

Европейская сеть по изучению лейкозов (European LeukemiaNet) и ее вклад в исследования хронического миелолейкоза в Европе

Основные положения из выступления проф. Р. Хельманна (Гейдельбергский университет, Германия) на конференции Национального гематологического общества России 31 октября 2011 г. в Москве



ИСТОКИ И ПРИЧИНЫ СОЗДАНИЯ ЕВРОПЕЙСКОЙ СЕТИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЕЙКОЗОВ



R. Hehlmann

Лейкозы относятся к относительно редким заболеваниям (табл. 1), поэтому для их изучения и внедрения новых средств и методов лечения необходимо сотрудничество и создание многих исследовательских групп и центров, взаимодействующих между собой. Это стало главным основанием для создания Европейской сети

по изучению лейкозов — European LeukemiaNet (ELN). В настоящее время существуют исследовательские группы, занимающиеся хроническим миелолейкозом (ХМЛ), по всей Европе. Активные участники этой сети — 6 российских центров в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону.

Таблица 1. Заболеваемость различными типами лейкоза

Тип лейкоза	Заболеваемость на 100 000 населения в год
Хронический миелолейкоз	1–2
Острый миелобластный лейкоз	~ 3
Острый лимфобластный лейкоз	~ 1
Хронический лимфолейкоз	3–4
Миелодиспластический синдром	~ 3
Хронические миелопролиферативные заболевания	2–4

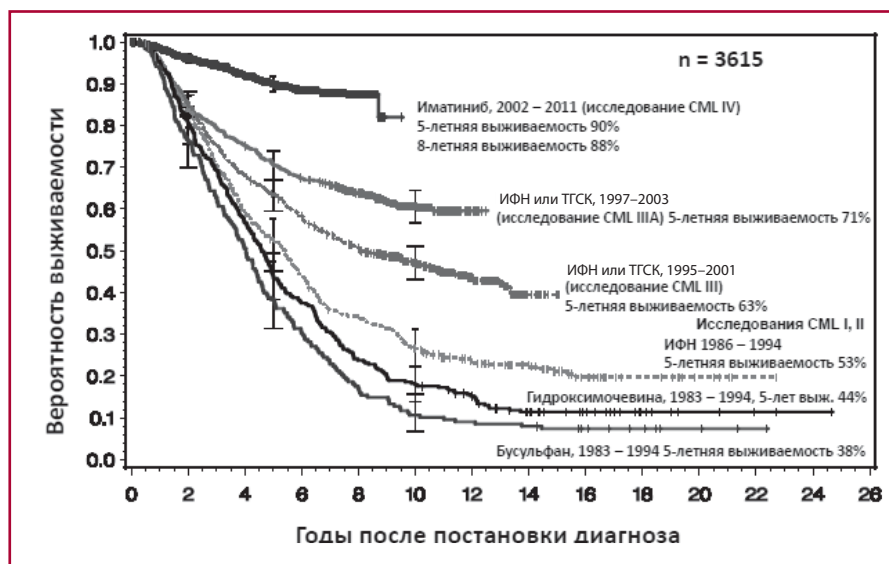
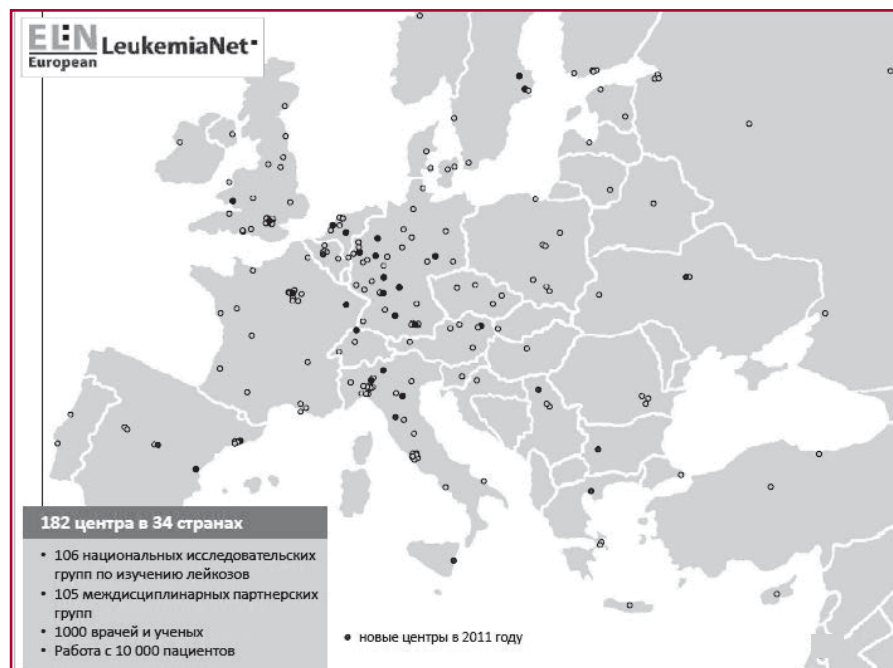


Рис. 1. Выживаемость при хроническом миелолейкозе при различных видах терапии
ИФН — интерферон- α ; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Прорыв в лечении ХМЛ был связан с появлением первого из ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) иматиниба, применение которого позволило получить общую 5-летнюю выживаемость, равную 90%, и 8-летнюю — 88% (рис. 1).

Прогресс в терапии ХМЛ и увеличение продолжительности жизни основной массы больных, нуждающихся в пожизненном дорогостоящем лечении, поставили острый вопрос о необходимости разработки методов излечения ХМЛ, что должно благоприятно отразиться на экономических возможностях других направлений медицинской помощи.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЕВРОПЕЙСКОЙ СЕТИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЕЙКОЗОВ (ELN)



ELN была основана Европейской комиссией в 2003 г. Она объединила исследования лейкозов в Европе. К настоящему времени активно работает 106 национальных исследовательских групп по изучению лейкозов (рис. 2).

Целью ELN служит не только проведение клинических исследований, но и поддержка фундаментальных исследований, стимулирование междисциплинарной интеграции и сотрудничество с фармацевтической промышленностью.

В настоящее время существует 105 междисциплинарных партнерских групп. Россия участвует в регистре по ХМЛ и изучении минимальной остаточной болезни (МОБ). Российский регистр базируется в Москве и Санкт-Петербурге.

Рис. 2. Страны — участницы ELN

ВКЛАД В ЕВРОПЕЙСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕЙКОЗОВ

ELN опубликовала более 30 руководств и рекомендаций по диагностике и лечению различных типов лейкоза, включая острый миелобластный, острый промиелоцитарный, хронический миелолейкоз и хронические миелопролиферативные заболевания. В качестве примера в табл. 2 указаны рекомендации по оценке ответа на терапию ХМЛ первой линии иматини-

бом в стандартной дозе в зависимости от времени достижения и глубины ответа.

Малый цитогенетический ответ — удается обнаружить 36–65 % Ph-позитивных клеток. Частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) — удается обнаружить 1–35 % Ph-позитивных клеток. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) — не удается обнаружить

Ph-позитивных клеток цитогенетическими методами. Большой молекулярный ответ (БМО) — снижение уровня BCR-ABL-позитивных клеток на 3 log (в 1000 раз), определяемое методами полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полный молекулярный ответ (ПМО) — не удается обнаружить BCR-ABL-позитивных клеток ПЦР-методами.

Таблица 2. Рекомендации по оценке результата лечения ХМЛ иматинибом в стандартной дозе в зависимости от времени и глубины достигаемого ответа (обновленная редакция 2009 г.) [1]

Время	Оптимальный ответ	Субоптимальный ответ	Неудача	Предупреждения
При постановке диагноза	—	—	—	Высокий риск Клональные хромосомные аномалии в клетках Ph+
3 мес.	ПГО и как минимум малый ЦО	Нет ЦО	< ПГО	—
6 мес.	Как минимум ЧЦО	< ЧЦО	Нет ЦО	—
12 мес.	ПЦО	ЧЦО	< ЧЦО	< БМО
18 мес.	БМО	< БМО	< ПЦО	—
В любое время	Стабильный или нарастающий БМО	Потеря БМО Мутация (чувствительная к иматинибу)	Клональные хромосомные аномалии в клетках Ph+ Потеря ПГО Потеря ПЦО Мутация (нечувствительная к иматинибу)	↑ уровня транскрипта BCR-ABL Клональные хромосомные аномалии в клетках Ph-

БМО — большой молекулярный ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

В настоящее время уже имеются рекомендации для ИТК II поколения, и ответ на терапию при их использовании ожидается быстрее, например: ПЦО через 6, а не 12 мес. лечения, БМО через 12, а не 18 мес. (табл. 3).

В заключение этой части лекции следует сказать, что в настоящее время иматиниб остается стандартом первой линии терапии ХМЛ, использование

ИТК II поколения рекомендуется при первичной или приобретенной с течением времени недостаточной эффективности иматиниба.

Значение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) до сих пор сохраняет актуальность для определенных групп пациентов, она остается единственным методом излечения при

бластном кризе (БК). Россия в настоящее время развивает донорскую программу для ТГСК.

Таким образом, современные рекомендации по лечению ХМЛ могут быть представлены следующим образом: табл. 2 — рекомендации по использованию иматиниба, табл. 3 и 4 — рекомендации при недостаточной эффективности иматиниба.

Таблица 3. Предварительные рекомендации по определению ответа на лечение при использовании ИТК II поколения в качестве второй линии терапии у резистентных к иматинибу больных ХМЛ в хронической фазе [1]

Время	Оптимальный ответ	Субоптимальный ответ	Неудача	Предупреждения
Диагноз	Н/П	Н/П	Н/П	Гематологическая резистентность к иматинибу Мутации* Клональные хромосомные аномалии в клетках Ph+ (клональная эволюция)
3 мес.	ЧЦО	Малый ЦО	Нет ЦО Новые мутации*	Минимальный ЦО
6 мес.	ПЦО	ЧЦО	Минимальный ЦО Новые мутации*	Малый ЦО
12 мес.	БМО	< БМО	< ЧЦО Новые мутации*	

* Низко чувствительные к ИТК.

Таблица 4. Рекомендации по лечению ХМЛ при недостаточной эффективности иматиниба [1]

Ответ	Вторая линия	Третья линия
Непереносимость	<ul style="list-style-type: none"> ● Дазатиниб, нилотиниб 	
Субоптимальный ответ	<ul style="list-style-type: none"> ● Иматиниб 600–800 мг/сут ● Дазатиниб, нилотиниб ● Проверить приверженность 	<ul style="list-style-type: none"> ● Продолжать дазатиниб, нилотиниб ● АллоТГСК при наличии предупреждений (предшествующая гематологическая резистентность, мутации) и риск EBMT ≤ 2
Неудача	<ul style="list-style-type: none"> ● Дазатиниб, нилотиниб ● АллоТГСК у пациентов с прогрессированием или с мутацией T315I ● Проверить приверженность 	<ul style="list-style-type: none"> ● АллоТГСК
Предупреждения	<ul style="list-style-type: none"> ● Продолжать иматиниб 400 мг/сут ● Наблюдать ● Проверить приверженность 	

Основной причиной резистентности к иматинибу служат мутации гена *BCR-ABL*. В большинстве случаев эти мутации не снижают чувствительности к ИТК II поколения, однако известна одна мутация, нечувствительная к обоим препаратам второй линии. Кроме того, при одних мутациях чувствительность больше к нилотинибу, при других — к дазатинибу.

Рекомендации при резистентных к дазатинибу или нилотинибу мутациях:

- T315I, резистентность к обоим препаратам
→ вероятно, трансплантация

- Y253H, E255K/V, F359C/V
→ не рекомендуется нилотиниб
 - Q252H, V299L, F317L
→ не рекомендуется дазатиниб
- Кроме того, имеются рекомендации, связанные с побочными явлениями, вызываемыми нилотинибом или дазатинибом.

Рекомендации при сопутствующих заболеваниях:

- Панкреатит в анамнезе, тяжелая форма диабета
→ не рекомендуется нилотиниб
- Хронические заболевания легких
→ не рекомендуется дазатиниб

До сих пор остается нерешенной проблема терапии при наличии мутации **T315I**. Доступные варианты лечения этих пациентов следующие:

- Новые ИТК (пан-BCR-ABL-ингибитор — понатиниб?).
- Дазатиниб в комбинации с ингибитором Smo (белок клеточных мембран, активирует один из путей передачи сигнала пролиферации — Hedgehog) активен в отношении стволовых клеток?
- Активация протеинфосфатазы PP2A?
- Другие подходы.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Шкала EUTOS

Шкалы Sokal и EURO (Hasford) для оценки прогноза при ХМЛ были разработаны при терапии бусульфаном и интерфероном соответственно и включали возраст, размер селезенки и ряд гематологических показателей. Однако при терапии иматинибом возраст перестал быть фактором риска. Новая шкала EUTOS (the European Treatment and Outcome Study for CML) учитывает только два параметра: число базофилов в крови и размер селезенки (в см) ниже края реберной дуги. Число базофилов умножается на 0,07, размер селезенки — на 0,0402. Если сумма

полученных значений более 0,8754, пациент относится к группе высокого риска недостижения полной цитогенетической ремиссии после 18 мес. терапии иматинибом. Как известно, при получении полной цитогенетической ремиссии к концу 18 мес. терапии иматинибом возможность длительной выживаемости статистически значимо выше, чем при неполучении такой ремиссии. Таким образом, учет двух параметров (размера селезенки и числа базофилов в крови) позволяет предвидеть возможную продолжительность жизни больного. Если полученная сумма менее 0,8754, пациент относится к группе низкого риска

недостижения ремиссии после 18 мес. терапии иматинибом.

Таким образом, достоинства шкалы EUTOS следующие:

- имеется всего две группы риска (низкий, высокий);
- учитывается всего два параметра (размер селезенки и количество базофилов);
- учитывается прогностическая значимость ПЦО к 18 мес. терапии — параметр, предсказывающий выживаемость;
- значение = $0,07 \times$ базофилы крови + $0,0402 \times$ размер селезенки; $> 0,8754$ — высокий риск, $\leq 0,8754$ — низкий риск;

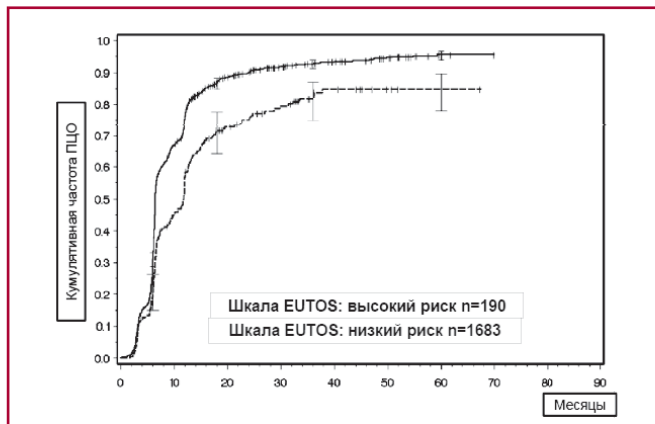


Рис. 3. Шкала EUTOS: кумулятивная вероятность достижения ПЦО (верхняя кривая — низкий риск, нижняя кривая — высокий риск)

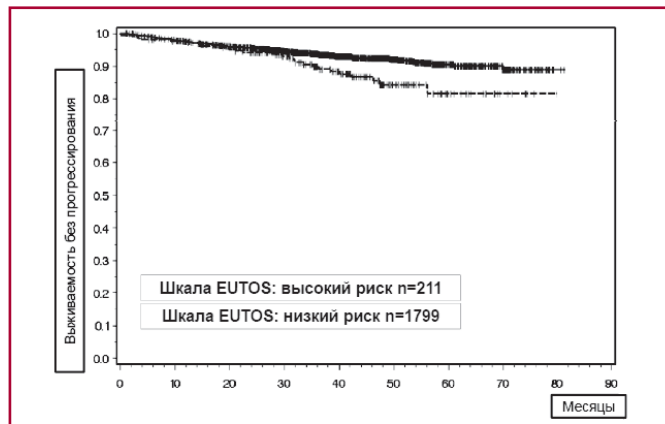


Рис. 4. Шкала EUTOS: выживаемость без прогрессирования (верхняя кривая — низкий риск, нижняя кривая — высокий риск)

- для ориентировочной оценки степени риска предлагается использовать упрощенные расчеты: $7 \times$ число базофилов в крови + $4 \times$ размер селезенки ниже края реберной дуги. Если полученная сумма значений больше 87, пациент относится к группе высокого риска, если меньше 87 — к группе низкого риска.

В основу предлагаемых расчетов положены данные о 1223 больных, которые получали терапию иматинибом и результаты лечения которых к концу 18 мес. такой терапии могли быть оценены. Затем эти критерии были проверены и подтверждены при изучении данных 2060 больных исследовательскими группами Германии, Италии, Франции, Дании и Северной группой (Дания, Норвегия, Финляндия, Швеция) (рис. 3 и 4) [2].

Таким образом, шкала EUTOS более точная по сравнению со шкалой Sokal; по ней легче рассчитывать риск, используя только два параметра, поэтому ее следует использовать у пациентов, получающих терапию иматинибом [2].

Молекулярный ответ для прогнозирования исхода

- «Золотым стандартом» для прогнозирования исхода служит цитогенетическая ремиссия, несмотря на ее ограниченную чувствительность, требования к пункции костного мозга и существование превосходящей ее по точности технологии количественной ПЦР в режиме реального времени.
- Стандартизация ПЦР, наличие унифицированной информационной системы и связь лабораторий, использующих конверсионные факторы для учета различий в методиках и реагентах, изменили ситуацию в Европе.
- Молекулярный ответ менее 1% BCR-ABL по международной шкале — International System (IS) соответствует полной цитогенетической ремиссии и служит предиктором улучшенной общей (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), аналогично полной цитогенетической ремиссии.
- Для того чтобы обеспечить сопоставимые результаты молеку-

лярного анализа, важно использовать единую систему оценки. Такой системой служит IS.

- Согласно IS, начальный уровень соответствует 100% клеток с BCR-ABL, ПЦО соответствует 1% клеток с BCR-ABL, БМО — 0,1% таких клеток, ПМО — снижению числа клеток с BCR-ABL на 4–4,5 log (рис. 5). В связи с тем, что существует несколько уровней чувствительности, результаты будут зависеть от того, насколько прицельно мы проводим исследование. При хорошей методике ответы будут точнее.

С целью изучить уровень ОВ в зависимости от глубины ответа на терапию, в частности БМО после 12 мес. терапии, было проведено исследование CML-IV. Оно продемонстрировало влияние достижения ПЦО и БМО через 12 мес. на отдаленные результаты терапии (рис. 6–9) [3].

Таким образом, БМО к концу 12 мес. терапии имеет прогностическую значимость для ОВ: более быстрый и более глубокий молекулярный ответ после 12 мес. лечения ассоциируется с лучшей выживаемостью. Критическим

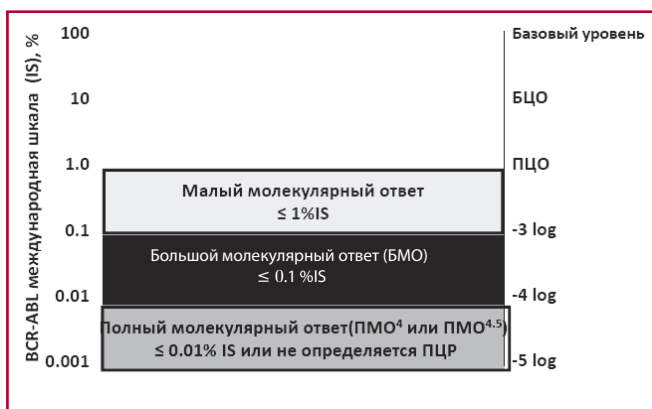


Рис. 5. Оценка молекулярного ответа по международной шкале (IS)

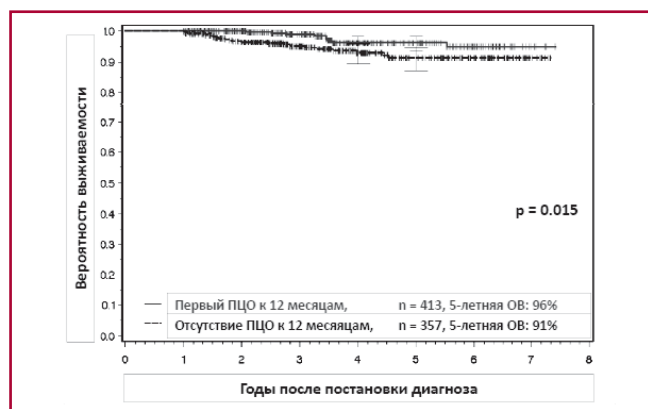


Рис. 6. Исследование CML-IV: общая выживаемость в зависимости от ПЦО через 12 мес.

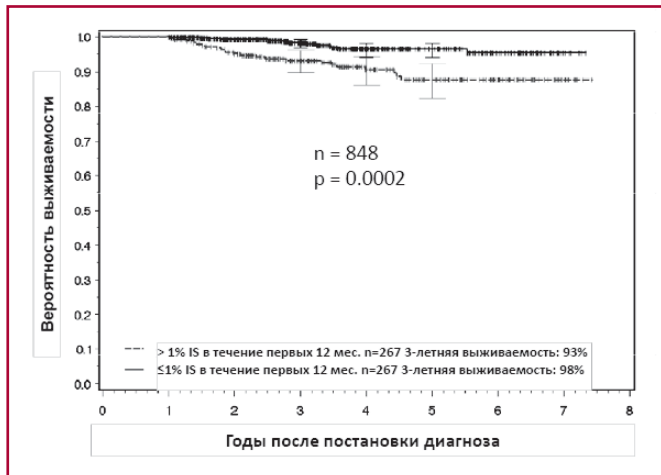


Рис. 7. Исследование CML-IV: общая выживаемость в зависимости от BCR-ABL ≤ 1 vs $> 1\%$ после 12 мес.

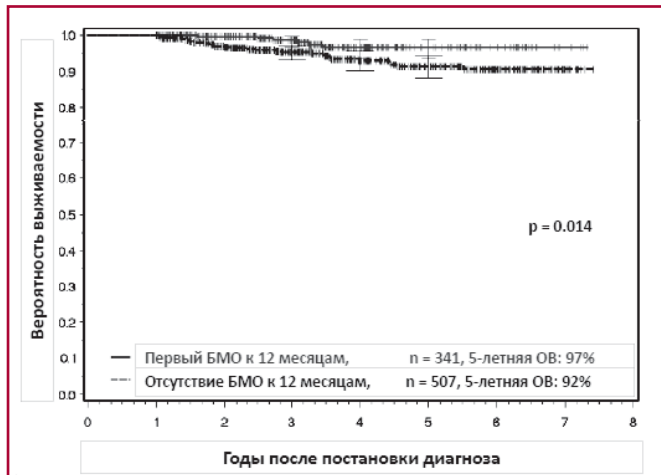


Рис. 8. Исследование CML-IV: общая выживаемость согласно БМО к 12 мес. [3]

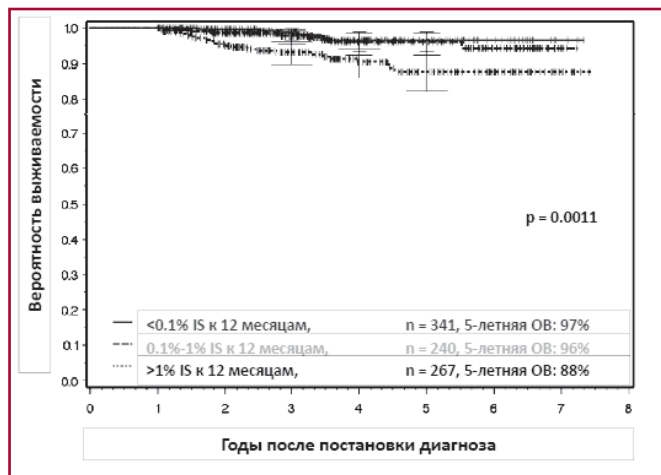


Рис. 9. Исследование CML-IV: общая выживаемость согласно молекулярному ответу к 12 мес. [3]

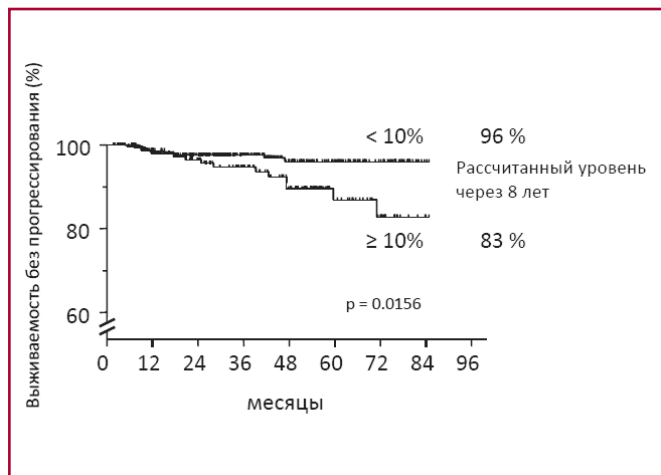


Рис. 10. Выживаемость без прогрессирования согласно уровню BCR-ABL через 3 мес.

пороговым уровнем, по-видимому, можно считать 1 % BCR-ABL, который, как было показано, тесно коррелирует с полной цитогенетической ремиссией.

Зачем же ждать 12 мес.? На фоне ИТК II поколения ответы достигаются быстрее по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг. Если после 3 мес. терапии пациент не достигает оптимальных результатов, возможно, его лучше перевести на ИТК II поколения или направить на трансплантацию. Мы проверяли молекулярный ответ после 3 мес. и установили, что если через 3 мес. BCR-ABL снижается на 90 %, это идеально. Если МО $> 10\%$, исход значительно хуже (рис. 10). Этим пациентам стоит рассматривать как потенциальных кандидатов на

перевод на более эффективную терапию.

Молекулярный ответ к 3 мес. связан с улучшенной ВБП и ОВ и выявляет пациентов с повышенным риском неудачи лечения и прогрессирования заболевания. Более того, отсутствие снижения уровня BCR-ABL до 10 % через 3 мес. после начала терапии иматинибом определяет группу с неблагоприятным прогнозом, в которой риск неудачи лечения составляет 23 % по сравнению с 5 % в группе с благоприятным прогнозом.

Наконец, служит ли ПМО прогностическим фактором, например, излечения ХМЛ? Среди пациентов с длительной полной молекулярной ремиссией 40 % остаются с ПМО после прекращения приема иматиниба,

согласно последней публикации F.-X. Mahon и соавт. [4].

Подводя итог, можно сделать вывод, что, согласно IS, к основным молекулярным показателям благоприятного прогноза по уровню и времени относятся:

- МО 10 % BCR-ABL-положительных клеток после 3 мес. лечения;
- МО 1 % BCR-ABL-положительных клеток после 12 мес.;
- БМО 0,1 % BCR-ABL-положительных клеток после 12 мес.;
- ПМО⁴ 0,01 % BCR-ABL-положительных клеток в любое время;
- ПМО^{4,5} 0,0032 % BCR-ABL-положительных клеток в любое время.

ПУТИ ИЗЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

В течение последних лет был достигнут значительный прогресс в данной области, опубликовано 6 рандомизированных исследований, касающихся оптимизации дозы иматиниба и при-

менения ИТК II поколения в первой линии терапии ХМЛ.

Как известно, BCR-ABL играет основную роль в развитии заболевания.

Основа первой линии терапии ХМЛ заключается в том, что если BCR-ABL служит движущей силой прогрессирования заболевания, то прогрессирование ХМЛ можно

предотвратить путем ранней и быстрой элиминации BCR-ABL. Необходимо воздействовать сильно и как можно быстрее, до прогрессирования.

Новые возможности терапии первой линии

- Оптимизация режима дозирования иматиниба.
- Иматиниб + интерферон.
- Дазатиниб.
- Нилотиниб.

Немецкое исследование SML-IV, включавшее пять групп различных режимов приема иматиниба и его комбинации с интерфероном (ИФН), было начато с целью показать наилучший режим лечения ХМЛ. БМО достигался быстрее в группе высокой дозы иматиниба. Секрет заключается в том, чтобы на ранних этапах назначать иматиниб в высокой дозе, а затем снижать ее до переносимой (приблизительно 600 мг).

В Европе было проведено несколько исследований для оценки эффективности и безопасности комбинации **иматиниб + ИФН**. Во французском и скандинавском исследованиях иматиниб комбинировали с пегилированным ИФН, что считается лучшим выбором, показавшим преимущества по сравнению с одним иматинибом. Для сравнения: немецкие исследователи использовали обычный ИФН, комбинация иматиниба с которым не показала никаких преимуществ по сравнению с применением только иматиниба.

Заключение по иматинибу:

- Терапия иматинибом может быть оптимизирована.
- Изначально высокая доза иматиниба с последующей быстрой адаптацией до переносимой улучшает показатели БМО, ПЦО и ПМО в 12 мес.
- Сочетание иматиниба с пегилированным ИФН также увеличивает уровень БМО и ПМО.
- Пегилированный ИФН обладает безопасностью с низким уровнем отдаленных нежелательных явлений.
- Иматиниб остается препаратом первого выбора в ранней хронической фазе (ХФ) ХМЛ, но возможности применения могут быть улучшены.
- Сравнение с более новыми препаратами требует внимательной оценки.

Дазатиниб представляется более активным и селективным препаратом по сравнению с иматинибом. Избирательность действия служит показателем отдаленной безопасности. Дазатиниб может продемонстрировать лучшие результаты при длительном наблюдении.

В исследовании DASISION [5], в котором дазатиниб сравнивался с иматинибом в качестве препарата первой линии терапии, был показан более высокий уровень подтвержденного ПЦО к 12 мес. при лечении дазатинибом по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг. Такое же превосходство было про-

демонстрировано в отношении ПМО (рис. 11 и 12).

Заключение по дазатинибу:

- По сравнению с иматинибом 400 мг: более высокая частота ПЦО; более быстрое достижение БМО и ПМО^{4,5}; меньшая частота прогрессирования.
- Более высокая избирательность действия.
- Хорошая переносимость с низкой частотой прекращения приема препарата по причине токсичности.

Нилотиниб обладает лучшими избирательностью действия и потенциалом по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг. Как показано в исследовании ENESTnd, в котором сравнивались иматиниб и нилотиниб в качестве терапии первой линии, уровень БМО и ПМО был выше в группе нилотиниба (рис. 13).

Заключение по нилотинибу:

- По сравнению с иматинибом 400 мг: более быстрое достижение ПЦО, БМО, ПМО⁴; меньшая частота прогрессирования в фазе акселерации/бластного криза.
 - Более высокая избирательность действия.
 - Хорошая переносимость [7, 8].
- Каждое из исследований ИТК II поколения продемонстрировало лучшие результаты по сравнению со стандартной

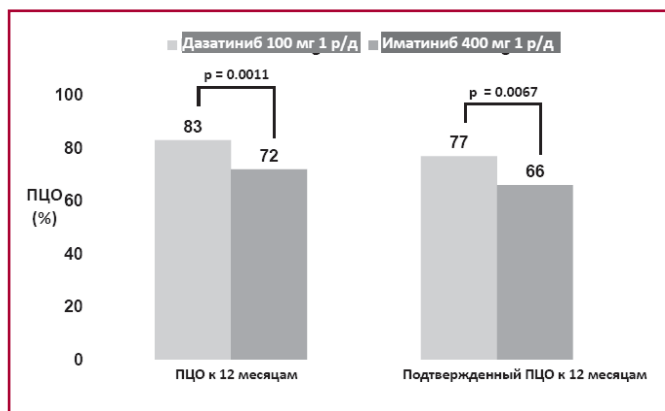


Рис. 11. Первая линия терапии: дазатиниб vs иматиниб в хронической фазе ХМЛ. ПЦО к 12 мес. (исследование DASISION) [6]

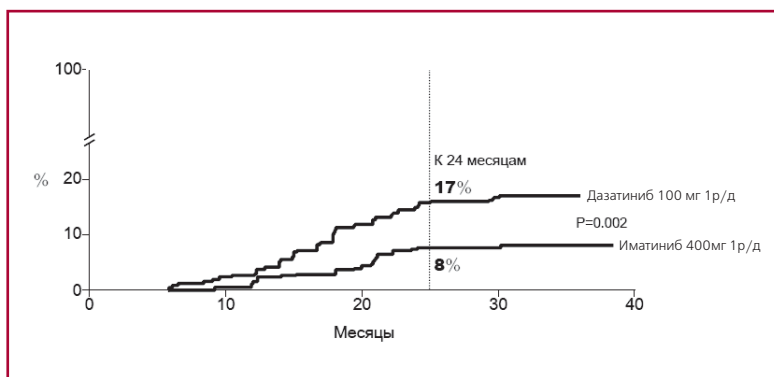


Рис. 12. Кумулятивная частота BCR-ABL ≤ 0,0032% (ПМО^{4,5}) [6]



Рис. 13. Кумулятивная частота достижения ПМО⁴ (BCR-ABL ≤ 0,01%) [7]

дозой иматиниба. Однако это заключение не может быть перенесено на более высокие дозы иматиниба, т. к. сравнительных исследований

пока нет. Комиссия ELN предполагает выработать обоснованные заключения в течение года. Планируется проведение нескольких встреч ELN для оценки

научных данных и доказательств. Это приведет к созданию обновленных рекомендаций, возможно, к концу 2012 г.

ОБНОВЛЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО БЛАСТНОМУ КРИЗУ

Прогрессирование заболевания до бластного криза (БК) — это дамоклов меч ХМЛ. Хорошая новость заключается в том, что с появлением более эффективной терапии частота БК снижается.

Причины прогрессирования в БК:

- накопление хромосомных aberrаций;
- накопление мутаций, в т. ч. ИТК-резистентных мутаций;
- экспрессия генов, активирующихся при БК.

Установлено, что 10–12 % пациентов с ХМЛ имеют дополнительные хромосомные aberrации уже в момент постановки диагноза. Важный вопрос в том, какой вид aberrации присутствует у пациента. При исследовании примерно у 1200 пациентов было четко показано, что большая часть хромосомных aberrаций одинаково влияет на прогрессирование заболевания. Если при постановке диагноза имеются aberrации iso(17q), +8, +19 и +Ph, прогноз неблагоприятный.

Другой важный момент — повышение числа мутаций в ходе развития ХМЛ. Наибольшее число мутаций наблюдается при БК.

Была изучена эффективность при БК всех ИТК BCR-ABL, однако в настоящее время только иматиниб и дазатиниб зарегистрированы для применения при БК.

Было проведено 5 исследований с использованием иматиниба, которые включили 484 пациента с БК ХМЛ (50 пациентов с лимфоидным БК — ЛБК), которые показали следующие результаты [9–13].

- Гематологический ответ — 50–70 % (70 % при ЛБК).
- Цитогенетический ответ (все уровни) — 12–17 %.
- Выживаемость на протяжении 1 года — 22–36 %.
- Медиана выживаемости — 6,5–10 мес.

Таким образом, ясно, что результат применения иматиниба при БК остается неудовлетворительным.

Дазатиниб продемонстрировал несколько лучшие, но, тем не менее, тоже неудовлетворительные результаты в 3 проведенных исследованиях, включивших 400 пациентов с БК ХМЛ (119 пациентов с ЛБК).

- Гематологический ответ — 33–61 % (36–80 % при ЛБК).
- Цитогенетический ответ (большой) — 35–56 %.
- Выживаемость:
 - в течение 1 года — 40–50 %;
 - в течение 2 лет — 20–30 %;
 - медиана выживаемости — 8–11 мес.

ТГСК при БК дает наибольшие шансы на излечение, хотя она проходит удачно только у некоторых пациентов, в основном после возвращения во вторую ХФ. 10-летняя выживаемость составляет около 16 %. Большинство длительно живущих пациентов после БК получали трансплантацию во второй ХФ.

Рекомендации

Первичный БК:

- Попытка с помощью ИТК получить вторую ХФ.

- ТГСК от HLA-идентичного родственного или совместимого неродственного донора при результатах по шкале EBMT 0–4 с использованием стандартного кондиционирования.

БК после неудачи применения иматиниба:

- Выбор ИТК II поколения или сразу ТГСК.

В связи с появлением новых высокоэффективных препаратов для лекарственной терапии в настоящее время ТГСК проводится чаще во второй, а не в первой ХФ.

Исследование CML-IV продемонстрировало 3-летнюю ОВ в продвинутой фазе после трансплантации, равную 59 % (рис. 14). Эти результаты аналогичны полученным другими центрами.

В исследовании IRIS при БК выживаемость в течение 24 мес. составила только 30 %.

Немецкий опыт объединяет исследования CML I-IV, включившие 764 пациента с БК ХМЛ, в которых продемонстрированы наилучшие исходы в эру иматиниба: до иматиниба медиана выживаемости — 4 мес. ($n = 699$), в эпоху иматиниба — 9 мес. ($n = 65$), 1 год прожило 45 % больных с БК, 2 года — 31 % [10].

Исследуемые в настоящее время подходы при БК:

- Понатиниб (T315I).
- Ингибиторы Smo (Hh-пути); например, PF 04449913 в комбинации с дазатинибом.
- Ингибиторы фарнезилтрансферазы (RAS).

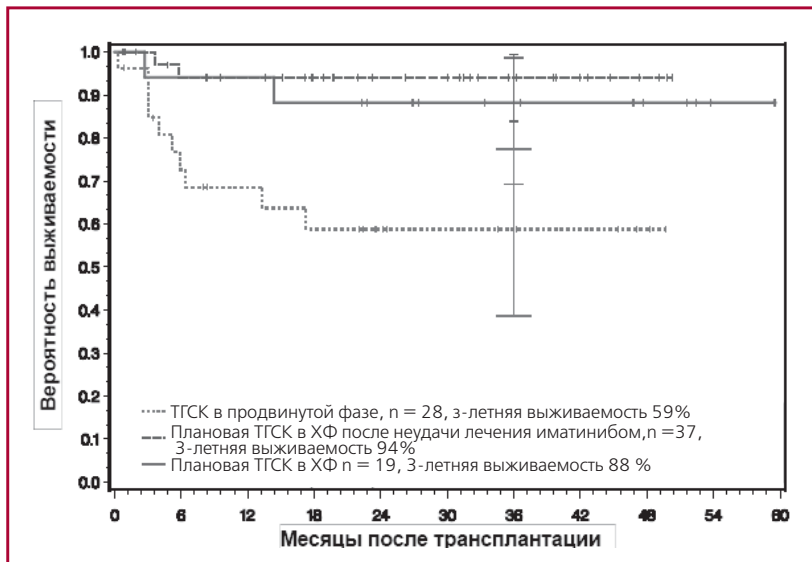


Рис. 14. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ в хронической фазе и бластном кризе (CML-IV, $n = 84$; 1990–2010)

- Гидроксихлорохин (аутофагия).
- Активаторы онкосупрессора фосфатазы 2A (PP2A).
- Ингибиторы BCL-6: недавно были опубликованы воодушевляющие доказательства того, что двойная таргетность может усилить терапевтический эффект. Покоящиеся стволовые клетки защищены против ИТК благодаря активности BCL-6, которая стабилизирует активность BCR-ABL. Таким образом, ингибиторы BCL-6 могут повышать эффективность терапии.
- Препятствие самообновлению стволовых клеток или бластов.

Понатиниб — пан-BCR-ABL активный препарат. Он успешно прошел исследование I фазы. Набор в исследование II фазы был недавно закрыт, и оценка результатов представлена на ASH-2011.

Новый исследуемый подход с применением ингибиторов BCL-6, которые воздействуют на покоящиеся стволовые клетки, в комбинации с ИТК может стать новой надеждой в лечении ЛБК/Ph+ и ОЛЛ/Ph+ путем двойного таргетирования сигнального пути BCR-ABL [4].

Мои рекомендации по лечению БК ХМЛ заключаются в том, чтобы начинать с ИТК с последующей ТГСК

и затем проводить химиотерапию согласно типу БК, а в случае неудачи или рецидива единственной возможностью остаются исследуемые агенты.

Таким образом, BCR-ABL вызывает прогрессирование заболевания; ИТК (иматиниб, дазатиниб) улучшают выживаемость при БК, но результаты пока неудовлетворительные; поэтому единственной возможностью излечения при БК служит ТГСК. Продолжают изучаться новые препараты. В заключение необходимо отметить, что наилучшей тактикой при БК можно считать его предотвращение путем эффективной элиминации BCR-ABL.

ВЫВОДЫ

- Европейская сеть по изучению лейкозов объединяет исследовательские группы по всей Европе посредством:
 - единства определений для диагностики и исходов терапии;
 - стандартизации терапии лейкозов;
 - рекомендаций.
- Прогресс в области ХМЛ продолжает усиливать интеграцию исследований лейкозов в Европе.
- Оптимизация терапии ИТК увеличивает глубину и длительность ответов, а также вероятность излечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 6041–51.

2. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V. et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118: 686–92.

3. Fabarius A., Leitner A., Hochhaus A. et al. Impact of Additional Cytogenetic Alterations At Diagnosis on Prognosis of CML: Long-Term Observation From 1151 Patients of the Randomized CML Study IV. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: Abstr. 782.

4. Mahon F.-X., Rea D., Guilhot J. et al. 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. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1029–35.

5. Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J. et al. Efficacy and Safety of Dasatinib Compared with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase CML: Minimum 24-Month Follow-up from the DASISION Trial. *EHA 2011 Oral Presentation* 1011.

6. Kantarjian H.M., Shah N.P., Hochhaus A. et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(24): 2260–70.

7. Saglio G., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic

Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–9.

8. Giles F.J., De Angelo D.J., Baccarani M. et al. Optimizing outcomes for patients with advanced disease in chronic myelogenous leukemia (review). *Semin. Oncol.* 2008; 35(Suppl. 1): S1–S17.

9. Palandri F., Castagnetti F., Testoni N. et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* 2008; 93: 1792–6.

10. Saglio G., Hochhaus A., Goh Y.T. et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant or Imatinib-Intolerant Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase After 2 Years of Follow-Up in a Phase 3 Study. *Cancer* 2010; 116(16): 3852–61.

11. Sawyers C.L., Hochhaus A., Feldman E. et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99: 3530–9.

12. Hehlmann R., Saussele S. Treatment of chronic myeloid leukemia in blast crisis (editorial). *Haematologica* 2008; 93(12): 1765–9.

13. Saussele S., Lauseker M., Gratwohl A. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010; 115: 1880–5.