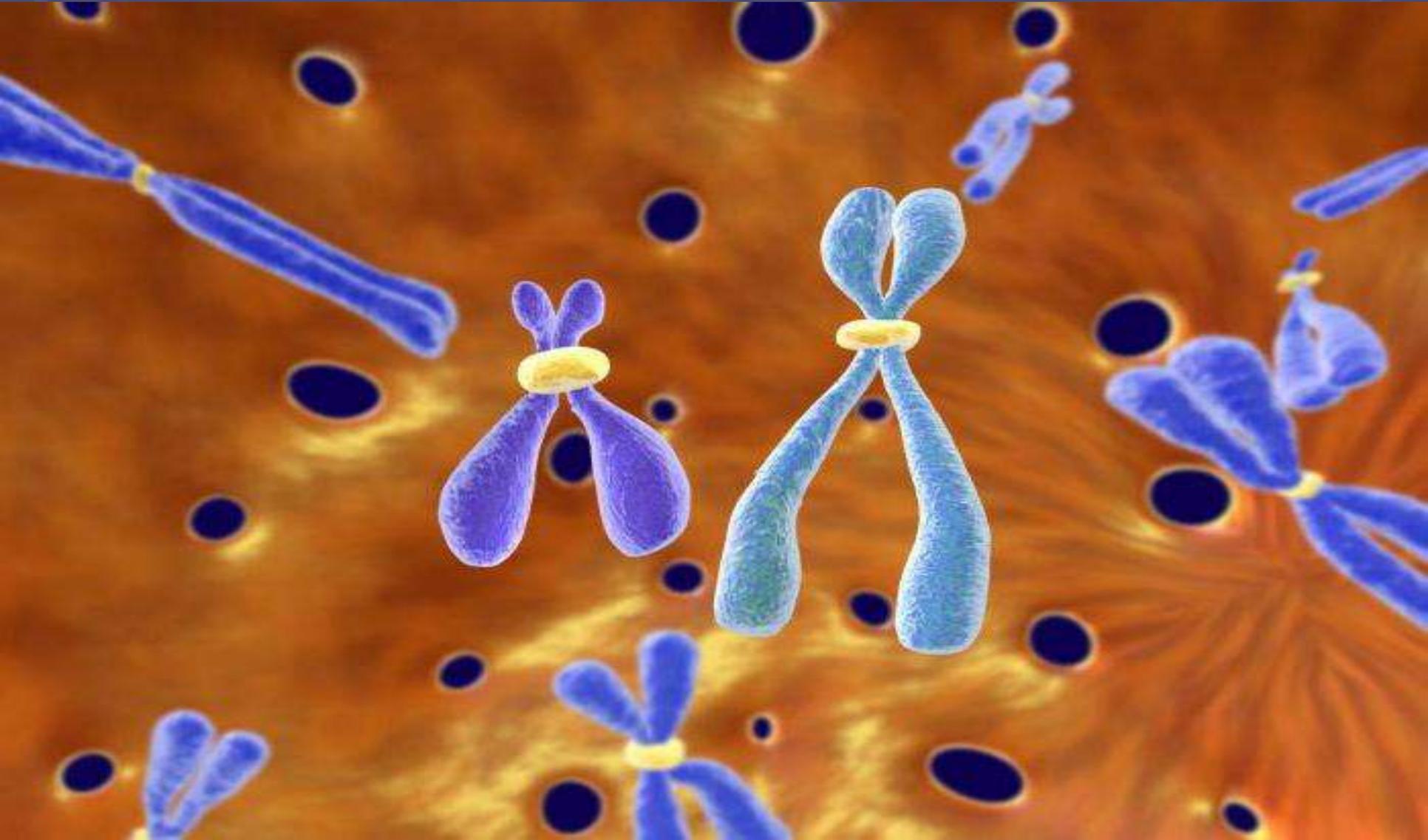


Миелопролиферативные заболевания



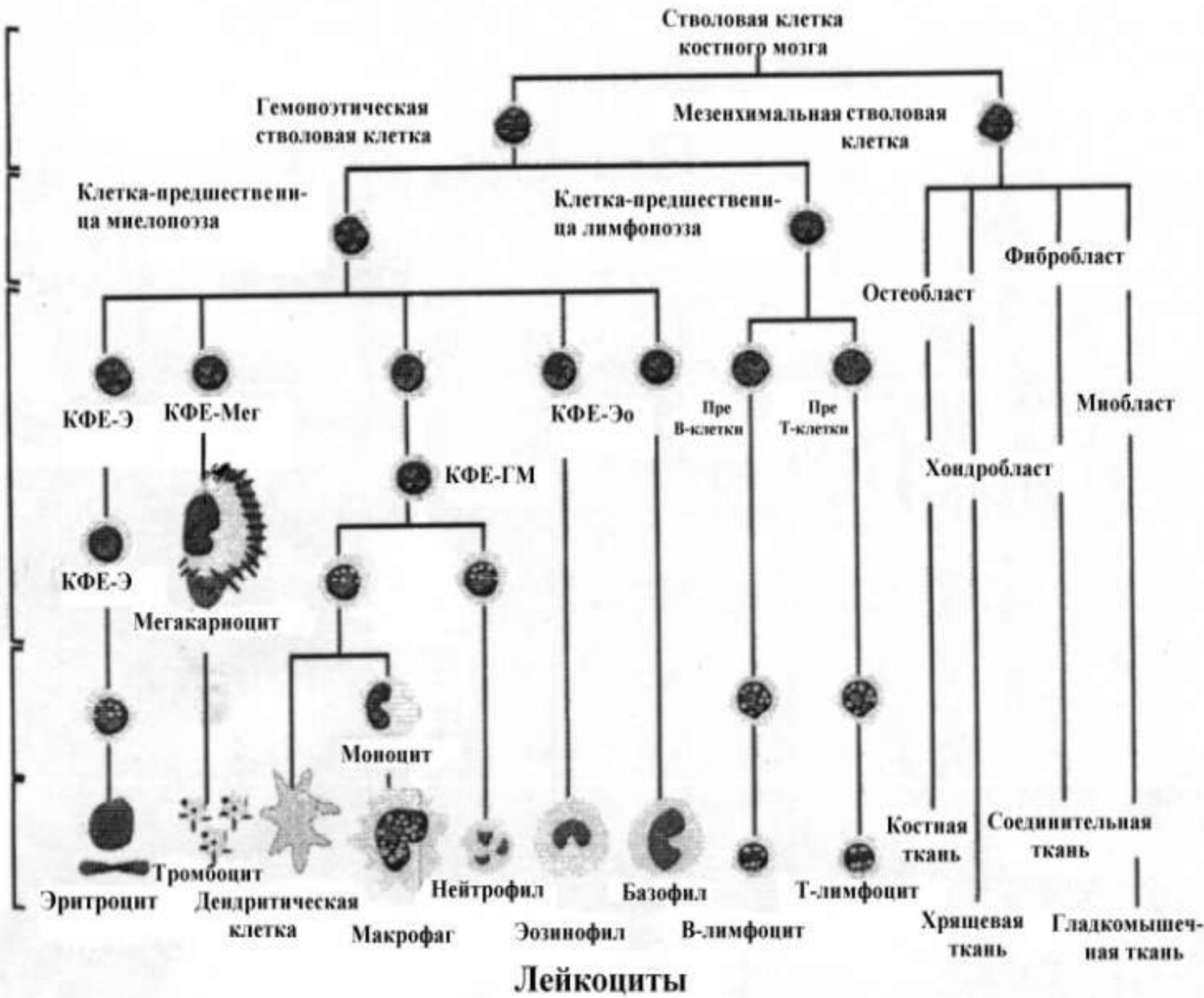
Пул
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК

Пул ранних
предшественников

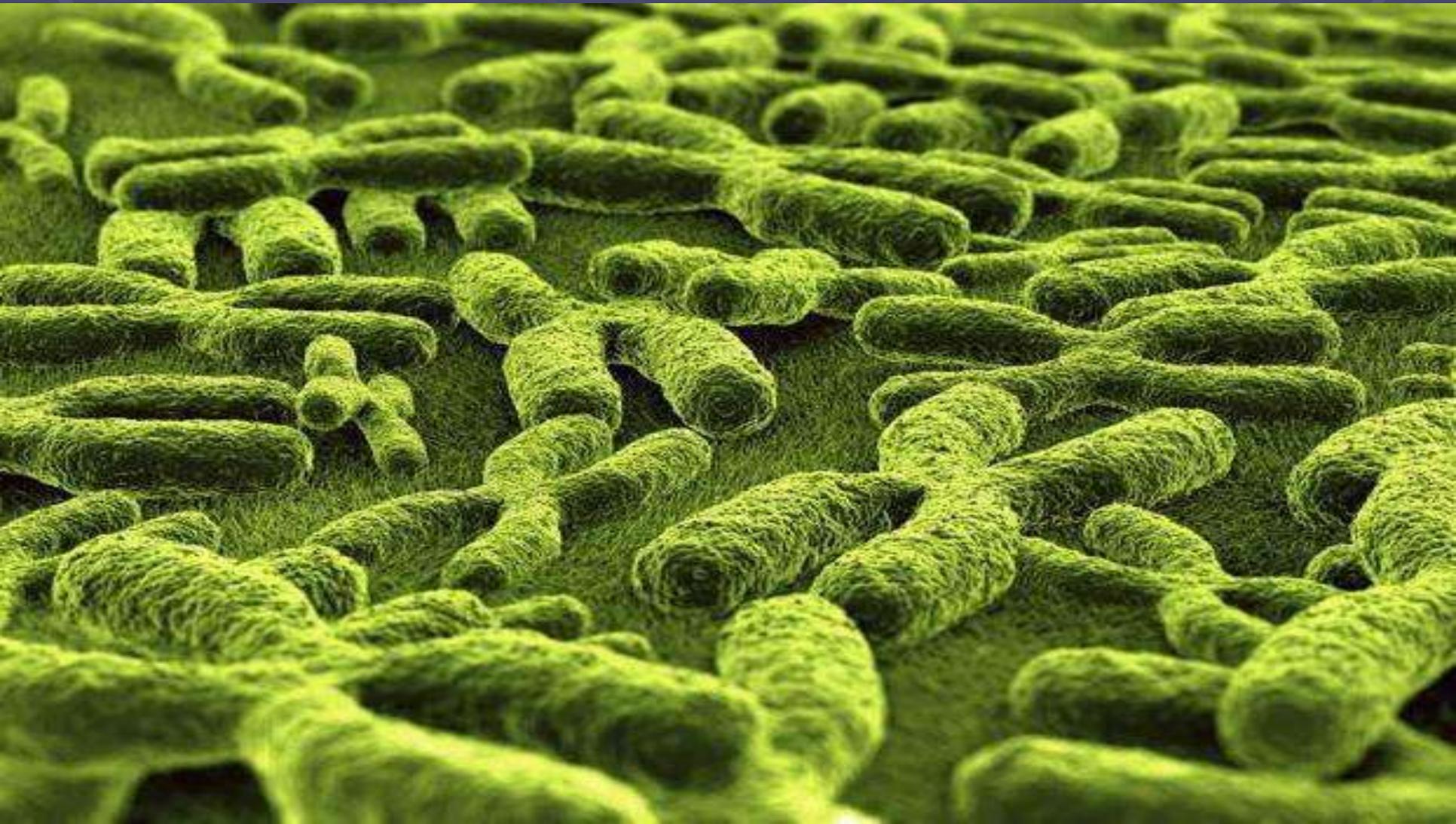
Пул поздних
предшественников

Пул
созревающих
клеток

Пул зрелых
клеток



Хронический миелолейкоз





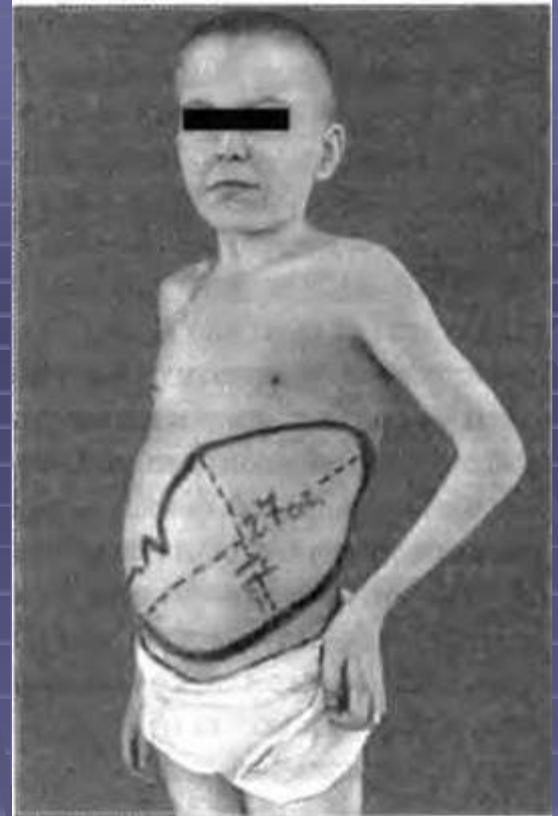
1845 г. случай опубликован в
Edinburgh Medical and Surgical
Journal:



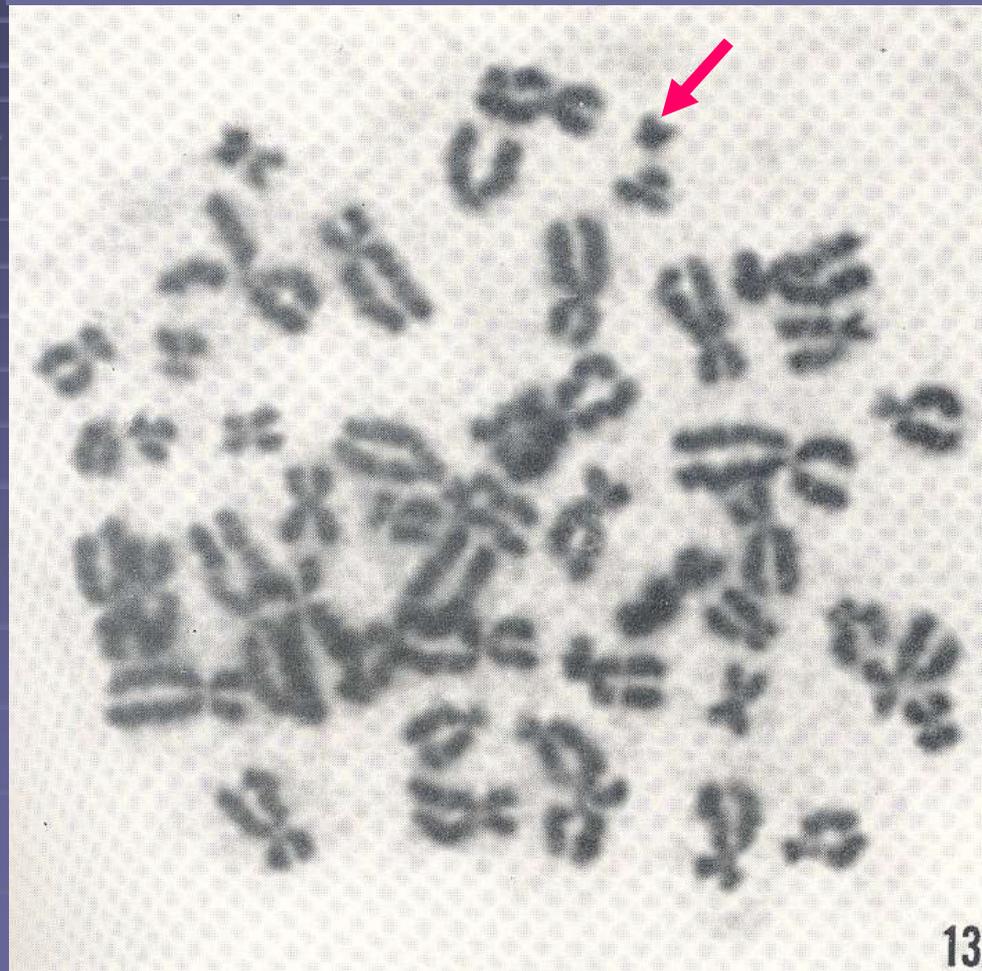
Dr John Hughes Bennett

Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

*Переименован в ХМЛ,
когда стало понятно, что
миелоидные клоны и
лимфоциты вовлечены в
процесс формирования
злокачественного клона*



Хромосомы изучены в нормальных и лейкозных клетках человека

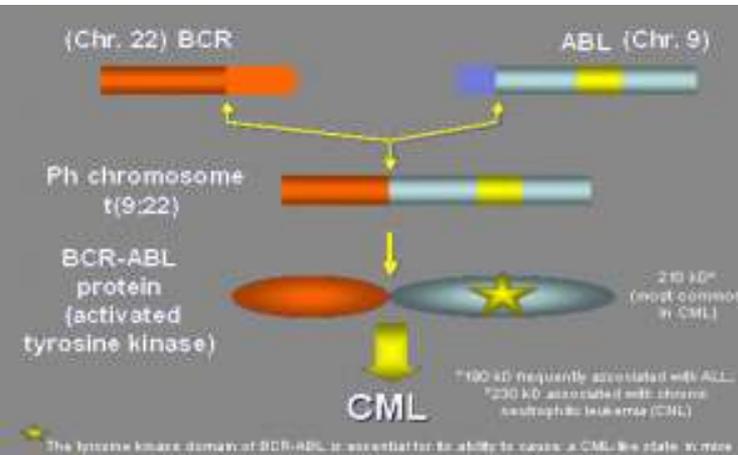
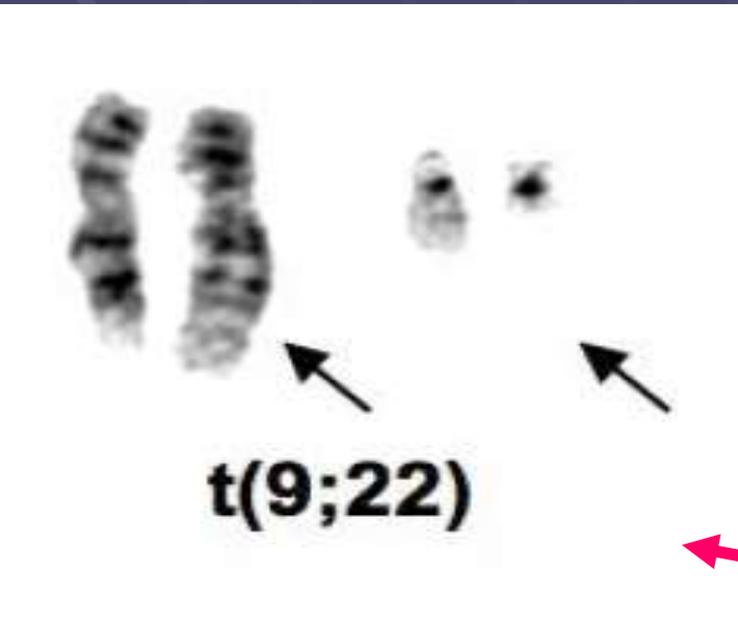


1960

Nowell PC, Hungerford DA. J Nat Cancer Inst 1960: 25: 85-109

Обнаружена хромосомная транслокация 9;22 и химерный ген *bcr-abl* – белок BCR-ABL

Janet Rowley, Чикаго

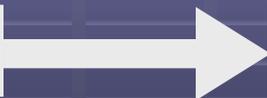


1973

ХМЛ – клональное миелопролиферативное заболевание, затрагивающее полипотентные стволовые клетки-предшественники миелоидных, эритроидных, лимфоидных клеток и мегакариоцитов, возникшее как следствие транслокации (t 9;22 Ph) и образования химерного гена *bcr-abl*, кодирующего выработку BCR-ABL-тирозинкиназы.

История терапии ХМЛ

Паллиативная терапия



Излечивающая терапия

*Препараты мышьяка
Облучение селезенки*

Бусульфан

Гидроксимочевина

Трансплантация стволовых клеток

Интерферон $\alpha 2$

Иматиниб

AMN, BMS

**Б
Е
З
Т
Е
Р
А
П
И
И**

1845

1903

1953

1964

1975

1983

1999

2004

Лечение ХМЛ

Миелосан (милеран, бусульфан) — алкилирующий препарат, действует на ранние гемопоэтические предшественники. 5 Лет - 30% (Hayt A., Blood, 1961)

Побочное действие:

фиброз надпочечников → пигментация кожи (отложение меланина), фиброз костного мозга

фиброз легочной ткани → бусульфановое легкое
аплазия кроветворения

Гидроксимочевина — ингибитор рибонуклеотидазы — фермента, необходимого для синтеза ДНК → на более зрелые клетки. Только ↓ опухолевой массы. Редукции Rh^+ клона нет.

Продолжительность жизни увеличилась на 1 год.

(Goldman J., Sem. Hematol., 2003)

80-е годы XX века – появление
 α – интерферонов



гематологическая ремиссия



цитогенетические ответы

Механизм – восстановление нормальных взаимоотношений между клетками-предшественниками и микроокружением → подавление Ph^+ клона.

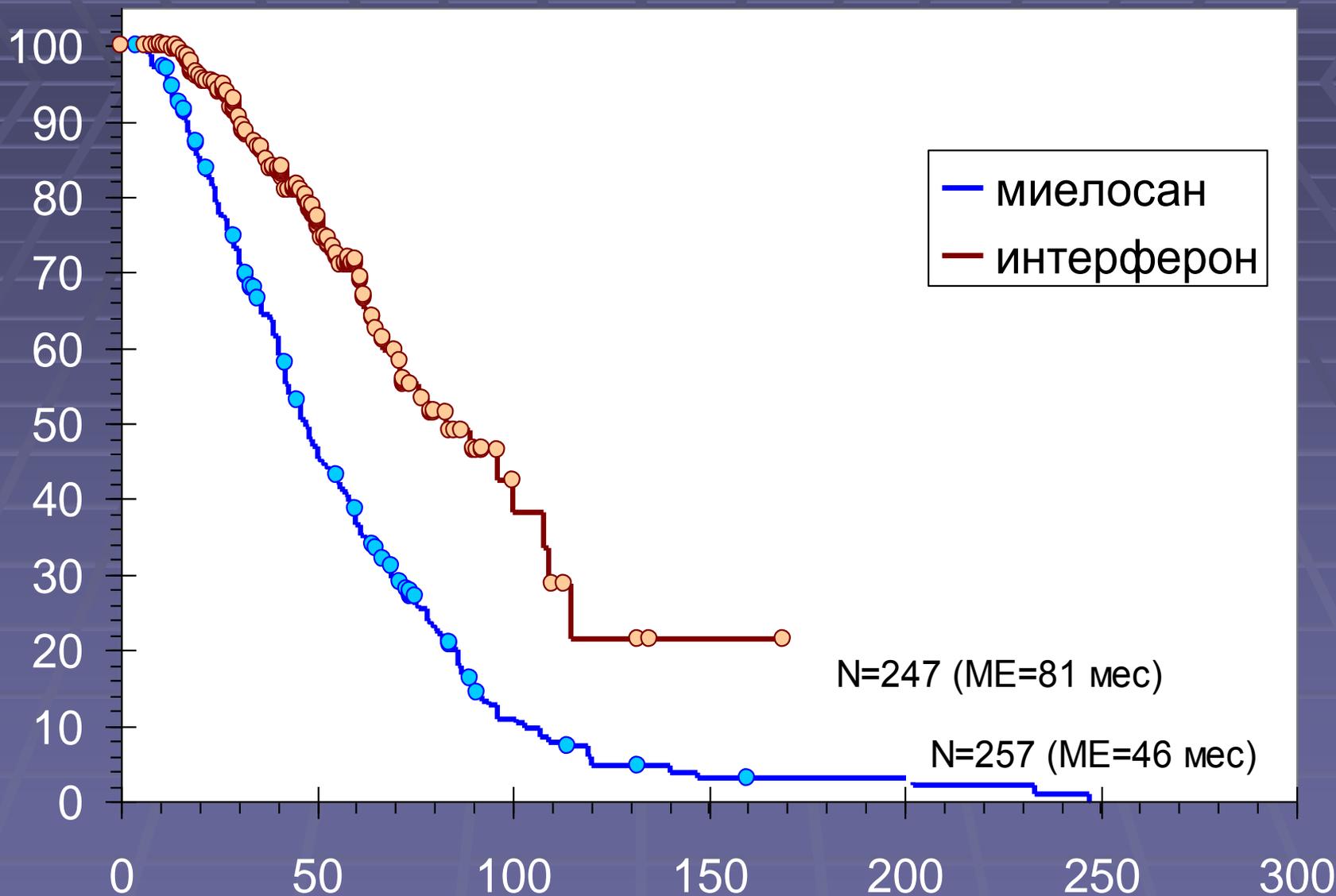
Лечение:

ПГР – 70-80% ранее не леченных больных

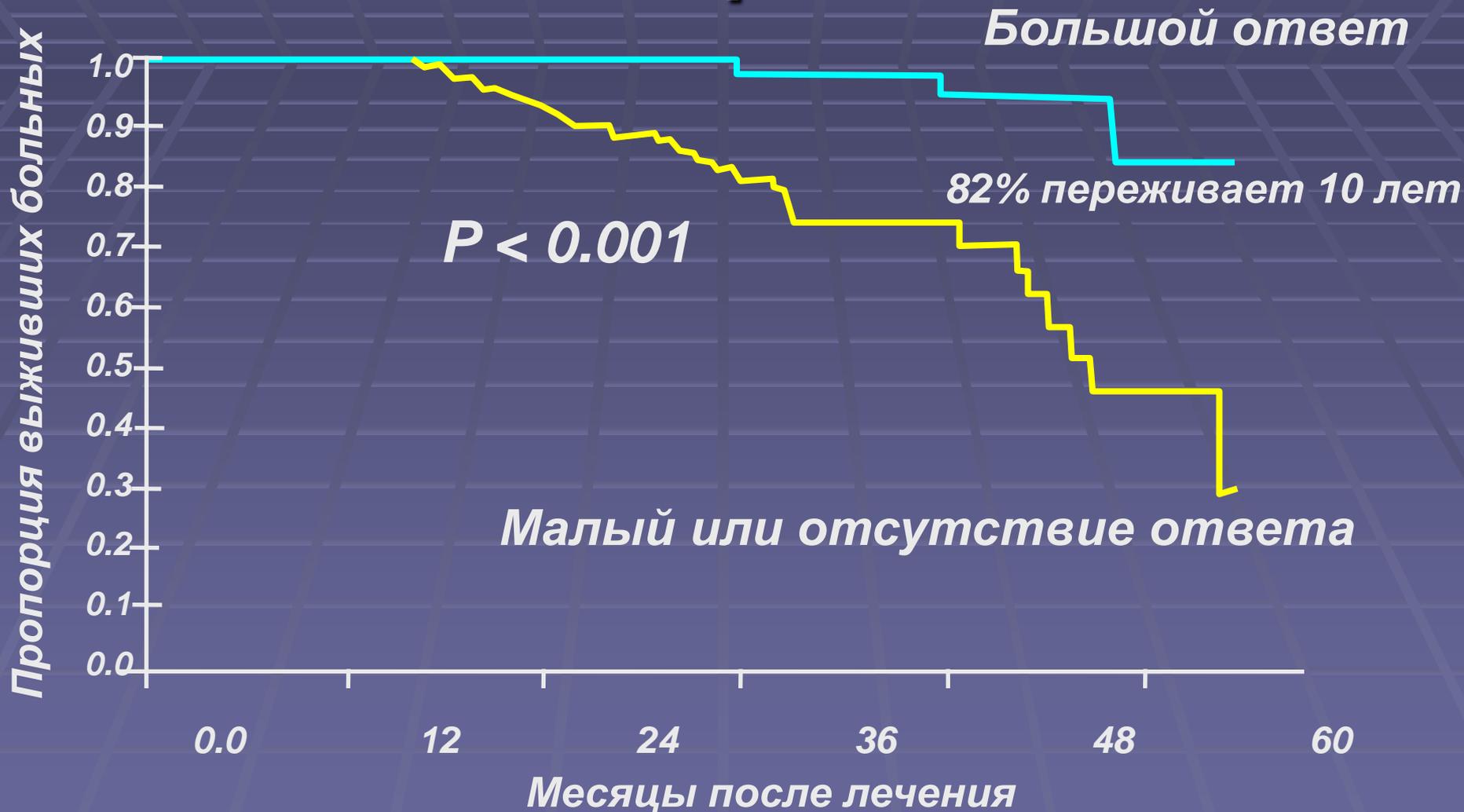
БЦО – 20-30% больных

ПЦО – 5%

Выживаемость больных ХМЛ в эроху без ИТК



Цитогенетический ответ и выживаемость при лечении IFN- α



Лечение хронического миелолейкоза

*При отсутствии эффекта от ИФН- α
(ПХФ, ФА)*

ИФН- α + Ar α -С

3-х летняя выживаемость – 75% (ИФН – 48%)

(Kantarjian H., Amer. J. Med., 1990)

Ранее не леченные больные

ИФН- α + Ar α -С

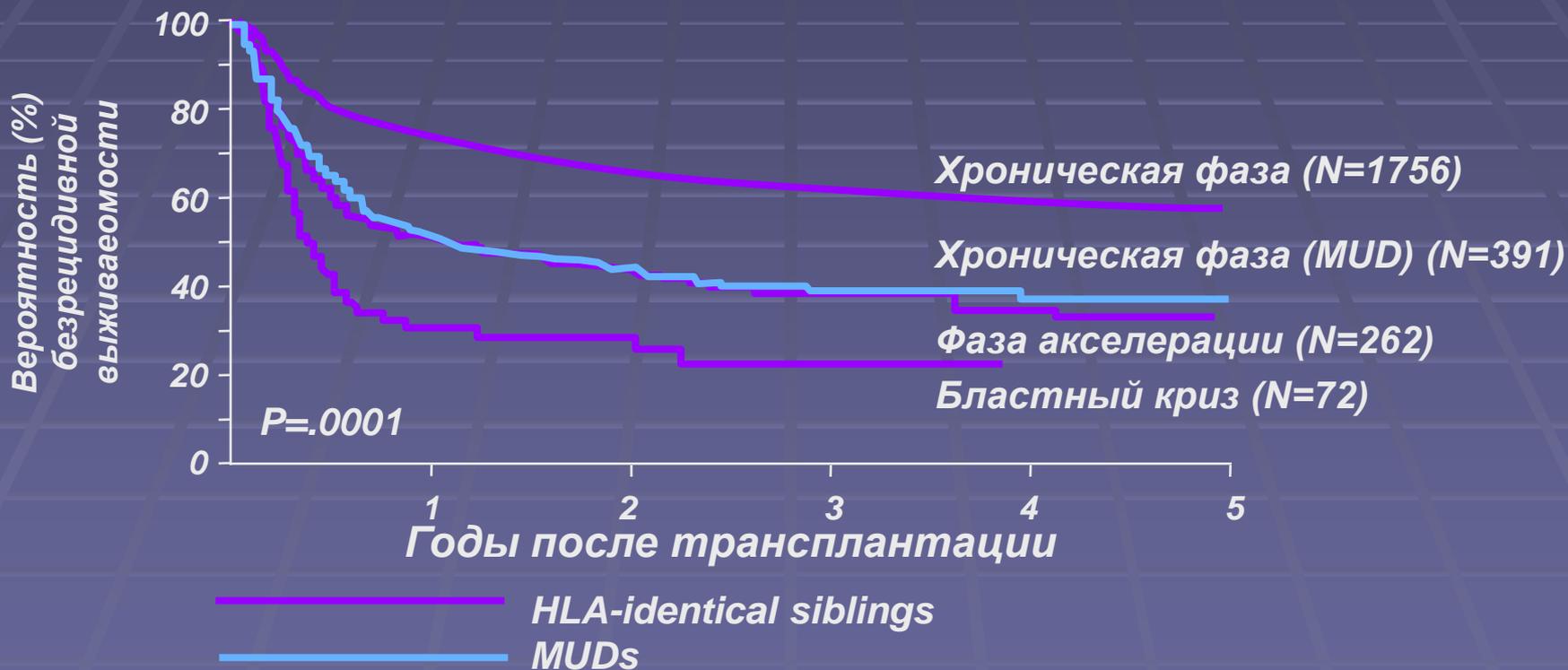
3-х летняя выживаемость – 88% (ИФН – 76%)

Ме выживаемости – 83 мес (ИФН – 65мес)

(Guilhot F., New Engl. J. Med., 1997)

Аллогенная трансплантация стволовых клеток при ХМЛ

Международный регистр трансплантации костного мозга:
(1978-1997)



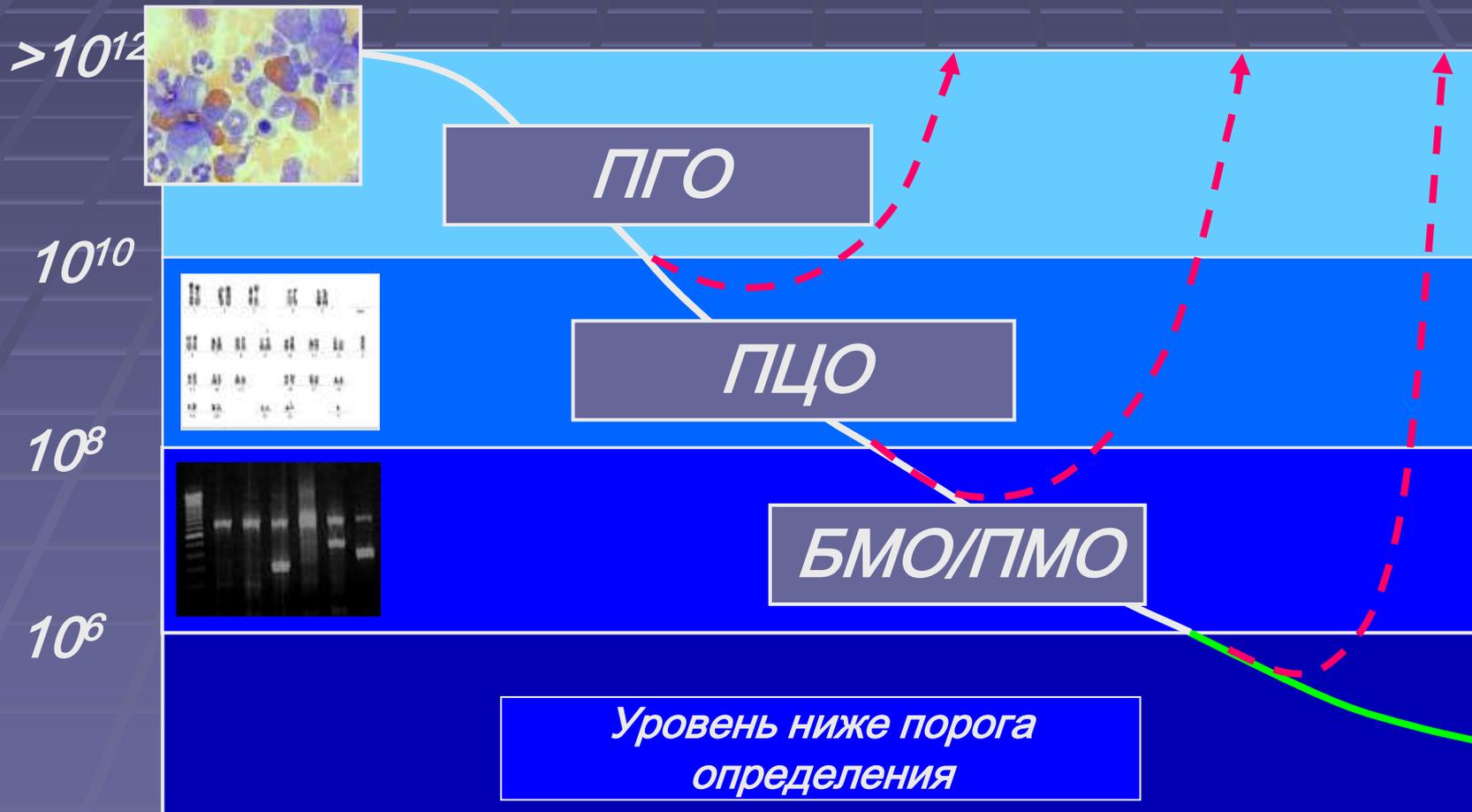
HLA = человеческий лейкоцитарный антиген; MUDs = matched unrelated donors.
www.bmtinfo.org. Accessed June 11, 2000.

АЛЛОГЕННАЯ ТКМ

- Живы – 50% на протяжении 18 лет в РХФ; 20% - в ПХФ и ФА
- Посттрансплантационная летальность -20%
- Риск рецидива – 25-37% в зависимости от стадии (в т.ч. – после 10 лет)
- Проблемы: отсутствие донора (имеют только 20-25% больных)
- (Deininger M., Haematologica, 2006, Shimoni A., et al., Leukemia, 2009)

Эффективность современной терапии ХМЛ

Число остаточных лейкомиических клеток у пациента с течением времени





Механизм и результат действия ингибитора тирозинкиназы при хроническом миелолейкозе

Аномальный ген BCR-ABL1

Аномальный белок Bcr-Abl (p210)

OFF

ингибитор тирозинкиназы

стволовая клетка крови

уменьшение времени жизни клеток крови

клетки крови не накапливаются в крови, костном мозге и других органах

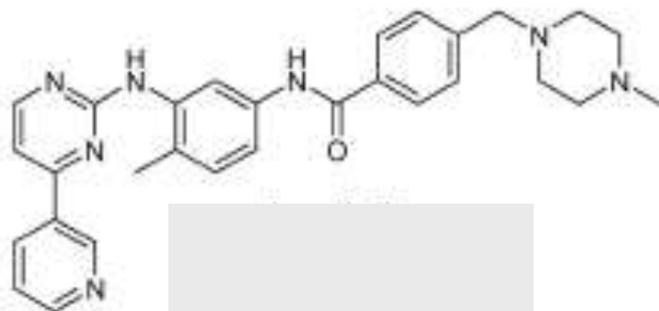
клетки крови делятся и созревают до функциональной стадии

восстанавливается нормальное кроветворение

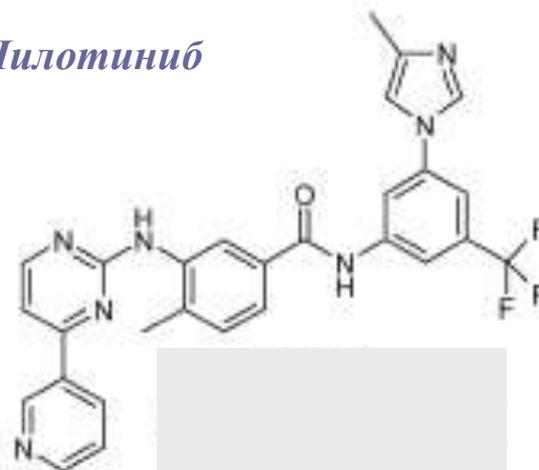


Ингибиторы BCR-ABL 21 века: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб

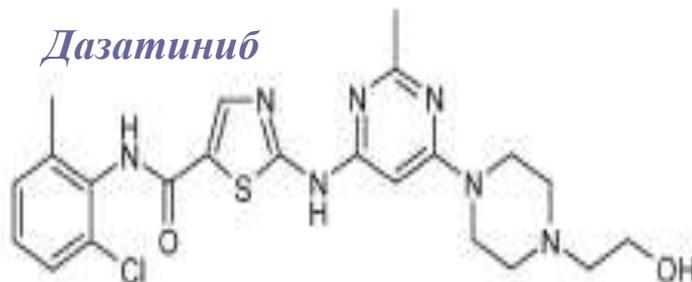
Иматиниб



Нилотиниб

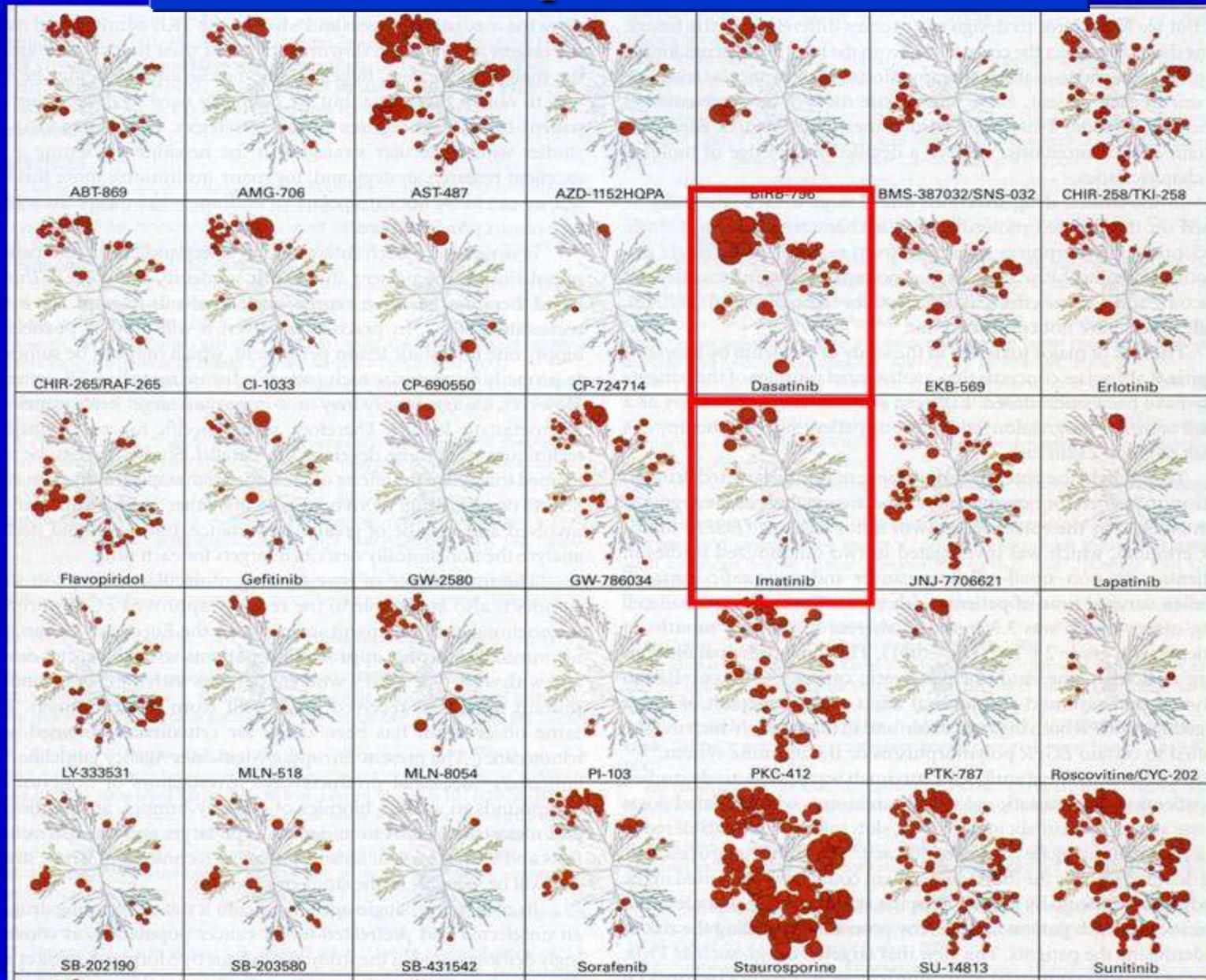


Дазатиниб



Dasatinib
(Sprycel, BMS-354825)

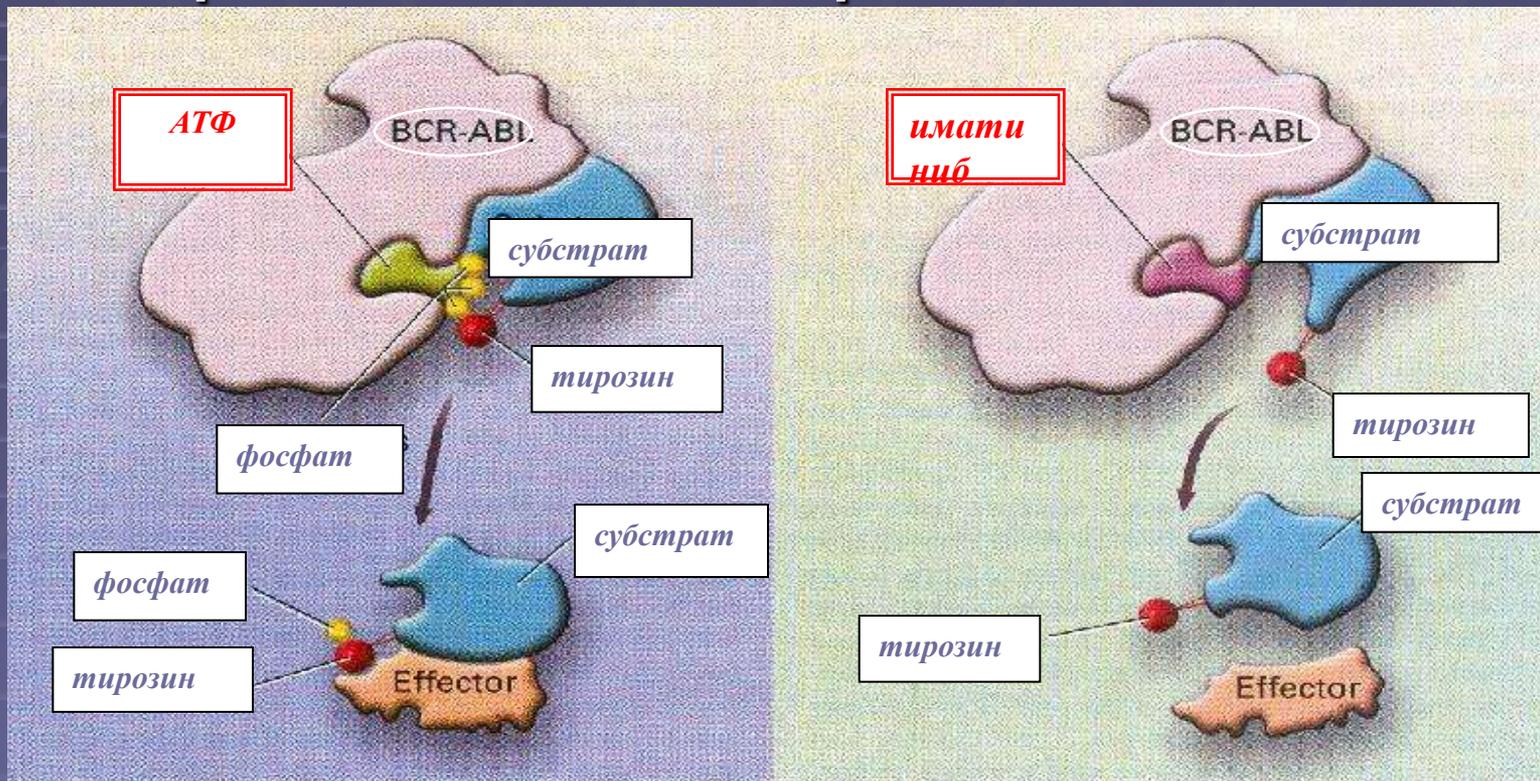
Карта ИТК



Механизм действия иматиниба

При ХМЛ

При лечении иматинибом



Иматиниб блокирует активность белка p210 BCR-ABL, присоединяясь к активному участку вместо АТФ нарушается перенос фосфата от АТФ к тирозину на клеточных белках, регулирующих сигналы к ядру клетки → индукция апоптоза, гибель клетки

Частота большого молекулярного ответа через 12 месяцев терапии (гливек vs IFN+Ara-c) (IRIS)

- На фоне терапии Гливеком уровень Bcr-Abl продолжал снижаться после достижения ПЦО
- Тысячекратное ($>3 \log$) снижение BCR-ABL транскрипта достигнуто у 39% пациентов на Гливеке, против 2% на IFN+Ara-C



Hughes T, Kaeda J, Branford S, et al. Molecular responses to Imatinib or Interferon+Ara-C as Initial Therapy for CML; Results in the IRIS Study. Abstract. Presented 9 December 2002 at the annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), in Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Количество больных без прогрессирования ХМЛ через 12 мес лечения



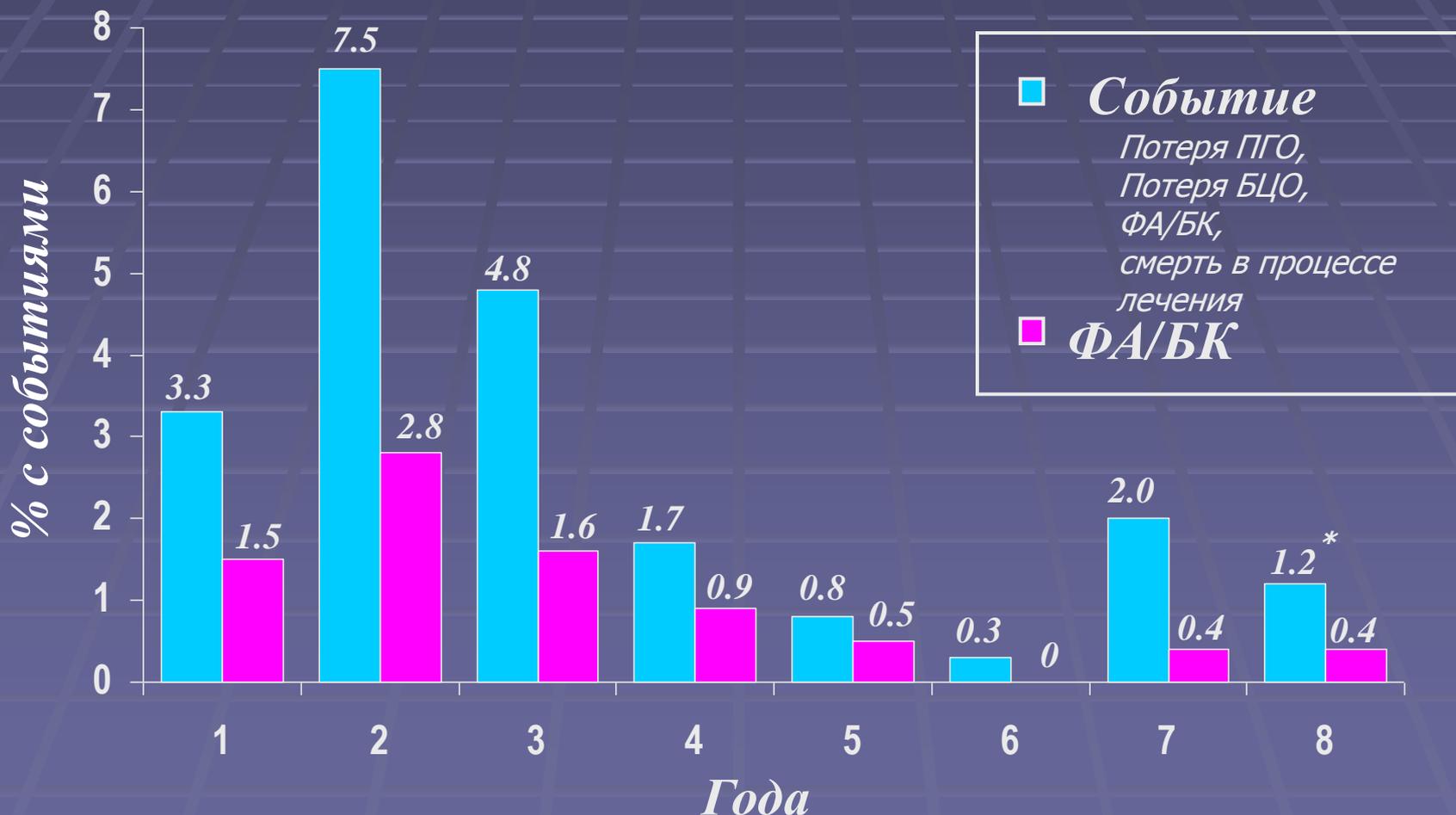
Общая выживаемость: группа иматиниба



IRIS, период наблюдения 8 лет

Большинство событий происходит на раннем этапе

- *БСВ к 8 годам = 81%*
- *Без перехода в ФА/БК к 8 годам = 92%*



ХМЛ: своевременный мониторинг заболевания

Что	Когда	До	И впоследствии
Гематологический анализ	При постановке диагноза и каждые две недели	достижения и подтверждения ПГО	Как минимум каждые 3 месяца*
Цитогенетический анализ	При постановке диагноза, в 3 и в 6 месяцев, затем каждые 6 месяцев	достижения и подтверждения ПЦО	Каждые 12 месяцев**
Молекулярный анализ***(RT-Q-PCR)	Каждые 3 месяца	достижения и подтверждения БМО	Как минимум каждые 6 месяцев

* Или в случае необходимости.

** Если регулярный молекулярный мониторинг невозможен, всегда в случае неудачи терапии (первичная или вторичная резистентность), в случае неконтролируемой анемии, нейтропении или тромбоцитопении.

*** Мутационный анализ для выявления мутаций киназного домена BCR-ABL обязателен в случае субоптимального ответа или неудачи. Анализ всегда обязателен перед переключением на другой ИТК или на другой вид терапии

Критерии ответа на лечение при ХФ ХМЛ

Срок	Оптимальный ответ	Неудача терапии	Предупреждение
3 мес	ПГО, и не менее ЧЦО $Ph^{+} \leq 35\%$, $BCR-ABL/ABL \leq 10\%$	Менее ПГО $Ph^{+} > 65\%$ $BCR-ABL/ABL \geq 10\%$	Нет ЦО $Ph^{+} > 36-65\%$
12 мес	ПЦО $Ph^{+} = 0\%$ БМО $BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$	Менее ПЦО $Ph^{+} > 0\%$	Менее БМО $BCR-ABL/ABL \geq 0,1\%$
В любое время	Стабильный или нарастающий БМО	Потеря ПГО Потеря ПЦО Мутации $BCR-ABL$ нечувствительные к иматинибу Хромосомные aberrации / Ph^{+}	Любой подъем уровня транскрипта Хромосомные aberrации / Ph^{-}

Неудача в достижении ПЦО к 12 месяцам приводила к риску прогрессирования или смерти

- Сравнение пациентов с ПЦО к 12 месяцам терапии иматинибом с пациентами с неудачей (нет ПЦО к 12 месяцам):
 - ВБП к 60 месяцам 96% vs 74% ($P=0.007$)
 - ОВ к 60 месяцам 98% vs 74% ($P=0.03$)



Прогрессия = переход в ФА/БК

de Lavallade H, et al. J Clin Oncol 2008;26:3358-3363

Что произошло с пациентами после 7 лет терапии?

Рандомизация (иматиниб)
(n = 553; 100%)

Получают иматиниб
(n = 332; 60%)

Прекратили терапию*
(n = 221; 40%)

ПЦО
(n = 317;
57%)

Нет ПЦО
(n = 15;
3%)

Безопасность
(n = 43; 8%)

Эффективность
(n = 82; 15%)

Другое
(n = 96; 17%)

Живы
(n = 17;
40%)

Смерть
(n = 26;
60%)

Живы
(n = 52;
63%)

Смерть
(n = 30;
37%)

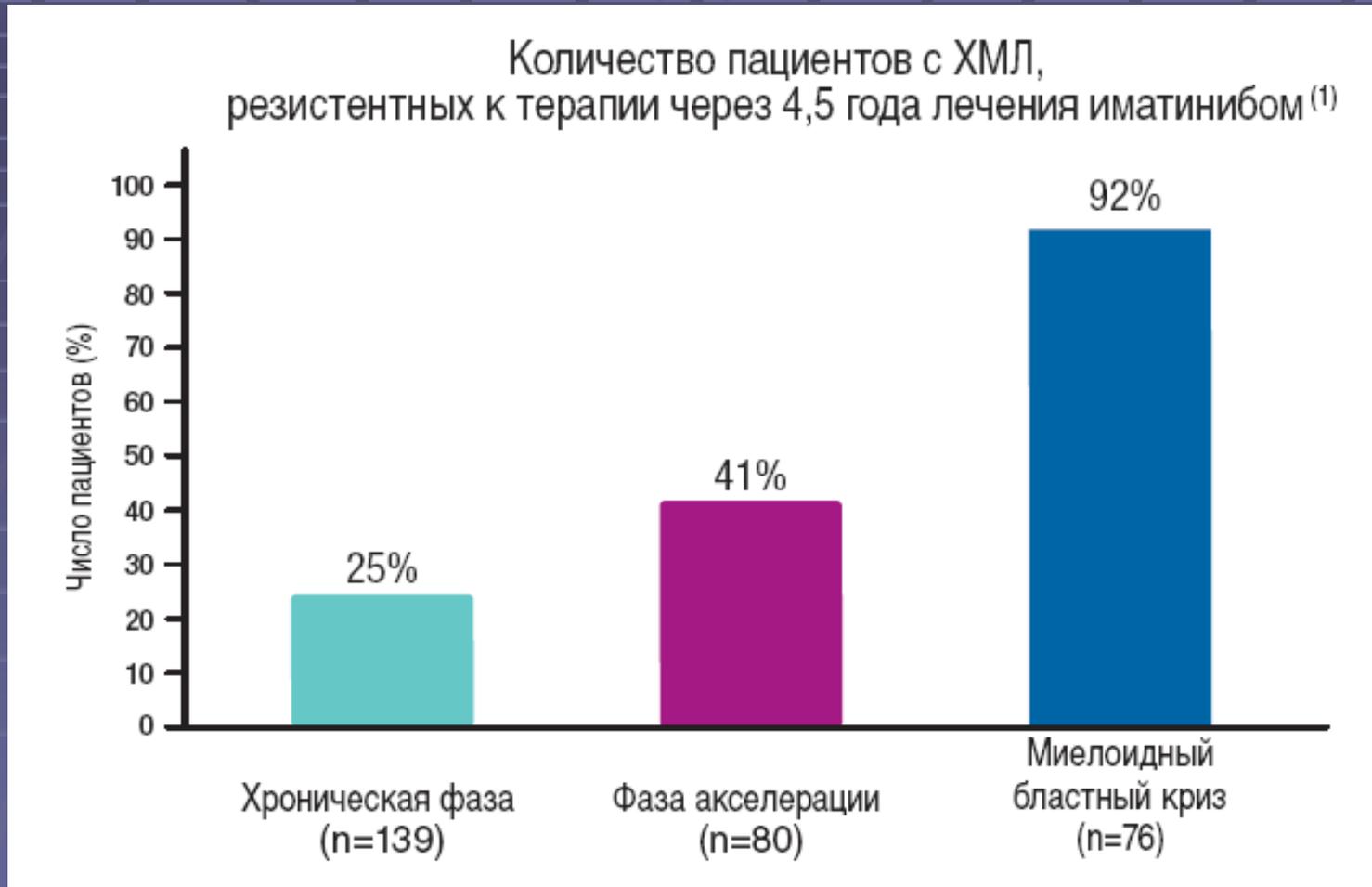
Живы
(n = 81;
84%)

Смерть
(n = 15;
16%)

Проблемы терапии ХМЛ:

- **Резистентность к иматинибу:**
отсутствие/потеря удовлетворительного ответа на терапию иматинибом или прогрессия хронической фазы в фазу акселерации или хронической фазы/ фазы акселерации в фазу бластного криза
- **Непереносимость иматиниба:**
необходимость снижения дозы иматиниба до ≤ 400 мг/день или прекращение приема иматиниба из-за развития токсичности.

Резистентность к иматинибу зависит от фазы заболевания ^{1, 2, 3, 4}



¹ Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. *Blood*. 2000; 96: 3343-3352.

² Lahaye T, Riehm B, Berger U, et al. *Cancer*. 2005 ; 103: 1659-1669

³ Burgess MR, Skaggs BJ, Shah NP, et al. *PNAS*. 2005; 102: 3395-3400

⁴ Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM et al. *J Clin Oncol*; 2003; 1637-1647.

Доложенные наиболее частые НЯ: иматиниб в 1 линии терапии

Наиболее частые НЯ (к 5 годам)	Все степени Пациенты, %	Степень 3/4 Пациенты, %
Генерализованный отек	60	2
Усталость	50	1
Судороги	49	2
Мышечно-скелетные боли	47	5
Диарея	45	3
Сыпь	40	3
Апатия	39	2
Головная боль	37	<1
Абдоминальные боли	37	4
Суставные боли	31	3

- *Только тяжелые НЯ собирались после 2005*
- *Процент НЯ 3/4 степени снижался после 1-2 года терапии*

Необходимость повышения эффективности терапии в ХФ ХМЛ

- Хотя результаты терапии иматинибом впечатляют, однако только ~ 55% пациентов остается на иматинибе в рамках исследования и находятся в глубокой цитогенетической ремиссии после 8 лет
- Нереносимость (нежелательные явления 2 и более степени) и отсутствие приверженности терапии создают значительные проблемы для многих пациентов

Проблемы терапии ХМЛ:

- *Резистентность к терапии иматинибом*
- *Непереносимость терапии иматинибом¹*

“Продолжать иматиниб в этой же дозе больше не является целесообразным. Этим пациентам следует перейти на другую терапию.”

Baccarani M., et al.²

¹Deininger MWN, et al. *J Clin Oncol*; 2003;21(8):1637–1647;

²Baccarani M, et al. *Blood* 2006;108(6):1809–1820

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- Первичная –
 - Время достижения ответа
- VCR-ABL – независимые пути
- Вторичная -
- Потеря ответа
 - VCR-ABL – зависимые пути

Известные механизмы резистентности in vitro

BCR-ABL-зависимые

Гиперэкспрессия
*BCR-ABL*²

Мутации
BCR-ABL
киназы⁴

BCR-ABL-независимые

Дополнительные
онкогенные пути¹

Нарушение
метаболизма
(P450)

Снижение внутриклеточной
концентрации (*Pgp*³, OCT-1, ABCG2)
Инактивация в плазме (AGP)

Механизмы
резистентности

¹Donato NJ, et al. Blood 2003;101:690–698; ²Weisberg E, Griffen JD. Blood 2000; 95:3498–3505;

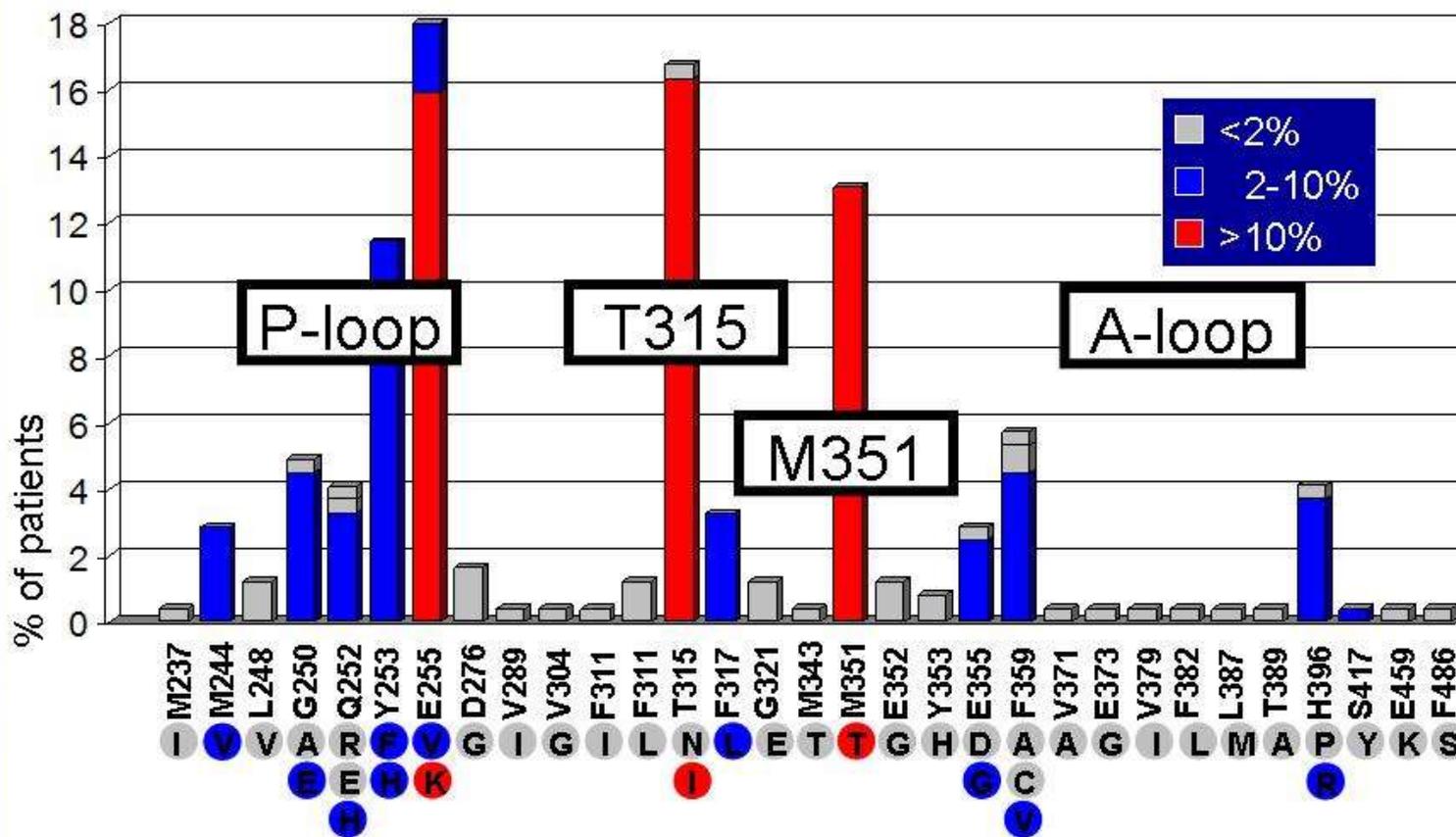
³Mahon FX, et al. Blood 2003; 101:2368–2373 ⁴Branford S, et al. Blood 2003;102:276–283.

Мутации к 12 месяцам терапии

	Частота мутаций
Ранняя хроническая фаза.	6%
Поздняя хроническая фаза.	27%

Мутации киназного домена у пациентов с резистентностью к иматинибу

10 основных мутаций, кот. обнаруживаются у 60 - 85% больных



Частота мутаций при первичной и вторичной резистентности к иматинибу

- Первичная резистентность - 30%*
- Приобретенная (вторичная) резистентность – 60%**

* отсутствие ГО к 3 мес., отсутствие БЦО к 6 мес., отсутствие ПЦО к 12 мес.

** потеря ПЦО, потеря ГО или прогрессия заболевания

Показания к применению

Дазатиниб показан взрослым пациентам с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе, ХМЛ в хронической фазе или фазе акселерации, лимфоидном или миелоидном бластном кризе при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб. Для лечения взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии

Нилотиниб

Хронический миелолейкоз в хронической фазе и фазе акселерации при резистентности или непереносимости предыдущей терапии иматинибом

Иматиниб клинически неэффективен при большинстве BCR-ABL мутаций, в сравнении с дазатинибом и нилотинибом

Иматиниб ¹	Иматиниб ¹	Иматиниб ¹	Нилотиниб ²	Дазатиниб ²
N49S	V289I/S	L364V	Y253H	V299L
S126P	E292K/V	E373G	E255K/V	T315I/A
E138G	L298V	F376V	T315I	F317L/I/C/V
N146S	V299L	V379I	F359C/V	
F192L	C305S	F382L		
M237I	F311V	L384M		
I242T	T315I	L387A/M		
M244V	F317C/L/V	M388H		
L248V	Y320C	H396P/R		
G250A/E	G321E	A397P		
Q252H/R	L324Q	S417T/Y		
Y253F/H	V338M	S438C		
E255D/K/R/V	M343T	E450G/K		
K271R	M351T	E453K/V		
L273M	E352G	M458T		
E275K	E355A/G/K	E459L/K		
D276G	F359C/L/V	F486S		
E279K	D363G	E499E		

- Узкий спектр мутаций, ассоциированных с резистентностью к следующему поколению агентов, сравниваемых с иматинибом предполагает потенциальное преимущество в снижении развития резистентности^{3,4}

1. Apperley J. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1018–29

2. Branford S, et al. *Blood* 2009; 114: 5426–35

3. von Bubnoff N, et al. *Blood* 2006;108:1328–33

4. Bradeen HA, et al. *Blood* 2006;108:2332–8

Предпочтения по мутациям

Дазатиниб и нилотиниб

Менее
чувствительны
к нилотинибу

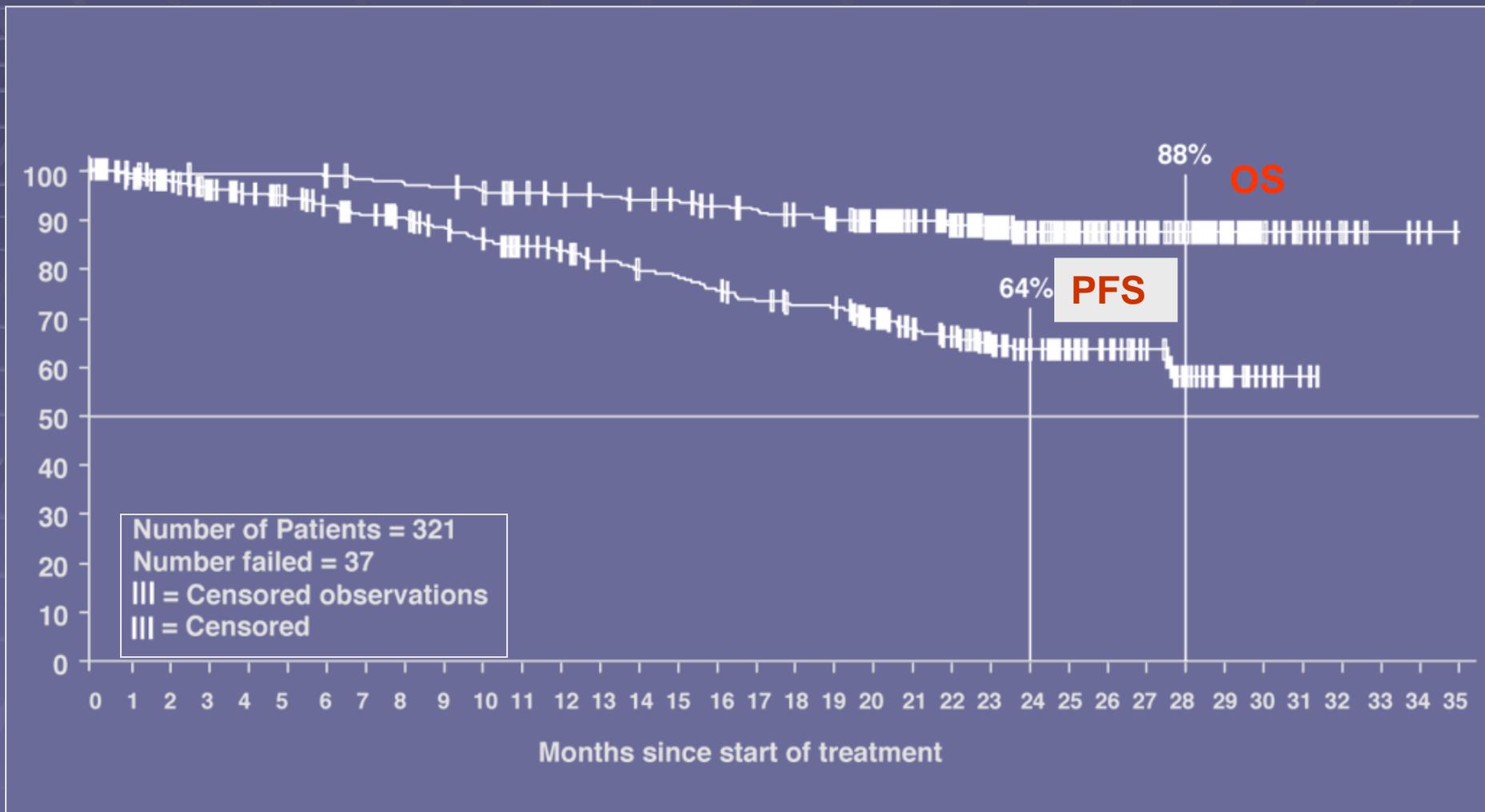
Менее
чувствительны
к дазатинибу

Специфические
мутации

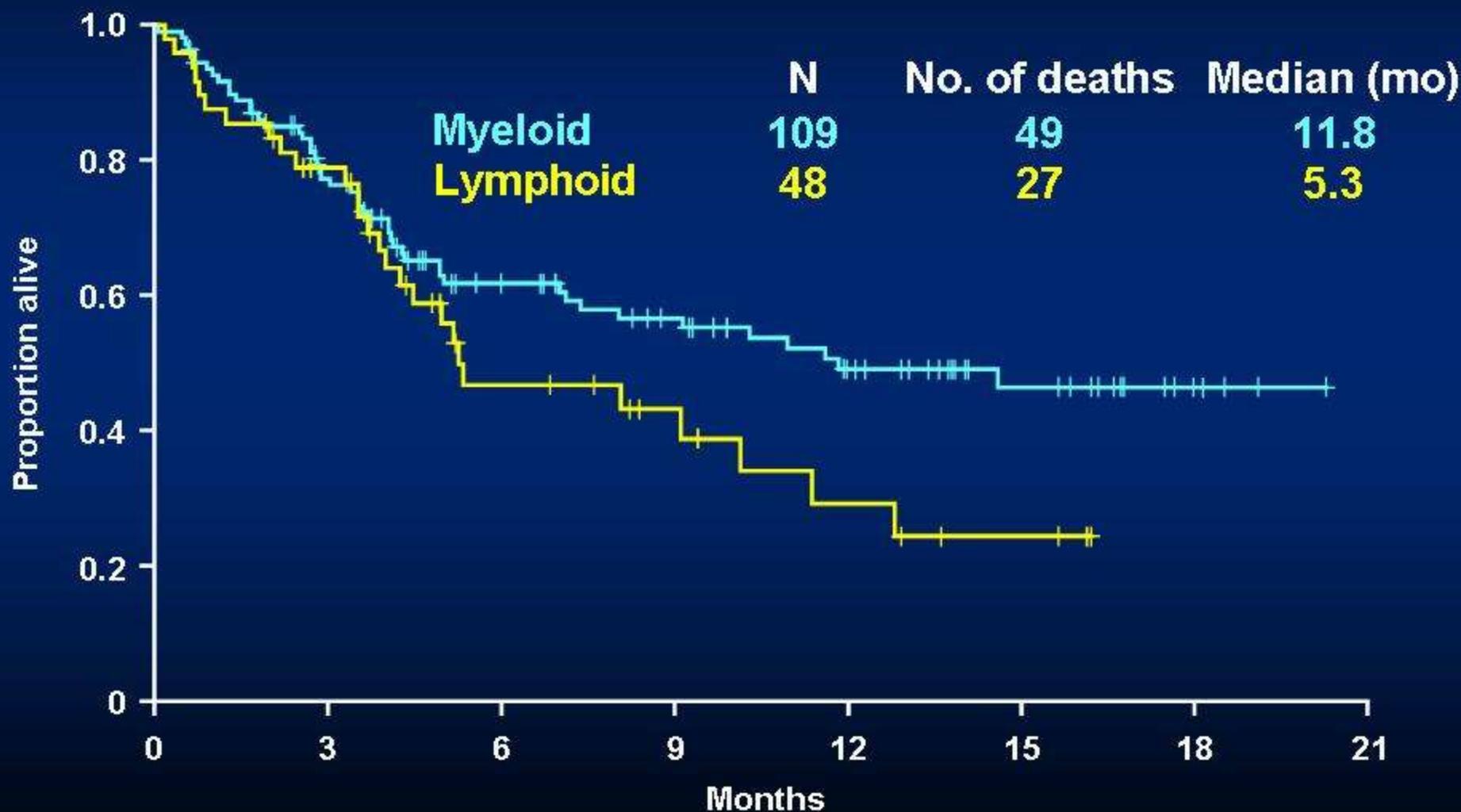
Y253H
E255K/V
F359C/V

Q252H
V299L
F317L

2-летние общая и безрецидивная выживаемость, у пациентов в ХФ ХМЛ, НИЛОТИНИБ



Дазатиниб в фазе БК (ОВ)



Выводы

- Проблема резистентности пациентов в ХФ ХМЛ к терапии иматинибом сохраняет свою актуальность.
- Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения позволяют преодолевать проблемы резистентности и улучшать качество жизни иматиниб-резистентных пациентов в ХФ ХМЛ.
- Обновленные рекомендации ELN позволяют диагностировать неудачи терапии иматинибом в более ранние сроки и своевременно принимать решение о переходе на вторую линию терапии.
- Достижение ПЦО к 12 мес. определяет высокую выживаемость без прогрессирования в отдаленные сроки наблюдения.
- Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения демонстрируют более высокую по сравнению с иматинибом эффективность у первичных пациентов в ХФ ХМЛ.

Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet

Michele Baccarani, Jorge Cortes et al. JCO, 2013

- На сегодняшний день схема лечения ХФ ХМЛ основывается на трех ИТК (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб), а также на аллогенной трансплантации.
- Алгоритмы лечения просты, им легко следовать: первая линия - иматиниб, вторая - дазатиниб или нилотиниб, а в случаях неудачи лечения ИТК, развития ФА или БК - аллогенная трансплантация.
- На использование аллогенной трансплантации до сих пор влияют высокая смертность и поздние осложнения; основной причиной последних служит хроническая реакция «трансплантат против хозяина».
- Ориентиром для выбора ИТК второго поколения может служить обнаружение определенных мутаций. Ряд мутаций придают избирательную резистентность к дазатинибу, другие – к нилотинибу.

Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet

Michele Vuccarani, Jorge Cortes et al. JCO, 2013

- Пересмотренные и обновленные рекомендации отличаются от разработанных ранее тем, что при обнаружении гематологической резистентности неудачу лечения можно диагностировать уже на 3-м месяце терапии.
- При возникновении цитогенетической резистентности неудача лечения диагностируется на 3-м и 6-м месяце соответственно. Такая более ранняя диагностика является следствием внедрения новых ИТК.
- По этой причине первое цитогенетическое исследование рекомендуется проводить на 3-м месяце.
- Роль молекулярного ответа не изменилась.
- Новые рекомендации касаются критериев ответа на ИТК в старом поколении, применяемом во второй

Рекомендации ELN по терапии ХМЛ

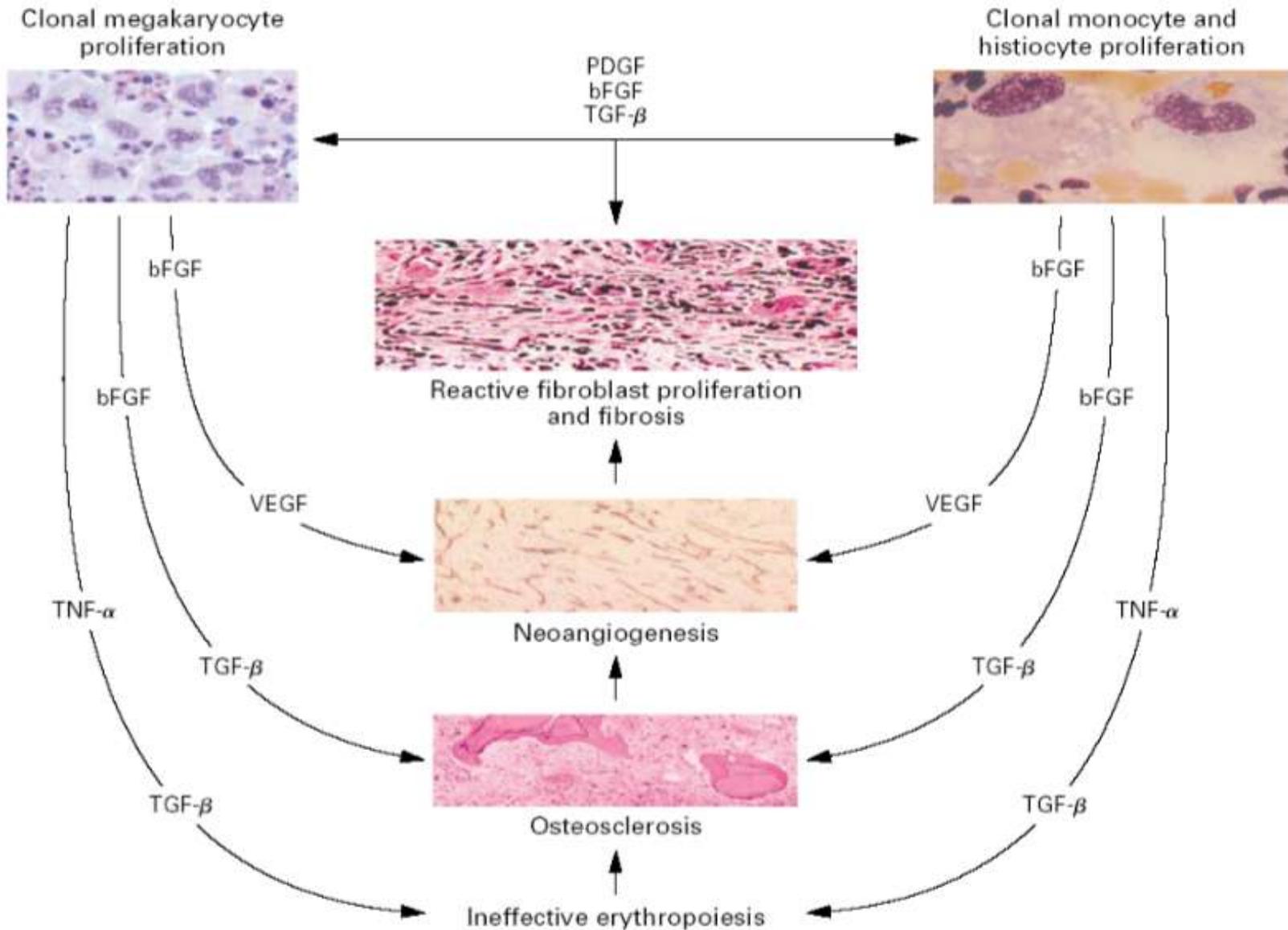
Ответ	Терапия
Гидроксимочевина	Кратковременно Если ИТК не показаны
ИФН-а	<ul style="list-style-type: none">• беременность• У небольшого числа больных с низким риском, у кот. назначение ИМ нецелесообразно из-за сопутствующих заболеваний
ИМ	<ul style="list-style-type: none">• стандартная доза 400 мг

Рекомендации ELN по терапии ХМЛ

Ответ	Терапия
Непереносимость ИМ	Дазатиниб, Нилотиниб,
Предупреждение	<ul style="list-style-type: none">•ИМ 600 или 800 мг/день•Дазатиниб, Нилотиниб
Неудача терапии	<ul style="list-style-type: none">•Дазатиниб, Нилотиниб,•АллоТКМ у имеющих прогрессию или мутацию T315I
Предупреждающие факторы	<ul style="list-style-type: none">•Проверка комплаентности

- **Идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелоз) – хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся ранним и значительным развитием фиброза костного мозга**

Схема патогенеза миелофиброза



Лечение идиопатического миелофиброза

- Трансплантация аллогенных стволовых клеток (больным моложе 45 лет при наличии донора, 5 летняя выживаемость - 60%)
- Химиотерапия гидроксимочевиной, бусульфаном, мелфаланом
- Андрогены (тестостеронэнантат 600 мг/неделю), эритропоэтин
- Спленэктомия, облучение селезенки
- Экспериментальные методы (α -интерферон, талидомид+преднизолон, анагрелид, сурамин (ингибитор TGF β рецептора фибробластов))

■ **Эссенциальная
тромбоцитемия –**

■ **хроническое миелопролиферативное
заболевание, характеризующееся
значительной гиперплазией
мегакариоцитарного ростка
красноцветворения с устойчивым
тромбоцитозом в периферической
крови**

Лечебная тактика при эссенциальной тромбоцитемии

- Выжидательная тактика,
дезагреганты – у молодых до уровня
тромбоцитов в крови $1000-1500 \times 10^9/\text{л}$
- Анагрелид (имидазол-хинозолин) (0,5-5
мг/день) – полный ответ 96,7%
- Гидроксимочевина – полный ответ 57%
- α -интерферон - полный ответ 50%