

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ — ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (Часть I)

Е.Г. Ломаиа¹, Д.В. Моторин¹, Е.Г. Романова¹, А.Ю. Зарицкий^{1,2}

¹ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; ²ФГУ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Контакты: Екатерина Геннадьевна Романова katrin51297@mail.ru

Первый успешный опыт проведения эффективной таргетной терапии был достигнут при применении иматиниба в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ). Заболевание, ранее считавшееся практически некурабельным, в настоящее время поддается вполне успешному контролю с помощью малотоксичной консервативной терапии. На фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ у большинства пациентов с ХМЛ возможно достижение стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии, а у части из них лейкоэмические клетки не удается обнаружить и с помощью самых чувствительных молекулярных методов исследования. В I части статьи отражены данные литературы по патогенезу ХМЛ, современным критериям фаз и групп риска развития болезни, а также роли препаратов интерферона-альфа и аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток в эру иматиниба и новых ингибиторов тирозинкиназ.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, диагностика хронического миелолейкоза, интерферон-альфа, аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA – BEFORE AND AFTER IMATINIB (First part)

E.G. Lomaia¹, D.V. Motorin¹, E.G. Romanova¹, A.Yu. Zaritskiy^{1,2}

¹Federal Almazov hearth, blood and endocrinology Centre, St-Petersburg; ²St-Petersburg Pavlov State Medical University, St-Petersburg

The first successful experience effective target therapy has been achieved at imatinib administration in chronic myeloid leukemia (CML) treatment. Disease early considered practically incurable, now successful controlled using little toxic conservative therapy. During tyrosine kinase inhibitors therapy it is possible to achieve stable hematological and cytogenetic remission at the majority of CML patients, and at same patients leukemic cells do not detected by most sensitive molecular methods. In the first part of article literature data concerning CML pathogenesis, modern phases and risk group criteria, and role of interferon alpha and hematopoietic stem cells transplantation in imatinib and other tyrosine kinase inhibitors era are discussed.

Key words: chronic myeloid leukemia, CML diagnostics, interferon alpha, hematopoietic stem cells transplantation.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) оказался первым описанным в литературе лейкозом [1, 2]. Впервые при этом заболевании была выявлена специфическая хромосомная поломка (филадельфийская хромосома).

Именно при ХМЛ был разработан специфический таргетный подход к лечению — воздействие на функционирование онкогена препаратом иматиниб мезилат (ИМ) [3] — Гливек® («Новартис Фарма АГ», Швейцария).

Эффективность ИМ, безусловно, превосходит все ранее известные терапевтические средства, применяемые у больных ХМЛ (миелосан, гидроксимочевина, интерферон-α — ИФН-α, аллотрансплантация). В настоящее время во всем мире ИМ является препаратом 1-й линии терапии для подавляющего большинства больных ХМЛ. Аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и препараты новой генерации ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) используются в качестве 2-й и последующих линий терапии у больных в хронической фазе (ХФ) ХМЛ с резистентностью к ИМ или его непереносимостью. При этом для пациентов в фазах акселерации (ФА) и бластного криза (БК) аллоТГСК по-прежнему остается наиболее эффективным методом терапии, однако ее применение целе-

сообразно после достижения гематологической и даже цитогенетической ремиссии с помощью ИТК.

Для получения оптимального эффекта от использования современных методов терапии (ИМ, новые ИТК, аллоТГСК) необходимо четко следовать рекомендациям, основанным на результатах проведенных широкомасштабных клинических исследований. Естественно, по мере накопления новых научных и практических данных настоящие рекомендации будут претерпевать уточняющие изменения. В настоящее время основной задачей является максимальное использование в ежедневной практике накопленных знаний для борьбы с этим заболеванием. Следует помнить о том, что обманчиво благоприятное течение ХФ заболевания ранее неуклонно приводило к развитию фатального бластного криза. Спасти пациента с ХМЛ можно только при адекватном использовании всего арсенала современных методов обследования и лечения.

Эпидемиология, этиология и патогенез ХМЛ

Эпидемиология. Заболеваемость ХМЛ достигает 1–1,5 на 100 000 населения. Несмотря на то что ХМЛ встречается во всех возрастных группах, больные моложе 20 лет составляют <10%, а у детей заболевание встречается крайне редко — <5% случаев всех гемобластозов. Несколько чаще болеют муж-

чины, и соотношение мужчин и женщин составляет 1,4–2,2:1. Медиана возраста больных на момент диагноза составляет 50–60 [4], а по данным Всероссийского регистра больных ХМЛ – 48 лет.

Этиология. Большинство больных ХМЛ не имеют в анамнезе сведений о контакте с ионизирующей радиацией или химическими канцерогенами. Однако при очевидном контакте с ионизирующей радиацией вероятность возникновения ХМЛ повышается с увеличением дозы облучения, полученного пациентом. Латентный период до развития ХМЛ после облучения большими дозами радиации варьирует от 4 до 11 лет. В Японии после атомной бомбардировки заболеваемость ХМЛ достигла своего пика через 10 лет. Этот показатель был в 50 раз выше у людей, находящихся в зоне радиации, по сравнению с остальным населением [5–7]. Участие каких-либо других факторов в развитии ХМЛ не подтверждено эпидемиологическими исследованиями.

Патогенез. ХМЛ – клональное миелопролиферативное заболевание, возникающее вследствие реципрокной транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ между хромосомами 9 и 22, в результате которой на 22-й хромосоме (филадельфийская хромосома, аббревиатура Ph) образуется химерный ген *BCR-ABL*, кодирующий белок $p210^{BCR-ABL}$ с высокой тирозинкиназной активностью. Достаточно ли появления Ph-хромосомы для развития ХМЛ? Вероятно, да. Показано, что ТГСК, трансфицированной геном *BCR-ABL*, экспериментальным животным приводит к развитию у них ХМЛ-подобного заболевания [8].

Тирозинкиназы – ферменты, участвующие в фосфорилировании (добавление фосфатной группы) тирозина в субстратах. Продукт химерного гена *BCR-ABL* – тирозинкиназа $p210^{BCR-ABL}$ располагается исключительно в цитоплазме и имеет очень высокую тирозинкиназную активность [9,10]. Известно, что белок $p210^{BCR-ABL}$ тирозинкиназный домен получает от гена *ABL*, а домен олигомеризации гена *BCR*, вероятно, ответственен за активацию данного фермента. Показано, что делеция домена олигомеризации гена *BCR* блокирует активность тирозинкиназы $p210^{BCR-ABL}$ [11, 12]. Известно, что для входа в клеточный цикл необходимо воздействие на гемопоэтическую клетку таких цитокинов, как интерлейкин-3, колониестимулирующие факторы. Характерной особенностью белка $p210^{BCR-ABL}$ является способность к аутофосфорилированию, приводящему к автономной активности клетки и, следовательно, практически полной ее независимости от внешних регуляторных механизмов. После присоединения аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) *BCR-ABL*-тирозинкиназа начинает фосфорилирование различных белков, участвующих практически во всех процессах жизнедеятельности клетки. Так, присоединение адапторного белка GRB2 с SH2-участком белка $p210^{BCR-ABL}$ активирует множе-

ство сигнальных путей, как усиливающих пролиферацию клетки ($SOS \rightarrow RAS/GAP \rightarrow RAF \rightarrow MEK \rightarrow MAP$ -киназа), так и подавляющих апоптоз ($GAB2 \rightarrow PI3K \rightarrow PIP3 \rightarrow PKB \rightarrow AKT$) [13,14]. Усиленная пролиферативная активность и снижение чувствительности к апоптотическим сигналам приводит к быстрому накоплению лейкоэмических клеток. Еще одним из характерных признаков ХМЛ является выход незрелых клеток в периферическую кровь. В исследованиях показано, что в гемопоэтических клетках, экспрессирующих ген *BCR-ABL*, снижена способность к связыванию с фибронектином. Продemonстрировано, что нарушение адгезии клеток со стромой является следствием взаимодействия F-актина с актинсвязывающим участком белка $p210^{BCR-ABL}$, что, вероятно, приводит к снижению экспрессии интегринов и CXCR4, ослаблению взаимодействия клетки с белками цитоскелета, снижению контакта со стромой в костном мозге и к выходу незрелых клеток в периферическую кровь. Лигандом хемокинового рецептора CXCR4 является SDF1. В экспериментах было показано, что в Ph-позитивных клетках экспрессия CXCR4 и его связывание с SDF1 были существенно ниже, чем в нормальной клетке. При этом добавление ИМ приводило к восстановлению экспрессии хемокинового рецептора и улучшению контакта клеток со стромой [15, 16].

Усиление пролиферативной активности, снижение чувствительности к апоптозу, нарушение процессов дифференцировки и повышенная способность незрелых гемопоэтических предшественников к выходу из костного мозга в периферическую кровь являются основными характеристиками лейкоэмических клеток при ХМЛ [17, 18].

В патогенезе ХМЛ, по-видимому, нужно разграничить 2 этапа развития болезни. Предполагается, что на раннем этапе ХМЛ жизнедеятельность лейкоэмической клетки полностью регулируется сигналами от гена *BCR-ABL*, однако по мере прогрессии болезни наряду с данной транслокацией в процесс начинают вовлекаться и другие хромосомные аберрации и мутации генов. Вновь появившиеся генетические аномалии могут придавать клетке автономность не только от цитокинов, но и от самой *BCR-ABL*-тирозинкиназы. Например, известно, что при трисомии 8-й хромосомы часто возникает гиперэкспрессия гена *c-myc*, расположенного в локусе 8q24, а формирование изохромосомы 17q сопровождается потерей его длинного плеча, что, вероятно, приводит к инактивации антионкогена p53. Появление дополнительной 22-й хромосомы приводит к амплификации гена *BCR-ABL*. Кроме того, в клетках больных БК ХМЛ выявляется гиперэкспрессия *mPHK* гена и увеличение уровня белка *BCR-ABL*, а также резкое усиление фосфорилирования субстратов (белок Crkl) тирозинкиназы

p210^{BCR-ABL}. Транслокация уже известных онкогенов при БК ХМЛ встречается редко (<5% случаев). Важными среди них могут быть t(3;21) и t(7;11) с образованием химерных онкогенов AML-1/EVI-1 и NUP98/HOXA9 соответственно [19, 20]. Мутации онкогенов и генов-супрессоров опухоли также могут выявляться в продвинутых фазах ХМЛ. Так, мутации гена p53 обнаруживаются у 20–30% больных в БК ХМЛ [21]. Почти у 50% пациентов с лимфоидным, но не миелоидным вариантом БК встречается гомозиготная делеция 2-го экзона гена *INK4A/ARF*. Это приводит к снижению уровня белков p16 и p19, контролирующих экспрессию p53, а также G1/S-фазу клеточного цикла [22]. У большинства пациентов с миеломонобластным вариантом БК ХМЛ выявляют мутацию гена *GATA-2*^{L359V} – негативного регулятора дифференцировки [23]. По-видимому, β-катенин также играет большую роль в развитии БК ХМЛ. Так, отмечено повышение уровня экспрессии β-катенина в Ph-позитивных клетках у больных в ФА и БК. В постоянной активации β-катенина, вероятно, играет роль снижение экспрессии фермента, разрушающего β-катениновый комплекс гликоген–синтаза 3β, выявляемый в клетках, экспрессирующих ген *BCR-ABL* [24,25]. Вновь появившиеся хромосомные aberrации приводят к резкому нарушению баланса между онкогенами и антионкогенами с еще большим усилением пролиферативной активности BCR-ABL-позитивных клеток, подавлением апоптоза и снижением способности к дифференцировке [26, 27].

Таким образом, тирозинкиназа p210^{BCR-ABL} способствует активации множества белков с вовлечением огромного числа сигнальных путей, приводящих в конечном итоге к неконтролируемому росту клеток, снижению их чувствительности к апоптозу и к повышенной миграции незрелых клеток из костного мозга в периферическую кровь, а прогрессирующая геномная нестабильность в Ph-позитивных клетках многократно усиливает их онкогенный потенциал и является пусковым фактором прогрессии ХМЛ.

Клинико-лабораторная характеристика ХМЛ. На момент диагностики ХМЛ лейкоэмическая популяция клеток достигает нескольких триллионов и составляет почти 90% всех гемопоэтических клеток. Несмотря на то что 2 клон клеток – здоровые и мутировавшие, длительное время сосуществуют, постепенно лейкоэмические клетки почти полностью вытесняют нормальные. В ХФ болезни способность к дифференцировке опухолевых клеток сохранена, и поэтому, хотя незрелые клетки (бласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты) в периферической крови и обнаруживаются, тем не менее преобладают зрелые элементы миелоидного ростка. Как морфологически, так и функционально они полноценны. Выявить лейкоэмическую популяцию можно только с помощью цитогенетических или молеку-

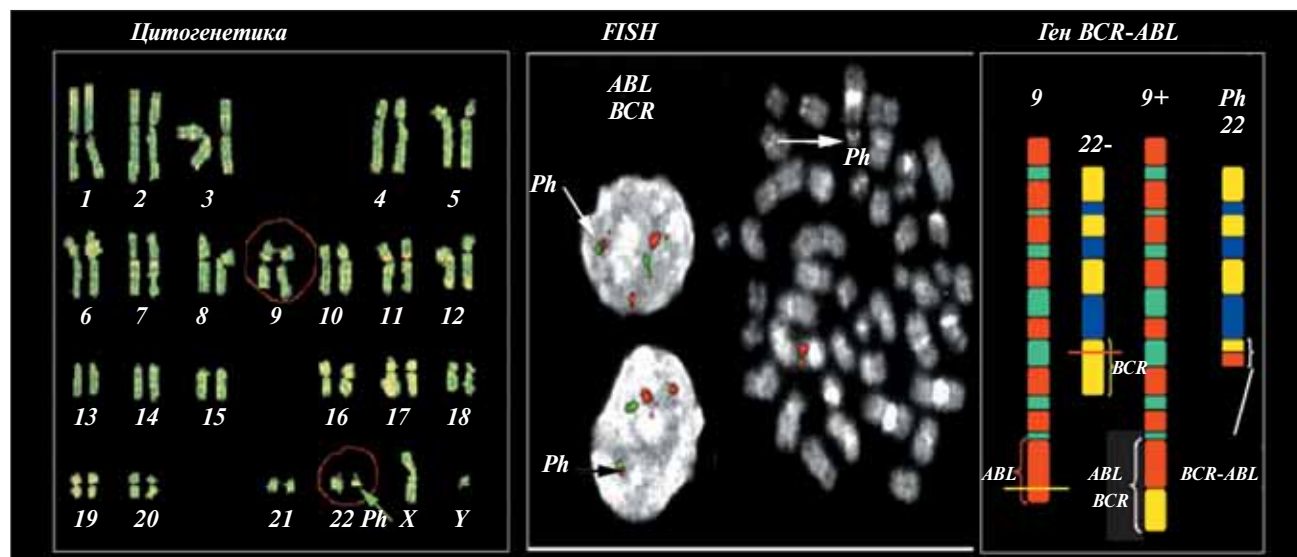
лярных методов исследования посредством обнаружения в них Ph-хромосомы и/или гена *BCR-ABL*.

ХМЛ в своем развитии проходит 3 фазы – ХФ, ФА и БК. У большинства больных заболевание верифицируют в ХФ. Так, примерно у 80, 15 и 5% пациентов с вновь выявленным ХМЛ заболевание диагностируют, соответственно, в ХФ, ФА и БК. Медиана выживаемости больных в среднем составляет 35–65 мес в ХФ, 12–24 – в ФА и исчисляется всего несколькими месяцами в фазе БК [28]. Миелоидный и лимфоидный варианты БК ХМЛ выявляют у 50 и 25% пациентов. Почти в 25% случаев четко определить линейную принадлежность бластных клеток не удастся. Медиана общей выживаемости пациентов с лимфоидным БК ХМЛ по сравнению с миелоидным несколько выше и составляет 12 и всего 3–9 мес соответственно [29, 30].

В ранней ХФ течение ХМЛ относительно доброкачественное. Пациенты, как правило, чувствуют себя удовлетворительно. На этом этапе лейкоэмическая клетка, полностью контролируемая геном *BCR-ABL*, сохраняет способность к дифференцировке, зрелая ее популяция функционирует полноценно. Однако постепенно из-за нестабильности генома, индуцируемого самим геном *BCR-ABL*, клетка ХМЛ трансформируется в более агрессивную. Дополнительные хромосомные аномалии со временем появляются у 20–40% больных ХМЛ. Наиболее часто встречаются трисомия 8-й хромосомы (30–40%), дополнительная 22-я хромосома (20–30%), изохромосома 17 (15–20%) [31, 32]. Результатом клональной эволюции являются прогрессирующее нарушение дифференцировки, усиление пролиферативной активности, блок апоптоза в клетке, а также еще более грубые нарушения процессов миграции. Как следствие, в организме больного постепенно накапливаются незрелые предшественники гранулопоэза со склонностью к образованию экстрамедуллярных очагов гемопоэза в разных органах и тканях. Наряду с этим постепенно подавляются эритро- и мегакариопоэз. Клиническая картина болезни от почти бессимптомной в ХФ по мере прогрессии ХМЛ резко ухудшается и в ФА/БК характеризуется глубокой тромбоцитопенией с геморрагическими осложнениями, анемией, болями в костях и/или в брюшной полости из-за органомегалии, а также опухолевой интоксикацией с лихорадкой, потливостью и выраженной слабостью. В БК ХМЛ больные погибают в основном от геморрагических и/или инфекционных осложнений, а также полиорганной недостаточности из-за прогрессирующей опухолевой интоксикации и/или появления экстрамедуллярных очагов гемопоэза [33].

Критерии ХМЛ, его фазы и группы риска

Диагностика ХМЛ. Несмотря на то что заподозрить и с большой долей вероятности предположить наличие ХМЛ у пациента возможно при рутинном



Выявление Ph-хромосомы с помощью стандартного цитогенетического исследования и FISH при ХМЛ

исследовании периферической крови (высокий лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, базофильно-эозинофильная ассоциация), единственным критерием диагноза ХМЛ является наличие Ph-хромосомы и/или гена *BCR-ABL*. При стандартном цитогенетическом исследовании Ph-хромосома выявляется почти у 95% больных ХМЛ. Химерный ген *BCR-ABL* обнаруживается у всех пациентов ХМЛ с помощью молекулярных методов исследования (полимеразно-цепная реакция — ПЦР и/или флуоресцентная гибридизация in situ — FISH). Цитогенетические и FISH-изменения при возникновении транслокации t(9;22)(q34;q11) и гена *BCR-ABL*, выявляемые у больных ХМЛ, представлены на рисунке.

Клиническая картина и течение болезни практически не отличаются у больных Ph-позитивным/*BCR-ABL*-позитивным и Ph-негативным/*BCR-ABL*-позитивным ХМЛ. «Маскировка» Ph-хромосомы может возникнуть при некоторых видах вариантных транслокаций, при которых в патологический процесс наряду с 9-й и 22-й могут быть вовлечены и другие хромосомы.

При транслокации t(9;22)(q34;q11) точка разрыва на 9-й хромосоме жестко фиксирована и возникает на 3' участке гена *ABL* (экзон a2). У подавляющего большинства больных ХМЛ разрыв на 22-й хромосоме происходит в большой M-bcr зоне в области экзонов e13 и e14, известных также как b2 и b3. Оба транскрипта (e13a2 = b2a2 и e14a2 = b3a2) слитного гена *BCR-ABL* кодируют образование белка размером 210 kDa — p210^{BCR-ABL}. Хотя и редко, у больных ХМЛ могут выявляться и другие транскрипты гена *BCR-ABL* (e1a2, e19a2, e1a3 и др.). Кроме того, у 10–15% пациентов с ХМЛ наряду с транскриптами b2a2 или b3a2 может обнаруживаться слабая коэкспрессия e1a2 транскрипта гена *BCR-ABL*. Однозначных данных о прогностическом значении разных транскриптов гена *BCR-ABL* не получено.

Однако, по-видимому, у больных с экспрессией белка p190 *BCR-ABL* (транскрипт e1a2) заболевание протекает более агрессивно [34]. Вариант транскрипта гена *BCR-ABL* определяют с помощью качественного, а его уровень — методом количественного анализа ПЦР. В рутинной клинической практике использование качественного ПЦР нецелесообразно, так как тактика ведения пациента не зависит от вида транскрипта гена *BCR-ABL*. Тем не менее в определенных случаях без использования данного метода обойтись невозможно. Выполнение качественного анализа ПЦР поможет в следующих сложных ситуациях: 1) на этапе диагностики ХМЛ при неинформативности стандартной цитогенетики (митозы не получены или их анализ затруднен из-за плохого качества, вариантные транслокации с «маскировкой» Ph-хромосомы и др.) и невозможности при этом проведения FISH-анализа; 2) при определении экспрессии гена *BCR-ABL* методом количественной ПЦР, как правило, используют праймеры к стандартным вариантам гена *BCR-ABL* (e13a2=b2a2 и e14a2=b3a2). Если на лейкоэмических клетках экспрессируется редкий вариант транскрипта гена *BCR-ABL*, при количественном ПЦР-анализе с праймерами к стандартным транскриптам, выявить его невозможно. В подобных случаях избежать получения ложно-негативных результатов можно только при предварительном определении варианта транскрипта гена *BCR-ABL*. Отсутствие транскрипции гена *BCR-ABL* при информативной (РНК не разрушена, достаточно копий контрольного гена) количественной ПЦР у больного без цитогенетической ремиссии является показанием для исследования качественной ПЦР и поиска редких транскриптов данного гена.

При неинформативности стандартного цитогенетического анализа, а также ложно-негативной (редкие транскрипты гена) качественной ПЦР для

Таблица 1. Преимущество и недостатки цитогенетического анализа, метода FISH и качественной ПЦР

Параметр	Цитогенетика	FISH	ПЦР
Число анализируемых клеток	15–25 (редко 50)	100–1000	1000–1 000 000
Чувствительность	10^{-1} – 10^{-2}	10^{-1} – 10^{-4}	10^{-4} – 10^{-6}
Наличие делящихся клеток	Требуется	Не требуется	Не требуется
Длительность выполнения, ч	48–72	6–12	6–8
Возможность выявления дополнительных хромосомных изменений	Да	Нет	Нет
Ложно-положительные результаты	Нет	От <1 до 12% в зависимости от методики	Да
Материал	Костный мозг	Кровь или костный мозг	Кровь или костный мозг

Таблица 2. Международные критерии определения фаз ХМЛ

Признак	Критерии фазы акселерации, %	
	Н.М. Kantarjian и соавт.	М. Vasscarani и соавт.
Бласты крови или костного мозга	15–29	15–29
Бласты+промиелоциты крови или костного мозга	≥30	>30 при наличии бластных клеток <30
Базофилы крови	≥20	>20
Тромбоцитопения, не связанная с терапией	<100×10 ⁹ /л	<100×10 ⁹ /л
Клональная эволюция	Да	—

Примечание. ХФ ХМЛ устанавливается при отсутствии критериев ФА и БК. БК диагностируют при наличии бластных клеток в крови и/или костном мозге ≥30% или при появлении экстрамедуллярных очагов гемопоэза в разных органах и тканях (кроме селезенки и печени). Спленомегалия и гепатомегалия любых размеров не являются признаками ФА или БК ХМЛ.

уточнения диагноза ХМЛ целесообразно использовать метод FISH, при котором определенное свечение в зоне химерного гена *BCR-ABL* возникает независимо от вида транскрипта. Кроме того, только данный анализ позволяет выявить делецию 9-й хромосомы. Прогностическая значимость этой аберрации при терапии ИМ и другими ИТК не установлена, и применение FISH только для ее обнаружения в рутинной клинической практике нецелесообразно.

Таким образом, для установления диагноза ХМЛ необходимо выявление перестройки t(9;22)(q34;q11) — филадельфийской хромосомы — методом стандартного цитогенетического исследования, а при его неинформативности — гена *BCR-ABL* методом FISH и/или качественной ПЦР. Наиболее значимые сравнительные характеристики этих методов исследования представлены в табл. 1.

Фазы ХМЛ. Деление ХМЛ на фазы несколько условно и основано на использовании разных факторов прогноза выживаемости, определяемых при разных видах лечения. Существует несколько критериев определения фазы заболевания. В мире наиболее часто используют критерии Онкологического центра М.Д. Anderson (США), разработанные Н.М. Kantarjian и соавт. [35]. Недавно распространение получили критерии ELN (European Leukemia

Net), предложенные М. Vasscarani и соавт. [36]. В рекомендациях данных авторов клональная эволюция исключена как признак ФА ХМЛ, что, вероятно, связано с выявлением противоречивых данных о влиянии предшествующей клональной эволюции на эффективность терапии ИМ [37, 38]. Характеристика фаз ХМЛ представлена в табл. 2.

Группы риска ХМЛ. Важно определить не только фазу ХМЛ, но и группу риска прогрессии болезни. Несмотря на то что критерии факторов риска по Sokal и EURO были определены у пациентов, получавших терапию цитостатиками и препаратами ИФН-α, их значимость показана и у больных, получающих ИМ — результаты терапии хуже у пациентов, относящихся к высокой группе риска [39, 40]. В табл. 3 представлены критерии групп риска ХМЛ.

Группа риска ХМЛ определяется на основании расчетных показателей только в дебюте болезни с учетом данных первичного обследования пациента. Фаза ХМЛ диагностируется в дебюте болезни, при появлении признаков клинической прогрессии и/или в случае смены терапии.

Группы риска для больных ХМЛ, получающих аллоТГСК. При планировании аллоТГСК целесообразно использовать шкалу факторов риска A. Gratwohl и соавт. (табл. 4) [43].

Таблица 3. Определение групп риска ХМЛ по J.E. Sokal и соавт. [41], EURO [42]

Признак	Критерии J.E. Sokal и соавт.	Критерии EURO (J. Hasford и соавт.)
Возраст, годы	0,0116 (43,4)	0,6666 (≥ 50)
Селезенка, см (из-под реберного края)	0,0345 (7,51)	0,042 × размер селезенки
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,188 [(тромбоциты) 2 /700–0,563]	1,0956, если ≥ 1500
Бласты (костного мозга)	0,0887 (2,10)	0,0584 × бласты
Эозинофилы (крови)	–	0,0413 × эозинофилы
Базофилы (крови)	–	0,2039, если базофилы $\geq 3\%$
Гемоглобин, г/л	–	–
Индекс относительного риска	Экспонента суммы	Сумма × 1000
Группы риска:		
низкая	$< 0,8$	≤ 780
средняя	0,8–1,2	781–1479
высокая	$> 1,2$	≥ 1480
Возможность автоматического подсчета групп риска	www.roc.se/Sokal.asp , Всероссийский регистр больных ХМЛ	www.pharmacoeipi.de

Таблица 4. Шкала факторов риска аллоТГСК

№	Показатель	Признак	Балл
1	Тип донора	HLA-совместимый сиблинг	0
		HLA-совместимый неродственный/гаплоидентичный	1
2	Фаза ХМЛ	Хроническая	0
		Акселерации	1
		Бластный криз	2
3	Возраст, годы	< 20	0
		20–40	1
		> 40	2
4	Пол донор/реципиент	Любое соотношение, кроме реципиент–мужчина,	0
		донор–женщина	1
5	Период от постановки диагноза до аллоТГСК, мес	≤ 12	0
		> 12	1

Примечание. Дополнительными факторами риска могут быть фиброз костного мозга и предшествующая терапия миелосаном. Группы риска: 0–1 низкая; 2–4 средняя; 5–7 высокая.

Проведенные ранее исследования подтверждают важность определения не только фазы ХМЛ, но и факторов риска прогрессии болезни и прогноза при применении аллоТГСК. Адекватный выбор оптимальной тактики ведения больного ХМЛ возможен только при четком определении риска и пользы метода терапии для конкретного пациента, что позволяет своевременно определить фазы и факторы риска развития болезни.

Методы диагностики ХМЛ, его фаз и групп риска

К обязательным методам обследования пациентов ХМЛ для установления диагноза и определения фазы и группы риска относятся:

1) морфологическое исследование периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов;

2) морфологическое исследование пунктата костного мозга;

3) цитогенетическое исследование костного мозга с анализом не < 20 метафазных пластинок. При неинформативности цитогенетического анализа (невозможность получения качественных метафазных пластинок, анализ < 20 клеток), а также при негативном ответе – отсутствие t(9;22)(q34;11) при высокой вероятности диагноза ХМЛ необходимо использовать молекулярно-генетические методики (FISH или ПЦР);

4) пальпаторное определение размеров селезенки, печени и периферических лимфатических узлов; спленомегалия и/или гепатомегалия любых размеров не являются критериями ФА или БК, тогда как специфическое поражение любых других органов и тканей следует рассматривать как признак

Таблица 5. Обязательные методы обследования для подтверждения диагноза, установления фазы и группы риска ХМЛ

Методы для подтверждения диагноза	Методы для установления фазы и группы риска ХМЛ и аллоТГСК
Цитогенетическое исследование, при неинформативности — FISH или качественная ПЦР	Анализ крови с лейкоцитарной формулой и тромбоцитами Морфологическое исследование костного мозга Цитогенетическое исследование см из-под реберной дуги селезенки (пальпаторно) HLA-типирование (только для потенциальных кандидатов на аллоТГСК)

трансформации болезни в БК (общепризнанные критерии ФА, БК, ХФ представлены в табл. 2);

5) HLA-типирование потенциальных кандидатов на проведение аллоТГСК и их сиблингов, при отсутствии последних или их несовместимости — поиск HLA-совместимого неродственного донора в Международных регистрах стволовых клеток. Данное исследование в дебюте болезни показано больным ХМЛ в ФА и БК, не имеющим противопоказаний к использованию этого метода лечения (возраст старше 55–60 лет или наличие тяжелых и неконтролируемых соматических заболеваний). Больным в ХФ ХМЛ независимо от факторов риска болезни выполнение аллоТГСК в качестве 1-й линии терапии не рекомендовано и проведение им HLA-типирования целесообразно только в случае развития резистентности и/или непереносимости ИМ и ИТК 2-й генерации (нилотиниб, дазатиниб), а также в случае выявления цитогенетической мутации Т315I;

6) пациентам в БК ХМЛ для верификации характера бластных элементов необходимо выполнение цитохимического исследования и иммунофенотипирования.

Обязательные методы обследования для установления диагноза, фазы и группы риска ХМЛ приведены в табл. 5.

Факультативные методы обследования

1. Трепанобиопсия — может помочь уточнить наличие и распространенность фиброзных изменений в костном мозге, а также оценить динамику этих изменений в процессе терапии. Несмотря на то что фиброз костного мозга не является абсолютным противопоказанием для проведения аллоТГСК, перед его выполнением целесообразно осуществить трепанобиопсию, поскольку риск неприживления или отторжения трансплантата высок у больных с выраженным фиброзом костного мозга.

2. Инструментальные методы обследования — для определения экстрамедуллярных очагов гемопоэза. Для оценки группы риска ХМЛ используется пальпаторное определение размеров селезенки, печени и периферических лимфатических узлов. Вопрос о проведении ультразвукового исследования, компьютерной томографии или люмбальной пункции решается на основании клинических показаний.

3. При информативном цитогенетическом исследовании проведение FISH или качественное исследование ПЦР для выявления гена *BCR-ABL* нецелесообразно. Использование FISH для обнаружения делеции 9-й хромосомы, а ПЦР — для определения транскрипта гена *BCR-ABL* хотя и желательно, но не является обязательным в рутинной клинической практике из-за от-

сутствия достаточных данных влияния этих факторов на результаты терапии. Поводом для выполнения качественной ПЦР может быть подозрение на получение ложно-негативного результата при количественной ПЦР из-за наличия редких транскриптов гена *BCR-ABL* (см. выше).

4. До начала терапии ИМ пациенту целесообразно выполнить количественное ПЦР-исследование для определения начального уровня экспрессии гена *BCR-ABL*.

5. Цитохимическое исследование для определения содержания щелочной фосфатазы в нейтрофилах нецелесообразно из-за отсутствия специфичности и, следовательно, низкой диагностической ценности. Данное исследование может быть использовано как предварительное при необходимости срочной дифференциальной диагностики (например, ХМЛ и лейкомоидная реакция при инфекционном заболевании или опухолевом поражении костного мозга).

Обследование для установления диагноза и определения групп риска ХМЛ необходимо проводить только в дебюте заболевания, а обследование для уточнения текущей фазы ХМЛ требуется также перед каждой сменой терапии. Важность данного обследования перед назначением ИТК объясняется необходимостью подбора дозы ИТК в зависимости от фазы ХМЛ, а также с целью прогнозирования эффективности проводимой терапии и определения адекватной тактики ведения (например, необходимость включения в план ведения пациента в ФА/БК аллоТГСК). Обследование с целью уточнения фазы ХМЛ до начала терапии ИТК проводится повторно, если оно не выполнялось в течение >12 нед до приема 1-й дозы препарата или по клиническим показаниям (подозрение на прогрессию болезни).

Терапия ХМЛ до эры ингибиторов тирозинкиназ

В течение нескольких десятилетий терапия ХМЛ оставалась паллиативной. Лечение цитостатиками (**гидреа**, **бусульфан**) не увеличивало общую выживаемость, но несколько улучшало качество жизни пациентов. Существенные сдвиги в терапии ХМЛ появились в 70–80-х годах XX в. Внедрение в практику **препаратов ИФН-α** позволило у части больных получить не только стойкую гематологическую, но и

цитогенетическую ремиссию. Было показано, что 10-летняя общая выживаемость пациентов, достигших полного цитогенетического ответа (ПЦО), превышает 70%. Впервые вследствие проведения консервативной терапии появились «долгожители». Однако часто переносимость препарата была плохой. Аллергические реакции, гриппоподобные проявления и другие осложнения лечения ИФН- α снижали качество жизни больных, а нередко требовали и отмены терапии. Кроме того, частота достижения ПЦО была низкой (10–15%), а случаи получения большого молекулярного ответа (БМО) были единичными. Сочетание препаратов ИФН- α с цитозаром несколько увеличило частоту ПЦО (25–30%), однако участились и побочные эффекты терапии. Кроме того, рано или поздно практически у всех больных, получающих терапию ИФН- α , заболевание прогрессировало и они погибали в связи с развитием ХМЛ [44–48].

Несмотря на появление существенно более эффективной терапии ИТК, в ряде случаев применение препаратов ИФН- α все еще оправдано. В настоящее время эти препараты могут быть использованы при развитии резистентности к ИМ и новым ИТК (нилотиниб, дазатиниб) и/или их непереносимости и невозможности проведения аллотГСК (противопоказания, отсутствие HLA-совместимого донора), а также на фоне беременности с целью достижения и/или поддержания ремиссии. Кроме того, продолжаются клинические исследования по изучению эффективности препаратов ИФН- α в поддержании полного молекулярного ответа (ПМО) после отмены ИМ. Возможно, иммунный ответ, индуцируемый препаратом, будет способствовать элиминации лейкоэмических стволовых клеток, рефрактерных к ИМ и новым ИТК (нилотиниб, дазатиниб). Проводятся также исследования по оценке преимущества сочетанной терапии ИМ и препаратов ИФН- α над монотерапией ИМ. До получения результатов данных клинических исследований в рутинной клинической практике последовательное или сочетанное использование ИМ или новых ИТК с препаратами ИФН- α не рекомендовано [49, 50].

Гидреа может применяться с целью достижения циторедукции до начала терапии ИТК, при беременности — для поддержания гематологического ответа, а также в случаях, когда проведение другой терапии невозможно (резистентность и/или непереносимость ИТК, препаратов ИФН- α , невозможность проведения аллотГСК, недоступность экспериментальных препаратов).

Новой эпохой в развитии терапевтических возможностей лечения ХМЛ стало появление аллотГСК, а позже ИТК.

Роль трансплантации костного мозга в лечении ХМЛ

Первые ТГСК при ХМЛ были проведены в Сиэтле в 1970-х годах. С начала 90-х годов проведение аллотГСК в качестве 1-й линии терапии при

наличии донора, совместимого по системе HLA (Human Leukocyte Antigen), а также возраста больного <50–55 лет стала стандартной рекомендацией для пациентов с впервые диагностированным ХМЛ [51, 52]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению возраста трансплантируемых больных в показаниях к проведению ТГСК, что связано как с развитием трансплантационных методик, так и методов сопроводительной терапии.

Эффективность и безопасность. Эффективность данного метода лечения бесспорна. Подавляющее большинство больных в результате проведения им аллотГСК достигают как полного генетического ответа (ПГО), так и ПЦО. Более того, у 75–90% больных с ПЦО удастся получить и ПМО. После проведения аллотГСК общая выживаемость пациентов с ХФ ХМЛ к 10 и 20 годам достигает 50–75 и 45–60% соответственно. Длительные наблюдения доказали возможность излечения больных от ХМЛ с помощью проведения аллотГСК. Эффект аллотГСК связан не только с применением высоких доз цитостатиков и облучения, но и с воздействием иммунных клеток донора на резидуальные лейкоэмические клетки пациента (реакция трансплантат-против-лейкоза — РТПЛ). Высокая частота достижения повторной ремиссии после рецидива путем введения донорских лимфоцитов, индуцирующих иммунный ответ, подтверждает наличие данного эффекта. Он наиболее выражен именно у больных ХМЛ. Поэтому, несмотря на появление эффективной консервативной терапии ИТК, аллотГСК считается единственным методом, способным полностью элиминировать из организма лейкоэмический клон клеток [53, 54].

Тем не менее, несмотря на очевидную эффективность аллотГСК, существует несколько проблем, ограничивающих ее широкое применение у больных ХМЛ. Во-первых, во всем мире предельным возрастом для стандартной миелоаблативной аллотГСК считается 55–60 лет. Наименьший риск развития фатальных посттрансплантационных осложнений наблюдается у лиц моложе 20 лет. Однако при ХМЛ медиана возраста больных на момент диагноза болезни равна 50–60 годам, а больные моложе 20 лет составляют <10%. Таким образом, в связи с преобладанием в популяции больных ХМЛ возрастной группы 50–60 лет выживаемость в ней после аллотГСК оказывается сопоставимой с результатами лечения ИТК.

Во-вторых, почти 60% пациентов не удастся найти HLA-совместимого донора (сиблинга или неродственного донора в международных регистрах доноров гемопоэтических стволовых клеток — ГСК).

В целом с учетом этих 2 факторов аллотГСК может быть проведена не более 30% больных ХМЛ [55].

Несмотря на усовершенствование методов сопроводительной терапии, резко снизивших за последние годы смертность от посттрансплантационных

осложнений, почти 15–20% больных погибают в раннем посттрансплантационном периоде от тяжелых осложнений химиотерапии или реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ). Случаи смерти больных в позднем (>12 мес) посттрансплантационном периоде вследствие развития хронической РТПХ или рецидива заболевания встречаются реже. Длительные наблюдения показали, что вероятность возникновения рецидива ХМЛ после проведения аллоТГСК составляет до 1% в год. Описаны случаи развития рецидива ХМЛ и после 20 лет ремиссии [56].

Основными причинами смертности при проведении трансплантации остаются острая и хроническая РТПХ, а также обусловленные ими инфекционные осложнения (85–90%), веноокклюзионная болезнь печени, кровотечения, сердечная и почечная недостаточность. Применение немиелоаблативной ТГСК позволяет снизить этот риск. За последние 20 лет в технологии проведения аллоТГСК произошли определенные изменения: появились новые иммуносупрессивные препараты для лечения

сттрансплантационных осложнений. Так, оптимистичные результаты были получены у больных в ФА, достигших большого цитогенетического ответа при терапии ИМ к моменту проведения аллоТГСК – к 12-му месяцу после выполнения аллоТГСК частота случаев смерти в группах больных без БЦО и с БЦО на момент проведения аллоТГСК составила 47 и всего 8%, а вероятность развития рецидива ХМЛ – 29 и всего 8% соответственно [59].

Факторы риска. Основным недостатком аллоТГСК остается смертность в раннем посттрансплантационном периоде. Выживаемость после аллоТГСК зависит в основном от следующих факторов: 1) возраст пациента; 2) стадия заболевания на момент трансплантации; 3) тип донора; 4) время от диагностики заболевания до трансплантации (табл. 4). При решении вопроса о направлении больного на аллоТГСК необходимо учитывать указанные факторы и определять вероятность развития фатальных посттрансплантационных осложнений (табл. 6) [43].

Кроме того, неблагоприятными факторами для аллоТГСК являются предлеченность бусульфаном и продолжительная (>3 мес) терапия препаратами ИФН-α. В связи с этим пациенты, которым планируется проведение аллоТГСК, не должны получать бусульфан и ИФН-α, а тем больным, которым все же проводится терапия ИФН-α, данное лечение должно быть прекращено как минимум за 3 мес до осуществления аллоТГСК [60].

С введением в практику ИМ появились исследования, показывающие, что предлеченность ИМ не ухудшает исход аллоТГСК [61]. Если пациент получает ИМ перед аллоТГСК, то

рекомендуется прекратить его прием за 2 нед до ее проведения а [62].

Необходимо помнить о том, что крайне важным является своевременное направление пациента на аллоТГСК. Прогрессия болезни в ФА/БК резко повышает риск развития фатальных исходов. Так, длительная выживаемость (>10 лет) больных при проведении аллоТГСК в ранней ХФ, ФА и БК составляет >50, 25 и <10% соответственно [60].

Источник ГСК. В качестве источника ГСК от НЛА-совместимых доноров при лечении ХМЛ, как и при терапии других неоплазий, принято использовать ГСК периферической крови [63]. Это связано с более быстрым приживлением трансплантата и, соответственно, более коротким периодом тяжелой цитопении. При этом продемонстрировано,

Таблица 6. Вероятность развития посттрансплантационной смерти и общая выживаемость (%) к 5 годам наблюдения в зависимости от факторов риска, определенных по шкале ЕВМТ (European Group for Blood and Marrow Transplantation – Европейская группа трансплантации крови и костного мозга)

Количество факторов	Вероятность смерти	Общая выживаемость
0	20	72
1	23	70
2	31	62
3	46	48
4	51	40
5	71	18
6	72	22

РТПХ, улучшились антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия, трансфузиологическое пособие и, что особенно важно, было введено в практическую деятельность высокоточное молекулярное НЛА-типирование. Последнее позволяет подобрать наиболее совместимого донора ГСК и тем самым снизить риск развития РТПХ тяжелой степени. Все это в течение последней декады способствовало снижению общей смертности в первый год после проведения аллоТГСК с 33 до 18% и повышению 5-летней выживаемости больных с 62 до 73% [57, 58]. Кроме того, с внедрением ИМ появилась возможность значительной редукции лейкоэмических клеток до осуществления аллоТГСК даже у больных в ФА и БК. Это может повысить эффективность аллоТГСК и снизить риск развития по-

что в первой ХФ ХМЛ при использовании в качестве трансплантата ГСК периферической крови по сравнению с ГСК костного мозга в целом нет различий в общей выживаемости, хотя есть тенденция к снижению частоты развития рецидивов. Последнее, вероятно, связано с тем, что при применении периферических ГСК выявлено повышение эффекта РТПЛ [64, 65]. При этом, как и ожидалось, при использовании ГСК периферической крови выявлена более высокая частота развития хронической РТПХ [66, 67]. В настоящее время преимущество периферических ГСК перед ГСК костного мозга у пациентов с ХМЛ выявлено как при родственной, так и при неродственной аллоТГСК [65].

Таким образом, наиболее широко в качестве источника ГСК при ХМЛ применяется периферическая кровь. С целью повышения концентрации ГСК в крови перед аферезом используют преимущественно введение гранулоцитарно-колониестимулирующих факторов (ГКСФ), обычно в дозе 10–12 мкг/кг/день подкожно в течение 4–5 дней. Это позволяет повысить уровень CD34⁺-клеток в крови более чем в 20 раз. Аферез (забор) ГСК у донора проводится в специализированном отделении при клиниках ТГСК. Почти в 60% случаев достаточное число CD34⁺-клеток ($>4 \times 10^6$ /кг) удается получить после 1 и только у 10% доноров – после большего числа проведения процедур афереза.

Риск развития тяжелых осложнений для донора при заборе как периферических ГСК, так и ГСК костного мозга минимальный. Осложнения при заборе периферических ГСК связаны с введением ГКСФ. В основном это аллергические реакции, боли в костях, слабость, головные боли и тошнота. Описаны единичные случаи разрыва селезенки, связанные с использованием ГКСФ. Кроме того, почти у 20% доноров для обеспечения оптимального режима забора клеток требуется постановка центрального венозного катетера. Описаны около 1% случаев возникновения осложнений у доноров, связанные с данным вмешательством. Донор ГСК, как правило, после забора клеток сохраняет трудоспособность и в проведении каких-либо лечебных или реабилитационных мероприятий не нуждается. При длительном наблюдении не зарегистрировано ни одного случая развития лейкозов у здоровых доноров после осуществления афереза периферических ГСК.

У доноров ГСК костного мозга осложнения в основном связаны с применением наркоза. Также отмечаются боли, обусловленные выполнением процедуры забора клеток, и слабость. В целом тяжелые осложнения описаны менее чем в 1% случаев. Период полного восстановления трудоспособности в среднем достигает 15 дней.

Виды аллоТГСК. При лечении ХМЛ сегодня выполняется аллоТГСК. Аутологичная ТГСК (аутоТГСК) для лечения ХМЛ практически не приме-

няется. Исторически были попытки проведения аутоТГСК у больных ХМЛ с целью замедления прогрессии заболевания или восстановления чувствительности к проводимой терапии. После введения в практику ИМ, возможно, заготовка аутологичных ГСК в состоянии цитогенетической и молекулярной ремиссии с последующей аутоТГСК может иметь терапевтическую целесообразность. Однако пока нет убедительных данных клинических исследований, подтверждающих правоту такого подхода.

Если решение о проведении аллоТГСК принято, неизбежно встает вопрос о том, какой вид кондиционирования предложить пациенту: миелоаблативный или немиелоаблативный/редуцированный?

Стандартным *миелоаблативным режимом* для проведения аллоТГСК у пациентов с ХМЛ являются бусульфан (16 мг/кг) и циклофосфан (120 мг/кг) – BuCy. При одинаковой эффективности они имеют лучший профиль переносимости по сравнению с комбинацией циклофосфана и облучения всего тела (total body irradiation, ТВИ). Новым в повышении эффективности режима кондиционирования стало применение бусульфана парентерально с фармакокинетическим мониторингом и подбором индивидуальной дозировки на основании концентрации препарата в сыворотке крови [68].

Токсичность, обусловленная кондиционированием и развитием посттрансплантационных осложнений, особенно РТПХ, ограничивает число пациентов, которым можно предложить миелоаблативный вариант аллоТГСК. *Редуцированный или немиелоаблативный режим* может быть рекомендован пациентам старше 50 лет или молодым больным, имеющим тяжелые сопутствующие заболевания. Наиболее распространенным немиелоаблативным режимом кондиционирования при ХМЛ является комбинация бусульфана (8 мг/кг), флударабина (150 мг/м²) и антитимоцитарного глобулина (кроличий, 40 мг) – BuFlu-ATG.

По данным анализа, проведенного С. Crawley и соавт. [69], включающего 211 пациентов с ХМЛ, которым проводилась немиелоаблативная аллоТГСК, выживаемость наиболее сильно зависела от фазы заболевания. Так, общая выживаемость пациентов в первой ХФ ХМЛ была 69%, во второй – 57%, в ФА – 24% и в БК – только 8%. Риск развития фатальных посттрансплантационных осложнений при аллоТГСК с редукцией дозы цитостатиков довольно высок. Так, в исследовании Р. Kebriaei и соавт. [70] смертность к 100 дням, к 2 и 5 годам соответственно составила 33, 39 и 48%. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессии к 5 годам наблюдения были 33 и 20%. Отсутствие рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения за пациентами не позволяет включать этот вариант аллоТГСК в качестве стандарта лечения. В настоящее время применение немиелоаблативных режимов

кондиционирования, особенно у молодых пациентов, а также у больных с большой опухолевой массой и с продвинутыми фазами ХМЛ, не рекомендовано.

Мониторинг пациентов после ТГСК. Определение ремиссии при ХМЛ за последние 15 лет значительно изменилось. В качестве предиктора рецидива после аллоТГСК используется ПЦР в режиме реального времени (РВ-ПЦР). Прежде применяли качественное определение *BCR-ABL* РВ-ПЦР, но оказалось, что минимальная остаточная болезнь (МОБ) может определяться с помощью РВ-ПЦР в течение нескольких лет после проведения трансплантации. Так, у 25–50% пациентов МОБ определяется в течение 3 лет после выполнения трансплантации. Показано, что вероятность развития рецидива болезни минимальна в случае достижения молекулярной ремиссии в период до 12 мес после проведения аллоТГСК. Постепенное снижение уровня транскрипции гена *BCR-ABL* также является хорошим прогностическим признаком.

Рекомендовано осуществление мониторинга *BCR-ABL* РВ-ПЦР периферической крови не реже чем 1 раз в 3 мес на протяжении первых 2–3 лет с дальнейшими интервалами в 6 мес в течение последующих 5 лет, далее ежегодное обследование.

Пациента с положительным ответом *BCR-ABL* РВ-ПЦР следует мониторировать чаще (раз в 4 нед проводить исследование периферической крови на выявление гена *BCR-ABL*), до тех пор пока не будет диагностирована полная молекулярная ремиссия. Необходимо отметить, что результаты мониторинга могут отличаться в разных лабораториях и в динамике исследование желательно проводить в одной и той же лаборатории.

Лечение персистирующего заболевания и рецидива после трансплантации. Важность понимания значения иммунной системы в лечении ХМЛ берет начало с 1980-х годов, когда была выявлена РТПЛ. В дальнейшем эта точка зрения была подтверждена еще и тем, что при проведении деплеции Т-лимфоцитов при ХМЛ была отмечена высокая частота развития рецидивов. Впервые инфузию донорских лимфоцитов (ИДЛ) применил Н. J. Kolb в 1990-х годах для получения ремиссии у пациентов с рецидивом ХМЛ [71, 72].

Теперь уже широко известно, что ИДЛ является эффективным методом для достижения полной ремиссии у пациентов с рецидивом после аллоТГСК, проведенной у них в ХФ ХМЛ. При лечении больных с цитогенетическим или молекулярным рецидивом, развившимся после аллоТГСК, эффективность ИДЛ составляет около 85%. Наиболее частыми осложнениями ИДЛ являются РТПХ (6–33%), миелосупрессия (6–33%). Смертность, обусловленная ИДЛ, составляет 4–20%.

Считается, что у пациентов с хронической РТПХ эффективность применения ИДЛ меньше

[18]. Однако для больных, подвергшихся трансплантации и рецидивирующих в ХФ ХМЛ, эффективность ИДЛ составляет >90%, что позволяет считать ее «золотым» стандартом для лечения рецидивов у такой группы пациентов.

Также есть данные об эффективности ИМ при лечении рецидива, развившегося после проведения аллоТГСК, что позволяет использовать его в качестве альтернативы ИДЛ, особенно при прогрессии болезни в ФА/БК, когда эффективность ИДЛ снижается. Один из наиболее интересных подходов — применение ИМ для достижения ремиссии с последующим введением ИДЛ в небольших дозах [73].

Пока не существует стандартных схем использования ИМ или других ИТК у пациентов с рецидивом болезни, возникшим после проведения аллоТГСК. Одним из вариантов решения данной проблемы может стать превентивное использование ИДЛ и/или применение ИМ или других ИТК в раннем посттрансплантационном периоде [74].

Таким образом, в настоящее время аллоТГСК, вероятно, является единственной возможностью полного излечения пациента от ХМЛ. Однако в связи с высоким риском развития фатальных посттрансплантационных осложнений, с одной стороны, и постоянным усовершенствованием малотоксичной высокоэффективной консервативной терапии — с другой, решение о проведении аллоТГСК должно приниматься крайне ответственно, с учетом всех возможных рисков и потенциальной эффективности, при полном взаимодействии пациента, лечащего врача и команды трансплантологов.

Показания. С появлением ИТК показания к проведению аллоТГСК резко изменились. В первую ХФ ХМЛ аллоТГСК показана при развитии резистентности или непереносимости к ИМ и новым ИТК. Непрямые сравнения эффективности продемонстрировали преимущество ИТК перед аллоТГСК, поэтому ее выполнение взрослым пациентам в ХФ в качестве 1-й линии терапии на сегодняшний день не рекомендовано. R. Nehlmann и соавт. [75] показали, что ранняя родственная аллоТГСК не имеет преимуществ перед консервативной терапией.

Впервые выявленные пациенты с ХМЛ в ФА довольно гетерогенны, и тактика их ведения может отличаться. Для ряда таких больных может быть очень эффективна терапия ИМ или ИТК второго поколения. По этой причине решение о проведении аллоТГСК должно приниматься с учетом следующих данных: 1) оценка степени риска прогрессии ХМЛ (определяется по индексу Sokal) и предполагаемый ответ на терапию; 2) определение эффективности ИМ в ключевые временные точки (цитогенетика и количественная ПЦР); 3) оценка риска возникновения трансплантационной смертности и посттрансплантационных осложнений; 4) наличие и доступность донора.

Пациентам в БК рекомендовано проведение аллотГСК сразу после достижения ХФ с помощью монотерапии ИМ или сочетанной терапии ИМ с полихимиотерапией.

Появление ИМ (Гливек®), по эффективности сопоставимого с аллотГСК у большинства больных, а по безопасности существенно превосходящего ее, стало революционным в развитии терапии ХМЛ и дало толчок дальнейшему распространению направленной (таргетной) терапии, как в гематологии, так и в онкологии. Согласно данным ретроспективного анализа, в 2001 г. ХМЛ был наиболее частым показанием для проведения аллотГСК, в 2005 г., вскоре после появления ИМ, он уже стал занимать лишь 8-е место среди других заболеваний. Число пациентов, которым аллотГСК проводилась в первой ХФ, снизилось с 62 до 44%.

При этом количество больных, подвергшихся трансплантации в ФА или во второй ХФ, наоборот, увеличилось с 24 до 41%. Частота выполнения аллотГСК в фазе БК осталась на прежнем уровне — 14–15% [76].

Введение в клиническую практику ИМ кардинально изменило подходы к лечению ХМЛ. ИМ прочно занял место в 1-й линии терапии для большинства больных ХМЛ. Более того, появление новых ИТК сместило аллотГСК у больных в ХФ ХМЛ и со 2-й линии терапии.

Эффективность и безопасность наиболее современных средств консервативной терапии ХМЛ — ИТК, ИМ, нилотиниба и дазатиниба, а также современная тактика ведения пациентов с этим грозным, но курабельным заболеванием будет представлена в следующем номере журнала.

Л и т е р а т у р а

- Bennett J.H. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppurative of the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845; 64: 413.
- Cragie D. Case of disease of the spleen in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845; 64: 400.
- Deininger M.W., Goldman J.M., Lydon N. et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood* 1997;90:3691–8.
- Cortes J., Kantarjian H.M., O'Brien S. Result of interferon-alpha therapy in patients with chronic myelogenous leukemia 60 years of age and older. *Am J Med* 1996;100:452–5.
- Bogdanov K.V., Chukhlov A.B., Zaritsky A.Y. et al. Ultraviolet irradiation induces multiple DNA double-strand breaks and apoptosis in normal granulocytes and chronic myeloid leukaemia blasts. *Br J Haematol* 1997;98(4):869–72.
- Boice J.D. Jr., Day N.E., Andersen A. et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:955–75.
- Ichimaru M., Ishimaru T., Mikami M. et al. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950–71. Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. *J Radiat Res* 1978;19:262–82.
- Daley G.Q., Van Etten R.A., Baltimore D. et al. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990;247:824–30.
- Kloetzer W.S., Kurzrock R., Smith L. et al. The human cellular abl gene product in the chronic myelogenous leukemia cell line K-562 has associated tyrosine protein kinase activity. *Virology* 1985;140:230–8.
- McWhirter J.R., Wang J.Y. Activation of tyrosinase kinase and microfilament-binding functions of c-abl by bcr sequences in bcr/abl fusion proteins. *Mol Cell Biol* 1992;11:1553–65.
- Lugo T.G., Pendergast A.M., Muller A.J., Witte O.N. Tyrosin kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247:1079–82.
- Smith K.M., Yacobi R., Va Etten R.A. Autoinhibition of Bcr-Abl through its SH3 domain. *Mol cell* 2003;12:27–37.
- Steelman L.S., Pohnert S.C., Shelton J.G. et al. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. *Leukemia* 2004;18(2):189–218.
- Kurzrock R., Kantarjian H.M., Druker B.J., Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138(10):819–30.
- Durig J., Rosenthal C., Elmaagacli A. et al. Biological effects of stroma-derived factor-1 alpha on normal and CML CD34+ haemopoietic cells. *Leukemia* 2000;14(9):1652–60.
- Peled A., Hardan I., Trakhtenbrot L. et al. Immature leukemic CD34+CXCR4+ cells from CML patients have lower integrin-dependent migration and adhesion in response to the chemokine SDF-1. *Stem Cells* 2002;20(3):259–66.
- Lugo T.G., Pendergast A.M., Muller A.J. et al. Tyrosin kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247:1079–82.
- Van Etten R.A. Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-abl. *Trend Cell Biol* 1999;9:179–86.
- Nakamura T., Lee M.P., Johnson L.A. et al. Fusion of the nucleoporin gene NUP98 to HOXA9 may be the chromosome translocation t(7;11)(p15;p15) in human myeloid leukemia. *Nat Genet* 1996;12:154–8.
- Mitani K., Kominami R., Muramatsu M. et al. Generation of the AML1/EVI-1 fusion gene in t(3;21)(q26;q22) causes blastic crisis in chronic myelocytic leukemia. *EMBO J* 1994;13:504–10.
- Ahuja H., Advani S.H., Cline M.J. et al. Alterations in the p53 gene and the local evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6783–7.
- Sill H., Goldman J.M., Cross N.C.P. Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995;85:2013–6.
- Zhang S., Dong X., Li X. et al. A gain-of-function mutations of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:abstr 1022.
- Jamieson C.H., Ailles L.E., Dylla S.J. et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med* 2004;351(7):657–67.
- Coluccia A.M., Vacca A., Dunach M. et al. Bcr-Abl stabilizes beta-catenin in chronic myeloid leukemia through its tyrosine phosphorylation. *EMBO J* 2007;26(5):1456–66.
- Babicka L., Zemanova Z., Pavlistova L. et al. Complex chromosomal rearrangements in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;168(1):22–9.
- Majlis A., Smith T.L., Talpaz M. et al. Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:196–203.
- Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia* 2003;17:1529–37.
- Kantarjian H.M., Shan J., Cortes J. et al. Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2001;92(10):2501–7.
- Wadhwa J., Szydlo R.M., Chase A. et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2002;99(7):2304–9.
- Cortes J., O'Dwyer M.E. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;8(3):671–84.
- Kantarjian H.M., Dixon D., Keating M.J. et al. Characteristic of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61:1441–6.
- Savage D.G., Szydlo R.M., Goldman J.M. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997;96:111–6.
- Jones D., Luthra R., Cortes J. et al.

- BCR-ABL fusion transcript types and levels and their interaction with secondary genetic changes in determining the phenotype of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Blood* 2008;115(12):5190–2.
35. Kantarjian H.M., Keating M.J., Walters R.S. et al. Characteristic of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61:1441–6.
 36. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809–20.
 37. Schoch C., Haeflrich T., Kern W. et al. Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2003;17:461–3.
 38. Cortes J.E., Talpaz M., O'Brien S. et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Cancer* 2006;106(6):1306–15.
 39. Cervantes F., Hernandez-Boluda J.C., Steegmann J.L. et al. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression-free survival in 150 patients. *Haematologica* 2003;88(10):1117–22.
 40. Rosti G., Trabacchi E., Bassi S. et al.; Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Risk and early cytogenetic response to imatinib and interferon in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2003;88(3):256–9.
 41. Sokal J.E., Baccarani M., Russo D., Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:49–61.
 42. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Nat Cancer Institut* 1998;90:850–8.
 43. Gratwohl A., Hermans J., Goldman J.M. et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352(9134):1087–92.
 44. Hehlmann R., Heimpel H., Kolb H.J. et al. The German CML study, comparison of busulfan vs. hydroxyurea vs. interferon alpha and establishment of prognostic score I. *Leuk Lymphoma* 1993;11(Suppl 1):159–68.
 45. Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al.; European Study Group on Interferon in Chronic Myeloid Leukemia; Italian Cooperative Study Group on CML; France intergroup of CML; German CML Study Group; UK Medical Research Council Working Party on CML; Spanish CML Study Group; Australian CML Study Group; Swedish CML Study Group. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001;98:3074–81.
 46. Абдулкадыров К.М., Удальева В.Ю., Рукавицын О.А., Бессемельев С.С. Альфа-интерфероны в лечении больных хроническим миелолейкозом. *Вопр онкол* 1999;45(4):387–92.
 47. Kantarjian H.M., O'Brien S., Smith T.L. Treatment of Philadelphia- positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon-alpha and low doses cytarabine. *J Clin Oncol* 1999;17:284–92.
 48. Faderl S., Talpaz M., Estrov Z. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Int Med* 1999;131:207–19.
 49. Kujawski L.A., Talpaz M. The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18(5–6):459–71.
 50. Palandri F., Iacobucci I., Castagnetti F. et al.; GIMEMA Working Party on CML. Front-line treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alpha: 5-year outcome. *Haematologica* 2008;93(5):770–4.
 51. Fefer A., Cheever M.A., Thomas E.D. et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med* 1979;300:333–7.
 52. Maziarz R.T. Who with chronic myelogenous leukemia to transplant in the era of tyrosine kinase inhibitors? *Curr Opin Hematol* 2008;15:127–33.
 53. Goldman J. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:1–103.
 54. Silver R.T., Woolf S.H., Hehlmann R. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999;94:1517–36.
 55. Druker B.J., Ford J.M., Goldman J.M. et al. Chronic myelogenous leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001;87:112.
 56. Goldman J. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:1–103.
 57. 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;91:513–21.
 58. Weisser M., Ledderose G., Kolb H.J. Long-term follow-up of allogeneic HSCT for CML reveals significant improvement in the outcome over the last decade *Ann Hematol* 2007;86:127–32.
 59. Weisser M., Schleuning M., Haeflrich C. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides excellent results in advanced stage chronic myeloid leukemia with major cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48(2):295–301.
 60. Gratwohl A. Prognostic factors in chronic myeloid leukemia: allografting. *Semin Hematol* 2003;40(1):13–21.
 61. Oehler V.G., Gooley T., Synder D.S. et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:1782–9.
 62. Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M. on behalf of the European Leukemia Net. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007;370:342–50.
 63. Mauro M.J., Maziarz R.T. Stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia: when should it be used? *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):404–16.
 64. Körbling M., Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allo-transplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood* 2001;98:2900–8.
 65. Elmaagacli A.H., Beelen D.W., Opalka B. et al. The risk of residual molecular and cytogenetic disease in patients with Philadelphia chromosome-positive first chronic phase myelogenous leukemia is reduced after transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells compared with marrow. *Blood* 1999;94:3884–9.
 66. Oehler V.G., Radich J.P., Storer B. et al. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:85–92.
 67. Champlin R.E., Schmitz N., Horowitz M.M. et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000;95:3702–9.
 68. Slattery J.T., Clift R.A., Buckner C.D. et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* 1997;89:3055–60.
 69. Crawley C., Szydlo R., Lallancette M. et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;106:2969–76.
 70. Kebriaei P., Detry M.A., Giralt S. et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110(9):3456–62.
 71. Horowitz M.M., Gale R.P., Sondel P.M. et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(3):555–62.
 72. Kolb H.J. Donor leukocyte transfusions for treatment of leukemic relapse after bone marrow transplantation. EBMT Immunology and Chronic Leukemia Working Parties. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):321–9.
 73. Weisser M., Tischer J., Schnittger S. et al. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:663–6.
 74. Apperley J.F. Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after allogeneic stem cell transplantation. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2006:226–32.
 75. Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:4686–92.
 76. Giralt S.A., Arora M., Goldman J.M. et al. Impact of imatinib therapy on the use of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007;137:461–7.