

Рекомендации по лечению пациентов с ХМЛ

Адаптированное для пациентов обобщение рекомендаций по лечению хронического миелоидного лейкоза, разработанных Европейской организацией European LeukemiaNet в 2013 году

Опубликовано



CML AdvocatesNetwork

Содержание

Предисловие рабочей группы	2
Существующие методы лечения ХМЛ.....	3
Цели терапии ХМЛ.....	5
Степень риска при установлении диагноза.....	5
Контрольные точки терапии ХМЛ	5
Классификация ответов на терапию.....	5
Уровень ответов и предостерегающие признаки в первой линии терапии	8
Уровень ответов и предостерегающие признаки во второй линии терапии.....	9
Выбор терапии в хронической фазе	11
Выбор терапии в фазе акселерации.....	12
Прекращение лечения	12
Побочные эффекты	12
Будьте активным пациентом	13
Несколько рекомендаций и полезных советов	13
Вы хотите обратиться за поддержкой?	14
Выражение благодарности.....	14

Предисловие рабочей группы

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) - хроническое заболевание крови и костного мозга, обусловленное трансформацией стволовых клеток. Стволовые клетки подобны зернам семян, прорастающих в один из трех главных видов кровяных клеток: белые кровяные клетки, красные кровяные клетки и кровяные пластинки (тромбоциты). Стволовые клетки ХМЛ являются аномальными и приводят к перепроизводству белых кровяных клеток, которые поступают в кровяное русло и циркулируют по всему организму. Часто, но не всегда, увеличивается селезенка. В конечном итоге, клетки ХМЛ заменяют в костном мозге нормальные клетки и предотвращают образование здоровых кровяных клеток. В ходе прогрессирования заболевания количество здоровых белых кровяных клеток уменьшается. При этом может иметь место перепроизводство незрелых лейкозных клеток, называемых бластами.

В клетках ХМЛ часть одной хромосомы (номер 9) заменяется частью другой хромосомы (номер 22), что влечет за собой образование так называемой Филадельфийской хромосомы. В итоге ген, носящий название ABL и находящийся на хромосоме 9, переносится на ген под названием BCR, принадлежащий хромосоме 22. Объединение генов BCR и ABL создает аномальный ген с повышенной и неконтролируемой тирозинкиназной активностью. Это обуславливает повышение количества белых кровяных клеток и считается причиной возникновения ХМЛ. За прошедшие 15 лет терапия, направленная на блокирование тирозинкиназной активности гена BCR-ABL, радикально изменила методику лечения ХМЛ.

Европейская сеть по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN), являющаяся организацией передового научного опыта и работающая под эгидой Европейского Союза, представила рекомендации по лечению ХМЛ в 2006, 2009 и вновь в 2013 году. Эти рекомендации опираются на совместные заключения 32 экспертов ХМЛ из Европы, Америки и стран Азиатско-Тихоокеанского региона и включают в себя самые актуальные научные сведения. Они разработаны для врачей с целью предоставления пациентам наилучших методов лечения и должны быть признаны стандартными нормами лечения ХМЛ.

Рекомендации по лечению ХМЛ могут быть сложны для понимания, поэтому мы упростили их содержание, чтобы предоставить пациентам краткое обобщение содержащейся в них информации.

В обновленных рекомендациях ELN от 2013 года описаны новые препараты, ставшие доступными для лечения ХМЛ. Кроме того, эксперты установили основные критерии наблюдения за эффективностью лечения и описали роль диагностических процедур в улучшении наблюдения за пациентами после завершения терапии. Наше краткое обобщение основано исключительно на рекомендациях 2013 года и является действительным до их обновления.

Мы надеемся, что данные инструкции пригодятся Вам во время беседы с Вашим лечащим врачом о методах и средствах лечения ХМЛ. Не забудьте взять их с собой на следующую консультацию.

Информация этих инструкций была подготовлена рабочей группой защитников пациентов:

- **Ян Гайсслер** (председатель группы), Сеть Защитников пациентов с ХМЛ (CML Advocates Network) / LeukaNet, Германия
- **Феличе Бомбачи**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Италия
- **Мина Дабан**, LMC FRANCE, Франция
- **Эузебиуш Дзивински**, Национальная ассоциация больных ХМЛ, Польша
- **Тони Гавин**, Leukaemia CARE, Великобритания
- **Яна Пеллоухова**, Diagnóza CML, Чешская Республика
- **Гиора Шарф**, Сеть Защитников пациентов с ХМЛ (CML Advocates Network) / Израильская организация пациентов, Израиль
- **Ян де Йонг**, Stichting Hematon, Нидерланды

Текст инструкций одобрен следующими специалистами:

- **Проф. Джанантонио Рости**, Университетский госпиталь Сант'Орсола, Болонья, Италия
- **Проф. Франсуа-Хавьер Махон**, Университет Бордо, Франция
- **Проф. Джузеппе Саглио**, Университет Турина, Италия
- **Проф. Герт И. Оссенкопеле**, Медицинский центр Амстердамского свободного университета, Нидерланды
- **Проф. Пия Раанани**, Медицинский центр имени Ицхака Рабина, Петах-Тиква, Израиль

Данное руководство создано в рамках проекта, реализованного исключительно пациентами. Ответственность за авторство и право собственности несет Сеть Защитников пациентов с ХМЛ (CML Advocates Network). Многоязычные версии находятся по адресу <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Существующие методы лечения ХМЛ

В большинстве случаев хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) не угрожает жизни пациента, так как уже хорошо поддается лечению. Для больных, получающих надлежащее лечение и отвечающих на него благоприятно, он больше не представляет собой такой опасности, как раньше. После регистрации иматиниба в 2001 году произошел существенный прогресс в лечении этого заболевания. Новые препараты позволяют не только увеличить продолжительность жизни многих пациентов, но и существенно улучшить ее качество.

Следствием появления новых препаратов стали рекомендации Европейской сети по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN), опубликованные в 2006, 2009 и вновь в 2013 году. Однако следует учесть, что терапия некоторых пациентов отличается от рекомендаций. Данные отличия обосновываются особенностями заболевания и общим состоянием пациента. Вы можете опираться на рекомендации ELN во время беседы с лечащим врачом или попросить у него объяснений при их несоблюдении.

Схемы лечения ХМЛ имеют четкий порядок и разделяются на первую, вторую и третью линию. Их составляющими вероятнее всего являются ингибиторы BCR-ABL. Ингибиторы BCR-ABL также известны как ингибиторы тирозинкиназы или ИТК. Их действие заключается в блокировании активности гена BCR-ABL, который вызывает возникновение ХМЛ. Они могут свести заболевание к минимуму и восстановить состояние пациента, однако нет уверенности в том, что они могут достичь полного излечения.

За последние годы у пациентов ХМЛ появилась возможность лечиться следующими препаратами:

1. **Иматиниб** (Glivec®)
2. **Дазатиниб** (Sprycel®)
3. **Нилотиниб** (Tasigna®)
4. **Бозутиниб** (Bosulif®)
5. **Понатиниб** (Iclusig®)

Далее следует описание данных препаратов:

1. Иматиниб и его комбинации

Иматиниб был первым ингибитором тирозинкиназы BCR-ABL, применяемым в лечебной практике ХМЛ. В большинстве случаев он достигает благоприятного ответа. Процент пятилетней выживаемости составляет 92-97%. Однако некоторые пациенты не отвечают на него совсем или в недостаточной мере. Они называются резистентными. Другие пациенты не переносят его. Большинство пациентов с резистентностью или непереносимостью переводятся на другие ингибиторы тирозинкиназы. Иматиниб также испытывался в комбинации с цитарабином и интерфероном альфа, однако данные комбинации не достигли повышения выживаемости. Как правило, иматиниб применяется в первой линии терапии, но также возможно его использование во второй или даже третьей линии. Обычная доза 400 мг в день и другие режимы дозирования достигают положительных результатов.

2. Дазатиниб или нилотиниб

Ваш лечащий врач может прописать Вам другой ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL: дазатиниб или нилотиниб, известные как ингибиторы тирозинкиназы второго поколения. Причинами этого могут быть текущий анамнез заболевания или изменения лейкозных клеток. Возможны появления биологических мутаций этих клеток, которые становятся резистентными к терапии. Некоторые резистентные клетки могут не отвечать на дазатиниб или нилотиниб, или же на оба препарата. Допустимо применение дазатиниба или нилотиниба в первой линии терапии в качестве альтернативы иматинибу. Ранние результаты клинических исследований, проведенных при использовании этих препаратов в качестве первой линии, заставляют предположить, что они помогают достичь более быстрого и глубокого

ответа, чем иматиниб. Выбор подходящего лекарственного средства зависит от профиля побочных эффектов препарата или принимаемых параллельно препаратов, от наличия обусловленной специфическими мутациями резистентности, а также от сопутствующих заболеваний. При возникновении резистентности или непереносимости к иматинибу допустимо применение дазатиниба или nilотиниба во второй линии терапии или же непосредственно в первой линии. В отдельных случаях возможно их применение в качестве третьей линии.

3. Бозутиниб

Если в ходе лечения одним из выше указанных ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL Вы не достигли ответа на терапию или выработали резистентность или непереносимость, то Вам, возможно, пропишут бозутиниб (ингибитор тирозинкиназы второго поколения). BCR-ABL ингибитор тирозинкиназы бозутиниб назначается в качестве второй линии терапии, если лечение иматинибом, nilотинибом или дазатинибом неприемлемы.

4. Понатиниб

BCR-ABL ингибитор тирозинкиназы понатиниб (ингибитор тирозинкиназы второго поколения) является еще одним методом лечения ХМЛ. Его назначение возможно во второй линии терапии, если не был достигнут ответ на первую линию терапии иматинибом, дазатинибом или nilотинибом. Кроме того, Вам могут прописать понатиниб в качестве третьей линией терапии, если у Вас наблюдается резистентность или непереносимость к двум другим ИТК. В особенности наличие генетической мутации T315I может обусловить резистентность ко всем доступным на сегодняшний день лекарственным средствам, за исключением понатиниба. Однако если Вы в прошлом страдали сердечными заболеваниями или иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, то Ваш лечащий врач рассмотрит возможность применения понатиниба с большой осторожностью.

5. Трансплантация стволовых клеток

Если ни один из препаратов ХМЛ не приносит успеха, то трансплантация стволовых клеток может быть возможной терапией для пациентов, находящихся в хронической фазе заболевания и у которых выработалась резистентность или непереносимость к одному из ингибиторов тирозинкиназы второго поколения. Для пациентов, находящихся в фазе акселерации, трансплантация стволовых клеток является дополнительным вариантом при отсутствии оптимального ответа на терапию. При наступлении фазы бластного криза трансплантация стволовых клеток показана исключительно в том случае, если при помощи химиотерапии, в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы или без них, снова достигается хроническая фаза.

Трансплантация стволовых клеток включает в себя пересадку здоровых стволовых клеток от донора и носит название аллогенной трансплантации стволовых клеток. Новые стволовые клетки могут помочь Вашему организму выработать достаточное количество красных кровяных клеток, белых кровяных клеток и кровяных пластинок. В случае успеха трансплантация приводит к излечению. Однако она может влечь за собой серьезные осложнения и даже фатальный исход. По этой причине она не проводится в начале терапии.

На данный момент нет достаточной информации о применении ингибиторов тирозинкиназы перед и/или после трансплантации костного мозга. Кроме того, еще не были опубликованы данные о безопасности их применения. Они показаны при высоком риске возникновения рецидива.

6. Интерферон альфа и его комбинации

До регистрации иматиниба в начале XXI века интерферон альфа применялся в качестве дополнительной терапии в случае невозможной трансплантации стволовых клеток. Он провоцирует гибель клеток ХМЛ. Прием интерферона альфа в виде монотерапии в большой дозе вызывает благоприятный ответ лишь у небольшого количества пациентов. Кроме того, большая доза, необходимая для монотерапии, влечет за собой появление побочных эффектов. На данный момент

проводятся клинические исследования по применению комбинации интерферона альфа с ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL с целью стимуляции дополнительных иммунных эффектов в борьбе с ХМЛ. Ингибиторы тирозинкиназы не следует применять во время беременности в связи с возможностью нанесения вреда неродившемуся ребенку. Таким образом, прием интерферона альфа может быть целесообразным для контроля заболевания до родоразрешения.

7. Гидроксимочевина

Гидроксимочевина – химиотерапевтический препарат, который применяют внутрь, назначаемая для кратковременного применения перед терапией ингибиторами тирозинкиназы, например, до подтверждения диагноза ХМЛ или при очень высоком количестве клеток крови. Она снижает количество белых кровяных клеток.

Цели терапии ХМЛ

Пациенты, страдающие ХМЛ, отвечают в различной степени на лечение, однако существуют общие цели и контрольные точки, с помощью которых оценивается эффективность проводимой терапии. Они включают в себя следующее:

- нормализацию анализа крови (гематологический ответ)
- отсутствие или уменьшение количества лейкозных клеток, обусловленное исчезновением Филадельфийской хромосомы (полный цитогенетический ответ) и уменьшением уровня BCR-ABL (различные степени молекулярного ответа)

Последующая информация и таблицы являются обобщением актуальных рекомендаций по лечению хронического миелоидного лейкоза, опубликованных 32 специалистами Европейской сети по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN).

Данные рекомендации имеют общий характер. Цели Вашего текущего лечения могут варьировать на протяжении времени в зависимости от стадии ХМЛ на момент установления диагноза, Вашего возраста, наблюдающихся у Вас побочных эффектов, Вашего ответа на терапию и общего состояния здоровья. В ходе терапии Ваш врач будет контролировать развитие ХМЛ с помощью анализов крови и костного мозга. С их помощью он сможет определить, достигаются ли цели терапии. Ниже приведены таблицы, предназначенные для оказания помощи в понимании результатов исследований и выбора соответствующей терапии.

Степень риска при установлении диагноза

Такие критерии, как возраст, размер селезенки или количество определенных кровяных клеток, могут повлиять на ответ при терапии ингибиторами тирозинкиназы и ее исход. Данные критерии должны быть установлены перед началом терапии и называются исходными прогностическими факторами. Они применяются для установления оценки относительного риска, и тем самым, Вашей степени риска. Известная степень риска способствует осуществлению верного выбора терапии.

Существуют три системы вычисления степени риска: Sokal, Hasford и EUTOS. Эти три системы имеют равное значение.

Кроме этого, есть и другие факторы, обнаружение которых на момент установления диагноза, указывает на менее благоприятный прогноз. Они представляют собой дополнительные хромосомные аномалии в клетках с Филадельфийской хромосомой, такие как трисомии 8 и 19, так называемые "большие аномалии".

Контрольные точки терапии ХМЛ

Классификация ответов на терапию

Термин "ответ" означает реакцию ХМЛ на проводимую терапию.

Оптимальный ответ

означает, что проводимая терапия, по-видимому, обеспечит выживаемость, сопоставимую с таковой в общей популяции. Изменение терапии не требуется.

Неудача лечения

означает, что терапия, вероятно, не принесет ожидаемых результатов в долгосрочной перспективе, поэтому ее следует изменить. Вам и Вашему врачу следует обсудить варианты изменения терапии, если таковые имеются.

Предостерегающие признаки (или «предупреждение» по классификации ELN)

являются признаками того, что ХМЛ не отвечает на терапию как ожидается. По всей вероятности Вас будут обследовать более часто. При этом данные признаки рассмотрятся для установления необходимости изменения терапии.

Целью любой терапии ХМЛ является достижение ремиссии. Ремиссия ХМЛ определяется следующими понятиями:

- **Полный гематологический ответ (ПГО)** - количество кровяных клеток нормализовалось, и исследования не выявляют незрелые белые кровяные клетки. Размер селезенки также нормализовался, если она была увеличена.
- **Полный цитогенетический ответ (ПЦО)** - при цитогенетическом исследовании костного мозга не выявляются клетки с Филадельфийской хромосомой.
- **Большой молекулярный ответ (БМО)** - ПЦР (тест крови, который позволяет обнаружить и подсчитать даже очень маленькое количество определенных составляющих гена) все еще выявляет BCR-ABL, однако на низком уровне (менее 0,1%). Среди специалистов такой ответ считается оптимальным.
- **Глубокий молекулярный ответ (МО4 или МО4,5)** - тест ПЦР все еще прослеживает ХМЛ, однако на очень низком уровне вплоть до технического предела обнаружения (уровень BCR-ABL ниже 0,01% при МО4 и ниже 0,0032% при МО4,5).
- **Молекулярно-неопределяемое заболевание** - тест ПЦР не выявляет BCR-ABL в крови или костном мозге. Однако у большинства пациентов по-прежнему может иметься очень малое число копий гена BCR-ABL, не поддающееся техническому обнаружению.

В отличие от других видов онкологических заболеваний пациенты ХМЛ, находящиеся в фазе ремиссии, не достигают полного излечения. Таким образом, в соответствии с новейшими данными им не следует прекращать терапию, проводимую за рамками клинических исследований. Исключением являются пациенты, проходящие надлежащее высококвалифицированное наблюдение с периодичностью один раз в месяц. Даже если тесты не выявили следов ХМЛ в Ваших клетках, болезнь может снова вернуться, в результате чего будет рецидив.

Ваш лечащий врач попросит Вас проводить обследования в различное время для возможности мониторинга реакции Вашего организма на заболевание и проводимую терапию. Таблица 1 представляет результаты лабораторных исследований в фазе ремиссии и частоту их проведения. С целью наблюдения за заболеванием следует проводить молекулярные или цитогенетические исследования или их комбинацию.

Таблица 1.

	Ремиссия	Тестирование
Гематологический Полный (ПГО)	<ul style="list-style-type: none"> • количество тромбоцитов <450.000/μл • белые кровяные клетки <10.000/μл • лейкоцитарная формула с отсутствием незрелых гранулоцит и <5% базофилов • селезенка не пальпируется 	<p>Исследование крови на момент установления диагноза. Далее - каждые 15 дней до достижения и подтверждения полного гематологического ответа.</p> <p>Тестирование как минимум каждые 3 месяца или по мере необходимости.</p>
Цитогенетический Отсутствие	95% клеток с Филадельфийской хромосомой	<p>Цитогенетическое исследование костного мозга на момент постановки диагноза, на 3-м и 6-м месяцах; затем - каждые 12 месяцев до достижения и подтверждения полного цитогенетического ответа. Если молекулярный мониторинг выявил БМО - каждые 12 месяцев. Цитогенетическое тестирование костного мозга необходимо, если регулярный молекулярный мониторинг невозможен.</p> <p>В случае появления предостерегающих признаков повторять цитогенетическое и молекулярное тестирование ежемесячно.</p> <p>В случае неудачи лечения или перехода к фазе акселерации или бластного криза необходимо проводить цитогенетическое тестирование клеток костного мозга, молекулярное тестирование (ПЦР), а также анализ мутаций.</p>
Минимальный	66-95% клеток с Филадельфийской хромосомой	
Малый	36-65% клеток с Филадельфийской хромосомой	
Частичный (ЧЦО)	1-35% клеток с Филадельфийской хромосомой	
Полный (ПЦО)*	Отсутствие клеток с Филадельфийской хромосомой (в не менее 20 клетках)	
Молекулярный Большой (БМО)	$\leq 0,1\%$ BCR-ABL по международной шкале (МШ)	<p>Молекулярное тестирование (ПЦР): каждые 3 месяца до достижения и подтверждения БМО (BCR-ABL $\leq 0,1\%$). Затем - не реже, чем каждые 3-6 месяцев.</p>
Глубокая молекулярная ремиссия MO4,0	Выявленное заболевание с $<0,01\%$ BCR-ABL (МШ) или невыявленное заболевание с >10.000 копий гена ABL в образце;	
MO4,5	Выявленное заболевание с $<0,0032\%$ BCR-ABL (МШ) или невыявленное заболевание с >32.000 копий гена ABL в образце	
Невыявленный	Тест ПЦР не выявляет ген BCR-ABL в крови	
Анализ мутаций	Отсутствие мутаций	<p>Мутационный анализ посредством секвенирования по Сенгеру (специальная техника для обнаружения мутаций) рекомендуется лишь в случае возникновения прогрессии, неудачи лечения или предостерегающих признаков.</p>

\leq означает меньше или равно, $>$ означает больше

* Также может измеряться флуоресцентной гибридизацией in situ (FISH) – другим методом обнаружения Филадельфийской хромосомы в кровяных клетках.

Уровень ответов и предостерегающие признаки в первой линии терапии

Вы находитесь в хронической фазе ХМЛ и принимаете иматиниб в дозе 400 мг в день, дазатиниб в дозе 100 мг в день или нилотиниб в дозе 300 мг дважды в день в качестве первой терапии тирозинкиназы после установки диагноза? См. таблицу 2, представляющую классификацию целей терапии.

Таблица 2.

Период времени	Оптимальный ответ	Предостерегающие признаки (предупреждение)	Неудача лечения
На момент установления диагноза	(На данной стадии неприменимо)	Степень высокого риска по индексу Sokal, EUTOS или Hasford, а также большие хромосомные аномалии в клетках с Филадельфийской хромосомой*	(На данной стадии неприменимо)
Через 3 месяца	BCR-ABL $\leq 10\%$ в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой $\leq 35\%$ в результате цитогенетического теста	BCR-ABL $> 10\%$ в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой 36-95% в результате цитогенетического теста	Отсутствие полного гематологического ответа и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой $> 95\%$ в результате цитогенетического теста
Через 6 месяцев	BCR-ABL $< 1\%$ в результате теста ПЦР и/или отсутствие клеток с Филадельфийской хромосомой в результате цитогенетического теста	BCR-ABL 1-10% в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой 1-35% в результате цитогенетического теста	BCR-ABL $> 10\%$ в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой $> 35\%$ в результате цитогенетического теста
Через 12 месяцев	BCR-ABL $\leq 0,1\%$ в результате теста ПЦР	BCR-ABL 0,1-1% в результате теста ПЦР	BCR-ABL $> 1\%$ в результате теста ПЦР и/или минимум 1 клетка с Филадельфийской хромосомой в результате цитогенетического теста
В любой период терапии	BCR-ABL $\leq 0,1\%$ в результате теста ПЦР	Дополнительные большие хромосомные аномалии в клетках без Филадельфийской хромосомы (например, аномалии на хромосоме 7 без наличия аномалий на хромосомах 9 и 22)	<ul style="list-style-type: none"> потеря полного гематологического ответа, полного цитогенетического ответа или БМО** мутации дополнительные большие хромосомные аномалии в клетках с Филадельфийской хромосомой

* Клетки с Филадельфийской хромосомой также называются Ph-положительными или Ph+ клетками, а клетки без Филадельфийской хромосомы – Ph-негативными или Ph- клетками;

** Потеря БМО должна быть подтверждена двумя поочередными молекулярными тестами, установившими уровень BCR-ABL $\geq 1\%$.

Уровень ответов и предостерегающие признаки во второй линии терапии

Вы принимаете дазатиниб, nilотиниб, бозутиниб или понатиниб в качестве терапии, следующей за терапией другим ингибитором тирозинкиназы? См. таблицу 3, представляющую классификацию целей терапии. Она основана на данных о nilотинибе и дазатинибе и предварительно распространяется на бозутиниб и понатиниб до предоставления более полных данных о них. Данная классификация не распространяется на терапию, проводимую после неудачи лечения двумя или более ингибиторами тирозинкиназы!

Таблица 3.

Период времени	Оптимальный ответ	Предостерегающие признаки	Неудача лечения
При начале терапии (=непосредственно перед началом второй линии терапии)	(На данной стадии неприменимо)	Отсутствие или потеря полного гематологического ответа или недостаточный полный цитогенетический ответ на 1-ую линию терапии ингибиторами тирозинкиназы или степень высокого риска по Sokal, EUTOS или Hasford	(На данной стадии неприменимо)
Через 3 месяца	BCR-ABL \leq 10% в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой \leq 65% в результате цитогенетического теста	BCR-ABL >10% в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой 65-95% в результате цитогенетического теста	Отсутствие полного гематологического ответа или количество клеток с Филадельфийской хромосомой >95% в результате цитогенетического теста или новые мутации
Через 6 месяцев	BCR-ABL \leq 10% в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой <35% в результате цитогенетического теста	Количество клеток с Филадельфийской хромосомой 35-65% в результате цитогенетического теста	BCR-ABL >10% в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой >65% в результате цитогенетического теста и/или новые мутации
Через 12 месяцев	BCR-ABL <1% в результате теста ПЦР и/или отсутствие клеток с Филадельфийской хромосомой в результате цитогенетического теста	BCR-ABL 1-10% в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой 1-35% в результате цитогенетического теста	BCR-ABL >10% в результате теста ПЦР и/или количество клеток с Филадельфийской хромосомой >35% в результате цитогенетического теста и/или новые мутации

В любой период терапии	BCR-ABL $\leq 0,1\%$ в результате теста ПЦР	Дополнительные большие хромосомные аномалии в клетках без Филадельфийской хромосомы (например, аномалии на хромосоме 7) или BCR-ABL $>0,1\%$ в результате теста ПЦР	<ul style="list-style-type: none"> • потеря полного гематологического ответа • потеря полного/частичного цитогенетического ответа • новые мутации • потеря БМО* • дополнительные большие хромосомные аномалии в клетках с Филадельфийской хромосомой
-------------------------------	---------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Потеря БМО должна быть подтверждена двумя поочередными молекулярными тестами, установившими уровень BCR-ABL $\geq 1\%$.

Выбор терапии в хронической фазе

Вы находитесь в хронической фазе ХМЛ? См. таблицу 4 для ознакомления с вариантами первой, второй и третьей линии терапии, включая трансплантацию стволовых клеток. Выбор препарата зависит от свойств заболевания, Вашего общего состояния здоровья, побочных эффектов, свойственных препарату, и от иных факторов.

Таблица 4.

Линия терапии	Какие пациенты?	Какая терапия?
1-ая линия	Все пациенты	Иматиниб 400 мг один раз в день, нилотиниб 300 мг дважды в день или дазатиниб 100 мг один раз в день. Установление типа HLA* пациента, его братьев и сестер следует проводить исключительно в случае появления предостерегающих признаков (высокой степени риска, дополнительных больших хромосомных аномалий в клетках с Филадельфийской хромосомой).
2-ая линия (после иматиниба, нилотиниба или дазатиниба)	Пациенты с токсичностью и непереносимостью	<i>Пациенты с непереносимостью:</i> переход на один из других ингибиторов тирозинкиназы, одобренных для 1-ой линии в стандартной дозе. <i>Пациенты с непереносимостью:</i> более высокая доза (иматиниб 400 мг дважды в день, нилотиниб 400 мг дважды в день, дазатиниб 70 мг дважды в день или 140 мг один раз в день) с учетом возможных мутаций, побочных эффектов от предыдущих терапий и вызывающих беспокойство вторичных заболеваний. Смена препарата предпочтительней, чем повышение дозы иматиниба.
2-ая линия (после иматиниба)	Пациенты с неудачей лечения	Дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб (500 мг один раз в день) или понатиниб (45 мг один раз в день). Определение типа HLA пациента, его братьев и сестер.
2-ая линия (после нилотиниба)	Пациенты с неудачей лечения	Дазатиниб, бозутиниб или понатиниб. Определение типа HLA пациента, его братьев и сестер. Рассмотрение возможности трансплантации стволовых клеток.
2-ая линия (после дазатиниба)	Пациенты с неудачей лечения	Нилотиниб, бозутиниб или понатиниб. Определение типа HLA пациента, его братьев и сестер. Рассмотрение возможности трансплантации стволовых клеток.
3-ья линия (после двух ингибиторов тирозинкиназы)	Пациенты, не отвечающие на и/или не переносимые два ингибитора тирозинкиназы Все подходящие пациенты	Один из оставшихся ингибиторов тирозинкиназы при возможности трансплантации стволовых клеток.
Любая линия	Пациенты с мутацией T315I	Понатиниб. Определение типа HLA пациента, его братьев и сестер. Рассмотрение возможности трансплантации стволовых клеток.

* Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) – особые маркеры, находящиеся в большинстве клеток нашего организма. Они необходимы иммунной системе для распознавания принадлежащих организму или чужеродных клеток. С помощью HLA-типирования определяется совместимость маркеров пациента с маркерами донорских стволовых клеток. Чем выше совместимость, тем меньше вероятность того, что донорские иммунные клетки атакуют клетки пациента.

Выбор терапии в фазе акселерации

Таблица 5 содержит информацию о возможностях лечения ХМЛ в фазе акселерации или бластного криза.

Таблица 5.

Фаза акселерации и бластного криза	Какие пациенты?	Какая терапия?
Фаза акселерации и бластного криза на момент установления диагноза	Пациенты, не принимавшие ингибиторы	<ul style="list-style-type: none"> Иматиниб 400 мг два раза в день, дазатиниб 70 мг дважды в день или 140 мг один раз в день Трансплантация стволовых клеток рекомендуется всем пациентам в фазе бластного криза и пациентам в фазе акселерации, не достигших оптимального ответа Перед проведением трансплантации стволовых клеток может быть необходима химиотерапия
Фаза акселерации и бластного криза после хронической фазы	Пациенты, принимавшие ранее ингибитор BCR-ABL, с прогрессирующим заболеванием	<ul style="list-style-type: none"> Один из непринимавшихся до прогрессирования ингибиторов тирозинкиназы (понатиниб при наличии мутации T315I) с параллельной химиотерапией или без нее, дальнейшая трансплантация стволовых клеток у подходящих пациентов В случае неконтролируемой, резистентной фазы бластного криза аллогенная трансплантация стволовых клеток не рекомендована. Химиотерапия и/или паллиативная помощь могут быть более целесообразны.

Прекращение лечения

Специалисты ELN рекомендуют пациентам с ХМЛ, достигнувшему оптимального ответа, продолжать прием назначенной дозы препарата. Проводились клинические исследования по прекращению терапии иматинибом у пациентов, сохранявших глубокий молекулярный ответ на протяжении не менее двух лет. У около 40% участников исследований изменения степени ответа не наблюдалось. Данная фаза носит название "ремиссия без терапии". В ходе исследований пациенты наблюдались на протяжении от одного до четырех лет. Однако на данный момент нет достаточного количества данных, позволяющих одобрить отмену терапии за рамками отлаженных контролируемых исследований. Такие исследования проводятся на сегодняшний день. При этом также изучаются и другие методы, например, периодическая отмена препарата.

Прекращение терапии за рамками клинических исследований может быть возможным у отдельных пациентов, если им обеспечено высококвалифицированное наблюдение молекулярного ответа в сертифицированной лаборатории с периодичностью один раз в месяц. Возможность остановки лечения имеет важное значение для женщин, планирующих беременность, так как во время терапии ингибиторами тирозинкиназы беременность противопоказана.

Побочные эффекты

У различных препаратов наблюдаются различные побочные эффекты. Ингибиторы тирозинкиназы – не исключение. Ваш лечащий врач примет это во внимание при выборе подходящего для Вас препарата, учитывая характеристики Вашего ХМЛ, а также иные нарушения, не связанные с ним.

Побочные эффекты ингибиторов тирозинкиназы подразделяются на три общие группы:

1. Первая группа включает в себя серьезные побочные эффекты, наступающие во время первой фазы терапии. Они поддаются лечению, однако возможно Вам придется прекратить терапию

или временно уменьшить дозу препарата. Примерно один из десяти пациентов вынужден прервать лечение раньше положенного срока.

2. Вторая группа охватывает менее серьезные побочные эффекты, которые развиваются во время терапии и могут принять хронический характер. Они тоже поддаются лечению и имеют приемлемую переносимость, однако ухудшают качество жизни пациента. Их наличие приводит к нерегулярному приему прописанного препарата, что является главной причиной неудачи лечения. Большое количество данных побочных эффектов типичны для всех ингибиторов тирозинкиназы. Их различия состоят лишь в частоте возникновения и степени сложности. Из этого следует, что переход на другой ингибитор тирозинкиназы может оказать благотворное влияние на некоторых пациентов.
3. Третья группа включает в себя поздние осложнения, которые, например, не относятся к прямым побочным явлениям препарата. Данные осложнения могут в долгосрочной перспективе негативно воздействовать на сердечно-сосудистую или дыхательную систему, печень или поджелудочную железу, а также на иммунитет или обмен веществ в организме.

Все ингибиторы тирозинкиназы могут негативно влиять на сердечную функцию, поэтому при наличии сердечной недостаточности их следует использовать с большой осторожностью. Если у Вас в прошлом наблюдались сердечные заболевания, то об этом обязательно нужно сообщить лечащему врачу.

Нилотиниб ассоциируется с заболеваниями сосудов (артерий). Дазатиниб поражает в большей мере легкие и плевру (тонкий слой ткани, окружающий легкие и прилегающий к внутренней стороне грудной клетки). На момент публикации рекомендаций ELN в 2013 году существовали лишь немногие сведения о побочных эффектах бозутиниба и понатиниба. С тех пор были представлены достоверные данные о побочных явлениях этих препаратов и их контроле.

Поздние или долгосрочные побочные эффекты ингибиторов тирозинкиназы второго поколения и связанные с ними осложнения еще не совсем изучены. По этой причине, необходимо осуществлять непрерывное наблюдение всех пациентов без исключения.

Будьте активным пациентом

Несколько рекомендаций и полезных советов

Данные рекомендации ни в коем случае не заменят врачебных консультаций. Они предназначены для лучшего понимания методов лечения ХМЛ, обследований и их результатов. Чтобы добиться наилучшего исхода, Вам следует быть активным пациентом. Пожалуйста, ознакомьтесь с ними:

1. **Найдите врача, наилучшим образом осведомленного о Вашем заболевании** и лечившего большое количество пациентов с ХМЛ. Это особенно важно при прогрессирующей стадии заболевания, неясных результатах обследований, а также тяжелых или нетипичных побочных эффектах. Опыт врача играет решающую роль.
2. **Непреренно беседуйте с Вашим врачом на любой стадии заболевания**, особенно перед прекращением или изменением терапии. Задавайте вопросы до тех пор, пока полностью не поймете суть дела.
3. **Ознакомьтесь с целями Вашей терапии.** Ведите регулярную запись принятых медикаментов и результатов обследований.
4. **Убедитесь в том, что врач следит за действием проводимой терапии.** Не пропускайте регулярные контрольные визиты, так как без соответствующего лечения ХМЛ является жизнеугрожающим заболеванием.
5. **У вас наблюдаются побочные эффекты?** Запишите их и расскажите о них врачу на следующей консультации. Вероятно он сможет Вам помочь, но только, если узнает о них.
6. **Разузнайте у врача, следует ли Вам принять участие в клиническом исследовании.** В некоторых случаях это может принести пользу не только Вам, но и будущим пациентам.

7. **Лечение требует времени.** Переход на другую терапию должен осуществляться на основе достаточных данных. Целесообразно провести дополнительное тестирование, если результаты предыдущих тестов не ясны.
8. **Помогают только те препараты, которые были действительно приняты.** Обязательно принимайте лекарства в установленном врачом порядке. Засвидетельствовано, что прием медикаментов, не соответствующий указаниям врача, может негативно повлиять на успех терапии. Обсудите Ваши намерения с врачом, если Вы хотите остановить или прервать лечение.
9. **Обратитесь за поддержкой и делитесь опытом.** Найдите людей, которые также живут с ХМЛ, или группы поддержки пациентов. Такие группы имеются в более 70 странах. На странице Сети Защитников пациентов с ХМЛ (CML Advocates Network) находится список этих групп со всего мира: <http://www.cmladvocates.net/members>.
10. **Поговорите с Вашими членами семьи и друзьями о том, как они могут Вам помочь.** Вы могли бы взять с собой на консультацию к врачу кого-то из членов семьи или хорошего друга для того, чтобы не упустить важную информацию и делать заметки. Запомните ,Вы – не одни.

Вы хотите обратиться за поддержкой?

Группы поддержки пациентов могут помочь Вам войти в контакт с пациентами, страдающими ХМЛ, получить дополнительные сведения о Вашем заболевании или полезную информацию, а также найти опытного специалиста для получения повторного заключения. Чтобы найти группу в Вашей стране, посетите страницу Сети Защитников пациентов с ХМЛ (CML Advocates Network): www.cmladvocates.net/members.

Выражение благодарности

Данное обобщение Сети Защитников пациентов с ХМЛ (CML Advocates Network) основано на статье *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 (Рекомендации Европейской сети по изучению лейкозов по лечению хронического миелобластного лейкоза: 2103)*. Она была опубликована в медицинском журнале *Blood* в 2013 году (Vaccarani, M et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84). Копию статьи можно получить у Вашего лечащего врача, в университетской библиотеке или в группе поддержки пациентов.

Рабочая группа выражает свою благодарность Марион Альцер за подготовку и редактирование данного обобщения.

Ответственность за полное и отредактированное содержание лежит на Сети Защитников пациентов с ХМЛ (CML Advocates Network, <http://www.cmladvocates.net>), организованной Фондом Защитников Больного Лейкемией (Leukemia Patient Advocates Foundation), находящейся по адресу Мюнцграбен 6, 3000 Берн, Швейцария. Организация проекта, затраты на переводческие услуги и печать осуществлены благодаря неограниченному образовательному гранту компании Bristol-Myers Squibb, выделенному для Сети Защитников пациентов с ХМЛ (CML Advocates Network).

Версия: 3 сентября 2014 г. (v3.3/2014)