



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ)

М. Baccharani<sup>1</sup> & М. Dreyling<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Seragnoli, University of Bologna, S. Orsola–Malpighi Hospital, Bologna, Italy;

<sup>2</sup>Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

## Заболеваемость

- Заболеваемость в Соединенных Штатах Америки составляет 1-2 случая на 100 тыс. человек в год при отсутствии существенных географических различий.
- Возрастная медиана на момент диагноза составляет около 60 лет.

## Диагноз

- В большинстве случаев в основе диагноза лежит обнаружение типичной картины крови — лейкоцитоз, часто сочетанный с тромбоцитозом и базофилией и расширение формулы с наличием элементов незрелого лейкопоза (до метамиелоцитов и миелобластов).
- Спленомегалия обычно обнаруживается в >50% случаев пациентов хронической фазы ХМЛ, однако ~50% пациентов имеют бессимптомное течение.
- Для подтверждения диагноза требуется определение Филадельфийской хромосомы (22q-), являющейся результатом сбалансированной транслокации (19;22) (q34;q11), и/или выявление реаранжировки BCR-ABL в клетках костного мозга или крови. Примерно в 5% случаев Ph хромосома может не определяться и для подтверждения/исключения диагноза ХМЛ необходимо применение молекулярно-биологические методов таких, как флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) или полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR).

## Стадирование и факторы риска

- Более чем в 90% случаев диагноз устанавливается в хронической фазе (ХФ). Типичное течение заболевания является трехфазным: ХФ, фаза акселерации (ФА), бластная фаза (БФ) и бластный криз (БК).
- В фазу акселерации, в соответствии с общепринятым ее определением в периферической крови или костном мозге должно определяться около 10-29% бластов, >20% базофилов, независимые от лечения тромбоцитопения, тромбоцитоз, а также клональная цитогенетическая эволюция Ph + клона.
- БФ/БК характеризуются присутствием в крови/костном мозге ≥ 30% бластов или наличием экстрамедуллярной бластной инфильтрации.
- Прогностические системы, основанные на показателях возраста, размера селезенки, показателей формулы крови, были утверждены в эру до иматиниба и позволяют прогнозировать вероятность ответа на терапию, продолжительность времени до прогрессирования (progression-free survival) и общей выживаемости также для пациентов получающих терапию иматинибом.
- Время достижения и выраженность гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов также представляют собой важные факторы прогноза. (таблица №1). Особенной прогностической ценностью обладает получение полного цитогенетического ответа (CHR).

## Лечение

- Лекарственная терапия превосходит трансплантацию аллогенных стволовых клеток в первой линии, по причине трансплантант ассоциированной смертности. На основании рандомизированного исследования эффективности иматиниба против интерферона IFN- $\alpha$  (протокол IRIS), селективный киназный ABL-ингибитор иматиниб в дозе 400 мг ежедневно был утвержден в качестве стандартной терапии хронической фазы ХМЛ. В соответствии с последними данными исследования IRIS после 6 лет время до прогрессирования (progression-free survival) составило 84% и общая выживаемость — 88%.
- Начальная доза иматиниба составляет 400 мг/день. По данным двух проспективных рандомизированных исследований применение более высоких доз иматиниба (800 мг/день) не показало преимуществ при сравнении со стандартной дозой 400 мг, поэтому применение иматиниба в дозе 600 или 800 мг/день за рамками протоколов клинических исследований не рекомендуется.
- Монотерапия IFN- $\alpha$  больше не рекомендуется к использованию, однако комбинация IFN- $\alpha$  в иматинибом в настоящее время проходит исследование в проспективных исследованиях III фазы.
- Применение гидроксимочевины возможно только с целью исходной циторедукции или в качестве паллиативной терапии — иматиниб доказал свое преимущество, в том числе в группе пожилых пациентов.

## Оценка эффективности терапии

- Существуют три основные критерия ответа в процессе терапии иматинибом в стандартной дозе 400 мг в день: оптимальный, субоптимальный и отсутствие ответа/неудача лечения (таблица №1).

Таблица №1. Критерии ответа на иматиниб (модифицировано Vascarrani et al. 2006)

Срок (месяцы)	Оптимальный	Субоптимальный	Отсутствие ответа (неудача)
3	Полный гематологический ответ (CHR)	Неполный гематологический ответ (<CHR)	Гематологического ответа не получено (HR)
6	Частичный цитогенетический ответ ( $\geq$ PCgR)	Частичного цитогенетического ответа не получено (<PCgR)	Цитогенетического ответа не получено (CGR)
12	Полный цитогенетический ответ (CCgR)	Полного цитогенетического ответа не получено (<CCgR)	Частичного цитогенетического ответа не получено (<PCgR)
18	Большой молекулярный ответ ( $\geq$ MMolR)	Большой молекулярный ответ Не получен (< MMolR)	Полного цитогенетического ответа не получено (<CCgR)
Любое время	Сохранение ответа	Потеря большого молекулярного ответа (наличие мутации*)	Потеря цитогенетического ответа (CGR) полного цитогенетического ответа (CCgR) (наличие мутации**)

\*BCR-ABL KD мутации, чувствительные к иматинибу

\*\*BCR-ABL KD мутации с потерей чувствительности к иматинибу

- При наличии оптимального ответа должен быть продолжен постоянный прием иматиниба. Пациенты, достигшие большого молекулярного ответа (BCR-ABL не определяется методами количественной real-time ПЦР (RT-Q-PCR)), с целью элиминирования минимальной остаточной болезни, могут быть включены в исследования, посвященные отмене терапии, терапии интерферонами или вакцинации.
- В случае неудачи лечения во второй линии применяются ингибиторы тирозин киназ (ТКИ) второго поколения (дасатиниб и nilотиниб) выбор которых осуществляется на основании типа мутации BCR – ABL. Указанные препараты позволяют получать полную цитогенетическую ремиссию (CCgR) примерно у 50% пациентов в ХФ, исходно резистентных или имеющих непереносимость иматиниба; однако оба препарата неэффективны в случае наличия мутации T315I киназного домена (KD) BCR – ABL .
- ТКИ второго поколения обычно проявляют эффективность достаточно быстро и уже через 6 месяцев терапии может быть рассмотрен вопрос о применении трансплантации стволовых клеток (ТСКК) при отсутствии противопоказаний, или продолжении терапии ТКИ второго поколения. Благодаря использованию немиелоаблативных или режимов кондиционирования сниженной токсичности, а также альтернативных источников стволовых клеток (пуловинная кровь) показания для проведения ТСКК в настоящее время пересмотрены и расширены.
- В случае субоптимального ответа на иматиниб, который представляет переходное состояние, терапия выбора все еще является предметом изучения. Возможно продолжение терапии иматинибом в стандартной или увеличенной дозе или переход на ингибиторы тирозин-киназ второго поколения. В любом случае, подобные пациенты должны быть направлены для дальнейшего лечения и наблюдения в клинические центры с большим опытом ведения ХМЛ.
- При прогрессировании заболевания с переходом в фазу акселерации или БФ/БК, терапия выбора зависит от исходного лечения и может включать другие типы ТКИ, экспериментальные таргетные препараты, гомоцетаксин или цитотоксическую терапию всегда с основной целью консолидации посредством проведения аллогенной трансплантации СК.

## Наблюдение

- В течение первых трех месяцев терапии проведение клинического, биохимического и гематологического мониторинга показано каждые 2 недели. По прошествии 3-х месяцев цитогенетический анализ (хромосомная исчерченность в метафазных клетках костного мозга) следует проводить как минимум каждые 6 месяцев до момента достижения и подтверждения полной цитогенетической ремиссии (CCgR).
- Количественную полимеразную цепную реакцию (RT-Q-PCR) на предмет определения процента BCR-ABL:ABL транскрипта в клетках крови следует повторять каждые три месяца до момента констатации большого молекулярного ответа (MMolR).
- После достижения большого цитогенетического и молекулярного ответов, цитогенетического исследование должно проводиться 1 раз в 12 месяцев, RT-Q-PCR- каждые 6 месяцев.
- Скрининг на предмет наличия BCR-ABL KD мутаций рекомендуется только в случае отсутствия (неудачи лечения) или субоптимального ответа.
- Определение концентрации иматиниба в периферической крови рекомендуется только в случае субоптимального ответа, неудачи лечения, доза-ассоциированной токсичности или при наличии побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel of behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–1820.
2. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in « good-risk » chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789–799.
3. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukaemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850–858.
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
5. Hughes TP, Kaeda J, Branford S et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1423–1432.
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2006; 355: 2408–2417.
7. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
8. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 4686–4692.
9. Hughes T, Branford S, While DL et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood* 2008; 112: 3965–3972.
10. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F et al. A comparison of imatinib 400 mf and 800 mg daily in the first-line treatment of patients with high risk, philadelphiapositive, chronic myeloid leukemia. A European Leukemia Net Study. *Blood* 2009; 113: 4497–4504.
11. Cortes J, Baccarani M, Guilhot F et al. A phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) using molecular endpoints: 1-year results of TOPS (tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity) study. *Blood* 2008; 112: 130–131 (Abstr 325).
12. Rousselot P, Huguent F, Rea D et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.
13. Talpaz M, Shas NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Eng J Med* 2006; 354: 2531–2541.
14. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leucemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303–2309.
15. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Eng J Med* 2006; 354: 2542–2551.
16. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540–3546.
17. Grigg A, Hughes T. Rose of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 795–807.
18. Gratwohl A, Brand R, Apperley J et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91: 513–521.
19. Heaney NB, Copland M, Stewart K et al. Complete molecular responses are achieved after reduced intensity stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111: 5252–5255.
20. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108: 28–37.
21. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leucemia. *Haematologica* 2008; 93: 161–169.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова