

Рекомендации по лечению пациентов с ХМЛ

Адаптированное для пациентов обобщение рекомендаций по лечению хронического миелоидного лейкоза, разработанных Европейской организацией European LeukemiaNet

Опубликовано



Содержание

Предисловие рабочей группы	2
Введение	3
Диагностические процедуры	3
ХМЛ в разных группах населения (эпидемиология)	4
Прогностические факторы в момент постановки диагноза	4
Определения ответов на лечение	4
Мониторинг, ответ на лечение и основные этапы мониторинга	5
Современные методы лечения ХМЛ	6
Терапия первой линии	6
Иматиниб (Glivec® или Gleevec® или дженерик)	7
Дазатиниб (Sprycel®)	7
Нилотиниб (Tasigna®)	7
Босутиниб (Bosulif®)	8
Радотиниб (Supect®)	8
Интерферон альфа (IFN α)	8
Дженерики	8
Затраты и рентабельность ИТК	8
Терапия второй линии	9
Терапия последующих линий	9
Понатиниб (Иклюзиг®)	9
Токсичность, побочные эффекты и осложнения	10
Варианты лечения резистентных мутаций <i>BCR-ABL</i>	11
Лечение ХМЛ на поздней стадии	12
Трансплантация стволовых клеток	12
Качество жизни	13
Ремиссия без лечения	13
Беременность и рождение детей	13

Предисловие рабочей группы

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) - достаточно редко наблюдающийся тип рака крови и костного мозга, который начинается в стволовых клетках костного мозга. Стволовые клетки — это клетки-предшественники, из которых образуются три основные линии клеток крови: лейкоциты, эритроциты или тромбоциты. Если процесс образования клеток по всем трем клеточным линиям нарушается, и вырабатывается слишком много лейкоцитов, развивается ХМЛ. Со временем клетки ХМЛ замещают нормальные клетки в костном мозге, что не позволяет костному мозгу производить здоровые клетки крови. По мере прогрессирования заболевания количество нормальных лейкоцитов уменьшается.

В течение ХМЛ выделяют три фазы:

Хроническая фаза (ХФ) - начальная стадия, на которой организм производит слишком много лейкоцитов. Эта фаза может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. В течение этой фазы клинические проявления обычно отсутствуют или имеются легкие симптомы, которые человек может попросту не заметить.

Фаза акселерации (ФА). В отсутствие лечения клетки ХМЛ претерпевают дополнительные биологические изменения, и болезнь может перейти на более позднюю стадию.

Фаза бластного криза (БФ). На этой фазе в крови или костном мозге содержится 20% или более незрелых лейкозных (раковых) клеток, называемых бластами, болезнь прогрессирует, и общее самочувствие пациента ухудшается.

В норме у человека каждая клетка содержит 22 пары хромосом и две половые хромосомы (XX или XY). В каждой хромосоме имеются тысячи генов. В клетках ХМЛ часть хромосомы 9 соединяется с частью хромосомы 22. Это приводит к образованию так называемой филадельфийской (Ph) хромосомы. В результате часть гена *ABL1*, который обычно находится в хромосоме 9, присоединяется к части гена *BCR*, расположенного в хромосоме 22. В результате в хромосоме 22 образуется аномальный ген *BCR-ABL*. Этот ген контролирует производство белка под названием тирозинкиназа. Тирозинкиназы помогают клеткам делиться и размножаться. Однако аномальный ген производит тирозинкиназу, которая заставляет клетки, преимущественно лейкоциты, бесконтрольно делиться. Лечение, направленное на блокирование этой аномальной активности тирозинкиназы, произвело революцию в лечении ХМЛ.

Европейская сеть по изучению лейкозов European LeukemiaNet (ELN) впервые предоставила **рекомендации по лечению ХМЛ** в 2006 году. Позднее ELN публиковала обновления рекомендаций - в 2009, 2013 и в 2020. Последние рекомендации для взрослых пациентов с ХМЛ были согласованы 34-мя специалистами по ХМЛ из Европы, Америка и Азиатско-Тихоокеанского региона, которые опирались на научные данные, полученные на момент публикации. ELN подготовила рекомендации для врачей и пациентов, которые призваны улучшить понимание ХМЛ.

Обновление рекомендаций ELN от 2020 года стало возможным благодаря разработке новых вариантов лечения болезни. В частности, был одобрен первый дженерик ингибитора тирозинкиназы (ИТК). Также введен новый показатель долгосрочной выживаемости (ELTS) и определены новые факторы риска. В последних рекомендациях более подробно описаны диагностические тесты. По возможности рекомендуется мониторинг реакции на лечение с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для некоторых пациентов, у которых имеется возможность часто проходить высококачественный молекулярный мониторинг, целью лечения становится прекращение терапии с сохранением ремиссии без лечения (РБЛ). Также опубликованы новые рекомендации, касающиеся вопросов планирования семьи.

Мы обобщили рекомендации ELN, которые пациенты могут использовать для обсуждения заболевания и вариантов лечения со врачом. Этот сводный обзор подготовила рабочая группа защитников интересов пациентов:

- **Денис Костелло**, (председатель рабочей группы), Сеть защитников интересов пациентов с ХМЛ
- **Ян Гайсслер**, Сеть защитников интересов пациентов с ХМЛ / LeukaNET, Германия
- **Гиора Шарф**, Сеть защитников интересов пациентов с ХМЛ / Израильская организация пациентов с ХМЛ, Израиль
- **Яна Пелучова**, организация Diagnóza leukemie, Чешская Республика
- **Феличе Бомбачи**, организация Gruppo AIL Pazienti LMC, Италия
- **Корнелия Боровчак**, LeukaNET, Германия
- **Рита Кристенсен**, LYLE - Организация пациентов с лимфомой, лейкозом и МДС, Дания
- **Елена Чугурович**, Ассоциация ХМЛ Сербии, Сербия
- **Зак Пембертон-Уайтли**, организация Leukemia Care, Соединенное Королевство Великобритании

Сводный обзор проверен следующими специалистами:

- **Проф. Андреас Хоххаус**, Universitätsklinikum Jena, Йена, Германия
- **Профессор Франсуа-Ксавье Махон**, Университет Бордо, Франция
- **Проф. Джузеппе Сальо**, Туринский университет, Италия
- **Проф. Джеральд Радич**, Центр исследования рака Фреда Хатчинсона, Сиэтл, США
- **Проф. Пиа Раанани**, Медицинский центр им. Рабина, Петах-Тиква, Израиль

Введение

В последние годы лечение хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) значительно изменилось. Из смертельного приговора ХМЛ превратился в управляемое заболевание. Большинству пациентов помогают высокоэффективные препараты, называемые ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Сегодня уже имеется несколько таких препаратов. Однако лечение остается дорогостоящим и может привести к развитию осложнений. Поэтому заниматься лечением ХМЛ должны только врачи, прошедшие специальную подготовку и понимающие обученные конкретные потребности каждого пациента.

ХМЛ в хронической фазе зачастую хорошо поддается лечению, и пациенты достигают почти нормальной продолжительности жизни. Некоторые из них могут получить стабильный глубокий молекулярный ответ (ГМО). Эти пациенты также могут прекратить прием ИТК и продолжить жить без лекарств, то есть с сохранением ремиссии без лечения (РБЛ). Эта терапевтическая цель доступна лишь немногим пациентам, у которых есть возможность получать эффективные лекарства и проходить мониторинг состояния. Для большинства пациентов основные терапевтические цели включают в себя достижение большого молекулярного ответа (БМО) и нормальной выживаемости.

Диагностические процедуры

Для подтверждения диагноза ХМЛ проводится несколько тестов и обследований.

- **Медицинский осмотр** - врач осматривает пациента, в частности, для определения размера селезенки и печени. У пациентов с ХМЛ селезенка может быть увеличена.
- **Полный анализ крови** - кровь берется из вены руки для оценки содержания различных типов клеток крови и их количества.
- **Цитологическое и цитогенетическое исследование** - с помощью полой иглы делается забор клеток **костного мозга (аспират костного мозга)**. Этот тест позволяет врачу определить форму и функцию клеток крови в костном мозге и стадию ХМЛ. Врач также может сделать забор небольшого кусочка костной ткани для проверки на наличие бластных клеток (**биопсия костного мозга**). Присутствие бластных клеток в образце костной ткани указывает на то, что пациент относится к группе более высокого риска. Клетки костного мозга исследуются с помощью цитогенетического анализа. Для выявления филадельфийской хромосомы и других хромосомных аномалий, указывающих на пациентов с более высоким риском, рекомендуется провести **дифференциальное окрашивание хромосом (ДОХ)**. Еще один тест, известный как **флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)**, следует проводить, если был идентифицирован *BCR-ABL* (ген при ХМЛ), но при этом филадельфийскую хромосому не смогли обнаружить с помощью других цитогенетических анализов и если качественная ПЦР недоступна.
- **Качественная полимеразная цепная реакция (ПЦР)** - этот высокочувствительный тест обнаруживает *BCR-ABL* в крови или костном мозге. Тест проводят во время диагностики ХМЛ. После этого делают количественный ПЦР-тест. Количественные результаты теста служат эталонными значениями и используются для оценки изменений количества *BCR-ABL1*, чтобы гарантировать эффективность лечения.
- **Электрокардиограмма (ЭКГ)** - электрические сигналы сердца записываются для выявления сердечных заболеваний и отклонений в передаче кардиосигналов.
- **Биохимический профиль крови** - стандартные тесты проводятся на образце крови, взятой из вены. Затем результаты сравниваются со стандартными значениями здорового человека.

Врач может также попросить вас пройти другие диагностические процедуры. Это зависит от ваших медицинских показаний, истории болезни и наличия других заболеваний.

ХМЛ в разных группах населения (эпидемиология)

ХМЛ может заболеть любой человек любой возрастной группы. В западных странах пациенты с этим заболеванием в среднем старше (50 лет и больше). В Африке или Азии ХМЛ чаще встречается в более молодых возрастных группах, включая детей и подростков.

В лечении ХМЛ важное значение имеет возраст пациентов, и его следует учитывать при принятии решения о лечении. Пожилые пациенты чаще имеют и другие, кроме ХМЛ, заболевания. У молодых пациентов ключевыми факторами при принятии решения о лечении являются вопросы планирования семьи и беременности.

Прогностические факторы в момент постановки диагноза

Во время постановки диагноза ХМЛ возраст пациента, размер селезенки и другие показатели, такие как количество клеток крови, могут повлиять на то, как пациент будет реагировать на лечение с помощью ИТК. Эти прогностические факторы следует оценить до начала лекарственной терапии. Прогностические факторы используются для расчета оценки относительного риска пациента. Знание оценки риска поможет пациенту и врачу выбрать наиболее подходящий вид терапии.

Для расчета риска прогрессирования заболевания и оценки выживаемости пациентов с ХМЛ использовались три прогностические системы: Sokal, Euro и EUTOS. Четвертая система, более специфическая шкала долгосрочной выживаемости ELTS, была разработана в 2016 году. Специалисты ELN рекомендуют использовать новую шкалу. Шкала ELTS не учитывает летальные случаи, не связанные с ХМЛ, в ней учитывается только риск смерти от ХМЛ. Это связано с тем, что у большинства сегодняшних пациентов продолжительность жизни близка к нормальной и они не умирают от ХМЛ.

Другие прогностические факторы, которые принимают во внимание во время постановки диагноза ХМЛ, также могут повлиять на результат лечения, поэтому их следует тщательно контролировать. К этим факторам относятся содержание фиброза в образце аспирата костного мозга и дополнительные хромосомные изменения (так называемые дополнительные хромосомные аберрации или ДХА) в клетках с филадельфийской хромосомой.

Определения ответов на лечение

Целью лечения с помощью ТКИ является достижение ремиссии заболевания. При ХМЛ ответ на лечение оценивается путем измерения количества копий *BCR-ABL* (иначе называемых транскриптами). Различают следующие уровни ответа:

- **Полный гематологический ответ (ПГО)** - количество клеток крови нормализовалось. Анализы крови не показывают наличия незрелых лейкоцитов. Кроме того, если селезенка изначально была увеличена, ее размер также нормализуется.
- **Полный цитогенетический ответ (ПЦО)** - цитогенетический анализ клеток костного мозга не показывает каких-либо клеток, несущих филадельфийскую хромосому, в, по меньшей мере, 20 метафазах (метафазы являются стадией в процессе клеточного деления).
- **Большой молекулярный ответ (БМО)** - количественный тест ПЦР все еще может обнаружить присутствие *BCR-ABL1*, но на более низком уровне (ниже 0,1%). Это считается отличным ответом.
- **Глубокий молекулярный ответ (ГМО4 или ГМО4.5)** - тест ПЦР все еще может обнаружить *BCR-ABL1*, но на очень низком уровне, близком к нижнему пределу обнаружения (*BCR-ABL* ниже 0,01% для МО4 и ниже 0,0032% для МО4.5). Некоторые лаборатории, которые не могут обнаружить *BCR-ABL* на таких низких уровнях, описывают болезнь как молекулярно необнаруживаемую. Лаборатории должны указывать чувствительность своего ПЦР-теста. Можно обнаруживать уровни *BCR-ABL1*, не превышающие 0,001% (см. Таблицу 1).

Молекулярный ответ измеряется стандартизованным способом в соответствии с Международной шкалой (МШ). В лаборатории оценивается количество копий *BCR-ABL* по отношению к количеству копий эталонного гена, как показано в Таблице 1 (*ABL1* в качестве контрольного гена или копии другого международно признанного контрольного гена, например, гена *GUSB*).

Таблица 1.

	БМО	МО ⁴	МО ^{4,5}	МО ⁵
Минимальное количество копий эталонного гена в образце	10 000 ABL1 или 24 000 GUSB	10 000 ABL1 или 24 000 GUSB	32000 ABL1 или 77000 GUSB	100 000 ABL1 или 240 000 GUSB
Копии эталонного гена <i>BCR-ABL</i> по Международной шкале в процентах	≤ 0,1%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,001%

≤ означает меньше или равно

Мониторинг, ответ на лечение и основные этапы мониторинга

Врач проводит мониторинг ответа пациента на терапию ИТК с помощью исследований (как показано в Таблице 2). Некоторые пациенты отвечают на терапию, в этом случае их лечение продолжается. Другие пациенты не показывают оптимального ответа на терапию или же они становятся резистентными к принимаемому ИТК. Такие пациенты нуждаются в смене лечения. Наконец, некоторым пациентам может потребоваться смена лечения из-за непереносимости принимаемого препарата.

Во многих странах уже применяется эффективное молекулярное тестирование. По достижении полной цитогенетической ремиссии цитогенетическое исследование для мониторинга ответа на лечение больше не требуется. Для подсчета количества *BCR-ABL* в крови по возможности следует использовать количественную ПЦР.

Таблица 2.

Анализ крови	Каждые 2 недели до достижения полного гематологического ответа. В некоторых случаях может потребоваться более частый анализ.
Молекулярное исследование	Количественная ПЦР: не реже одного раза в 3 месяца, даже после достижения и подтверждения БМО. В некоторых случаях может потребоваться более частое исследование.
Цитогенетическое исследование	Дифференциальное окрашивание хромосом (ДОХ): следует проводить только у пациентов с необычным обменом генетическим материалом между хромосомами (так называемые атипичные транслокации), с редкими или необычными копиями <i>BCR-ABL1</i> , которые невозможно оценить с помощью количественной ПЦР. Это необходимо, чтобы исключить дополнительные хромосомные аномалии у пациентов, не реагирующих на лечение или резистентных к нему, или у пациентов, чья болезнь переходит в фазу акселерации или фазу бластного криза. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH): может потребоваться у пациентов с необычными транскриптами слияния <i>BCR-ABL</i> .

Достижение БМО считается отличным ответом на терапию. Однако ремиссия - это не то же самое, что излечение. Даже если анализы не обнаруживают никаких следов ХМЛ в клетках, болезнь может вернуться. Вот почему так важен мониторинг состояния пациента. Иногда пациентам приходится продолжить или даже сменить лечение.

Для оценки эффективности лечения используются следующие этапы мониторинга:

- **Оптимальный ответ** означает, что лечение приводит к снижению количества *BCR-ABL1*, как показано в Таблице 3. Следует продолжить текущее лечение.
- **Предупреждения** - признаки того, что заболевание не поддается лечению, как ожидалось. Врач может чаще проводить исследования, чтобы решить, нужно ли изменить план лечения.
- **Неудача** означает, что лечение, вероятно, не эффективно. Пациент и врач должны обсудить возможные варианты изменения плана лечения.

В Таблице 3 показаны основные этапы мониторинга и уровни ответа при ХМЛ.

Таблица 3.

Время	Оптимальный ответ	Предупреждения	Отсутствие эффекта
При постановке диагноза	Не применяется на данном этапе	Дополнительные хромосомные aberrации высокого риска (ДХА) в клетках с филадельфийской хромосомой. Высокий риск по шкале ELTS	Не применяется на данном этапе
Через 3 месяца	$BCR-ABL \leq 10\%$ в тесте ПЦР	$BCR-ABL > 10\%$ в тесте ПЦР	$BCR-ABL > 10\%$ в тесте ПЦР при подтверждении в течение 1-3 месяцев
Через 6 месяцев	$BCR-ABL \leq 1\%$ в тесте ПЦР	$BCR-ABL > 1-10\%$ в тесте ПЦР	$BCR-ABL > 10\%$ в тесте ПЦР
Через 12 месяцев	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ в тесте ПЦР	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ в тесте ПЦР	$BCR-ABL > 1\%$ в тесте ПЦР
В дальнейшем и в любой момент во время лечения	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ в тесте ПЦР *	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ в тесте ПЦР Потеря $\leq 0,1\%$ (БМО) *	$BCR-ABL > 1\%$ в тесте ПЦР Мутации резистентности Дополнительные хромосомные aberrации высокого риска (ДХА) в клетках с филадельфийской хромосомой

* Потеря БМО (уровень $BCR-ABL > 0,1\%$) также указывает на неудачу после РБЛ.

У пациентов, пытающихся достичь РБЛ, оптимальный ответ (в любой момент времени) составляет $BCR-ABL \leq 0,01\%$ (МО⁴).

Если спустя 36–48 месяцев лечения пациент не достиг БМО, можно рассмотреть смену лечения.

Современные методы лечения ХМЛ

ELN предоставляет конкретные рекомендации по лечению ХМЛ. Выбор лечения зависит от стадии заболевания и особенностей ХМЛ на момент постановки диагноза. Врач также оценивает уровень риска, общее состояние здоровья пациента и принимает в расчет наличие других заболеваний. При выборе наиболее подходящей терапии учитываются цели лечения, но конкретный вариант терапии может отличаться от рекомендаций ELN. Врачу также приходится принимать во внимание факт наличия определенных лекарств и приемлемость их цены.

Цели лечения могут меняться с течением времени. Для некоторых пациентов такой целью может быть нормальная выживаемость или хорошее качество жизни с небольшим количеством побочных эффектов или легкими побочными эффектами. У других пациентов желательными целями терапии становится достижение стабильного глубокого молекулярного ответа и прекращение приема лекарств.

Лечение ХМЛ определяется в соответствии с порядком, в котором они обычно назначаются: первая линия (указывается как первая линия терапии после постановки диагноза), вторая линия, третья линия, четвертая линия и пятая линия.

Терапия первой линии

Пациентам с симптомами ХМЛ или высоким уровнем лейкоцитов можно на непродолжительное время назначить гидроксимочевину, пока диагноз ХМЛ не будет подтвержден генетическим тестированием. Гидроксимочевина - пероральный химиотерапевтический препарат, снижающий количество лейкоцитов. Гидроксимочевину можно назначать до начала ИТК - терапии первой линии.

Механизм действия ИТК заключается в блокировании активности тирозинкиназы, продуцируемой $BCR-ABL$ - геном, вызывающего ХМЛ. Препараты ИТК могут свести болезнь к минимуму, восстановить здоровье и хорошее качество жизни. Некоторые пациенты даже достигают необнаруживаемого уровня $BCR-ABL$, что позволяет им прекратить прием ИТК.

Несколько ИТК уже одобрены для терапии первой линии и поступили в лечебные учреждения большинства стран. Оптимальный выбор ИТК определяется профилем здоровья пациента и целями терапии, установленными совместным решением пациента и врача. Во время беременности не разрешается (противопоказано) принимать любые ИТК.

Иматиниб (Glivec® или Gleevec® или дженерик)

Иматиниб был первым ИТК, разработанный для лечения ХМЛ. Поэтому он называется ИТК первого поколения. Иматиниб также является препаратом первой линии терапии ХМЛ. Лечение иматинибом дает хорошие результаты и нормальную продолжительность жизни у большинства пациентов с ХМЛ. После 1 года лечения 20% - 60% пациентов достигли БМО, а через 5 лет лечения - 60% - 80%. Примерно 35% - 70% пациентов могут достичь ГМО (ГМО⁴ или выше) через 5 лет лечения. В целом от 90% до 95% пациентов выжили через 5 лет и до 85% были живы через 10 лет.

Стандартная дозировка при хронической фазе ХМЛ составляет 400 мг один раз в сутки, но может быть уменьшена до 300 мг, если достигнут оптимальный ответ и пациент плохо переносит иматиниб. Для пациентов в фазе акселерации можно взвесить возможность дозировки 400 мг два раза в сутки. Пациентов, переходящие на более позднюю фазу заболевания во время приема иматиниба, следует перевести на ИТК второго поколения. У пациентов, достигших БМО при лечении иматинибом, дозировка может быть снижена (см. Таблицу 4).

Данных о противопоказаниях у пациентов к приему иматиниба и об опасных для жизни осложнениях не имеется. Однако следует проводить тщательное наблюдение за состоянием пациентов с нарушением функции сердца или почек. У некоторых пациентов, принимающих иматиниб, могут возникать мышечные судороги и чувство усталости (утомляемости). Также сообщалось о накоплении жидкости в организме, желудочно-кишечных симптомах, болях в суставах и кожной сыпи. Эти симптомы могут исчезнуть через некоторое время или после того, как пациенты на некоторое время перестанут принимать иматиниб.

Дазатиниб (Sprycel®)

Дазатиниб был разработан после иматиниба, имеет другой биохимический профиль и поэтому называется ИТК второго поколения. Дазатиниб можно использовать в качестве терапии первой линии при ХМЛ. Он оказывает более сильное воздействие, чем иматиниб, и может вызывать более быстрый и глубокий ответ, тогда как выживаемость пациентов, принимающих эти два препарата, аналогична. Дазатиниб также эффективен против определенных мутаций, устойчивых к иматинибу.

Утвержденная дозировка составляет 100 мг один раз в сутки при хронической фазе ХМЛ и 70 мг два раза в сутки - на поздней фазе ХМЛ. Некоторые пациенты показали хороший ответ на лечение даже при дозировках всего 50 мг с меньшим количеством побочных эффектов.

Дазатиниб может нанести вред легким и слизистой оболочке легких (плевро-легочная токсичность), поэтому его нельзя использовать в качестве терапии первой линии у пациентов с заболеваниями легких или сердца. Такие осложнения также могут возникать после длительной терапии дазатинибом. Другие побочные эффекты приема дазатиниба в целом аналогичны эффектам, возникающим при приеме иматиниба.

Нилотиниб (Tasigna®)

Врач может прописать нилотиниб, еще один ИТК второго поколения, используемый в качестве терапии первой линии. Как и дазатиниб, нилотиниб вызывает более быстрый и глубокий ответ, чем иматиниб, в то время как выживаемость пациентов, принимающих эти два препарата, аналогична. Нилотиниб также эффективен против некоторых мутаций, устойчивых к иматинибу.

Нилотиниб одобрен в дозировке 300 мг два раза в сутки для терапии первой линии. При терапии второй и последующих линий — на которые пациент переведен в результате резистентности к терапии первой линии - доза составляет 400 мг два раза в сутки. Более высокие дозы препарата приводят к побочным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому их следует применять с осторожностью.

Не следует назначить нилотиниб в качестве терапии первой линии, если у пациента диагностированы заболевание сердца, сердечно-сосудистые проблемы или воспаление поджелудочной железы. Пациентам с высоким артериальным давлением, высоким уровнем холестерина или сахарным диабетом нилотиниб следует принимать с известной долей осторожности. Побочные эффекты со

стороны сердечно-сосудистой системы чаще возникают при приеме nilотиниба, чем при приеме иматиниба.

Босутиниб (Bosulif®)

Еще одним вариантом терапии ХМЛ первой линии с помощью ИТК второго поколения является препарат босутиниб. Аналогично дазатинибу и nilотинибу, босутиниб оказывает более сильное воздействие и может вызывать более быстрый и глубокий ответ, чем иматиниб. Босутиниб также можно назначать пациентам с мутациями, устойчивыми к иматинибу.

Утвержденная дозировка босутиниба составляет 400 мг один раз в сутки в качестве терапии первой линии и 500 мг один раз в сутки - в качестве терапии второй линии. Более высокие дозировки не рекомендуются. Если у пациентов развиваются побочные эффекты, а ответ на лечение оптимален, то следует назначить более низкие дозировки.

Почти у каждого третьего пациента, начинающего прием босутиниба, появляется диарея, но обычно со временем она проходит. В начале лечения также могут увеличиваться маркеры воспаления печени.

Радотиниб (Supect®)

ИТК второго поколения – препарат радотиниб - назначается в качестве терапии первой линии только в Южной Корее. При приеме радотиниба в дозировке 300 мг два раза в сутки наблюдался значительно более высокий молекулярный ответ, чем при приеме иматиниба. При приеме радотиниба часто повышаются показатели функционального теста печени.

Интерферон альфа (IFN α)

До появления иматиниба наилучшим из имеющихся препаратов для лечения ХМЛ считался интерферон альфа (IFN α). Этот препарат активирует иммунную систему, которая начинает бороться против клеток ХМЛ. Сегодня существуют более совершенные препараты интерферона альфа, например, пегилированный интерферон (ПЭГ-IFN α). В настоящее время изучаются результаты приема ПЭГ-IFN α и ИТК в различных сочетаниях с целью достижения более быстрого и глубокого молекулярного ответа, и увеличения числа пациентов, которые могут прекратить лечение.

Дженерики

Дженерик иматиниба теперь стал доступен во многих странах мира. Ожидается, что в ближайшее время таким же доступным станет дженерик дазатиниба. Дженерики ИТК дешевле, чем оригинальные лекарства и, следовательно, более приемлемы по цене для пациентов. Более низкая стоимость лекарств может улучшить соблюдение режима приема лекарств, особенно для пациентов, которым приходится платить за лекарства.

Дженерики ИТК - приемлемая альтернатива оригинальным препаратам при условии аналогичной эффективности лечения. Дозировка дженерика должна быть такой же, как и дозировка оригинального ИТК. При переходе пациента с оригинального препарата на дженерик требуется чаще проводить молекулярный мониторинг и наблюдать за проявлением побочных эффектов не менее 6 месяцев. Это необходимо для обеспечения эффективности и безопасности лечения. После этого мониторинг ответа должен быть таким же, как и для оригинального ИТК. В идеале не стоит переключать пациентов с ХМЛ между разными дженериками, содержащими одно и то же активное вещество.

Затраты и рентабельность ИТК

Большинство пациентов с ХМЛ продолжают принимать ИТК всю свою жизнь. Экономическая эффективность лечения является важным фактором при выборе правильного ИТК. Исследования показали, что дженерик иматиниба является экономически эффективной первоначальной терапией хронической фазы ХМЛ.

Терапия второй линии

Терапия второй линии - это лечение заболевания после первоначального лечения (терапии первой линии). Пациент и врач могут принять решение о замене первоначального ИТК первой линии на ИТК второй линии. В этом нет ничего необычного, и такое решение может быть принято по следующим причинам:

- Неудача или резистентность: необходимо изменить текущую терапию и проверить наличие мутаций.
- Непереносимость и осложнения, связанные с лечением: можно изменить терапию в силу этих причин, учитывая также ответ пациента на лечение.
- Предупреждение: следует рассмотреть возможность продолжения или изменения терапии, исходя из недостаточного ответа пациента на лечение, его индивидуальных особенностей и переносимости препарата.

Иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и босутиниб можно назначать в качестве вариантов терапии второй линии, если наблюдалась непереносимость на препарат в упомянутых выше дозировках. Для лечения при резистентности, возможно, следует изменить дозировку. Используются те же определения ответов на лечение. Исследований, сравнивающих эффективность ИТК друг с другом, не проводилось, а выбор ИТК зависит от особенностей пациента. Поэтому ELN не дает рекомендации по назначению каких-либо конкретных ИТК второго поколения, если у пациентов нет мутации *BCR-ABL1*. Варианты лечения в случае специфических мутаций показаны в Таблице 5. При лечении второй линии все пациенты в острой фазе, бластного криза или хронической фазе ХМЛ должны продолжать лечение с помощью ИТК. Пациенты в хронической фазе, не достигшие цитогенетического ответа, должны продолжать принимать свой ИТК, если нет других вариантов. Продолжение лечения, по-видимому, улучшает выживаемость этих пациентов.

Терапия последующих линий

Даже для тех пациентов, которые не ответили на два или более ИТК, есть возможность продолжить лечение. Однако у пациентов с уровнем *BCR-ABL1* > 1% или у тех, кто не достигает полного цитогенетического ответа, выживаемость может быть неоптимальной. Выбор ИТК зависит от мутации *BCR-ABL1* пациента. Понатиниб - единственный ИТК, эффективный при одной специфической мутации (Т315I). Трансплантацию стволовых клеток следует рассматривать как вариант лечения ХМЛ у пациентов, которые не отвечают должным образом на два или более ИТК.

Понатиниб (Иклюзиг®)

Понатиниб - препарат с самым сильным действием среди всех одобренных ИТК при *BCR-ABL1*. Пациент может получать понатиниб, ИТК третьего поколения, в качестве терапии третьей линии, если он не отвечает на два других ИТК. Также может быть назначен понатиниб, если у пациента имеется генетическая мутация Т315I. Эта мутация может вызвать резистентность ко всем другим лекарствам, кроме понатиниба. Однако если у пациента наблюдаются сердечно-сосудистые проблемы, врач может счесть, что понатиниб в данном случае не подходит.

Утвержденная начальная дозировка понатиниба составляет 45 мг один раз в сутки. При приеме понатиниба возникали побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, чаще при увеличении дозировки. Поэтому лечение пациентов с сердечно-сосудистыми рисками ELN рекомендует начинать с более низкой дозы - 30 или 15 мг. Дозировку увеличивают только в случае крайней необходимости. Для пациентов, которые достигли ответа на лечение, суточная доза также была снижена до 15 мг.

Краткое описание выбора ИТК для ХМЛ в хронической фазе.

Таблица 4.

Линия терапии	Какие пациенты?	Какое лечение?
1-я линия *	Все пациенты	Иматиниб 400 мг один раз в сутки или ниже при достижении БМО. 300 мг один раз в сутки при плохой переносимости. Дазатиниб 100 мг один раз в сутки или всего 50 мг один раз в сутки. Нилотиниб 300 мг два раза в сутки. Босутиниб 400 мг один раз в сутки или более низкая доза при непереносимости. Радотиниб 300 мг два раза в сутки (только в Южной Корее).
2-я линия	Неудача лечения или резистентность	Любой ТКИ , который не использовался в 1-ой линии по результатам анализа BCR-ABL мутаций **: например, при F317L / V / I / C, T315A - нилотиниб в дозировке 400 мг два раза в сутки или босутиниб в дозировке 500 мг один раз в сутки.
	Непереносимость и побочные эффекты	Любой ТКИ , который не использовался в 1-ой линии. Выбор зависит от пациента и ответа на лечение. Возможно, потребуется отрегулировать дозировки.
3-я и последующие линии	Неудача лечения или резистентность	Любой ТКИ , который не использовался в 1-ой линии по результатам анализа мутации <i>BCR-ABL1</i> : например, при T315I - понатиниб 45 мг один раз в сутки или в более низкой дозировке при плохой переносимости; более низкая дозировка - после первоначального ответа; понатиниб также предпочтителен, если 1-я и 2-я линии потерпели неудачу и специфические мутации отсутствуют.
	Плохой ответ на 2 или более ИТК	Рассмотрите возможность трансплантации стволовых клеток

* Гидроксимочевина назначается пациентам с проявленными симптомами в ожидании подтверждения диагноза ХМЛ. Наиболее современным подходом к терапии ХМЛ первой линии является IFN α в сочетании с ТКИ.

** См. Таблицу 5 для всех специфических мутаций.

Токсичность, побочные эффекты и осложнения

Как и прием любых других лекарств, лечение с помощью ИТК приводит к нежелательным побочным эффектам и осложнениям. При выборе ИТК врач принимает во внимание эти нежелательные явления, общее состояние здоровья пациента и статус ХМЛ. Согласно ELN, следует учитывать следующие типы нежелательных явлений:

1. Гематологические побочные эффекты, такие как аномальное снижение показателей крови (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Эти изменения обычно происходят на первом этапе лечения. Возможно, придется на время снизить дозу, но обычно менять ИТК не требуется.
2. Негематологические побочные эффекты:
 - Это побочные эффекты, которые влияют на то, как переносится лечение, и насколько ухудшается качество жизни пациента. В результате этих побочных эффектов в изменении лечения нуждается около 30% пациентов.
 - Изменения, которые влияют на здоровье и качество жизни пациента или даже могут привести к смерти, называют «осложнениями». Из-за этих осложнений 15% пациентов нуждаются в смене лечения.

Как и в случае со всеми лекарствами, использование любого ИТК может вызвать токсичность, однако она не сопоставима с токсичностью химиотерапии. Токсичность вызывает осложнения, которые необходимо учитывать при выборе правильного ИТК для каждого пациента. Если у пациента имеется или было определенное заболевание, это может быть причиной не назначать ему конкретный ИТК.

Например, заболевание артерий (сердечно-сосудистое заболевание) является серьезным противопоказанием к применению нилотиниба в первой линии терапии и понатиниба - во второй или

третьей линии, если есть другой вариант лечения. Плохое снабжение кислородом (дыхательная недостаточность) и заболевания легких (плевро-легочные заболевания) являются серьезными противопоказаниями к применению дазатиниба в первой линии. Иматиниб не следует назначать пациентам со значительными проблемами с почками (почечной недостаточностью). Других серьезных противопоказаний к иматинибу или босутинибу в настоящее время не известно.

Риск закупорки артерий (окклюзионное заболевание артерий) наиболее высок при приеме понатиниба, за ним следует nilотиниб, а при применении других ИТК этот риск намного ниже.

Скопление воды вокруг легких (плевральный выпот) происходит в основном при приеме дазатиниба.

При любом ИТК может возникнуть диарея или запор. Диарея наблюдается особенно часто при приеме босутиниба, но обычно она проходит. Эти проблемы могут проявляться не так серьезно при дозе босутиниба 400 мг один раз в сутки, а прием лоперамида помогает предотвратить или даже снять симптомы.

Уровень сахара в крови может повыситься (гипергликемия), главным образом, при приеме nilотиниба, и за этим следует внимательно следить. При приеме nilотиниба также может наблюдаться повышенный уровень холестерина в крови.

Токсичность для печени (гепатотоксичность) может быть вызвана любыми ИТК, но в основном возникает при применении босутиниба и nilотиниба. Обычно увеличиваются только маркеры воспаления без серьезного повреждения печени.

Снижение количества клеток крови (цитопения) происходит при всех ИТК в течение первых нескольких недель терапии. Эти явления обычно можно контролировать с помощью поддерживающей терапии.

Nilотиниб и босутиниб могут привести к увеличению уровня белка, называемого липазой. Иногда это может привести к воспалению поджелудочной железы, и тогда предпочтение отдается другому ИТК.

Варианты лечения резистентных мутаций *BCR-ABL*

Опыт первой линии терапии пациентов с ХМЛ показывает, что от 10% до 15% пациентов резистентны к иматинибу и менее 10% пациентов резистентны к ИТК второго поколения. Резистентность означает, что удовлетворительный ответ на лечение не достигается. Резистентность может возникать из-за того, что пациенты не принимают должным образом, назначенный препарат либо у них есть специфическая мутация *BCR-ABL*, которая не реагирует на ИТК. Мутации являются причиной резистентности у одного из трех резистентных пациентов в хронической фазе и у двух из трех резистентных пациентов в фазе акселерации или фазе бластного криза.

В Таблице 5 показаны рекомендуемые ИТК в случае резистентности мутации *BCR-ABL*, действительные для любой линии терапии:

Таблица 5.

Какие мутации?	Какое лечение?
Пациенты с мутацией T315I	Понатиниб
Пациенты с мутацией F317L / V / I / C, T315A	Nilотиниб, босутиниб * или понатиниб
Пациенты с мутацией V299L	Nilотиниб или понатиниб
Пациенты с мутациями Y253H, E255V / K, F359V / I / C	Дазатиниб, босутиниб * или понатиниб

* Может ли босутиниб эффективно лечить пациентов с мутациями, включая E255V или E255K, еще предстоит подтвердить.

Лечение ХМЛ на поздней стадии

Очень немногие пациенты переходят на позднюю стадию ХМЛ. Специалисты ELN рекомендуют врачам следовать шагам, указанным в Таблице 6, для лечения терминальной стадии заболевания.

Таблица 6.

Рекомендуемая стратегия лечения ХМЛ на поздней стадии	
Предотвращение прогрессирования заболевания за счет устранения <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> Убедитесь, что лечение с помощью ИТК эффективно.
Появление дополнительных хромосомных aberrаций высокого риска (ДХА) как признак раннего прогрессирования заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Внимательно наблюдайте, рассмотрите возможность усиления лечения с помощью понатиниба или трансплантации стволовых клеток
Первичная фаза бластного криза	<ul style="list-style-type: none"> Начните с иматиниба, перейдите на ИТК второго поколения в зависимости от наличия специфических мутаций.
Резистентность к ИТК второго поколения в первой или второй линии терапии	<ul style="list-style-type: none"> Используйте понатиниб, если отсутствуют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, или препарат, который проходит клинические испытания. Рассмотрите возможность трансплантации стволовых клеток
Неудача при лечении понатинибом	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется ранняя трансплантация стволовых клеток, так как риск прогрессирования заболевания высок.
Фаза акселерации	<ul style="list-style-type: none"> Лечите пациента как принадлежащего к группе высокого риска; перейдите к трансплантации стволовых клеток, если ответ на лечение не оптимален.
Переход к фазе бластного криза	<ul style="list-style-type: none"> Попытка вернуть болезнь ко второй хронической фазе; Результат лечения с помощью доступного в настоящее время ИТК неудовлетворительный (менее 1 года). Рассмотрите возможность добавления химиотерапии. Выбор ИТК должен основываться на предыдущей терапии и статусе мутации <i>BCR-ABL</i>. После достижения второй хронической фазы без промедления приступайте к трансплантации стволовых клеток.

Трансплантация стволовых клеток

Если ни один из препаратов, рекомендованных для лечения ХМЛ, не эффективен или недоступен, врач может посоветовать пациенту получить стволовые клетки от здорового донора. Эта процедура называется трансплантацией аллогенных стволовых клеток (алло-ТСК) и вероятно, поможет в лечении.

Трансплантация стволовых клеток — возможность для пациентов с ХМЛ в хронической фазе, если они не отвечают на два или более ИТК или не переносят их. В странах, где пожизненный прием ИТК слишком дорог, трансплантация стволовых клеток может оказаться менее дорогостоящим вариантом лечения для пациентов с хронической фазой ХМЛ. Трансплантация стволовых клеток остается возможностью для пациентов в фазе акселерации, которые не достигли оптимального ответа, и для пациентов в фазе бластного криза. В неконтролируемой резистентной фазе бластного криза трансплантация стволовых клеток не рекомендуется. Для этих пациентов может быть более подходящей химиотерапия и/или паллиативная помощь.

Качество жизни

Успех лечения с помощью ИТК означает, что многие пациенты теперь живут почти так же долго, как люди без ХМЛ. Качество жизни в современном мире становится все более важным, поэтому анкеты результатов, сообщаемых пациентами, оказываются полезными для понимания врачами долгосрочных проблем, с которыми сталкиваются больные ХМЛ. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего улучшения качества жизни всех пациентов с ХМЛ в будущем.

Ремиссия без лечения

Пациенты, которые показали хороший ответ на лечение ИТК и у которых сохранялся глубокий молекулярный ответ в течение длительного периода времени, могут больше не нуждаться в приеме ИТК. Некоторые из этих пациентов могут прекратить лечение, оставаясь под наблюдением врача. Прекращение лечения таким образом известно как ремиссия без лечения (РБЛ). Важно отметить, что некоторые пациенты, которые соответствуют критериям РБЛ, предпочитают продолжать лечение.

Согласно рекомендациям ELN, перед прекращением лечения пациенты **должны** отвечать следующим критериям:

- Пациент находится в первой хронической фазе ХМЛ.
- Пациент мотивирован прекратить лечение и поддерживает обратную связь.
- Пациент имеет доступ к высокоэффективной количественной ПЦР с быстрым получением результатов тестов.
- Пациент соглашается на более частое наблюдение после прекращения лечения. Это означает: ежемесячно в течение первых 6 месяцев, каждые 2 месяца в течение 6–12 месяцев и каждые 3 месяца в дальнейшем.

Кроме того, перед прекращением лечения должны быть соблюдены следующие **минимальные условия**:

- Пациент принимает нынешний ИТК в первой или второй линии терапии, если непереносимость была единственной причиной для изменения ИТК.
- У пациента типичные транскрипты *BCR-ABL*.
- Пациент получал ИТК более 5 лет (или более 4 лет - ИТК второго поколения).
- Пациент сохранял ГМО (МО4 и выше) более 2 лет.
- У пациента ранее не было неудач в лечении.

Дополнительные критерии прекращения лечения считаются **оптимальными**, если:

- Пациент проходил курс лечения ТКИ более 5 лет.
- Пациент сохранял ГМО более 3 лет, если МО 4.
- Пациент сохранял ГМО более 2 лет, если МО 4.5.

Не у всех пациентов поддерживается РБЛ после прекращения лечения даже при соблюдении всех вышеперечисленных условий. В клинических исследованиях болезнь рецидивировала примерно у 50% пациентов после прекращения приема ИТК. Чаще всего это происходило в течение первых 6-8 месяцев. Вот почему в течение первого года после прекращения лечения очень важно часто проводить молекулярные исследования. Хотя болезнь редко возвращается после одного года сохранения РБЛ, это может произойти и намного позже. Поэтому пациенты должны находиться под наблюдением каждые 3 месяца в течение всей жизни, чтобы предотвратить незаметное прогрессирование болезни. Пациенты с молекулярным рецидивом обычно могут возобновить прием ИТК. Большинство этих пациентов (90–95%) затем снова достигают не обнаруживаемого уровня заболевания.

Поговорите со своим врачом, если вы рассматриваете возможность РБЛ. Ваш врач должен обсудить с вами потенциальные риски и преимущества. Окончательное решение о прекращении лечения с помощью ИТК должно быть принято только вами и вашим врачом совместно.

Беременность и рождение детей

Возможно, вы находитесь на том этапе своей жизни, когда планируете создать семью. Вам наверняка захочется узнать, как ваше заболевание и лечение могут повлиять на эти планы.

Доказано, что мужчины, принимающие ИТК первого или второго поколения, не имеют повышенного риска развития аномалий у своих детей. Таким образом, мужчине, планирующему стать отцом, не нужно прекращать прием иматиниба, босутиниба, дазатиниба или nilотиниба. В настоящее время мало или совсем нет данных о влиянии других ИТК на сперму или потомство.

Однако женщинам во время беременности противопоказаны все ИТК. Их прием следует прекратить, поскольку они могут нанести вред будущим детям. Женщинам рекомендуется обсудить варианты продолжения или прекращения лечения, а также продолжения или прерывания беременности со своим врачом, особенно у женщин на более поздних стадиях заболевания. При необходимости для контроля ХМЛ во время беременности можно использовать IFN α . Женщинам не следует принимать ИТК во время кормления грудью, потому что небольшое количество препарата попадает в грудное молоко.

Женщины, желающие забеременеть и имеющие возможность РБЛ, могут прекратить прием ИТК. Женщинам, потерявшим БМО во время беременности, обычно не нужно возобновлять лечение до родов. Женщины, потерявшие БМО до беременности, должны возобновить лечение. Как только они снова достигнут устойчивого ГМО, они могут попытаться прекратить лечение, а затем попытаться забеременеть.

Благодарности

Сводный обзор основан на статье *Рекомендации европейской сети LeukemiaNet 2020 по лечению хронического миелоидного лейкоза*, которая была опубликована в медицинском журнале *Leukemia* в 2020 году (полная ссылка: Hochhaus, A., Vascariani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Ознакомиться с оригинальной статьей и скачать ее можно по адресу ---<https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Рабочая группа выражает благодарность Лидии Пековой за поддержку в управлении проектом и Марион Альцер за подготовку и редактирование этого обзора.

Данный документ - результат проекта, в центре внимания которого - интересы пациентов. За полную и окончательную редакцию ответственность несет Сеть защитников интересов больных с ХМЛ (<https://www.cmladvocates.net/>), организованной Фондом защитников интересов больных лейкозом, Мюнцграбен 6, 3000 Берн, Швейцария.

Проект, включая переводы, был профинансирован за счет образовательного гранта, предоставленного Pfizer для Сети защитников интересов больных с ХМЛ.

Авторство и право собственности на этот документ принадлежат исключительно Сети защитников интересов больных с ХМЛ.

Этот документ имеется на нескольких языках по адресу: <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Редакция от 15 сентября 2020 (v1.0/2020)