

Оновлені рекомендації щодо лікування хронічного мієлоїдного лейкозу

За останні 7 років можливості лікування хворих на хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) значно змінилися. На сьогодні тривалість життя пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ХМЛ у хронічній фазі з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) та BCR-ABL1+ статусом майже така ж, як у загальній популяції (принаймні в економічно розвинутих країнах), що відображає успіх впровадження попередніх рекомендацій. Якщо раніше на вибір препарату впливали його ефективність, переносимість, рання та пізня токсичність і фінансові витрати, то віднедавна спостерігається тенденція до зміни фокусу уваги на користь якості життя та уникнення віддаленої токсичності, а також збільшення шансів пацієнта на припинення терапії після досягнення так званої ремісії без терапії (treatment-free remission, TFR). Провідні міжнародні організації та експертні групи систематично оновлюють рекомендації щодо ведення таких хворих на основі оновлених даних. Нижче представлені оновлені рекомендації групи експертів European LeukemiaNet (ELN) та Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).

Рекомендації ELN (2020)

До групи ELN входять 34 експерти з Європи, Америки й Азіатсько-Тихоокеанського регіону. Загалом було розглянуто питання за 5 ключовими напрямками. Рекомендації щодо лікування включають лише інгібітори тирозинкінази (ІТК), для яких затверджене щонайменше одне показання для ХМЛ Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) або Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicine Agency, EMA). Препарати зазначені в порядку затвердження FDA.

Молекулярна відповідь

Молекулярну відповідь слід оцінювати відповідно до Міжнародної шкали (МШ) як відношення транскриптів BCR/ABL1 до ABL1 або до інших міжнародно прийнятих контрольних транскриптів (наприклад, бета-глюкуронідази, GUSB для тестування при початково високому рівні BCR-ABL1, після рецидиву або при запущеному захворюванні).

Рекомендована кількість копій гена ABL та GUSB для оцінювання молекулярної відповіді (N.C. Cross et al., 2012; 2015)

	ВМВ	МВ ⁴	МВ ^{4,5}	МВ ⁵
Мінімальна сума еталонних транскриптів генів	10 000 ABL1 ^а 24 000 GUSB ^а	10 000 ABL1 24 000 GUSB	32 000 ABL1 77 000 GUSB	100 000 ABL1 240 000 GUSB
Рівень BCR-ABL1 (МШ)	≤0,1%	≤0,01%	≤0,0032%	≤0,001%

^а Мінімальна чутливість для точної кількісної оцінки. ВМВ – велика молекулярна відповідь. МШ – Міжнародна шкала. МВ – молекулярна відповідь.

Критерії відповіді на застосування ІТК за рівнем BCR-ABL1 (МШ)

Час	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Початковий	H/3	Високий ризик KXA/Ph+, високий ризик за шкалою ELTS	H/3
3 міс	≤10%	>10%	>10% при підтвердженні протягом 1-3 міс
6 міс	≤1%	>1-10%	>10%
12 міс	≤0,1%	>0,1-1,0%	>1%
Далі – незалежно від часу	≤0,1%	>0,1-1,0% ≤0,1% (ВМВ)	>1%, стійка мутація, високий ризик KXA/Ph+

KXA/Ph+ – клональні хромосомні аберації у клітинах Ph+. ІТК – інгібітор тирозинкінази. H/3 – не застосовується. Для пацієнтів, метою яких є досягнення РБЛ (ремісії без лікування), оптимальною відповіддю (у будь-який час) є BCR-ABL1 ≤0,01% (МВ⁴). Зміна лікування може бути розглянута, якщо ВМВ не досягає 36-48 міс. Втрата ВМВ (BCR-ABL1 >0,1%) вказує на збій після РБЛ.

Тактика терапії залежно від відповіді

Оптимальна відповідь	Зміна терапії не показана
Застереження	Розглянути можливість продовження або призначення іншого лікування залежно від стану пацієнта, супутніх захворювань та переносимості терапії
Невдача	Необхідно призначити інше лікування

Терапевтичні опції у пацієнтів з ХМЛ

1-ша лінія терапії (затверджена FDA та EMA)	Іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб і радотиніб*
2-га лінія терапії	Будь-який інший ІТК, затверджений для 1-ї лінії терапії ^а
Наступні лінії терапії	Відсутні визначення прийнятної відповіді на 3-т, 4-ту, 5-ту лінії терапії ^б , при виборі ІТК необхідно враховувати мутаційний профіль BCR-ABL1 ^с . При субоптимальній відповіді на 2 та більше ІТК слід розглянути можливість виконання АТСК

АТСК – аlogenна трансплантація стовбурових клітин. *Затверджений лише в Південній Кореї. ^аПерехід на 2-гу лінію терапії є обов'язковим при невдачі чи резистентності до 1-ї лінії терапії; при переході на 2-гу лінію терапії необхідно визначити мутаційний профіль BCR-ABL1. ^бРівень транскрипту BCR-ABL1 >1% або цитогенетична відповідь нижча за завершену (Ph+ >0%) недостатні для досягнення оптимальної виживаності пацієнта. ^сПонатиніб (не затверджений в Україні) схвалений для застосування при виявленні мутації T315I та при резистентності до 2 і більше ІТК (J.E. Cortes et al., 2013). У вагітних терапія ІТК має бути індивідуалізованою.

ІТК, рекомендовані залежно від мутаційного статусу BCR-ABL1

T315I	Понатиніб*
F317L/V/I/C, T315A	Нілотиніб, бозутиніб ^а , понатиніб*
V299L	Нілотиніб або понатиніб*
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Дазатиніб, бозутиніб ^а , понатиніб*

*Не зареєстрований в Україні. ^аНаявні обмежені дані щодо мутацій, пов'язаних із клінічною стійкістю до бозутинібу in vivo. Деякі дані in vitro свідчать про те, що мутація E255K і меншою мірою мутація E255V можуть асоціюватися з поганою чутливістю до бозутинібу.

Визначення групи ризику: порівняння прогностичних шкал Sokal (J.E. Sokal et al., 1984) та ELTS (M. Pfirrmann et al., 2016)

Розрахунок балів						
Шкала	Розрахунок		Група ризику			
Sokal	0,0116x(вік – 43,4) + 0,0345 (розмір селезінки – 7,51) + 0,188x[(тромбоцити/700) ² – 0,563] + 0,0887x[% бластів – 2,10]		Низький ризик <0,8 Проміжний ризик 0,8-1,2 Високий ризик >1,2			
ELTS	0,0025x(вік/10) ³ + 0,0615x(розмір селезінки) + 0,1052x[% бластів периферичної крові] + 0,4104x[(тромбоцити/1000) ^{-0,5}]		Низький ризик <1,5680 Проміжний ризик 1,5680-2,2185 Високий ризик >2,2185			
Групи ризику та прогноз						
	Низький ризик		Проміжний ризик		Високий ризик	
n=5154	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
%	38	55	38	28	23	13
10-річна ЗВ, %	89	88	81	79	75	68
6-річна СПЛ, %	3	2	4	5	8	12

СПЛ – смерть, пов'язана з лейкозом; ЗВ – загальна виживаність. Вік вказаний у роках, розмір селезінки – у сантиметрах нижче від ребрового краю, виміряний при пальпації (максимальна відстань); бласти у відсотках у периферичній крові; кількість тромбоцитів у 10⁹/л. Всі значення вимірюють до лікування. Автоматичний розрахунок балів за Sokal та ELTS за посиланням: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html.

Стратегія лікування при прогресуванні ХМЛ

Профілактика шляхом усунення BCR-ABL1	Забезпечення ефективного лікування ІТК
Рання стадія: виявлення високого ризику KXA	Ретельне спостереження, розглянути можливість посилення лікування (понатиніб*, раннє проведення АТСК)
Первинна фаза бластного кризу	Початкове лікування іматинібом, перехід на ІТК другого покоління відповідно до мутаційного профілю
Резистентність до ІТК другого покоління (1-ша, 2-га лінії терапії)	Понатиніб* або експериментальний препарат Оцінка можливості проведення АТСК, пошук донорів
Невдача застосування понатинібу*	Високий ризик прогресування хвороби, рекомендується рання АТСК
Фаза акселерації	Лікування як при високому ризику. При неоптимальній відповіді – АТСК
Прогресування до фази бластного кризу	Спроба переходу до хронічної фази II Ефективність терапії ІТК незадовільна Рекомендоване додаткове призначення хіміотерапії: при мієлоїдному бластному кризі призначити схему, як при ГМЛ (наприклад, дазатиніб або понатиніб + FLAG-IDA), при лімфоїдному бластному кризі – як при ГЛЛ (наприклад, іматиніб або дазатиніб + гіперфракційний CVAD) Вибір ІТК має ґрунтуватися на результатах попередньої терапії та мутаційному статусі BCR-ABL1 Після досягнення хронічної фази слід одразу перейти до проведення АТСК

*Не зареєстрований в Україні. ГМЛ – гострий мієлоїдний лейкоз. ГЛЛ – гострий лімфобластний лейкоз. KXA – додаткові хромосомні аберації.

Продовження на стор. 22.

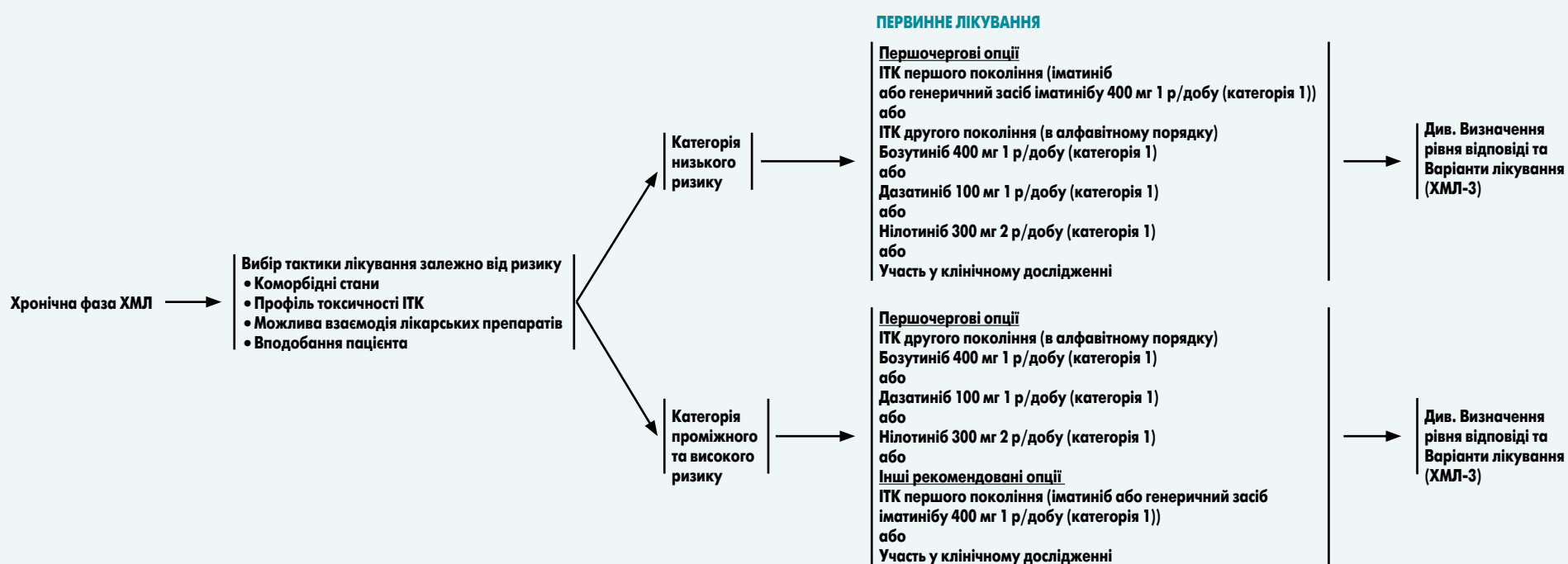
Оновлені рекомендації щодо лікування хронічного мієлоїдного лейкозу

Продовження. Початок на стор. 21.

Настанови NCCN (версія 2, 2021)

ХМЛ-2

Алгоритм ведення пацієнтів з ХМЛ, хронічна фаза



ХМЛ-3

Тактика лікування залежно від ранньої відповіді BCR-ABL1

Рівень ранньої відповіді на лікування за Міжнародною шкалою

BCR-ABL1	3 міс	6 міс	12 міс
>10%	Жовтий	Червоний	
>1-10%	Зелений		Жовтий
>0,1-1,0%	Зелений		Світло-зелений
≤0,1%	Зелений		

Колір	Ситуація	Клінічне обговорення	Рекомендації
Червоний	ІТК-резистентний ХМЛ	Оцінка комплаєнтності та медикаментозних взаємодій Мутаційний аналіз	Перехід на альтернативний ІТК (див. ХМЛ-5) та оцінювання можливості проведення АТСК
Жовтий	Можливий розвиток резистентності до ІТК	Оцінка комплаєнтності та медикаментозних взаємодій Мутаційний аналіз Цитогенетичний аналіз кісткового мозку для оцінки ВЦВ через 3 міс та ПЦВ через 12 міс	Перехід на альтернативний ІТК (див. ХМЛ-5) або продовження лікування тим самим ІТК (крім імаїнібу), або підвищення дози імаїнібу до максимальної (800 мг) та оцінювання можливості проведення АТСК
Світло-зелений	ІТК-чутливе захворювання	Якщо метою терапії є тривала виживаність – оптимальна відповідь >0,1-1,0% Якщо метою терапії є ремісія без потреби терапії – оптимальна відповідь ≤0,1%	При оптимальній відповіді – продовження лікування тим самим ІТК При неоптимальній відповіді – прийняття рішення спільно з пацієнтом
Зелений	ІТК-чутливе захворювання	Моніторинг відповіді та побічних ефектів	Продовження лікування тим самим ІТК

ВЦВ – велика цитогенетична відповідь. ПЦВ – повна цитогенетична відповідь. ХМЛ – хронічний мієлобластний лейкоз.

ХМЛ-5

Варіанти лікування залежно від мутаційного профілю BCR-ABL1

Лікування	Протипоказане при мутаціях
Бозутиніб	T315I, V299L, G250E або F317L
Дазатиніб	T315I/A, F317L/V/I/C або V299L
Нілотиніб	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I або G250E
Понатиніб*, омацетаксин*, АТСК або включення у клінічне дослідження	Немає

* Не зареєстровані в Україні.

Адаптовано за: 1. A. Hochhaus, M. Vaccarani, R.T. Silver et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966-984.
2. M.W. Deininger, N.P. Shah, J.K. Altman et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(10): 1385-1415.

Підготувала Ілона Цюпа

