

Стабильный полный молекулярный ответ при применении дазатиниба у больного хроническим миелолейкозом после 2 лет неэффективной терапии иматинибом.

Клиническое наблюдение

М.А. Волкова¹, Е.В. Домрачева², А.В. Мисюрин³, О.И. Солдаткина³

РЕФЕРАТ

В работе приводится описание больного хроническим миелолейкозом, которому после безуспешного лечения иматинибом в течение 2 лет при 11% бластов в костномозговом пунктате и периодических подъемах температуры, обнаружении Ph-хромосомы в 100% исследованных метафаз и мутации M244V в киназном домене тирозинкиназы был назначен дазатиниб. В результате лечения достигнута полная клинико-гематологическая и цитогенетическая ремиссии и полный молекулярный ответ, продолжающийся уже более года. Рассматриваются различные аспекты проблемы лечения больного и приводятся данные литературы.

Ключевые слова:

хронический миелолейкоз, мутации, дазатиниб, Спрайсел, иматиниб, Гливек, беременность при ХМЛ, лимфоцитоз при лечении дазатинибом.

Durable complete molecular remission of chronic myeloid leukemia following dasatinib therapy after two-year ineffective imatinib treatment

M.A. Volkova¹, E.V. Domracheva², A.V. Misyurin³, O.I. Soldatkina³

SUMMARY

In this article there is a description of a patient with chronic myeloid leukemia who received imatinib during 2 years without any effect. He had 11% blasts in the bone marrow, temperature elevation, Ph-positive in 100% cells, and M244V mutant. Dasatinib was administered, and soon complete molecular remission was achieved. Till now it lasts for more than a year. Different aspects of the treatment of chronic myeloid leukemia are discussed.

Keywords: chronic myelogenous leukaemia, mutations, dasatinib, sprycel, imatinib, gleevec, pregnancy during CML, lymphocytosis during the treatment with dasatinib.

¹ N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

² Hematological Research Center, Moscow

³ «GeneTechnology» L.L.C, Moscow

Контакты: volkova@orc.ru

Принято в печать: 25 января 2012 г.

ВВЕДЕНИЕ

Появление в арсенале терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) иматиниба мезилата (Гливек), а затем и других ингибиторов VCR-ABL-тирозинкиназы совершенно изменило течение болезни. Если ранее продолжительность жизни больных в среднем составляла 4,5–5 лет и лишь 5–10% заболевших доживали до 10-летнего срока, то при лечении ингибиторами VCR-ABL-тирозинкиназы 10-летняя и более продолжительность заболевания стала обычной [1]. Более того, как показало многоцентровое международное исследование, у части больных отмена лечения после нескольких лет успешной терапии иматинибом не привела к возврату заболевания, что дает основание говорить о возможном излечении ХМЛ с помощью лекарственной терапии [2]. Ранее это было возможно только после успешной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Однако у некоторых больных иматиниб, с которого в настоящее время, как правило, начинается

терапия ХМЛ ингибиторами VCR-ABL-тирозинкиназы, с течением времени, а иногда и с самого начала лечения оказывается недостаточно эффективным или вовсе неэффективным либо плохо переносимым. До появления ингибиторов VCR-ABL-тирозинкиназы II поколения надежду на выздоровление или хотя бы длительное течение болезни таким больным могла дать только аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Появление II поколения ингибиторов VCR-ABL-тирозинкиназы дазатиниба (Спрайсел) и нилотиниба (Тасigna) принципиально изменило положение. У большинства больных эти препараты быстро приводят к существенному улучшению картины крови и снижению уровня VCR-ABL-позитивных клеток. Под нашим наблюдением в настоящее время находится больной, у которого после 2 лет практически безуспешного лечения иматинибом в результате перевода на дазатиниб в короткие сроки получены не только полная гематологическая и цитогенетическая ремиссии, но и стойкий полный молекулярный ответ.

¹ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

² Гематологический научный центр, Москва

³ ООО «Генотехнология», Москва

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной К.А.В., 26 лет, поступил в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина в ноябре 2009 г. Диагноз хронического миелолейкоза установлен по месту жительства в октябре 2007 г. В это время данные анализа крови были следующими: гемоглобин — 75–80 г/л, лейкоциты — $186\text{--}220 \times 10^9/\text{л}$, 3–6 % бластных клеток, тромбоциты — $725\text{--}938 \times 10^9/\text{л}$. В течение 2 мес. получал по месту жительства гидроксимочевину, затем (январь 2008 г.) был назначен иматиниб 400 мг в сутки. Эту дозу больной получал ежедневно до марта 2008 г. В марте 2008 г. в связи с отсутствием цитогенетического ответа (обнаружение Ph-хромосомы в 100 % исследованных метафаз) доза иматиниба увеличена до 600 мг в сутки. При повторном цитогенетическом исследовании весной 2009 г. отмечено снижение уровня Ph-позитивных метафаз до 50 %, однако в связи с отсутствием даже частичной (определяемой как менее 35 % Ph-позитивных клеток) цитогенетической ремиссии после года лечения иматинибом 600 мг в сутки доза препарата была увеличена до 800 мг в сутки. Эту дозу больной переносил плохо: появились сильная боль в мышцах и значительные отеки нижних конечностей, из-за чего почти не мог ходить и был вынужден прекратить работу и официально перейти на положение инвалида. В течение сентября — октября 2009 г. в крови стали определяться в небольшом количестве бластные клетки, в это же время больной стал отмечать периодические подъемы температуры тела до $37,5\text{--}39,0$ °С. В связи с отсутствием эффекта в результате лечения иматинибом направлен на консультацию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

При осмотре прежде всего бросалось в глаза депрессивно-тревожное состояние больного, который высказывал страх смерти, жалобы на сильную боль в мышцах ног, из-за которой не только было трудно передвигаться, но и нарушался сон.

Лимфоузлы пальпаторно не были увеличены, печень выступала из-под края реберной дуги на 5–6 см, селезенка — на 10 см.

Анализ крови: гемоглобин — 107 г/л, эритроциты — $3,76 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — $3228 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $18\,790 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты — 3 %, метамиелоциты — 3 %, палочкоядерные — 8 %, сегментоядерные — 36 %, лимфоциты — 24 %, моноциты — 0 %, эозинофилы — 6 %, базофилы — 20 %. Нормобласты 2:100 лейкоцитов. Фрагменты ядер мегакариоцитов. В миелограмме было обнаружено 11,4 % бластных клеток, 8,4 % промиелоцитов и резко увеличенное количество мегакариоцитов.

При цитогенетическом исследовании клеток костномозгового пунктата методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) 12 ноября 2009 г. Ph-хромосома обнаружена в 100 % метафаз, при количественном определении относительной экспрессии гена *BCR-ABL* 1-го типа p210 в международных единицах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с чувствительностью 10^{-5} она составила 59,45 %. При оценке возможных мутаций гена *BCR-ABL* обнаружена мутация M244V в киназном домене *BCR-ABL*-тирозинкиназы.

Обнаружение Ph-хромосомы в 100 % исследованных метафаз и высокий уровень относительной экспрессии гена *BCR-ABL* после года применения иматиниба свидетельствовали о его неэффективности даже в высокой дозе. Несмотря на то что формально показатели гемо- и миелограммы соответствовали таковым хронической фазы ХМЛ (менее 15 % бластных клеток, менее 20 % базофилов, менее 30 % в сумме бластных клеток и промиелоцитов), наличие 11 % бластных клеток при приеме высокой дозы

иматиниба и периодические подъемы температуры тела заставляли предполагать скорое развитие бластного криза при неэффективности терапии иматинибом. В этих условиях показана терапия ингибиторами *BCR-ABL*-тирозинкиназы II поколения. Больной был госпитализирован в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ, где с 11 ноября 2009 г. ему был назначен Спрайсел (дазатиниб) по 70 мг 2 раза в сутки.

Лечение пациент переносил хорошо, никаких побочных явлений не было. Уже через несколько дней после начала лечения дазатинибом отмечено значительное улучшение общего состояния: исчезли боль в мышцах ног и отеки, нормализовалась температура тела, заметно улучшилось настроение. Анализ крови через 2 нед. после начала приема дазатиниба (23 ноября 2009 г.): гемоглобин — 123 г/л, эритроциты — $3,49 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — $1883 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $15,98 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные — 2 %, сегментоядерные — 58 %, лимфоциты — 24 %, базофилы — 11 %, эозинофилы — 4 %, моноциты — 1 %.

К концу 2009 г., т. е. через 1,5 мес. после начала терапии дазатинибом, нормализовалась картина крови, в т. ч. количество тромбоцитов. При цитогенетическом исследовании клеток костного мозга методом FISH 18 февраля 2010 г., через 3 мес. после начала лечения дазатинибом, химерный ген *BCR-ABL* не обнаружен. Количественное определение гена показало значительное снижение уровня его экспрессии: относительная экспрессия в международных единицах в феврале 2010 г. составила 7,25 %, в мае 2010 г. — 0,05 %. С января 2011 г., т. е. к настоящему времени уже на протяжении года, при регулярном определении относительной экспрессии гена *BCR-ABL* каждые 3 мес. методом ПЦР в реальном времени с чувствительностью $10^{-5}\text{--}10^{-6}$ экспрессия слитного гена не выявляется. Не обнаруживается также клеток с добавочными мутациями. Картина крови больного демонстрирует нормальный уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, отсутствие незрелых форм лейкоцитов, отмечается лишь некоторый лимфоцитоз — 45–60 % при $5,5\text{--}6,0 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитов.

Больной продолжает получать дазатиниб в прежней дозе до настоящего времени (январь 2012 г.). Лечение переносит хорошо, никаких побочных явлений не отмечает, чувствует себя полностью здоровым, вернулся к работе, женился, ожидает рождения ребенка, ведет образ жизни здорового человека.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанное наблюдение не только демонстрирует благоприятный результат перехода на лечение дазатинибом при неудаче применения иматиниба, но и вызывает ряд вопросов, требующих обсуждения.

Прежде всего возникает вопрос, когда при неэффективности иматиниба следует перевести больного на лечение ингибиторами тирозинкиназы II поколения.

В настоящее время уже опубликованы результаты исследований, включавших большие группы пациентов, которые показывают, что этот перевод должен быть сделан как можно раньше. Так, данные недавно опубликованного кооперированного германского исследования, включившего 1340 больных, показали, что результаты молекулярного и цитогенетического анализов уже после 3 мес. приема иматиниба статистически значимо предсказывают вероятность прогрессии заболевания и продолжительность жизни больного, при недостижении хотя бы частичной цитогенетической ремиссии к этому времени целесообразно

переводить больного на прием ингибиторов тирозинкиназ II поколения [3].

Аналогичные результаты получены в других исследованиях. Так, в большом европейском исследовании, включившем 457 больных из 12 стран, показано, что отсрочка в переводе больного на дазатиниб при неэффективности иматиниба статистически значимо снижала частоту достижения полной цитогенетической и молекулярной ремиссий [4].

Каналогичному выводу привело и сравнение результатов, полученных при увеличении дозы иматиниба или переводе больного на прием ингибитора II поколения нилотиниба (Тасигна) в кооперированном исследовании из Австралии и Новой Зеландии (TIDEL-II), включившем 210 больных. Показано, что при отсутствии большого молекулярного ответа после 12 мес. терапии иматинибом незамедлительный перевод больного на лечение ингибитором II поколения Тасигной дает статистически значимо лучшие результаты выживаемости, чем при предварительной попытке получить большой молекулярный ответ, увеличивая принимаемую дозу иматиниба [5].

Второй вопрос, возникающий в ситуациях, подобных описанной: какой из ингибиторов тирозинкиназ II поколения наиболее показан данному больному. Этот вопрос в нашей стране чаще всего решается в зависимости от доступности препарата, однако в настоящее время нередко имеется возможность выбора, что позволяет подходить к назначению ингибитора II поколения, учитывая особенности пациента и свойства препарата. Как известно, наиболее частой причиной недостаточной чувствительности к иматинибу бывают мутации гена *BCR-ABL* в молекуле BCR-ABL-тирозинкиназы, которые нарушают структуру тирозинкиназы, препятствуя ее связыванию с препаратом-ингибитором.

Возникновение мутаций служит одним из главных механизмов эволюции ХМЛ, частота их появления в наибольшей степени зависит от двух причин: величины опухолевого клона и длительности его существования. Показано, что при сохранении Ph-позитивных клеток в период лечения ингибиторами тирозинкиназ с течением времени у больных ХМЛ появляются добавочные мутации, снижающие чувствительность к препаратам этого класса [6]. Известна лишь одна мутация — T315I, при которой оказываются неэффективными все зарегистрированные в настоящее время для практического использования ингибиторы BCR-ABL-тирозинкиназы. При обнаружении этой мутации единственным эффективным методом лечения считается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от родственного или неродственного донора. При других мутациях сохраняется чувствительность к ингибиторам BCR-ABL-тирозинкиназы, но имеется определенная избирательность в степени чувствительности. Так, при наличии мутаций Y253H, E255K/H, F359C/V выше чувствительность к дазатинибу, при мутациях Q252H, V299L, F317L — к нилотинибу [7]. Показано, что дазатиниб эффективен при многих мутациях, при этом, что очень важно, независимо от того, назначается ли он как препарат первой линии или после потери чувствительности к иматинибу [8]. У нашего пациента после года лечения иматинибом была обнаружена мутация M244V — замена метионина на валин в положении 244 молекулы тирозинкиназы. Эта мутация, по данным S. Soverini и соавт., относится к группе мутаций, с наличием которых чаще всего связана потеря чувствительности к иматинибу [9]. Поскольку нилотиниб по структурному строению ближе к иматинибу, чем дазатиниб, в этих условиях казалось логичным назначить нашему

пациенту дазатиниб как препарат, более отдаленный по своему строению от иматиниба.

Следующий возникающий вопрос: причина и значение появления лимфоцитоза у больного при терапии дазатинибом. В настоящее время уже опубликованы наблюдения о появлении лимфоцитоза у больных ХМЛ и Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом при лечении дазатинибом. Одна из первых опубликованных работ принадлежит S. Mustjoki и соавт. [10]. Она вышла в 2009 г. и посвящена возможной связи лимфоцитоза с развитием плевритов, колитов и реактивации цитомегаловирусной инфекции при лечении дазатинибом. Наряду с указанными осложнениями у всех больных с лимфоцитозом отмечены заметно лучший эффект терапии и увеличение выживаемости по сравнению с остальными пациентами, лечеными дазатинибом и не имевшими лимфоцитоза в крови. В этой работе появление лимфоцитоза рассматривалось как иммунный ответ на опухоль. Во всех известных нам опубликованных наблюдениях по морфологическим характеристикам лимфоидные элементы относятся к большим гранулярным лимфоцитам, иммунофенотипирование выявляет наличие двух клонов в лимфоидной популяции: один — это Т-лимфоциты, другой — натуральные киллеры (NK-клетки). В большинстве случаев, в которых развивался лимфоцитоз, больные принимали дазатиниб по 70 мг 2 раза в сутки, т. е. так же, как в приводимом наблюдении. Появление лимфоцитоза отмечалось в разное время: через 5–25 мес. после начала лечения дазатинибом, но в большинстве случаев после 22–25 мес. терапии. Больные с лимфоцитозом были разного возраста: от 35 до 75 лет, в половине случаев — старше 50 лет. Среди тех пациентов, у которых возраст указывался, не было ни одного моложе 30 лет. Напомним, что возраст нашего больного на момент обращения в РОНЦ был 26 лет. Количество лимфоцитов было различным и составляло $4–20 \times 10^9/\text{л}$. У большинства больных с лимфоцитозом отмечались хорошие результаты лечения: из известных нам по публикациям 43 наблюдений только в 4 случаях не было получено удовлетворительного ответа на терапию (не достигнута полная цитогенетическая ремиссия), у остальных больных получен большой или полный молекулярный ответ [11–13].

Большие гранулярные лимфоциты почти всегда обнаруживаются и нередко в большом количестве, образуя инфильтраты, у больных ХМЛ с плевритом, колитом или панникулитом, возникшими в период лечения дазатинибом. S. Mustjoki и соавт. обнаружили у больных с колитом при биопсии слизистой оболочки кишки инфильтраты из Т-клеток CD3+, CD8+ [12]. Как указывают авторы, не описано плевритов или колитов у больных, получающих дазатиниб и не имеющих лимфоцитоза.

Появление лимфоцитоза у больных ХМЛ, получающих дазатиниб, что не описано при лечении иматинибом и нилотинибом, связывают с тем обстоятельством, что дазатиниб — ингибитор значительно большего количества тирозинкиназ, чем иматиниб; в частности, он блокирует активность Src-тирозинкиназы, играющей определенную роль в кроветворении.

Однако в 2010 г. опубликована работа, показывающая, что у ряда больных ХМЛ еще до лечения удается обнаружить в крови клон Ph-негативных Т-лимфоцитов с реаранжированным рецептором γ/δ и что этот клон увеличивается при лечении дазатинибом [14]. В настоящее время развитие лимфоцитоза у ряда больных при лечении дазатинибом и его положительное влияние на результаты терапии ХМЛ хорошо известны и расцениваются как результат сохранения и увеличения в процессе терапии иммунного ответа организма

на появление опухоли. Этот феномен не описан при лечении другими ингибиторами тирозинкиназ. Причина этого в настоящее время неясна, возможно, другие ингибиторы подавляют рост указанного клона.

Наконец, еще один важный вопрос, возникающий в связи с приводимым наблюдением. Как уже сказано, больной вскоре должен стать отцом. Вопрос о возможности благополучной беременности и рождении здорового ребенка у больных ХМЛ, получающих лечение ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы, обсуждался неоднократно. S.M. Rue и соавт. в 2008 г. опубликовали большую работу, в которой проанализировали исходы беременности у женщин, принимавших во время беременности иматиниб. Из 180 известных им случаев они получили данные о 125 (69 %). Из этих 125 женщин 50 % родили здорового ребенка, у 28 % беременность была прервана, в 3 случаях в связи с выявленной патологией у плода. В 18 случаях беременность закончилась спонтанным абортom. Один из младенцев родился мертвым, у 8 из родившихся живыми были обнаружены различные нарушения, у 3 из них — одинаковые, что позволяет практически с уверенностью связать их появление с иматинибом. Выявленные нарушения в основном касались недоразвития скелета, черепа, удвоения или отсутствия одной из почек. Авторы подчеркивают, что поскольку ни одна из матерей до или во время беременности не была пристрастна к алкоголю, курению или приему наркотиков и ни одна не принимала в течение жизни высоких доз химиопрепаратов, указанные нарушения в развитии плода следует связать с приемом иматиниба [15].

Данные о приеме во время беременности ингибиторов тирозинкиназ II поколения скудны. Имеется сообщение о двух благополучных беременностях, закончившихся рождением здоровых детей у женщины, страдавшей ХМЛ и принимавшей короткое время во время одной из беременностей нилотиниб. Диагноз ХМЛ был установлен во время первой беременности. Поскольку женщина решила сохранить беременность, лечение иматинибом, который она принимала в это время, было прервано и назначен интерферон- α , а после 38 нед. беременности выполнено кесарево сечение. Ребенок здоров. После его рождения женщина начала принимать иматиниб, но из-за плохой переносимости очень скоро иматиниб был заменен на нилотиниб по 400 мг 2 раза в сутки. Эта доза оказалась непереносимой из-за гепатотоксичности, и больная принимала нилотиниб по 200 мг дважды в день. После 2 лет приема препарата наступила вторая беременность, которая была подтверждена после 7-недельной аменореи. Лечение нилотинибом было немедленно прервано, и больная не лечилась до рождения ребенка, который родился в срок и здоровым [16].

Данных, касающихся дазатиниба, больше. На 50-м конгрессе ASH в 2008 г. J. Cortes и коллеги доложили данные M.D. Anderson Cancer Center, касающиеся исходов беременности у 8 больных ХМЛ женщин, получавших дазатиниб, и у 8 здоровых женщин, партнерами которых были 8 больных ХМЛ мужчин, лечившихся дазатинибом. Из 8 больных женщин три прервали беременность и продолжили лечение дазатинибом. У 2 женщин, которые курили, а одна из них к тому же употребляла алкоголь, беременности закончились самопроизвольным прерыванием на ранних сроках. В 2 из 3 оставшихся случаев родились здоровые дети, а у одной из женщин ко времени доклада срок родов еще не наступил.

В 7 из 8 случаев, в которых партнерами беременных женщин были больные и лечившиеся дазатинибом мужчины, родились здоровые дети, об одном случае данных нет. Все мужчины принимали дазатиниб во время зачатия и после наступления беременности у их партнерш.

Несмотря на приводимые достаточно благополучные данные, авторы считают, что независимо от того, кто из партнеров болен и принимает дазатиниб, больным детородного возраста во время лечения следует рекомендовать контрацепцию [17].

Наконец, остается последний и очень важный вопрос: сколько времени больной должен принимать дазатиниб, учитывая, что уже в течение года у него имеется полная молекулярная ремиссия. На этот вопрос в настоящее время ответа нет. Имеется, насколько нам известно, лишь одно сообщение, в котором описывается 3 больных ХМЛ, получавших дазатиниб после неудачи лечения иматинибом, у которых затем дазатиниб был отменен. Одно наблюдение касается 44-летней женщины, которая после установления диагноза ХМЛ в 1995 г. в течение 5 лет получала интерферон- α . В 2000 г. появились признаки потери гематологической чувствительности к интерферону, и с ноября 2001 г. больная стала получать иматиниб 400 мг в сутки. В феврале 2004 г. после исследования методом FISH была констатирована полная цитогенетическая ремиссия, однако к концу того же года обнаружено увеличение уровня транскрипта BCR-ABL и появление мутации E355G в киназном домене BCR-ABL-тирозинкиназы. Доза иматиниба была увеличена, но несмотря на это, наступило быстрое прогрессирование заболевания с появлением признаков перехода в фазу акселерации. Больной был назначен дазатиниб в дозе 50 мг 2 раза в сутки, и после 2 мес. терапии достигнута полная молекулярная ремиссия. После 12 мес. лечения у больной появился плевральный выпот, по поводу которого она получала преднизолон. Лимфоцитоза в крови не отмечалось. Доза дазатиниба была сокращена. Плевральный выпот вскоре удалось ликвидировать. В январе 2009 г. после 35 мес. стабильного полного молекулярного ответа дазатиниб был отменен в связи с рецидивом плеврального выпота. Ко времени публикации больная оставалась в полной молекулярной ремиссии на протяжении 27 мес. после отмены дазатиниба. Несмотря на отсутствие лимфоцитоза в крови, удалось обнаружить малую моноклональную T-клеточную популяцию. Методом ПЦР выявлено наличие транскрипта BCR-ABL, однако величина клона составляла 5,5–6,0 log, т. е. ниже уровня, при котором диагностируется ХМЛ.

Во втором случае у 37-летнего мужчины в январе 2001 г. был диагностирован ХМЛ, и больной начал принимать иматиниб. Была получена полная цитогенетическая ремиссия, но молекулярного ответа добиться не удалось, несмотря на увеличение дозы до 800 мг в сутки. Через 32 мес. после начала лечения констатированы рост уровня транскрипта BCR-ABL и появление мутаций в киназном домене. Иматиниб был заменен дазатинибом по 70 мг 2 раза в сутки, через 4 мес. была получена полная молекулярная ремиссия. После 35 мес. стабильного полного молекулярного ответа, несмотря на отсутствие каких-либо признаков токсичности, дазатиниб был отменен по решению наблюдавшего больного врача из-за опасения возможных осложнений. В данном случае также определялся BCR-ABL-позитивный клон, составившего 5,5–6,0 log. На протяжении 17 мес. после отмены дазатиниба никаких признаков возврата заболевания нет.

В третьем случае 53-летний больной заболел в 1997 г. и лечился интерфероном до мая 2003 г., когда при цитогенетическом исследовании обнаружена вторая Ph-хромосома. Был назначен иматиниб 400 мг в сутки и достигнут большой молекулярный ответ, но после 3 лет приема иматиниба развилась резистентность и констатировано появление мутации в киназном домене.

Был назначен дазатиниб в дозе 70 мг в сутки, и через 4 мес. получена полная молекулярная ремиссия. Установлено наличие Т-клеточного лимфоцитоза. После года лечения дазатинибом у больного развился интерстициальный пульмонит, в связи с чем дазатиниб был отменен. Однако через 4 мес. констатирован молекулярный рецидив, что послужило причиной возобновления лечения дазатинибом, и через 3 мес. вновь получен полный молекулярный ответ. Больной продолжает получать дазатиниб [18].

Эти наблюдения показывают, что так же, как и при отмене иматиниба у пациентов с длительной полной молекулярной ремиссией, у ряда больных развиваются рецидивы при отмене дазатиниба даже после длительного лечения и длительного сохранения при этом полного молекулярного ответа.

Это означает, что у описанного нами больного в настоящее время, несмотря на быстрое достижение полного молекулярного ответа при назначении дазатиниба и сохранении этого ответа в течение года, лечение следует продолжать; вопрос об отмене препарата может возникнуть только при появлении значимых побочных симптомов, связанных с терапией дазатинибом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hochhaus A., Druker B., Larson R. et al. IRIS 6-years follow-up: sustained survival, and dealing annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2007; 110: 15a, abstr. 25.
2. Mahon F.-X., Rea D., Ggüilhot J. et al. Discontinuation of Imatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Have Maintained Complete Molecular Response: Update Results of the STIM Study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1029–35.
3. Hanfstein B., Muller M.C., Erben P. et al. Molecular and Cytogenetik Response after 3 Months of Imatinib treatment Is Predictive for the Risk of Disease Progression and Death in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia Patients — a Follow-up Analysis of the German CML Study 1Y. *Blood* 2011; 118(21): 355, abstr. 783.
4. Morra E., Michallet M., Marin D. et al. Delaying of initiation of dasatinib after imatinib failure has a negative impact on outcome for patients with CP-CML: results from a European observational study. 16 Congress of the European Hematology Association, June 9–11, 2011, London. *Hematologica* 2011; 295, abstr. 0701.
5. Yeung D.T., Osborn M., White D.L. et al. Upfront Imatinib Therapy in CML Patients with Rapid Switching to Nilotinib for Failure to Achieve Molecular Targets or Intolerance Achieves High Overall Rates of Molecular Response and a Low Risk of Progression — An Update of the TIDEL-II Trial. *Blood* 2011; 118(21): 208, abstr. 451.
6. Soverini S., Gnani A., Colarossi S. et al. Philadelphia-positive leukemia patients already harboring ABL kinase domain mutations have a higher likelihood of developing further mutations under the selective pressure of novel tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2008; 40 (Suppl. 1): Abstr. 0101.
7. Soverini S., Gnani A., De Benedittis C. et al. Validation of the New European LeukemiaNet (ELN) recommendations for Bcr-Abl Kinase Domain Mutation Analysis in Chronic Myeloid Leukemia: An Analysis of the GIMEMA CML Working Party Studies. *Blood* 2011; 118(21): 54, abstr. 112.
8. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Jones D. et al. Dynamics of Bcr-Abl1 transcripts during dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia (CML). *ASH Annual Meeting. Abstracts* 2007: 110, abstr. 2962.
9. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Combination of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12(24): 7374–9.
10. Mustjoki S., Ekblom M., Arstila T.P. et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009; 23: 1398–405.
11. Kim D.H., Ramel-Reid S., Chang H. et al. Natural killer or natural killer/T cell lineage large granular lymphocytosis associated with dasatinib therapy for Philadelphia chromosome positive leukemia. *Haematologica* 2009; 94: 135–9.
12. Mustjoki S., Ekblom M., Arstila T.P. et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009; 23: 1398–405.
13. Ross D.M., Bartley P.A., Goyne J. et al. Durable complete molecular remission of chronic myeloid leukemia following dasatinib cessation, despite adverse features. *Haematologica* 2011; 96: Abstr. 3324.
14. Kurzman A., Guvohen Vasa, Ekblan M. et al. Mono/oligoclonal T and NK cells are common in chronic myeloid leukemia patients and expand during dasatinib therapy. *Blood* 2010; 116: 772–782.
15. Pye S.M., Cortes J., Ault P. et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111: 5505–8.
16. Conchon M., Sanabani S., Dbendit I. et al. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the trimester of her second pregnancy: case study. *J. Hematol. Oncol.* 2009; 2: 42–7.
17. Cortes J., O'Brien S., Ault P. et al. Pregnancy Outcomes among Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Dasatinib. *Blood* 2008; 112: 1109, abstr. 3230.
18. Ross D.M., Bartley P.A., Goyne J. et al. Durable complete molecular remission of chronic myeloid leukemia following dasatinib cessation, despite adverse disease features. *Haematologica* 2011; 96(11): 1720–2.