

## Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе

По материалам выступлений

А.Г. Туркиной<sup>1</sup>, Р. Хельманна<sup>2</sup>, Т.И. Поспеловой<sup>3</sup>, О.Ю. Виноградовой<sup>1</sup>, Т.И. Ионовой<sup>4</sup>  
на сателлитном симпозиуме компании «Бристол-Майерс Сквибб»

(Конгресс гематологов, Москва, 3 июля 2012 г.)

<sup>1</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Гейдельбергский университет, Маннгейм, Германия;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

<sup>4</sup>Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

3 июля 2012 г. в рамках Конгресса гематологов России под председательством проф. А.Г. Туркиной, проф. Р. Хельманна и проф. Т.И. Поспеловой состоялся сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб», посвященный практическим аспектам терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ).

■ Приветственным словом симпозиум открыла заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ д.м.н., проф. Анна Григорьевна Туркина. Ее выступление было посвящено современному состоянию оказания медицинской помощи пациентам с ХМЛ в России. В своем докладе профессор представила данные регистра больных ХМЛ, согласно которым на апрель 2012 г. в России насчитывается 6510 пациентов, страдающих ХМЛ, подавляющее большинство которых (87,5 %) находятся в ХФ. По мнению докладчика, регистр является одним из основных инструментов для улучшения качества медицинской помощи, благодаря которому можно выявить те пробелы в диагностике, мониторинге и терапии ХМЛ, которые требуют решения.

Для обеспечения своевременной диагностики и мониторинга заболевания в настоящее время в России работают 14 цитогенетических и 17 молекулярно-генетических центров. За десятилетие существования регистра верификация диагноза проведена у более чем 6,8 тыс. больных. Однако, несмотря на достигнутые успехи в диагностике, своевременный мониторинг, согласно современным рекомендациям ведения пациентов с ХМЛ, доступен далеко не всем. Цитогенетические и молекулярные исследования не финансируются государством. Среди заболевших в 2010–2011 гг. мониторинг терапии не проводился у 34 % больных, при этом цитогенетический и молекулярный мониторинг проведен лишь у 38 % пациентов, только цитогенетический — у 16 %, только молекулярно-генетический — у 12 % пациентов с ХМЛ. Сроки проведения мониторинга часто не соблюдаются, что не позволяет

адекватно оценить своевременность достижения пациентами оптимального уровня ответа, а эти показатели являются важными прогностическими признаками, определяющими дальнейшее течение заболевания.

Для лечения ХМЛ в 2012 г. ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) получают 83 % ( $n = 5998$ ) больных, при этом ИТК 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб) доступны только 7,6 % пациентов. Важным обстоятельством на пути обеспечения доступности терапии ХМЛ стало то, что ИТК 2-го поколения вошли в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (распоряжение Правительства РФ от декабря 2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 г.»).

Одним из способов решения обозначенных проблем, по мнению докладчика, является реализация научно-практической программы оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным ХМЛ, целью которой является оптимизация лечения пациентов ИТК 1–2-го поколения.

■ В своем докладе «Прогнозирование ответов на лечение и стратегия применения ИТК 2-го поколения во 2-й линии терапии ХМЛ» профессор медицинского факультета Гейдельбергского университета (Германия) Рюдигер Хельманн представил современные подходы к ведению пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба.

Первая часть его выступления была посвящена важности раннего достижения глубоких ответов на терапию, а также ранним прогностическим признакам оптимальных результатов терапии (табл. 1).

Данные, суммированные в табл. 1, демонстрируют, что высокий риск по шкале EUTOS позволяет выявить группу пациентов с менее благоприятным прогнозом. Наличие таких дополнительных хромосомных аберраций (ДХА), как +8, +der(22), iso(17q), +19, при постановке диагноза является прогностическим признаком прогрессирования заболевания. Молекулярный ответ (МО) в виде уровня BCR-ABL<sup>IS</sup> > 10 % или менее чем большой цитогенетический ответ (БЦО) в 3 мес

Таблица 1. Обзор предикторов раннего ответа на терапию ИТК

Исследование	n	Исходный уровень	3 мес	6 мес	12 мес	Конечная точка
<b>Исходный уровень</b>						
Hasford et al., 2011 (EUTOS)	2060	Высокий риск				ПЦО*
Fabarius et al., 2011	1151	ДХА основного пути				ОВ
Verma et al., 2009	1292	p190BCR-ABL				ВБП
<b>Ответ</b>						
Hanfstein et al., 2012	692		МО 10%, ЧЦО	МО 1 %, ПЦО		ОВ
Hehlmann et al., 2011	1014				БМО (0,1 %)	ОВ
Marin et al., 2012	282		МО 9,84 %	МО 1,67 %	МО 0,53 %	ОВ
Jabbour et al., 2011	435		ЧЦО	ПЦО		ОВ

\* — ПЦО в 18 месяцев; БМО — большой молекулярный ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость.

терапии определяют группу пациентов с меньшей вероятностью достижения высоких ВБП и ОВ. Наличие ПЦО и БМО в 12 мес терапии обуславливает низкую вероятность прогрессирования заболевания, а достижение полного молекулярного ответа (ПМО) определяет крайне низкую вероятность прогрессирования ХМЛ.

Таким образом, более ранние и глубокие ответы на терапию определяют более благоприятные результаты терапии и позволяют принимать более ранние решения о дальнейшей тактике ведения пациента.

Среди основных причин неудачи или субоптимального ответа на терапию иматинибом, докладчик указал резистентные мутации, клональную эволюцию, наследственные особенности транспорта внутрь клетки и обратно, развитие нежелательных явлений (НЯ) и приверженность (рис. 1).

Существующие в настоящее время рекомендации по ведению пациентов при резистентности и непереносимости лечения определяют оптимальные сроки перевода пациентов на 2-ю и 3-ю линию терапии (табл. 2).

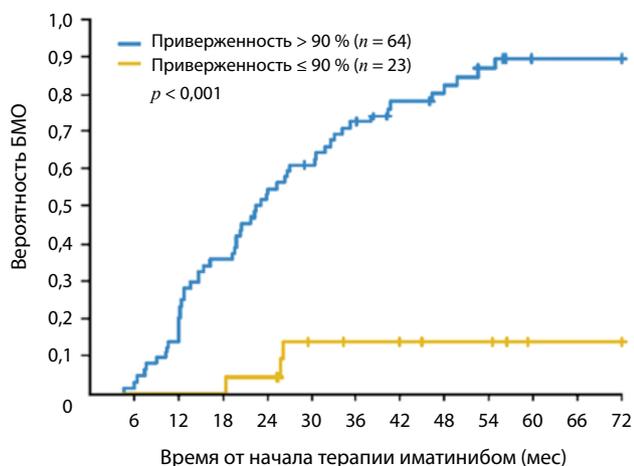


Рис. 1. Влияние приверженности терапии на достижение БМО [1]

При обсуждении возможных критериев выбора ИТК 2-го поколения профессор отметил мутационный статус пациента и сопутствующие заболевания. Наличие мутации T315I определяет резистентность к обоим препаратам и требует применения исследовательских подходов (понатиниб) или проведения трансплантации. При наличии мутаций Y253H, E255K/V, F359C/V следует избегать назначения нилотиниба, а при мутациях Q252H, V299L, F317L не рекомендовано назначение дазатиниба. Кроме того, учитывая профили токсичности препаратов, наличие панкреатита в анамнезе и тяжелой формы сахарного диабета не позволяет назначить нилотиниб, а хронических заболеваний легких и задержки жидкости в организме — дазатиниб.

Профессор представил отдаленные результаты наблюдения за пациентами, получающими терапию ИТК 2-го поколения после резистентности или непереносимости иматиниба.

После 6 лет наблюдения за пациентами, получающими дазатиниб во 2-й линии терапии в рамках исследования III фазы по оптимизации дозы, хорошо изучен профиль безопасности препарата, большинство НЯ встречались в течение первых 2 лет терапии. Кумулятивная частота БМО составила 42 %, и уровень ответа был стабильным, при этом на 2 года наблюдения частота полного гематологического ответа (ПГО) составила 92 %, БМО — 63 %, ПЦО — 50 %. Частота трансформации в фазу акселерации/бластного криза (ФА/БК) в течение 6 лет составила 6 %; ВБП, определявшаяся как отсутствие следующих событий: повышение числа лейкоцитов, потеря ПГО или БМО, повышение числа Ph<sup>+</sup> метафаз на ≥ 30 %, подтвержденные ФА/БК или смерть, составила 49 %, а ОВ — 71 %. В исследовании было также продемонстрировано влияние раннего снижения уровня транскрипта BCR-ABL ниже 10 % в 3 мес на отдаленную выживаемость (рис. 2) [3].

Таблица 2. Рекомендации ELN 2009 [2]

Ответ	Вторая линия	Третья линия
Непереносимость	• Дазатиниб, нилотиниб	
Субоптимальный ответ	• Иматиниб 600 или 800 мг/сут • Дазатиниб, нилотиниб • Проверить приверженность*	• Продолжить дазатиниб, нилотиниб • Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при наличии предостережений (предшествующая гематологическая резистентность, мутации) и риске по EBMT $\leq 2$
Неудача	• Дазатиниб, нилотиниб или • АллоТГСК у пациентов с прогрессированием или мутацией T315I • Проверить приверженность*	• АллоТГСК
Предостережения	• Продолжить иматиниб 400 мг/сут • Наблюдение • Проверить приверженность*	

\* Дополнения профессора Р. Хельманна.

Эффективность и безопасность нилотиниба в ХФ ХМЛ после резистентности или непереносимости иматиниба были продемонстрированы в исследовании II фазы. Частота ответов после 2 лет терапии составила: ПГО — 85 % (72 % при резистентности к иматинибу и 90 % при его непереносимости), БЦО — 59 % (56 % при резистентности к иматинибу и 66 % при его непереносимости), ПЦО — 44 % (41 % при резистентности к иматинибу и 51 % при его непереносимости). ОВ пациентов на 2 года наблюдения составила 87 % [4].

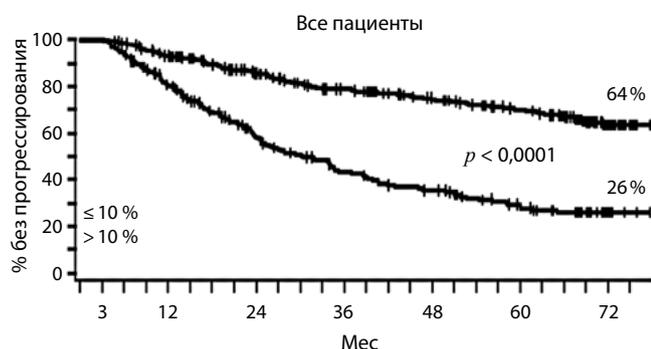
Кроме того, в настоящее время доступны данные об эффективности нового ИТК BCR-ABL бозутиниба во 2-й линии терапии ХМЛ в ХФ: 2-летняя ВБП (прогрессирование определялось как эволюция заболевания в ФА или БК; удвоение числа лейкоцитов в течение 1-го месяца с подтвержденным числом лейкоцитов во 2-м анализе крови  $> 20 \times 10^9/л$ ; потеря подтверж-

денного ПГО или БЦО с повышением числа Ph<sup>+</sup> метафаз на  $\geq 30\%$ ) составила 79 %, а ОВ — 92 % (рис. 3) [5].

Профессор отметил важность раннего переключения пациентов на другую терапию при неудаче первой линии для получения наиболее оптимальных результатов лечения.

Наряду с эффективностью важной составляющей успеха терапии ХМЛ является ее безопасность, особенно с учетом необходимости длительного приема препаратов. НЯ при терапии ИТК определяются их действием на другие мишени, такие как PDGFR, SRC и др.

Достаточно частым НЯ при терапии ИТК является задержка жидкости, которую можно предотвратить, соблюдая такие меры, как обучение пациентов, мониторинг симптомов задержки жидкости, ограничение приема соли; при наличии периферических отеков или быстрого набора веса возможно применение диуретиков, а также временное прерывание терапии ИТК. Для дазатиниба характерным НЯ является плевральный выпот (ПВ), к факторам риска развития которого относят возраст старше 65 лет [6], принимаемую дозу дазатиниба свыше 100 мг/сут, сопутствующие заболевания, сопровождающиеся возможным скоплением жидкости в плевральной полости. В настоящее



	≤ 10 %	> 10 %
Резистентны к иматинибу, n	222	202
Уровень ВБП, %	62	25
Непереносимость иматиниба, n	103	26
Уровень ВБП, %	68	30

Рис. 2. Влияние уровня транскрипта BCR-ABL в 3 мес терапии на ВБП [3]

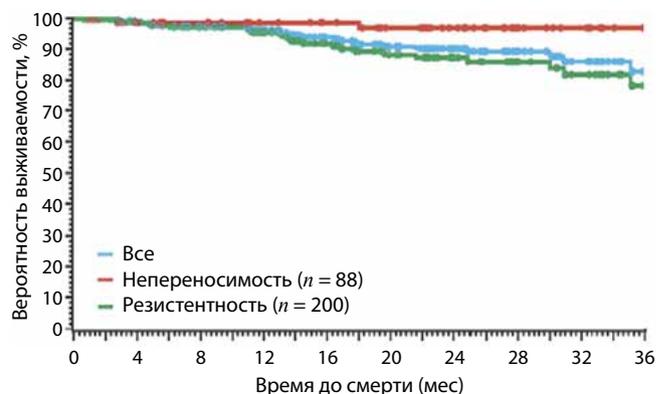
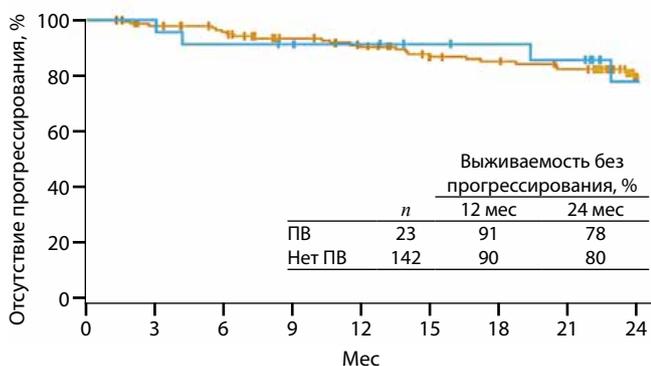


Рис. 3. ОВ пациентов при приеме бозутиниба во 2-й линии терапии [5]



Уровни ПЦО к 24 мес у пациентов с ПВ или без него на дазатинибом 100 мг 1 р/сут составили 61 % vs. 49 % соответственно

Рис. 4. Влияние ПВ на эффективность терапии [6]

время подробно разработан алгоритм купирования ПВ, при этом для правильного ведения пациентов крайне важным является верное определение степени ПВ (согласно выраженности клинической симптоматики и необходимым для его купирования мерам). ПВ в целом купируется временным прерыванием терапии дазатинибом, приемом диуретиков и глюкокортикостероидов; при разрешении НЯ до I степени и ниже возобновление приема дазатиниба возможно в прежней или сниженной дозе. При ПВ II степени после прерывания терапии до снижения ПВ до I степени и менее возобновление возможно в той же дозе, при рецидиве необходимо снижение до 80 мг; при ПВ III степени — возобновление терапии должно быть в сниженной дозе (80 мг) с последующим возможным снижением при рецидиве до 50 мг. При тяжелой степени ПВ показано проведение торакоцентеза и оксигенотерапии [7, 8]. При этом в каждом индивидуальном случае необходимо рассматривать соотношение пользы и риска для пациента с целью принятия решения о целесообразности дальнейшей терапии или ее смены. Важным является тот факт, что наличие ПВ не влияло на эффективность терапии, несмотря на временное прерывание терапии или снижение дозы дазатиниба (рис. 4) [6].

Частым НЯ терапии нилотинибом является гипергликемия (38–42% — все степени, 4–6% — III/IV степени). При этом наличие данного НЯ не влияет на эффективность терапии ХМЛ.

В последнее время были зарегистрированы новые НЯ на терапии ИТК 2-го поколения. Так, терапия нилотинибом сопровождалась у ряда пациентов развитием окклюзионной болезни периферических артерий (ОБПА). В одном из опубликованных сообщений Le Coutre et al. из 179 пациентов, получавших терапию нилотинибом, ОБПА была выявлена у 11 (6%) больных, 10 из них имели предшествующие сердечно-сосудистые риски. Все случаи ОБПА локализовались в нижних конечностях, 9 из них — в поверхностной бедренной артерии. В 8 случаях произведена ангиопластика и установлены стенты, 4 пациентам произведена ампутация конечности [9]. В ретроспективном

анализе 2393 пациентов из 3 рандомизированных исследований частота развития ОБПА была выше в группе пациентов, получавших нилотиниб (0,6%), по сравнению с группой иматиниба (0,1%) (относительный риск составил 1 и 0,2 соответственно). Факторы риска развития ОБПА имели 87% пациентов [10].

На терапии дазатинибом были отмечены случаи развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). До 2012 г. были опубликованы только 4 случая данного НЯ в возрасте 41–70 лет. Все пациенты получали предшествующую терапию иматинибом. После отмены дазатиниба явления ЛАГ разрешились. Во Франции зарегистрировано 13 случаев ЛАГ среди 2900 (0,45%) пациентов, во всех случаях наблюдалось улучшение состояния после отмены дазатиниба [11].

В завершение доклада профессор представил последние данные об исследовательских подходах в терапии ХМЛ, таких как ИТК 3-го поколения понатиниб, эффективный при мутации T315I (при медиане наблюдения 5,6 мес в исследовании RACE ПГО — 86%, БЦО — 65%, ПЦО — 58%, БМО — 33%) [12].

■ В докладе заведующей кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета д.м.н., проф. Татьяны Ивановны Поспеловой были представлены данные по эффективности и безопасности ИТК 2-го поколения в первой линии терапии ХМЛ в ХФ.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ХМЛ, 31–43% пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ не достигают ПЦО к 12-ти месяцам терапии иматинибом [13–15]. Неудача в достижении ПЦО к 12-ти месяцам приводит к риску прогрессирования или смерти (рис. 5).

Применение ИТК 2-го поколения (нилотиниба, дазатиниба) в первой линии терапии ХМЛ в ХФ приводит

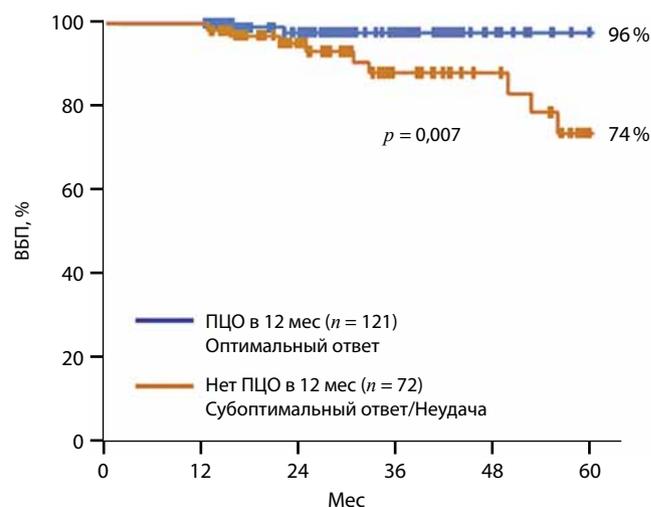


Рис. 5. Влияние достижения ПЦО к 12-ти месяцам терапии на отдаленные результаты лечения [15]

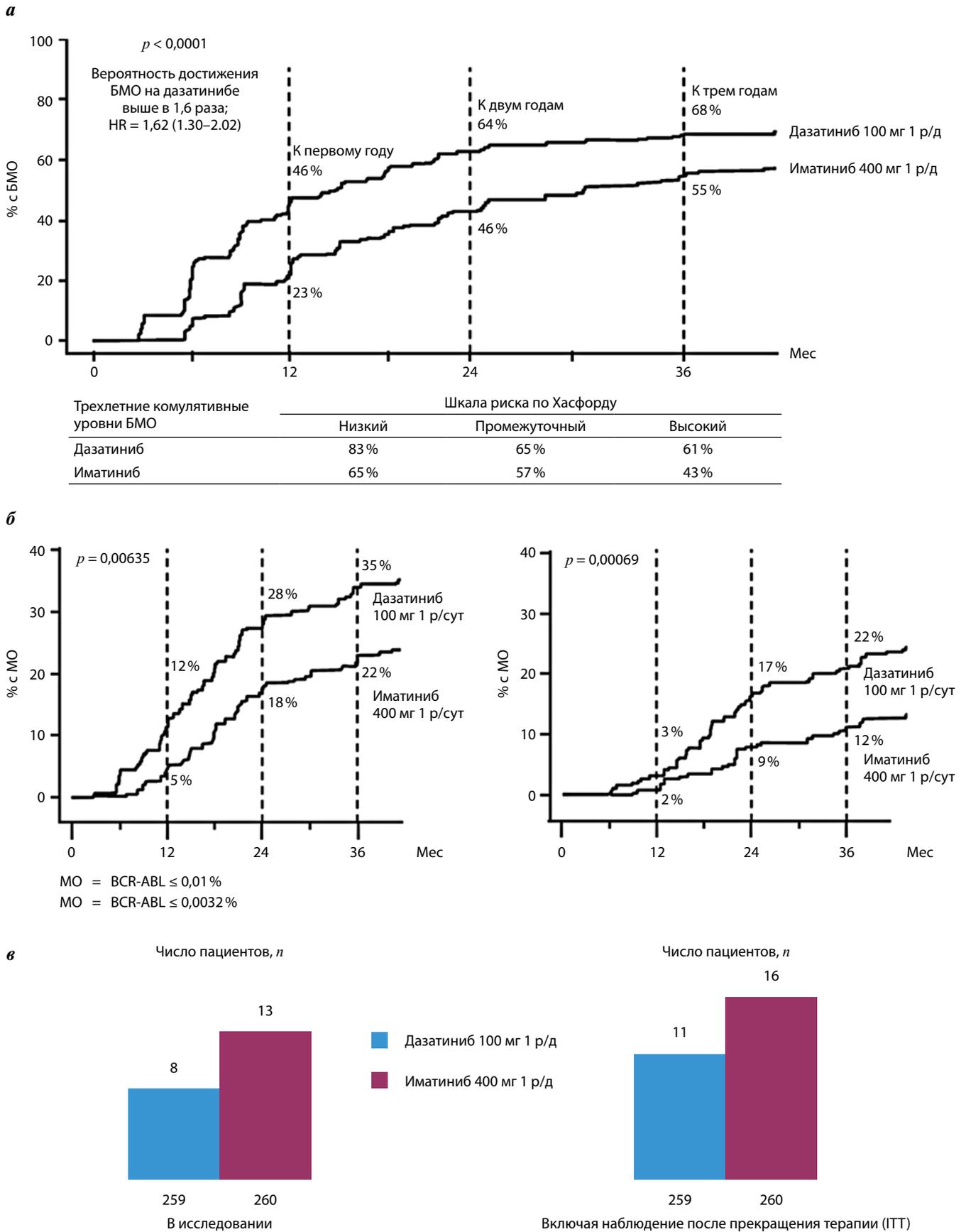
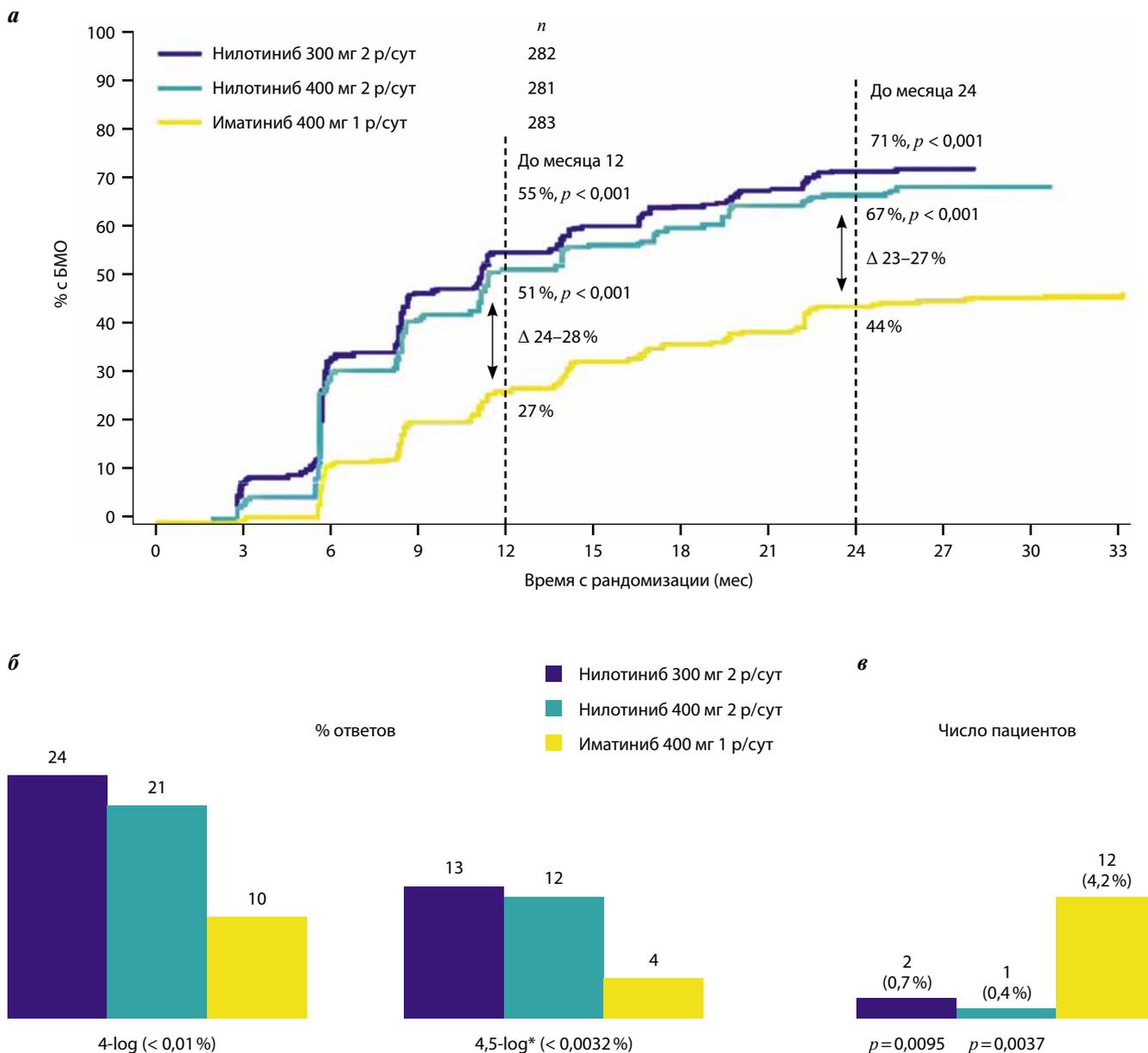


Рис. 6. Эффективность дазатиниба в сравнении с иматинибом в первой линии терапии ХМЛ в ХФ: а – уровни достижения БМО; б – уровни достижения ПМО; в – уровни трансформации в ФА/БК [16]



**Рис. 7.** Эффективность нилотиниба в сравнении с иматинибом в первой линии терапии ХМЛ в ХФ: а – уровни достижения БМО; б – уровни достижения ПМО; в – уровни трансформации в ФА/БК [17]

к более быстрому и глубокому достижению ответов, что было продемонстрировано в исследованиях ENESTnd и DASISION соответственно. Кроме того, применение ИТК 2-го поколения обеспечивает меньшее число трансформаций в ФА/БК по сравнению с иматинибом.

Данные по эффективности дазатиниба в первой линии терапии после 3 лет наблюдения представлены на рис. 6 [16].

Среди негематологических НЯ поверхностные отеки, мышечно-скелетные боли, тошнота, артралгии и миалгии чаще наблюдались в группе иматиниба, ПВ и инфекции — в группе дазатиниба. Уровень гематологической токсичности был сопоставим. При этом прирост новых случаев НЯ на 3-м году наблюдения был незначительным.

Эффективность и безопасность нилотиниба в первой линии терапии ХМЛ в ХФ представлены на рис. 7 [17].

Среди НЯ на иматинибe чаще встречались мышечные спазмы, тошнота, диарея, рвота; на нилотинибe — сыпь, зуд, головная боль, алопеция, а также ряд лабораторных нарушений. Один пациент, получавший иматиниб, и 1 пациент, получавший нилотиниб 400 мг × 2 раза/сут, прекратили терапию из-за развития острого панкреатита.

Таким образом, была продемонстрирована высокая эффективность ИТК 2-го поколения в первой линии терапии ХМЛ в ХФ при благоприятном профиле переносимости, что позволило расширить показания к применению дазатиниба и нилотиниба при впервые выявленном ХМЛ в ХФ.

■ Доклад руководителя группы медицинских регистров информационно-аналитической службы ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ д.м.н. Ольги Юрьевны Виноградовой был посвящен хромосомной нестабильности при ХМЛ. Отмечено, что у 17% пациентов с ХМЛ выявляют аномалии в Ph<sup>+</sup>/Ph<sup>-</sup>-клетках в процессе терапии ИТК.

Хромосомная нестабильность — характерная особенность, присущая клеткам костного мозга при ХМЛ. Аномально высокая активность патологической BCR/ABL тирозинкиназы приводит к повышенной продукции свободных радикалов кислорода. Свободнорадикальные процессы вызывают повреждение ДНК и дестабилизируют репарацию возникающих двойных разрывов. Активность BCR/ABL тирозинкиназы препятствует апоптозу, в том числе клеток с повреждениями ДНК. Чем дольше существует Ph-позитивный клон, тем выше вероятность возникновения хромосомной нестабильности. Чем больше выражена хромосомная нестабильность — тем больше опасность прогрессирования [18–20].

Однако показано, что прогноз больных с аномалиями в Ph-позитивных клетках при терапии ИТК резко отличается от такового до применения этих препаратов. Несмотря на теоретически рассчитанное повышение риска гибели пациентов после появления хромосомных aberrаций в Ph-позитивном клоне, 5-летняя выживаемость от момента их обнаружения у больных в ХФ составила 80%.

Степень негативного влияния ДХА в Ph<sup>+</sup>-клетках на течение ХМЛ и эффективность проводимой терапии зависит от вида наблюдаемой аномалии.

Влияние сложных (вариантных) транслокаций на течение ХМЛ и результаты терапии ИТК требует отдельного исследования, так как результаты, полученные разными авторами, противоречивы.

Спектр ДХА в Ph<sup>-</sup>-клетках не случаен, наиболее распространены из них (+8, -7/del7q) характерны для миелодиспластических процессов [21]. Однако развитие миелодиспластического синдрома у таких больных на фоне терапии ИТК крайне редко. Остается много нерешенных вопросов относительно цитогенетических аномалий в Ph<sup>-</sup>-клетках, что требует дальнейшего изучения.

В заключение докладчик отметил важность цитогенетического мониторинга лечения, даже у больных с достигнутым ПМО. Не менее важны дальнейшие исследования клональной нестабильности в Ph-позитивных и Ph-негативных клетках на течение ХМЛ, кооперация гематологических, цитогенетических и генетических центров для дальнейшего изучения явлений генетической нестабильности при ХМЛ.

■ В докладе директора Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) д.б.н., профессора кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Татьяны Ивановны Ионовой были представлены современные подходы в исследовании

качества жизни (КЖ) больных ХМЛ и рассмотрены предварительные результаты исследовательской программы по показателям КЖ и профиля симптомов у пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК в качестве 2-й линии. Докладчиком отмечено, что Европейская гематологическая ассоциация объявила КЖ больных основной темой своих заседаний в 2012–2013 гг. Научной рабочей группой Европейской гематологической ассоциации «Качество жизни и симптомы», секретарем которой является Т.И. Ионова, в 2012 г. были разработаны рекомендации по применению оценок, данных пациентом, в гематологии, в которых представлена модель системного мониторинга состояния гематологических больных в процессе лечения. Согласно данной модели комплексная оценка результатов лечения гематологических больных включает как данные клинического ответа (объективные данные), так и ответа на лечение, связанного с КЖ (субъективные данные).

Целью исследовательской программы, представленной докладчиком, является изучение показателей КЖ и профиля симптомов у больных ХМЛ на фоне лечения при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб.

Среди основных задач исследования можно выделить следующие:

- Изучение показателей КЖ и профиля симптомов у больных ХМЛ до начала комплексного лечения при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб.
- Изучение показателей КЖ у больных ХМЛ на фоне лечения при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб.
- Определение спектра и выраженности симптомов и изучение их динамики у больных ХМЛ на фоне лечения при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб.
- Определение показателей ответа на лечение, связанного с КЖ, а также показателей гематологического (ГО) и цитогенетического ответа (ЦО) на лечение у больных ХМЛ.

Исследование стартовало в марте 2011 г. и наблюдение проводится в течение 12 мес. При этом показатели регистрируются в 1, 3, 6 и 12 мес терапии.

В исследовании использовали следующие опросники:

– общий опросник оценки КЖ — *SF-36* (36 вопросов, 8 шкал: физическое функционирование, ролевое (физическое) функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психологическое здоровье. Показатели по шкалам выражаются в баллах от 0 (наихудший показатель) до 100 (наилучший показатель));

– опросник оценки симптомов у больных ХМЛ — *CSP Leuk-C* (47 цифровых (от 0 до 10) оценочных шкал для определения выраженности симптомов за последнюю неделю (0 — полное отсутствие симптома, 10 —



Рис. 8. Распределение больных согласно ответу на лечение, связанному с КЖ, у больных ХМЛ через 6 и 12 мес терапии дазатинибом

максимальная выраженность симптома, которую можно представить).

Для определения ответа на лечение, связанного с КЖ, использовали следующие градации ответа:

- улучшение КЖ;
- ухудшение КЖ;
- стабилизация КЖ.

На июнь 2012 г. в программу было включено 47 больных, в базе данных содержится информация о 38 больных. Закончили мониторинг в рамках программы 19 больных, выбыли 4 больных по следующим причинам:

- отсутствие эффекта — 1;
- отказ пациента от лечения из-за побочных эффектов — 1;
- летальный исход — 2.

Доза дазатиниба составила 100 мг/сут у 87 % пациентов.

Наличие побочных эффектов отмечено через 1 мес у 18 (49 %), через 3 мес у 13 (72 %), через 6 мес у 11 (61 %), через 12 мес у 9 (53 %) пациентов. Частота побочных эффектов составила:

- поверхностные отеки — 28 %;
- боли в животе — 25 %;
- цитопения — 20 %;
- тошнота/рвота — 20 %;
- артралгии, миалгии — 20 %;
- головная боль — 18 %.

ГО и ЦО на терапии дазатинибом зарегистрированы у большинства пациентов:

- полный ГО — 19 (90 %);
- частичный ГО — 1 (5 %);
- отсутствие ГО — 1 (5 %) — пациентка выбыла из исследования в связи с прогрессированием заболевания (отсутствие ГО и ЦО через 6 мес после начала терапии дазатинибом, летальный исход);
- полный ЦО (0 % метафаз Ph<sup>+</sup>) — 7 (35 %);
- частичный ЦО — (1–35% метафаз Ph<sup>+</sup>) — 10 (50 %);
- отсутствие ЦО — (≥ 95% метафаз Ph<sup>+</sup>) — 3 (15 %) — у 1 пациента отсутствие ЦО через 6 мес тера-



Рис. 9. Распределение больных ХМЛ в зависимости от степени снижения КЖ в разные сроки терапии дазатинибом

пии, данных через 12 мес терапии еще нет; 2 пациента выбыли из исследования в связи с прогрессированием заболевания (первичная резистентность — отсутствие ЦО через 6 мес после начала терапии дазатинибом — 1; отсутствие ЦО через 6 мес после начала терапии дазатинибом, летальный исход через 7 мес — 1).

Было отмечено, что в процессе терапии дазатинибом происходит улучшение КЖ больных. В процессе терапии дазатинибом у большинства больных зарегистрирован ответ на лечение, связанный с КЖ, в виде улучшения или стабилизации (рис. 8), а также отмечено снижение или стабилизация выраженности актуальных симптомов (слабость, потливость в покое, мышечные спазмы, отеки). Число больных с критическим и значительным ухудшением КЖ в процессе терапии уменьшается (рис. 9).

### Заключение

Рассмотренные в ходе симпозиума вопросы терапии ХМЛ в ХФ крайне актуальны для практикующих гематологов. Важность своевременного цитогенетического и молекулярного мониторинга, раннего достижения глубоких ответов на терапию с использованием более активных препаратов, а также раннего выявления неудачи применяемой терапии для своевременного перевода пациентов на 2-ю линию являются основой для успешного лечения больных ХМЛ. В связи с необходимостью длительной терапии, наряду с эффективностью и безопасностью применяемого препарата, важным является обеспечение высокого уровня КЖ этих пациентов для того, чтобы они могли продолжать вести активный образ жизни, несмотря на существующее заболевание, а также обеспечение максимальной приверженности пациента терапии для достижения оптимальных результатов лечения. Ведущие в настоящее время разработки в терапии ХМЛ позволят в дальнейшем открыть новые горизонты в лечении этой группы пациентов и добиться еще больших успехов в борьбе с этим онкогематологическим заболеванием.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Marin D., Bazeos A., Mahon F-X. et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381–8.
2. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009;27:6041–51.
3. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D-W. et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. ASCO 2012, abstract 6506.
4. Kantarjian H.M., Giles F.J., Bhalla K.N. et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117(4):1141–5.
5. Cortes J.E., Kantarjian H.M., Brummendorf T.H. et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome — positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118(17):4567–76.
6. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R.L. et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010; 116:377–86.
7. Jabbour E., Deininger M. and Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011; 25(2):201–10.
8. Masiello D., Gorospe G. and Yang A.S. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009;2:46.
9. Le Coutre P., Rea D., Abruzzese E. et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *JNCI* 2011;103(17):1347–8.
10. Giles F.J., Mauro M.J., Hong F. et al. Retrospective Cohort analysis of Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD) events in patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011;118:2757.
11. Montani, D., Bergot E., Guenther S. et al. Pulmonary Arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–37.
12. Cortes J.E., Kim D-W, Pinilla-Ibarz J. et al. Initial findings from the PACE Trial: A pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph<sup>+</sup> all resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011;118:109.
13. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408–17.
14. Saglio G., Kim D-W, Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251–9.
15. De Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358–63.
16. Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib vs. imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: DASISION 3-year follow-up. ASCO 2012, abstract 6504.
17. Kantarjian H.P., Hochhaus A., Saglio G. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841–51.
18. Quintás-Cardama A. and Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009 Feb 19;113(8):1619–30.
19. Dierov J., Sanchez P.V., Burke B.A. et al. BCR/ABL induces chromosomal instability after genotoxic stress and alters the cell death threshold. *Leukemia* 2009 Feb;23(2):279–86.
20. Skorski T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: implications for new treatment concepts. *Leuk Lymphoma* 2008 Apr;49(4):610–4.
21. Neverova L., Zakharova A., Udovichenko A. et al. Additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients undergoing tyrosine kinase inhibitors therapy. EHA 2010, poster 0822.