

**Хронический миелолейкоз: клинические рекомендации ESMO
(Европейского общества Клинической Онкологии)
по диагностике, лечению и наблюдению.**

**Chronic myelogenous leukemia in adult patient:
ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up**

A.Hochhaus¹ & M.Dreyling²

On behalf of ESMO Guidelines Working Group

¹III Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Эпидемиология

Частота хронического миелолейкоза (ХМЛ) в США составляет от 1,5 до 1,8 случаев на 100 000 человек в год. В зависимости от возраста частота заболеваемости составляет от 0,7 для пациентов младше 65 до 7 для больных старше этого возраста (данные SEER).

Шведский Онкологический Регистр опубликовал следующие данные о частоте встречаемости ХМЛ в зависимости от возраста и пола: 0,9 для мужчин и 0,8 для женщин. Средний возраст диагностирования заболевания составляет 60 лет.

Диагностика

В большинстве случаев, диагноз базируется на характерных изменениях в числе лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарной формуле (более или менее выраженный левый сдвиг в гранулоцитарном ростке с определением клеток на всех уровнях созревания, тромбоцитоз, базофилия и эозинофилия). Спленомегалия, тромбоцитоз и базофилия также являются типичными для ХМЛ в первой хронической фазе. Тем не менее, у 40% больных симптомы болезни отсутствуют.

Диагноз считается доказанным при обнаружении Филадельфийской (Ph) хромосомы (22q-), возникающей в результате сбалансированной транслокации t(9;22)(q34;q11), и/или при выявлении химерного онкогена BCR-ABL в клетках периферической крови или костного мозга. В некоторых случаях (примерно в 5%) Ph хромосома не обнаруживается, и подтверждение диагноза основывается на молекулярно-генетических методах, например, флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) или обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР).

Атипичный ХМЛ, по классификации ВОЗ, негативен по BCR-ABL, протекает без базофилии и сочетается с более или менее выраженной дисплазией эритроидного, миелоидного и мегокариоцитарного ростков кроветворения.

Стадирование и определение группы риска

Девяноста процентам пациентов диагноз ставится в хронической фазе. Типичное течение болезни трехфазовое, при этом фаза акселерации характеризуется наличием 10-29% бластных клеток в крови или костном мозге, более 20% базофилов в крови, тромбоцитозом или тромбоцитопенией, не связанной с терапией или клональной цитогенетической эволюцией. Фаза бластного криза характеризуется выявлением $\geq 30\%$ бластных клеток в крови или костном мозге или эксрамедуллярной бластной инфильтрацией.

Прогностические балльные системы, основанные на возрасте, размерах селезенки, и количестве лейкоцитов в периферической крови были разработаны в эру до применения иматиниба и позволили определить группы риска при ХМЛ (шкалы Сокаля и Хасфорда)[1а].

Прогностическое значение имеют также субцитогенетические изменения, такие, как делеции на деривате 9 хромосомы. Кроме того, степень и время гематологического, цитогенетического и молекулярного ответа также предоставляют важную прогностическую информацию. Прогностическое значение полного цитогенетического ответа (ПЦО) было установлено по результатам применения интерферона альфа (ИФН- α) и иматиниба.

Лечение

По результатам рандомизации по генетическому маркеру, лекарственная терапия рекомендована в качестве первой линии лечения при ХМЛ, относительно аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК), в связи с высоким риском токсичности, связанной с трансплантацией. Таким образом, аллогенная ТГСК, как правило, не рассматривается как терапия первой линии. [1А].

На основе рандомизированного исследования, сравнивавшего применение иматиниба и ИФН- α (IRIS), селективный ингибитор тирозинкиназы ABL иматиниб в дозе 400 мг в сутки был рекомендован в качестве стандарта терапии хронической фазы ХМЛ. Результаты этого исследования через 5 лет наблюдения подтвердили высокие уровни достигнутой гематологической ремиссии (98%), большого цитогенетического ответа (92%), полного цитогенетического ответа (87%) и выживаемости без прогрессии (84%). Уровень прогрессии заболевания в течение года составил 4% (включая потерю гематологической ремиссии и большого цитогенетического ответа), уровень развития фаз акселерации и бластного криза составил 2%. Два ретроспективных исследования иматиниба и интерферона также представили данные по приоритету выживаемости больных, получающих иматиниб [1,А].

Базируясь на последних исследованиях по иматинибу, группа международных экспертов предложила алгоритм определения резистентности к иматинибу или его непереносимости (таблица 1).

Альтернативные подходы при резистентности к иматинибу следующие:

- Аллогенная ТГСК
- ИФН- α в сочетании с гидроксимочевинной или малыми дозами цитозара
- Новые препараты: дазатиниб или nilотиниб

Принятие решений во всех случаях должно быть тщательно взвешенным и коллегиальным.

В случаях резистентности или непереносимости иматиниба должна быть проверена адекватность приема препарата, и сделан анализ для выявления мутаций, обуславливающих высокую резистентность. При мутациях, вызывающих среднюю степень резистентности (IC_{50} не более чем в 5 раз превышает уровень, характерный для немутировавшего BCR-ABL), доза иматиниба увеличивается до 600-800 мг в сутки. При обнаружении мутаций с высокой степенью резистентности (IC_{50} более чем в 10 раз превышает уровень, характерный для немутировавшего BCR-ABL) выбором являются: включение в исследование по дазатинибу, nilотинибу или другому ингибитору тирозинкиназ широкого спектра действия; аллогенная ТГСК, гидроксимочевина.

В случае субоптимального ответа доза иматиниба увеличивается до 600-800 мг в сутки. В случаях высокого риска прогрессии и при предполагаемом низком риске посттрансплантационных осложнений, больному может быть предложена аллогенная ТГСК (коллегиальное решение).

В случае появления «тревожных» признаков (Таблица 1), иматиниб принимается в прежней дозе, однако за больным осуществляется более тщательное наблюдение и проверяется адекватность приема препарата.

Пациент должен быть вовлечен в принятие всех решений, с целью прояснения соотношения возможности излечения и риска сети после аллогенной ТГСК с учетом шкалы риска EBMT (Европейской организации трансплантации костного мозга), включающей такие показатели, как возраст, длительность заболевания, фазу болезни, тип донора и несовместимость по полу донора и реципиента.

Пациенты с рецидивом после аллогенной ТГСК могут, тем не менее, быть излечены переливаниями донорских лимфоцитов, желателно после предварительной терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Наблюдение

Во время лечения иматинибом пациент должен наблюдаться еженедельно в течение первого периода лечения (с контролем общего анализа крови), далее – один раз в 1-2 месяца. Цитогенетическое исследование костного мозга должно производиться каждые 3 месяца, пока не достигнут ПЦО, далее – один раз в год. Пациентам с ПЦО должно проводиться исследование клеток периферической крови с помощью количественной ПЦР на транскрипт BCR-ABL раз в три месяца. Целью лечения должно быть достижение полного молекулярного ответа (ПМО), соответствующее определению относительного уровня BCR-ABL менее 0,1% по международной шкале. Пациенты, достигнувшие ПМО,

рецидивируют редко. Мутационный анализ BCR-ABL должен выполняться в случаях развития резистентности, субоптимального ответа, или возрастания уровня транскрипта.

Замечания

Уровень достоверности [I-V] и степень рекомендации [A-D] даны в квадратных скобках, как принято Американским Обществом Клинической Онкологии. Положения без соответствующих пометок считаются доказанными и утвержденными стандартами клинической практики по мнению экспертов ESMO.

Таблица 1. Определение отсутствия ответа или субоптимального ответа (ранняя хроническая фаза ХМЛ, прием иматиниба в дозе 400 мг/сут)

Время от установления диагноза	Отсутствие ответа	Субоптимальный ответ	Тревожные симптомы (высокий риск: del19+, ДХА в Ph+ клетках)
3 месяца	Нет ГО	< ПГО	
6 месяцев	< ПГО Нет ЦО	< ПЦО	
12 месяцев	< ЧЦО	< ПЦО	< БМО
18 месяцев	< ПЦО	< БМО	
Любое время	Потеря ПГО Потеря ПЦО Мутации, нечувствительные к иматинибу	ДХА в Ph+ клетках Потеря БМО Мутации, чувствительные к иматинибу	Любое повышение уровня транскрипта BCR-ABL Новые хромосомные aberrации в Ph-клетках

Сокращения: ГО, ПГО: гематологический ответ, полный ГО

ЦО, ПЦО, ЧЦО: цитогенетический ответ, полный ЦО, частичный ЦО

БМО: большой молекулярный ответ

ДХА: дополнительные хромосомные aberrации

Літєратура:

- 1) Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820
- 2) Bonifazi F, De Vivo A, Rosti G et al. Chronic myeloid leukemia and interferon alfa: a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074-3081
- 3) Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-858.
- 4) Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M et al. Drug treatment is superior to allografting as first line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 4686-4692
- 5) Huhes TP, Deininger MW, Hochhaus A et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors – Review and recommendations for “harmonizing” current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006, 108: 28-37
- 6) Kantarjan H, Giles F, Wunderle L et al. Nilotinib (AMN107), a novel, highly active selective tyrosine kinase inhibitor in patients with Philadelphia chromosome (Ph) positive chronic myelogenous leukemia (CML) or acute lymphocytic leukemia (ALL) who are resistant to imatinib mesylate therapy. *N Eng J Med* 2006; 354, 2542-2551
- 7) O’Brein SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon alfa and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2003; 348; 994-1004
- 8) Reis LAG, Meldert D, Krapcho M et al. SER cancer statistics review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Posted to SER website, 2007.
- 9) Socal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in “good risk” chronic granulocytic leukaemia. *Blood* 1984; 63: 789-799
- 10) Talpaz M, Shah NP, Kantarjan H et al. Dasatinib in imatinib resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Eng J Med* 2006, 354:2531-2541