

## Материалы конгресса гематологов России (июль 2012 г., Москва)

С 2 по 4 июля 2012 г. в г. Москве состоялся первый Конгресс гематологов России.

Ниже представлены некоторые доложенные на заседаниях конгресса материалы, посвященные лейкозам и множественной миеломе.



### ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовила канд. мед. наук *Е.Ю. Чельшева*

2–4 июля 2012 г. в Москве состоялся конгресс гематологов России, в котором приняли участие ведущие российские и зарубежные ученые в области гематологии, трансплантации костного мозга, реаниматологии, клинической микробиологии, патологической морфологии, клинических исследований, фундаментальных исследований и других направлений. В данном сообщении представлены материалы, посвященные хроническому миелолейкозу (ХМЛ).

На секционном заседании «Хронический миелолейкоз у детей и взрослых» в докладе д-ра мед. наук, профессора **А.Г. Туркиной** (ФБГУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) сообщалось о предварительных (пока не опубликованных) результатах многоцентрового исследования терапии ХМЛ в рутинной клинической практике (EUTOS-CML Out-study Registry) в Российской Федерации. Данное исследование проводилось в рамках Европейского регистра больных ХМЛ (European LeukemiaNet). В исследование включено 607 пациентов из 29 регионов России. Критериями включения были возраст старше 18 лет, верифицированный цитогенетическим или молекулярным методом диагноз ХМЛ, начало терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в течение 6 мес. после установления диагноза. Заболевание диагностировано в хронической фазе (ХФ), фазе акселерации (ФА) и бластного криза (БК) у 93, 6 и 1 % больных соответственно. Общая 5-летняя выживаемость составила 85 %, 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 75 %.

При подведении предварительных итогов исследования отмечены проблемы, связанные с ретроспективным сбором информации, которые способны привести к искажению данных при последующем анализе. Анализ летальности в различные временные периоды выявил, что информация о больных, умерших за первые 3 года, не внесена. По этой причине реальные результаты терапии искажаются. Именно в этот период начального лечения отмечается наибольшая летальность (от 3 до 5 %). Таким образом, реальная леталь-

ность на 10–15 % выше. Причиной смерти ( $n = 93$ ) были прогрессия ХМЛ у 61 % больных: в ФА/БК — у 51 % и прогрессия ХМЛ без смены фазы — у 10 %. У 3 % больных смерть наступила после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). У 26 % пациентов причиной смерти были сопутствующие заболевания, у 10 % больных — не установлена.

Ко времени подготовки сообщения 427 больных ХФ-ХМЛ получают терапию ИТК первого поколения (ИТК1) иматинибом, 51 пациент — терапию ИТК второго поколения (ИТК2), при этом у 26 больных проведена смена терапии ИТК2 на третью линию.

Выполненная оценка применения ИТК в клинической практике позволяет говорить о высокой эффективности лечения. Опыт проведения многоцентрового исследования очень важен для кооперации, налаживания научно-практического сотрудничества среди клиник России и с Европейской исследовательской группой. Подчеркнута необходимость создания собственных перспективных исследований, которые должны стать частью научно-практической программы, способствующей улучшению результатов терапии.

На секционном заседании «Прикладная гематология: минимальная резидуальная болезнь, мониторинг цитогенетических и молекулярных маркеров при лечении гемобластозов и трансплантации костного мозга» уделено внимание мониторингу минимальной остаточной болезни (МОБ) при ХМЛ в качестве основы принятия терапевтического решения (канд. мед. наук **Е.Ю. Чельшева**, ФБГУ ГНЦ МЗ РФ, Москва). Для оценки объема лейкозной массы у больных ХМЛ применяют как цитогенетические, так и молекулярно-генетические методы. Отмечено, что несмотря на высокую корреляцию результатов цитогенетического и молекулярного мониторинга, диапазон экспрессии BCR-ABL у больных с одинаковой степенью цитогенетического ответа может широко варьировать.

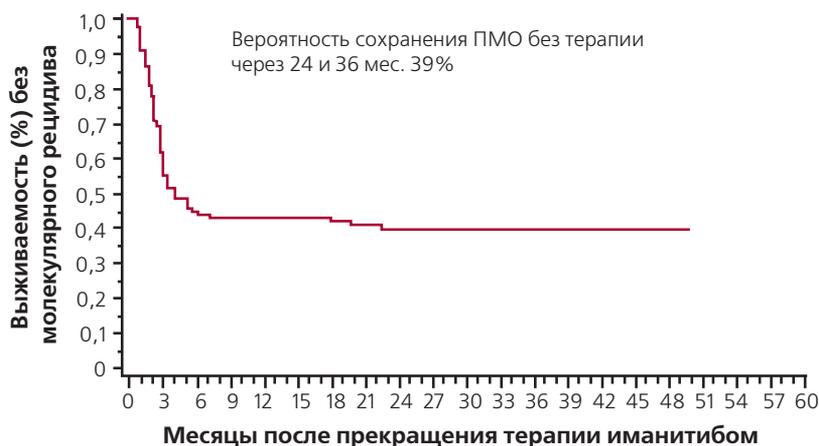
При экспрессии BCR-ABL > 1 % точно судить о степени цитогенетического ответа невозможно, т. е. требуется выполнение стандартного цитогенетического исследования [1]. Уровень экспрессии BCR-ABL > 10 % на ранних сроках терапии (3, 6 мес.) служит предиктором худшего ответа на лечение и позволяет выделить группы пациентов, которым показан ранний переход на терапию ИТК2. Экспрессия BCR-ABL < 0,1 %, или так называемый большой молекулярный ответ (БМО), — это безопасный с точки зрения прогрессирования уровень МОБ и значимый критерий эффективности лечения. При достижении БМО целесообразно выполнять молекулярный мониторинг не реже 2 раз в год [4]. Поскольку «полнота» молекулярного ответа — условное понятие, во многом зависящее от условий выполнения полимеразной цепной реакции (ПЦР), объема образца, качества РНК, термин «полный молекулярный ответ» (ПМО) претерпевает изменения. Общее понятие ПМО включает в себя неопределяемый уровень экспрессии BCR-ABL (отрицательный результат) при чувствительности методики: (П)МО<sup>4</sup> BCR-ABL < 0,01 %, (П)МО<sup>4,5</sup> BCR-ABL < 0,0032 %, (П)МО<sup>5</sup> BCR-ABL < 0,001 %. Больные ХМЛ, достигшие ПМО, продолжают терапию ИТК. По мнению докладчика, у таких пациентов целесообразен более частый ПЦР-мониторинг (до 3 раз в год) с целью оценить стабильность ПМО и решить вопрос о возможности включения в протоколы оценку вероятности сохранения молекулярной ремиссии без терапии («стоп-терапия»). Отмечено, что кроме оценки остаточной лейкозной массы молекулярный мониторинг помогает выявить случаи несоблюдения режима лечения пациентом.

Вопросы возможности сохранения молекулярной ремиссии без терапии при ХМЛ освещены на секционном заседании «Хронический миелолейкоз у детей и взрослых» в докладе профессора **Ф. Гульо** (Пуатье, Франция). Во Франции проводятся исследования, показывающие возможность безопасного прекращения терапии иматинибом [2]. В исследовании STIM (STop IMatinib) у 100 пациентов с ПМО длительностью не менее 2 лет терапия иматинибом была прекращена. МОБ оценивалась с помощью количественной ПЦР. При появлении положительного результата ПЦР терапию возобновляли. Данные исследования показывают, что у 39 % больных через 24 и 36 мес. наблюдения ПМО сохранялся, большинство молекулярных рецидивов отмечено в первые 7 мес. наблюдения и они были обратимыми при возобновлении лечения (рис. 1). При этом отмечено, что наибольшая вероятность сохранения ПМО

к 24 мес. (53 %) была у больных из группы с низким риском (критерии Sokal), а также у больных с длительностью терапии иматинибом не менее 5 лет. В докладе подчеркивается, что говорить о полном излечении при ХМЛ трудно, т. к. существуют данные, свидетельствующие о длительном персистировании покоящихся лейкозных стволовых клеток, нечувствительных к воздействию ИТК. Однако для определенной части больных ХМЛ существует возможность сохранения длительной молекулярной ремиссии без лечения.

В сообщении д-ра мед. наук, профессора **А.Ю. За-рицкого** (ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург) доложено о международной стандартизации молекулярного мониторинга при ХМЛ в России. Для обеспечения своевременной диагностики и мониторинга заболевания в рамках этого проекта в России стандартизовано 11 молекулярно-генетических центров. Выполнен большой объем организационной работы, результатом которой стала унификация проводимых протоколов молекулярно-генетического исследования при ХМЛ в масштабах страны. Лаборатории обеспечены оборудованием и сертифицированными реагентами, позволяющими минимизировать потери РНК при транспортировке образцов крови. С помощью поэтапной оценки данных подтверждена линейность и воспроизводимость метода количественной ПЦР в каждой лаборатории. Центральной обозначена лаборатория в ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), для которой рассчитан международный конверсионный фактор по отношению к сертифицированной в European LeukemiaNet лаборатории в г. Манхейм (Германия). Международный фактор конверсии для других российских лабораторий рассчитан по отношению к центральной лаборатории в России. Результатом проведенной работы стала возможность корректного сопоставления результатов выполненных в разных лабораториях исследований и представления данных в рамках международных и многоцентровых исследований. С практической точки зрения достигнуто расширение доступа к молекулярным исследованиям для пациентов, проработана возможность транспортировки материала без потери его качества. Применение конверсионного фактора позволяет снизить вероятность расхождения результатов при мониторинге в разных гематологических центрах. Проект выполнен в рамках сотрудничества учреждений здравоохранения и фармакологической компании «Новартис Фарма».

В докладе д-ра биол. наук **И.С. Мартынкевич** (РНИИ ГТ ФМБА, Санкт-Петербург) сообщалось о результатах молекулярного мониторинга у больных ХФ-ХМЛ. Иссле-



**Рис. 1.** Выживаемость без молекулярного рецидива при отмене терапии иматинибом у больных ХМЛ в исследовании STIM ( $n = 100$ )

дование проводилось на базе 11 российских молекулярно-генетических лабораторий, прошедших международную стандартизацию. По представленным в докладе результатам, отмечается высокая эффективность терапии иматинибом в анализируемой выборке больных. Из 2215 пациентов, получавших терапию иматинибом более 18 мес., 1277 (57,7%) достигли БМО. Также продемонстрировано влияние достижения к 3 мес. лечения уровня экспрессии *BCR-ABL* < 10% на дальнейшую бессобытийную выживаемость (рис. 2). Отмечено, что ни один из пациентов с уровнем экспрессии *BCR-ABL* > 10% к 3 мес. терапии иматинибом при дальнейшем продолжении лечения не достиг ПМО. Только у 28% пациентов достигнут БМО. При этом в группе больных с уровнем экспрессии *BCR-ABL* < 10% БМО получен в 72,7% случаев, ПМО — в 29,4% ( $p = 0,0009$ ). Таким образом, отмечено клиническое значение ранней оценки динамики лейкозного клона при ХМЛ. Ранний (к 3 мес.) молекулярный ответ с уровнем экспрессии гена *BCR-ABL* 10% — залог наилучшего исхода заболевания у пациентов с ХМЛ, получающих терапию ИТК.

На сателлитном симпозиуме компании «Бристол-Майерс Сквибб» в докладе д-ра мед. наук, профессора **А.Г. Туркиной** (ФБГУ ГНЦ МЗ РФ, Москва), посвященном современному состоянию оказания медицинской помощи больным ХМЛ в России, представлены данные регистра больных ХМЛ, согласно которому на апрель 2012 г. в России насчитывается 6510 пациентов, страдающих ХМЛ, большинство из которых (87,5%) с ХФ-ХМЛ. За десятилетие существования регистра верификация диагноза проведена более чем у 6800 пациентов (у 88% живущих сегодня больных ХМЛ). Однако, несмотря на достигнутые успехи в диагностике, своевременный мониторинг доступен далеко не всем. Цитогенетические и молекулярные исследования не финансируются государством. Среди заболевших в 2010–2011 гг. мониторинг терапии не проводился у 34% больных. Цитогенетический и молекулярный мониторинг проведены лишь у 38% больных, только цитогенетический — у 16%, только молекулярно-генетический — у 12% больных ХМЛ. Несоблюдение сроков мониторинга не позволяет адекватно оценить своевременность достижения пациентами оптимального уровня ответов и менять тактику лечения, не допуская прогрессии ХМЛ. Важным обстоятельством на пути обеспечения доступности терапии ХМЛ стало то, что ИТК2 вошли в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных

средств (распоряжение Правительства РФ от декабря 2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 г.»). Однако, согласно данным регистра, ИТК2 доступны только 7,6% пациентов, хотя необходимость перевода на ИТК2 возникает у гораздо большего числа пациентов.

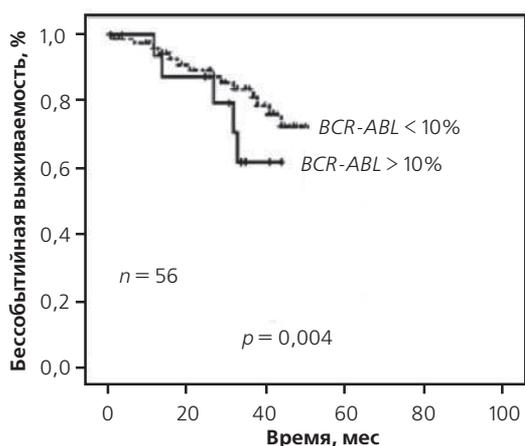
Отмечено, что регистр служит одним из основных инструментов для улучшения качества медицинской помощи, благодаря которому можно выявить те пробелы в диагностике, мониторинге и терапии ХМЛ, которые требуют решения. Одним из способов решения обозначенных проблем является реализация научно-практической программы оказания высокотехнологической медицинской помощи больным ХМЛ, цель которой заключается в оптимизации лечения больных.

В большом докладе «Прогнозирование ответов на лечение и стратегия применения ИТК второго поколения во второй линии терапии ХМЛ» глава European LeukemiaNet профессор **Р. Хельманн** (Манхейм, Германия) представил современные подходы к ведению пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба.

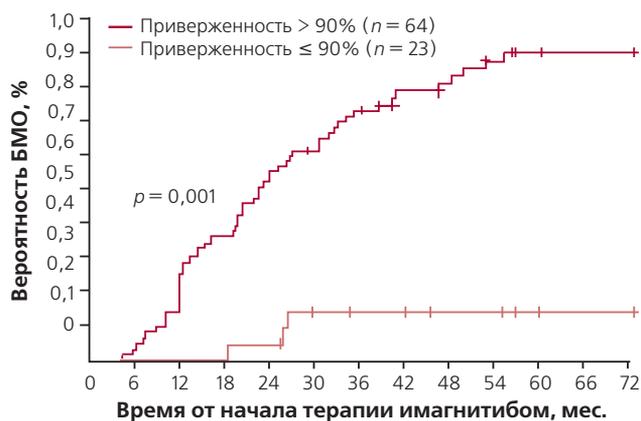
В качестве предикторов ответа на терапию ИТК обозначены параметры, вошедшие в недавно разработанную прогностическую шкалу EURO (процент базофилов в крови, размер селезенки). Наличие при постановке диагноза дополнительных хромосомных аномалий [+8, +der(22), iso(17q), +19] также считается прогностически неблагоприятным фактором с точки зрения возможности прогрессирования ХМЛ.

В процессе лечения ИТК важным прогностически неблагоприятным параметром служит достижение уровня экспрессии *BCR-ABL* > 10% к 3 мес. терапии. Благоприятным фактором считается достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) и БМО к 12 мес. лечения. Достижение ПМО определяет крайне низкую вероятность прогрессирования ХМЛ. Таким образом, ранняя оценка ответа на терапию позволяет принимать более ранние решения о тактике ведения больных ХМЛ.

Среди основных причин неудачи или субоптимального ответа на терапию иматинибом докладчик отметил развитие резистентных мутаций *BCR-ABL*, клональную эволюцию, наследственные особенности транспорта внутрь клетки и обратно, развитие нежелательных явлений и приверженность к терапии, т. е. соблюдение режима лечения (рис. 3), что особенно важно при многолетней непрерывной терапии.



**Рис. 2.** Бессобытийная выживаемость при разных уровнях экспрессии *BCR-ABL* к 3 мес. терапии иматинибом



**Рис. 3.** Влияние приверженности к терапии на достижение большого молекулярного ответа (БМО) [3]

В настоящее время рекомендации European LeukemiaNet 2009 (ELN 2009) по-прежнему являются общепринятым руководством по ведению больных ХФ-ХМЛ и оптимальным срокам перевода пациента на вторую и третью линии терапии при резистентности или непереносимости лечения иматинибом [4].

При **выборе ИТК2** следует учитывать мутационный статус и сопутствующие заболевания пациента.

- Наличие мутации T315I обуславливает резистентность к обоим препаратам и требует исследовательских подходов (понатиниб) либо проведения аллогенной трансплантации костного мозга.
- При наличии мутаций Y253H, E255 K/V, F359C/V следует избегать назначения нилотиниба.
- При обнаружении мутаций Q252H, V299L, F317L не рекомендуется назначение дазатиниба.
- Кроме того, учитывая профиль токсичности препаратов, наличие панкреатита в анамнезе и тяжелой формы сахарного диабета может ограничить назначение нилотиниба, а хронические заболевания легких — дазатиниба.

В докладе представлены интересные данные по отдаленным результатам наблюдения за больными ХМЛ, получающими ИТК2 после неудачи или при непереносимости терапии иматинибом.

По результатам 6-летнего наблюдения за пациентами, получавшими дазатиниб в качестве второй линии терапии, общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 71 и 49 % соответственно [5]. При этом ВБП определялась как отсутствие следующих событий: повышение числа лейкоцитов, потеря полного генетического (ПГО) или большого цитогенетического ответа (БЦО), повышение числа Ph+ метафаз на 30 % и более, подтвержденные ФА/БК или смерть. Частота трансформации в фазу акселерации ФА/БК в течение 6 лет составила 6 %. Кумулятивная частота БМО составила 42 %.

В докладе представлена эффективность нилотиниба в ХФ-ХМЛ в качестве второй линии лечения при резистентности или непереносимости иматиниба, по данным исследования II фазы. 2-летняя ОВ составила 87 %, ПГО — 85 % (72 % при резистентности к иматинибу и 90 % при его непереносимости), ПЦО — 44 % (41 % при резистентности к иматинибу и 51 % при его непереносимости) [6].

Эффективность ИТК2 бозутиниба во второй линии терапии ХФ-ХМЛ: 2-летняя ОВ и ВБП составили 92 и 79 % соответственно. Прогрессирование определялось как эволюция заболевания в ФА или БК; удвоение числа лейкоцитов в течение 1 мес. с подтвержденным числом лейкоцитов во втором анализе крови более  $20 \times 10^9/\text{л}$ ; потеря подтвержденного ПГО или БЦО с повышением числа Ph+ метафаз на 30 % и более [7].

Докладчиком также были представлены оптимистические данные об эффективности ИТК третьего поколения — понатиниба, который способен преодолевать резистентность при мутации T315I и множественных мутациях *BCR-ABL* (исследование PACE). При медиане наблюдения 5,6 мес. частота ПГО в группе больных с резистентностью к ИТК2 и с множественными мутациями *BCR-ABL* составила 86 %, ПЦО — 58 %, БМО — 33 % [8].

Кроме того, в докладе Р. Хельманна много внимания уделено профилю токсичности при применении каждого

ИТК, т. к. важной составляющей успеха терапии ХМЛ является ее безопасность, особенно с учетом необходимости длительного приема препаратов. Нежелательные явления при применении ИТК определяются их действием на другие мишени, такие как PDGFR, SRC.

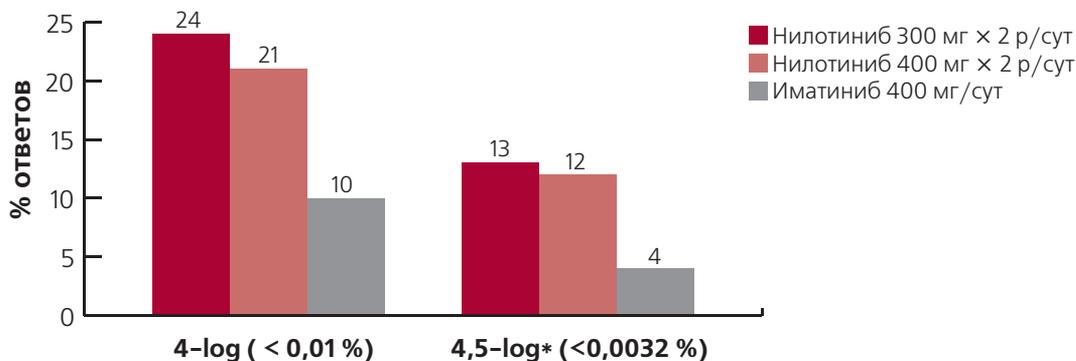
Для дазатиниба характерное нежелательное явление — плевральный выпот, к факторам риска развития которого относятся возраст старше 65 лет, доза более 100 мг/сут, сопутствующие заболевания, сопровождающиеся возможным скоплением жидкости в плевральной полости. Важен тот факт, что наличие плеврального выпота не влияет на эффективность терапии, несмотря на временное прерывание лечения или снижение дозы дазатиниба [9]. В последнее время обсуждаются новые нежелательные явления терапии ИТК2. Есть сообщения о развитии окклюзионной болезни периферических артерий (ОБПА) при терапии нилотинибом: от 6 % [10], по данным одного сообщения, до 0,6 %, по результатам ретроспективного анализа более чем у 2000 больных ХМЛ. Факторы риска были у 87 % пациентов с ОБПА [11]. При терапии дазатинибом отмечены случаи развития легочной артериальной гипертензии с частотой 0,45 % [12].

В докладе д-ра мед. наук, профессора **Т.И. Поспеловой** (Государственный медицинский университет, Новосибирск) были представлены результаты исследований по применению ИТК2 в первой линии терапии у больных ХФ-ХМЛ: ENESTnd — 24 мес. наблюдения и DASISION — 36 мес. наблюдения. Установлено, что при применении ИТК2 реже развивается трансформация в ФА/БК по сравнению с иматинибом [13, 14].

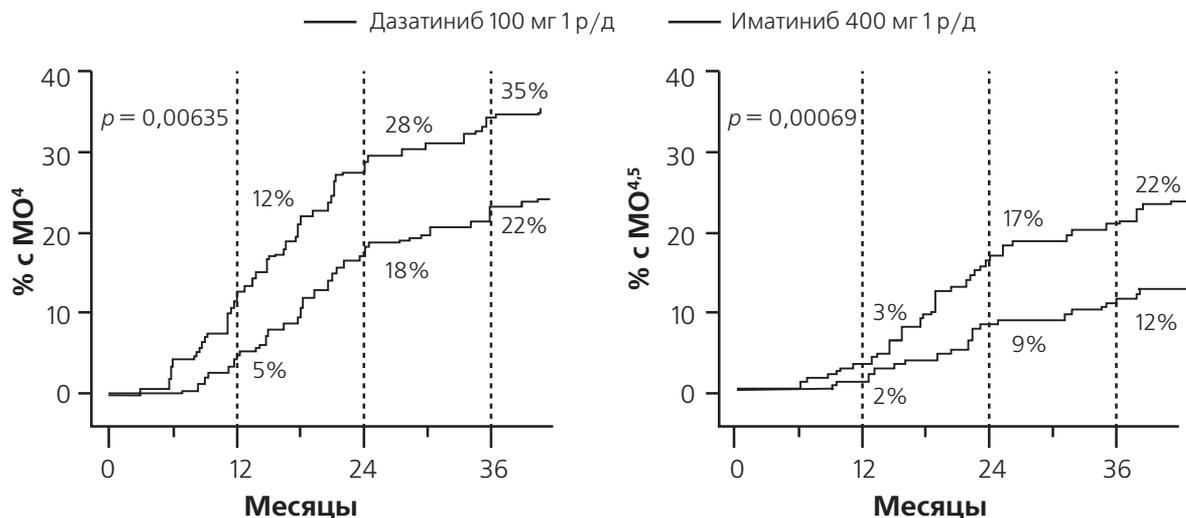
Кроме того, при применении ИТК2 в первой линии терапии отмечено более быстрое достижение глубоких молекулярных ремиссий, в т. ч.  $MO^4$  и  $MO^{4.5}$  (рис. 4) [13, 14].

Таким образом, продемонстрирована высокая эффективность ИТК2 в качестве первой линии терапии ХФ-ХМЛ, что позволило расширить показания к применению дазатиниба и нилотиниба при впервые выявленном ХМЛ в ХФ.

Доклад д-ра мед. наук **О.Ю. Виноградовой** (ФБГУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) был посвящен хромосомной нестабильности и дополнительным хромосомным аномалиям (ДХА) при ХМЛ. При длительном персистировании Ph-позитивного клона увеличивается вероятность возникновения хромосомной нестабильности и прогрессии [15–17]. По представленным данным, у 17 % пациентов с ХМЛ можно обнаружить ДХА в клетках Ph+/Ph– при терапии ИТК. Несмотря на теоретически рассчитанное повышение риска смерти пациентов после появления ДХА в клетках Ph+, 5-летняя выживаемость при применении ИТК у больных ХФ-ХМЛ остается высокой и составляет 80 % от момента обнаружения ДХА. Степень влияния ДХА в клетках Ph+ на течение ХМЛ и эффективность терапии зависят от вида наблюдаемой аномалии. Влияние сложных (вариантных) транслокаций на течение ХМЛ и результаты терапии ИТК требует отдельного исследования, т. к. результаты, полученные разными авторами, противоречивы. Среди ДХА в клетках Ph– наиболее часто встречаются характерные для миелодиспластических процессов аномалии +8, –7/del7q [18]. Однако развитие миелодиспластического синдрома на фоне терапии ИТК отмечается крайне редко. Цитогенетические аномалии в клетках Ph–, по мнению докладчика, требуют дальней-



**А**



**Б**

MO<sup>4</sup> = BCR-ABL ≤ 0,01%  
 MO<sup>4.5</sup> = BCR-ABL ≤ 0,0032%

**Рис. 4.** Частота достижения молекулярного ответа (MO<sup>4</sup> и MO<sup>4.5</sup>) при применении ИТК2 и иматиниба в первой линии терапии: А — исследование ENESTnd, 24 мес. наблюдения; Б — исследование DASISION, 36 мес. наблюдения

шего изучения. В связи с этим автор считает важным цитогенетический мониторинг даже у больных ХМЛ с достигнутым ПМО, отмечает важность дальнейшего изучения явлений генетической нестабильности при ХМЛ.

В докладе д-ра биол. наук, профессора **Т.И. Ионовой** (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) были подробно рассмотрены показатели качества жизни и профиль симптомов у больных ХМЛ на фоне терапии ИТК в качестве второй линии. Рабочей группой по исследованию качества жизни (Европейская гематологическая ассоциация) были разработаны рекомендации по оценке исходов, отмечаемых пациентами. В них представлена модель системного мониторинга состояния гематологических больных в процессе лечения, подразделяющая результаты лечения на клинический ответ (объективные данные) и ответ, связанный с качеством жизни (субъективные данные). Целью исследовательской программы, представленной докладчиком, является изучение показателей качества жизни и профиля симптомов у больных ХМЛ на фоне лечения дазатинибом при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии иматинибом. Исследование началось в марте 2011 г., и наблюдение проводится в течение 12 мес. Показатели регистрируются в 1, 3, 6 и 12 мес. терапии. На июнь 2012 г. включено 47 больных, в базе данных — информация о 38 из них. Доза дазатиниба составила 100 мг/сут у 87% пациентов. Наличие побочных эффектов отмечено через

1 мес. у 18 (49%) пациентов, через 3 мес. — у 13 (72%), через 6 мес. — у 11 (61%), через 12 мес. — у 9 (53%). При этом число больных с критическим и значительным ухудшением качества жизни при проведении терапии снижается.

Очень важным был доклад по эффективности аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) при ХМЛ канд. мед. наук **Е.В. Морозова** (СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург). В сообщении показана возможность успешной аллогенной ТКМ у пациентов с ФА/БК при условии получения ремиссии на фоне предшествующей терапии ИТК. Отмечена необходимость своевременного принятия решения о выполнении ТКМ при неудаче терапии ИТК, т. к. затягивание решения этого вопроса может способствовать дальнейшему прогрессированию заболевания.

Интересной была постерная сессия в разделе ХМЛ. Были представлены темы, по которым относительно немного данных в литературе. В постерном докладе по анализу случаев вторичных опухолей при терапии ИТК (канд. мед. наук **О.В. Лазарева**, ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) показано, что вероятность появления вторичных опухолей путем расчета кумулятивной частоты к 5 годам от времени диагностики ХМЛ составила 1,9% (доверительный интервал 1,1–3,8%). Всего в анализируемой когорте был 601 пациент с ХМЛ без онкологического заболевания в анамнезе, медиана возраста 48 лет (диапазон 18–82 года).

Анализ проводился в 29 регионах Российской Федерации, в рамках российской части многоцентрового исследования OSP EUTOS. Летальность в когорте из 601 пациента составила 15,1 %, из них 4,4 % случаев в результате прогрессирования вторичных опухолей. Однако факт наличия вторичных опухолей не был препятствием для достижения цитогенетических и молекулярных ответов.

В постерном докладе по исходам беременности при ХМЛ (канд. мед. наук. **Е.Ю. Чельшева**, ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) собраны сведения о 33 случаях беременности у 28 женщин. Сообщено о рождении 19 здоровых детей. Кратко описаны принципы ведения этих больных. Отмечена возможность наблюдательной тактики при условии регулярного молекулярного мониторинга, сохраняющемся ПМО и БМО. При отсутствии БМО выбор наилучшего режима терапии ХМЛ при беременности определяется индивидуально, с учетом изначально существующей степени ответа на терапию.

В постерном докладе по характеристике больных с резистентностью к терапии ИТК (**О.А. Шухов**, ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) проанализированы клинические данные у 59 больных ХМЛ. Отмечено, что мутации киназного домена *BCR-ABL* чаще наблюдались при гематологической и вторичной цитогенетической резистентности, а также при более длительном сроке терапии. Наибольшее число выявленных мутаций локализовано в области фосфатного домена (Р-петля), влияющей на перевод *BCR-ABL*-киназы в активную конформацию, что может послужить ключевым фактором снижения ингибирования мутантного клона при терапии иматинибом. Очевидно, что решение об изменении лечения при неэффективности иматиниба должно быть своевременным и как можно более ранним.

Важным в организационном плане было рабочее совещание, на котором обсуждалась возможность проведения кооперированных исследований при ХМЛ. Предполагается взаимодействие в рамках Национального гематологического общества. Для рабочей группы по ХМЛ предложено название RING-CML (Russian Investigators Group CML). Обозначены направления совместной работы и оглашены темы уже проводимых научных исследований при ХМЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конгресс гематологов России позволил еще раз обратить внимание на актуальные вопросы диагностики и терапии ХМЛ, представить результаты исследований, проводимых в России, а также в рамках международного сотрудничества. Своевременный цитогенетический и молекулярный мониторинг, раннее достижение глубоких ответов на терапию, раннее выявление неудачи применяемой терапии являются ключевыми для успеха лечения больных ХМЛ. Существует необходимость дальнейшего изучения биологических особенностей заболевания и оценки отдаленных результатов лечения. Остаются актуальными проблемы

резистентности, побочных эффектов при многолетней терапии, а также социальные и организационные вопросы.

Научно-практические разработки, организационные проекты, своевременное медикаментозное обеспечение, а также поддержка лабораторной базы служат основой для оптимизации терапевтических подходов при ХМЛ. Взаимодействие, кооперация, обмен информацией, безусловно, важны для разработки стратегии ведения больных ХМЛ в будущем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Е.В., Крутов А.А., Солдатова И.Н. 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.
2. 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(11): 1029–35.
3. Marin D., Bazeos A., Mahon F.-X. et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2381–8.
4. 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.
5. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.-W. et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. *ASCO* 2012: abstract 6506.
6. Kantarjian H.M., Giles F.J., Bhalla K.N. et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117(4): 1141–5.
7. Cortes J.E., Kantarjian H.M., Brummendorf T.H. et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118(17): 4567–76.
8. Cortes J.E., Kim D.-W., Pinilla-Ibarz J. et al. Initial Findings From the PACE Trial: A Pivotal Phase 2 Study of Ponatinib in Patients with CML and Ph+ ALL Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I Mutation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: 109.
9. Porkka K., Houry 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.
10. Le Coutre P., Rea D., Abruzzese E. et al. Severe Peripheral Arterial Disease During Nilotinib Therapy. *JNCI* 2011; 103(17): 1347–8.
11. Giles F.J., Mauro M.J., Hong F. et al. Retrospective Cohort Analysis of Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD) Events in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: 2757.
12. Montani D., Bergot E., Guenther S. et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–37.
13. Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib vs. imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: DASISION 3-year follow-up. *ASCO* 2012: abstract 6504.
14. 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.
15. Quintas-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113(8): 1619–30.
16. Dierov J., Sanchez P.V., Burke B.A. et al. BCR/ABL induces chromosomal instability after genotoxic stress and alters the cell death threshold. *Leukemia* 2009; 23(2): 279–86.
17. Skorski T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: implications for new treatment concepts. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49(4): 610–4.
18. Neverova L., Zakharova A., Udovichenko A. et al. Additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients undergoing tyrosine kinase inhibitors therapy. *EHA* 2010: poster 0822.