



Материалы Евразийской онкогематологической конференции (май 2012 г., Новосибирск)

Т.И. Поспелова¹, О.Ю. Виноградова², И.Л. Давыдкин³, А.В. Мисюрин⁴,
Е.Н. Мисюрина⁴, Е.В. Морозова⁵, Е.Ю. Чельшева², Г.Е. Гендлин⁶, Ю.Р. Давидян²,
Т.М. Кочоян⁷, А.С. Лямкина¹, С.П. Кривова³

26 мая 2012 г. в г. Новосибирске состоялась Евразийская онкогематологическая конференция, организованная Евразийской федерацией онкологии (ЕАФО) в сотрудничестве с Новосибирским государственным медицинским университетом и Межрегиональной общественной организацией «Ассоциация врачей-гематологов Сибирского федерального округа» при поддержке медицинского отдела компании «Бristol-Майерс Сквибб».

Основной темой конференции стали диагностика, мониторинг и современная терапия хронического миелолейкоза (ХМЛ). В мероприятии приняло участие более 50 врачей-гематологов из различных регионов Российской Федерации, преимущественно Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Председателем конференции была профессор Татьяна Ивановна Поспелова, в качестве лекторов выступили ведущие специалисты из гематологических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Самары.

Первое выступление председателя конференции профессора Т.И. Поспеловой было посвящено современным подходам к терапии ХМЛ и преимуществам раннего перевода пациентов с резистентным течением и непереносимостью иматиниба на терапию второй линии. В докладе были подробно представлены основные цели и достижения, а также нерешенные проблемы терапии ХМЛ. В исследовании IRIS через 8 лет наблюдения терапию иматинибом продолжает только 55 % пациентов [1]. По данным разных исследований, 31–43 % пациентов с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе (ХФ) не достигают полного цитогенетического ответа (ПЦО) к 12 мес. лечения иматинибом. Согласно текущим рекомендациям Европейского общества по лечению лейкозов (European LeukemiaNet — ELN),

достижение ПЦО к 12 мес. представляется крайне важной целью современной терапии ХМЛ в ХФ [2–5]. Неудача в достижении ПЦО к 12 мес. увеличивает риск прогрессирования с возможным летальным исходом (рис. 1). В докладе были подробно рассмотрены рекомендации ELN по ведению пациентов с ХМЛ (табл. 1), а также механизмы резистентности к иматинибу (рис. 2), включая мутации киназного домена гена BCR-ABL. Уделено внимание клинически значимым мутациям, определяющим резистентность к нилотинибу (T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I) и дазатинибу (V299L, T315I/A, F317L/V/I/C) [10]. В докладе были представлены имеющиеся в настоящее время данные по отдаленным результатам терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) II поколения после неудачи терапии иматинибом. 2-летние общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП; прогрессирование определялось как переход в фазу акселерации [ФА] и/или бластного криза [БК], прекращение терапии по причине прогрессирования или смерть) на фоне терапии нилотинибом составили 87 и 64 % соответственно [11]. 5-летние ОВ и ВБП (прогрессирование определялось как повышение числа лейкоцитов, потеря полного гематологического (ПГО) или большого цитогенетического ответа (БЦО), повышение числа Ph+ метафаз на 30 % и более, подтвержденные ФА/БК или смерть) при терапии дазатинибом составили 78 и 57 % соответственно [12].

Вопрос переносимости лечения ХМЛ в эру ИТК также представляется актуальным, т. к. может оказывать влияние на приверженность к терапии и качество жизни пациентов, кроме того, это один из факторов, улучшающих отдаленные результаты лечения. В сообщении было отмечено, что большинство нежелательных явлений

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗиСР РФ, Новосибирск

² ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗиСР РФ, Москва

³ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗиСР РФ

⁴ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗиСР РФ, Москва

⁵ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗиСР РФ

⁶ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗиСР РФ, Москва

⁷ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

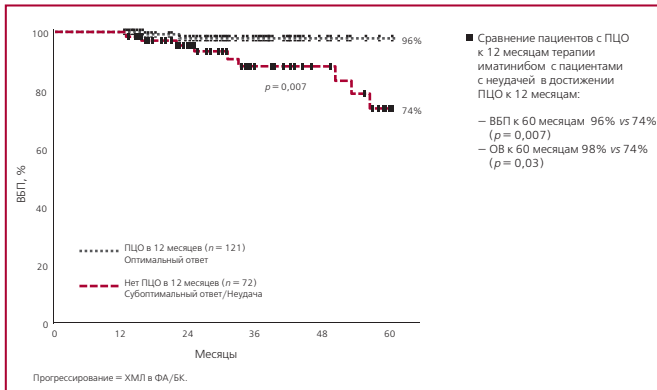


Рис. 1. Влияние неудачи в достижении полного цитогенетического ответа к 12 мес. на отдаленные результаты терапии иматинибом [4]

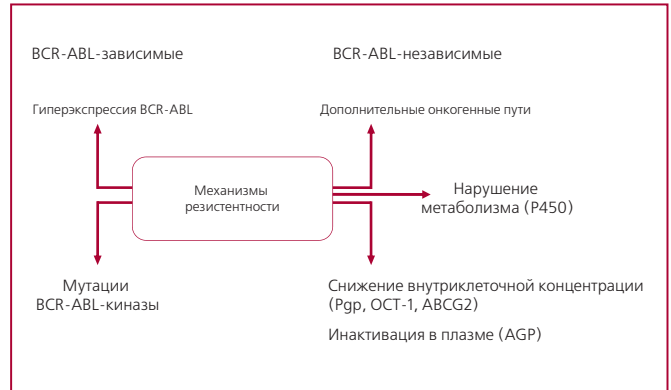


Рис. 2. Механизмы резистентности к ингибиторам тирозинкиназы *in vitro* [6–9]

Таблица 1. Рекомендации ELN-2009 по тактике ведения пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе [5]

1-я линия	Все пациенты	Иматиниб 400 мг/сут
2-я линия	Непереносимость иматиниба	Переход на дазатиниб или nilотиниб
	Субоптимальный ответ на иматиниб	Продолжить лечение иматинибом в прежней дозе Попытка повысить дозу иматиниба Переход на дазатиниб или nilотиниб
	Неудача терапии иматинибом	Переход на дазатиниб или nilотиниб АллоТГСК у пациентов с прогрессией в ФА/БК или с мутацией Т315I
3-я линия	Субоптимальный ответ на дазатиниб/nilотиниб	Продолжить лечение дазатинибом или nilотинибом, рассмотреть возможность аллоТГСК у пациентов с «предостерегающими» факторами или риском по EBMT ≤ 2 баллов
	Неудача терапии дазатинибом/nilотинибом	АллоТГСК

EBMT — European Group for Blood and Marrow Transplantation; аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ФА — фаза акселерации; БК — бластный криз.

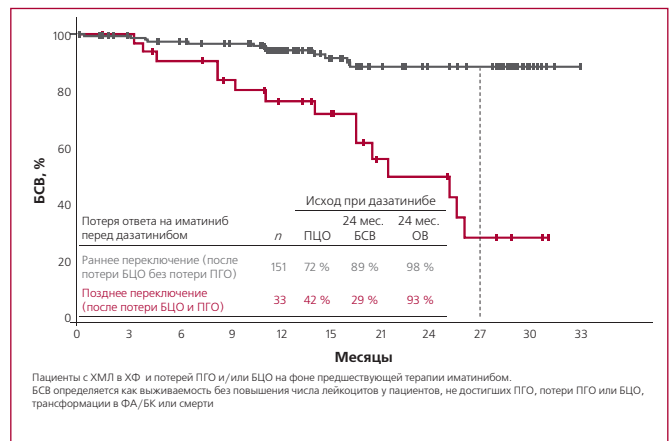


Рис. 3. Ранний перевод на дазатиниб и результаты терапии [13]

при назначении ИТК второй линии встречается в течение первых 2 лет терапии. При этом гематологическая токсичность ИТК II поколения сопоставима, а профили негематологической токсичности различаются. Результаты научных исследований убедительно демонстрируют преимущества раннего перевода пациентов на вторую линию терапии ХМЛ при появлении признаков резистентности и непереносимости иматиниба, а также влияние времени до смены терапии на отдаленные результаты лечения. Так, при переводе пациентов на дазатиниб после потери только БЦО бессобытийная выживаемость (БСВ) за 2 года наблюдения составила 89 %, а при потере как цитогенетического, так и гематологического ответа БСВ оказалась статистически значимо ниже — 29 % (рис. 3) [13]. Таким образом, в выводах докладчика четко определено, что раннее назначение ИТК II поколения после неудачи терапии иматинибом служит наиболее важным предиктором наилучших отдаленных результатов после смены лечения, и подчеркнута важность раннего перехода на вторую линию терапии ХМЛ.

Выступление д-ра мед. наук О.Ю. Виноградовой было посвящено состоянию оказания медицинской помощи больным ХМЛ в России. В докладе обозначен ряд нерешенных проблем, касающихся диагностики ХМЛ, мониторинга остаточной болезни, обеспечения необходимыми высокоэффективными лекарственными средствами

(ИТК II поколения). Несмотря на доступность проведения цитогенетических и молекулярных исследований, у 12 % больных с подозрением на ХМЛ верификация диагноза не проводится. Срок мониторинга терапии нередко нарушается. У 34 % больных, получающих патогенетическую терапию, он не осуществляется вовсе. Проведение цитогенетических и молекулярно-генетических исследований не финансируется государством. Терапию ИТК не получает 17 % больных, среди заболевших в 2010–2011 гг. — 13 %, и только 6 % пациентов в РФ получают ИТК II поколения [14]. Ряду больных назначают ИТК в неоправданно поздний срок — через год и более после установления диагноза ХМЛ.

Большая часть доклада была посвящена роли хромосомных аномалий (ХА) в Ph+ и Ph- клетках при ХМЛ в эру терапии ИТК. Согласно представленным собственным данным, степень отрицательного влияния ХА на течение ХМЛ и результаты проводимой терапии зависела от вида наблюдаемой аномалии. Несмотря на то что появление ХА в Ph+ клетках при воздействии ИТК не приводит к фатальным последствиям, как это было при других видах лечения ХМЛ, результаты лечения этих больных указывают на целый ряд проблем, возникающих при терапии, и не всегда имеют благоприятный исход. При лечении больных с аномалиями в Ph- клетках получены более оптимистичные результаты, но также существует много вопросов, требующих дальнейшего изучения этой проблемы. В докладе еще раз отмечена важность проведения стандартного цитогенетического исследования у больных ХМЛ, позволяющего оценить

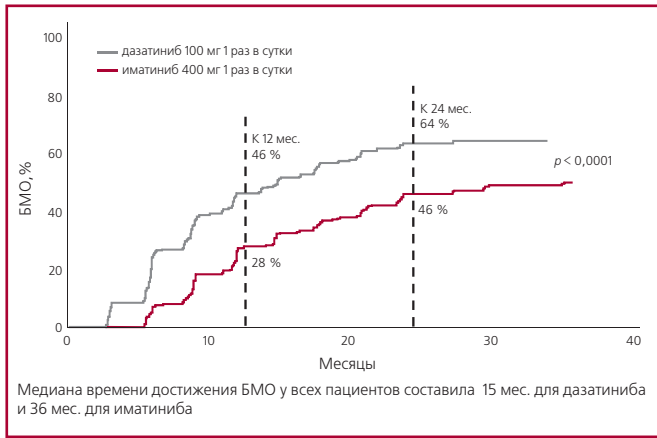


Рис. 4. Кумулятивная частота большого молекулярного ответа (БМО) в исследовании DASISION [15]

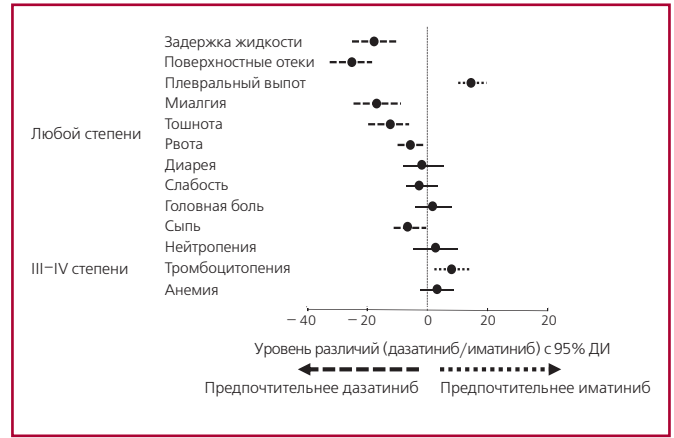


Рис. 5. Профиль нежелательных явлений дазатиниба и иматиниба в исследовании DASISION [15] 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

кариотип и своевременно выявить признаки клональной эволюции заболевания.

В продолжение научной сессии профессор И.Л. Давыдкин представил доклад, посвященный оптимизации первой линии терапии ХМЛ в России, перспективам и новым возможностям лечения пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ. В рамках данного сообщения были подробно освещены данные 2-летнего наблюдения за пациентами в исследованиях ENESTnd и DASISION [15–17], в которых изучалась эффективность и безопасность нилотиниба и дазатиниба по сравнению с иматинибом при впервые выявленном ХМЛ в ХФ. Были продемонстрированы более быстрое и глубокое достижение ответов на терапию ИТК II поколения по сравнению с иматинибом и приемлемый профиль безопасности (рис. 4–6, табл. 2). Представленные в докладе данные клинических исследований позволяют рассматривать ИТК II поколения как новую эффективную и безопасную терапию при впервые выявленном ХМЛ в ХФ. По мнению И.Л. Давыдкина, применение ИТК II поколения в первой линии может стать в ближайшее

время новым стандартом таргетной терапии у больных с впервые выявленным ХМЛ в России.

Для успешного лечения и раннего перевода на ИТК II поколения крайне важен своевременный мониторинг терапии. Докладчики канд. биол. наук А.В. Мисюрин и канд. мед. наук Е.Н. Мисюрина представили подробные данные о проблемах и перспективах диагностики и мониторинга ХМЛ в России, а также значении мутационного анализа BCR-ABL для выбора тактики терапии. Были описаны молекулярно-биологические основы диагностики и мониторинга ХМЛ и обозначена важность своевременного мониторинга, согласно рекомендациям ELN, для раннего выявления неудачи лечения, смены терапии для достижения наиболее оптимальных результатов. В докладе внимание врачей было обращено на то, что несмотря на высокую корреляцию результатов, получаемых при проведении цитогенетических и молекулярных исследований, существует значительная доля больных, у которых эти данные могут различаться в силу естественной биологической гетерогенности ХМЛ (рис. 7 и 8). Было показано, что диагностика ХМЛ должна осуществляться

Таблица 2. Профиль нежелательных явлений нилотиниба и иматиниба в исследовании ENESTnd [3, 16]

Нежелательное явление	Число пациентов, %					
	Нилотиниб 300 мг 2 раза в сутки (n = 279)		Нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки (n = 277)		Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки (n = 280)	
	Любой степени	III–IV степени	Любой степени	III–IV степени	Любой степени	III–IV степени
Тошнота	12	< 1	20	1	33	0
Мышечные спазмы	7	0	6	< 1	26	< 1
Диарея	8	< 1	6	0	24	1
Рвота	5	0	9	1	16	0
Сыпь	32	< 1	37	3	12	1
Головная боль	14	1	22	1	8	0
Зуд	15	< 1	13	< 1	5	0
Алопеция	8	0	13	0	4	0
Миалгия	10	< 1	10	0	10	0
Утомляемость	11	0	9	< 1	9	< 1
↑ Липазы	24	7	30	7	11	3
↑ Амилазы	16	< 1	20	1	13	1
↑ АЛТ	67	4	74	9	23	3
↑ АСТ	41	1	49	3	25	1
↑ Общего билирубина	54	4	63	8	11	< 1
↑ Глюкозы	38	6	42	4	22	0

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

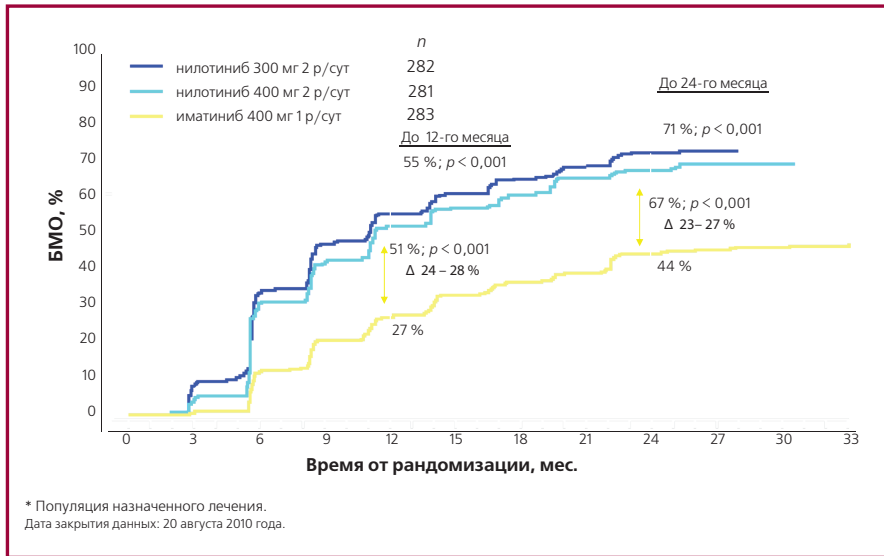


Рис. 6. Суммарная частота большого молекулярного ответа (БМО) в исследовании EN-ESTnd [16]

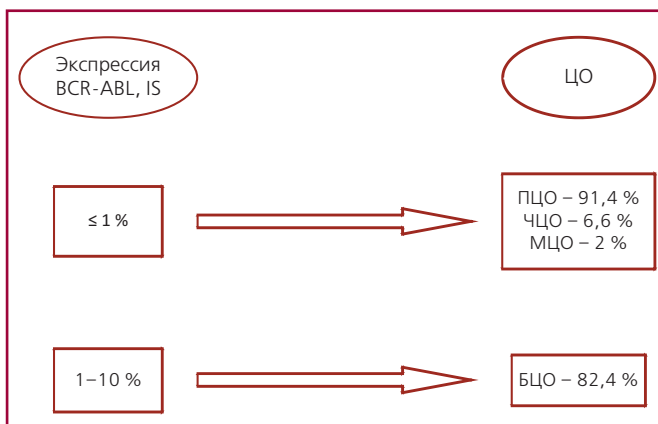


Рис. 7. Сопоставление уровней молекулярного и цитогенетического ответов при ХМЛ. При низкой экспрессии гена BCR/ABL у ряда пациентов наблюдается недостаточный цитогенетический ответ [18]

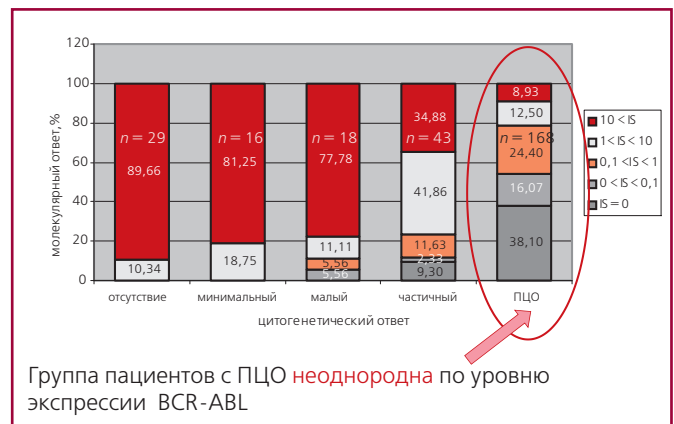


Рис. 8. Сопоставление уровней молекулярного и цитогенетического ответов при ХМЛ. При полном цитогенетическом ответе у ряда пациентов наблюдается высокий уровень экспрессии гена BCR/ABL (недостаточный молекулярный ответ) [18]

Таблица 3. Сложности молекулярной и цитогенетической диагностики хронического миелолейкоза

1. Сложные варианты транслокаций при стандартном цитогенетическом анализе НЕ ВЫЯВЛЯЮТСЯ.

Решение:

FISH и молекулярный анализ BCR/ABL по запросу клинициста!

2. Существуют редкие варианты РНК BCR/ABL, не выявляемые с помощью стандартного метода ПЦР в реальном времени.

Решение:

Дополнительные молекулярные исследования (качественные и количественные) по запросу клинициста!

Цитогенетические исследования (ЦО и FISH) по запросу клинициста!

3. При анализе мутаций в гене BCR/ABL ряд лабораторий принимает за положительный результат НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ФОН, использует в качестве материала ДНК вместо РНК или анализирует НЕ ВСЮ ОБЛАСТЬ РНК BCR/ABL, В КОТОРОЙ МОГУТ БЫТЬ МУТАЦИИ

Решение:

Работа с лабораториями, использующими корректную методику

FISH — флюоресцентная гибридизация *in situ*; ЦО — стандартное цитогенетическое обследование.

с использованием стандартизованных методик, которые применяются в большинстве европейских стран. Были подробно рассмотрены «подводные камни» цитогенетической и молекулярной диагностики ХМЛ, которые могут встречаться в повседневной практике врача, а также приведены примеры решения сложных диагностических ситуаций (табл. 3).

Большой интерес вызвали результаты российского исследования мутационного статуса пациентов с ХМЛ. Мутации были выявлены у 31 % обследованных пациентов, при этом мутация T315I встречалась в 12,6 % случаев. Мутации, резистентные к nilotinibu (E255K/V, F359V/C, Y253H), обнаружены в 25,1 % случаев,

резистентные к дазатинибу (F317L/I) — в 8,9 % [17] (табл. 4). Подчеркивалось, что эти результаты не противоречат данным западных исследователей (табл. 5). Докладчики обратили внимание слушателей на важность использования при мониторинге ХМЛ всего диагностического арсенала, которым располагает гематолог: морфологического анализа крови, цитогенетического исследования (стандартного и FISH), молекулярного анализа (определение варианта РНК BCR/ABL, количества РНК BCR/ABL, мутаций в гене BCR/ABL). При этом диагностическая информация будет исчерпывающей и достоверной только при тесном взаимодействии клиницистов и сотрудников лабораторий.

Таблица 4. Российские данные о частоте мутаций гена BCR/ABL, вызывающих резистентность к ингибиторам тирозинкиназ II поколения ($n = 262$, выявлено 278 мутаций) [17]

Мутация	Число пациентов		Выбор терапии	
	абс.	%		
T315I	35	12,6	12,6 %	ИТК неэффективны (аллоТГСК, клинические исследования)
E255K	16	5,7	25,1 %	
E255V	11	3,9		
F359V	18	6,5		
F359C	7	2,5		
Y253H	18	6,5		
F317L	22	7,9	8,9 %	Резистентны к дазатинибу
F317I	3	1,0		

аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Таблица 5. Данные D. Mijlojković и соавт. о частоте мутаций гена BCR/ABL, вызывающих резистентность к ингибиторам тирозинкиназ II поколения [19]

Вариант мутации	ХФ,		ФА,		БК,	
	$n = 236$		$n = 75$		$n = 210$	
T315I	3,8 %		16,0 %		17,0 %	
E255K/V	7,2 %		16,0 %		16,2 %	
F359I/V/C	8,9 %	25,9 %	6,7 %	34,7 %	4,3 %	37,6 %
Y253H	9,8 %		12,0 %		17,1 %	
F317L/V/I/C	4,2 %		2,7 %		1,4 %	
Остальные мутации	66,1 %		46,6 %		44,0 %	

Вопросам трансплантации костного мозга на российских конференциях, посвященных ХМЛ, не всегда уделяется достаточное внимание. Тем не менее аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при ХМЛ остается одним из важных методов терапии, позволяющим добиться стойкой ремиссии. Доцент Е.В. Морозова представила доклад о роли и успехах аллоТГСК в терапии ХМЛ. Были рассмотрены основные рекомендации по проведению и выявлению критериев оценки риска при трансплантациях (табл. 6). В литературе широко обсуждаются возможности применения ИТК совместно с трансплантацией. Е.В. Морозова рассказала о собственном успешном опыте использования дазатиниба до и после аллоТГСК. Представленные в докладе клинические наблюдения успешной аллоТГСК у больных ХМЛ продемонстрировали, что излеченные пациенты могут вести активный образ жизни, получать образование, создавать семьи и воспитывать детей.

В продолжение доклада Е.В. Морозовой канд. мед. наук Ю.Р. Давидян представил основные подходы к лечению Ph+ острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) с использованием как химиотерапии, так и ИТК. Были продемонстрированы результаты различных исследовательских групп по эффективности применения различных подходов к лечению. Отмечена важная особенность дазатиниба проникать через гематоэнцефалический барьер, что важно в терапии Ph+ ОЛЛ [20].

Доклад канд. мед. наук Е.Ю. Чельшевой был посвящен проблемам приверженности к терапии ХМЛ, в котором четко продемонстрировано неблагоприятное влияние низкой приверженности на результаты лечения (рис. 9). До 71 % пациентов хотя бы 1 раз принимали меньше предписанной им дозы иматиниба, 51 % принимает менее 85 % предписанной дозы иматиниба [21, 22]. Были рассмотрены основные причины отсутствия при-

верженности к терапии, включая как преднамеренный пропуск приема препарата (побочные эффекты, плохое самочувствие, путешествие), так и непреднамеренное поведение пациента (рабочее расписание, забывает принять препарат, отсутствие препарата в аптеке). Среди основных факторов, влияющих на приверженность, отмечены сложность режима приема препарата, побочные эффекты, недостаток информации о заболевании

Таблица 6. Рекомендации ELN по аллогенной трансплантации костного мозга [5]

Момент времени	Больные
Поиск родственного донора (в частности, HLA-идентичных сиблингов)	
Первоначально, на момент постановки диагноза	У больных в ФА или БК; у детей и подростков (молже 20 лет); у больных с «предостерегающими» факторами
На момент неудачи лечения иматинибом	У всех больных
Поиск неродственных доноров, если невозможно найти донора среди родственников	
Первоначально, на момент постановки диагноза	У больных в ФА или БК
На момент неудачи лечения иматинибом	У больных после прогрессирования до ФА или БК либо при наличии мутации T315I или гематологической резистентности к иматинибу
В период и после лечения ИТК II поколения	У всех больных при неудаче лечения ИТК II поколения У больных с субоптимальным ответом на ИТК и риском 0–2 балла по шкале EBMT
Проведение аллоТГСК	
Первоначально, на момент постановки диагноза	У больных в ФА или БК (рекомендуется предварительное лечение ИТК)
На момент неудачи лечения иматинибом (т. е. во второй линии)	У больных после прогрессирования до ФА или БК (также рекомендуется предварительное лечение ИТК II поколения) и у больных с мутацией T315I
Неудача лечения ИТК II поколения	У всех больных

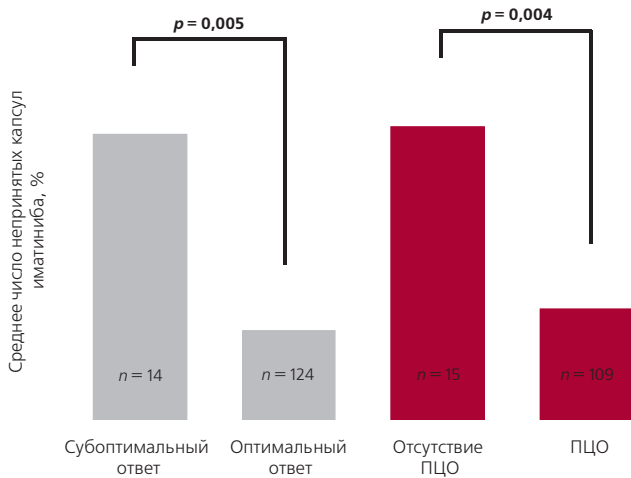


Рис. 9. Результаты проспективного наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования в Бельгии ADAGIO (Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes) у больных ХМЛ в хронической фазе, получающих иматиниб ($n = 169$): при низкой приверженности к терапии снижена вероятность достижения ПЦО, повышен риск отсутствия оптимального ответа [21]

и о том, как лечение влияет на прогноз и стоимость терапии. В завершение были описаны те возможности, которыми может пользоваться врач для повышения приверженности к терапии у своих пациентов, включая информационные, интервенционные и другие технологии. Для успешной терапии необходимо постоянное взаимодействие врача и пациента. Было показано, что большее время, затраченное на прием и беседу с пациентом и более длительный опыт наблюдения больных ХМЛ врачом, ассоциировались с лучшей приверженностью к лечению [21]. По мнению докладчика, учитывая высокую эффективность лечения, специалистам стоит приложить максимум усилий для преодоления неприверженности к терапии при ХМЛ.

Необходимо повышать уровень знаний пациента о заболевании, обсуждать возможные проблемы терапии (побочные эффекты, множественная сопутствующая терапия, трудности соблюдения режима приема препарата, доза препарата) и пути их коррекции. К сожалению, в реальной клинической практике при рутинном приеме и высокой клинической нагрузке врач-гематолог не всегда может уделять достаточно времени для доверительной беседы с пациентами или их родственниками. Региональные школы для больных ХМЛ с участием ведущих специалистов из федеральных гематологических учреждений — это отдельная форма взаимодействия врача и пациента. Такие школы дают возможность получить актуальную информацию о ХМЛ, методах его терапии и мониторинга, задать вопросы специалистам, прицельно занимающимся изучением этого заболевания, а также получить поддержку со стороны сообщества пациентов (табл. 7). По опыту докладчика, проведение школ в регионах может стать одним из реальных вкладов в повышение приверженности при многолетней непрерывной терапии ИТК у больных ХМЛ.

При терапии ХМЛ важным аспектом является негематологическая токсичность, профиль которой различается при использовании разных ИТК. Профессор Г.Е. Гендлин выступил с докладом, посвященным кардиотоксичности при лечении ХМЛ. Подробно рассмотрены возможные механизмы воздействия ИТК на кардиомиоциты и частота

развития кардиальных осложнений при терапии ХМЛ, включая удлинение интервала QTc , аритмии, сердечную недостаточность, ишемию и инфаркт миокарда. Отмечена важность своевременного мониторинга. В докладе были представлены данные о новых нежелательных явлениях, связанных с приемом ИТК II поколения: окклюзионная болезнь периферических артерий при терапии нилотинибом и легочная артериальная гипертензия при использовании дазатиниба. Для гематологов крайне важны клинические рекомендации по ведению пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений. Перед назначением терапии ИТК необходимо выполнить ЭКГ и измерить концентрацию натрийуретического пептида. При загрудинной боли следует определить индекс тропонина Т или I и повторить ЭКГ. При подозрении на развитие сердечной недостаточности требуется исследование ЭхоКГ и определение концентрации натрийуретического пептида. Необходимо проводить адекватное лечение артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, диуретики и т. д.). Профессор Г.Е. Гендлин указал на необходимость наблюдения таких больных совместно с кардиологами и отметил важность междисциплинарного подхода для успешного ведения этой группы пациентов.

В рамках конференции был проведен круглый стол «Переносимость ингибиторов тирозинкиназы и индивидуальный подход к терапии больных ХМЛ» с участием всех докладчиков и слушателей конференции. В своем докладе д-р мед. наук Т.М. Кочоян подробно остановился на принципах купирования негематологических нежелательных явлений, возникающих во время лечения дазатинибом. Было показано, что большинство случаев плеврального выпота (ПВ) встречается в течение первых 2 лет терапии. В повседневной практике следует руководствоваться разработанными принципами борьбы с ПВ. При ПВ II степени после прерывания терапии с последующим снижением ПВ до I степени и менее возможно ее возобновление в тех же дозах. При рецидиве необходимо снижение дозы препарата до 80 мг. При ПВ III степени терапия должна быть возобновлена в редуцированной дозе (80 мг) с последующим возможным снижением при рецидиве до 50 мг. При этом в каждом конкретном случае необходимо рассматривать соотношение пользы и риска для пациента с целью принять решение о целесообразности дальнейшей терапии дазатинибом или ее смены. При этом крайне важными представляются данные о сравнимой эффективности терапии дазатинибом вне зависимости от наличия или отсутствия ПВ как во второй (ВБП за 2 года наблюдения 78 vs 80 % соответственно), так и первой линии терапии (за 2 года наблюдения ПЦО 95 vs 85 % и БМО 68 vs 64 % соответственно) [23, 24].

К сожалению, в различных регионах России опыт применения ИТК II поколения до сих пор остается недостаточным. Представление случаев использования препаратов в реальной клинической практике врачами-гематологами из Новосибирска и Самары (канд. мед. наук А.С. Лямкиной и канд. мед. наук С.П. Кривовой) и обмен опытом их применения вызвали интерес у участников конференции. Представленные клинические случаи продемонстрировали эффективность и безопасность использования ИТК II поколения (дазатиниба и нилотиниба) после неудачи предшествующей терапии иматинибом.

Таблица 7. Режим приема ингибиторов тирозинкиназы при хроническом миелолейкозе

	Иматиниб 400 мг/сут ¹	Нилотиниб 600 или 800 мг/сут ²	Дазатиниб 100 мг/сут ³
Режим приема	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки
Ограничения приема пищи	Нет	2 ч перед, 1 ч после приема	Нет
Требования к пище	Прием вместе с пищей и большим стаканом воды	НЕЛЬЗЯ принимать во время еды	Нет
Время приема	Любое, во время еды, через 24 ч	Необходимо принимать через ~ 12 ч	В любое время (через 24 ч)

¹ Гливек® (иматиниб), инструкция по медицинскому применению препарата, 2011 г.

² Тасigna® (нилотиниб), инструкция по медицинскому применению препарата, 2011 г.

³ Спрэйсел® (дазатиниб), инструкция по медицинскому применению препарата, 2011 г.

В завершение всем участникам конференции предлагалась возможность принять участие в дискуссии, получить ответы на интересующие их вопросы от ведущих специалистов страны.

По мнению лекторов и участников, Евразийская онкогематологическая конференция стала важным событием в научной и образовательной деятельности гематологического сообщества в регионе. Разносторонняя и интересная научная программа выступлений получила самые высокие оценки участников. Многие участники выражали надежду на то, что события подобного уровня станут регулярно проводиться в г. Новосибирске.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. 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. *Blood* 2009; 114: abstract 1126.
2. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408–17.
3. 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.
4. de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat Analysis. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3358–63.
5. 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: 6041–51.
6. Donato N.J., Wu J.Y., Stapley J. et al. BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood* 2003; 101: 690–8.
7. Weisberg E., Griffen J.D. Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. *Blood* 2000; 95: 3498–505.
8. Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V. et al. MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood* 2003; 101: 2368–73.
9. Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102: 276–83.
10. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F.E. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine

kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118: 1208–15.

11. Kantarjian H.M., Giles F.J., Bhalla K.N. et al. Update On Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (CML-CP) On Nilotinib Therapy at 24 Months: Clinical Response, Safety, and Long-Term Outcomes. *Blood* 2009; 114: abstract 1129.

12. Shah N.P., Cortes J.E., Schiffer C.A. et al. Five-Year Follow-up of Patients With Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Receiving Dasatinib. *ASCO* 2011: abstract 6512.

13. Quintas-Cardama A., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009; 115: 2912–21.

14. Виноградова О.Ю., Куликов С.М., Куцев С.М. и др. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России. *Клин. онкогематол.* 2011; 4: 292–8.

15. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–9.

16. Kantarjian H.P., Hochhaus A., Saglio G. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 841–51.

17. Misyurin A.V., Misyurina E.N., Krutov A. et al. Incidence of the BCR-ABL Kinase Domain Mutations in Imatinib Treated CML Patients: Russian Experience. *Blood* 2011; 118: abstract 4420.

18. Аксенова Е.В., Мисюрин А.В. и др. Молекулярный мониторинг у пациентов с хроническим миелолейкозом: корреляция с цитогенетическим ответом, прогностическое значение, оценка ответа на терапию. *Клин. онкогематол.* 2010; 2: 151–9.

19. Milojkovic D., Apperley J. Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 7519–27.

20. Porkka K., Koskenvesa P., Lundan T. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome -positive leukemia. *Blood* 2008; 112: 1005–12.

21. Noens L., van Lierde M.-A., De Bock R. et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401–11.

22. Yood M.U., Oliveria S.A., Hirji I. et al. Adherence to Treatment In Patients with Chronic Myelogenous Leukemia During a 10-Year Time Period: A Medical Record Review. *Blood* 2010; 116: abstract 1235.

23. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R.L. et al. Dasatinib 100 mg Once Daily Minimizes the Occurrence of Pleural Effusion in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase and Efficacy Is Unaffected in Patients who Develop Pleural Effusion. *Cancer* 2010; 116: 377–86.

24. Porkka K., Baccarani M., Cortes J. et al. Pleural Effusion in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Who Received First-line Dasatinib in the DASISION Trial: Patient Characteristics, Management, and Outcomes. *Hematologica* 2011; 96(Suppl. 2): abstract 0692.