заболевании без географической или этнической неоднородности. Заболевание встречается у людей любого возраста и обоего пола, однако у детей крайне редко. Пик заболеваемости приходится на 50-летний возраст. В структуре лейкозов занимает пятое место и составляет 20 % от всех форм лейкозов.

Заболеваемость ХМЛ составляет 1–1,5 на 100000 населения в год [1, 2]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется 0,58 больных на 100000 населения [3]. По результатам изучения данных в Регистре больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации на момент диагностики соотношение мужчин и женщин в Регистре составляет 44:56, медиана возраста пациентов – 49 лет (диапазон 2–94 года). Пик выявления заболевания (46,3 %) приходится на возрастную группу 40–60 лет. Доля пациентов в возрасте до 40 лет составляет 30,4 %, старше 60 лет – 23,3 %. Среди больных моложе 40 лет соотношение по полу примерно равное. После 40 лет преобладают пациенты женского пола [4].

Благодаря внедрению таргетной терапии препаратами – ингибиторами тирозинкиназ, за последние 10 лет наблюдается снижение смертности, и как результат – постоянный рост распространенности с 3,40 в 2005 г. до 6,41 больных ХМЛ на 100000 населения в 2015 г. [5]. В масштабах страны данный факт привел к увеличению общего количества больных в стране до 6995 человек в 2016 г. [4].

Патогенез ХМЛ хорошо изучен. В 1960 г. в г. Филадельфия (США) P. Nowell и D. Hungerford впервые обнаружили у больного ХМЛ хромосомную аномалию – укороченную хромосому 22, впоследствии названную филадельфийской [6]. Это наблюдение в последующем привело к открытию ключевого момента в патогенезе ХМЛ – образования химерного гена *BCR::ABL* – продукта обмена генетическим материа-

лом между 9 и 22 хромосомами. При этом в результате слияния двух нормальных генов образуется новый ген, продуцирующий патологический белок, имеющий в 1000 раз более высокую тирозинкиназную активность, чем его нормальный предшественник [7].

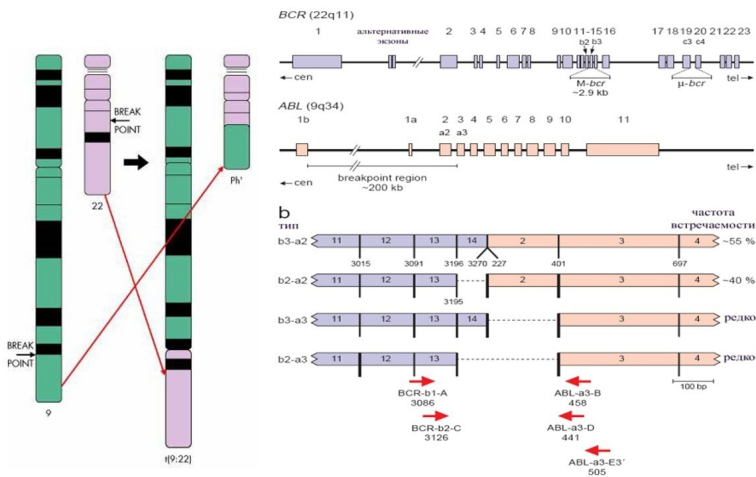


Рисунок II-1. Образование химерного гена *BCR::ABL* [7].

Роль гена *BCR::ABL* в патогенезе ХМЛ не ограничивается только повышением размножения клеток. Его повышенная тирозинкиназная активность, придает преимущества лейке-

мическим клеткам в независимой от влияния сигналов организма пролиферации, блокировании апоптоза – клеточного самоуничтожения, изменения сигнальных путей [8–10].

Клинические проявления

На начальных стадиях развития патологического процесса повышение пролиферации клеток-предшественников в костном мозге приводит к его гиперплазии и резкому повышению показателей клеток крови, в большей степени нейтрофильных лейкоцитов и тромбоцитов. В настоящее время, благодаря проведению диспансеризации и частому выполнению клинического анализа крови при обращении за медицинской помощью диагноз ХМЛ нередко ставится относительно случайно, без наличия выраженных клинических проявлений. Субъективно в хронической стадии заболевания пациент может не испытывать никаких симптомов или могут присутствовать слабость, потливость, боли в костях, в отдельных случаях – повышение температуры и наличие проявлений геморрагического синдрома (вторичная коагулопатия на фоне резко выраженного гипертромбоцитоза). Размеры печени и селезенки могут варьировать от практически нормальных до резко увеличенных. Картина крови в этом периоде ХМЛ отличается увеличением числа лейкоцитов от умеренного повышения до резко выраженного ($400\text{--}500 \times 10^9/\text{л}$). В лейкоцитарной формуле могут определяться

все переходные элементы миелоидного ряда, включая промиелоциты и миелобласты. Важной характеристикой формулы является постепенное нарастание количества форм клеток в соответствии с рядом созревания, то есть отсутствие лейкомиического провала, присущего острым лейкозам. Реже встречающийся в настоящее время феномен при ХМЛ – это повышение содержания эозинофилов и базофилов (эозинофильно-базофильная ассоциация). Концентрация гемоглобина может быть в пределах нормы или быть сниженным, при этом анемия чаще всего характеризуется как нормоцитарная нормохромная. Количество тромбоцитов может быть разным – в пределах нормы, резко увеличенным или сниженным (тромбоцитопения).

Среди биохимических показателей может отмечаться повышение уровня мочевой кислоты, из-за накопления продуктов пуринового обмена вследствие разрушения избыточной клеточной массы. Данное обстоятельство может приводить к развитию вторичной гиперурикемии и ее клиническим проявлениям (артрит, мочекаменная болезнь, тофусы), вследствие этого бывает, что ХМЛ является случайной находкой при обследовании пациентов по поводу суставной атаки схожей с подагрой.

В пунктате грудины определяется схожая с кровью морфологическая картина. Основную массу клеток в миелограмме составляют клетки нейтрофильного ряда без изменения соотношения в ряду созревания. В костном мозге также

как и в крови может отмечаться эозинофильно-базофильная ассоциация.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга выявляется резко выраженная гиперплазия за счет миелоидных элементов с одновременным уменьшением и даже полным исчезновением жировых клеток. В хронической фазе ХМЛ отмечается полиморфизм клеток с увеличением содержания нейтрофилов различной степени зрелости. Наблюдается также большое количество мегакариоцитов, эозинофильных и базофильных миелоцитов, зрелых эозинофилов и базофилов. Прогрессирование в продвинутые стадии сопровождается нарастанием дисплазии клеточных элементов, увеличением количества бластных форм. При цитогенетическом исследовании у подавляющего большинства больных определяется классическая Ph-хромосома. У 4–5 % больных ХМЛ Ph-хромосома может быть скрытой (не выявляемой при микроскопическом исследовании) или вариантной с участием в транслокации не только 9 и 22 хромосом, но и других хромосом-партнеров. Диагноз ХМЛ в данных случаях может быть верифицирован с помощью FISH исследования с использованием молекулярно-генетических зондов к генам *BCR* и *ABL*. Дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) за исключением Ph-хромосомы могут наблюдаться у 8–10 % больных в хронической фазе ХМЛ и свидетельствуют о большей генетической нестабильности генома, часть из ДХА являются доказанными

ми факторами высокого риска прогрессирования заболевания. При молекулярно-генетическом исследовании обнаруживается белок – продукт патологического гена *BCR::ABL*. При ХМЛ могут выявляться свыше 16 различных вариантов белка *BCR::ABL*. Свыше 95 % больных имеют варианты с разрывом гена *BCR* в наиболее типичном месте – major breakpoint cluster region (M-bcr): b3a2 или b2a2 с молекулярной массой 210 кДа (p210); менее частые варианты с точкой разрыва в экзоне 1 гена *BCR* – minor breakpoint cluster region (m-bcr) e1a2 (p190); в экзоне 19 гена *BCR* – micro breakpoint cluster region (μ -bcr) e19a2 (p230). Редкие варианты транскриптов *BCR::ABL* образуются при разрыве гена *BCR* в 6-го по 8-й экзон (variable breakpoint cluster region v-bcr): e6a2 (p185), e8a2 (p200). Вариабельность транскриптов *BCR::ABL* также может быть обусловлена нетипичным вовлечением гена *ABL* в экзоне 3 e13a3 (b2a3, p174), e14a3 (b3a3) [11].

Особенно сложной является дифференциальная диагностика между бластными кризами ХМЛ и острыми Ph+ лимфобластными и миелоидными лейкозами. Для Ph+ ОЛЛ более типичным является вариант белка *BCR::ABL* с молекулярной массой 190 кДа, однако и при ХМЛ данный вариант транскрипта *BCR::ABL* не является исключением. Способом проведения дифференциальной диагностики между ХМЛ и острыми Ph+ лейкозами является постановка FISH с молекулярно-генетическими зондами к генам *BCR* и *ABL* на нейтрофилах периферической крови. При ХМЛ сохраня-

ется способность к дифференцировке и клетки периферической крови являются потомками трансформированной стволовой клетки и при проведении FISH на нейтрофилах выявляется слитный сигнал зондов *BCR* и *ABL*. При Ph+ острых лейкозах имеется блок дифференцировки на уровне бластов и остающиеся зрелые клетки крови происходят из нормального гемопоэза, соответственно результаты FISH с зондами *BCR* и *ABL* на нейтрофилах крови отрицательные (слитный ген не определяется) [12, 13].

В настоящее время для оказания помощи пациентам с ХМЛ разработаны и применяются международные рекомендации по диагностике и лечению больных хроническим миелолейкозом. Чаще других используются рекомендации Европейской организации по диагностике и лечению лейкозов (European Leukemia Net – ELN), выпущенные в 2008 [14], 2013 [15] и 2020 гг. Данные рекомендации являются консенсусом широкого круга экспертов, в том числе и с участием российских гематологов (проф. А. Г. Туркина и проф. А. Ю. Зарицкий) [16] и постоянно обновляемые рекомендации Национальной онкологической сети США (National Cancer Comprehensive Network – NCCN) [17]. На основании этих рекомендаций и собственного опыта Национальным гематологическим обществом (НГО) РФ были разработаны отечественные Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза [18, 19].

Классификация. В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, от-

ражающие степень прогрессирования заболевания: *хроническую фазу (ХФ)*, *фазу акселерации (ФА)*, фазу бластной трансформации или *бластный криз (БК)*. Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе течения.

Хроническая фаза (ХФ) является начальной стадией ХМЛ и диагностируется у большинства (более 80 %) впервые выявленных больных. Диагноз ХФ устанавливают при отсутствии признаков фазы акселерации и бластного криза.

Длительная пролиферация опухолевого клона может приводить к накоплению вторичных повреждений генома и переходу в продвинутые стадии заболевания – фазу акселерации (ФА) и бластный криз (БК).

Фазы акселерации и бластного криза ХМЛ характеризуются потерей массы тела больных, присоединением различного рода осложнений (инфекционных, геморрагических, анемического синдрома), повышением температуры, прогрессирующим увеличением размеров селезенки и печени, развитием анемии и тромбоцитопении, нарастанием количества миелобластов в периферической крови. В костном мозге происходит прогрессирующее увеличение количества миелобластов и подавление гемопоэза. В миелограмме и трепанобиоптате отмечается увеличение недифференцированных элементов миелоидного ряда. Вместо полиморфизма клеточного состава в терминальных стадиях ХМЛ обнаруживаются преимущественно миелобласты. Количество зрелых нейтрофилов, а также нормобластов и мегакариоцитов

резко уменьшается. При цитогенетическом исследовании в ФА и БК нередко определяются ДХА, при молекулярно-генетическом исследовании в 30–50 % случаев обнаруживаются точечные мутации гена *BCR::ABL*, обуславливающие резистентность к препаратам таргетной терапии [1, 5, 15, 20, 21].

Фаза акселерации (ФА) определяется у 8–10 % первичных больных ХМЛ и является более продвинутой по сравнению с ХФ этапом развития патологического процесса.

Бластный криз (БК) является наиболее агрессивной стадией ХМЛ. Дебют болезни с бластного криза является неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 1–2 % больных ХМЛ.

Для обозначения ФА и БК нередко используется термин «продвинутые фазы заболевания». Медиана продолжительности жизни больных при продвинутых фазах ХМЛ без проведения таргетной терапии ранее составляла 6–12 месяцев [1, 22]. Гепато- и спленомегалия, а также дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) не являются критериями продвинутых фаз, согласно современным классификациям.

Фаза ХМЛ оценивается в дебюте заболевания, а также при прогрессировании заболевания, и, обязательно, – при изменении терапии.

Наиболее часто в настоящее время в клинической практике, в том числе и в России используется классификация ELN [19]. Предлагаемые для обсуждения критерии определения

фазы акселерации ВОЗ 2016 г. вызывают сомнения, их внедрение также потребует переклассификации в ФА, значительной части случаев ХМЛ, ранее определяемых как ХФ. Критерии различных фаз ХМЛ по классификациям ELN [15] и ВОЗ [23] приведены в табл. II-1.

Таблица II-1. Фазы ХМЛ по классификациям ELN [15] и ВОЗ [23]

Фаза ХМЛ	Классификация ELN
Хроническая Акселерация	Отсутствие признаков фазы акселерации и бластного криза <ul style="list-style-type: none"> • 15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; • сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$); • количество базофилов в крови $\geq 20\%$;
Бластный криз	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток
Фаза ХМЛ	Классификация ВОЗ
Хроническая Акселерация	Отсутствие признаков фазы акселерации и бластного криза <ul style="list-style-type: none"> • персистирующий или прогрессирующий лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$, не отвечающий на терапию; • персистирующая или прогрессирующая спленомегалия, не отвечающая на терапию; • персистирующий тромбоцитоз $> 1000 \times 10^9/\text{л}$, не отвечающий на терапию; • персистирующая тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, не отвечающая на терапию; • количество базофилов в крови $\geq 20\%$; • 10-19% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; • дополнительные хромосомные aberrации в Ph⁺ клетках при постановке диагноза (вторая Ph, трисомия 8, изохромосома 17q, трисомия 19, комплексный кариотип, аномалии 3q26.2); • новые хромосомные aberrации в Ph⁺ клетках • гематологическая резистентность к ИТК первой линии терапии (отсутствие ПГО при терапии)*; • любая гематологическая или шитогенетическая или молекулярная резистентность к последовательной терапии двумя ИТК* • появление двух или более мутаций в гене <i>BCR::ABL</i> при терапии ИТК*
Бластный криз	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 20\%$ бластных клеток появление экстрамедуллярной бластной пролиферации большие очаги или скопления бластов в трепанобиоптате костного мозга
Для установления ФА или БК достаточно наличия хотя бы одного критерия	
*предлагаемые для обсуждения критерии	

В недавно опубликованном пятом пересмотре классификации ВОЗ предлагается полностью исключить из классификации ХМЛ ФА и заменить её на признаки высокого риска прогрессирования. С данным изменением нелегко согласиться, так как прогноз больных в ФА ХМЛ более близок к

БК, нежели к ХФ. Таким образом, целесообразнее представляется объединение ФА и БК в общую продвинутую фазу ХМЛ, чем включение больных в ФА к пациентам с ХФ [24].

Диагностика. Диагноз ХМЛ устанавливается на основании данных клинико-лабораторных исследований при обязательном обнаружении Ph-хромосомы и/или химерного гена *BCR::ABL* [21, 33, 34].

Проведение дифференциального диагноза ХМЛ необходимо прежде всего с заболеваниями и состояниями с реактивным лейкоцитозом (лейкемоидные реакции наиболее часто обусловленные инфекционными и аутоиммунными заболеваниями) и другими миелопролиферативными новообразованиями без наличия гена *BCR::ABL*: Ph-негативными МПН – первичным миелофиброзом (ПМФ), истинной полицитемией (ИП), эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ).

Рекомендации ELN 2020 предлагают следующий объем обследования для установления диагноза ХМЛ:

- физикальное обследование с оценкой размеров селезенки и печени;
- клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- аспирационная биопсия костного мозга с подсчетом миелограммы; трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга при «сухом проколе»;
- цитогенетическое исследование (кариотипирование) клеток костного мозга;

- FISH с зондами на гены *BCR* и *ABL* только в случае Ph-негативности;
- качественная ОТ-ПЦР для определения наличия и типа транскрипта гена *BCR::ABL*;
- электрокардиография;
- стандартная биохимическая панель с серологическим исследованием на гепатит В.

В стандартную биохимическую панель (не расшифрованную полностью в тексте рекомендаций), кроме холестерина, липазы, гемоглобина А1, на наш взгляд целесообразно включать общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, липиды крови, мочевую кислоту, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, щелочную фосфатазу, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилазу, глюкозу. Также очень важным является сбор анамнеза о наличии сопутствующих заболеваний, степени их активности и приеме лекарственных препаратов. Данная информация имеет значение для выбора ИТК и коррекции доз с учетом межлекарственного взаимодействия.

Количественное определение уровня экспрессии типичных транскриптов гена *BCR::ABL* по международной шкале не вошло в перечень обязательных исследований при диагностике ХМЛ. Вместе с тем существует ряд исследований показывающих большую прогностическую роль индивидуальной динамики количественного уровня *BCR::ABL* в течение первых трех месяцев терапии ИТК [25–27]. Таким обра-

зом, количественное измерение уровня $BCR::ABL$ при первичной диагностике, хоть и не является обязательным, но может оказаться полезным при последующем мониторинге ответа на терапию ИТК.

Группа риска ХМЛ – понятие, применимое только для ХФ ХМЛ. Группа риска в этой фазе оценивается только на момент диагностики заболевания, до начала терапии. Она рассчитывается на основании прогностически значимых характеристик: низкий, промежуточный, либо высокий риск.

Совокупность критериев, характеризующих группы риска по системам J. E. Sokal, EUTOS и ELTS представлена в таблице II-2. В рекомендациях ELN 2020 г. [16] для использования в практике приведены критерии J. E. Sokal [28] и ELTS [29]. Оценка прогноза общей выживаемости у больных ХМЛ по J. E. Sokal et al. была предложена в 1984 г. и является одной из наиболее первых прогностических систем при ХМЛ. Следует отметить, что для её разработки использовались данные выживаемости больных ХМЛ при проведении сдерживающей терапии цитостатиками, в основном, бусульфаном. Несмотря на это, данная шкала до сих пор позволяет прогнозировать выживаемость больных уже при проведении таргетной терапии и используется во всех клинических исследованиях и входит в международные рекомендации.

Шкала ELTS, напротив, является одной из наиболее новых и разработана по результатам международного мно-

гоцентрового исследования, аккумулировавшего результаты лечения больных ХМЛ с использованием таргетной терапии не только в рамках клинических исследований, но и обычной практики. В данной шкале, как оказалось, возраст имеет меньшее значение для прогноза общей выживаемости, чем в шкале Sokal. Таким образом, данная шкала является наиболее релевантной существующей в настоящее время клинической практике. Шкала EUTOS также разработана на основе анализа опыта лечения больных ХМЛ таргетной терапией и позволяет прогнозировать достижение полного цитогенетического ответа на 18 месяцев терапии. Мы рекомендуем её использование в клинической практике благодаря простоте определения прогностической группы с использованием только арифметической суммы произведений размеров селезенки и процента базофилов на соответствующие коэффициенты, что может легко быть выполнено «в уме» непосредственно во время приема пациента.

Таблица II-2. Определение групп риска ХМЛ по J. E. Sokal [28], EUTOS [30] и ELTS [29]

Признак	Критерии J.E. Sokal	Критерии EUTOS	Критерии ELTS
Возраст, годы	0,0116 x (возраст - 43,4)		0,0025 × (возраст/10) ³
Селезенка (см из-под реберной дуги)	0,0345 x (размер селезенки, см из-под реберной дуги - 7,51)	4 x (размер селезенки, см из-под реберной дуги)	0,0615 × (размер селезенки, см из-под реберной дуги)
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	0,188 x [(число тромбоцитов × 10 ⁹ /л)/700] ² -0,563]		0,4104 × (число тромбоцитов × 10 ⁹ /л)/1000 ^{-0,5}
Бластные клетки (костного мозга)	0,0887 x (% бластов - 2,10)		0,1052 × (% бластов)
Эозинофилы (кровь)			
Базофилы (кровь)		7 x базофилы	
Индекс относительного риска	Экспонента суммы [§]	Сумма	Сумма
Группы риска			
Низкая	<0,8	≤87	≤ 1,5680
Промежуточная	0,8-1,2		> 1,5680, но ≤ 2,2185
Высокая	>1,2	>87	> 2,218

* Автоматический подсчет доступен на сайтах: <http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford> и http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

§ 2,72 в степени (0,0116 x (возраст - 43,4) + 0,0345 x (размер селезенки, см из-под реберной дуги - 7,51) + 0,188 x [((число тромбоцитов × 10⁹/л)/700)²-0,563] + 0,0887 x (% бластов - 2,10))

0,0025 × (возраст / 10)³ + 0,0615 × (размер селезенки, см из-под реберной дуги) + 0,1052 × (% бластов) + 0,4104 × (число тромбоцитов × 10⁹/л)/1000^{-0,5}

Рекомендации ELN 2020 выделяют дополнительные факторы риска прогрессирования ХМЛ в виде фиброза в биоптате костного мозга и дополнительных хромосомных аномалий (ДХА) высокого риска в Ph+ клетках. Такими ДХА считаются, в частности: +8, вторая Ph-хромосома (+Ph), i (17q), +19, - 7 / 7q-, 11q23, 3q26.2, комплексные кариотипы.

Наличие ДХА высокого риска предсказывает более слабый ответ на ИТК и более высокий риск прогрессирования.

В настоящее время ELN 2020 рекомендует классифицировать ДХА и лечить пациентов с ДХА высокого риска как пациентов высокого риска, то есть использовать ИТК2 в первой линии терапии.

По данным Регистра больных ХМЛ в РФ у 6560 (93,8 %) больных заболевание диагностировано в хронической фазе (ХФ), у 380 (5,5 %) – в ФА, у 47 (0,7 %) – в БК. Распределение по прогностической шкале Sokal у 6560 больных в ХФ составило 49:30:21 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. Наибольшая доля больных с высоким риском по Sokal (до 30 %) наблюдалась среди пациентов старше 60 лет.

Результаты нашего собственного опыта обследования 307 больных ХМЛ показали при первичном обследовании следующее распределение по фазам: ХФ – 282 (92 %) пациентов, ФА – 22 (7 %) больных, БК – 3 (1 %) пациентов. Характеристики пациентов представлены в табл. II-3.

Таблица II-3. Клинические показатели пациентов с ХМЛ на момент первичной диагностики

Показатель	Значение
Возраст на момент установления диагноза медиана (интервал), годы	50,7 (5,0-85,4)
Пол, мужской/женский	126/171
Увеличение селезенки на момент установления диагноза – n (%)	182 (59,2%)
Размер селезенки ниже реберной дуги при спленомегалии, медиана (интервал), см	6 (1-27)
Гемоглобин, среднее значение (интервал), г/л	119 (64-234)
Эритроциты, среднее значение (интервал), 10 ¹² /л	4,0 (1,9-7,4)
Лейкоциты, среднее значение (интервал), 10 ⁹ /л	112 (11,2-600,0)
Бласты крови, медиана (интервал), %	1 (0-79)
Эозинофилы крови, медиана (интервал), %	2 (0-11)
Базофилы крови, медиана (интервал), %	4 (0-26)
Тромбоциты, среднее значение (интервал), 10 ⁹ /л	504 (18-5000)
Фаза заболевания, ХФ/ФА/БК	282/22/3
Группа риска Sokal низкая/промежуточная/высокая	157/13/60
Группа риска EUTOS низкая/высокая	194/35
Группа риска ELTS низкая/промежуточная/высокая	135/65/29

Распределение по группам риска при диагностике было следующим:

- Sokal низкая 68 % / промежуточная 6 % / высокая 26 %;
- EUTOS низкая 85 % / высокая 15 %;
- ELTS низкая 57 % / промежуточная 30 % / высокая 13 %

[31].

Лечение. Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона с восстановлением нормального гемопоэза, что предотвращает прогрессирование заболевания и приводит к продолжительности жизни больных, сравнимой с общей популяцией. Достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) – это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии [19, 30, 32–34]. Новой целью, декларируемой в рекомендациях ELN 2020, является достижение глубокого молекулярного ответа (ГМО), что позволяет, при соблюдении других кри-

териев безопасности, переводить пациентов в так называемую ремиссию без лечения (РБЛ), когда отменяется прием препаратов – ингибиторов тирозинкиназ и пациент остается только под частым молекулярным мониторингом минимальной остаточной болезни. При достижении порогового значения, обычно МО4,0 или БМО, таргетная терапия возобновляется.

При нахождении пациента в РБЛ фактически можно констатировать достижение ремиссии злокачественного заболевания кроветворной ткани, когда нет необходимости приема препаратов, а все медицинские вмешательства по поводу «рака крови» сводятся к контрольному лабораторному обследованию.

После цитогенетического и/или молекулярно-генетического подтверждения диагноза ХМЛ должна быть начата терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Прием ИТК можно начинать при любом уровне лейкоцитов и тромбоцитов. Терапия ИТК в связи с ее таргетным механизмом действия не сопровождается развитием синдрома лизиса опухоли [19, 33].

Характеристика и принципы выбора ИТК

Лечение ХМЛ препаратами ИТК коренным образом изменило прогноз этого ранее фатального заболевания, улучшив общую выживаемость в несколько раз и сделав воз-

можной перспективу максимально полного подавления остаточного лейкозного клона. В настоящее время ИТК являются основным средством терапии ХМЛ и имеют доказанное преимущество перед другими методами лечения. Механизм действия ИТК обусловлен блокадой АТФ-связывающего кармана молекулы BCR::ABL, что лишает белок BCR::ABL тирозинкиназной активности, дающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество. При постоянном воздействии ИТК происходит редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза.

Терапия ИТК первой и последующих линий должна быть выбрана с учетом соотношения наибольшей вероятной эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ. Аллогенная трансплантация костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ) должна быть обязательно рассмотрена для больных ХМЛ ХФ с неудачей терапии второй линии, а также в продвинутых фазах ХМЛ, в особенности если прогрессирование произошло на фоне таргетной терапии [16, 33].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы четыре лекарственных препарата из группы ИТК для лечения ХМЛ: иматиниб, nilотиниб, дазатиниб и бозути-

ниб. Все эти препараты могут применять как в первой, так и в последующих линиях таргетной терапии ХМЛ. Рекомендуемые дозы ИТК приведены в таблице П-4.

Иматиниб – первый из препаратов ИТК способен значительно подавлять активность BCR::ABL тирозинкиназы, также может ингибировать C-KIT, PDGFR-киназную активность. Доза не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента и составляет 400 мг в сутки для ХФ в и 600 мг в сутки для ФА и БК у взрослых [35]. В настоящее время зарегистрировано несколько десятков торговых наименований в различных формах (капсулы, таблетки) и дозировках (от 50 до 400 мг).

Таблица П-4. Дозы ингибиторов тирозинкиназ

Доза	Иматиниб		Нилутиниб		Дазатииниб		Бозутииниб	Поватиниб
	ХФ	ФА и БК	1-я линия терапии ХФ и ФА	2-я линия терапии ХФ и ФА	1-я и 2-я линии терапии ХФ	1-я и 2-я линии терапии ФА и БК	2 и 3-я линия терапии ХФ, ФА и БК	2 и 3-я линия терапии ХФ, ФА и БК
повышение дозы (+2)	800 мг/сут							
повышение дозы (+1)	600 мг/сут	800 мг/сут	800 мг/сут (400 мг x 2 раза в сут)			140 мг x 1 раз в сут	600 мг x 1 раз в сут	
стартовая доза	400 мг/сут	600 мг/сут	800 мг/сут –ХФ (300 мг x 2 раза в сут)	800 мг/сут (400 мг x 2 раза в сут)	100 мг x 1 раз в сут	140 мг x 1 раз в сут	500 мг x 1 раз в сут	45 мг x 1 раз в сут
снижение дозы (-1)			800 мг/сут –ФА (400 мг x 2 раза в сут)					
			400 мг/сут –ХФ (400 мг x 1 раз в сут)	600 мг/сут (300 мг x 2 раза в сут)	70 мг x 1 раз в сут	100 мг x 1 раз в сут	400 мг x 1 раз в сут	30 мг x 1 раз в сут
снижение дозы (-2)			600 мг/сут –ФА (300 мг x 2 раза в сут)					
			400 мг x 1 раз в сут	400 мг x 1 раз в сут	50 мг x 1 раз в сут	70 мг x 1 раз в сут	300 мг x 1 раз в сут	15 мг x 1 раз в сут

Повышение дозы в настоящее время рассматривается только как временная мера до переключения на ИТК2 при недостаточном эффекте терапии. Снижение дозы необходимо проводить при развитии токсичности. Использование

иматиниба впервые в истории ХМЛ позволило достичь длительной общей выживаемости у большинства пациентов. Эти результаты коренным образом перевернули представление о принципах лечения в онкологии, впервые продемонстрировав превосходство таргетной терапии над всеми другими методами лечения и возможность с помощью всего лишь таблетированной терапии достигать практического излечения большей части больных. В результате самого большого исследования IRIS использование иматиниба позволило достичь 10-летней общей выживаемости (ОВ) у 83,3 % больных ХМЛ, частота достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) составила 82,8 % [36]. Данные результаты были подтверждены в академических исследованиях: 10-летняя ОВ 82 % в исследовании German CML study IV [37] и многочисленных сообщениях об опыте из клинической практики в том числе и в отечественных условиях: 10-летняя ОВ в обычной клинической практике в г. Санкт-Петербурге составила 67,5 % [5], по данным НМИЦ гематологии МЗ РФ при использовании иматиниба у больных ХМЛ наблюдалась 12-летняя ОВ – 78,8 % [38]. Основными побочными эффектами терапии иматинибом является гематологические: анемия, нейтропения, тромбоцитопения и негематологические: задержка жидкости, в особенности периорбитальные отеки, боли в мышцах, тошнота, диарея. Также часто имеют место и отклонения лабораторных показателей: повышение АСТ, АЛТ, креатинина, а также снижение глю-

козы, что часто является, относительно благоприятным у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [35].

Нилотиниб – высокоселективный ингибитор BCR::ABL-тирозинкиназы. Синтезирован на основе молекулы иматиниба и обладает большим сродством к BCR::ABL-тирозинкиназе по сравнению с иматинибом [39, 40]. Активен в отношении мутантных форм BCR::ABL тирозинкиназы (за исключением мутаций Y253H, E255K/V, F359V, T315I) [41]. В первой линии терапии в ХФ ХМЛ используется в начальной дозе 600 мг/сут, в ФА ХМЛ в дозе 800 мг/сут. Во второй линии терапии нилотиниб назначается в дозе 800 мг/сут в ХФ и ФА [42]. Независимо от фазы ХМЛ прием осуществляется 2 раза в сутки в равных дозах с интервалом примерно 12 часов \pm 3 часа. Рекомендован прием препарата строго **натощак**, так как пища значительно увеличивает биодоступность препарата (до 80 %), что ведет к увеличению концентрации нилотиниба в плазме. При развитии токсических проявлений доза нилотиниба может быть снижена. Основными проблемами, возникающими при использовании нилотиниба являются нарушения углеводного и липидного обмена, повышение уровня АСТ, АЛТ, липазы, субъективные проявления в виде кожной сыпи, зуда, головных болей, слабости, миалгий. В результате применения нилотиниба в два раза повышается риск развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения).

Дазатиниб – многоцелевой препарат, взаимодействующий

со многими тирозинкиназными и нетирозинкиназными белками. Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR::ABL и тирозинкиназы семейства Src (SRC, LCK, YES, FYN), C-KIT, EPHA2, PDGFR β , PDGFR α). Активен в отношении большинства мутантных форм BCR::ABL за исключением мутаций T315I, T315A, V299L, F317L/V/I/C [41]. Способен *in vitro* ингибировать рост клеточных линий с гиперэкспрессией BCR::ABL, активацией альтернативных онкогенных путей, включающих киназы семейства SRC (LYN, HCK) [51]. Показана возможность дазатиниба проникать через гематоэнцефалический барьер [43]. Рекомендуемая доза дазатиниба для ХФ составляет 100 мг/сут, а для ФА и БК 140 мг/сут. При явлениях токсичности доза дазатиниба больным в ХФ может быть снижена до 80 мг 1 раз в сутки, больным в ФА и БК до 100 мг \times 1 раз в сутки, при повторных эпизодах токсичности до 80 мг /сут. При недостаточной эффективности препарата возможно повышение дозы до 140 мг 1 раз в сутки больным в ХФ. При использовании дазатиниба наиболее часто среди всех ИТК встречается гематологическая токсичность, специфическим побочным эффектом дазатиниба является задержка жидкости в виде плеврального выпота, частота появления которого увеличивается со временем. Очень редким, но более серьезным осложнением терапии дазатинибом является развитие легочной гипертензии, в этом случае обязательным является отмена препарата [44].

Бозутиниб – является также многоцелевым препаратом,

блокирующим тирозинкиназы BCR::ABL и семейства Src (SRC, LCK, YES, FYN), C-KIT, EPHA2, PDGFR β , PDGFR α . Плохо чувствительны к применению бозутиниба мутантные формы BCR::ABL T315I, V299L, G250E, E255K/V. Препарат в настоящее время зарегистрирован для лечения ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластного криза при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии иматинибом или нилотинибом или дазатинибом. Рекомендуемая начальная доза бозутиниба составляет 500 мг/сут, прием один раз в день во время еды. Доза бозутиниба может быть повышена до 600 мг 1 раз/сут у пациентов, у которых не достигнут полный гематологический ответ через 8 недель терапии или не достигнут полный цитогенетический ответ через 12 недель терапии, а также у которых не отмечается тяжелых (>3 степени) нежелательных реакций. При явлениях токсичности доза бозутиниба может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки, при повторных эпизодах токсичности до 300 мг /сут. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 400 мг/сут. У пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 300 мг/сут. У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени рекомендуемая доза бозутиниба составляет 200 мг/сут. Клинические данные, касающи-

еся эффективности препарата в дозе 200 мг 1 раз/сут у пациентов с нарушением функции печени при ХМЛ, отсутствуют [45]. Основными проблемами при использовании бозутиниба является повышение печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и специфический побочный эффект в виде учащения стула, что приводит к выраженной диарее и отмене терапии у 8–10 % пациентов [46].

Понатиниб (Айклузиг, Iclusig® [47]) – единственный пока зарегистрированный ингибитор тирозинкиназ третьего поколения. Препарат ингибирует активность нативной и всех мутантных форм (включая Т315I) BCR::ABL тирозинкиназы, а также киназ RET, FLT3, KIT, семейств FGFR, PDGFR и VEGFR. Показаниями к применению являются хронический миелолейкоз в ХФ, ФА и БК при резистентности к дазатинибу или нилотинибу, не переносящих дазатиниб и нилотиниб и у пациентов, для которых последующая терапия иматинибом не представляется клинически оправданной, либо имеющих мутацию Т315I. Рекомендуемая начальная доза препарата в соответствии с инструкцией по применению является 45 мг в сутки. В связи с большой частотой клинически значимых нежелательных явлений, в первую очередь сердечно-сосудистых, проводятся исследования по оптимизации дозы (начало терапии или снижение дозы при развитии токсичности до 30 и 15 мг в сутки, также вариантом действий для снижения вероятности нежелательных событий является снижение дозы до 15 мг в сутки при дости-

жении ПЦО [48]).

В исследовании PACE, по результатам которого понати-ниб был зарегистрирован FDA, была оценена безопасность и эффективность применения понатиниба у 449 пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ-ХМЛ, 267 пациентов), фазе акселерации (ФА-ХМЛ, 83 пациента) или при бластном кризе (БК-ХМЛ, 62 пациента) и у пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме острым лимфобластным лейкозом (Ph+ОЛЛ, 32 пациента), с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) (дазатинибом или нилотинибом) или с наличием мутации T315I [49].

В общей сложности 55 % пациентов на момент включения в исследования имели одну или несколько мутаций киназного домена *BCR::ABL*. По результатам пятилетнего наблюдения из 267 оцененных пациентов с ХФ ХМЛ 60 % достигли БЦО, 40 % БМО и 24 % МО4.5. Общая пятилетняя выживаемость составила 73 %, прогрессирование в ФА и БК произошло у 3,4 % пациентов. Пациенты с ХФ-ХМЛ, у которых в анамнезе была терапия меньшим количеством ИТК, чаще достигали гематологических, цитогенетических и молекулярных ответов. Из больных ХФ-ХМЛ, получавших ранее один, два, три или четыре ИТК, соответственно, 75 % (12 из 16 пациентов), 68 % (66 из 97 пациентов), 44 % (63 из 142 пациентов) и 58 % (7 из 12 пациентов) достигли БЦО на

фоне терапии понатинибом. Из больных ХФ-ХМЛ, у которых на момент включения в исследование не было мутаций, 49 % (66 из 136 пациентов) достигли БЦО.

Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями на фоне терапии понатинибом были: пневмония (7,3 %), панкреатит (5,8 %), боли в животе (4,7 %), фибрилляция предсердий (4,5 %), повышение температуры тела (4,5 %), инфаркт миокарда (4,0 %), окклюзии периферических артерий (3,8 %), анемия (3,8 %), стенокардия (3,3 %), снижение количества тромбоцитов (3,1 %), фебрильная нейтропения (2,9 %), артериальная гипертензия (2,9 %), ишемическая болезнь сердца (2,7 %), застойная сердечная недостаточность (2,4 %), нарушение мозгового кровообращения (2,4 %), сепсис (2,4 %), флегмона (2,2 %), острая почечная недостаточность (2,0 %), инфекция мочевыводящих путей (2,0 %) и повышение активности липазы (2,0 %). Выраженные окклюзии артерий сердца, головного мозга и периферических артерий на фоне терапии препаратом были зарегистрированы у 10 %, 7 % и 9 % пациентов, соответственно. Выраженные венозные тромбозы на фоне терапии отмечали у 5 % пациентов. В целом, окклюзии артерий регистрировали у 25 % пациентов, получавших препарат в рамках исследования 2 фазы, при этом серьезные нежелательные реакции были зафиксированы у 20 % пациентов. Окклюзии артериальных сосудов отмечались чаще при повышении возраста пациента, а также у пациентов, имевших в анамнезе ишемию, артериаль-

ную гипертензию, сахарный диабет или гиперлипидемию.

По результатам клинических испытаний нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб имеют сопоставимую терапевтическую эффективность [50–53]. Сравнительные исследования эффективности применения ИТК2 в первой линии терапии ХМЛ, по сравнению с иматинибом, показали более быстрое достижение ответов при использовании ИТК2. В исследовании ENESTnd применение нилотиниба позволило через два года терапии достичь БМО у 67–71 % больных в сравнении с 44 % больных в группе иматиниба [54, 55]. Сравнение дазатиниба с иматинибом в первой линии также показало преимущество в достижении БМО к 2 годам лечения: у 64 % больных, получавших дазатиниб и у 46 % больных на терапии иматинибом [56, 57].

Применение ИТК2 в качестве второй линии терапии ХМЛ оказалось эффективным как при непереносимости, так и при резистентности к иматинибу. По результатам исследования нилотиниба у 172 пациентов в ХФ ХМЛ при резистентности или непереносимости иматиниба БЦО был достигнут у 59 % больных, при этом ПЦО наблюдался у 44 % пациентов [58]. Применение дазатиниба во второй линии терапии у 186 больных в ХФ ХМЛ при непереносимости или резистентности к иматинибу позволило добиться БЦО у 59 % больных, при этом у 49 % больных цитогенетический ответ был полным [59, 60]. Использование дазатиниба в ФА и БК позволило достичь БЦО у 25 % больных [61–63]. Бо-

зутиниб также является эффективным при неудаче терапии иматинибом: из группы 288 больных ХМЛ к двум годам терапии 53 % больных достигли БЦО, в том числе БМО наблюдался у 26 % пациентов [64]. Результаты исследования VFORE сравнения с иматинибом показали, что БМО к 12 месяцам терапии был достигнут у 47,2 % при лечении бозутинибом и у 36,9 % в группе иматиниба, ПЦО был получен у 77,2 % при использовании бозутиниба и у 66,4 % пациентов, получавших иматиниб [53].

Выбор препарата для терапии хронического миелолейкоза

Необходимо отметить, что абсолютных противопоказаний для использования любого препарата ингибиторов тирозинкиназ нет. При выборе конкретного препарата для назначения больному ХМЛ необходимо учитывать фазу заболевания, сопутствующую патологию и риск развития побочных эффектов в процессе терапии, а также спектр мутаций гена *BCR::ABL*.

Терапия ИТК должна назначаться с учетом относительных противопоказаний, обусловленных сопутствующими заболеваниями для каждого из ИТК:

- нилотиниб: панкреатит, декомпенсированный сахарный диабет, окклюзионная болезнь периферических артерий и ишемические поражения сосудов [65, 66];

- **дазатиниб**: декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, аутоиммунные нарушения, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе [67–69];
- **бозутиниб**: тяжелое нарушение функции печени и почек [45].
- **понатиниб** [47]: инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе или процедура реваскуляризации; тяжелая или очень тяжелая гипертриглицеридемия; печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; наличие вирусного гепатита В (HBV); панкреатит и злоупотребление алкоголем в анамнезе; одновременное применение с умеренными и мощными ингибиторами СYP3A и умеренными и мощными индукторами СYP3A; одновременное применение с препаратами, снижающими свертываемость крови, у пациентов с повышенным риском геморрагических осложнений; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Все ИТК следует применять с осторожностью у пациентов с удлинённым интервалом QT, а также с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями.

Мутации тирозинкиназного домена *BCR::ABL*

Исследование на предмет выявления мутаций *BCR::ABL*

в момент диагностики следует проводить только больным с ФА и БК. При неэффективности или недостаточном ответе на терапию первой и последующих линий выполнение анализа на мутации в гене *BCR::ABL* является обязательным во всех случаях [15, 19]. Наиболее частые точечные мутации *BCR::ABL* и чувствительность их к воздействию ИТК приведены в табл. II-5 [41].

Таблица II-5. Мутации *BCR::ABL* и чувствительность к ИТК

Вид мутации	Относительная эффективность при различных мутациях <i>BCR::ABL</i> *				Чувствительные мутации	≤ 2
	Иматиниб	Нилотиниб	Дазатиниб	Бозутииниб		
«дикий» тип	1	1	1	1	Умеренно резистентные	2,01-4
L248V	3,54	2,80	5,11	2,97	Резистентные	4,01-10
G250E	6,86	4,56	4,45	4,31	Высоко резистентные	> 10
Q252H	1,39	2,64	3,05	0,81		
Y253F	3,58	3,23	1,58	0,96		
E255K	6,02	6,69	5,61	9,47		
E255V	16,99	10,31	3,44	5,53		
D276G	2,18	2,00	1,44	0,60		
E279K	3,55	2,05	1,64	0,95		
V299L	1,54	1,34	8,65	26,10		
T315I	17,50	39,41	75,03	45,42		
F317L	2,60	2,22	4,46	2,42		
M351T	1,76	0,44	0,88	0,70		
F359V	2,86	5,16	1,49	0,93		
L384M	1,28	2,33	2,21	0,47		
H396P	2,43	2,41	1,07	0,43		
H396R	3,91	3,10	1,63	0,81		
G398R	0,35	0,49	0,69	1,16		
F486S	8,10	1,85	3,04	2,31		

*Отношение ингибирующей концентрации ИТК в среде in vitro, подавляющей рост 50% колоний с мутациями по сравнению с влиянием на «дикий» тип *BCR::ABL*.

Различные мутации придают разную чувствительность

опухолевым клеткам к конкретным ИТК. Современные рекомендации по тактике действий при выявлении конкретных мутаций гена *BCR::ABL* следующие (табл. II-6).

Таблица II-6. Тактика действий при выявлении резистентных мутаций *BCR::ABL* [16]

Вид мутации	Рекомендации по выбору ИТК
T315I	Понатиниб
F317L/V/I/C, T315A	Нилотиниб, Бозутиниб*, Понатиниб
V299L	Нилотиниб, Понатиниб
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Дазатиниб, Бозутиниб*, Понатиниб

* данные относительно чувствительности к бозутинибу при мутациях *BCR::ABL* ограничены, по некоторым данным *in vivo* мутации E255K и в меньшей степени E255V могут быть плохо чувствительны к бозутинибу [16].

Терапия всеми ИТК первого и второго поколения (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) неэффективна при наличии мутации T315I. При выявлении данной мутации ранее было однозначно показано прекращение терапии ИТК, поиск HLA-идентичного донора и выполнение алло-ТКМ. В настоящее время препаратом, при применении которого показана возможность получения цитогенетических и молекулярных ремиссий у части больных ХМЛ с мутацией T315I,

является понатиниб (Айклусиг, Iclusig®), в исследовании RACE у пациентов с ХФ ХМЛ и мутацией Т315I БЦО был достигнут у 72 %, ПЦО у 70 %, БМО у 58 %, МО4 у 45 %, МО4,5 у 38 %, что даже превышало вероятность достижения ответов у пациентов без мутации Т315I [70]. В качестве сдерживающей терапии также используются гидроксимочевина, курсы малых доз цитозара, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия. Проведенное в РФ исследование сравнения использования при выявлении мутации Т315I сдерживающей терапии и алло-ТКМ показало отсутствие существенных различий в общей выживаемости [71]. Таким образом, при выявлении мутации Т315I наиболее целесообразно использование понатиниба, если же это невозможно, то необходима оценка рисков и доступности проведения алло-ТКМ. При высоких рисках летальности при трансплантации проведение сдерживающей терапии является разумной альтернативой.

Мониторинг и оценка эффективности терапии хронического миелолейкоза

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей (таблица II-7) [15, 19, 33]. Для раннего выявления возможной токсичности терапии показан также регулярный физикаль-

ный осмотр, мониторинг биохимических показателей крови, ЭКГ.

Таблица II-7. Частота динамического обследования больных ХМЛ, получающих ИТК [15, 19, 33]

Исследование	Периодичность мониторинга
Клинический анализ крови	Каждые 15 дней до достижения и подтверждения ПГО, далее каждые 3 месяца или по мере необходимости
Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (СПИ - не менее 20 метафаз) (при невозможности проведения СПИ или скрытых транслокациях - FISH)	На 3-м, 6-м и 12-м месяцах терапии Каждые 6 месяцев до достижения и подтверждения ПГО; Всегда при неудаче лечения (первичная или вторичная резистентность) и при возникновении необъяснимой цитопении При дополнительных хромосомных aberrациях (ДХА) в Ph+ и Ph- клетках целесообразен более частый цитогенетический мониторинг
Количественная ПЦР в реальном времени (измерение уровня <i>BCR::ABL</i> с указанием количества копий контрольного гена <i>ABL</i>)	Каждые 3 месяца до достижения и подтверждения БМО, затем каждые 6 месяцев При достижении ГМО после 3 лет терапии рекомендован контроль 1 раз в 3-4 месяца для оценки стабильности ГМО в течение года Лаборатория должна иметь фактор конверсии для представления результатов по международной шкале IS (%)
Мутационный анализ <i>BCR::ABL</i>	При диагностике показан только больным в ФА и БК При неудаче терапии первой линии, при переходе на другие ИТК или другие виды терапии
Биохимический анализ крови	Каждые 15 дней в течение 1 месяца терапии, затем 1 раз в месяц в течение первых 3 месяцев терапии, далее 1 раз в 3 месяца до 12 месяцев терапии, после 12 месяцев – 1 раз в 3 месяца При необходимости оценки токсичности показан более частый контроль
ЭКГ	У пациентов с факторами риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендован мониторинг каждые 15 дней в течение первого месяца терапии; далее 1 раз в 3-6 месяцев до 12 месяцев терапии, после 12 месяцев терапии – 1 раз в год или по клиническим показаниям.
Рентгенография / флюорография органов грудной полости	1 раз в год или по клиническим показаниям

Последние рекомендации ELN2020 рекомендуют проведение только молекулярного мониторинга, при наличии атипичного транскрипта *BCR::ABL* рекомендуется использование FISH [16]. Однако, полный отказ от проведения цитогенетического мониторинга представляется необоснованным. Таким образом будут пропущены дополнительные (ДХА, в Ph+) и другие хромосомные aberrации (в Ph-) клетках, которые могут иметь прогностическое значение.

Результаты терапии у больных ХМЛ оцениваются по данным гематологического, цитогенетического и молекулярного методов исследования (таблица II-8). В зависимости от

степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа [15, 19, 33].

Таблица II-8. Виды ответа на терапию при ХМЛ [15, 19, 33]

Вид ответа	Критерии ответа	
Гематологический		
Полный (ПО)	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$ • Базофилы менее 5% • В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов • Тромбоциты менее $450 \times 10^9/\text{л}$ • Селезенка не пальпируется 	
Цитогенетический¹		
Полный (ПО)	• Ph хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0%)	
Частичный (ЧПО)	• Ph хромосома в 1-35% метафаз (Ph+ 1-35%)	
Малый (МО)	• Ph хромосома в 36-65% метафаз (Ph+ 36-65%)	
Минимальный (МинПО)	• Ph хромосома в 66-95% метафаз (Ph+ 66-95%)	
Отсутствие (нет ПО)	• Ph хромосома в более 95% метафаз (Ph+ >95%)	
Молекулярный²		
Большой молекулярный ответ (БМО)	Соотношение $BCR::ABL:ABL \leq 0,1\%$ и $>0,01\%$ по международной шкале (IS)	
Глубокий МО	MO4,0	Соотношение $BCR::ABL/ABL \leq 0,01$ и $>0,0032\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень $BCR::ABL$ при количестве $ABL \geq 10000$ копий
	MO4,5	Соотношение $BCR::ABL/ABL \leq 0,0032\%$ и $>0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень $BCR::ABL$ при количестве $ABL \geq 32000$ копий
	MO5,0	Соотношение $BCR::ABL/ABL \leq 0,001\%$ по международной шкале (IS) или неопределяемый уровень $BCR::ABL$ при количестве $ABL \geq 100000$ копий

1 В случае, если стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) неинформативно, определение полного цитогенетического ответа может быть основано на результатах FISH (анализ не менее 200 ядер) при этом количество клеток, несущих химерный ген не должно превышать 1 %.

2 Для стандартизации результатов необходим пересчет каждого результата в международную шкалу (IS). С целью исключения внутрилабораторной вариабельности изменение уровня $BCR::ABL$ менее чем на 1 log нуждается в подтверждении при повторном анализе.

Оценка ответа на таргетную терапию ИТК первой и второй линии больных в ХФ ХМЛ в соответствии с рекомендациями ELN2020 приведены в табл. II-9 [16].

Таблица II-9. Рекомендации по оценке ответа на терапию ИТК первой и второй линии больных в ХФ ХМЛ [16]

Срок терапии	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача терапии
На момент диагноза		Высокий риск по шкале ELTS ДХА* в Ph ⁺ клетках	
3 месяца	$BCR::ABL < 10\%$	$BCR::ABL > 10\%$	$BCR::ABL > 10\%$ если подтвержден в течение 1-3 месяцев
6 месяцев	$BCR::ABL \leq 1\%$	$BCR::ABL > 1\% - 10\%$	$BCR::ABL > 10\%$
12 месяцев	$BCR::ABL \leq 0,1\%$ (БМО)	$BCR::ABL > 0,1 - 1\%$	$BCR::ABL > 1\%$
В любое время	$BCR::ABL \leq 0,1\%$ (БМО) или менее	$BCR::ABL > 0,1 - 1\%$, потеря $\leq 0,1\%$ (БМО)	$BCR::ABL > 1\%$, Резистентные мутации, ДХА* в Ph ⁺ клетках

* ДХА – Дополнительные хромосомные aberrации

Рекомендации по лечению больных ХМЛ в ХФ с использованием ИТК в первой и второй линиях терапии ХМЛ представлены в табл. II-10 [15, 19]. Рекомендации по тактике лечения ХМЛ при использовании только молекулярного мониторинга приведены в табл. II-11 [17].

Таблица II-10. Рекомендации по лечению больных в хронической фазе ХМЛ в зависимости от длительности и характера ответа на терапию ИТК в первой и второй линиях лечения [15, 19]

Продолжительность лечения ИТК	Ответ на терапию	Дополнительная оценка	Рекомендации по лечению
3 месяца терапии ИТК	Оптимальный ответ		
	полный гематологический ответ (ПГО) Ph+ ≤ 35% (ЧЦО) BCR::ABL ≤ 10%		продолжить лечение в прежней дозе
	Предупреждение ¹		
Ph + 36% -65% (МЦО)	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR::ABL	при терапии ИТК2 продолжить прием ИТК2 в прежней дозе при лечении иматинибом увеличить дозу до максимально переносимой (600-800 мг/сут) готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса	
Неудача ²			
Нет ПГО Ph+ > 95% (мнее МЦО) Факторы риска неудачи: Ph+ > 65% (мнее МЦО) и BCR::ABL ≥ 10% ³	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR::ABL	при терапии ИТК2 переход на другой ИТК2 при терапии иматинибом переход на ИТК2 выбор ИТК с учетом переносимости и мутационного статуса поиск донора для алло-ТКМ	

Продолжительность лечения ИТК	Ответ на терапию	Дополнительная оценка	Рекомендации по лечению
6 месяцев терапии ИТК	Оптимальный ответ		
	Ph+ 0% (ПЦО) BCR::ABL < 1%		продолжить лечение в прежней дозе
	Предупреждение ¹		
Ph + 1% - 35% (ЧЦО) BCR::ABL 1%-10%	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR::ABL	при терапии ИТК2 продолжить прием ИТК2 в прежней дозе при лечении иматинибом увеличить дозу до максимально переносимой (600-800 мг/сут) готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса	
Неудача ²			
Ph+ > 35% (мнее ЧЦО) BCR::ABL > 10% потеря достигнутого ранее ответа	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации BCR::ABL	при терапии ИТК2 переход на другой ИТК2 при терапии иматинибом переход на ИТК2 выбор ИТК с учетом переносимости и мутационного статуса поиск донора для алло-ТКМ	

Продолжительность лечения ИТК	Ответ на терапию	Дополнительная оценка	Рекомендации по лечению
12 месяцев терапии ИТК	Оптимальный ответ		
	Ph+ 0% (ПЦО) <i>BCR::ABL</i> ≤ 0,1% (БМО)		продолжить лечение в прежней дозе
	Предупреждение ¹		
	Ph+ 0% (ПЦО) <i>BCR::ABL</i> 0,1-1%	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации <i>BCR::ABL</i>	при терапии ИТК2 продолжить прием ИТК2 в прежней дозе при терапии иматинибом увеличить дозу до максимально переносимой (600-800 мг/сут) готовность к смене терапии с учетом переносимости и мутационного статуса
Неудача ²			
Ph+ > 0% (меее ПЦО) <i>BCR::ABL</i> > 1%	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие	при терапии ИТК2 переход на другой ИТК2	
потеря достигнутого ранее ответа	анализ на мутации <i>BCR::ABL</i>	при терапии иматинибом переход на ИТК2 выбор ИТК с учетом переносимости и мутационного статуса поиск донора для алло-ТКМ	

Продолжительность лечения ИТК	Ответ на терапию	Дополнительная оценка	Рекомендации по лечению
В любое последующее время	Оптимальный ответ		
	<i>BCR::ABL</i> ≤ 0,1% (БМО)		продолжить лечение в прежней дозе
	Предупреждение ¹		
	ДХА в Ph ⁺ клетках: -7 или 7q ⁻	Обязательный цитогенетический мониторинг 1-2 раза в год, при возникновении цитопений – гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) для исключения миелодисплазии	продолжить лечение в прежней дозе при наличии признаков миелодисплазии обсуждение вопроса о смене терапии, выполнении алло-ТКМ
Неудача ²			
потеря ПГО потеря ПЦО подтвержденная потеря БМО ³ появление мутаций <i>BCR::ABL</i> ДХА в Ph ⁺ клетках	проверить приверженность к терапии и возможное лекарственное взаимодействие анализ на мутации <i>BCR::ABL</i>	при терапии ИТК2 переход на другой ИТК2 при терапии иматинибом переход на ИТК2 выбор ИТК с учетом переносимости и мутационного статуса поиск донора для алло-ТКМ	

1 При наличии факторов предупреждения у больных, получающих ИТК2 в первой линии возможно увеличение дозы нилотиниба до 800 мг/сут, дазатиниба до 140 мг/сут.

2 При неудаче терапии иматинибом предпочтительней смена терапии на ИТК2, чем повышение дозы иматиниба. При отсутствии ПГО показана смена терапии. При наличии факторов предостережения (высокая группа риска Sokal,

ДХА в Ph+ клетках) предпочтительнее смена терапии. При наличии возможности больных с неудачей терапии целесообразно включать в клинические исследования новых методов экспериментальной терапии ХМЛ.

³ При выполнении только молекулярного анализа рекомендуется повторное исследование в течение 1–2 месяцев для подтверждения результата.

⁴ В двух последующих определениях, в одном из которых уровень $BCR::ABL \geq 1\%$.

Таблица II-11. Тактика терапии пациентов в хронической фазе ХМЛ при использовании только молекулярного мониторинга в зависимости от уровня экспрессии $BCR::ABL$ (IS) и длительности терапии [17]

Уровень экспрессии $BCR::ABL$ (IS)*	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
>10%	желтый	красный	
>1%-10%	зеленый		желтый
>0,1%-1%	зеленый		светло-зеленый
≤0,1%	зеленый		

Цвет	Оценка	Клиническое значение	Рекомендации
Красный	Резистентность к ИТК	Оценить приверженность пациента к терапии и лекарственное взаимодействие Рассмотреть мутационный анализ	Переключение на другой ИТК и оценка необходимости алло-ТКМ
Желтый	Возможная резистентность к ИТК	Оценить приверженность пациента к терапии и лекарственное взаимодействие Рассмотреть мутационный анализ Рассмотреть цитогенетический анализ для оценки БЮ на 3 месяца или ПЦО на 12 месяцев	Переключение на другой ИТК или продолжение того же ИТК (если не иматиниб) или повышение дозы иматиниба до 800 мг/сут или оценка необходимости алло-ТКМ
Светло-зеленый	Чувствительность к ИТК	Если цель лечения длительная выживаемость: 0,1%-1,0% оптимально Если цель лечения ремиссия без лечения: ≤0,1% оптимально	Если уровень оптимальный: продолжать прежний ИТК Если уровень неоптимальный: обсудить выбор дальнейшего лечения с пациентом
Зеленый	Чувствительность к ИТК	Мониторинг ответа и побочных эффектов	Продолжение прежнего ИТК

При недостаточной эффективности или непереносимости терапии первой линии при выборе ИТК для смены терапии необходимо учитывать анамнез лечения, в том числе наблю-

дававшиеся побочные эффекты, сопутствующую патологию, результаты определения мутационного статуса *BCR::ABL*. При неудаче терапии иматинибом необходима смена терапии на ИТК2. Повышение дозы иматиниба до 600–800 мг/сут может являться только временной мерой в условиях ограниченного доступа к ИТК2.

При неудаче лечения первой и второй линии четких рекомендаций по ведению больных, получающих последующие линии терапии, нет. В рекомендациях ELN2020 четких определений оптимального ответа или неудачи терапии нет. Указано, что уровень *BCR::ABL* > 1 % или цитогенетический ответ менее чем полный ($Ph > 0$ %) являются недостаточными для оптимальной выживаемости [16].

При неудаче двух линий терапии, а также при прогрессировании в продвинутые фазы на фоне терапии ИТК вопрос о выполнении алло-ТКМ необходимо решать незамедлительно, так как этот метод является единственным, способным в этой ситуации дать шанс на длительную безрецидивную выживаемость.

Лечение больных ХМЛ в продвинутых фазах заболевания (ФА и БК) имеет свои особенности (табл. II-12). Необходимо применение максимальных доз ИТК, возможно сочетание ИТК и химиотерапии. Первоочередной задачей является перевод заболевания в хроническую фазу и достижение максимально возможного эффекта терапии. При возможности необходимо проведение алло-ТКМ.

Таблица II-12. Рекомендации по лечению больных ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза [15, 19]

Фаза заболевания		Рекомендации по лечению
Фаза акселерации		<ul style="list-style-type: none"> - нилотиниб 400 мг / 2 раза в сутки - дазатиниб 140 мг / 1 раз в сутки - иматиниб 600 мг/сутки - бозутиниб 500 мг / 1 раз в сутки (при резистентности к другим ИТК) - обсудить алло-ТКМ - экспериментальная терапия
Бластный криз	лимфоидный	<ul style="list-style-type: none"> - терапия по программе лечения Ph+ОЛЛ - дазатиниб 140 мг/сутки - бозутиниб 500 мг / 1 раз в сутки (при резистентности к другим ИТК) - алло-ТКМ (если возможно) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа) - экспериментальная терапия
	миелоидный	<ul style="list-style-type: none"> - терапия по программе лечения ОМЛ - дазатиниб 140мг/сутки - бозутиниб 500 мг / 1 раз в сутки (при резистентности к другим ИТК) - алло-ТКМ (если возможно) с последующим продолжением ИТК (выбор ИТК в зависимости от предшествующего лечения, переносимости, мутационного анализа) - экспериментальная терапия

Показанием к проведению аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (алло-ТКМ) у больных в ХФ ХМЛ является резистентность ко второй линии терапии ИТК, выявление мутации T315I. Пациентам в ФА и БК ХМЛ рекомендуется проведение алло-ТКМ от родственного либо неродственного донора сразу после достижения второй ХФ на фоне ИТК и/или сочетания ИТК с химиотерапией [15, 19]. Общие рекомендации по показаниям к проведению HLA-типирования, поиску донора и выполнению алло-ТКМ приведены в таблице II-13.

Таблица II-13. Показания к HLA-типированию, поиску до-

нора и проведению аллогенной трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ [15, 16, 19]

Действия	Категория больных ¹
Поиск (HLA-типирование) родственного донора	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в ФА или БК; у больных с неблагоприятными прогностическими факторами
При неудаче терапии ИТК первой линии	У всех больных
Поиск неродственного донора при отсутствии родственного донора	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в ФА или БК
При неудаче терапии ИТК первой линии	У больных с прогрессированием в ФА или БК, имеющих мутацию Т315I, у больных с гематологической резистентностью к терапии первой линии
В течение или после терапии ИТК второй линии	У всех больных при неудаче терапии ИТК второй линии У больных с факторами предосторожности при терапии ИТК второй линии с риском по шкале EBMT 0-2 ²
Выполнение алло-ТКС	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в ФА или БК (рекомендуется предварительная терапия ИТК)
При неудаче терапии ИТК первой линии	У больных с прогрессированием в ФА или БК (рекомендуется предварительная терапия ИТК второй линии с целью достижения хронической фазы), а также у больных, имеющих мутацию Т315I
При неудаче терапии ИТК второй линии	У всех больных

1 Рекомендации применимы к больным, которые по возрасту и функциональному состоянию являются кандидатами для проведения алло-ТКМ.

² Факторы риска при алло-ТКМ общества EBMT [72]:

- хроническая фаза 0 баллов, фаза акселерации 1 балл, бластный криз 2 балла;
- возраст менее 20 лет 0 баллов, 20–40 лет 1 балл, более 40 лет 2 балла;
- время от постановки диагноза до Алло-ТКМ менее 1 года 0 баллов, более 1 года 1 балл;
- HLA-идентичный сиблинг 0 баллов, другие доноры 1 балл;
- пара донор-женщина реципиент-мужчина 1 балл, 0 баллов для других сочетаний донор-реципиент.

Современное медикаментозное лечение больных ХМЛ является высокоэффективным у подавляющего большинства больных. Имеющиеся рекомендации по контролю нежелательных явлений ИТК и возможность альтернативного выбора препаратов позволяет практически полностью сохранить физическое состояние и повседневный уровень активности больного.

Для сохранения принципа максимального и постоянно-го воздействия на опухолевый клон важно свести к минимуму побочные эффекты терапии, учитывая необходимость длительного приема препаратов.

Побочные эффекты лечения хронического миелолейкоза и методы их коррекции

Токсичность терапии на фоне применения ИТК можно разделить на гематологическую и негематологическую. Общие рекомендации по коррекции нежелательных явлений при лечении ХМЛ приведены ниже [73].

Гематологическая токсичность

Частым побочным эффектом лечения ИТК является снижение показателей крови. Анемия любой степени во всех

фазах ХМЛ не является показанием к прерыванию терапии ИТК. Необходимо дополнительное обследование пациента для исключения других причин анемии, с учетом клинической ситуации (анализ крови на обмен железа, фолаты, витамин В12, гемолитические тесты и др.). При клинически значимых проявлениях анемического синдрома показаны заместительные трансфузии эритроцитной массы.

При нейтропении и тромбоцитопении 1–2 степени в любой фазе ХМЛ снижения дозы ИТК и перерывов в лечении не требуется. В ХФ ХМЛ при нейтропении и/или тромбоцитопении 3–4 степени показана временная отмена ИТК с контролем клинического анализа крови один раз в неделю. После восстановления абсолютного числа нейтрофилов до уровня более $1,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитов более 50×10^9 /л необходимо возобновить терапию ИТК:

- если перерыв в лечении составлял менее 2 недель, то терапия возобновляется в прежней дозе, при перерыве более 2 недель – в сниженной на один уровень дозе (см. табл. 4 – дозы ИТК);
- если доза ИТК ранее была снижена, при стабильных показателях гемограммы через 1 месяц целесообразно возвращение к стандартной дозировке;
- при длительных нейтропениях возможно кратковременное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно, при отсутствии эффекта от введения Г-КСФ необходима

редукция дозы или смена ИТК;

- при длительных повторных цитопениях необходимо провести обследование (миелограмма, гистологическое исследование костного мозга) с целью исключения прогрессирования заболевания, развития фиброза костного мозга.

В ФА и БК ХМЛ даже при наличии нейтропении и тромбоцитопении 3–4 степеней с целью индукции ремиссии в течение первых 4 недель терапия ИТК не должна прерываться. При тромбоцитопении 3–4 степени, геморрагическом синдроме показаны трансфузии тромбоцитного концентрата. Определенную пользу для продолжения терапии ИТК, при коррекции тромбоцитопении 3–4 степени, не обусловленной прогрессированием заболевания может принести введение агонистов рецепторов тромбопоэтина [73]. Следует отметить, что показание для использования данных препаратов в настоящее время официально не зарегистрировано и должно осуществляться только при наличии жизненных показаний для купирования тромбоцитопении с целью продолжения терапии ИТК. Если миелосупрессия сохраняется после 1 месяца терапии, то необходимо выполнение стеральной пункции с подсчетом миелограммы для исключения прогрессирования заболевания:

- при числе бластов менее 5 % и снижении клеточности костного мозга следует прервать терапию; контроль клинического анализа крови проводить не реже 1 раза в неделю; возобновить терапию после восстановления абсолютно-

го числа нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$; при повторном возникновении миелосупрессии доза ИТК должна быть снижена; при длительных и/или повторных эпизодах нейтропении и отсутствии бластоза в периферической крови и костном мозге возможно применение Г-КСФ;

- при наличии более 5 % бластов и гиперклеточном костном мозге должен быть обсужден вопрос об изменении тактики терапии:

- при терапии иматинибом переход на терапию ИТК2;
- при терапии ИТК2 смена препарата;
- проведение другого вида терапии (химиотерапия, экспериментальное лечение).

Негематологическая токсичность

Помимо гематологической токсичности терапия ИТК может осложняться и другими побочными эффектами, связанными лишь с относительной селективностью ИТК и возможностью влияния на широкий спектр тирозинкиназ, регулирующих различные процессы жизнедеятельности организма. Наиболее частыми побочными эффектами лечения ИТК являются тошнота, рвота, диарея, задержка жидкости с развитием отеков, кожная сыпь, зуд, слабость, нарушения сна, боли в мышцах и суставах. Особенное значение данные побоч-

ные явления приобретают в связи с необходимостью постоянного приема препаратов ИТК. Даже небольшая выраженность постоянно существующих побочных эффектов может приводить к снижению приверженности к лечению (комплаентности) – пропускам приема либо снижению дозы препарата пациентами, что ведет к снижению эффективности терапии.

Общая тактика ведения больных при различных проявлениях негематологической токсичности на фоне ИТК представлена в табл. II-14. Перерывы в лечении и снижение дозы допустимы при длительных и/или повторных эпизодах токсичности 2 степени и при однократной токсичности 3–4 степени. Непереносимость терапии ИТК возможно констатировать при длительном (более 2–3 мес.) сохранении явлений токсичности 2 ст. при условии адекватной сопроводительной терапии, а также при повторных явлениях токсичности 3–4 степени. Непереносимость терапии является показанием к переводу на другой ИТК, так как профиль негематологической токсичности у препаратов разный, и перекрестная непереносимость минимальная.

Таблица II-14. Общая тактика терапии при негематологической токсичности ИТК

Степень токсичности	Тактика терапии
Степень 1	Перерывов в лечении и снижения дозы не требуется
Степень 2: -длительность ≤ 7дней	Перерывов в лечении и снижения дозы не требуется
-длительность > 7 дней или при повторном возникновении токсичности	Отменить лечение; после разрешения токсичности менее 2 степени возобновить лечение При перерыве менее 28 дней возобновить лечение в прежней дозе. При длительности перерыва более 28 дней – снижение дозы на один уровень При отсутствии признаков усугубления токсичности при лечении в сниженной дозе в течение 1 месяца – возврат к стандартной дозе
Степень 3 или 4	Отменить лечение; после уменьшения токсичности <2 степени возобновить лечение в сниженной на один уровень дозе При отсутствии признаков усугубления токсичности при лечении в сниженной дозе в течение 1 месяца – возврат к стандартной дозе При длительности токсичности более 28 дней, повторных эпизодах того же вида токсичности обесудить вопрос о переводе на другую терапию

Одним из наиболее актуальных дополнений последних версий рекомендаций по диагностике и лечению ХМЛ является включение раздела, посвященного методике ведения пациентов ХМЛ в ремиссии без лечения (РБЛ). В этот период у пациентов с длительным глубоким молекулярным ответом (ГМО) отменяется прием препаратов – ингибиторов тирозинкиназ и больной остается только под частым молекулярным мониторингом минимальной остаточной болезни. В случае повышения уровня экспрессии *BCR::ABL* более порогового значения, обычно $MO_{4,0}$ или БМО, таргетная терапия возобновляется.

В настоящее время уже накоплено достаточно результатов клинических исследований возможной отмены терапии у больных со стойким длительным глубоким молекулярным ответом – ведение ремиссии ХМЛ без лечения [74–77]. Успешные результаты этих исследований, в том числе подтвержденные и в отечественных работах [78], в виде сохранения ответа у большей части (39–67 %) пациентов при крайне низком риске прогрессирования заболевания сдела-

ли возможным включение данного раздела в клинические рекомендации.

Условия для включения пациентов в ХМЛ в РБЛ в соответствии с рекомендациями ELN2020 следующие [16].

- **Обязательные:**

- первая хроническая фаза;
- мотивированный пациент с хорошей коммуникацией;
- доступ к высококачественной ПЦР с использованием Международной шкалы (IS) с быстрым получением результатов;

- согласие пациента на более частый мониторинг после прекращения лечения, ежемесячно в течение первых 6 месяцев, каждые 2 месяца в течение 6–12 месяцев, затем каждые 3 месяца.

- **Минимально допустимые:**

- первая линия терапии, вторая линия только в случае непереносимости первой линии терапии;
- типичные транскрипты *BCR::ABL* e13a2 или e14a2;
- продолжительность терапии ИТК >5 лет (>4 лет для ИТК2);
- продолжительность глубокого молекулярного ответа (МО4.0 или лучше) >2 лет.

- **Оптимальные:**

- продолжительность терапии ИТК >5 лет;
- продолжительность глубокого молекулярного ответа >3 лет, если МО4.0;

– продолжительность глубокого молекулярного ответа >2 лет, если MO4.5.

Оценка возможности применения методики РБЛ в клинической практике по рекомендациям NCCN приведена в табл. II-15 [17].

Таблица II-15. Возможность применения РБЛ в клинической практике (рекомендации NCCN) [17]

Критерии	Зеленый	Желтый	Красный
Установленные критерии	Да	---	Нет
Риск по шкале Sokal	Не высокий	Высокий	---
Тип транскрипта <i>BCR::ABL</i>	Типичный b2a2 или b3a2(c13a2 или e14a2)	Атипичный, но точно определенный количественно	Неизмеримый
Анамнез ХМЛ	Только хроническая фаза	Резистентность или мутации в киназном домене	Предшествующие ФА или БК
Ответ на терапию ИТК первой линии	Оптимальный	Предупреждение	Неудача терапии
Продолжительность терапии всеми ИТК	> 8 лет	3-8 лет	< 3 лет
Глубина МО	MO4,5	MO4,0	Не достигнут MO4,0
Продолжительность глубокого молекулярного ответа, определенного в стандартизированной лаборатории	>2 лет	1-2 года	< 1 года

Все зеленый свет: рекомендация рассмотреть отказ от терапии ИТК.

Любой желтый свет: отказ от терапии ИТК рассмотреть только при очень значимых обстоятельствах (например, значительная токсичность или планируемая беременность).

Любой красный свет: отмена ИТК не рекомендована, исключая клиническое исследование.

Краеугольным камнем методики РБЛ является частый молекулярный мониторинг экспрессии *BCR::ABL*:

- ежемесячно в течение первых 6 месяцев;
- каждые 2 месяца в течение 6–12 месяцев;
- затем каждые 3 месяца.

Интересным побочным эффектом отмены терапии ИТК являются мышечные боли, наблюдающиеся у 20–30 % пациентов после прекращения приема ИТК. Предполагается, что возникновение данного побочного эффекта связано с дисбалансом цитокинов и носит временный характер. Однако выраженность болей у некоторых пациентов требовала возобновления приема ИТК.

Потеря БМО при молекулярном мониторинге, подтвержденная в двух последовательных исследованиях является показанием к возобновлению терапии тем же самым ИТК, который пациент принимал до включения в РБЛ.

Беременность и отцовство

В соответствии с инструкциями по применению ИТК, беременность является противопоказанием к терапии. Всем пациентам, принимающим ИТК, показана эффективная контрацепция.

Пациенткам, планирующим беременность, необходимо быть информированными о потенциальном тератогенном действии иматиниба; мало изученном действии ИТК2 при беременности и описанном эмбриотоксическом действии; вероятности самопроизвольного прерывания беременности;

возможности рецидива ХМЛ при отмене терапии на период беременности даже при наличии ПМО; небольшом количестве наблюдений случаев беременности при ХМЛ.

В рекомендациях ELN2020 включен раздел, посвященный беременности и отцовству больных ХМЛ [16]. Риск генотоксичности для мужчин при приеме иматиниба, нилотииниба, дазатиниба и бозутиниба признан низким, прекращения приема препаратов во время планирования отцовства не требуется.

Для женщин рекомендации по впервые выявленному ХМЛ во время беременности должны быть индивидуальными. При наличии продвинутых фаз ХМЛ – прерывание беременности. Все ИТК противопоказаны во время беременности, хотя иматиниб безопасно использовался во время второго и третьего триместра беременности.

Требования к женщинам, планирующим беременность, такие же, как и при использовании методики ремиссии без лечения. При потере БМО, но сохранении ПЦО, во время беременности имеется вероятность продолжения наблюдения до родов без необходимости возобновления лечения. Женщины, потерявшие БМО, но не забеременевшие должны возобновить лечение, возможно более активным ИТК, для достижения более устойчивого ответа для повторной попытки отмены и беременности.

У женщин, планирующих беременность и не имеющих глубокого молекулярного ответа лечение может быть заме-

нено на интерферон-альфа или могут быть рассмотрены альтернативные методы беременности.

С терапевтической целью у пациенток с ХМЛ и беременностью могут использоваться антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) и/или низкомолекулярные гепарины при тромбоцитозе. Лейкаферез и препараты интерферона-альфа расцениваются как относительно безопасные во время беременности. Вскармливание противопоказано при приеме ИТК.

В рамках научно-исследовательской работы нами была разработана программа диагностики и лечения ХМЛ, включающая методику РБЛ.

Особенностью разработанной программы лечения ХМЛ было использование раннего переключения между линиями таргетной терапии при отсутствии оптимального ответа на таргетную терапию.

Для оптимального ответа на первую линию терапии ИТК необходимо наличие:

- ПГО в течение первых 3 месяцев;
- ПЦО в течение первых 6 месяцев;
- БМО в течение первых 12 месяцев.

Для соответствия оптимальному ответу второй линии терапии ИТК считали необходимым достижение:

- на 3 месяца лечения раннего молекулярного ответа ($BCR::ABL \leq 10\%$) и / или малого цитогенетического ответа ($Ph+ < 65\%$, МЦО);

- на 6 месяцев лечения раннего молекулярного ответа $BCR::ABL \leq 10\%$ и / или частичного цитогенетического ответа ($Ph+ \leq 35\%$, ЧЦО);
- на 1 год лечения $BCR::ABL \leq 1\%$ и / или полного цитогенетического ответа ($Ph+ 0\%$, ПЦО);
- в любое время после года терапии достижение БМО (на 3 месяца терапии достижение раннего молекулярного ответа ($BCR::ABL \leq 0,1\%$)).

В обычной практике смена терапии проводится при констатации неудачи терапии. Во вновь разработанной программе переключение между линиями лечения проводится при отсутствии оптимального ответа, то есть у больных с неудачей терапии и у пациентов с наличием факторов предостережения. Таким образом, доля пациентов, которым проводится смена терапии существенно увеличивается.

В общем виде разработанная программа лечения представлена на рисунке II-2.

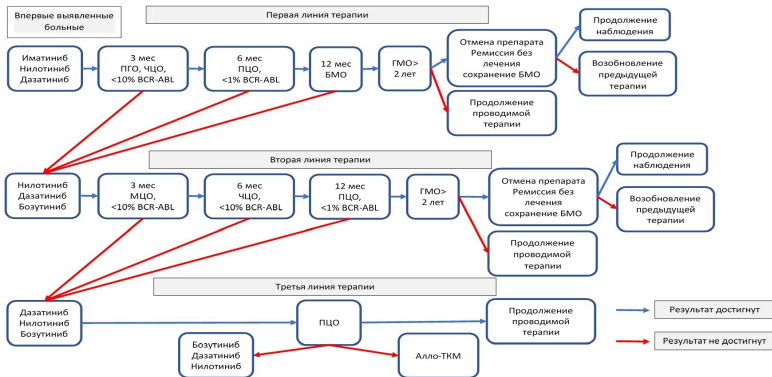


Рисунок П-2. Программа лечения ХМЛ с методикой ведения больных в фазе ремиссии без использования ингибиторов тирозинкиназ (ремиссии без лечения).

При достижении продолжительного (не менее 3 лет) стабильного глубокого молекулярного ответа (МО_{4,0} и глубже) больные ХМЛ могли быть переведены в режим без лечения (РБЛ).

В этом случае лечение ИТК прекращалось и проводился мониторинг уровня $BCR::ABL$ с момента прекращения приема ИТК по следующей схеме: в течение первых 6 месяцев 1 раз в месяц; в течение второй половины первого года (с 7-го до завершения 12 месяца) 1 раз в 1,5 месяца; затем 1 раз в 3 месяца.

При повышении относительного уровня $BCR::ABL/ABL$

более 0,1 % терапия ИТК возобновлялась с периодическим контролем *BCR::ABL* не реже чем в 3 месяца до повторного достижения и подтверждения БМО, затем 1 раз в 6 месяцев при его сохранении. Нами была проведена апробация разработанной программы и фармакоэкономическая оценка её эффективности.

Всего в исследование было включено 307 пациентов с диагнозом ХМЛ. Группа сравнения (исторического контроля) состояла из 216 больных, 91 пациент был включен в группу исследования. Результаты первичной диагностики приведены в таблице II-16.

Диагностика и лечение пациентов в группе исследования проводилось по вновь разработанной программе. Всем больным после установления диагноза назначались ингибиторы тирозинкиназ: первого поколения – иматиниб 79 (87 %) пациентам и второго поколения – нилотиниб 9 (10 %) и дазатиниб 3 (3 %) больным. Для анализа эффективности таргетной терапии в группе сравнения использовались только результаты лечения пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназ.

Таблица II-16. Клинические показатели пациентов с ХМЛ на момент первичной диагностики

Показатель	Группа сравнения (n=216)	Группа исследования (n=91)	p, между группами
Возраст на момент установления диагноза медиана (интервал), годы	49,9 (5,0-83,5)	52,7 (19,2-85,4)	0,39
Пол, мужской/женский	97/119	39/52	0,84
Увеличение селезенки на момент установления диагноза – в (%)	134 (62%)	48 (52,7%)	0,17
Размер селезенки ниже реберной дуги при спленомегалии, медиана (интервал), см	5 (1-27)	6 (1-18)	0,52
Гемоглобин, среднее значение (интервал), г/л	120 (66-234)	119 (64-155)	0,97
Эритроциты, среднее значение (интервал), 10 ¹² /л	3,9 (1,9-7,4)	4,1(2,2-5,7)	0,21
Лейкоциты, среднее значение (интервал), 10 ⁹ /л	103,0 (11,20-600,0)	129,9 (17,1-504,8)	0,04
Бласты крови, медиана (интервал), %	1 (0-79)	1 (0-18)	0,75
Эозинофилы крови, медиана (интервал), %	2 (0-9)	2 (0-11)	0,87
Базофилы крови, медиана (интервал), %	4 (0-18)	4 (0-26)	0,75
Тромбоциты, среднее значение (интервал), 10 ⁹ /л	500 (18-5000)	513 (103-1401)	0,07
Фаза заболевания, ХФ/ФА/БК	197/16/3	85/6/0	0,68*
Группа риска Sokal низкая/промежуточная/высокая	104/8/35	53/5/25	0,37**
Группа риска EUTOS низкая/высокая	123/23	71/12	0,94
Группа риска ELTS низкая/промежуточная/высокая	87/40/19	48/25/10	1,0**

* сравнение между частотами ХФ и ФА+БК, **сравнение между частотами низкая+промежуточная и высокая

Группы пациентов значимо различались по срокам от установления диагноза до начала таргетной терапии: медиана составила 2,0 месяца для группы сравнения и 0,5 месяца для группы исследования.

Вторая линия терапии проводилась в группе сравнения 76 больным (нилотиниб – 54, дазатиниб – 19, бозутиниб – 2, иматиниб – 1); в группе исследования 46 пациентам (нилотиниб – 26, дазатиниб – 19, иматиниб – 1).

Сроки от установления диагноза до начала таргетной терапии второй линии статистически значимо различались между группами: медиана составила 49,5 месяцев для группы сравнения и 8,0 для группы исследования.

Третья линия таргетной терапии была использована в группе сравнения у 32 больных (нилотиниб – 6, дазатиниб

– 25, бозутиниб – 1); в группе исследования у 19 пациентов (нилотиниб – 1, дазатиниб – 10, бозутиниб – 5, понатиниб – 3). Сроки от установления диагноза до начала таргетной терапии третьей линии статистически значимо различались между группами: медиана составила 81,3 месяца для группы сравнения и 26,4 месяцев – для группы исследования.

Методика ведения ремиссии без лечения была использована у 27 пациентов с диагнозом ХМЛ.

Причинами отмены терапии были: нежелательные явления у 16 больных, наличие глубокого молекулярного ответа у 11 пациентов, давших информированное согласие. Клинические данные пациентов представлены в таблице II-17.

Таблица II-17. Пациенты с хроническим миелолейкозом в фазе ремиссии без лечения

Показатель	Общая группа (n=27)	Отмена в связи с нежелательными явлениями (n=16)	Отмена при наличии ГМО (n=11)
Терапия до отмены (1) – первая линия (2) – вторая линия (3) – третья линия	иматиниб (1) – 15 бозутиниб (1) – 1 нилотиниб (2) – 9 дазатиниб (2) – 1 дазатиниб (3) – 1	иматиниб (1) – 10 нилотиниб (2) – 4 дазатиниб (2) – 1 дазатиниб (3) – 1	иматиниб (1) – 5 бозутиниб (1) – 1 нилотиниб (2) – 5
Уровень ответа до отмены терапии	БМО – 3 МО4,0 – 2 МО4,5 – 19 МО5,0 – 3	БМО – 3 МО4,5 – 10 МО5,0 – 3	МО4,0 – 2 МО4,5 – 9
Продолжительность МО4,0 при его наличии, медиана (интервал), месяцев	43,8 (3,5-92,7)	45,8 (3,5-92,7)	36,3 (17,0-66,5)

* сравнение между подгруппами

При использовании разработанной программы лечения ХМЛ в первой линии терапии частота достижения целевых

суррогатных маркеров выживаемости составила: ПГО на 3 месяца терапии у 64 % пациентов в группе сравнения и у 74 % больных в группе исследования, ПЦО определялся на 12 месяцев терапии в 40 % случаев в группе сравнения и 48 % в группе исследования, БМО на 18 месяцев терапии был зарегистрирован в 16 % группы сравнения и 36 % группы исследования (табл. II-18). Статистически значимым различие было только в частоте достижения БМО ($p=0,0002$).

Таблица II-18. Лечение больных ХМЛ группы контроля и исследования – первая линия терапии

Показатель	Группа контроля (n=208)	Группа исследования (n=91)	p, сравнение между группами
Терапия первой линии	иматиниб 207 бозутиниб 1	иматиниб 79 нилотиниб 9 дазатиниб 3	
Срок от установления диагноза до начала таргетной терапии, медиана (интервал), месяцев	2,0 (0-219,8)	0,5 (0-49,9)	0,000001
Результаты терапии первой линии			
ПГО в течение первых 3 месяцев терапии, n (%)	133 (64%)	67 (74%)	0,06
РМО (<10% VCR::ABL) в течение первых 3 месяцев терапии, n (%)	10/17 (59%)	59/71 (84%)	0,05
ПЦО в течение первых 12 месяцев терапии, n (%)	84 (40%)	43 (48%)	0,22
БМО в течение первых 18 месяцев терапии, n (%)	35 (17%)	33 (36%)	0,0002

Общая выживаемость больных при проведении таргетной терапии первой линии статистически значимо была выше в группе исследования, чем в группе сравнения ($p=0,0001$): 5-летняя ОВ для группы исследования – 89 %, для группы сравнения – 75 % (рисунок II-3).

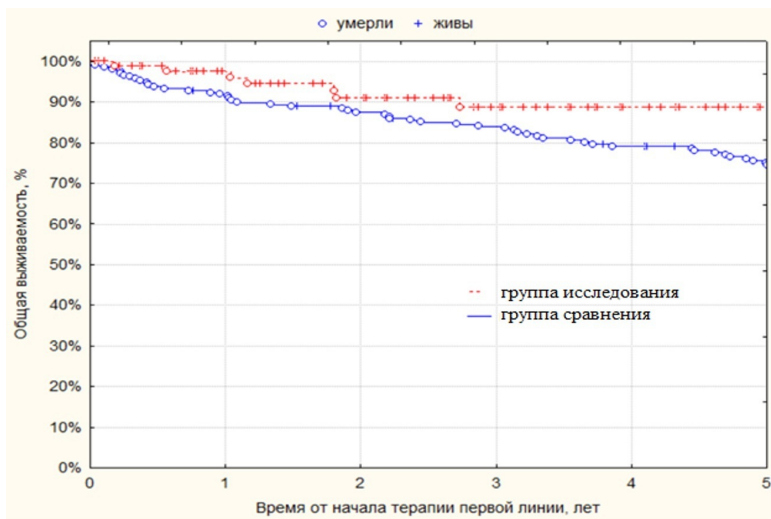


Рисунок II-3. Общая выживаемость больных со времени начала терапии первой линии в группе сравнения (n=208) и группе исследования (n=91).

Терапия второй линии значительно чаще назначалась в группе исследования – 46 (51 %) пациентам в сравнении с 76 (37 %) больных в группе сравнения ($p=0,02$). Причинами назначения второй линии терапии были: непереносимость терапии – статистически значимо чаще в группе исследования 13 (14 %), чем в группе сравнения 12 (6 %), ($p=0,009$); резистентность – одинаково часто в группе исследования 29

(32 %) и в группе сравнения 59 (28 %) ($p=0,50$); другие причины – со схожей частотой в группе исследования 4 (9 %) и в группе сравнения 5 (2 %) и ($p=0,54$).

Результаты терапии второй линии в группах пациентов представлены в таблице П-18.

Общая частота ПГО, частота достижения ПГО при его отсутствии на момент начала терапии второй линии и частота достижения ПГО в течение первых 3 месяцев терапии второй линии были выше, а медиана длительности достижения ПГО короче в группе исследования по сравнению с группой сравнения, однако, статистически значимых различий получено не было.

Общая частота достижения ПЦО, его частота при отсутствии ПЦО на момент начала терапии второй линии, а также частота ПЦО в течение первых 12 месяцев лечения второй линии были чаще в группе исследования по сравнению с группой сравнения, но без статистически значимых различий. Медиана длительности достижения ПЦО была значимо короче в группе исследования при сопоставлении с группой сравнения.

Большой молекулярный ответ достигался одинаково часто в группах исследования и сравнения как в общем по группам, так и в подгруппах пациентов, не имевших БМО на момент начала терапии второй линии, однако, медиана достижения БМО статистически значимо была почти три раза короче в группе исследования (3,7 месяцев) по сравнению с

группой сравнения (10,6 месяцев).

Таблица II-18. Лечение больных ХМЛ группы сравнения и исследования – вторая линия терапии

Показатель	Группа сравнения (n=76)	Группа исследования (n=46)	p, сравнение между группами
Терапия второй линии	нилотиниб 54 дазатиниб 19 бозутиниб 2 иматиниб 1	нилотиниб 26 дазатиниб 19 иматиниб 1	
Срок от установления диагноза до начала терапии второй линии, медиана (интервал), месяцев	49,5 (3,5-181,5)	8,0 (0,8-35,7)	0,000001
Результаты терапии второй линии			
ПГО в общей группе, n (%)	67 (88%)	43 (93%)	0,52
достижение ПГО у пациентов без ПГО на момент начала терапии второй линии, n (%)	20/25 (75%)	7/9 (78%)	0,73
медиана достижения ПГО, месяцев (интервал)	3,0 (0,3-13,0)	1,7 (0,2-13,7)	0,61
достижение ПГО в течение 3 месяцев у пациентов без гематологического ответа, n (%)	10/25 (40%)	6/9 (67%)	0,16
ПЦО в общей группе, n (%)	48 (63%)	31 (67%)	0,78
достижение ПЦО у пациентов без ПЦО на момент начала терапии второй линии, n (%)	31/56 (55%)	20/34 (59%)	0,95
медиана достижения, ПЦО, месяцев (интервал)	5,0 (0,5-18,9)	3,3 (0,3-16,5)	0,05
достижение ПЦО в течение 12 месяцев у пациентов без ПЦО на момент начала терапии второй линии, n(%)	24/56 (43%)	18/34 (53%)	0,48
БМО в общей группе, n (%)	38 (50%)	23 (50%)	0,85
достижение БМО у пациентов без БМО на момент начала терапии второй линии, n (%)	27/63 (43%)	17/40 (43%)	0,87
медиана времени достижения, БМО, месяцев (интервал)	10,6 (1,8-55,2)	3,7 (0,9-10,8)	0,0002

Общая выживаемость была статистически значимо ($p=0,0005$) выше в группе исследования по сравнению с группой сравнения: 5-летняя ОВ составила соответственно 88 % и 63 % (рисунок II-4).

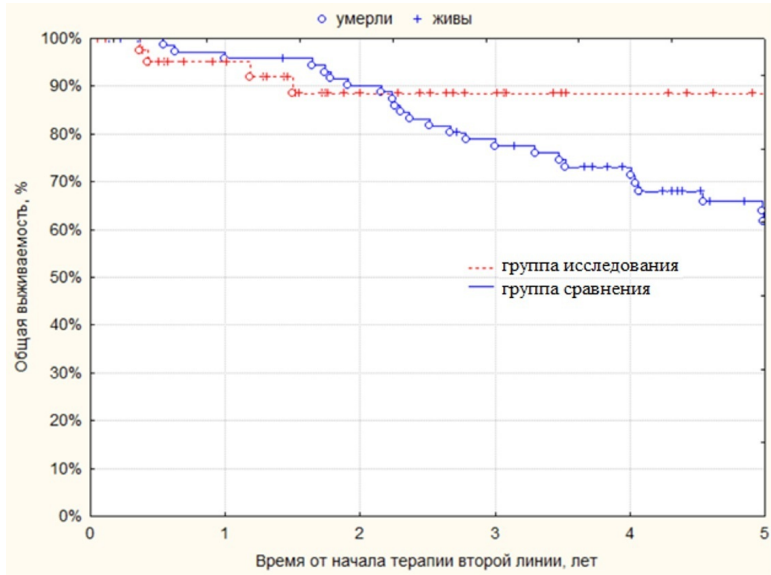


Рисунок П-4. Общая выживаемость пациентов, получавших вторую линию таргетной терапии в группе сравнения (n=76) и в группе исследования (n=46).

Назначение терапии третьей линии одинаково часто проводилось в группе исследования – 19 (41 %) и в группе сравнения 32 (42 %) больных ($p=0,99$). Частоты встречаемости причин, по которым назначалась терапия третьей линии, статистически значимо не различались:

– непереносимость – в группе исследования 9 (20 %) и в группе сравнения 12 (16 %), ($p=0,77$);

- резистентность – в группе исследования 9 (20 %) и в группе сравнения 16 (21 %) и ($p=0,97$);
- другие причины – в группе исследования 1 (2 %) и в группе сравнения 3 (4 %) и ($p=0,66$).

Результаты лечения пациентов с ХМЛ, получавших таргетную терапию лечения третьей линии, представлены в таблице П-19.

Таблица П-19. Лечение больных ХМЛ группы сравнения и исследования – третья линия терапии

Показатель	Группа сравнения (n=32)	Группа исследования (n=19)	p, сравнение между группами
Терапия третьей линии	нилотиниб 6 дазатиниб 25 бозутиниб 1	нилотиниб 1 дазатиниб 10 бозутиниб 5 понатиниб 3	
Срок от установления диагноза до начала терапии третьей линии, медиана (интервал), месяцев	81,3 (24,5-160,7)	26,4 (3,1-51,2)	0,000001
Результаты терапии третьей линии			
ПГО в общей группе, n (%)	28 (88%)	19 (100%)	0,29
достижение ПГО у пациентов без гематологического ответа на момент начала терапии третьей линии, n (%)	8/15 (53%)	-	-
медиана времени достижения, ПГО, мес. (интервал)	1,3 (0,5-9,9)	-	-
достижение ПГО в течение 3 месяцев терапии третьей линии, при его отсутствии на момент начала лечения n (%)	7/15 (47%)	-	-
ПЦО в общей группе, n (%)	17 (53%)	13 (68%)	0,44
достижение ПЦО у пациентов без ПЦО на момент начала терапии третьей линии, n (%)	9/23 (39%)	4/10 (40%)	0,73
медиана времени достижения, ПЦО, мес. (интервал)	13,0 (2,9-33,0)	2,8 (2,6-3,2)	0,01
достижение ПЦО в течение 12 месяцев терапии третьей линии при отсутствии ПЦО на момент начала лечения n (%)	4/23 (17%)	4/10 (40%)	0,17
БМО в общей группе, n (%)	11 (34%)	7 (37%)	0,55
достижение БМО у пациентов без большого молекулярного ответа на момент начала терапии третьей линии, n (%)	7/26 (27%)	2/13 (15%)	0,87
медиана достижения, БМО, мес. (интервал)	8,6 (2,9-31,0)	5,3 (1,4-9,2)	0,38

Общая частота ПЦО, частота его достижения при отсутствии ПЦО на момент начала терапии третьей линии, а также частота достижения ПЦО в течение первых 12 месяцев лечения были выше в группе исследования по сравнению с группой сравнения, но без статистической значимости. Медиана длительности достижения ПЦО была значимо короче

в группе исследования чем группе сравнения. Большой молекулярный ответ достигался одинаково часто в группах исследования и сравнения, как в общем, так и при анализе подгрупп пациентов, не имевших БМО на момент начала терапии третьей линии. Медиана длительности достижения БМО была короче в группе исследования (3,7 месяцев) по сравнению с группой сравнения (10,6 месяцев), однако, без статистической значимости различий.

Смена терапии на четвертую линию несколько чаще, но статистически незначимо, проводилась в группе исследования – у 6 (32 %) и в группе сравнения у 7 (22 %) больных ($p=0,66$). Различий в причинах, по которым назначалась терапия четвертой линии между группами больных не было:

- непереносимость – в группе исследования у 2 (11 %) и в группе сравнения у 3 (9 %), $p=0,62$;

- резистентность – в группе исследования у 4 (21 %) и в группе сравнения у 4 (13 %), $p=0,33$.

Общая выживаемость была значимо ($p=0,0001$) выше в группе исследования по сравнению с группой сравнения: 3-летняя ОВ составила в группе исследования 100 % и 64 % – в группе сравнения (рисунок II-5).

При анализе выживаемости пациентов с ХМЛ в общей группе, были получены следующие результаты:

- летальные исходы наступили у 90 (43 %) пациентов в группе сравнения, только треть из них (29 случаев) была связана с прогрессированием заболевания, в остальных случаях

неблагоприятные исходы были обусловлены сопутствующими заболеваниями (58 больных) и 3 пациента погибли вследствие осложнений алло-ТКМ;

– в группе исследования умерло 7 (8 %) больных, 4 смерти были связаны с прогрессированием ХМЛ, остальные 3 летальных исхода были обусловлены сопутствующими заболеваниями;

– риск смерти был статистически значимо выше ($p=0,00007$) в группе сравнения (0,0041 случая/лет наблюдения) при сопоставлении с группой исследования (0,0024 случая/лет наблюдения).

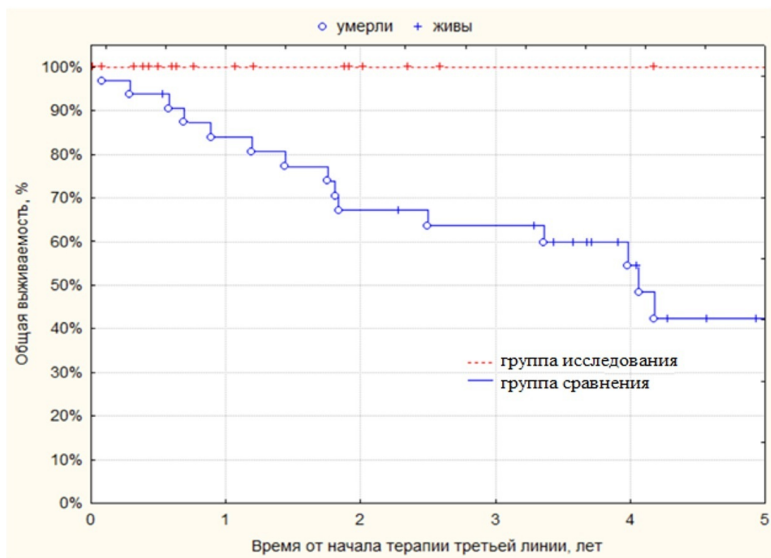


Рисунок II-5. Общая выживаемость больных, получавших таргетную терапию третьей линии в группе сравнения (n=32) и в группе исследования (n=19).

Применение методики ведения ремиссии ХМЛ без использования ингибиторов тирозинкиназ. Доля больных с отменой терапии и стабильным уровнем *BCR::ABL*, не требующем терапии после 3 лет наблюдения, составила 36 % при отмене терапии в связи с нежелательными явлениями и 38 % при прекращении лечения по желанию пациентов.

Увеличение уровня экспрессии *BCR::ABL*, требующее возобновления терапии, происходило только в течение первых 2,5 лет наблюдения, в большинстве случаев – в течение первых 6 месяцев прекращения лечения.

Результаты применения методики ведения ремиссии ХМЛ без лечения приведены в таблице II-19.

Таблица II-19. Результаты использования методики ведения ремиссии ХМЛ без использования ингибиторов тирозинкиназ

Показатель	Общая группа (n=27)	Отмена в связи с нежелательными явлениями (n=16)	Отмена по желанию пациентов (n=11)	p*
Срок наблюдения пациентов с момента отмены терапии, медиана (интервал), месяцев	8,6 (0,5-58,0)	8,4 (0,5-57,4)	18,5 (2,5-58,0)	0,51
Сохранение ремиссии без лечения, n (%)	11 (41%)	6 (38%)	5 (45%)	0,45
Срок наблюдения после отмены терапии при необходимости возобновления лечения, медиана (интервал), месяцев	5,0 (0,5-26,4)	4,8 (0,5-10,8)	6,3 (2,5-26,4)	0,49
Доля больных с возобновлением лечения в течение 6 месяцев после отмены среди пациентов с возобновлением терапии, n (%)	10 (63%)	7 (70%)	3 (50%)	0,39
Срок от возобновления лечения до повторного достижения БМО, медиана (интервал), месяцев	3,1 (0,9-21,2)	3,1 (1,5-21,2)	4,1 (0,9-11,5)	0,80
Доля пациентов с повторным достижением БМО течение 6 месяцев с момента возобновления лечения среди пациентов с возобновлением терапии, n (%)	10 (63%)	7 (70%)	3 (50%)	0,39

* сравнение между подгруппами

Продолжительность сохранения ремиссии без использования ингибиторов тирозинкиназ статистически значимо не зависела от причины отмены терапии ($p=0,59$) (рисунок П-6).

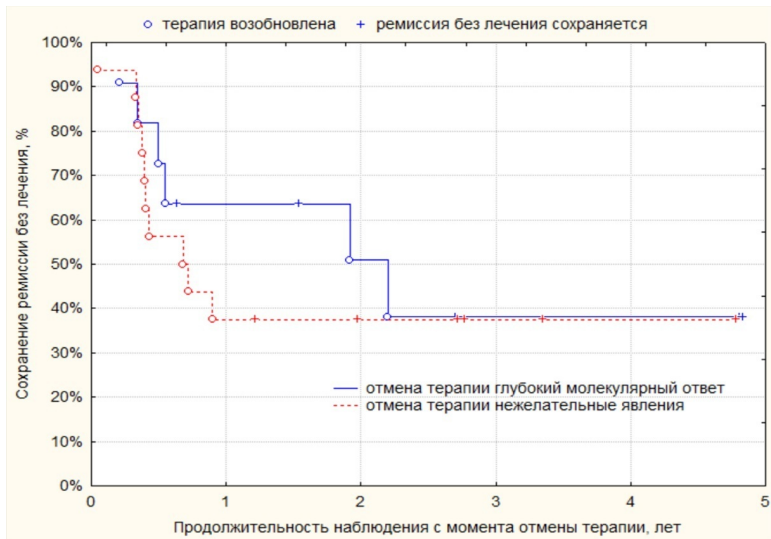


Рисунок П-6. Сохранение ремиссии без использования ингибиторов тирозинкиназ при отмене терапии в связи с нежелательными явлениями (n=16) и при длительном глубоком молекулярном ответе (n=11).

Разработанная программа лечения ХМЛ позволяет чаще и быстрее достигать ответов на терапию и значительно увеличивает общую выживаемость при проведении таргетной терапии первой, второй и третьей линий. Апробация ведения пациентов с ХМЛ с применением методики ведения ремиссии без лечения показала её безопасность и эффек-

тивность, позволив добиться у существенной части больных клинического излечения – состояния, когда у пациентов отсутствовали признаки активности заболевания и необходимость продолжения терапии.

Также для оценки экономической целесообразности использования методики ведения ремиссии ХМЛ без использования ингибиторов тирозинкиназ было проведено фармакоэкономическое моделирование диагностики и лечения ХМЛ. С использованием метода Марковских цепей были разработаны два варианта модели:

- постоянная терапия при сохранении оптимального ответа и переносимости лечения;

- отмена терапии после трех лет лечения при длительном наличии глубокого молекулярного ответа (ГМО) – MO4,0 (уровень *BCR-ABL* менее 0,01 %) – фаза ремиссии без использования ингибиторов тирозинкиназ.

Оценивались вероятности событий и экономические результаты проведения второй и третьей линий терапии ИТК2 в случае продолжения терапии и использования методики ведения ремиссии без использования ингибиторов тирозинкиназ для впервые выявленных пациентов и для больных с уже установленным диагнозом ХМЛ на терапии иматинибом и ИТК2. Были использованы методики фармакоэкономического исследования «стоимость-минимизация» и «стоимость-полезность» [79] с определением значения совокупных прямых затрат на диагностику и лечение ХМЛ в мас-

штабах Российской Федерации в течение шести лет. Оценивалось количество лет жизни с поправкой на качество (QALY) и величина затрат для получения 1 QALY при моделировании различных стратегий [80].

Были использованы данные об общем количестве и ежегодно выявляемых первичных пациентах, полученные из Российского регистра ХМЛ [4]. Частоты переходов между клиническими состояниями (достижение цитогенетических и молекулярных ответов, вероятности прогрессирования, выживаемости) были выбраны по результатам клинических исследований и на основании собственного опыта, были использованы сведения о стоимости лекарственных препаратов в соответствии с информацией о государственных закупках [80–82].

Объем затрат на диагностику и лечение ХМЛ в первый год был оценен в размере 3,46 миллиардов (млрд) рублей, при постоянном приеме ИТК через пять лет размер затрат составит 6,01 млрд рублей, использование методики ремиссии без лечения позволит уменьшить общие затраты в год до 5,24 млрд рублей. Совокупный размер затрат на диагностику и лечение ХМЛ в течение периода моделирования при постоянной терапии составил 27,8 млрд рублей, при использовании методики РБЛ – 24,11 млрд рублей. В течение первого года использования методики РБЛ произойдет уменьшение расходов более чем на 1 млрд рублей, в течение всего периода моделирования на 3,7 млрд рублей.

Использование методики ведения ремиссии ХМЛ без использования ингибиторов тирозинкиназ по сравнению с постоянной терапией дополнительно сохранит 400 QALY. Затраты на 1 QALY при постоянном лечении ИТК могут составить 724000 рублей, тогда как применение методики ведения ремиссии ХМЛ без использования ингибиторов тирозинкиназ позволяет снизить затраты на 1 QALY до 621000 рублей.

Таким образом, использование методики РБЛ позволяет получить больший клинический эффект с меньшими расходами, то есть является доминирующей над стратегией постоянной терапии.

Фармакоэкономический анализ показал, что использование методики ведения ремиссии ХМЛ без лечения является клинически и экономически целесообразным. Дополнительные затраты, связанные с организацией мониторинга будут многократно компенсированы снижением затрат на лекарственные препараты.

Более частое и быстрое достижение ГМО при использовании ИТК2, а соответственно использование методики РБЛ у большего числа пациентов, делают привлекательной перспективу внедрения ИТК2 в первую линию терапии вместо иматиниба в связи с более быстрым достижением глубокого молекулярного ответа (МО), что позволит большей части пациентов завершить терапию с переходом в фазу ремиссии без лечения, тогда как кумулятивная токсичность еще

не успеет развиваться. Разрыв в стоимости препаратов в таком случае может быть компенсирован более высокой частотой отмены терапии ИТК2 по сравнению с иматинибом. В длительной перспективе такая стратегия может позволить перейти от постоянного накопления потребности в финансах на лечение ХМЛ к экономическому плато – стабильным затратам. При этом затраты на диагностику и лечение впервые выявленных больных могут компенсироваться экономией за счет отмены терапии у больных, достигших стойкого ГМО.

Несмотря на то, что этиология ХМЛ до настоящего времени не выяснена, патогенез заболевания достаточно хорошо расшифрован, что позволило создать высокоточную диагностику заболевания, даже в атипичных случаях клинического течения. Разработка и внедрение нового класса препаратов – таргетной терапии, направленных на устранение молекулярно-генетических основ патогенеза, коренным образом изменило прогноз, превратив ХМЛ из фатальной опухоли крови в хроническое заболевание, не ограничивающее продолжительность жизни у большинства больных [83].

Использованная литература

1. Абдулкадыров, К. М., Бессмельцев, С. С., Рукавицын, О. А. Хронический миелолейкоз/ К. М. Абдулкадыров, С. С. Бессмельцев, О. А. Рукавицын // СПб.: СпецЛит. – 1998. – 464 с.

2. Абдулкадыров, К. М. Клиническая гематология: справочник / К. М. Абдулкадыров // Санкт-Петербург: Питер: Питер Принт. – 2006. – 447 с.

3. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. / С. М. Куликов, О. Ю. Виноградова, Е. Ю. Чельшева и др. // Терапевтический архив. – 2014. – № 7. – С. 24–30.

4. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике / А. Г. Туркина, Н. В. Новицкая, А. К. Голенков и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 390–401.

5. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии / К. М. Абдулкадыров, В. А. Шуваев, И. С. Мартынкевич и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 54–60.

6. A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia / P. Nowell, D. Hungerford // Science. – 1960. – Vol. 132, № 3438. – P. 1497.

7. Влияние b3a2 и b2a2 транскриптов гена *BCR-ABL* на эффективность направленной терапии у больных ХМЛ / Е. В. Петрова, И. С. Мартынкевич, М. В. Москаленко и др. // Вестник Гематологии. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 38.

8. Deininger M. W. N., Goldman J. M., Melo J. V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia / M. W. N. Deininger, J. M. Goldman, J. V. Melo // *Blood*. – 2000. – Vol. 96, № 10. – P. 3343–3356.

9. Goldman J. M., Melo J. V. Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia / J. M. Goldman, J. V. Melo // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344, № 14. – P. 1084–1086.

10. Chronic Myelogenous Leukemia: Disease Biology and Current and Future Therapeutic Strategies / H. Kantarjian, J. V. Melo, S. Tura et al. // *ASH Education Program Book*. – 2000. – Vol. 2000, № 1. – P. 90–109.

11. Тактика выявления частых и редких типов химерного транскрипта BCR-ABL при хроническом миелоидном лейкозе / О. В. Никулина, Г. А. Цаур, Т. О. Ригер // *Клин. онкогематол.* – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 161–168.

12. Lineage involvement by BCR/ABL in Ph+ lymphoblastic leukemias: chronic myelogenous leukemia presenting in lymphoid blast vs Ph+ acute lymphoblastic leukemia / J. Anastasi, J. Feng, J. I. Dickstein et al. // *Leukemia*. – 1996. – Vol. 10, № 5. – P. 795–802.

13. Philadelphia-chromosome-positive T-lymphoblastic leukemia: acute leukemia or chronic myelogenous leukemia blastic crisis / P. Raanani, L. Trakhtenbrot, G. Rechavi et al. // *Acta Haematol.* – 2005. – Vol. 113, № 3. – P. 181–9.

14. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and

Management Recommendations of European LeukemiaNet / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, № 35. – P. 6041–6051.

15. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 / M. Baccarani, M. W. Deininger, G. Rosti et al. // Blood. – 2013. – Vol. 122, № 6. – P. 872–884.

16. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, M. Baccarani, R. T. Silver et al. // Leukemia. – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 966–984.

17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia Version 3.2021. 2021 [cited 2021 11.07.2021]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза / К. М. Абдулкадыров, А. О. Абдуллаев, Л. Б. Авдеева и др. // Вестник Гематологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 4–40.

19. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза / А. Г. Туркина, А. Ю. Зарицкий, В. А. Шуваев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 294–316.

20. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a

higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors / S. Soverini, A. Gnani, S. Colarossi et al. // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 10. – P. 2168–2171.

21. Теодорович, В. П., Абдулкадыров, К. М. Трепанобиопсия костного мозга при некоторых гематологических заболеваниях/ В. П. Теодорович, К. М. Абдулкадыров // Москва: Медицина. – 1977. – 96 с.

22. Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia / F. J. Giles, J. E. Cortes, H. M. Kantarjian, S. M. O'Brien // *Hematology/oncology clinics of North America*. – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 753–774.

23. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2391–2405.

24. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms / J. D. Khoury, E. Solary, O. Abla et al. // *Leukemia*. – 2022. – P. 1703–1719.

25. Prognosis for patients with CML and 10 % BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline / S. Branford, D. T. Yeung, W. T. Parker et al. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 511–518.

26. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia

(CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib / B. Hanfstein, V. Shlyakhto, M. Lauseker et al. // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28, № 10. – P. 1988–92.

27. Персонализация терапии хронического миелолейкоза – прогностическое значение индивидуальной динамики уровня BCR-ABL / М. С. Фоминых, К. М. Абдулкадыров, А. Г. Туркина и др. // *Гематология и трансфузиология*. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 4–10.

28. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia / J. Sokal, E. Cox, M. Baccarani et al. // *Blood*. – 1984. – Vol. 63, № 4. – P. 789–799.

29. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia / M. Pfirrmann, M. Baccarani, S. Saussele et al. // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 48–56.

30. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score / J. Hasford, M. Baccarani, V. Hoffmann et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 3. – P. 686–692.

31. Шуваев, В. А., Оптимизация программ диагностики и лечения больных миелопролиферативными новообразованиями / Дисс. д-ра мед наук: 14.01.21.Vol. PhD / В. А. Шуваев // СПб, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. – 2021. – 279 с.

32. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph+ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®) / О. В. Стахи-

на, А. Г. Туркина, Г. А. Гусарова // Вестник гематологии. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 42.

33. Туркина, А. Г., Чельшева, Е. Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы / А. Г. Туркина, Е. Ю. Чельшева // Терапевтический архив. – 2013. – № 7. – С. 4–9.

34. Long Term Follow up of Patients with CML in Chronic Phase Treated with First-Line Imatinib Suggests That Earlier Achievement of a Major Molecular Response Leads to Greater Stability of Response / S. Branford, R. Lawrence, A. Grigg et al. // ASH Annual Meeting Abstracts. – 2008. – Vol. 112, № 11. – P. 2113.

35. Иматиниб (Imatinib): инструкция, применение и формула. РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ 2007 [cited 2015 15.04.2015]; Available from: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3041.htm.

36. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia / A. Hochhaus, R. A. Larson, F. Guilhot et al. // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 376, № 10. – P. 917–927.

37. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants / R. Nehlmann, M. Lauseker, S. Saubele et al. // Leukemia. – 2017. – Vol. 31. – P. 2398.

38. Шухов, О. А. Молекулярная и цитогенетическая ха-

рактеристика Ph-позитивного клона у больных хроническим миелолейкозом при длительном воздействии ингибиторов тирозинкиназ. Автореф. дисс. канд мед наук. ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ. Vol. PhD / О. А. Шухов // Москва. – 2015. – 26 с.

39. Griffin, J. D., Weisberg, E. L. Simultaneous Administration of AMN107 and Imatinib in the Treatment of Imatinib-Sensitive and Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia / J. D. Griffin, E. L. Weisberg // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 11. – P. 694.

40. Drug evaluation: Nilotinib – a novel Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelocytic leukemia and beyond / E. Jabbour, J. Cortes, F. Giles et al. // IDrugs. – 2007. – Vol. 10, № 7. – P. 468–79.

41. Activity of Bosutinib, Dasatinib, and Nilotinib Against 18 Imatinib-Resistant BCR/ABL Mutants / S. Redaelli, R. Piazza, R. Rostagno et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 469–471.

42. Тасигна® (Tasigna). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ 2014 [cited 2015 15.04.2015]; Available from: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_39736.htm.

43. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia / K. Porkka, P. Koskenvesa, T. Lundán et al. // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 4. – P. 1005–1012.

44. Спрайсел® (Sprycel®) Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. Справочник лекарств РЛС® 2015 17.10.2012 [cited 01.01.2015 01.01.]; Available from: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_38851.htm#pokazaniya-preparata-sprajsel®.

45. Описание лекарственного препарата БОСУЛИФ (BOSULIF). Справочник лекарственных средств Видаль 2015 2014; Available from: http://www.vidal.ru/drugs/bosulif__43441.

46. Бозутиниб (Bosutinibum) – описание вещества, инструкция... – РЛС. 2018 [cited 2018 29.04.2018]; Available from: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6602.htm.

47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Айклусиг. [cited 2022 07.05.2022]; Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dcc203ed-3a4b-483b-b1be-9b5e94b76a17&t=.

48. Dosing Strategies for Improving the Risk-Benefit Profile of Ponatinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase / F. Castagnetti, F. Pane, G. Rosti et al. // *Frontiers in oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 642005–642005.

49. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial / J. E. Cortes, D. W. Kim, J. Pinilla-Ibarz et al. // *Blood*. – 2018. – Vol. 132, № 4. – P. 393–404.

50. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib

Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML–CP) / T. P. Hughes, A. Hochhaus, G. Saglio et al. // ASH Annual Meeting Abstracts. – 2010. – Vol. 116, № 21. – P. 207-.

51. Hochhaus, A., Shah, N. P., Cortes, J. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML–CP): DASISION 3-year follow-up / A. Hochhaus, N. P. Shah, J. Cortes // Blood. – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 1123–1129.

52. Wei, G., Rafiyath, S., Liu, D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib / G. Wei, S. Rafiyath, D. Liu // Journal of Hematology & Oncology. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 47.

53. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial / J. E. Cortes, C. Gambacorti-Passerini, M. W. Deininger et al. // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 231–237.

54. ENESTnd 5-Year Follow-Up: Continued Benefit of Frontline Nilotinib vs Imatinib in Patients With CML in Chronic Phase / T. Hughes, Le Coutre, P, Jootar et al. // Haematologica. – 2014. – Vol. 99, №Suppl.1. – P. Abstract S677.

55. Efficacy and Safety of Nilotinib (NIL) vs Imatinib (IM) in Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML–CP): Long-Term Follow-Up (f/u) of ENESTnd / R. A. Larson, D-W. Kim, S. Issaragrisil et al. // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 21. – P. 4541.

56. Final Study Results of the Phase 3 Dasatinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Trial (DASISION, CA180-056) / J. Cortes, G. Saglio, M. Baccarani et al. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 21. – P. 152.

57. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) / E. Jabbour, H. M. Kantarjian, G. Saglio et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 123, № 4. – P. 494–500.

58. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT) / F. E. Nicolini, A. Turkina, Z.-X. Shen et al. // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, № 1. – P. 118–126.

59. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy / A. Hochhaus, H. M. Kantarjian, M. Baccarani et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 6. – P. 2303–2309.

60. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C) / M. J. Mauro, M. Baccarani, F. Cervantes // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 15S (May 20 Supplement). – P. 7009.

61. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or – intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis / J. Cortes, P. Rousselot, D.-W. Kim et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 8. – P. 3207–

62. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or – intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase / F. Guilhot, J. Apperley, D.-W. Kim et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 10. – P. 4143–4150.

63. A Phase II Study of Dasatinib in Patients with Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib: First Results of the CA180005 'START-A' Study / F. Guilhot, J. F. Apperley, N. Shah et al. // *ASH Annual Meeting Abstracts*. – 2005. – Vol. 106, № 11. – P. 39.

64. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib / J. E. Cortes, H. M. Kantarjian, T. H. Brümmendorf et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 17. – P. 4567–4576.

65. Tefferi, A., Letendre, L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: Yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia / A. Tefferi, L. Letendre // *American Journal of Hematology*. – 2011. – Vol. 86, № 7. – P. 610–611.

66. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors / P. Valent, E. Hadzijusufovic, G.-H. Schernthaner et al. // *Blood*. – 2014. – Vol. 125, № 6. – P. 901–906.

67. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in

patients with chronic myeloid leukemia / A. Quintás-Cardama, X. Han, H. Kantarjian, J. Cortes // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 2. – P. 261–263.

68. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure / A. Quintás-Cardama, H. Kantarjian, S. O'Brien et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 25. – P. 3908–3914.

69. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily / M.-T. Krauth, S. Herndlhofer, M.-T. Schmoek et al. // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96, № 1. – P. 163–166.

70. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial / J. E. Cortes, D.-W. Kim, J. Pinilla-Ibarz et al. // *Blood*. – 2018. – Vol. 132, № 4. – P. 393–404.

71. CML patients with T315I mutation: characteristics and outcomes of the treatment / J. Y. Vlasova, E. V. Morozova, M. V. Barabanshchikova et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 130–132.

72. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation / A. Gratwohl, J. Hermans, J. M. Goldman et al. // *The Lancet*. – 1998. – Vol. 352, № 9134. – P. 1087–1092.

73. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia / L. Steegmann, M. Baccarani,

Breccia M. et al. // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30, № 8. – P. 1648–1671.

74. Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia: The EURO-SKI study / F.-X. Mahon, J. Richter, J. Guilhot et al. // *Blood*. – 2015. —, № 56th Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6–9, 2014. – P. Abstract 151.

75. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial / F.-X. Mahon, D. Rea, J. Guilhot et al. // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1029–1035.

76. Mahon, F.-X. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML / F.-X. Mahon // *Annals of Hematology*. – 2015. – Vol. 94, № 2. – P. 187–193.

77. Hughes, T. P., Ross, D. M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML / T. P. Hughes, D. M. Ross // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, № 1. – P. 17.

78. Результаты проспективного исследования по наблюдению больных хроническим миелолейкозом после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ / А. Г. Туркина, А. Н. Петрова, Е. Ю. Чельшева и др. // *Гематология и трансфузиология*. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 370–385.

79. Воробьев, П. А. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев // М.: Ньюдиамед. – 2008. – 778 с.

80. Фармакоэкономический анализ ремиссии хрониче-

ского миелолейкоза без лечения / В. А. Шуваев, К. М. Абдулкадыров, А. Г. Туркина и др. // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 14–20.

81. Фармакоэкономическое моделирование таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом в ремиссии / В. А. Шуваев, К. М. Абдулкадыров, И. С. Мартынкевич, М. С. Фоминых // Онкогематология. – 2014. – № 3. – С. 16–24.

82. Выбор терапии первой линии хронического миелолейкоза: моделирование клинико-экономических факторов / В. А. Шуваев, К. М. Абдулкадыров, И. С. Мартынкевич, М. С. Фоминых // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 78–83.

83. Итоги 12-летней терапии ингибиторами тирозинкиназ больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудачи лечения ИФН-а / О. В. Лазарева, А. Г. Туркина, Г. А. Гусарова и др. // Сибирский научный медицинский журнал. Бюллетень СО РАМН. – 2015. – Т. 35, № 1. – С. 90–97.

Глава III. Классические Ph-негативные миелопролиферативные новообразования – общая характеристика и общность патогенеза

Термин «классические» Ph-негативные миелопролиферативные новообразования не входит в настоящее время в классификацию МПН, однако широко используется и берёт начало ещё со статьи W. Dameshek в которой МПН, известные на то время (хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз), впервые были объединены на основании общности патогенеза и клинических проявлений [1]. После открытия филадельфийской хромосомы и участия белка *BCR::ABL* в патогенезе заболевания из этой группы был выделен ХМЛ, а остальные новообразования (ИП, ЭТ, ПМФ) стали называться Ph-негативными МПН. Общность их патогенеза получила дополнительные доказательства после открытия патогенетической роли JAK-STAT сигнального пути [2, 3].

Причина возникновения Ph-МПН в настоящее время

остаётся неизвестной. Наиболее вероятен комплексный генез возникновения заболевания, когда предрасположенность к болезни реализуется под влиянием внешних факторов, воздействующих на интактный геном и приводящий к малигнизации клетки [24–26]. Наследственная предрасположенность к заболеванию может иметь место при наличии родственников больных миелопролиферативными новообразованиями (МПН). Относительный риск развития ИП у родственников больных МПН составляет 5,7 [27] и может быть ассоциирован с носительством 46/1 гаплотипа гена *JAK2* [28].

Патогенетически МПН представляют собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках с последующей соматической мутацией в гене янускиназы рецепторов цитокинов. Повышенная пролиферация миелоидных ростков кроветворения, в большей степени эритроидного при ИП, или мегакариоцитарного при ЭТ, постепенно приводит к развитию очагов экстрамедуллярного кроветворения (спленомегалии), что особенно характерно для ПМФ, повышению риска развития сосудистых тромбозов и тромбоэмболий. Длительная пролиферация патологических гемопоэтических клеток сопровождается фиброзом и замещением деятельного костного мозга волокнами коллагена – развитием ретикулинового и коллагенового миелофиброза, в последней части своего раз-

вития, завершающегося остеосклерозом. У части больных накопление повреждений в геноме и дальнейшее прогрессирование болезни завершается фазой бластной трансформации. Одним из ключевых моментов патогенеза МПН считается активация JAK-STAT сигнального пути, обусловленная наличием мутации в гене янускиназы рецепторов цитокинов *JAK2* в 617 положении, приводящая к замене фенилаланина на валин – *JAK2V617F* [4–7], мутациями в генах кальретикулина (*CALR*) [8, 9], рецептора тромбopoэтина (*MPL*) [10, 11] или более редко в 12 экзоне *JAK2* [30, 31], еще реже наблюдается активация JAK-STAT сигнального пути, связанная с потерей торможения фосфорилирования янускиназ из-за мутации в гене *LNK* белка SH2B3, между кодонами 208 и 234 [12], или мутациями в генах семейства супрессоров сигнала цитокинов *SOC*, наиболее часто *SOC3* [13] или гиперметилирования CpG участков в генах *SOC1* и *SOC3* [14]. В последующем могут присоединяться и мутации в других генах: *EZH2* [15] и *TET2* [16], включающие эпигенетические механизмы.

В настоящее время нет четкого объяснения развития при активации одного и того же сигнального пути JAK-STAT различных нозологических форм: истинной полицитемии (ИП), первичного миелофиброза (ПМФ) или эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ). Для объяснения данного феномена предложено несколько патогенетических гипотез:

- носители мутаций – различные стволовые клетки при

разных заболеваниях;

- различный уровень активности мутантного *JAK2V617F* обуславливает особый фенотип заболевания – теория мутационной нагрузки;
- специфический генотип больного – наследственная предрасположенность;
- молекулярные события, предшествующие возникновению мутации в гене *JAK2*;
- вклад немутационных факторов – эпигенетические механизмы, патологическая экспрессия микроРНК и др. [17, 18].

Janus-киназа является представителем семейства нерецепторных тирозинкиназ. Мутация вызывает замену 1849 нуклеотида $G \rightarrow T$, которая в свою очередь приводит к замене в 14 экзоне гена *JAK2* фенилаланина на валин в кодоне 617. Молекулы содержат около 1100 аминокислот с общей массой 120–140 кДа. Структурно они состоят из семи гомологичных участков, формирующих четыре домена: киназный (JH1), псевдокиназный (JH2), домен с гомологией Src онкобелка (SH2), FERM домен. Первый с углеводного окончания молекулы домен (JH1) является типичной тирозинкиназой с каталитической активностью и очень схож с каталитическим доменом тирозинкиназ эпидермального ростового фактора. Следующий домен (JH2) структурно похож на тирозинкиназный домен, но лишен каталитической активности и выполняет регуляторные функции активности [19]. Эта осо-

бенность в виде двух похожих участков дала название всему семейству, посвященное древнеримскому богу Янусу, имевшему два лица. SH2 домен облегчает связывание других белков с JAK, домен FERM, расположенный с аминокислотного окончания молекулы и взаимодействует с трансмембранными белками – рецепторами некоторых цитокинов, регулируя активность JAK-киназы [20, 21].

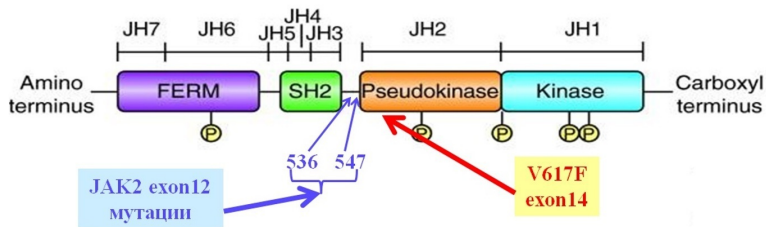


Рисунок III-1. Структура гена JAK2 и место точечных мутаций, обуславливающих независимую активацию [20].

Впервые в эволюционном отношении Janus-киназы возникают у примитивных хордовых. У млекопитающих семейство Janus-киназ представлено четырьмя белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. В настоящее время JAK2V617F мутация описана не только при ИП, но и при других миелоидных новообразованиях. Однако она никогда не определялась у пациентов с опухолями лимфатической ткани, эпителиальными опухолями и саркомами [22]. Локализация генов, кодирующих соответствующие белки и участие в сигнальных путях конкретных цитокинов приведены в таблице III-1.

Таблица III-1. Локализация генов и сигнальные пути цитокинов с участием Janus-киназ [23]

Наименование янускиназы	Локализация генов (хромосома/плечо/участок)	Цитокины, взаимодействующие с янускиназой
JAK1	1p31.3	ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-15, ИЛ-21, онкостатин М, фактор ингибирующий лейкомию (LIF), шиллярный нейротрофический фактор (CNF), Г-КСФ, интерфероны
JAK2	9p24	ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин М, фактор ингибирующий лейкомию (LIF), шиллярный нейротрофический фактор (CNF), интерферон-гамма гормоноподобные цитокины (эритропоэтин, гормон роста, пролактин, тромбопоэтин)
JAK3	19p13.1	ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21
TYK2	19p13.2	ИЛ-12, бактериальные липополисахариды

На клеточном уровне Janus-киназы располагаются в цитозоле и локализованы рядом с эндосомами и клеточной мембраной вблизи цитокиновых рецепторов. Белки семейства Janus-киназ участвуют в регуляции многих процессов. Одним из наиболее значимых является передача цитокинового сигнала в ядро с целью стимуляции пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути, схематично представленного на рисунке III-2. При активации цитокинового рецептора происходит изменение его конформационной структуры, которое вызывает ауто- и/или трансфосфорилирование двух JAK-киназ. Janus-киназы, в свою очередь, фосфорилируют внутриклеточную часть цитокинового рецептора. STAT-белки связываются с фосфорилированными частями цитокиновых рецепторов, и также, фосфорилируются Janus-киназами. Связывание STAT-белков с фосфором, позволяет им образовывать активные димеры, которые, проникая в ядро, регулируют экспрессию генов [24]. Такой путь

лежит в основе передачи сигнала от рецепторов цитокинов посредством JAK2-киназы в клетках-предшественниках миелопоэза и обуславливают общий патогенез миелопролиферативных новообразований [2]. Одним из ключевых моментов патогенеза часто является возникновение точечной мутации в 1849 положении гена *JAK2* в виде замены гуанина на тимин, в результате чего происходит трансформация фенилаланина на валин в кодоне 617 регуляторного домена JH2-псевдокиназы белка JAK2. Это приводит к независимой активации янускиназы и фосфорилированию вторичных мессенджеров в отсутствие стимуляции рецепторов. Данные изменения приводят к активации JAK-STAT сигнального пути и увеличению пролиферации миелоидного ростка.

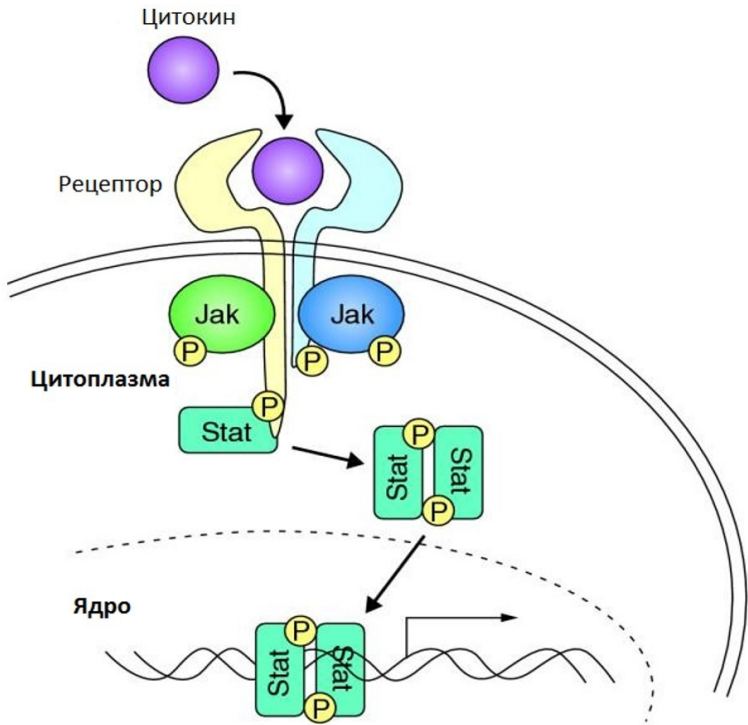


Рисунок III-2. Схема JAK-STAT сигнального пути [23].

Мутация *JAK2V617F* обнаруживается в полипотентных стволовых клетках – общих предшественниках миело- и лимфопоэза, однако для активации пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути требуется совместная экспрессия с рецепторами цитокинов I типа: эритропоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и тром-

бопоэтина. Данный факт является объяснением того, что при наличии *JAK2V617F* происходит изолированная гиперплазия миелоидного ряда при отсутствии изменений в лимфопоэзе, несмотря на наличие в лимфоидных клетках той же мутации гена *JAK2* [45].

При сравнении характеристик *JAK2V617F*-мутантных клонов у больных истинной полицитемией (ИП), первичным миелофиброзом (ПМФ) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) было установлено, что частота гомозиготного носительства *JAK2V617F* мутаций составляла 30 % при ИП и ПМФ по сравнению с 2–4 % при ЭТ [25]. При этом частота гетерозигот *JAK2V617F* по данным другого исследования составляет 67,8 % при ИП и 57,6 % при ЭТ [26]. При изучении аллельной нагрузки *JAK2V617F* количественным ПЦР в реальном времени в группе больных миелопролиферативными новообразованиями (МПН) оказалось, что наименьшая аллельная нагрузка при ЭТ (26 ± 15 %), тогда как у больных ИП (48 ± 26 %), ПМФ (72 ± 24 %), постполицитемическим (пИП-МФ) и посттромбоцитемическим (пЭТ-МФ) (46 ± 30 %) она значительно выше [27]. Полученные результаты легли в основу теории «мутационной нагрузки» развития МПН: различный фенотип нозологического варианта МПН: ИП, ПМФ или ЭТ обуславливается различной степенью аллельной нагрузки *JAK2V617F* и, в результате, различной активностью функционирования JAK-STAT сигнального пути.

Мутации в генах *EZH2* (ген каталитической единицы ме-

тилтрансферазы гистонов) и *TET2* (ТЕТ фермент участвует в превращении 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин), сопутствующие мутациям *JAK2* при ИП в 3 % и 16 % случаев соответственно, вносят эпигенетические нарушения в регуляцию транскрипции [15, 28]. Присоединение этих и других (*ASXL1*, *CBL*, *IDH1/2*, *IKZF1* и пр.) трансформирующих мутаций может инициировать развитие бластной трансформации (рисунок III-3). Морфологический субстрат заболевания (бласты) при разных вариантах бластного криза после трансформации может содержать или не содержать мутации *JAK2* гена.

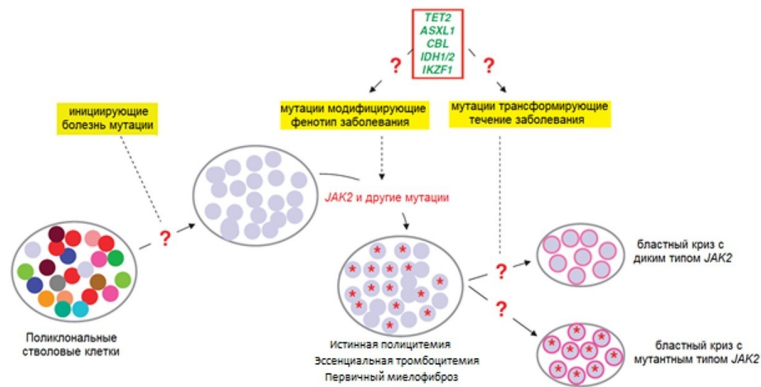


Рисунок III-3. Молекулярно-генетический патогенез миелопролиферативных новообразований [29].

Гиперплазия кроветворения при МПН может сопровождать

даться патологической выработкой цитокинов, приводящей к вторичному воспалению и изменениям стромы костного мозга. Цитокинами, вовлеченными в этот механизм, являются трансформирующий фактор роста бета миелоидных предшественников (*TGF-β*), ростовой фактор, вырабатываемый тромбоцитами (*PDGFR*) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (*VEGF*), которые могут приводить к развитию вторичного миелофиброза, остеосклероза и ангиогенеза [30]. Патологическая выработка цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ может участвовать в извращенном межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь с развитием очагов экстрамедуллярного кроветворения, в первую очередь миелоидной метаплазии селезенки [31–33]. Результатом длительного влияния этих изменений может быть развитие миелофиброза и остеосклероза.

Подробно по этапам развитие миелофиброза как реакции стромы костного мозга на патологическую секрецию цитокинов представлено на рисунке III-4.

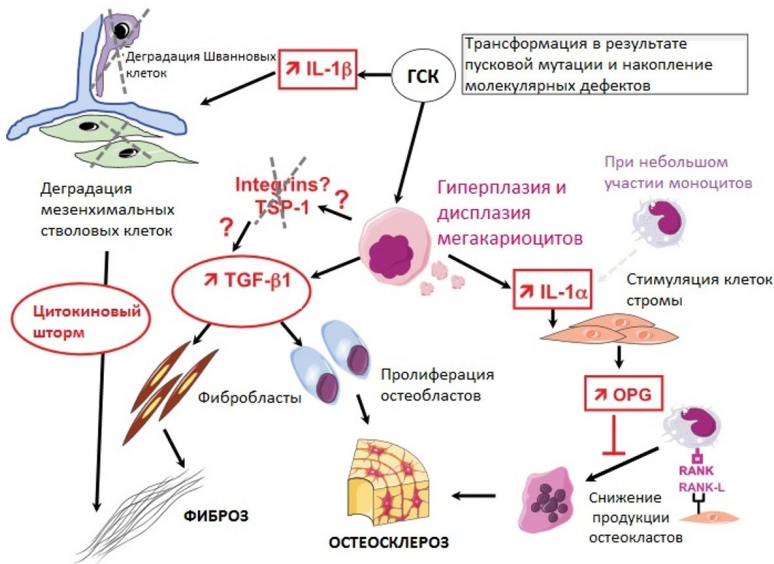


Рисунок III-4. Развитие фиброза костного мозга как реакция стромы костного мозга на aberrantную секрецию цитокинов [34].

Lundberg с соавт. в 2014 г. предложили модель клональной эволюции, объединяющую патогенез всех МПН (рис. III-5) [35]. Иницирующим и единственным событием в патогенезе заболевания примерно у половины больных являются мутации генов *JAK2* и *CALR*. Такие МПН отличаются низким риском прогрессии и бластной трансформации, причем мутации гена *CALR* ассоциированы с более благоприятным течением заболевания и меньшим риском прогрессии.

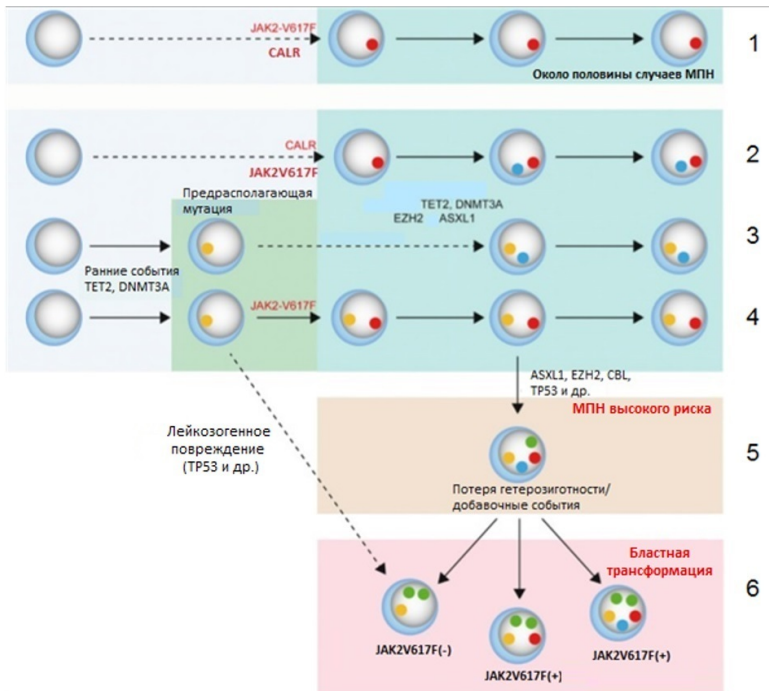


Рисунок III-5 – Общая модель молекулярно-генетического патогенеза МПН [35].

1 – МПН с низким риском прогрессии (ИП, ЭТ); 2 – «продвинутое» формы МПН (ПМФ); 3 – три-негативные МПН; 4 – МПН из клона с повышенным миелопролиферативным потенциалом; 5 – МПН высокого риска с большой мутационной нагрузкой; 6 – бластная трансформация

Полагают, что во всех случаях $CALR^+$ МПН мутация данного гена является самым ранним инициирующим событием. При этом появление дополнительных мутаций ($TET2$, $DNMT3A$, $EZH2$, $ASXL1$ и др.) приводит к развитию более «продвинутых» форм МПН, таких как ПМФ, и ухудшению прогноза. Пациенты без наличия мутаций в генах $JAK2$ и $CALR$ могут быть носителями клона, первоначально не являющимся патологическим, но обладающим повышенным пролиферативным потенциалом (вследствие мутаций $TET2$, предрасполагающего гаплотипа, неизвестных до настоящего времени мутаций). Появление новых соматических мутаций в генах $JAK2$, $DNMT3A$, $EZH2$, $ASXL1$ и др. приводит к быстрой манифестации признаков МПН и ухудшению прогноза. Если добавочным событием в клетках, несущих «предрасполагающую» мутацию, будет лейкозогенное повреждение (например, мутация $TP53$), то возможно развитие ОМЛ de novo без стадии МПН. Бластной трансформации МПН способствует последующее накопление мутаций в генах, участвующих в процессах дифференцировки и регуляции клеточного цикла ($EZH2$, $ASXL1$, $IDH1/2$, CBL , $TP53$). При этом большинство данных мутаций может обнаруживаться задолго до развития бластного криза. Вероятно, пусковым звеном бластной трансформации при этом будет вовлечение в процесс пока еще не исследованных мутаций или потеря гетерозиготности (например, по $TP53$).

Таким образом, патогенез МПН представляет собой по-

следовательный процесс многоступенчатой аккумуляции соматических повреждений, приводящих к нарушениям пролиферации и дифференцировки клеток. Баланс между ними определяет фенотип новообразования (рисунок III-6).

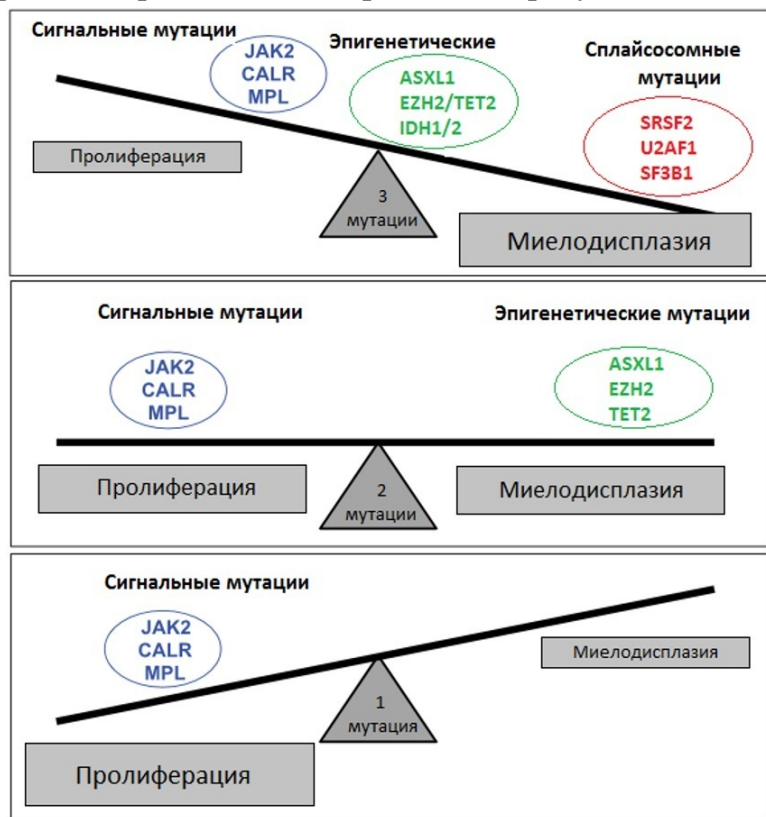


Рисунок III-6. Влияние типа и числа мутаций на фенотип

Достигнутый прогресс в области изучения МПН за последние десятилетия позволил расшифровать основное звено их молекулярного патогенеза. Вместе с тем остается много вопросов связанных с гетерогенностью клинических проявлений, механизмами развития различных нозологических форм при одном молекулярно-генетическом повреждении, необходимостью прогнозирования скорости прогрессирования патологического процесса. Вопросы лечения МПН пока остаются нерешенными полностью. Большинство вариантов терапии носит сдерживающий характер и даже таргетная терапия, направленная на молекулярно-генетические механизмы заболевания, вероятно, всего лишь уменьшает риск осложнений, но не модифицирует течение заболеваний. Единственный радикальный метод лечения – алло-ТКМ для большинства пациентов имеет риски, превышающие возможную пользу увеличения выживаемости. Необходимо активное дальнейшее расширение исследований патогенеза Ph-МПН как для улучшения прогнозирования течения заболевания у каждого пациента, так и для разработки новых препаратов и схем лечения для радикального изменения естественного течения этих болезней для достижения длительной общей и беспрогрессивной выживаемости.

Использованная литература

1. Dameshek, W. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes / W. Dameshek // *Blood*. – 1951. – Vol. 6, № 4. – P. 372–375.
2. Vannucchi, A. M. Guglielmelli, P. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations / A. M. Vannucchi, P. Guglielmelli // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 972–976.
3. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms / A. Tefferi, J. Thiele, A. M. Vannucchi, T. Barbui // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28, № 7. – P. 1407–1413.
4. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera / C. James, V. Ugo, J.-P. Le Couedic et al. // *Nature*. – 2005. – Vol. 434, № 7037. – P. 1144–1148.
5. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis / R. L. Levine, M. Wadleigh, J. Coombs et al. // *Cancer Cell*. – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 387–397.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.