

Терапия бластного криза при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) и роль трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТСК)

Рюдигер Хельманн

Гейдельбергский университет, Германия

Резюме

- Встречаемость бластного криза низка – 5,6% после 8 лет
- Выживаемость после бластного криза не увеличилась значительно с внедрением ИТК
- Лечение бластного криза в исследовании SML Study IV является разнородным, как ожидается, без особых рекомендаций по исследовательскому протоколу.
- Пока отсутствуют рекомендации по специфическому лекарственному лечению.

- Трансплантация стволовых кроветворных клеток дает лучший долгосрочный прогноз при бластном кризе ХМЛ.
- Европейская организация ELN рекомендует применять Алло-ТСК всегда при бластном кризе ХМЛ.

Ключевые слова

хронический миелоидный лейкоз, бластный криз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, экспериментальная терапия.

Прогрессия хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) в бластный криз все еще является недостаточно изученным феноменом. Сообщается о наличии дополнительных хромосомных aberrаций у пациентов с бластным кризом ХМЛ (до 90% случаев).

До 77% таких мутаций выявлены посредством глубокого геномного секвенирования. Согласно данным об профиле генной экспрессии, бластный кризис, видимо, является заболеванием, отличным от ХМЛ. Продолжение лечения, большей частью безуспешно, несмотря на возможность трансплантации гемопоэтических клеток (ТСК). Неудача терапии означает точку невозврата. Дополнительные хромосомные aberrации ассоциированы с развитием бластного криза, будучи неслучайными по распределению в хромосомах. Наиболее частыми aberrациями здесь являются: +8 (34%); +Ph (30%); i(17q) (20%); +19 (13%); +21 (7%); +17 (5%); моносомия 7 (5%). Временной порядок появления вторичных аномалий различен, чаще; i(17q), +8, +Ph, +19. Существуют определенные диагностические критерии для фазы акселерации (ФА) ХМЛ и бластного криза, т.е. ФА характеризуется 15 – 29% бластов в крови или костном мозге (по критериям ВОЗ – 10 – 19%), > 20% базофилов в крови, стойкой тромбоцитемией, независимо от лечения, нечувствительностью к терапии. Бластный криз диагностируется при >30% бластов в крови или костном мозге (по ВОЗ – 20%); экстрамедуллярной бластной инфильтрации, лихорадке различной степени, анемии, спленомегалии, лейкоцитозе. Рассматриваются

различные средства предотвращения бластного криза при анализе исследований с 1983 по 2013 гг. Особое внимание уделяется ингибиторам тирозинкиназ (ИТК – иматиниб, нилотиниб, дазатиниб) для лечения бластного криза ХМЛ. Внедрение иматиниба приводило к небольшому повышению выживаемости больных (до 20%). Наиболее долгоживущие пациенты – те, которым проводилась ТСК (28/39, ок. 72%).

Европейская организация European Leukemia Net (ELN) представила анализ результатов алло-ТТСК при бластном кризисе ХМЛ. Рассмотрены несколько подходов, т.е. ТСК должна применяться всегда в качестве второй линии терапии бластного криза, независимо от ответа на ИТК. Также всегда рекомендуется поступать в фазе акселерации, если ответ на ИТК недостаточен и, в качестве третьей линии терапии – если недостаточен ответ при лечении препаратами второй линии.

Оценка и значение понятия «Всегда» зависят от факторов индивидуального риска трансплантации (возраст, сопутствующие заболевания, физический статус, донор и др.).

Индукция 2-й хронической фазы или ремиссия только на ИТК или в комбинации с интенсивной химиотерапией изучалась несколькими группами авторов при различных режимах, а именно:

- Иматиниб 800 mg + Винкрестин + Дексаметазон (DIV) (Rea et al., 2006) (LBC) (n = 13)

- Иматиниб + митоксантрон/этопозид + AraC (Frühauf et al., 2007), (MBC) (n= 16)
- Иматиниб + дауномицин + AraC (Deau et al., 2011) (n = 36)
- Дазатиниб + FLAG-Идарубицин (Milojkovic et al., 2012), (n = 4)

Трансплантация гемопоэтических клеток от HLA-идентичного родственного тлт совместимого неродственного донора проводилась при статусе больных от 0 до 4 и стандартном кондиционировании. Режимы поддерживающей терапии ИТК изучались несколькими группами (Hehlmann et al., Blood, 2012; Rea et al., 2006; Frühauf et al., Cancer 2007; Deau et al., 2011; Milojkovic et al., 2012).

Применение алло-ТСК в качестве терапии второй линии оценивалось в исследовании CML Study IV (84 случая).

Выполнение ТСК после неудачной терапии иматинибом в 1-й хронической фазе сопровождалось выживаемостью 94%, тогда как ТСК в развернутой фазе

ХМЛ приводило к 3-летней выживаемости 59% (Saußele et al., 2010). Сходные результаты были опубликованы Oyekunle et al. (2013).

Опыт лечения бластного криза был обобщен в исследовании CML Study IV (1551 пациентов).

Основным режимом было лечение Иматинибом (400 mg) + AraC и интенсивная химиотерапия. Специальная оценка в CML Study IV касалась уровней выживаемости после алло-ТГСК в бластном кризе, в зависимости от «предлеченности» больного crisis, однако количество пациентов было слишком малым для надежных выводов. Были проведены сравнения для бластных кризов миелоидного и лимфоидного типов. Лечение лимфоидного бластного криза было ассоциировано с несколько более длительным средним сроком жизни, нежели при миелоидном типе бластного криза. Дальнейший анализ данных продолжается. В разработке находятся и экспериментальные подходы в этой области терапии (Табл. 1)

Биологические эффекты	Препараты/соединения
Активация PP2A	Fingolimod (FTY720)
	Антагонист SET OP449
	Ингибитор CIP2A
	Более мягкие ингибиторы (в сочетании с ИТК)
Самообновление ЛСК	ВСL6 + ингибиторы ТК
	Ингибитор HIF1α
	Ингибитор Jak2 (в сочетании с ИТК)
Активация апоптоза	Ингибитор BCL2 ABT-737
	Триптолид
	Двойной ингибитор киназы ON044580
Прочее	Ингибитор MEK PD184352 + фарнезилотрансферазы
	Ингибитор BMS-214662
Прочее	Пегилированный интерферон, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы Hsp90

Сокращения: ИТК: ингибитор тирозинкиназы; PP2A: протеинфосфатаза 2A; LSC: лейкозные стволовые клетки; MEK: митоген-активируемая протеинкиназа; HIF: фактор, индуцированный гипоксией; HDAC: гистондеацетилаза; Hsp: белок теплового шока.

Таблица 1. Экспериментальные подходы к лечению бластного криза ХМЛ