



Рекомендации по лечению больных хронической миелоидной лейкемией Краткий обзор для пациентов

На основе материалов European
Leukemia Net (ELN) 2020



Слова благодарности



Данный обзор основан на материалах статьи «European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating myeloid chronic leukemia» (Рекомендации европейской сети LeukemiaNet 2020 по лечению хронической миелоидной лейкемии), опубликованной в медицинском журнале Leukemia в 2020 г. Ознакомьтесь с оригинальной статьей и скачайте ее можно [здесь](https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2):
<https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>

Выражаем особую благодарность профессору **Пие Раанани**, руководителю гематологического отделения больницы Бейлинсон, за проверку материала брошюры с медицинской точки зрения.

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

Проект финансируется за счет образовательного гранта, предоставленного ассоциации больных ХМЛ компаниями Pfizer, Novartis и BMS, которые не вмешивались в содержание текста.

Выражаем благодарность г-же Нурит Натан за литературную редактуру и корректуру брошюры. Также приносим благодарность членам Ассоциации, которые прочитали брошюру, чтобы убедиться, что она написана простым языком, доступным для понимания пациентов и их семей.

Версия № 16, июль 2024 года

Авторство и право собственности на данный документ принадлежат исключительно Ассоциации больных ХМЛ.

Формулировки текста даны в мужском роде исключительно в целях удобства. Брошюра предназначена как для мужчин, так и для женщин.

Предисловие рабочей группы

Хроническая миелоидная лейкемия (ХМЛ) - редкий тип рака крови и костного мозга, возникающий в миелоидных стволовых клетках. В норме стволовые клетки дифференцируются в один из трех типов клеток крови: лейкоциты, эритроциты или тромбоциты (Platelets). Если этот процесс нарушается, клетки становятся аномальными и вырабатывается слишком большое количество лейкоцитов, в результате чего развивается ХМЛ.

До недавнего времени, в соответствии с рекомендациями ELN от 2020 г., в ХМЛ выделяли три фазы.

В 2023 г. ВОЗ изменила эту классификацию, оставив две фазы, убрав фазу акселерации.

В следующих рекомендациях ELN учтет это изменение.

- Хроническая фаза (ХФ) - начальная стадия, когда организм производит слишком много лейкоцитов. Эта фаза может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. В это время клинические проявления обычно отсутствуют или имеются легкие симптомы, которые человек попросту не замечает.
- Фаза акселерации (ФА) - в отсутствие лечения клетки ХМЛ претерпевают дополнительные биологические изменения, и болезнь может перейти на более продвинутую стадию.
- Бластная фаза (БФ), или фаза бластного криза - в крови или костном мозге содержится 20% или более незрелых лейкозных (раковых) клеток, называемых бластами. Болезнь прогрессирует, общее самочувствие пациента ухудшается. Симптомы аналогичны симптомам при острой лейкемии.

В норме каждая клетка человека содержит 22 пары хромосом и две половые хромосомы: XX (у женщин) и XY (у мужчин). 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, которая 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 патологическую тирозинкиназу, которая приводит к неконтрольному делению лейкоцитов. Вещества, блокирующие активность белка тирозинкиназы, называются тирозинкиназными ингибиторами. Появление этого вида препаратов произвело революцию в лечении ХМЛ. Европейская группа гематологов по исследованию лейкемий (ELN), финансируемая из общественных средств, впервые

представила 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, Америки и Азии, которые опирались на научные данные, полученные на момент публикации. ELN подготовила для врачей и пациентов рекомендации, которые призваны улучшить понимание ими природы ХМЛ и методов лечения. Последние рекомендации ELN от 2020 года стали возможными благодаря разработке новых препаратов, главным образом, первого дженерика ингибитора тирозинкиназы (ИТК), одобренного для лечения этого заболевания. Введен новый показатель долгосрочной выживаемости (ELTS), и определены новые факторы риска. В последних рекомендациях более подробно описаны диагностические тесты. В некоторых центрах теперь рекомендуют проводить мониторинг ответа на лечение с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для некоторых пациентов, отвечающих определенным критериям, у которых имеется возможность регулярно проходить высококачественный молекулярный мониторинг, целью лечения становится прекращение терапии с сохранением ремиссии без лечения (РБЛ). Также опубликованы новые рекомендации, касающиеся вопросов планирования семьи у пациенток с ХМЛ. Мы обобщили рекомендации ELN, которые пациенты могут использовать для обсуждения вариантов лечения со своим врачом. Этот сводный обзор подготовила рабочая группа активистов общественных организаций пациентов из разных стран мира:

- **Денис Костелло** (председатель рабочей группы), Сеть поддержки пациентов с ХМЛ.
- **Ян Гайслер**, Сеть поддержки пациентов LeukaNET, Германия.
- **Гиора Шарф**, Ассоциация пациентов с ХМЛ, Израиль.
- **Феличе Бомбачи**, организация Gruppo AIL Pazienti CML, Италия.
- **Корнелия Боровчак**, LeukaNET, Германия.
- **Рита Кристинсен**, LYLE - Организация по борьбе с лимфомой и лейкемией, Дания.
- **Елена Кугурович**, Ассоциация ХМЛ, Сербия.
- **Зак Пембертон-Уайтли**, организация Leukemia Care, Великобритания.

Текст обзора проверен следующими специалистами:

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

Оглавление

Для личного пользования	7
Вступление	8
Алгоритмы диагностики	9
Заболееваемость ХМЛ по группам населения (эпидемиология).....	10
Прогностические факторы при постановке диагноза	10
Степени ответов на лечение.....	11
Мониторинг, ответ на лечение и ориентиры для мониторинга	12
Современные методы лечения ХМЛ.....	15
Терапия первой линии.....	16
Терапия второй линии	19
Терапия последующих линий	20
Токсичность, побочные эффекты и осложнения.....	22
Методы лечения пациентов с резистентными мутациями BCR-ABL.....	23
Лечение ХМЛ на поздних стадиях	24
Трансплантация стволовых клеток.....	26
Качество жизни	26
Ремиссия без лечения (прекращение терапии)	27
Беременность и рождение детей	28
Полезные ссылки и дополнительная поддержка	29
Полезные интернет-адреса.....	29
Для заметок.....	30

Для личного пользования

Название заболевания:

Стадия заболевания:

Вид лечения:

Дата начала лечения:

Лечащий персонал Имя и фамилия Контактные данные

Врач общей практики/ семейный врач		
Медицинская касса		
Гематолог		
Медсестра-гематолог		
Социальный работник		
Запись на прием в отделение		
Ассоциация больных ХМЛ	Ответ по телефону	050-7516690
	Электронная почта	gioras@partner.net.il



Вступление

В последние годы в лечении хронической миелоидной лейкомы (ХМЛ) произошли значительные изменения. Сегодня ХМЛ - это управляемое заболевание, а не смертельный приговор, как это было раньше. Большинству пациентов помогают высокоэффективные препараты - ингибиторы тирозинкиназы (ИТК). В большинстве стран, включая Израиль, несколько видов этих лекарств уже внедрены в практику лечения ХМЛ. Однако их прием может привести к развитию осложнений. Поэтому заниматься лечением ХМЛ должны только врачи, которые прошли специальную подготовку и знают конкретные потребности каждого пациента. ХМЛ в хронической фазе, как правило, хорошо поддается лечению, и продолжительность жизни таких пациентов практически такая же, как у здоровых людей. Некоторые пациенты достигают стабильного глубокого молекулярного ответа (ГМО). Они даже могут прекратить прием ИТК и продолжить жить без лекарств, то есть с сохранением ремиссии без лечения (РБЛ). РБЛ актуальна только для небольшой группы пациентов, у которых есть возможность получать эффективные лекарства и проходить качественный мониторинг. Для большинства же пациентов основные цели лечения - достижение большого молекулярного ответа (БМО) и высокой выживаемости.



Алгоритмы диагностики

Для подтверждения диагноза ХМЛ пациенту необходимо пройти большое количество обследований.

- **Физикальный осмотр**
Лечащий врач осматривает пациента, в частности, с целью 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 образца клеток костного мозга (аспират клеток костного мозга). Этот тест позволяет врачу определить форму и функцию клеток крови в костном мозге и стадию ХМЛ. Врач также может сделать забор небольшого образца костной ткани и отправить его на исследование (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 принадлежность пациента к группе высокого риска, рекомендуется провести дифференциальное окрашивание хромосом (ДОХ). Еще один тест, известный как флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), следует проводить, если был идентифицирован BCR-ABL (ген ХМЛ), но при этом филадельфийскую хромосому не удалось обнаружить с помощью других цитогенетических анализов, и если качественная ПЦР недоступна.
- **Полимеразная цепная реакция (ПЦР)**
Этот высокочувствительный тест обнаруживает наличие генов BCR-ABL в крови или костном мозге. Сначала проводят качественный ПЦР-тест на наличие гена и определения его характеристик. После этого делают количественный ПЦР-тест, который используется для оценки ответа на лечение. Количественные результаты теста служат эталонными значениями для оценки изменений количества BCR-ABL. Этот показатель позволяет определить эффективность лечения.

- **Электрокардиограмма (ЭКГ)**

Электрические сигналы сердца записываются для выявления кардиологических заболеваний и отклонений в передаче кардиосигналов.

- **Биохимический профиль крови**

Стандартные тесты, которые проводятся на образце крови, взятой из вены. Затем результаты тестов сравниваются со стандартными значениями здорового человека.

Лечащий врач может попросить вас пройти дополнительные диагностические обследования. Это зависит от ваших медицинских показаний, истории болезни и наличия других заболеваний.

Заболелаемость ХМЛ по группам 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. Возраст имеет важное значение в лечении ХМЛ, и его следует учитывать при принятии решений о назначаемом методе терапии. Пожилые пациенты чаще, чем молодые, страдают другими заболеваниями, наряду с ХМЛ. Когда принимаются решения о лечении молодых людей, ключевыми факторами становятся вопросы планирования семьи и беременности.

Прогностические факторы при постановке диагноза

Во время постановки диагноза ХМЛ возраст пациента, размер селезенки и другие результаты обследований, такие как показатели анализа 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 риска и помогают пациенту и врачу выбрать наиболее подходящий вид терапии. До сегодняшнего дня для расчета риска прогрессирования заболевания и оценки выживаемости использовались три прогностические системы: SOKAL, EURO и EUTOS. Недавно была разработана

четвертая методика, более специфическая шкала долгосрочной выживаемости - ELTS. Специалисты ELN рекомендуют использовать новую шкалу вместо старых. Шкала ELTS не учитывает летальные случаи, не связанные с ХМЛ - учитывается только риск смерти от ХМЛ. Это связано с тем, что у большинства современных пациентов продолжительность жизни близка к нормальной, и они не умирают вследствие ХМЛ. Другие прогностические факторы, которые принимаются во внимание во время постановки диагноза ХМЛ, также могут повлиять на результат лечения, поэтому их следует тщательно контролировать. К этим факторам относятся процентное содержание фиброзной ткани в аспирате костного мозга и изменения хромосом (так называемые дополнительные хромосомные aberrации или ДХА) в клетках с филадельфийской хромосомой.

Рекомендуем каждому пациенту попросить у врача дать оценку риска его заболевания.

Степени ответа на лечение

Цель лечения с помощью ИТК - добиться ремиссии заболевания. При ХМЛ ответ на лечение оценивается путем измерения количества копий BCR-ABL (транскриптов). Различают следующие степени 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 наличия клеток, несущих филадельфийскую хромосому в, по меньшей мере, 20 метафазах (метафаза - стадия в процессе клеточного деления, позволяющая проверить наличие цитогенетических изменений).
- **Большой молекулярный ответ (БМО)** - количественный тест ПЦР, который обнаруживает присутствие BCR-ABL, но на более низком уровне (ниже 0,1%). Это считается отличным ответом на лечение.
- **Глубокий молекулярный ответ (МО4 или МО4.5)** - тест ПЦР, который

обнаруживает BCR-ABL, но на очень низком уровне, близком к нижнему пределу обнаружения (BCR-ABL ниже 0,01% для MO4 и ниже 0,0032% для MO4.5). Некоторые лаборатории, которые не могут обнаружить BCR-ABL на таких низких уровнях, описывают болезнь как молекулярно необнаруживаемую. Лаборатории должны указывать чувствительность своих ПЦР-тестов. Можно обнаруживать уровни BCR-ABL, не превышающие 0,001% (см. Таблицу 1). Молекулярный ответ измеряется стандартизованным способом в соответствии с Международной шкалой (МШ).

Таблица 1:

	БМО	MO4	MO4.5	MO5
Минимальное количество копий эталонного гена в образце	10,000 ABL1 или 24,000 GUSB	10,000 ABL1 или 24,000 GUSB	32,000 ABL1 или 77,000 GUSB	100,000 ABL1 или 240,000 GUSB
Количество копий гена BCR-ABL по Международной шкале в процентах	менее 0.1 %	менее 0.01 %	менее 0.0032 %	менее 0.001 %

Мониторинг, ответ на лечение и ориентиры для мониторинга

Врач проводит мониторинг ответа пациента на терапию ИТК с помощью исследований (см. Таблицу 2). Если пациенты отвечают на назначенную терапию, то в дальнейшем придерживаются той же схемы. Если оптимального ответа достичь не удастся или же развивается резистентность к ИТК, необходима корректировка подхода к лечению. Кроме того, некоторым пациентам может потребоваться другое лекарство из-за непереносимости принимаемого препарата.

Во многих странах в настоящее время уже применяется высокоэффективное молекулярное исследование. После того, как достигнута полная цитогенетическая ремиссия, необходимости в проведении цитогенетического исследования с целью мониторинга больше нет. Для подсчета количества BCR-ABL в крови по возможности следует использовать количественную ПЦР.

Таблица 2:

Анализ крови	Каждые две недели до получения полного гематологического ответа. В некоторых случаях может потребоваться более частая сдача анализа.
Молекулярные исследования	Количественная ПЦР: не реже одного раза в 3 месяца, даже после достижения и подтверждения БМО. В некоторых случаях требуются более частые тесты.
Цитогенетические исследования	Дифференциальное окрашивание хромосом (ДОХ): следует проводить только у пациентов с необычным обменом генетическим материалом между хромосомами (так называемыми атипичными транслокациями), с редкими или необычными копиями BCR-ABL, которые невозможно оценить с помощью количественной ПЦР, или для того, чтобы исключить дополнительные хромосомные аномалии у пациентов, не реагирующих на лечение или резистентных к нему, или у пациентов, чье заболевание переходит в фазу акселерации или фазу бластного криза. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH): может потребоваться у пациентов с необычными транскриптами слияния BCR-ABL.

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 схему лечения.

Для оценки его эффективности используются следующие ориентиры:

- Оптимальный ответ означает, что лечение приводит к снижению количества BCR-ABL, как показано в Таблице 3. Следует продолжить текущее лечение.
- Предупреждения - признаки того, что заболевание не поддается лечению, как ожидалось. Врач будет чаще проводить исследования, чтобы решить, нужно ли изменить план лечения.
- Неудача означает, что лечение, вероятнее всего, не эффективно. Вы и ваш врач должны обсудить возможные варианты замены терапии.

В Таблице 3 показаны ориентиры для мониторинга и уровни ответа при ХМЛ:

Время	● Оптимальный ответ	● Предупреждения	● Неудача
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 меньше 10% в ПЦР-тесте	BCR-ABL больше 10% в ПЦР-тесте	BCR-ABL больше 10% в ПЦР-тесте при подтверждении в течение 1-3 месяцев.
Через 6 месяцев	BCR-ABL меньше 1% в ПЦР-тесте	BCR-ABL от 1% до 10% в ПЦР-тесте	BCR-ABL больше 10% в ПЦР-тесте

Через 12 месяцев	BCR-ABL меньше 0,1 в ПЦР-тесте	BCR-ABL от 0,1% до 1% в ПЦР-тесте	BCR-ABL больше 1% в ПЦР-тесте
Все время в процессе лечения	BCR-ABL меньше 0,1% в ПЦР-тесте	BCR-ABL от 0,1% до 1% в ПЦР-тесте *Потеря БМО более 0,1% в ПЦР-тесте	BCR-ABL больше 1% в ПЦР-тесте Мутации резистентности Дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) в клетках с филадельфийской хромосомой

*Потеря БМО (уровень BCR-ABL больше 0,1%) указывает на неудачу после РБЛ.

У пациентов, цель лечения которых - достичь РБЛ, оптимальный ответ (в любой момент времени) - МО4 (BCR-ABL ниже 0,01%). Если спустя 36-48 месяцев лечения пациент не достиг БМО, можно рассмотреть смену терапии.

Современные методы лечения ХМЛ

ELN предоставляет конкретные рекомендации по лечению ХМЛ. Выбор лечения индивидуален и зависит от статуса заболевания и его особенностей на момент постановки диагноза. Врач также оценивает уровень риска, общее состояние здоровья пациента и принимает в расчет наличие других болезней. При подборе наиболее подходящего метода терапии врач ориентируется на цели лечения, но конкретный вариант терапии может отличаться от классических рекомендаций ELN. Врачу также приходится учитывать, имеются ли в наличии определенные лекарства и насколько приемлема их цена.

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

Вид терапии ХМЛ определяется в соответствии с порядком, в котором она назначается: 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, вызывающим 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 внедрены в практику лечения большинства стран. Оптимальный выбор ИТК определяется профилем здоровья пациента и целями терапии, установленными по совместному решению пациента и врача. В целом, существуют противопоказания относительно применения любых видов ИТК во время беременности, но в некоторых случаях можно обсудить этот вопрос с лечащим врачом.

Иматиниб - (Glivec® или Gleevec® или дженерик)

Иматиниб был первым ИТК, разработанным 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 - 60% - 80%.

Примерно 35% - 70% пациентов удается достичь глубокой молекулярной ремиссии (МО4 или ниже) через 5 лет. В целом уровень выживаемости пациентов составляет 90% - 95%, уровень 10-летней выживаемости - до 85%.

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/или если пациент плохо переносит иматиниб. Для пациентов в фазе акселерации рассматривают возможность дозировки 400 мг два раза в сутки. Пациентов, чье заболевание прогрессирует до более продвинутой стадии во время приема иматиниба, следует перевести на ИТК второго поколения. У пациентов, достигших БМО при лечении иматинибом, дозировка может быть снижена (см Таблицу 4). Следует проводить тщательное наблюдение за

состоянием пациентов с нарушением функции сердца или почек. У некоторых пациентов, принимающих иматиниб, могут возникать мышечные судороги и повышенная утомляемость. 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 приостановят прием иматиниба на короткий срок.

Дазатиниб - Sprycel® (дженерик компаний Teva или Taro, который можно приобрести в Израиле)

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, но уровень выживаемости пациентов аналогична этому показателю при приеме иматиниба. Дазатиниб также эффективен против определенных мутаций, резистентных к иматинибу. Утвержденная дозировка составляет 100 мг один раз в сутки в хронической фазе ХМЛ и 70 мг два раза в сутки - на поздней фазе ХМЛ. Некоторые пациенты показали хороший ответ на лечение с меньшим количеством побочных эффектов даже при дозировках всего 50 мг.

Дазатиниб может нанести вред легким и оболочке легких (препарат обладает плевро-легочной токсичностью), поэтому его нельзя использовать в качестве терапии первой линии у пациентов с заболеваниями легких. Такие осложнения также могут возникать после длительной терапии дазатинибом. Другие побочные эффекты этого препарата в целом аналогичны эффектам, возникающим при приеме иматиниба.

Нилотиниб (Tasigna®)

Врач может также назначить нилотиниб, еще один ИТК второго поколения, который используется в качестве терапии первой линии. Как и дазатиниб, нилотиниб вызывает более быстрый и глубокий ответ, чем иматиниб, но уровень выживаемости пациентов аналогична этому показателю при лечении иматинибом. Нилотиниб эффективен против определенных мутаций, резистентных 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 особой осторожностью.

Нилотиниб не назначают в качестве терапии первой линии, если у пациента диагностированы сердечно-сосудистые заболевания 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 нилотиниба, чем при приеме иматиниба.

Босутиниб (Bosulif)

Следующим препаратом ИТК второго поколения для первой линии терапии ХМЛ является босутиниб. Аналогично дазатинибу и нилотинибу, босутиниб оказывает более сильное воздействие и может вызывать более быстрый и глубокий ответ, чем иматиниб. Босутиниб 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. При появлении побочных эффектов и оптимальном ответе на лечение пробуют назначать более низкие дозировки. Почти у трети пациентов, начавших прием босутиниба, развивается диарея, но со временем она обычно проходит. В начале лечения также могут появиться признаки воспаления печени.

Радотиниб (Suprecit®) - еще не применяется в Израиле, доступен только в Корее

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 наблюдается значительно более высокий молекулярный ответ, чем при лечении иматинибом. Радотиниб часто вызывает повышение показателей функциональных проб печени.

Интерферон альфа (IFN α)

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

Дженерики

Дженерики иматиниба и дазатиниба теперь применяют во многих странах мира, включая Израиль. Дженерики ИТК дешевле, чем оригинальные лекарства и, следовательно, более приемлемы по цене для пациентов. При более низкой стоимости лекарств пациенты лучше соблюдают режима их приема. Это касается особенно тех людей, которым приходится

самим платить за лекарства. В Израиле дженерики входят в корзину лекарств, в отличие от некоторых других стран.

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 в течение первого года. Это необходимо для обеспечения эффективности и безопасности лечения. После этого мониторинг ответа должен быть таким же, как и для оригинального ИТК. В идеале пациентов с ХМЛ не переводят с одного дженерика на другой, если они содержат одно и то же активное вещество.

Анализ «затраты-эффективность» для ИТК

Большинству пациентов с ХМЛ приходится принимать ИТК на протяжении всей жизни. Показатель «затраты-эффективность» лечения является важным фактором при выборе нужного ИТК. Исследования показали, что дженерик иматиниба является экономически и терапевтически эффективным в первоначальном лечении ХМЛ в хронической фазе.

Терапия второй линии

Терапия второй линии - это лечение заболевания после первоначального лечения (терапии первой линии). Пациент и врач могут принять решение о замене 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: решение продолжить или прекратить терапию принимается на основании недостаточного ответа пациента на лечение, его индивидуальных особенностей и переносимости препарата.

Иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и босутиниб назначают в качестве терапии второй линии, если наблюдалась непереносимость на препараты в указанных выше дозировках. Для лечения при резистентности, возможно, следует изменить дозировку. Используется та же градация степеней ответа на лечение. Исследований, сравнивающих эффективность разных ИТК, не проводилось, а выбор препарата этого вида зависит от особенностей пациента. Поэтому, если у пациентов нет мутации BCR-ABL, ELN не дает рекомендаций по назначению каких-либо конкретных ИТК второго поколения. Варианты лечения при наличии специфических мутаций показаны в Таблице 5. Во второй линии терапии все пациенты в острой, бластной или хронической фазах ХМЛ должны продолжать прием ИТК. Пациенты в хронической фазе, не достигшие цитогенетического ответа, продолжают прием своего ИТК, если нет других возможностей лечения. По всей видимости, продолжение терапии улучшает показатели выживаемости у этих пациентов.

Терапия третьей и последующих линий

Даже у пациентов, не ответивших на два или более ИТК, есть возможность продолжить лечение. Однако при уровне BCR-ABL больше 1% или отсутствии полного цитогенетического ответа выживаемость будет неоптимальной. Выбор ИТК зависит от мутаций BCR-ABL пациента. Понатиниб - единственный эффективный ИТК против определенной мутации (T315I), устойчивой к другим ингибиторам тирозинкиназы. Если пациенты с ХМЛ не реагируют на два или более типов ИТК, рассматривается возможность трансплантации стволовых клеток.

Понатиниб (Iclusig®)

Понатиниб - препарат с самым сильным действием среди всех одобренных ИТК для лечения ХМЛ. Пациент может получать понатиниб, ИТК третьего поколения, в качестве терапии третьей линии, если он не отвечает на два других ингибитора тирозинкиназы. Понатиниб также назначают пациентам с генетической мутацией T315I, которая может вызвать резистентность ко всем другим лекарствам, кроме понатиниба. Однако если у пациента наблюдаются сердечно-сосудистые проблемы, врач может счесть, что препарат в данном случае не подходит.

Утвержденная начальная дозировка понатиниба составляет 45 мг один раз в сутки. При повышении дозировки понатиниба чаще наблюдаются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Поэтому лечение пациентов с сердечно-сосудистыми рисками ELN рекомендует начинать с более низкой дозы - 30 или 15 мг и увеличивать ее только при недостаточном ответе на лечение. Пациентам, которые достигли ответа на лечение, суточная доза также снижается до 15 мг.

Асиминиб - сембликс (Asciminib)

Новый препарат, получивший одобрение FDA в октябре 2021 года, утвержден и впервые включен в корзину лекарств в 2023 году в качестве терапии третьей линии пациентов с ХМЛ, развивших устойчивость или непереносимость по крайней мере двух предыдущих линий ИТК по показаниям (еще не в корзине лекарств) и для пациентов с мутацией T315I. Механизм действия препарата отличается от механизма всех остальных пяти препаратов ИТК. Препарат соединяется с белком BCR-ABL1 на другом участке связывания - миристоильном кармане. Поэтому асиминиб называют препаратом группы STAMP (английская аббревиатура «specifically targeting the ABL myristoyl pocket» - специально нацеленный на миристоильный карман ABL). Все остальные ИТК -препараты связываются с раковым белком в точке АТФ.

Рекомендуемая дозировка сембликса (для пациентов без мутации T315I) составляет 80 мг в сутки или 40 мг дважды в сутки. Лекарство принимают после двухчасового воздержания от приема пищи. После приема сембликса нельзя есть в течение еще одного часа. Поэтому принимать лекарство лучше один раз в день утром сразу после пробуждения, поскольку после этого придется воздержаться от приема пищи всего лишь в течение часа.

Профиль побочных эффектов препарата считается приемлемым, так как они проявляются в относительно легкой форме, при этом препарат демонстрирует достаточно высокую эффективность лечения. В настоящее время в разных странах мира проводятся исследования, в которых участвуют новые пациенты, получающие первую линию терапии только сембликсом или в сочетании с другим ИТК, и дети с ХМЛ.

Краткий обзор принципов выбора ИТК для ХМЛ в хронической фазе приведен в таблице 4:

Линия лечения	Какие пациенты?	Какое лечение?
Первая линия*	Все пациенты	Иматиниб 400 мг один раз в день или более низкая доза при достижении БМО. 300 мг один раз в день при плохой переносимости. Дазатиниб 100 мг один раз в день или 50 мг один раз в день. Нилотиниб 300 мг два раза в день. Босутиниб 400 мг один раз в день или более низкая доза при непереносимости.
Вторая линия	Неудача лечения или резистентность	Любой ИТК, который не применялся в первой линии, и после анализа на BCR-ABL1 мутации **: например, при мутации F317L / V / I / C, T315A - нилотиниб 400 мг два раза в день или босутиниб 500 мг один раз в день.
	Непереносимость и побочные эффекты	Любой ИТК, который не применялся в первой линии. Выбор зависит от индивидуальных особенностей пациента и его ответа на лечение. Возможно, потребуется скорректировать дозировку.
Третья и последующие линии	Неудача лечения или резистентность	Любой ИТК, который не применялся в первой линии, и после анализа на BCR-ABL1 мутации **: например, при мутации T315I - понатиниб 45 мг в день или в более низкой дозе при плохой переносимости. После первого ответа на лечение назначается более низкая дозировка. Понатиниб также предпочтителен, если первая и вторая линии потерпели неудачу и специфической мутации не обнаружено.
	Неудовлетворительный ответ на 2 или более ИТК.	Рассмотрите возможность трансплантации стволовых клеток.

* Гидроксимочевина назначается пациентам с проявленными симптомами, пока ожидается подтверждение диагноза ХМЛ; альфа-интерферон в сочетании с ИТК - самый современный подход к терапии ХМЛ первой линии.

** См. таблицу 5 для всех специфических мутаций.

Токсичность, побочные эффекты и осложнения

Как и любые другие лекарства, ИТК могут вызывать побочные эффекты и осложнения. При выборе ИТК врач принимает во внимание вероятность нежелательных явлений, общее состояние здоровья пациента и статус ХМЛ. Согласно ELN, следует учитывать следующие виды нежелательных явлений:

- 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 дозировку, но менять ИТК обычно не требуется.
- Негематологические побочные эффекты: побочные эффекты, которые влияют на переносимость лечения и ухудшение качества жизни пациента. По причине этих побочных эффектов в смене терапии нуждается около 30% пациентов.
- Осложнения: изменения, которые влияют на здоровье и качество жизни пациента или даже могут привести к летальному исходу. Примерно 15% пациентов нуждаются в смене лечения вследствие этих осложнений.

Препараты ИТК обладают токсичностью, но ее степень не сопоставима с токсичностью химиотерапии. Токсичность приводит к развитию осложнений, что необходимо учитывать при подборе подходящего ИТК для конкретного пациента. Наличие некоторых заболеваний у пациента в настоящем или прошлом может быть причиной отказа от назначения того или иного ИТК.

Например, заболевание артерий (сердечно-сосудистое заболевание) является серьезным противопоказанием к назначению нилотиниба в первой линии терапии, и понатиниба - во второй или третьей линии, если в распоряжении врача имеются другие варианты лечения.

Дыхательная недостаточность и плевро-легочные заболевания также представляют собой существенные противопоказания к применению дазатиниба в первой линии. Иматиниб не следует назначать пациентам со значительными проблемами с почками (почечной недостаточностью). Другие важные противопоказания к иматинибу или босутинибу в настоящее время не известны.

Риск закупорки артерий (окклюзионное заболевание артерий) наиболее высок при приеме понатиниба, за ним следует нилотиниб, тогда как при лечении другими ИТК этот риск намного ниже. Избыток жидкости, которая накапливается в плевральной полости (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 быстро проходит. Эти проблемы уменьшаются при дозе босутиниба 400 мг один раз в день. Предотвратить или даже снять симптомы помогает лоперамид.

Уровень сахара в крови может повыситься (гипергликемия), главным образом, при приеме нилотиниба, поэтому нужно внимательно следить за этим показателем. При приеме нилотиниба также может наблюдаться повышенный уровень холестерина в крови. Токсичностью для печени (гепатотоксичностью) обладают все ИТК, но в основном эта опасность возникает при применении босутиниба и нилотиниба.

Речь обычно идет о более явно выраженных признаках воспаления, но серьезного повреждения печени не происходит. Снижение количества клеток крови (цитопения) отмечается в течение первых нескольких недель терапии всеми ИТК. Эти явления контролируют с помощью поддерживающей терапии. Нилотиниб и босутиниб могут привести к увеличению уровня такого белка, как липаза. Иногда это указывает на воспаление поджелудочной железы, в этом случае предпочтение отдается другому ИТК.

Методы лечения пациентов с резистентными мутациями BCR-ABL

Практический опыт, накопленный в терапии первой линии, показывает, что от 10% до 15% пациентов резистентны к иматинибу и менее 10% пациентов - к ИТК второго поколения. Резистентность приводит к тому, что удовлетворительный ответ на лечение не достигается. Резистентность может возникать из-за нарушения режима приема назначенного препарата или из-за наличия специфической мутации BCR-ABL1, 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 бластной фазе.

В Таблице 5 показаны рекомендуемые ИТК для каждой линии терапии в случае мутации BCR-ABL1, вызывающей резистентность:

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

* Еще предстоит подтвердить, способен ли босутиниб эффективно лечить пациентов с мутациями, включая E255V или E255K

Лечение ХМЛ на поздних стадиях

У очень небольшого числа пациентов ХМЛ переходит в позднюю стадию. Специалисты ELN рекомендуют врачам следовать шагам, указанным в Таблице 6, для лечения заболевания на продвинутых стадиях.

Таблица 6: Рекомендуемая стратегия лечения ХМЛ на поздней стадии

Предотвращение прогрессирования болезни путем устранения BCR-ABL	Убедитесь, что лечение с помощью ИТК эффективно.
Появление дополнительных хромосомных aberrаций высокого риска (ДХА) как признак раннего прогрессирования болезни	Внимательно наблюдайте, рассмотрите возможность усиления лечения с помощью понатиниба или трансплантации стволовых клеток.
Первичное проявление бластной фазы	Начните с иматиниба, смените его на ИТК второго поколения в зависимости от вида мутации.
Резистентность к ИТК второго поколения в терапии первой или второй линии	Используйте понатиниб, если нет факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, или используйте препарат, который сейчас проходит проверку в клинических испытаниях. Рассмотрите возможность трансплантации стволовых клеток.
Неудача при лечении понатинибом	Чем выше риск прогрессирования заболевания, тем настоятельнее рекомендуется ранняя трансплантация стволовых клеток.

Фаза акселерации

Лечите пациента как принадлежащего к группе высокого риска; перейдите к трансплантации стволовых клеток, если ответ на лечение не оптимален.

Прогрессирование в бластную фазу

Постарайтесь вернуть пациента во вторую хроническую фазу.

Результаты применения имеющихся в настоящее время ИТК неудовлетворительны (выживаемость менее одного года).

Рассмотрите возможность добавления химиотерапии.

Выберите ИТК, исходя из предыдущего лечения и статуса мутации BCR-ABL.

После достижения второй хронической фазы немедленно приступайте к трансплантации стволовых клеток.

Трансплантация стволовых клеток

Если ни один из препаратов, рекомендованных для лечения ХМЛ, не дает должного эффекта или он недоступен, врач может предложить трансплантацию клеток костного мозга от здорового донора. Эта процедура называется трансплантацией аллогенных стволовых клеток (алло-ТСК).

Для пациентов с ХМЛ в хронической фазе, которые не отвечают на два или более ИТК или не переносят их, может быть показана трансплантация стволовых клеток. В странах, где пожизненный прием ИТК слишком дорог, трансплантация стволовых клеток может оказаться менее дорогостоящим вариантом лечения для пациентов с ХМЛ в хронической фазе.

Трансплантация стволовых клеток также показана пациентам в фазе акселерации, которые не достигли оптимального ответа, и для пациентов в фазе бластного криза. Перед проведением трансплантации стволовых клеток пациенты проходят лечение ИТК. Трансплантация не рекомендуется в неконтролируемой резистентной фазе бластного криза. Этим пациентам, возможно, больше подойдет химиотерапия и/или паллиативная помощь.

Качество жизни

В последние годы достигнуты значительные успехи в терапии с помощью ИТК. Это значит, что многие пациенты теперь живут почти так же долго, как люди без ХМЛ. Поэтому качество жизни пациентов приобретает все более важное значение. Анкеты, в которых пациенты сообщают о результатах лечения, помогают врачам глубже понимать, с какими долгосрочными проблемами сталкиваются больные.

Для дальнейшего улучшения качества жизни всех пациентов с ХМЛ в будущем необходимы дополнительные исследования.

Ремиссия без лечения (прекращение терапии)

Пациенты, которые показали хороший ответ на лечение ИТК и у которых в течение длительного периода времени сохраняется глубокий молекулярный ответ, вероятно, не нуждаются в дальнейшем приеме ИТК. Они могут прекратить прием этих препаратов, но должны оставаться под наблюдением врача.

Прекращение терапии в таких случаях называется ремиссией без лечения (РБЛ). Некоторые пациенты, несмотря на то, что они соответствуют критериям РБЛ, предпочитают продолжать лечение.

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

- У пациента ХМЛ в первой хронической фазе.
- У пациента высокая мотивация прекратить лечение, и он постоянно на связи с лечащим врачом.
- У пациента есть возможность проходить высокоэффективный количественный ПЦР с быстрым получением результатов (желательно в течение двух недель).
- Пациент соглашается на более частое прохождение ПЦР - теста после прекращения лечения. То есть, ежемесячно в течение первых 6-ти месяцев, один раз в 2 месяца в течение 6–12 месяцев и затем один раз в 3 месяца.

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

- Пациент в настоящее время принимает ИТК в качестве первой или второй линии, если единственной причиной замены ИТК была его непереносимость.
- У пациента типичные транскрипты BCR-ABL.
- Пациент принимал ИТК более 5 лет (или более 4 лет - ИТК второго поколения).
- У пациента сохраняется ГМО (МО4 и выше) более 2 лет.
- У пациента ранее не было неудач в лечении.

Дополнительные критерии прекращения терапии считаются оптимальными, если:

- Пациент проходил курс лечения ИТК более 5 лет.
- У пациента сохраняется ГМО более трех лет при МО4.
- У пациента сохраняется ГМО более двух лет при МО4.5.

Даже при соблюдении всех вышеперечисленных условий не всем пациентам удастся оставаться в ремиссии без лечения после прекращения терапии. В ходе клинических исследований установлено, что рецидив заболевания наблюдается примерно у 50% пациентов, которые прекратили прием ИТК. Чаще всего рецидив происходит в течение первых шести-восьми месяцев. Вот почему в течение первого года после прекращения терапии так важно часто проводить молекулярные исследования. Хотя болезнь редко возвращается после одного

года сохранения РБЛ, это может произойти и намного позже. Поэтому, чтобы предотвратить незаметное прогрессирование болезни, пациенты должны обследоваться регулярно, каждые 3 месяца, в течение всей жизни. Пациенты с молекулярным рецидивом обычно могут возобновить прием того же ИТК, который они принимали до того. Большинство этих пациентов (90–95%) затем снова достигают необнаруживаемого уровня заболевания. Поговорите со своим врачом, если вы рассматриваете возможность РБЛ. Ваш врач должен обсудить с вами потенциальные риски и преимущества такого выбора. Окончательное решение о прекращении приема ИТК должно быть принято совместно вами и вашим врачом.

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 нилотиниба. В настоящее время имеется мало данных о влиянии других ИТК, таких как понатиниб, на качество спермы или на потомство. Однако женщинам во время беременности противопоказаны все ИТК, поскольку они могут нанести вред плоду. Женщинам рекомендуется обсудить со своим врачом возможность продолжения или прекращения лечения, а также продолжения или прерывания беременности. Это особенно касается пациенток на поздних стадиях заболевания. При необходимости для контроля ХМЛ во время беременности можно назначить прием альфа-интерферона. Нельзя принимать ИТК во время кормления грудью, так как небольшие количества препарата попадают в грудное молоко. Женщины, которые хотят забеременеть и являются кандидатами на прекращение терапии (РБЛ), могут прекратить прием ИТК, при условии, что они соответствуют более гибким критериям. Женщинам, не сохранившим БМО во время беременности, обычно не нужно возобновлять лечение до родов. Женщины, не сохранившие БМО до наступления беременности, должны возобновить лечение. Как только они снова достигнут устойчивого ГМО (то есть, у них будет глубокая молекулярная ремиссия), они могут попытаться прекратить лечение, а затем попытаться забеременеть.



Эта информационная брошюра выпущена Ассоциацией больных ХМЛ в Израиле и представляет собой дополнение к ранее выпущенной брошюре. Ее можно скачать на веб-сайте организации.

Печатные экземпляры брошюры можно получить, обратившись непосредственно в саму Ассоциацию.

Ассоциация больных ХМЛ - некоммерческая организация, которая осуществляет свою деятельность за счет пожертвований и поддержки общественности.

Поддержите нас.

Пожертвования можно перевести на счет Ассоциации:

Ассоциация больных ХМЛ

Банк Апоалим (12)

Филиал 749

Счет № 9792

или отправкой чека по указанному ниже адресу в Kontakтах.

Контакты

050-7516690

ул. Эхуд Манор 5, кв. 2703, Нетания

www.cml.org.il | gioras@partner.net.il

