

Лечение хронического миелолейкоза на развернутой стадии

Краткое содержание

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ), выявленном на развернутой стадии, иматиниб в стандартной дозе (400 мг/сут) более чем в 80% случаев вызывает полную цитогенетическую ремиссию. Длительность ремиссии зависит от выраженности реакции на лечение: если за 12 мес количество транскрипта гена *BCR-ABL1* снизилось по крайней мере на 3 порядка, вероятность длительного безрецидивного периода составляет почти 100%. В группе высокого риска по индексу Сокала прогноз хуже, но в целом реакция на лечение имеет более высокую прогностическую значимость, чем факторы, оцениваемые до начала терапии. Во время лечения обычно проводят общий анализ крови, цитогенетические исследования и определяют количество транскрипта гена *BCR-ABL1* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией; выбор методов в каждом конкретном случае зависит от полноты ремиссии. Основные критерии эффективности лечения — полная гематологическая ремиссия через 3 мес, малый цитогенетический ответ через 6 мес, выраженная цитогенетическая ремиссия через 12 мес и полная цитогенетическая ремиссия через 18 мес; иногда оправдано применение более жестких критериев. Если хотя бы один из этих критериев не выполняется, план лечения следует пересмотреть. Даже при полной цитогенетической ремиссии транскрипт гена *BCR-ABL1*, как правило, продолжает выявляться, а после отмены препарата на-

ступает рецидив. Следовательно, иматиниб не уничтожает опухолевые клетки полностью. Механизмы этого явления изучены слабо. Появляется все больше данных о том, что при раннем повышении дозы иматиниба до 800 мг/сут либо при переходе на комбинацию иматиниба с цитарабином или интерфероном α полная молекулярная ремиссия достигается чаще. Увеличиваются ли при этом длительность безрецидивного периода и выживаемость, еще предстоит выяснить в крупномасштабных исследованиях.

Применение иматиниба в стандартной дозе

Ключевую роль в возникновении ХМЛ играет химерный белок Bcr-Abl1 — постоянно активированная тирозинкиназа. Иматиниб — специфический низкомолекулярный ингибитор этой тирозинкиназы — служит препаратом выбора на всех стадиях ХМЛ. В развитых странах, где медицинская помощь легкодоступна, более чем в 90% случаев диагноз ХМЛ ставится на развернутой стадии. В развивающихся странах положение несколько хуже; тем не менее подбор наилучшей схемы лечения иматинибом на ранней стадии заболевания актуален для большинства больных.

Реакцию на лечение иматинибом оценивают на гематологическом, цитогенетическом и молекулярном уровне (табл. 1). В двух крупных кооперированных испытаниях — IRIS и CST10110 иматиниб применяли в дозе 400 мг/сут. В испытаниях участвовали больные с ХМЛ на развернутой стадии, в первом — с впервые выявленным заболеванием, во втором — с заболеванием, устойчивым к интерферону α . Более высокие дозы применялись пока лишь в небольших неконтролируемых исследованиях, но сейчас изуча-

Источник: American Society of Hematology. Chronic Myeloid Leukemia: management of Early Stage Disease. Michael W. N. Deininger. American Society of Hematology Education Program Book, 2005.

© 2005 by the American Society of Hematology. Все права защищены.

Таблица 1. Критерии ремиссии

Показатель	Критерии
Полная гематологическая ремиссия	Общий анализ крови и лейкоцитарная формула в норме, экстрамедуллярных очагов опухолевого роста нет
Минимальный цитогенетический ответ	66—95% Ph ⁺ -клеток при метафазном анализе ^a
Малый цитогенетический ответ	36—65% Ph ⁺ -клеток при метафазном анализе ^a
Частичная цитогенетическая ремиссия	1—35% Ph ⁺ -клеток при метафазном анализе ^a
Полная цитогенетическая ремиссия	0% Ph ⁺ -клеток при метафазном анализе ^a
Выраженная цитогенетическая ремиссия	0—35% Ph ⁺ -клеток при метафазном анализе ^a
Выраженная молекулярная ремиссия	Снижение количества транскрипта гена <i>BCR-ABL1</i> более чем на 3 порядка
Полная молекулярная ремиссия	ПЦР с обратной транскрипцией не выявляет транскрипт гена <i>BCR-ABL1</i>

ются в рандомизированных испытаниях. Пока эти испытания не будут завершены, лечение иматинибом на развернутой стадии следует начинать с 400 мг/сут.

В случае устойчивости к интерферону α частота полной цитогенетической ремиссии через 18 мес составляла 41%, а через 40 мес — 52%. Спустя 48 мес в состоянии ремиссии находились 76% больных [1]. В исследовании IRIS иматиниб (400 мг/сут) сравнивали с комбинацией интерферона α и цитарабина у больных с недавно диагностированным ХМЛ. Результаты, достигнутые через 24 и 42 мес лечения, представлены в табл. 2А [2, 3]. Через 42 мес 75% больных из группы иматиниба продолжали лечение, в остальных случаях оно было прекращено из-за прогрессирования болезни (9%), побочных эффектов (6%) или по иным причинам (10%). В группе же, получавшей интерферон α и цитарабин, лечение продолжали лишь 4%. Безрецидивная выживаемость при терапии иматинибом составила 84%. В 6,1% случаев произошел переход в стадию ускорения или бластный криз, а в 6,9% были нарушены критерии полной гематологической либо выраженной цитогенетической ремиссии. Общая частота рецидивов достигла максимума на второй год лечения (7,6%), однако частота перехода заболевания в позднюю стадию почти

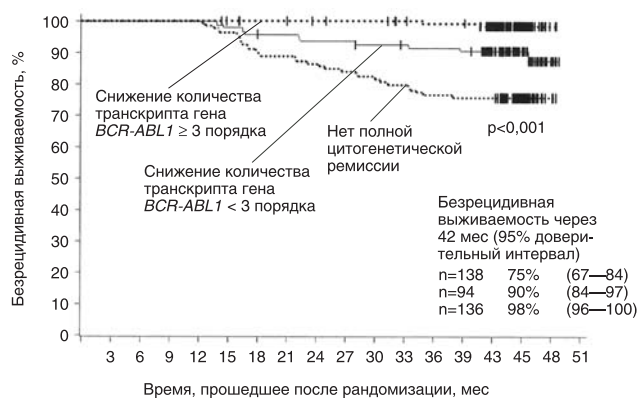


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость у больных с впервые выявленным хроническим миелолейкозом, получающих иматиниб (400 мг/сут), в зависимости от молекулярного ответа через 12 мес.

не менялась и составляла около 2% (табл. 2Б). Сохранится ли такая тенденция и в будущем, пока не ясно. Чем полнее ремиссия, тем реже наступает рецидив: при достижении через 12 мес выраженной молекулярной ремиссии безрецидивная выживаемость составила 98%, при достижении лишь полной цитогенетической ремиссии — 90%, а в отсутствие полной цитогенетической ремиссии — лишь 75% (рис. 1). Поздние побочные эффекты (развившиеся позже чем через 18 мес) наблюдались редко: нейтропения 3—4-й степени в 3,8% случаев, тромбоцитопения — в 2,1%, анемия — в 1%, другие проявления токсичности 3—4-й степени — в 5,8%.

Прогностические факторы

Показатели, оцениваемые до начала лечения

Индекс Сокала. Согласно исследованию IRIS, вероятность достижения полной цитогенетической ремиссии в значительной мере определяется индексом Сокала, который учитывает возраст, размеры селезенки, число тромбоцитов и бластных клеток в крови. Для группы низкого риска по индексу Сокала эта вероятность составляет 91%, для группы промежуточного риска — 84%, для группы высокого риска — 69% (рис. 2). Чтобы оценить влияние факторов риска на прогноз для отдельного больного требуется более подробный анализ данных исследования IRIS.

Таблица 2А. Результаты лечения иматинибом через 24 и 42 мес (по данным исследования IRIS)

	Полная гематологическая ремиссия		Выраженная цитогенетическая ремиссия		Полная цитогенетическая ремиссия		Безрецидивная выживаемость	
Длительность наблюдения, мес	24	42	24	42	24	42	24	42
Частота, %	Нет данных	98	88	91	79	84	96	94

Таблица 2Б. Ухудшение в период лечения иматинибом

Год	Частота ухудшения ^a , %	Частота перехода в стадию ускорения или бластного криза, %
1-й	3,4	1,5
2-й	7,5	2,8
3-й	4,6	1,6
4-й	2,3	2,2
В среднем	4	2

^a Включает нарушение критериев полной гематологической ремиссии, выраженной цитогенетической ремиссии и переход в стадию ускорения или бластного криза.

Результаты цитогенетического исследования и флюоресцентной гибридизации *in situ*. Появление других цитогенетических нарушений (помимо филадельфийской хромосомы) называется клональной эволюцией. Определение «клональная» применяется лишь к нарушениям, выявленным при метафазном анализе хотя бы в двух клетках. Не ясно, является ли плохим прогностическим признаком обнаружение дополнительных цитогенетических нарушений на момент постановки диагноза (если нет других признаков, свойственных поздним стадиям болезни). Выявление клональной эволюции при миелобластном варианте бластного криза сопряжено с более высокой смертностью, а на стадии ускорения — с более короткой ремиссией. У больных с поздней развернутой стадией, ранее получавших интерферон α , зависимости между наличием клональной эволюции и достижением выраженной цитогенетической ремиссии не найдено. В небольшом исследовании с участием больных, ранее уже получавших лечение, показано, что при вы-

явлении дополнительных цитогенетических нарушений в отсутствие других признаков, характерных для стадии ускорения, хороший эффект дает повышение дозы иматиниба до 600 мг/сут [4]. Справедливо ли это для впервые выявленного заболевания, пока не известно. До тех пор пока не будут получены новые данные, при выявлении клональной эволюции на момент постановки диагноза лечение иматинибом рекомендуется начинать с 600 мг/сут, а не с 400 мг/сут. У 10—15% больных обнаруживают делеции рядом с точками разрыва гена *ABL1* и, реже, гена *BCR*. При лечении интерфероном α в таких случаях выживаемость гораздо хуже. Влияют ли делеции в 9-й хромосоме на результаты лечения иматинибом — вопрос спорный. По данным Huntly et al., ремиссия в таких случаях наступает реже, а безрецидивный период короче [5], но позднее этот вывод не подтвердился [6]. Возможно, расхождения в результатах обусловлены тем, что во втором исследовании высокие дозы иматиниба в основном получали больные с делециями. Для окончательного решения этого вопроса необходимы проспективные исследования.

Количество транскрипта гена *BCR-ABL1*. Несколько неожиданным оказался тот факт, что зависимости между количеством транскрипта гена *BCR-ABL1* до лечения иматинибом и частотой цитогенетической ремиссии у больных с развернутой стадией ХМЛ выявить не удалось [7—8]. Ведь по мере прогрессирования болезни количество транскрипта этого гена растет. Вероятно, нефракционированные лейкоциты или клетки костного мозга, которые используются для ПЦР, не отражают чувствительную к препарату популяцию клеток. Возможно также, что уровень белка меняется при неизменном количестве транскрипта. Наконец, наступление ремиссии может в первую очередь определяться иными факторами.

Анализ профилей экспрессии генов. Для поиска генов, от экспрессии которых зависит вероятность наступления цитогенетической ремиссии, в рамках исследования IRIS провели анализ образцов цельной крови, взятых перед началом лечения, с помощью ДНК-чипов [9]. Полученный список генов позволил точно предсказать наступление ремиссии в изучаемой группе. Однако контрольная группа сформирована не была, а в других подобных исследованиях был получен совершенно иной список генов [10] либо профили экспрессии оказались сходными и при ремиссии, и без нее [11]. Следовательно, судить о результатах лечения иматинибом по анализу экспрессии генов пока нельзя.

Результаты исследований *ex vivo*. Лимфоциты больных с впервые выявленным ХМЛ выращивали в культуре в присутствии различных концентраций иматиниба, после чего измеряли степень фосфорилирования белка CrkL, являющегося субстратом для Bcr-Abl1. Концентрация препарата, при которой степень фосфорилирования падала вдвое, коррелировала со снижением количества транскрипта гена *BCR-ABL1* через 3 мес лечения и вероятностью достижения выражен-

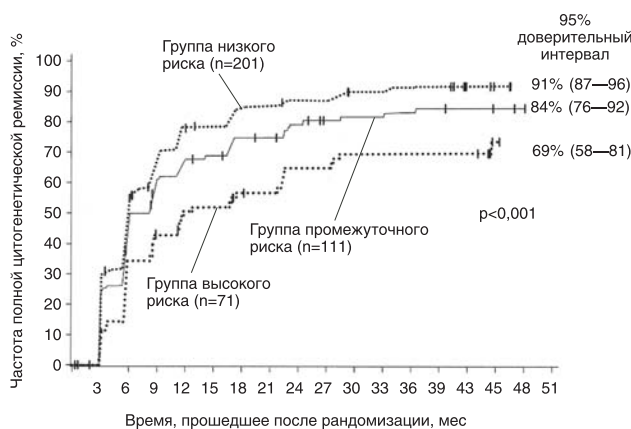


Рисунок 2. Частота полной цитогенетической ремиссии у больных с впервые выявленным хроническим миелолейкозом, получающих иматиниб (400 мг/сут), в зависимости от группы риска по индексу Сокала на момент постановки диагноза.

ной молекулярной ремиссии через 12 мес, но лишь для группы низкого риска по индексу Сокала [12]. Сходные результаты получены в предварительном исследовании, в котором стволовые клетки, экспрессирующие CD34, инкубировали *ex vivo* с иматинибом и с помощью проточной флюориметрии измеряли в них общий уровень фосфотирозина [13]. В другом исследовании в образцах костного мозга, обработанных иматинибом *in vitro*, оценивали тирозинкиназную активность Bcr-Abl, количество транскрипта гена *WT1* и образование гранулоцитарных колоний. Все три параметра оказались взаимосвязанными. Чем сильнее снижалось количество транскрипта гена *WT1* или колониеобразование, тем чаще достигалась цитогенетическая ремиссия [14]. Будут ли какие-либо из этих лабораторных тестов использоваться в клинической практике, пока не ясно.

Показатели, оцениваемые в ходе лечения

Угнетение кроветворения. У больных с ХМЛ на развернутой стадии, устойчивым к интерферону α , у которых на фоне лечения иматинибом развивается нейтропения или тромбоцитопения 3–4 степени, выраженная и полная цитогенетическая ремиссия наступают реже, а безрецидивный период короче [15]. Возможно, выраженное угнетение кроветворения — симптом более поздней стадии заболевания, когда снижается количество нормальных клеток-предшественников, не содержащих филадельфийскую хромосому. Кроме того, из-за сильного угнетения кроветворения может потребоваться снижение дозы иматиниба или отмена препарата, что также ухудшает результат. Препараты Г-КСФ и ГМ-КСФ устраняют вызванную иматинибом нейтропению и, видимо, повышают частоту цитогенетической ремиссии [16]. Часто возникающая при лечении иматинибом анемия, напротив, не ухудшает прогноз и обычно поддается терапии эритропоэтином [17].

Клональная эволюция. Еще один плохой прогностический признак — появление во время лечения дополнительных хромосомных нарушений (помимо филадельфийской хромосомы). Роль большинства из них в прогрессировании болезни не известна, но вполне вероятно, что подобные нарушения — косвенный показатель генетической нестабильности, ведущей к

накоплению мутаций. Об этом говорит и тот факт, что у больных, ранее не получавших иматиниб, при наличии дополнительных хромосомных нарушений часто выявляют мутации в тирозинкиназном домене белка Bcr-Abl1 [18]. Клиническая значимость различных хромосомных нарушений пока не установлена.

Наблюдение за больным и критерии эффективности лечения

Иматиниб в стандартной дозе эффективен у большинства больных с ранней стадией ХМЛ; поэтому очень важно не пропустить те случаи, когда лечение не дает результата или начинается рецидив. Если заболевание вступает в стадию ускорения, чем раньше будут приняты меры, тем лучше. Например, аллотрансплантация костного мозга или стволовых клеток крови в период выраженного бластного криза малоэффективна; поэтому решение о трансплантации следует принимать как можно раньше. Предполагается, хотя пока и не доказано, что более ранний переход (еще на развернутой стадии) на другие ингибиторы белка Bcr-Abl, возможно, тоже улучшает результаты лечения. Рекомендации по наблюдению за больными приведены в табл. 3.

Наблюдение за гематологическими показателями. При лечении впервые выявленного ХМЛ иматинибом в стандартной дозе через 3 мес полная гематологическая ремиссия наступает почти в 90% случаев. Поэтому многие специалисты считают, что она должна достигаться именно за этот срок, хотя строгих доказательств тому нет. Нужно помнить, что под отсутствием полной гематологической ремиссии на деле подразумевается целый спектр состояний: от случаев, когда реакции на лечение нет вообще, до случаев, когда единственным критерием неполноты ремиссии служит, например, небольшой лейкоцитоз. В первом случае требуется срочно менять план лечения, во втором можно ограничиться пристальным наблюдением. Анализ крови рекомендуется проводить еженедельно, пока не будет достигнута стабильная полная гематологическая ремиссия. Это позволяет вовремя заметить отсутствие реакции на лечение и не пропустить выраженную цитопению, требую-

Таблица 3. Наблюдение за ходом лечения

Этап	Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	Цитогенетический анализ (костный мозг)	Количественная ПЦР с обратной транскрипцией (кровь)
С момента установления диагноза	Еженедельно до стабилизации показателей	Перед началом лечения	Перед началом лечения
Полная гематологическая ремиссия	Каждые 2–4 нед	Каждые 3–6 мес	Каждые 3 мес
Полная цитогенетическая ремиссия	Каждые 4–6 нед	Каждые 12–18 мес	Каждые 3 мес
Выраженная молекулярная ремиссия	Каждые 6 нед	Каждые 12–18 мес	Каждые 3 мес
Полная молекулярная ремиссия	Каждые 6 нед	Каждые 12–18 мес	Каждые 3 мес

щую снижения дозы иматиниба либо назначения препаратов Г-КСФ, ГМ-КСФ и эритропоэтина.

Цитогенетическое исследование. У больных с развернутой стадией и со стадией ускорения, достигших выраженной или полной цитогенетической ремиссии на фоне лечения иматинибом, безрецидивный период длиннее. Цитогенетический ответ позволяет лучше оценить чувствительность к препарату *in vivo*, чем известные на сегодня прогностические факторы, оцениваемые до начала лечения. На поздней развернутой стадии и стадии ускорения достижение выраженной цитогенетической ремиссии через 3 мес лечения иматинибом также указывает на более длительный безрецидивный период. Критерии недостаточного цитогенетического ответа не столь ясны. При анализе результатов исследования IRIS оказалось, что в отсутствие цитогенетического ответа через 3 мес лечения 55% (95% доверительный интервал 37–73%) больных к 42 мес достигли полной цитогенетической ремиссии; в случае минимального цитогенетического ответа (см. табл. 1) эта величина составила 66% (95% доверительный интервал 44–88%), а в случае малого цитогенетического ответа — 68% (95% доверительный интервал 51–84%) (B. Druker, персональное сообщение) [19–20]. При достижении через 3 мес частичной цитогенетической ремиссии (см. табл. 1) полная цитогенетическая ремиссия через 42 мес наступила уже у 95% (95% доверительный интервал 91–99%) больных. Таким образом, лучше всего, если через 3 мес будет достигнута хотя бы частичная цитогенетическая ремиссия. Но даже в противном случае у большинства больных впоследствии все же удается добиться полной цитогенетической ремиссии. Поэтому, согласно современным рекомендациям, отсутствие цитогенетического ответа через 3 мес не означает, что нужно менять план лечения. Возможно, с появлением новых данных эти рекомендации изменятся. Если через 6 мес количество клеток с филадельфийской хромосомой (Ph^+ -клеток) превышало 95%, то через 42 мес полная цитогенетическая ремиссия наступала лишь у 22% (95% доверительный интервал 0–44%) больных, в то время как при минимальном цитогенетическом ответе через 6 мес этот показатель составлял 45% (95% доверительный интервал 20–70%), а при малом цитогенетическом ответе — 56% (95% доверительный интервал 32–80%). Таким образом, минимальный цитогенетический ответ (меньше 95% Ph^+ -клеток) через 6 мес лечения — еще один контрольный показатель, при достижении которого лечение не меняют. И наконец, при малом цитогенетическом ответе через 12 мес полная цитогенетическая ремиссия через 42 мес лечения достигалась лишь в 40% случаев (95% доверительный интервал 0–83%), а при частичном цитогенетическом ответе — уже в 80% случаев (95% доверительный интервал 65–94%). Следовательно, третьим контрольным показателем следует считать выраженную цитогенетическую ремиссию через 12 мес. Самый поздний контрольный срок наступле-

ния полной цитогенетической ремиссии пока не определен, но разумным пределом представляется 18 мес. Иматиниб — эффективный препарат, и большинство больных достигает вышеупомянутых контрольных показателей. Таким образом, данные рекомендации опираются на сравнительно небольшое число больных, которым это не удается. Вот почему доверительные интервалы широкие. Следует подчеркнуть, что приведенные здесь рекомендации отражают достаточно умеренный подход к лечению. В некоторых ситуациях, например у молодых больных, у которых возможна трансплантация костного мозга или стволовых клеток крови, а также у больных с высоким риском по индексу Сокала, уместны более жесткие критерии и более интенсивное лечение.

Флюоресцентная гибридизация *in situ*. Для наблюдения за больными в ходе лечения вместо обычного цитогенетического исследования все чаще применяют флюоресцентную гибридизацию *in situ* (выявление гена *BCR-ABL1*). В связи с этим важно помнить несколько особенностей данного метода. Во-первых, гибридизацию можно проводить с метафазными и интерфазными хромосомами. В первом случае анализируются делящиеся клетки, причем число исследуемых клеток существенно выше, чем при обычном цитогенетическом исследовании. Во втором случае анализируются интерфазные клетки. По данным одних исследований, результаты обоих методов совпадают, по данным других — нет [20]. Отрицательный результат гибридизации в интерфазе, как правило, подтверждается и обычным цитогенетическим исследованием, но при положительном результате возможны значительные расхождения в количестве Ph^+ -клеток. Дело в том, что у разных больных доля Ph^+ -клеток среди В-лимфоцитов подвержена непредсказуемым сильным колебаниям [20]. Во-вторых, в отличие от обычного цитогенетического анализа и количественной ПЦР, флюоресцентная гибридизация *in situ* пока не изучалась в проспективных исследованиях с клиническими критериями оценки, а значит, ее результаты надо интерпретировать с осторожностью. В-третьих, по чувствительности флюоресцентная гибридизация *in situ* лишь на порядок превосходит обычное цитогенетическое исследование (например, в первом случае анализируется 200 клеток, во втором — 20). В недавнем исследовании более чем в половине случаев полной цитогенетической ремиссии (по данным обычного цитогенетического анализа) флюоресцентная гибридизация обнаружила опухолевые клетки, но у всех больных с отрицательным результатом гибридизации количественная ПЦР выявила филадельфийскую хромосому [21]. Таким образом, проводить флюоресцентную гибридизацию *in situ* больным, у которых полная цитогенетическая ремиссия подтверждена с помощью ПЦР, вряд ли имеет смысл (при минимальной остаточной болезни ПЦР всегда положительна). В то же время обычное цитогенетическое исследование, в отличие от флюоресцентной гибридизации *in situ*, выявляет и другие

хромосомные нарушения, помимо филадельфийской хромосомы, а появление таких нарушений в ходе лечения — плохой прогностический признак [22]. Более того, дополнительные хромосомные нарушения встречаются и в отсутствие филадельфийской хромосомы [21]. В этом случае их прогностическое значение не установлено, однако известно, что при миелодиспластических синдромах с хромосомными нарушениями трансформация в острый миелоидный лейкоз наблюдается чаще.

Количественная ПЦР. Данный метод используют для выявления минимальной остаточной болезни на фоне полной цитогенетической ремиссии. Последняя наступает почти у всех больных с развернутой стадией ХМЛ, и в этом случае следить за течением заболевания можно лишь с помощью количественной ПЦР. Именно ПЦР следует использовать при наблюдении за больными, достигшими полной цитогенетической ремиссии с помощью иматиниба. Кроме того, на выборке из участников исследования IRIS показано, что от выраженности молекулярного ответа через 3 мес лечения зависит вероятность наступления полной цитогенетической ремиссии через 12 мес [8]. Больных, достигших через 12 мес полной цитогенетической ремиссии, можно разделить на 2 группы, в зависимости от молекулярного ответа. Последний оценивают по снижению количества транскрипта гена *BCR-ABL1*: по крайней мере на 3 порядка (выраженная молекулярная ремиссия) и менее чем на 3 порядка [24]. Через 42 мес в ремиссии оставались 98% больных из первой группы, 90% больных из второй группы и 75% больных, не достигших полной цитогенетической ремиссии [3]. Интересно, что в этом исследовании при расчетах использовались данные, полученные в группе больных, не подвергавшихся лечению. Таким образом, наблюдение можно начинать с любого момента лечения иматинибом — брать образец крови до лечения не обязательно. Поскольку уровни транскрипта гена *BCR-ABL1* в крови и в костном мозге взаимосвязаны [7], для анализа можно использовать кровь, что гораздо удобнее для больного. Современные рекомендации предусматривают проведение ПЦР каждые 3 мес. Необходимо как можно скорее стандартизовать методику количественной ПЦР, чтобы наблюдать за больными можно было не только в рамках клинических испытаний и в крупных научно-исследовательских центрах, но и в обычных больницах.

Выявление мутаций в тирозинкиназном домене белка *Bcr-Abl1*. При любых признаках ухудшения надо выяснить, нет ли мутаций в тирозинкиназном домене белка *Bcr-Abl1*. По данным разных исследований, в случае развития устойчивости к иматинибу частота таких мутаций колеблется от 50 до 90% (вероятно, вследствие разной чувствительности методов). Если количество транскрипта гена *BCR-ABL1* возрастало более чем вдвое, подобные мутации наблюдались в 61% случаев, а если оно оставалось стабильным или снижалось — лишь в 0,6% случаев [25]. Эти данные

нуждаются в подтверждении, поскольку точно измерить столь небольшую (двукратную) разницу в количестве мРНК в условиях обычной больницы трудно. Тем не менее можно сделать вывод, что в отсутствие симптомов ухудшения поиск мутаций малоинформативен. Вряд ли целесообразен и высокочувствительный анализ мутаций перед началом лечения: незначительное количество мутантных клеток не означает, что обязательно разовьется устойчивость к иматинибу [18]. Сейчас мутационный анализ проводят в основном в научно-исследовательских учреждениях, но в ближайшем будущем, скорее всего, появится и общедоступный набор для проведения такого анализа. В условиях обычных больниц основной целью исследования будет выявление мутаций (например, T315I), обуславливающих нечувствительность не только к иматинибу, но и к другим ингибиторам *Bcr-Abl1*.

Тактика лечения при недостаточной эффективности иматиниба в стандартной дозе

При недостаточной эффективности иматиниба или при устойчивости к нему рекомендуется лечить больных в рамках клинических испытаний, в первую очередь другими ингибиторами белка *Bcr-Abl1*. Вне клинических испытаний самый простой подход (эффективный в 30—50% случаев) — увеличить дозу иматиниба [26]. Однако ремиссия при этом менее стойкая, чем та, которая достигнута на фоне стандартных доз. Можно также дополнительно назначить один из обычных противоопухолевых препаратов (например, цитарабин), хотя в контролируемых испытаниях этот подход не исследовался. Наконец, следует заново рассмотреть возможность трансплантации костного мозга или стволовых клеток крови. Решение в каждом случае принимается индивидуально, при этом врач опирается на свой клинический опыт и чутье. Например, если добиться полной гематологической ремиссии не удастся, а вероятность успешной трансплантации высока, последняя, безусловно, показана. В то же время пожилому больному, не достигшему выраженной цитогенетической ремиссии через 12 мес лечения, трансплантация не подходит.

Ранняя интенсификация лечения

Переход ХМЛ в стадию ускорения и устойчивость к иматинибу обусловлены появлением клеточных клонов с мутациями, препятствующими связыванию препарата, и дополнительными хромосомными нарушениями. При быстром снижении массы опухолевых клеток риск появления таких клонов должен быть меньше; на этом строится тактика ранней интенсификации терапии. Иматиниб действует синергично (по крайней мере, *in vitro*) с рядом утвержденных и экспериментальных противоопухолевых препаратов. Для ранней интенсификации терапии при впервые

выявленном ХМЛ применяют иматиниб в высоких дозах либо комбинацию иматиниба с цитарабином или интерфероном α (оба препарата эффективны и в виде монотерапии). Пока эта методика прошла лишь I и II фазы клинических испытаний (табл. 4). Из-за разной длительности наблюдения сравнивать полученные результаты трудно. Кроме того, методика ПЦР с обратной транскрипцией не стандартизована. Тем не менее видно, что при комбинированной терапии частота выраженной и полной цитогенетической ремиссии примерно такая же, как и в исследовании IRIS, а при высокодозной терапии иматинибом — выше. Частота выраженной и полной молекулярной ремиссии при комбинированном лечении и высокодозной терапии, как правило, выше, чем при лечении иматинибом в стандартной дозе. Вместе с эффективностью растет, однако, и токсичность лечения. Например, при лечении иматинибом в комбинации с пэгинтерфероном α в 63% случаев наблюдалась нейтропения 3—4-й степени, а в 41% — побочные эффекты той же степени тяжести, не связанные с угнетением кроветворения. Поэтому больные получили только часть запланированной дозы интерферона.

Результаты этих неконтролируемых испытаний следует интерпретировать с осторожностью. В целом ранняя интенсификация терапии повышает частоту глубоких ремиссий, но это достигается ценой возрастания риска побочных эффектов. Наиболее многообещающе результаты высокодозной терапии иматинибом. Однако не исключено, что в исследовании IRIS будут достигнуты столь же хорошие показатели молекулярной ремиссии. Тогда нужно будет доказать, что более раннее достижение молекулярной ремиссии предпочтительнее. При выраженной молекулярной ремиссии, наступившей на фоне высоких доз иматиниба или на фоне комбинированной терапии, безрецидивный период, скорее всего, столь же дли-

тельный, как и при ремиссии, достигнутой на фоне стандартной дозы иматиниба, хотя строгих доказательств тому пока нет. Стандартная (400 мг/сут) и высокая (800 мг/сут) дозы иматиниба сейчас сравниваются в ходе III фазы клинических испытаний в США, а также в нескольких европейских испытаниях, посвященных сопоставлению разных видов терапии. Другие, более активные, ингибиторы белка Bcr-Abl1 — например, дасатиниб [27] и nilотиниб [28] — возможно, окажутся эффективнее, чем иматиниб в высокой дозе.

Отмена иматиниба после достижения ремиссии

Данных, касающихся отмены иматиниба после достижения полной цитогенетической ремиссии или полной молекулярной ремиссии, мало. В клинических наблюдениях у 5 из 6 больных, прекративших лечение иматинибом, вновь появилась филадельфийская хромосома (у 5 больных до отмены препарата ПЦР по крайней мере однажды дала отрицательный результат). Трое больных лечение возобновили, и у всех наступила ремиссия. В более крупном исследовании с участием 23 больных с полной цитогенетической ремиссией (12 из них перенесли трансплантацию костного мозга) после отмены иматиниба количество транскрипта гена *BCR-ABL1* не повысилось лишь у троих (все после трансплантации), а у 53% наступил цитогенетический рецидив. Во всех пяти случаях, по которым есть данные, возобновление лечения вновь привело к ремиссии [29]. Таким образом, даже при полной молекулярной ремиссии сохраняются способные к пролиферации опухолевые клетки, так как отмена иматиниба обычно ведет к рецидиву (который поддается лечению иматинибом). В отличие от полной цитогенетической ремиссии, дос-

Таблица 4. Результаты лечения впервые выявленного хронического миелолейкоза на развернутой стадии

Показатель	Иматиниб + цитарабин в низкой дозе [34]	Иматиниб + цитарабин в высокой дозе [35]	Иматиниб + пэгинтерферон α [36]	Иматиниб в высокой дозе [37]	Иматиниб в стандартной дозе [2]
Число больных	30	127	76	114	553
Длительность наблюдения, мес	12	18	12	12	18
Полная гематологическая ремиссия, %	100	Нет данных	97	98	96
Выраженная цитогенетическая ремиссия, %	83	83	83	96 ^a	87
Полная цитогенетическая ремиссия, %	70	67	70	95	76
Выраженная молекулярная ремиссия, %	Нет данных	51	47	60	39
Полная молекулярная ремиссия, %	2/15	28	14	26	4
Нейтропения 3—4-й степени, %	27	Нет данных	63	36	14
Тромбоцитопения 3—4-й степени, %	37	Нет данных	28	25	8

^a Через 18 мес наблюдения.

тигнутой с помощью интерферона α , рецидив зачастую наступает уже вскоре после отмены препарата. Цитотоксические лимфоциты, специфичные в отношении фрагментов миелобластина (протеазы-3), появляются лишь при цитогенетической ремиссии, вызванной интерфероном α , но не иматинибом; возможно, именно поэтому ремиссия после отмены иматиниба нестойкая [30].

Минимальная остаточная болезнь

Частота полной молекулярной ремиссии в разных исследованиях сильно различается (табл. 5). Например, в исследовании IRIS она составляет лишь 4%, а во II фазе клинических испытаний иматиниба в дозе 800 мг/сут с участием больных с впервые выявленным ХМЛ — 28%. Такая разница может быть обусловлена различиями в факторах риска, в тактике лечения, а также в чувствительности ПЦР. Все больше врачей считают, что критерием полной молекулярной ремиссии следует считать отсутствие транскрипта гена *BCR-ABL1* при ПЦР с вложенными праймерами. Во-первых, последняя, как правило, несколько чувствительнее обычной ПЦР. Во-вторых, отрицательный результат ПЦР с вложенными праймерами через полгода и более после трансплантации костного мозга или стволовых клеток крови чаще всего означает долгий безрецидивный период. С учетом этого более жесткого критерия иматиниб вызывает полную молекулярную ремиссию лишь у малой части больных, причем гораздо менее стойкую, чем после трансплантации [31]. В исследованиях *ex vivo* покоящиеся незрелые стволовые клетки (CD34+/CD38–), экспрессирующие *Bcr-Abl1*, оказались устойчивы к иматинибу [32]. опыты по восстановлению кроветворения у мышей показали, что эти клетки способны к самоподдержанию и, следовательно, могут представ-

лять собой остаточную популяцию опухолевых клеток при цитогенетической ремиссии. Пока неизвестно, подавляет ли иматиниб тирозинкиназную активность *Bcr-Abl1* в таких клетках. Ответ на данный вопрос позволит понять, зависит ли минимальная остаточная болезнь от экспрессии *Bcr-Abl1*, и разработать способы борьбы с этим состоянием. Предложено несколько механизмов, объясняющих зависящую от *Bcr-Abl1* устойчивость остаточной популяции опухолевых клеток к иматинибу [33]. В небольшом исследовании у 5 из 13 больных с полной цитогенетической ремиссией в стволовых клетках, экспрессирующих CD34, найдены мутации в тирозинкиназном домене белка *Bcr-Abl1*. Большинство таких мутаций вызывали умеренную устойчивость к иматинибу, в отличие от мутаций при рецидиве, обуславливающих высокую устойчивость к препарату. Возможно, в присутствии иматиниба мутантные клетки выживают, но не способны к пролиферации. Однако неясно, выполнялись ли у участников критерии полной цитогенетической ремиссии: у большинства больных флуоресцентная гибридизация *in situ* в интерфазе выявила ген *BCR-ABL1*, у многих довольно быстро развился рецидив. По данным другого исследования, стволовые клетки экспрессируют гораздо больше транскрипта гена *BCR-ABL1*, чем их более дифференцированные потомки. Этим можно объяснить, почему иматиниб мало влияет на стволовые клетки, но эффективен в отношении более дифференцированных. Еще одно предположение — внутриклеточные концентрации иматиниба в стволовых клетках гораздо ниже, чем можно было бы предположить исходя из уровня препарата в крови. Иматиниб служит субстратом для белков-переносчиков (таких, как Р-гликопротеид и *Bcrp*), которые экспрессируются стволовыми клетками и выводят из них лекарственные средства. В результате внутриклеточная концентрация препарата падает ниже терапевтической. Все три перечисленных механизма роднит то, что их можно обойти с помощью других ингибиторов белка *Bcr-Abl1* — действующих на клетки с мутантным белком *Bcr-Abl1*, более активных, чем иматиниб, в отношении нормального белка *Bcr-Abl1* или имеющих меньшее сродство к белкам-переносчикам, выводящим препараты из клеток. Однако устойчивость остаточных опухолевых клеток может и не зависеть от экспрессии *Bcr-Abl1*. Стволовые клетки, экспрессирующие *Bcr-Abl1*, чувствительны к воздействию факторов роста. Возможно, эти клетки продолжают реагировать на внешние стимулы, но обладают иным порогом чувствительности. Возможно также, что чувствительность к внешним стимулам проявляется, если *Bcr-Abl1* ингибирован. Подтверждением служит тот факт, что *ex vivo* в экспрессирующих CD34 опухолевых клетках, обработанных иматинибом, под воздействием факторов роста в некоторых случаях наблюдалась активация митоген-активируемой протеинкиназы. Для уничтожения таких клеток нужно воздействовать не на *Bcr-Abl1*, а на сами стволовые клетки.

Таблица 5. Частота полной молекулярной ремиссии

Частота полной молекулярной ремиссии, %	Стадия болезни	Доза иматиниба, мг	Ссылка
<4	Впервые выявленный ХМЛ, развернутая стадия	400	24
0	Развернутая стадия, неэффективность интерферона α	400	7
13	Развернутая стадия, неэффективность интерферона α	400	38
41	Развернутая стадия, неэффективность интерферона α	800	39
28	Впервые выявленный ХМЛ, развернутая стадия	800	37

Роль аллотрансплантации костного мозга и стволовых клеток крови

Впервые выявленный ХМЛ

Вопрос о том, нужно ли каким-либо группам больных с впервые выявленным ХМЛ на развернутой стадии сразу проводить аллотрансплантацию костного мозга или стволовых клеток крови, пока не решен. Трансплантацию без предшествующего лечения иматинибом рекомендовали, например, больным из группы высокого риска по индексу Сокала, имеющим высокие шансы на успех трансплантации, а также всем детям, независимо от группы риска по индексу Сокала. Сложность состоит в том, что пока не до конца ясно, какая подготовительная химиотерапия лучше — обычная или щадящая. Единого мнения по этим вопросам пока нет. В некоторых странах трансплантация сравнительно дешева, а значит, ее можно рекомендовать вместо иматиниба тем больным, которым в противном случае придется оплачивать пожизненное лечение.

На практике в развитых странах лечение почти всегда начинают с иматиниба, поэтому возникает вопрос — как оно влияет на смертность при последующей трансплантации. Этому вопросу посвящены несколько ретроспективных исследований, результаты которых неоднозначны. В идеале необходимо провести проспективные исследования, но лишать больных из контрольной группы эффективного лечения было бы неэтично.

Можно ли выделить группу больных с впервые выявленным ХМЛ на развернутой стадии, которые нуждаются в трансплантации независимо от эффективности иматиниба? Скорее всего, нет, поскольку показатели, оцениваемые в ходе лечения, имеют более высокую прогностическую значимость, чем показатели, оцениваемые до начала лечения. Очень важно рано выявлять рецидивы, так как шансы на успех трансплантации на стадии ускорения или бластного криза гораздо ниже, чем на развернутой стадии. Однако даже при самом пристальном наблюдении рецидив не всегда обнаруживают вовремя: переход от полной цитогенетической ремиссии к стадии ускорения или бластному кризу может быть внезапным. Таким образом, те, у кого шансы на успех трансплантации велики (например, молодые больные, имеющие совместимых по HLA братьев или сестер), должны знать следующее: по имеющимся на сегодня данным, иматиниб не излечивает ХМЛ полностью; принимать препарат нужно всю жизнь; бластный криз может развиться даже при полной ремиссии, причем иногда совершенно неожиданно.

Неэффективность иматиниба или развитие устойчивости к нему

Общепризнано, что, если на фоне лечения иматинибом заболевание переходит в стадию ускорения, больных следует по возможности направлять на транс-

плантацию. Хотя результаты применения новых ингибиторов белка Bcr-Abl1 в подобных случаях обнадеживают [27—28], в обозримом будущем трансплантация вряд ли утратит актуальность для таких больных. Однако резервная терапия могла бы замедлить развитие заболевания при неэффективности иматиниба или появлении устойчивости к нему, особенно в случае неполной ремиссии (цитогенетической или молекулярной). Четких научно обоснованных рекомендаций на этот случай пока нет; решение о трансплантации в каждом случае принимают индивидуально, с учетом риска смертельных осложнений и мнения больного.

Заключение

Иматиниб в дозе 400 мг/сут в настоящее время служит стандартной терапией развернутой стадии ХМЛ. Обнадеживающие результаты, полученные при использовании более высоких доз препарата, пока не подтверждены в проспективных исследованиях. Прекращение лечения почти всегда ведет к рецидиву, поскольку сохраняется остаточная популяция опухолевых клеток. Существуют стандартные рекомендации по наблюдению за больными в ходе лечения; ведущая роль принадлежит количественному определению транскрипта гена *BCR-ABL1* с помощью ПЦР. Параметры, оцениваемые в ходе лечения, позволяют точнее предсказать безрецидивную выживаемость, чем параметры, оцениваемые до начала лечения. Если достигнуть контрольных показателей, характеризующих эффективность терапии, не удалось, план лечения следует пересмотреть.

Сокращения

IRIS — The International Randomized Study of Interferon and ST1571, Международное рандомизированное испытание интерферона и иматиниба

Ph⁺-клетка — клетка, содержащая филадельфийскую хромосому

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ХМЛ — хронический миелолейкоз

Литература

1. Silver R et al. Blood. 2004;104:11a.
2. O'Brien SG, Deininger MW. Semin Hematol. 2003;40:26-30.
3. Guilhot F for the IRIS study group. Blood. 2004;104:10a.
4. O'Dwyer ME et al. Blood. 2002;100:1628-1633.
5. Huntly BJ et al. Blood. 2003;102:2205-2212.
6. Quintas-Cardama A et al. Blood. 2005;105:2281-2286.
7. Merx K et al. Leukemia. 2002;16:1579-1583.
8. Muller MC et al. Leukemia. 2003;17:2392-2400.
9. McLean LA et al. Clin Cancer Res. 2004;10:155-165.
10. Kaneta Y et al. Jpn J Cancer Res. 2002;93:849-856.
11. Crossman LC et al. Haematologica. 2005;90:459-464.
12. White D et al. Blood. 2005.
13. Schultheis B et al. Blood. 2005;105:4893-4894.

10 ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА НА РАЗВЕРНУТОЙ СТАДИИ

14. Cilloni D et al. *Cancer*. 2004;101:979-988.
15. Sneed TB et al. *Cancer*. 2004;100:116-121.
16. Marin D et al. *Haematologica*. 2003;88:227-229.
17. Cortes J et al. *Cancer*. 2004;100:2396-2402.
18. Willis S et al. *Blood*. 2005;106(6):2128-37.
19. Druker BJ et al. *Blood*. 2003;102:182a.
20. Reinhold U et al. *Leukemia*. 2003;17:1925-1929.
21. Paschka P et al. *Leukemia*. 2003;17:1687-1694.
22. Cortes JE et al. *Blood*. 2003;101:3794-3800.
23. Bumm T et al. *Blood*. 2003;101:1941-1949.
24. Hughes TP et al. *N Engl J Med*. 2003;349:1423-1432.
25. Branford S et al. *Blood*. 2004;104:2926-2932.
26. Kantarjian HM et al. *Blood*. 2003;101:473-475.
27. Sawyers C et al. *Blood*. 2004;104:4a.
28. Giles F et al. *Blood*. 2004;104:10a.
29. Kim Y-J et al. *Blood*. 2004;104:255b.
30. Burchert A et al. *Blood*. 2003;101:259-264.
31. Lange T et al. *Leukemia*. 2005;19:1262-1265.
32. Graham SM et al. *Blood*. 2002;99:319-325.
33. Deininger M et al. *Blood*. 2005;105:2640-2653.
34. Gardembas M et al. *Blood*. 2003;102:4298-4305.
35. Cornelissen JJ et al. *Blood*. 2004;104:10a.
36. Baccarani M et al. *Blood*. 2004;104:4245-4251.
37. Kantarjian H et al. *Blood*. 2004;103:2873-2878.
38. Kantarjian H et al. *Clin Cancer Res*. 2003;9:160-166.
39. Cortes J et al. *Blood*. 2003;102:83-86.