

Просим вас принять участие в онлайн опросе на странице [NCCN.org/patients/survey](https://www.nccn.org/patients/survey)



NCCN
GUIDELINES
FOR PATIENTS®

2020

Хронический миелолейкоз

Издано при поддержке



NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK
FOUNDATION
Guiding Treatment. Changing Lives.



Доступно онлайн на странице [NCCN.org/patients](https://www.nccn.org/patients)



**В море
информации
о раке легко
потеряться**



**Пусть это
Руководство NCCN
для пациентов
станет вашим
путеводителем**

- ✓ Содержит подробные сведения о вариантах лечения рака, которые могут дать максимальный эффект.
- ✓ Основано на клинических рекомендациях, которые используют врачи по всему миру.
- ✓ Поможет при обсуждении лечения с врачами.



National Comprehensive Cancer Network®

Руководства NCCN для пациентов (NCCN Guidelines for Patients®) разработаны Национальной всеобщей онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®)



NCCN®

- ✓ Организация, объединяющая 28 ведущих онкологических центров США. Ее основные задачи — помощь пациентам, поддержка научных исследований и просветительская деятельность.

Онкологические центры, входящие в состав NCCN
NCCN.org/cancercenters



NCCN Guidelines®

- ✓ Клинические рекомендации для врачей, разработанные специалистами онкологических центров NCCN на основе последних научных достижений и многолетнего опыта работы.
- ✓ Для специалистов по оказанию онкологической помощи во всех странах мира.
- ✓ Содержат экспертные рекомендации по скринингу, диагностике и лечению рака.

В открытом доступе на странице
NCCN.org/guidelines



NCCN Guidelines for Patients®

- ✓ Руководства для пациентов — доступно изложенная информация из клинических рекомендаций NCCN.
- ✓ Для людей с онкологическими заболеваниями и тех, кто их поддерживает.
- ✓ Содержат описание вариантов лечения рака, которые могут дать максимальный эффект.

В открытом доступе на странице
NCCN.org/patientguidelines



NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK

FOUNDATION

Guiding Treatment. Changing Lives.

при финансовой поддержке фонда NCCN Foundation®

Настоящее руководство NCCN для пациентов составлено на основе клинических рекомендаций NCCN в области онкологии (NCCN Guidelines®), посвященных хроническому миелолейкозу (редакция 3.2020 от 30 января 2020 г.)

© 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. Все права защищены. Запрещается в любой форме и в любых целях воспроизводить руководство NCCN для пациентов (NCCN Guidelines for Patients®) и содержащиеся в нем иллюстрации без письменного разрешения NCCN. Никому, в том числе врачам и пациентам, не разрешается использовать это руководство NCCN ни в каких коммерческих целях, и никто не имеет права заявлять, представлять или давать основания полагать, что измененная любым образом версия этого руководства берет свое начало от официального издания руководства NCCN для пациентов, составлена на его основе, связана с ним или происходит из него. Работа над руководствами NCCN не прекращается, и их содержание обновляется по мере появления новых значимых данных. NCCN не дает никаких гарантий относительно содержания, использования или применения этого руководства и не несет никакой ответственности за последствия любых способов его применения или использования.

Фонд Foundation® старается поддержать миллионы людей с онкологическими диагнозами и членов их семей за счет финансирования и распространения руководств NCCN для пациентов. Кроме того, NCCN Foundation считает своим долгом содействовать совершенствованию методов лечения рака путем спонсорской поддержки перспективных врачей страны, целенаправленно занимающихся инновационными исследованиями онкологических заболеваний. Дополнительную информацию и полную подборку материалов для пациентов и тех, кто за ними ухаживает, можно найти на странице NCCN.org/patients.

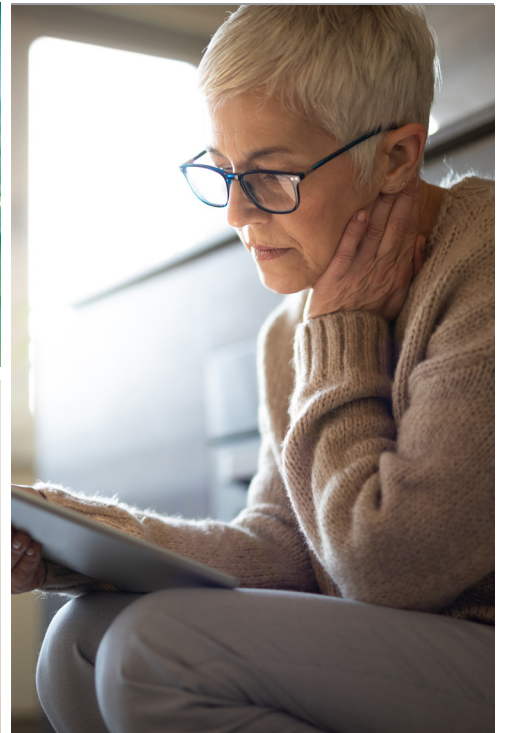
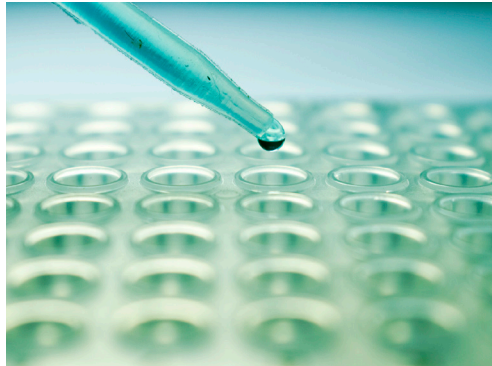
National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) / NCCN Foundation®
3025 Chemical Road, Suite 100
Plymouth Meeting, PA 19462
215.690.0300

Издание руководства поддержали

**Общество по борьбе
с лейкозами и лимфомами
(The Leukemia & Lymphoma Society)**

Деятельность общества направлена на достижение более благоприятных исходов у пациентов со злокачественными заболеваниями крови за счет научных изысканий, просветительской работы и индивидуальной поддержки, поэтому мы рады, что пациентам теперь доступен этот содержательный ресурс. [LLS.org/PatientSupport](https://www.lls.org/PatientSupport)

Сделать пожертвование или узнать подробности
можно на странице [NCCNFoundation.org/donate](https://www.nccn.org/donate) а также написав нам
по электронной почте PatientGuidelines@nccn.org.



Содержание

- 6 Основные сведения о ХМЛ
- 13 Диагностика ХМЛ
- 22 Варианты лечения
- 30 Хроническая фаза ХМЛ
- 39 Поздние фазы
- 46 Принятие решений о лечении
- 54 Пояснение терминов
- 58 Члены NCCN — участники издания
- 59 Онкологические центры в составе NCCN
- 60 Предметный указатель

1

Основные сведения о ХМЛ

-
- 7 Кровь

 - 9 Хронический миелолейкоз

 - 11 Три фазы ХМЛ

 - 12 Краткое содержание



Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — это медленно прогрессирующее злокачественное заболевание крови, берущее начало в кроветворных стволовых клетках костного мозга. При ХМЛ образуется слишком много лейкоцитов. Характерная особенность ХМЛ — наличие особой хромосомной аномалии, так называемой филаделфийской хромосомы. При этой аномалии фрагменты 9-й и 22-й хромосом отрываются и меняются местами. В результате такой перестановки образуется гибридный ген *BCR-ABL1*.

Кровь

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) относится к медленно прогрессирующим злокачественным заболеваниям крови. Кровь — один из видов тканей нашего организма. Тканью называется группа клеток, выполняющих общие функции. Функции крови заключаются в снабжении всего организма кислородом и питательными веществами и удалении конечных продуктов жизнедеятельности. Кровь состоит из различных видов клеток, которые плавают в плазме — прозрачной желтоватой жидкости, состоящей преимущественно из воды. На долю плазмы приходится более половины объема крови.

Клетки крови

Существует три основных типа клеток крови:

- эритроциты (красные клетки крови);
- лейкоциты (белые клетки крови) — гранулоциты, моноциты и лимфоциты;
- тромбоциты.

У каждого типа клеток крови есть свои очень важные функции. Эритроциты переносят кислород ко всем органам и тканям. Лейкоциты борются с инфекциями. Тромбоциты помогают останавливать кровотечения при повреждении сосудов.

Продолжительность жизни клеток крови ограничена. Многие из них живут совсем недолго, например, срок жизни некоторых видов лейкоцитов — меньше суток. В организме постоянно идет процесс обновления клеток крови.

Как образуются клетки крови

Костный мозг — это губкообразная ткань, расположенная внутри большинства костей. В костном мозге есть особые клетки, отвечающие за образование клеток крови. Их называют кроветворными (гемопоэтическими) стволовыми клетками. Они дают начало всем разновидностям клеток крови.

Для того чтобы превратиться в зрелые эритроциты, лейкоциты или тромбоциты, кроветворные клетки должны пройти несколько стадий. В результате изменений, происходящих на каждой из этих стадий, стволовые клетки постепенно превращаются в те клетки крови, которые должны из них получиться. Образовавшиеся из стволовых клеток эритроциты, лейкоциты и тромбоциты по мере необходимости поступают в кровоток.

У кроветворных стволовых клеток есть две возможности:

- делиться с образованием своих точных копий;
- превращаться в другие клетки, которые в дальнейшем могут стать зрелыми клетками крови.

Кроветворные стволовые клетки способны к самообновлению, то есть к образованию собственных копий. Таких клеток относительно мало.

Кроветворные стволовые клетки могут также давать начало другим клеткам, запрограммированным на превращение в клетки крови определенного типа. Их называют клетками-предшественниками. Клеток-предшественников намного больше, чем кроветворных стволовых клеток. Они могут превращаться в эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.

Существует два типа клеток-предшественников:

- лимфоидные клетки-предшественники;
- миелоидные клетки-предшественники.

Название «лимфоидные» говорит о связи этих клеток с лимфоцитами, а «миелоидные» указывает на то, что они имеют отношение к костному мозгу. Как лимфоидные, так и миелоидные клетки-предшественники превращаются в бластные клетки, называемые соответственно лимфобластами или миелобластами. После ряда изменений из каждого типа бластных клеток образуются определенные виды лейкоцитов.

Лимфоидные клетки-предшественники

Лимфоидные клетки-предшественники превращаются в лимфоциты — это одна из разновидностей лейкоцитов. Образовавшиеся лимфоциты высвобождаются из костного мозга в кровоток.

Миелоидные клетки-предшественники

Из миелоидных клеток-предшественников образуются лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. Зрелые клетки высвобождаются из костного мозга в кровоток.

Одна из разновидностей лейкоцитов, развивающихся из миелоидных клеток-предшественников, называется гранулоцитами. Эти лейкоциты отличаются от тех, которые образуются из лимфоидных клеток-предшественников. При ХМЛ гранулоцитов образуется слишком много.

Есть три разновидности гранулоцитов:

- нейтрофилы;
- эозинофилы;
- базофилы.

ХМЛ начинается с перерождения миелоидных клеток-предшественников. Однако в фазе бластного криза опухолевый процесс может поражать как лимфоидные, так и миелоидные клетки-предшественники.

Кроветворные стволовые клетки

В костном мозге присутствуют стволовые клетки. Кроветворные стволовые клетки — это незрелые клетки, которые могут превратиться в эритроциты, лейкоциты или тромбоциты.



Хронический миелолейкоз

Злокачественные опухоли — это заболевания, развивающиеся из клеток нашего организма. Лейкозами называют злокачественные опухоли, возникающие из лейкоцитов.

Известны разные виды лейкозов, в том числе:

- острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ);
- острый миелоидный лейкоз (ОМЛ);
- хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);
- хронический миелолейкоз (ХМЛ).

ХМЛ относится к группе миелопролиферативных новообразований (МПН). В эту группу входят редкие виды злокачественных опухолей крови, развивающиеся из миелоидных клеток-предшественников. Приставка «миело-»

в переводе с латинского означает «костный мозг». «Прролиферативный» означает «растущий» и говорит о чрезмерном увеличении количества клеток. Новообразованием принято называть любой патологический рост. Для МПН характерно образование слишком большого количества клеток крови, из-за чего кровь не может нормально выполнять свои функции.

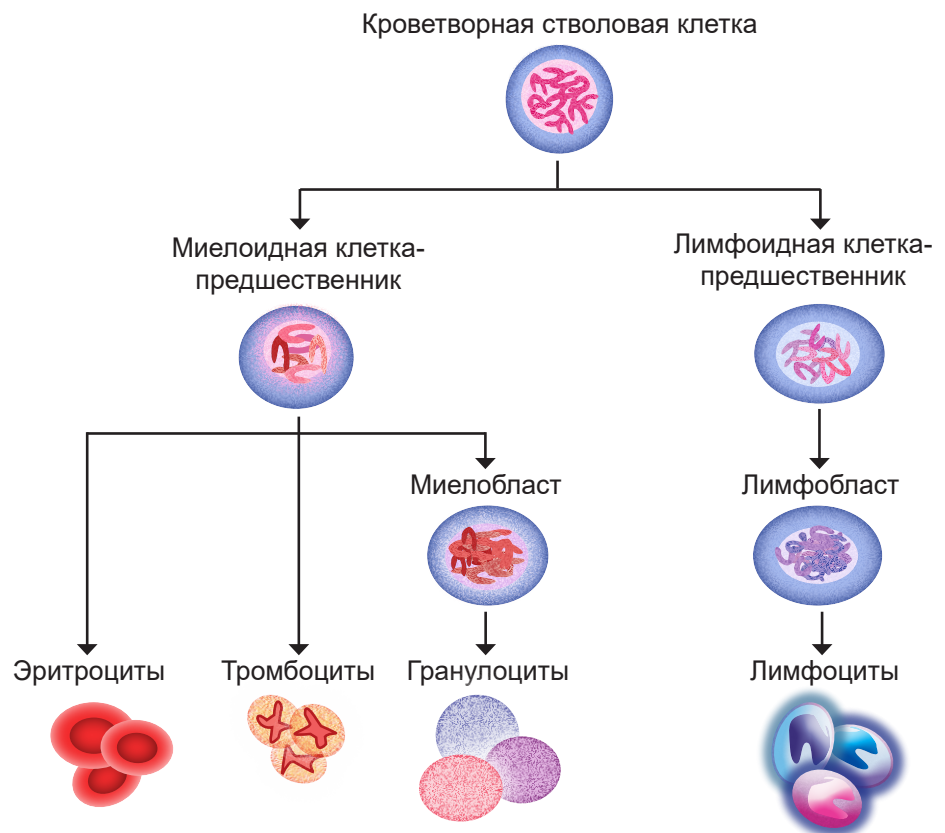
В крови у больных ХМЛ обнаруживается очень много гранулоцитов, в частности нейтрофилов. Может быть также повышено количество базофилов и эозинофилов. «Хроническим» это заболевание названо потому, что оно развивается медленно.

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 67 лет. Однако ХМЛ встречается у пациентов всех возрастов.

Образование клеток крови

Все разновидности клеток крови образуются из кроветворных стволовых клеток. Они должны пройти через несколько стадий, чтобы превратиться в зрелые эритроциты, лейкоциты или тромбоциты. ХМЛ поражает миелоидные клетки-предшественники, из-за чего образуется слишком много гранулоцитов (одного из видов лейкоцитов). Однако на более поздних стадиях заболевания возможно поражение и лимфоидных клеток-предшественников.

Copyright © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). www.nccn.org



Филадельфийская хромосома

Все клетки нашего организма содержат генетическую информацию, собранную в хромосомах.

В большинстве клеток имеются 23 пары хромосом. Перед тем как клетка разделится на две новые клетки, количество хромосом в ней удваивается за счет копирования. Иногда в процессе копирования хромосом происходят ошибки. Одна из таких ошибок заключается в том, что от двух хромосом отрываются фрагменты и меняются местами. Такая ошибка называется транслокацией (перестановкой). В результате транслокации может появиться гибридный ген. Гены управляют превращением клеток и их жизнедеятельностью.

Транслокация, при которой части 9-й и 22-й хромосом отрываются и меняются местами, приводит к образованию филадельфийской хромосомы. Фрагмент 9-й хромосомы присоединяется к 22-й хромосоме, тоже потерявшей свою часть. Образовавшаяся из 22-й хромосомы новая аномальная хромосома называется филадельфийской. Обозначение Ph⁺ говорит о присутствии такой хромосомы в клетках (то есть эти клетки Ph-позитивные).

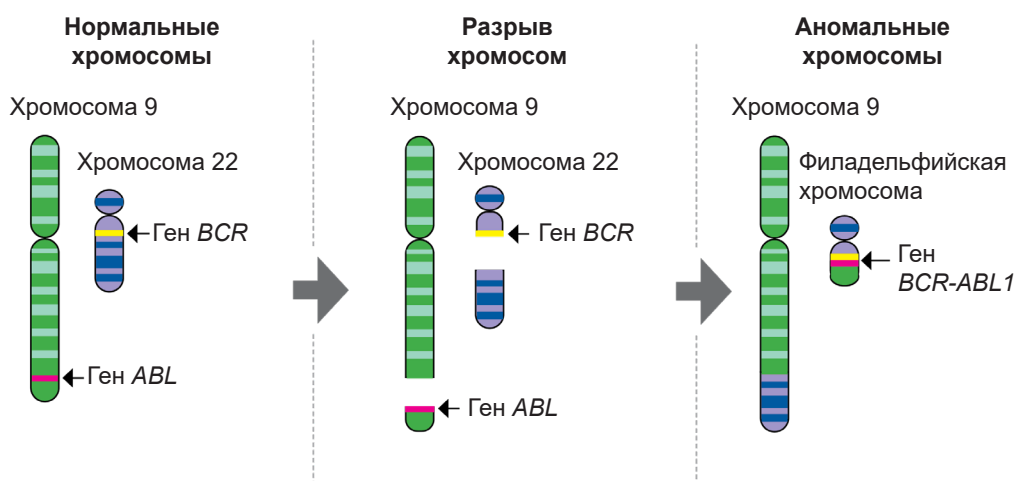
В оторвавшемся фрагменте 9-й хромосомы есть ген, называемый *ABL*. Оставшаяся часть 22-й хромосомы содержит ген, называемый *BCR*. При слиянии этих генов на 22-й хромосоме образуется новый ген *BCR-ABL1*. Ген *BCR-ABL1* называется гибридным или химерным. В нормальных клетках крови такого гена нет. Он не наследуется (не передается от родителей к детям).

Ген *BCR-ABL1* отвечает за выработку нового белка, заставляющего клетки бесконтрольно делиться. Лечение ХМЛ направлено на подавление активности гибридного белка BCR-ABL. Названия генов записывают курсивом: *BCR-ABL*. Названия белков, которые они продуцируют, записывают обычным шрифтом: BCR-ABL.

Филадельфийская хромосома — характерный признак ХМЛ. Эта хромосома содержит ген *BCR-ABL1*. У некоторых людей присутствуют очень малые уровни гена *BCR-ABL1*, но при этом у них нет ХМЛ. Если у вас не обнаружен определенный уровень филадельфийской хромосомы или гена *BCR-ABL1*, значит, у вас нет ХМЛ. Однако у вас может быть другая форма хронического лейкоза, например какое-нибудь Ph-негативное миелопролиферативное новообразование.

Филадельфийская хромосома

Филадельфийская хромосома образуется в результате транслокации фрагментов 9-й и 22-й хромосом. В составе этой хромосомы есть гибридный ген *BCR-ABL1*, отсутствующий в нормальных хромосомах.



Дополнительную информацию можно найти в *Руководстве NCCN для пациентов по миелопролиферативным новообразованиям* на странице [NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines).



Три фазы ХМЛ

В развитии ХМЛ выделяют три фазы:

- хроническую фазу;
- фазу акселерации;
- бластный криз.

Отнесение к той или иной фазе основано на количестве незрелых лейкоцитов (бластных клеток) в крови и костном мозге. Костный мозг здорового человека содержит 5 % бластных клеток. То есть если на 100 клеток крови приходится 5 % бластных клеток, это нормально. При ХМЛ таких клеток больше 5 %, но обычно меньше 10 %. Если бластных клеток больше 10 %, значит, заболевание находится в поздней фазе. Фаза акселерации и бластный криз считаются поздними фазами ХМЛ.

Хроническая фаза

Начальная фаза ХМЛ называется хронической (ХФ ХМЛ). На этом этапе наблюдается повышенное количество лейкоцитов в крови и (или) в костном мозге. Миелобластов менее одного на каждые 10 клеток крови (< 10 %).

Для хронической фазы характерно медленное прогрессирование ХМЛ. До развития следующей фазы может пройти несколько месяцев или даже лет. На этапе ХФ заболевание лучше поддается лечению по сравнению с другими фазами.

Фаза акселерации

Вторая фаза в развитии ХМЛ называется фазой акселерации (ФА ХМЛ). На этом этапе количество миелобластов превышает норму. Количество лейкоцитов тоже выше нормы. Содержание тромбоцитов в крови может быть очень низким. На этапе ФА возможен быстрый рост опухолевых клеток.

Во всех фазах ХМЛ опухолевые клетки содержат филадельфийскую хромосому. Однако в фазе акселерации возможно появление и других хромосомных аномалий.

Бластный криз

Третья и последняя фаза в течении ХМЛ называется бластным кризом (БК). Ее называют также фазой бластной трансформации. Переход ХМЛ в эту фазу представляет опасность для жизни пациента. Бластный криз наступает после ряда событий, в частности, после того, как появляются дополнительные генные мутации и развивается резистентность (устойчивость) к таргетным препаратам.

Для бластного криза характерно очень высокое количество бластных клеток — не менее 3 из каждых 10 клеток (30 %). На этом этапе бластные клетки могут обнаруживаться и в других тканях и внутренних органах, помимо крови и костного мозга.

Выбор лечения в фазе бластного криза зависит от того, к какой линии относятся бластные клетки — к миелоидной (гранулоциты) или лимфоидной (лимфоциты). Этим бластный криз отличается от ХФ ХМЛ и ФА ХМЛ, когда все бластные клетки относятся к миелоидному типу (миелобласты).

Краткое содержание

- ▶ Есть три типа клеток крови: эритроциты, которые переносят кислород; лейкоциты, которые борются с инфекциями; и тромбоциты, которые останавливают кровотечения.
- ▶ Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — это злокачественное заболевание крови, развивающееся из миелоидных клеток-предшественников. Следуя программе своего развития, миелоидные клетки-предшественники превращаются в эритроциты, гранулоциты (разновидность лейкоцитов) и тромбоциты. При ХМЛ образуется слишком много гранулоцитов.
- ▶ ХМЛ относится к группе миелопролиферативных новообразований (МПН). При МПН образуется слишком много клеток крови, из-за чего кровь не может нормально выполнять свои функции.
- ▶ Филадельфийская хромосома (Ph) — характерный признак ХМЛ. Эта хромосома содержит аномальный ген *BCR-ABL1*. Если филадельфийская хромосома или ген *BCR-ABL1* у вас не обнаружены, значит, у вас нет ХМЛ.
- ▶ В течении ХМЛ выделяют три фазы. Первая фаза называется хронической. Вторая — фазой акселерации. Третья и последняя фаза — бластный криз. Фаза акселерации и бластный криз обобщенно называются поздними фазами ХМЛ.

**Пациенты
с ХМЛ должны
проходить лечение
в специализированных
онкологических
центрах,
занимающихся
лечением лейкозов.**

2

Диагностика ХМЛ

- 14 Оценка общего состояния здоровья
- 15 Анализы крови
- 16 HLA-типирование
- 16 Исследования тканей
- 18 Исследования хромосом
- 20 Оценка состояния сердца
- 20 Исследование спинномозговой жидкости
- 21 Краткое содержание



Для диагностики и лечения ХМЛ необходимо тщательное обследование. В этом разделе кратко описаны методы и процедуры исследований, которые могут проводиться в таких случаях.

На основании результатов исследований врачи выбирают план лечения и определяют, насколько оно эффективно. Важно, чтобы вы понимали, в чем суть этих исследований. Задавайте вопросы и сохраняйте копии своих результатов. Удобно, когда результаты исследований размещаются на специальных интернет-порталах для пациентов.

Ниже приведено несколько полезных советов, которые пригодятся вам при любых посещениях врача, в том числе для получения второго мнения или прохождения исследования.

- Возьмите кого-нибудь с собой, собираясь на прием к врачу. Пусть сопровождающий тоже задает врачу вопросы и делает пометки, чтобы ничего не забыть.
- Заранее запишите вопросы, которые хотели бы задать врачу, и ведите записи по ходу приема. Не стесняйтесь спрашивать, если вам что-то непонятно. Познакомьтесь со своими врачами и позвольте им больше узнать о вас.
- Сохраняйте копии результатов анализов крови, данные лучевой диагностики и патоморфологические заключения. Они пригодятся вам при обращении за вторым мнением.
- Поместите свои документы в специальный органайзер или блокнот. Распределите их по типам — страховые документы, медицинские документы и результаты исследований. То же самое можно сделать и на компьютере.
- Запишите контактную информацию всего медицинского персонала, который занимается вашим лечением. Вложите этот листок в свой органайзер или блокнот с документами. Повесьте список на холодильник или положите около телефона.

Оценка общего состояния здоровья

Медицинский анамнез

Медицинский анамнез — это сведения обо всех прошлых и нынешних проблемах со здоровьем и обо всех видах лечения, которое вы когда-либо получали. Будьте готовы перечислить все заболевания и травмы и рассказать, когда это происходило. Принесите с собой список лекарств, которые вы принимали раньше и принимаете сейчас, в том числе укажите безрецептурные препараты, растительные препараты и пищевые добавки. Расскажите врачу обо всех имеющихся у вас симптомах. Медицинский анамнез поможет врачам выбрать наиболее подходящий вам вариант лечения.

Семейный анамнез

Предрасположенность к некоторым видам рака и другим заболеваниям может передаваться по наследству. Поэтому врач попросит вас рассказать, чем болели ваши кровные родственники. Такая информация называется семейным анамнезом. Заранее узнайте у членов семьи, были ли у кого-нибудь из них заболевания сердца, рак или диабет, и если да, то в каком возрасте им поставили этот диагноз.

Физикальный осмотр

Физикальный осмотр заключается в физическом обследовании пациента. В ходе осмотра врач использует определенные методы, чтобы выявить признаки заболевания.

Как правило, для этого проводят следующие процедуры.

- Измеряют температуру, артериальное давление, пульс и частоту дыхания.
- Взвешивают пациента.
- Прослушивают легкие и сердце.
- Осматривают глаза, уши, нос и горло.

- Прощупывают и надавливают на разные части тела, чтобы проверить, не увеличены ли внутренние органы, мягкие они или твердые на ощупь, не болезненны ли при прикосновении. Сообщите врачу, если почувствуете боль.
- Проверяют, не увеличены ли лимфатические узлы на шее, в подмышечных впадинах и в паху. Сообщите врачу, если обнаружили у себя какие-нибудь уплотнения или у вас где-нибудь болит.
- Прощупывают область под ребрами, чтобы проверить, не увеличена ли селезенка. Увеличение селезенки — один из признаков ХМЛ.

Врачи обычно совмещают физикальный осмотр со сбором полного анамнеза (см. справочную таблицу 1).

Справочная таблица 1. Диагностика ХМЛ

Сбор медицинского анамнеза и физикальный осмотр с оценкой размеров селезенки

Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой

Биохимический анализ крови

Аспирационная биопсия и трепанобиопсия костного мозга

Цитогенетическое исследование

кПЦР для определения уровня *BCR-ABL1* (по шкале IS)

Анализ на гепатиты

Анализы крови

Анализы крови имеют большое значение для диагностики ХМЛ. Кроме того, с их помощью можно обнаружить и другие заболевания. Для проведения анализов у вас возьмут образец крови через иглу, введенную в вену.

Общий анализ крови

Результаты общего анализа крови (ОАК) показывают, сколько в ней содержится эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Как уже говорилось, все эти клетки образуются в костном мозге. Из-за опухолевого процесса или других заболеваний содержание разных клеток крови может повышаться или снижаться. ОАК — важный анализ, дающий представление об общем состоянии здоровья.

При ХМЛ часто наблюдается высокий уровень лейкоцитов, а количество других клеток крови иногда бывает ниже нормы.

Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой

Существует несколько разновидностей лейкоцитов. Лейкоцитарная формула показывает, сколько лейкоцитов каждого вида содержится в крови. Кроме того, по ней можно оценить соотношение между разными видами лейкоцитов. При проведении этого анализа может обнаружиться высокое содержание бластных клеток. По результатам анализа врач может определить причину отклонения количества лейкоцитов от нормы.

Биохимический анализ крови

В крови присутствуют химические вещества, которые образуются в печени, костях и других органах. Биохимический анализ позволяет определить содержание этих веществ. Отклонения от нормы могут указывать на нарушение функций внутренних органов, таких как печень и почки. Как правило, биохимический анализ проводят несколько раз во время лечения и после его завершения.

Анализ на гепатиты

Возбудитель гепатита В — это вирус, вызывающий воспаление печени. Из-за развития ХМЛ или применения противоопухолевых препаратов вирус гепатита В может активизироваться. Сообщите врачам, которые занимаются вашим лечением, если вы были инфицированы этим вирусом. Если вы не уверены, рекомендуется сдать анализ на гепатит В. Для этого понадобится образец крови.

HLA-типирование

Человеческие лейкоцитарные антигены (human leukocyte antigen, HLA) — это группа белков, расположенных на поверхности большинства клеток. Эти белки играют важную роль в формировании иммунного ответа. У каждого человека свой уникальный набор HLA-белков, которые служат маркерами всех его клеток. Благодаря им организм способен отличать собственные клетки от чужих. Иначе говоря, у всех ваших клеток один и тот же набор HLA-белков. Этот уникальный для каждого человека комплекс белков называют HLA-типом или тканевым типом (типом гистосовместимости).

Анализ для определения индивидуального HLA-типа пациента называется HLA-типированием. Его проводят перед трансплантацией донорских стволовых клеток. Ваши белки будут сравнивать с белками на поверхности лейкоцитов предполагаемого донора, чтобы посмотреть, насколько они совпадают. Таким образом подбирают наиболее подходящего донора. Трансплантация становится возможной только при очень высокой степени совпадения. В противном случае ваш организм отторгнет донорские клетки или донорские клетки начнут атаковать ваши собственные. В первую очередь проводят анализ крови, взятой у вас и ваших кровных родственников.

Исследования тканей

Биопсия — это извлечение образца ткани для исследования.

Исследования костного мозга

Лейкоз развивается из клеток костного мозга, поэтому для диагностики ХМЛ используют образцы именно этой ткани. Результаты лабораторных исследований позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз ХМЛ. Как правило, это исследование проводят один раз при постановке диагноза. При необходимости его иногда повторяют во время или после лечения.

Есть два вида исследований костного мозга, образцы для которых часто отбирают в ходе одной процедуры. Для этого используют два разных метода:

- метод аспирационной биопсии;
- метод трепанобиопсии.

Образцы обычно отбирают из задней части тазовой кости. Узнайте у своего врача, какое исследование костного мозга будет проводиться, из какого места у вас будут брать образцы и какие лекарства вам дадут, чтобы вы не чувствовали дискомфорта во время процедуры. Многие находят процедуру биопсии болезненной. Врачи постараются сделать все возможное, чтобы устранить неприятные ощущения.

Врачей, специализирующихся на заболеваниях крови, в том числе злокачественных, называют гематологами. В области гематологии врач-патоморфолог — это специалист по заболеваниям крови, изучающий клетки и ткани под микроскопом. Патоморфолог исследует образцы крови и костного мозга, составляет заключение о результатах исследования и направляет его лечащему врачу.

Аспирационная биопсия и трепанобиопсия

При проведении аспирационной биопсии отбирают небольшой объем жидкого костного мозга. При трепанобиопсии извлекают маленький кусочек кости с костным мозгом.

Во время процедуры пациент обычно лежит на животе. Сначала врач дезинфицирует участок кожи и вводит анестезирующее средство, чтобы кожа и наружная поверхность кости в месте прокола потеряли чувствительность.

При проведении аспирационной биопсии прокалывают кожу полой иглой и вводят ее в кость. Жидкий костный мозг набирают в шприц.

Для трепанобиопсии используют иглу большего диаметра, чтобы получить образец плотной ткани. Взятые образцы отправляют в лабораторию для исследования. В течение нескольких дней после процедуры может ощущаться боль в тазовой кости. На коже может появиться кровоподтек.

Проточная цитометрия

При проведении исследования методом проточной цитометрии к клеткам добавляют светочувствительный краситель. Окрашенные клетки с потоком жидкости проходят через ячейку прибора, на которую направлен луч лазера. Прибор подсчитывает количество клеток и определяет другие параметры, в частности размер и форму клеток, а также тип белков на их поверхности, обрабатывая за один анализ тысячи клеток.

Общий анализ крови дает представление о количестве лейкоцитов, но не позволяет выявить небольшие различия, характерные для разных злокачественных заболеваний крови. Методом проточной цитометрии эти различия удается обнаружить. Результаты исследования показывают, к какому типу преимущественно относятся лейкозные клетки — миелоидному или лимфоидному. Знать тип этих клеток очень важно, так как от него зависит выбор оптимального варианта лечения.

Трепанобиопсия костного мозга

В ходе трепанобиопсии извлекают маленький кусочек кости вместе с костным мозгом.



Исследования хромосом

В клетках нашего организма находятся молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Плотно свернутые нити ДНК образуют особые структуры, называемые хромосомами.

Нормальные клетки человека содержат по 23 пары хромосом. В каждой хромосоме имеются тысячи генов. Гены отвечают за создание новых клеток и регулируют все происходящие в них процессы.

У больных ХМЛ в хромосомах опухолевых клеток есть отклонения от нормы, которые можно увидеть под микроскопом или обнаружить другими методами.

Цитогенетические исследования

Цитогенетика — наука о хромосомах, которые содержат основную часть генетической информации внутри клеток. Цитогенетические методы применяются для анализа образцов крови и костного мозга. С их помощью можно обнаружить различные хромосомные аномалии — поломки, перестановки, отсутствующие и лишние хромосомы или их

фрагменты. В частности, в опухолевых клетках у больных ХМЛ присутствует аномальная хромосома, называемая филадельфийской. Цитогенетическое исследование проводят, чтобы узнать, есть ли в клетках филадельфийская хромосома (Ph), и определить фазу ХМЛ. Результаты позволяют подтвердить диагноз ХМЛ и предсказать, как будет развиваться заболевание. Предположение о дальнейшем течении заболевания называется прогнозом.

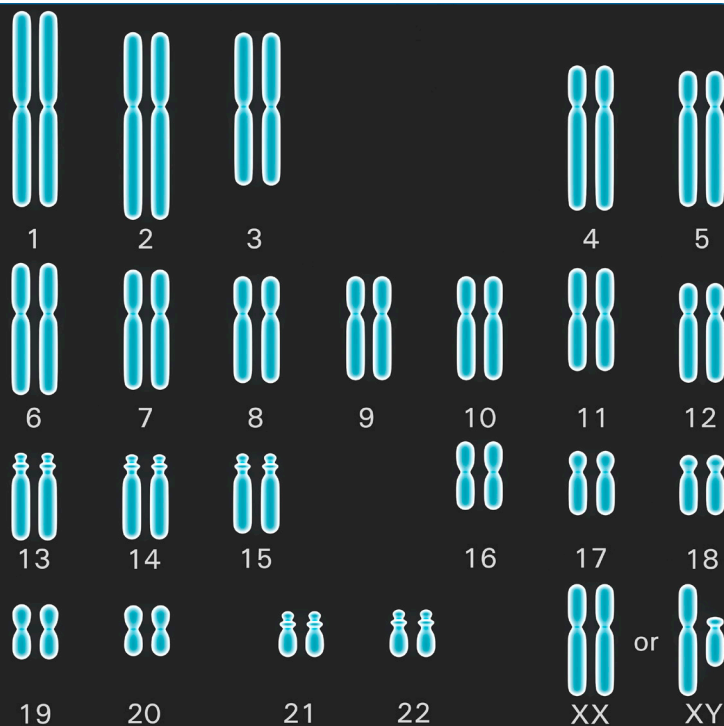
Цитогенетическое исследование костного мозга рекомендуется при постановке диагноза, в случае неэффективности проводимого лечения и при каких-либо признаках рецидива.

Есть два вида цитогенетических исследований, применяемых при ХМЛ:

- стандартное цитогенетическое исследование;
- исследование методом FISH.

Стандартное цитогенетическое исследование

Стандартное цитогенетическое исследование — это исследование хромосом под микроскопом. Аномальная филадельфийская хромосома образуется, когда фрагменты 9-й и 22-й хромосом отрываются и меняются местами. Такая перестановка фрагментов хромосом называется транслокацией.



Стандартное цитогенетическое исследование

Стандартным цитогенетическим исследованием (СЦИ) называется исследование всего набора хромосом (кариотипа) под микроскопом. СЦИ выполняют в специализированной лаборатории. Исследование занимает около одной недели. Врачи проверяют, присутствуют ли в клетках все 23 пары хромосом. Кроме того, смотрят, нет ли у хромосом отсутствующих или аномальных участков, таких как ген *BCR-ABL1*. Поскольку для СЦИ нужны клетки, находящиеся в фазе роста, для этого исследования используют образец костного мозга.

Исследование методом FISH

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) — лабораторный метод, в котором используют особые красители, называемые зондами. Зонды способны присоединяться к определенным участкам ДНК. В данном случае зонды присоединяются к гену *BCR* и гену *ABL*. Если эти гены расположены рядом (в клетке есть гибридный ген *BCR-ABL1*), цветовые сигналы зондов накладываются друг на друга. Поскольку для этого исследования не требуются растущие клетки, можно использовать как образцы костного мозга, так и образцы крови. Возможности метода FISH ограничиваются только известными аномалиями. Этим методом нельзя обнаружить все изменения, которые могут произойти в кариотипе. Чтобы получить полную информацию, необходимую врачам для планирования лечения, может все-таки понадобиться образец костного мозга.

ПЦР

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — это лабораторный метод, основанный на получении миллионов или даже миллиардов копий ДНК (генетической информации). Сама реакция занимает всего несколько часов, но для обработки результатов может понадобиться несколько дней. Метод ПЦР очень чувствителен, его чувствительность выше, чем у цитогенетических методов. Он позволяет обнаружить одну опухолевую клетку среди 100 000 здоровых клеток. Такая чувствительность очень важна для оценки результатов лечения и подтверждения ремиссии.

Количественная ПЦР с оценкой по шкале IS

Для диагностики ХМЛ используют особый метод ПЦР — количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (кПЦР). Этим методом можно определить количество клеток с геном *BCR-ABL1*. Полученный результат сравнивают с международным стандартом (точкой отсчета), так называемой международной шкалой (International Scale, IS). Эти данные очень важны. Узнайте у своего врача, используют ли они метод кПЦР (IS). Он считается золотым стандартом для выявления и количественной оценки уровня *BCR-ABL1*.

Исследование методом кПЦР (IS) должно проводиться при постановке первоначального диагноза. Цель исследования — проверить, есть ли в клетках филадельфийская хромосома, несущая ген *BCR-ABL1*. После начала лечения это исследование регулярно повторяют: примерно каждые 3 месяца в течение двух лет, а затем каждые 3–6 месяцев. Для исследования используют образец крови.

Анализ на мутации

В ходе таких исследований специалисты изучают гены и синтезируемые с их участием молекулы (белки). В гене *BCR-ABL1* со временем могут появиться новые мутации. Они могут происходить по мере прогрессирования ХМЛ до поздних фаз — фазы акселерации или бластного криза. Дополнительные мутации могут также появиться во время лечения ХМЛ. Для выявления новых мутаций проводят специальные исследования. Некоторые из таких мутаций приводят к развитию резистентности к определенным таргетным препаратам.

Для исследования используют образцы крови или костного мозга. Анализ на мутации проводят перед началом лечения поздних фаз ХМЛ, а также в том случае, когда результат кПЦР (IS) увеличивается более чем в 10 раз по сравнению с наименьшим предыдущим результатом.

Оценка состояния сердца

Для оценки функции сердца проводят специальные исследования. Они могут понадобиться и для отслеживания побочных эффектов лечения. В некоторых случаях требуется консультация кардиолога.

Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) — метод регистрации электрической активности сердца в виде электрокардиограммы. По ней можно оценить частоту и ритмичность сердцебиения. Удлинение интервала QT означает, что сердечной мышце требуется больше времени для перезарядки между ударами, чем это должно быть в норме. Такие отклонения часто обнаруживаются на ЭКГ. Удлинение интервала QT может быть следствием применения некоторых препаратов для лечения ХМЛ.

Эхокардиография

Методом эхокардиографии (ЭхоКГ или УЗИ сердца) можно получать изображения сердца с помощью ультразвука. Для проведения этого исследования на грудной клетке размещают небольшие клейкие электроды, позволяющие следить за сердцебиением. Затем врач наносит на кожу грудной клетки специальный гель и перемещает по ней датчик, при этом на мониторе он видит, как работает сердце. Полученные изображения сохраняются для последующего изучения.

Методом эхокардиографии можно определить фракцию выброса, то есть количество крови, которое выталкивается из левой половины сердца при каждом сокращении. Снижение фракции выброса означает, что это количество меньше, чем должно быть в норме.

Исследование спинномозговой жидкости

Опухолевые клетки могут попасть в жидкость, окружающую спинной и головной мозг. Из-за этого могут появиться определенные симптомы. Чтобы убедиться в присутствии опухолевых клеток в спинномозговой жидкости, необходимо извлечь некоторое количество этой жидкости и исследовать полученный образец.

Для этого проводят процедуру, называемую спинномозговой пункцией. Иногда ее называют люмбальной пункцией. Люмбальную пункцию используют также для введения противоопухолевых препаратов в спинномозговую жидкость. Такое введение препаратов называется интратекальной терапией.

Люмбальную пункцию выполняют, чтобы исключить распространение опухолевого процесса на центральную нервную систему (ЦНС).

Краткое содержание

- Анализы крови нужны, чтобы выявить признаки заболевания, проверить, как функционируют внутренние органы, и оценить результаты лечения.
- Аспирационная биопсия и трепанобиопсия — процедуры для извлечения образцов костного мозга. Образцы костного мозга исследуют при постановке диагноза для подтверждения ХМЛ.
- Исследования хромосом позволяют изучить генетическую информацию внутри клеток. По мере прогрессирования ХМЛ в генах могут происходить изменения. Поэтому перед началом лечения поздних фаз ХМЛ проводят анализы на наличие мутаций.
- Для определения количества клеток с гибридным геном *BCR-ABL1* используют специальный метод ПЦР, называемый количественной полимеразной цепной реакцией с обратной транскриптазой (кПЦР), и оценивают результаты по международной шкале (IS). Узнайте, будут ли вам проводить исследование этим методом.
- HLA-типирование потребуется, если рассматривается возможность аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (от донора). Трансплантацию обычно проводят пациентам с поздними фазами ХМЛ.
- Иногда необходима люмбальная пункция, чтобы исключить распространение опухолевого процесса на центральную нервную систему (ЦНС).
- Могут понадобиться специальные исследования для оценки функции сердца. Они нужны также для отслеживания побочных эффектов.



Создайте органайзер для медицинских документов

Органайзер или блокнот — отличный способ собрать все ваши документы в одном месте.

- Делайте копии результатов анализов крови, данных лучевой диагностики и патоморфологических заключений. Они пригодятся вам при обращении за вторым мнением.
- Подберите подходящий органайзер. Удобно, если в нем будет застегивающийся карман для ручки, календарика и страхового полиса.
- Сложите отдельно страховые документы, медицинские документы и результаты исследований. То же самое можно сделать и на компьютере.
- Результаты анализов и ваши медицинские данные можно просматривать на интернет-порталах для пациентов. Скачайте или распечатайте нужные записи, чтобы сохранить их в своем органайзере.
- Систематизируйте документы в органайзере так, как вам удобно. Предусмотрите место для своих вопросов и заметок.
- Собираясь на прием к врачу, берите органайзер с собой. Не угадаешь, когда именно он вам пригодится.

3

Варианты лечения

- **23** Таргетная терапия
- **26** Химиотерапия
- **27** Трансплантация
кроветворных стволовых
клеток
- **28** Клинические исследования
- **29** Краткое содержание



В этом разделе представлены общие сведения о методах лечения ХМЛ. Обычно для лечения этого заболевания используют таргетную терапию. Таргетные препараты нацелены на специфические мишени, связанные с жизнедеятельностью опухолевых клеток.

Таргетная терапия

Таргетная терапия воздействует на весь организм. Препараты этого типа нацелены на специфические мишени, связанные с жизнедеятельностью опухолевых клеток.

Таргетные препараты целенаправленно подавляют рост опухолевых клеток, их деление и перемещение в организме. Они блокируют молекулы, способствующие росту и выживанию опухолевых клеток. Благодаря целенаправленному действию эти препараты меньше повреждают здоровые клетки, чем химиотерапия.

Ингибиторы тирозинкиназы

Один из видов таргетных препаратов, применяемых для лечения ХМЛ, — это ингибиторы тирозинкиназы.

Тирозинкиназами называются особые белки, играющие важную роль в регулировании множества клеточных процессов. Ген *BCR-ABL1* продуцирует белок, который представляет собой тирозинкиназу. Эта тирозинкиназа переносит химическую группу, называемую фосфатной, от одной молекулы к другой. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) блокируют этот перенос, тем самым останавливая рост клеток.

Все ИТК немного различаются по механизму действия. Некоторые из них не применяют при определенных нарушениях здоровья, например при заболеваниях сердца или легких. Бывает, что ИТК перестает действовать из-за того, что в клетках ХМЛ происходит новая мутация. В таких случаях может помочь переход к другому ИТК.

ИТК, применяемые для лечения ХМЛ

Для лечения ХМЛ применяют следующие ИТК:

- бозутиниб;
- дазатиниб;
- иматиниб;
- нилотиниб;
- понатиниб.

Среди ИТК есть препараты первого, второго и даже третьего поколения. С каждым поколением они становятся все более специфичными и лучше нацеленными на конкретные мутации. Таким образом, ИТК следующего поколения обычно действуют быстрее и эффективнее. Однако у них может быть больше побочных эффектов.

Иматиниб — единственный представитель ИТК первого поколения. Поскольку он менее токсичен, чем ИТК второго поколения, то может оказаться подходящим вариантом для пациентов старшего возраста и тех, у кого есть сопутствующие серьезные заболевания. Кроме того, он может подойти пациентам с хронической фазой ХМЛ и низким риском прогрессирования, так как в этом случае более сильный ИТК может и не понадобиться. При промежуточном и высоком риске у пациентов с хронической фазой ХМЛ до иматиниба сначала пробуют применять другие ИТК. Риски применения каждого ИТК оценивают с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Если один ИТК не дает желаемого результата, переходят к другому ИТК. Некоторые препараты могут быть более эффективными и менее токсичными. В зависимости от наблюдаемого ответа на лечение дозу препарата увеличивают или уменьшают. Во время лечения за вами будут тщательно наблюдать. При составлении плана лечения ваш врач будет учитывать много разных факторов, в том числе результаты исследований, степень риска, общее состояние здоровья и ваши личные пожелания.

Побочные эффекты

Все препараты, применяемые для лечения рака, могут вызывать нежелательные симптомы, называемые побочными эффектами. Какими будут побочные эффекты, зависит от многих факторов, в частности, от типа препарата, его дозы, длительности лечения и индивидуальных особенностей организма. Некоторые побочные эффекты могут представлять угрозу для здоровья, в то время как другие могут быть просто неприятными.

Здесь перечислены не все побочные эффекты ИТК. Попросите врачей, занимающихся вашим лечением, рассказать вам обо всех возможных частых и редких побочных эффектах. Если вас будет беспокоить какой-либо побочный эффект, сообщите об этом врачам. Возможно, есть способы улучшить ваше самочувствие. Очень важно не прекращать прием назначенного вам препарата, даже если вы будете чувствовать себя не очень хорошо. Поговорите со своим врачом, прежде чем что-либо менять!

Применение ИТК часто сопровождается побочными эффектами. К их числу относятся пониженное количество клеток крови и мышечные спазмы. Могут наблюдаться тошнота, диарея и рвота. Возможны изменения в состоянии кожи, например сыпь. Иногда отмечаются усталость, головная боль и лихорадка. Встречается также скопление жидкости в суставах (отек) или вокруг некоторых внутренних органов.

В перечень тяжелых побочных эффектов этих препаратов входят нарушения в работе сердца и печени, а также почечная недостаточность. ИТК нельзя принимать во время беременности и кормления грудью.

Бозутиниб

Бозутиниб относится к ИТК второго поколения. Его не применяют у пациентов с заболеваниями желудка и кишечника (желудочно-кишечного тракта).

Дазатиниб

Дазатиниб также относится к ИТК второго поколения. Дазатиниб более сильный препарат, чем иматиниб. Его не назначают пациентам с заболеваниями легких и тем, у кого есть проблемы с дыханием.

Иматиниб

Иматиниб был первым ИТК, одобренным Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ХМЛ. Поэтому его называют препаратом «первого поколения». Действие иматиниба врачи изучают уже давно, и до сих пор он считается очень хорошим вариантом лечения.

Он подходит пожилым пациентам и тем, у кого есть другие серьезные проблемы со здоровьем. Кроме того, он может подойти пациентам с хронической фазой ХМЛ и низким риском прогрессирования, так как более сильный препарат им может и не понадобиться.

Нилотиниб

Нилотиниб также относится к ИТК второго поколения. Механизм его действия почти такой же, как у иматиниба, но это более сильный препарат. Среди пациентов, принимавших нилотиниб, были случаи внезапной смерти. Он не подходит людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с предрасположенностью к развитию таких заболеваний, а также пациентам с нарушениями электролитного баланса. Из-за приема нилотиниба может повыситься уровень сахара в крови или ухудшиться течение болезни периферических сосудов.

Нилотиниб вызывает удлинение интервала QT. Во время лечения этим препаратом пациентам снимают электрокардиограммы, чтобы следить за состоянием сердца.

Понатиниб

Понатиниб — это ИТК третьего поколения. Обычно его назначают пациентам с мутацией *T315I*, но этот препарат можно применять и в отсутствие этой мутации в качестве терапии третьей линии. Понатиниб может вызывать ряд серьезных побочных эффектов, поэтому лечение с него не начинают. Если вы принимаете этот препарат, вас могут направить к кардиологу, чтобы проверить состояние сердца.

В перечень опасных для жизни побочных эффектов входят:

- сердечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- образование тромбов.

Внимание!

Во время лечения ингибиторами тирозинкиназы вас могут попросить не принимать определенные растительные добавки. Некоторые добавки могут влиять на эффективность ИТК. В медицине это явление называется лекарственным взаимодействием. Очень важно сообщать врачам, которые занимаются вашим лечением, обо всех пищевых добавках, которые вы принимаете.

Важно исключить добавки, в составе которых есть:

- куркума;
- гинкго билоба;
- экстракт зеленого чая;
- зверобой.

Некоторые лекарственные препараты тоже могут снижать эффективность ИТК. Антациды, сердечные препараты и антидепрессанты — лишь немногие из тех лекарств, которые могут взаимодействовать с таргетными препаратами. Поэтому очень важно рассказывать своему врачу обо всех рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратах, витаминах, травах и пищевых добавках, которые вы принимаете. **На каждый прием приносите список всех принимаемых препаратов.**

Лекарственное взаимодействие — частое явление при применении ИТК, однако вам не следует беспокоиться. Врачи знают об этом и готовы вносить необходимые изменения в режим лечения. Уровень оказываемой вам медицинской помощи останется высоким. **Сообщайте своему врачу обо всех безрецептурных препаратах, травах и пищевых добавках, которые вы принимаете, в том числе обо всех видах чая, которые вы пьете.**

Сообщайте своему врачу обо всех рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратах, витаминах, растительных препаратах и пищевых добавках, которые вы принимаете.

Химиотерапия

Химиотерапия — это применение лекарственных препаратов для лечения рака. Химиотерапевтические препараты убивают быстрорастущие клетки по всему организму, не различая нормальные и опухолевые клетки. Действие всех препаратов этого типа направлено на гены, от которых зависят процессы роста и деления клеток. За счет этого химиотерапия прерывает жизненный цикл опухолевых клеток.

Большинство препаратов для химиотерапии применяют циклами, во время которых за днями лечения следуют дни отдыха. Благодаря этому организм успевает восстановиться перед началом нового цикла. Продолжительность цикла зависит от применяемых препаратов. Во время лечения проводят исследования, чтобы оценить достигнутые результаты.

Омацетаксин

Омацетаксин (Synribo™) — химиотерапевтический препарат, применяемый в хронической фазе ХМЛ или фазе акселерации в случае развития резистентности к двум и более ИТК или непереносимости этих препаратов.

Мониторинг

Побочные эффекты — неизбежная часть любого лечения. Побочными эффектами называют вредные для здоровья или неприятные состояния, вызванные лечением. Химиотерапевтические препараты могут проявлять токсичность и наносить вред организму. Иногда лечение омацетаксином приходится прекращать или приостанавливать до исчезновения возникших проблем со здоровьем.

Общий анализ крови

Если вы получаете омацетаксин, вам нужно будет сдавать кровь на ОАК:

- раз в неделю в период индукционной терапии и начальной поддерживающей терапии;
- после завершения начальной поддерживающей терапии — раз в 2 недели или по мере необходимости.

Гипергликемия

Во время лечения омацетаксином вам нужно будет сдавать кровь для проверки уровня сахара в крови, чтобы не пропустить его повышения (развития гипергликемии). Пациенты с сахарным диабетом или предрасположенностью к диабету должны находиться под особенно тщательным наблюдением. Омацетаксин может не подойти тем, у кого уровень сахара в крови не удается контролировать.

Трансплантация кроветворных стволовых клеток

Трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК) позволяет заменить поврежденные и больные стволовые клетки в костном мозге здоровыми клетками. Здоровые стволовые клетки заселяют костный мозг и начинают производить нормальные клетки крови. Иногда эту процедуру называют трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Можно услышать и такие названия, как трансплантация стволовых клеток (ТСК) или трансплантация костного мозга (ТКМ).

Существует два вида такой трансплантации:

- аутологичная — трансплантация собственных стволовых клеток пациента;
- аллогенная — трансплантация стволовых клеток, взятых у донора.

Для лечения ХМЛ применяют только аллогенную ТКСК. В случае поздних фаз ХМЛ это основной метод лечения. Ниже описаны этапы аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Кондиционирование

Перед трансплантацией проводят лечение, направленное на уничтожение клеток костного мозга. За счет этого освобождается место для здоровых стволовых клеток. Кроме того, это лечение ослабляет иммунную систему, поэтому организм не будет отторгать пересаженные клетки.

Существует два основных режима кондиционирования:

- Высокодозный режим предусматривает применение высоких доз сильных химиотерапевтических препаратов. Такой режим кондиционирования может вызвать опасные для жизни побочные эффекты. Кроме того, не все могут его выдержать.
- Режим сниженной интенсивности предусматривает применение низких доз сильных химиотерапевтических препаратов. Возможно также применение менее активных препаратов. Режим сниженной интенсивности

может применяться у пожилых пациентов и у пациентов с плохим общим состоянием здоровья. Однако в этом случае выше вероятность рецидива опухоли.

Одной из составляющих кондиционирования может быть облучение.

Процедура трансплантации стволовых клеток

После химиотерапии пациенту вводят здоровые кроветворные стволовые клетки методом трансфузии. Трансфузией называется медленное введение компонентов крови в вену. Такая процедура может занимать несколько часов.

Введенные в кровь стволовые клетки попадают в костный мозг, заселяют его и начинают производить здоровые клетки крови. Этот процесс называется *приживлением* трансплантата и обычно занимает около 2–4 недель.

В течение всего этого времени у пациента практически нет иммунитета. Иногда приходится находиться некоторое время в стерильном боксе. Для профилактики или лечения инфекций могут быть назначены антибиотики. В некоторых случаях проводят трансфузию эритроцитов, чтобы предотвратить кровотечение или устранить анемию (снижение уровня эритроцитов в крови). Иногда требуется провести трансфузию тромбоцитов, чтобы поднять их уровень в крови и не допустить кровотечений. В период приживания стволовых клеток пациенты часто испытывают слабость и чувство усталости.

Возможные побочные эффекты

Любое лечение может сопровождаться побочными эффектами. При проведении трансплантации за вами будут наблюдать, чтобы не пропустить развития инфекции, рецидива или реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Развитие РТПХ означает, что донорские клетки начали атаковать ваши нормальные ткани. Есть лекарственные препараты, которые применяют в случае РТПХ. Узнайте у своего врача, какие побочные эффекты и осложнения возможны при проведении ТКСК и как они могут повлиять на качество вашей жизни.

Клинические исследования

В ходе клинических исследований оценивают безопасность и эффективность методов диагностики и лечения. Клинические исследования — последний этап разработки новых средств для профилактики, диагностики и лечения различных болезней, в том числе рака. Благодаря клиническим исследованиям врачи находят безопасные и эффективные методы оказания помощи и лечения рака.

Клинические исследования подразделяются на четыре фазы.

- Цель исследований фазы I — определить наиболее безопасную и эффективную дозу нового препарата. Еще одна цель на этом этапе — узнать, как лучше всего применять этот препарат, чтобы он давал как можно меньше побочных эффектов.
- В ходе исследований фазы II определяют, действует ли препарат при конкретном виде рака.
- В исследованиях фазы III сравнивают новый препарат с тем препаратом, который обычно применяют при этом заболевании.
- В исследованиях фазы IV изучают лекарственные препараты, уже одобренные Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, Food and Drug Administration), чтобы больше узнать об их побочных эффектах при длительном применении.

Чтобы стать участником клинического исследования, вы должны соответствовать определенным требованиям. Обычно участников исследования подбирают так, чтобы у них были примерно одинаковые показатели заболевания и общее состояние здоровья. Благодаря этому исследователи могут быть уверены, что улучшение состояния объясняется проведенным лечением, а не исходными различиями между участниками.

Если вы решите принять участие в клиническом исследовании, вам нужно будет прочесть и подписать документ, называемый формой информированного согласия. В этом документе описаны все детали клинического исследования, в том числе возможные

риски и преимущества. Даже после подписания формы согласия вы сможете в любой момент отказаться от дальнейшего участия в исследовании.

Узнайте у врачей, которые занимаются вашим лечением, открыт ли в настоящее время набор в какое-нибудь клиническое исследование, в котором вы могли бы принять участие. Клинические исследования могут проводиться там, где вы лечитесь, или в других лечебных учреждениях поблизости. Обсудите риски и преимущества участия в клиническом исследовании со своими врачами. Совместно с ними вы можете решить, подходит ли вам такой вариант.

Эксперты NCCN призывают пациентов участвовать в клинических исследованиях, если такой вариант им подходит.



Поиск подходящего клинического исследования

- Для поиска можно использовать базу данных Национальных институтов здравоохранения США (NIH). В ней содержатся сведения о клинических исследованиях с государственным и частным финансированием с указанием контактных лиц и порядка набора участников. Проверьте по этой базе, открыт ли набор в какие-нибудь клинические исследования, посвященные вашему заболеванию. Для поиска посетите страницу [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
- Актуальные сведения о клинических исследованиях предоставляет Информационная служба (CIS) Национального института онкологии США. Вы можете позвонить в эту организацию, написать им по электронной почте или в чате. Телефон: 1.800.4.CANCER (800.422.6237), веб-сайт: cancer.gov.

Краткое содержание

- Таргетные препараты направленно подавляют рост опухолевых клеток, их деление и перемещение в организме. Один из видов таргетных препаратов, применяемых для лечения ХМЛ, — это ингибиторы тирозинкиназы.
- Стандартный протокол лечения ХМЛ предусматривает использование ИТК. Мишенью для этих таргетных препаратов служит ген *BCR-ABL1*.
- Эффективность ИТК может снижаться из-за взаимодействия с рецептурными и безрецептурными препаратами, а также с растительными добавками и витаминами. Сообщайте своему врачу обо всех препаратах, которые вы приобретаете самостоятельно, в том числе о травах и пищевых добавках, а также о видах чая, которые вы пьете.
- Химиотерапевтические препараты прерывают жизненный цикл опухолевых клеток, поэтому новые клетки уже не образуются. Омацетаксин (Synribo™) — химиотерапевтический препарат, применяемый в хронической фазе ХМЛ или фазе акселерации в случае развития резистентности к двум и более ИТК или непереносимости этих препаратов.
- Все препараты, применяемые для лечения рака, могут вызывать нежелательные симптомы, называемые побочными эффектами. Попросите врачей, которые занимаются вашим лечением, рассказать вам о побочных эффектах лечения и о том, как можно предотвратить их появление.
- Трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК) позволяет заместить поврежденные стволовые клетки здоровыми. Для лечения поздних фаз ХМЛ проводят аллогенную трансплантацию стволовых клеток с использованием материала, взятого у донора.
- Эксперты NCCN призывают пациентов участвовать в клинических исследованиях, если такой вариант им подходит.

Знаете ли вы?

Понятия «химиотерапия» и «системная терапия» часто используют как синонимы, однако это не одно и то же. Химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия — разные виды системной терапии. Для системной терапии используют препараты, воздействующие на весь организм.

4

Хроническая фаза ХМЛ

- **31** Общие сведения
- **32** Группы риска
- **33** Терапия первой линии
- **34** Мониторинг
- **36** Терапия второй линии
- **38** Краткое содержание



Для хронической фазы ХМЛ характерно повышение количества гранулоцитов — одной из разновидностей лейкоцитов. Выбор варианта лечения зависит от группы риска. Обсудив с вами предстоящее лечение, врач составит наиболее подходящий вам план лечения.

Общие сведения

ХМЛ часто выявляют во время хронической фазы заболевания (ХФ ХМЛ). На этом этапе у пациентов наблюдается повышенное содержание гранулоцитов (разновидность лейкоцитов) в крови и (или) в костном мозге. В ХФ ХМЛ менее 1 из каждых 10 клеток крови (< 10 %) — это бластные клетки.

На этапе ХФ заболевание хорошо отвечает на лечение. Но без лечения ХФ ХМЛ может перейти в фазу акселерации или бластного криза, которые труднее поддаются лечению.

В ХФ ХМЛ высока вероятность достижения стойкой ремиссии. Для лечения применяют таргетные препараты, а именно ИТК. Очень важно строго следовать указаниям врача по приему препарата и не пропускать назначенную дозу (случайно или намеренно). Кроме того, важно проходить все контрольные обследования и регулярно приходить на прием к врачу после завершения лечения. Если будет достигнута ремиссия и вы будете продолжать принимать препарат, как назначено врачом, можно ожидать, что продолжительность жизни будет нормальной или практически нормальной.

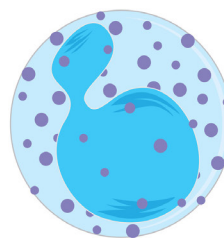
Не на всех людей лечение действует одинаково. У некоторых пациентов дела обстоят лучше, чем можно было ожидать. У других, наоборот, хуже. Большое значение имеют общее состояние здоровья, наличие других серьезных заболеваний и прочие факторы.

Гранулоциты

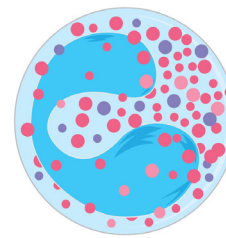
Есть три вида гранулоцитов — нейтрофилы, базофилы и эозинофилы.



Нейтрофилы



Базофилы



Эозинофилы

Группы риска

Люди, относящиеся к одной группе риска, как правило, реагируют на лечение похожим образом. Поэтому врачи часто составляют план лечения на основании группы риска. Узнайте у своего врача, как повлияет на лечение ваша группа риска (см. справочную таблицу 2).

Для определения группы риска у пациентов с ХМЛ используют следующие параметры:

- возраст;
- размер селезенки;
- количество разных клеток крови.

Указанные параметры подставляют в формулу для расчета. Есть несколько шкал для оценки группы риска со своими формулами, а именно:

- шкала Sokal;
- шкала Hasford (EURO);
- шкала ELTS (шкала длительной выживаемости EUTOS).

В зависимости от рассчитанного значения пациента относят к одной из следующих групп:

- группа низкого риска;
- группа промежуточного риска;
- группа высокого риска.

Кроме того, врачи учитывают некоторые другие факторы, а именно:

- наличие других серьезных заболеваний, называемых сопутствующими;
- побочные эффекты и токсическое действие применяемого ИТК;
- возможные лекарственные взаимодействия между выбранным ИТК и другими средствами, которые принимает пациент, в том числе безрецептурными препаратами, травами и пищевыми добавками;
- личные пожелания и предпочтения пациента.

Справочная таблица 2. Группы риска

Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Менее 0,8 по шкале Sokal • Не более 780 по шкале Hasford • Не более 1,5680 по шкале ELTS
Промежуточный риск	<ul style="list-style-type: none"> • От 0,8 до 1,2 по шкале Sokal • От 781 до 1480 по шкале Hasford • От 1,5680 до 2,2185 по шкале EUTOS
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Более 1,2 по шкале Sokal • Более 1480 по шкале Hasford • Более 2,2185 по шкале EUTOS

Терапия первой линии

Первичное лечение, или терапия первой линии, — это первый вид лечения, который назначают пациенту. В хронической фазе ХМЛ предпочтительным вариантом терапии первой линии считается ИТК. Цель этого лечения — контроль ХМЛ и достижение ремиссии, называемой полным ответом.

Различают несколько видов полного ответа. Если удастся снизить число опухолевых клеток почти до нуля и удерживать их на этом уровне, считается, что достигнут полный молекулярный ответ (ПМО).

Во время лечения вам будут проводить кПЦР с оценкой по шкале IS, чтобы проверить, как ХМЛ отвечает на лечение и какие результаты уже достигнуты.

Группа низкого риска

Выбор варианта лечения будет зависеть от уровня риска, от токсичности конкретного ИТК, от возраста, способности переносить терапию и от наличия других серьезных проблем со здоровьем.

При низком риске предпочтительными вариантами считаются:

- иматиниб;
- бозутиниб;
- дазатиниб;
- нилотиниб;
- лечение в рамках клинического исследования.

Предпочтительный вариант лечения — тот, о котором известно, что он наиболее эффективен, то есть дает наилучшие результаты из возможных.

Группа промежуточного или высокого риска

Цель лечения в этой группе — поскорее затормозить опухолевый процесс. В этой ситуации предпочтение отдается ИТК второго поколения. При применении ИТК второго поколения быстрее достигаются цитогенетический и молекулярный ответ. Лечение направлено на то, чтобы предотвратить прогрессирование ХМЛ до поздних фаз.

Выбор варианта лечения будет зависеть от уровня риска, от токсичности конкретного ИТК, от возраста, способности переносить терапию и от наличия других серьезных проблем со здоровьем.

При промежуточном и высоком риске предпочтительными вариантами считаются:

- бозутиниб;
- дазатиниб;
- нилотиниб.

Другие рекомендованные варианты:

- иматиниб;
- лечение в рамках клинического исследования.

Мониторинг

Для оценки ответа ХМЛ на таргетную терапию необходим регулярный мониторинг методом кПЦР (IS). Только метод кПЦР (IS) обладает достаточной чувствительностью, чтобы обнаружить ген *BCR-ABL1* после достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО). При полном цитогенетическом ответе уровень *BCR-ABL1* составляет менее 1 %.

После начала терапии первой линии анализ методом кПЦР (IS) проводят каждые 3 месяца. После достижения ПЦО рекомендуется повторять кПЦР (IS) каждые 3 месяца в течение 2 лет, а в дальнейшем каждые 3–6 месяцев. Очень важно проходить все контрольные обследования и регулярно приходить на прием к врачу.

Результаты кПЦР по шкале IS

При оценке результатов кПЦР по шкале IS за базовый уровень принимают 100 %. С этим значением сравнивают результаты анализа пациента.

Ответ, достигнутый в ходе лечения, оценивают по процентной доле оставшихся в организме клеток с геном *BCR-ABL1*. Цель лечения — уменьшить число опухолевых клеток с филадельфийской хромосомой (Ph+), чтобы оно максимально приблизилось к нулю.

Изменения в результатах кПЦР часто представляют в виде разницы между логарифмическими значениями текущего и базового уровня.

Изменение на 1 десятичный логарифм (lg) соответствует изменению величины на один порядок:

- снижение на 1 lg означает, что значение снизилось в 10 раз;
- снижение на 2 lg означает, что значение снизилось в 100 раз;
- увеличение на 1 lg означает, что значение выросло в 10 раз.

Если врач говорит, что по результатам анализа произошло снижение на 1 lg, значит, количество клеток с геном *BCR-ABL1* снизилось примерно до 10 %.

- **Частичный цитогенетический ответ (ЧЦО):** уровень *BCR-ABL1* находится в интервале от 10 % до 1 % (снижение на 1 lg).
- **Полный цитогенетический ответ (ПЦО):** уровень *BCR-ABL1* находится в интервале от 1,0 % до 0,1 % (снижение на 2 lg).
- **Большой молекулярный ответ (БМО или МО3.0):** уровень *BCR-ABL1* не превышает 0,1 % (снижение на 3 lg).
- **Полный молекулярный ответ (ПМО):** уровень *BCR-ABL1* не превышает 0,0032 %. В хорошо оснащенной лаборатории можно выявить снижение на 4,5 lg.

Оценка ответа на лечение

Результаты лечения ХМЛ оценивают с точки зрения достигнутого ответа. Цель лечения — добиться того или иного ответа в определенные сроки. Определения разных видов ответа приведены в [справочной таблице 3](#).

Выделяют два важных этапа в достижении ответа на лечение:

- **Ранний молекулярный ответ (РМО)** определяется как уровень *BCR-ABL1* в интервале от 10 % до 1 % по результатам анализа через 3 месяца и через 6 месяцев после начала лечения. Получение такого ответа — признак того, что лечение будет долго оставаться эффективным. Следующим этапом будет достижение полного цитогенетического ответа к 12-му месяцу.
- **Полный цитогенетический ответ (ПЦО)** — это отсутствие клеток с филадельфийской хромосомой. При достижении полного цитогенетического ответа уровень *BCR-ABL1* не превышает 1 %. ПЦО должен быть достигнут в течение 12 месяцев.

Достижение полного молекулярного ответа (ПМО) — еще один вариант ответа на лечение, хотя необходимые сроки его достижения точно не определены. При полном молекулярном ответе ген *BCR-ABL1* практически не выявляется. Для подтверждения ПМО необходимо использовать ПЦР-тест, способный обнаруживать снижение как минимум на 4,5 lg.

Неудача терапии

Если в установленные сроки ответ не достигнут, возможно, у вас развилась резистентность к тому ИТК, который вы принимаете.

Если это так, врачей будет интересовать следующее:

- были ли случаи, когда вы забывали принять препарат или намеренно пропускали прием;
- принимаете ли вы еще какие-нибудь лекарства — безрецептурные препараты, пищевые добавки или травы.

Очень важно рассказывать врачу обо всех видах чая, который вы пьете, и обо всех пищевых добавках, которые принимаете. В этом может заключаться одна из причин неэффективности лечения. Еще одной причиной может быть появление новой мутации в опухолевых клетках. Ваш врач рассмотрит такую вероятность и при необходимости направит вас на цитогенетическое исследование или на анализ для выявления мутаций.

**Очень важно
вовремя принимать
назначенный
препарат
и соблюдать все
указания врача.
Не забывайте
о приеме препарата
и не пропускайте
его намеренно!**

Справочная таблица 3.**Варианты ответа на лечение и критерии для его оценки**

Полный гематологический ответ (со стороны крови)	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальное число всех клеток крови. • В крови нет незрелых клеток — миелоцитов, промиелоцитов, бластных клеток. • Нет признаков и симптомов заболевания (селезенка нормального размера)
Цитогенетический ответ	<p>Четыре типа</p> <ul style="list-style-type: none"> • Полный цитогенетический ответ (ПЦО) — филадельфийская хромосома (Ph) не определяется. • Большой цитогенетический ответ (БЦО) — Ph+ от 0 % до 35 %. • Частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) — Ph+ от 1 % до 35 %. • Малый цитогенетический ответ — Ph+ от 36 % до 65 %
Молекулярный ответ	<p>Три типа</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ранний молекулярный ответ (РМО) — уровень <i>BCR-ABL1</i> по шкале IS не выше 10 % через 3 и 6 месяцев. • Большой молекулярный ответ (БМО) — уровень <i>BCR-ABL1</i> по шкале IS не выше 0,1 % или снижение этого показателя на 3 lg или более, если кПЦР (IS) не используется. • Полный молекулярный ответ (ПМО) — глубина ответа зависит от чувствительности теста. Чем выше чувствительность, тем меньшие количества <i>BCR-ABL1</i> он способен обнаруживать

Терапия второй линии

Выбор варианта терапии второй линии определяется результатами кПЦР (IS) и характером ответа на предыдущих этапах лечения. В [справочной таблице 4](#) показаны принципы оценки эффекта проведенной терапии в зависимости от ответа, достигнутого к определенному сроку.

- Зеленым цветом обозначено достижение оптимального ответа.
- Желтым — предупреждение о возможных проблемах.
- Красный цвет указывает на неудачу в достижении оптимального ответа на этом этапе.

Предупреждение (желтый цвет)

Желтым цветом в таблице обозначены признаки возможной резистентности опухоли к применяемому ИТК. В таких случаях могут потребоваться дополнительные цитогенетические исследования и анализы на мутации.

Возможны следующие варианты терапии второй линии:

- Переход на другой ИТК.
- Продолжение приема ИТК в прежней дозе, если это не иматиниб.
- В случае терапии иматинибом — увеличение дозы.
- Рассмотрение вопроса об аллогенной ТКСК. Такой вариант необходимо обсудить со специалистом по трансплантации.

Неудача терапии (красный цвет)

Красный цвет в таблице означает, что оптимальный ответ на терапию первой линии не достигнут или что достигнутый эффект не сохраняется. Возможным вариантом может быть переход на другой ИТК или проведение аллогенной ТКСК, если этот метод лечения вам подходит. Такой вариант необходимо обсудить со специалистом по трансплантации. В таких случаях могут потребоваться дополнительные анализы на мутации.

Справочная таблица 4.

Оценка эффективности терапии по достижению ответа к определенному сроку

	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 15 месяцев и более
Число клеток с Ph+: более 10 %	Возможная резистентность к ИТК	Резистентность к ИТК	Резистентность к ИТК	Резистентность к ИТК
Число клеток с Ph+: от 10 % до 1 % (РМО)	Достигнут оптимальный ответ	Достигнут оптимальный ответ	Возможная резистентность к ИТК	Резистентность к ИТК
Число клеток с Ph+: 1 % или менее	Достигнут оптимальный ответ	Достигнут оптимальный ответ	Достигнут оптимальный ответ	Достигнут оптимальный ответ

Достижение оптимального ответа (зеленый цвет)

Зеленый цвет в таблице означает достижение оптимального ответа. В этом случае вы продолжите принимать назначенный вам ИТК. Очень важно не прекращать прием препарата и не пропускать дозы. Из-за пропущенного приема препарата опухолевые клетки могут снова начать расти и делиться. Мониторинг ответа на терапию будет продолжаться.

Ремиссия

У некоторых пациентов появляется возможность прекратить прием ИТК. Ваш врач должен проконсультироваться со специалистом по ХМЛ и вместе с вами проанализировать риски и преимущества прекращения таргетной терапии. Вас попросят дать официальное согласие на прекращение терапии и предупредят о побочных эффектах, которые могут возникнуть при отмене препарата.

Для прекращения терапии ИТК вы должны отвечать всем перечисленным ниже условиям.

- Возраст 18 лет и старше.
- Состояние хронической фазы ХМЛ без фазы акселерации или бластного криза в прошлом.
- Продолжительность приема ИТК не менее 3 лет.
- Наличие гена *BCR-ABL1* по результатам хотя бы одного из проведенных ранее исследований.
- Стабильный молекулярный ответ (МО4) с уровнем *BCR-ABL1* 0,01 % или ниже продолжительностью не менее 2 лет по результатам как минимум 4 исследований, выполненных с интервалами не менее 3 месяцев.
- Возможность использования надежного кПЦР-теста с чувствительностью не ниже МО4,5 и выдачей результатов в течение 2 недель.

Необходим постоянный мониторинг. Исследования в этом случае проводят чаще чем раньше. Они нужны, чтобы следить за тем, сохраняется ли низкий уровень *BCR-ABL1*. Если уровень *BCR-ABL1* превысит 0,1 % (потеря большого молекулярного ответа), терапию придется возобновить. Есть вероятность, что при прекращении таргетной терапии заболевание вернется (произоидет рецидив). Обсудите со своим врачом этот риск.

Если большой молекулярный ответ (БМО) сохраняется, то в течение первого года такие исследования проводят каждый месяц, в течение второго года — каждые 2 месяца, а в дальнейшем каждые 3 месяца.

Краткое содержание

- ▶ Для хронической фазы ХМЛ (ХФ ХМЛ) характерно повышенное количество гранулоцитов — одной из разновидностей лейкоцитов. Менее одной из каждых 10 клеток крови (< 10 %) составляют бластные клетки. Бластными называют незрелые клетки крови.
- ▶ Выбор лечения на этапе ХФ ХМЛ основан на группе риска, к которой относится пациент, с учетом его возраста, размеров селезенки и числа разных клеток крови.
- ▶ Цель лечения — достижение ремиссии. В ХФ ХМЛ высока вероятность достижения стойкой ремиссии.
- ▶ Результаты лечения ХМЛ оценивают по тому, достигнут ли оптимальный ответ к определенному сроку.
- ▶ Выделяют два очень важных критерия эффективности лечения: ранний молекулярный ответ, достигнутый через 3 месяца и сохраняющийся через 6 месяцев после начала терапии, а также полный цитогенетический ответ (ПЦО) через 12 месяцев.
- ▶ Характер ответа, достигнутого в ходе лечения, оценивают по процентной доле оставшихся в организме клеток с геном *BCR-ABL1*. Терапия направлена на снижение числа опухолевых клеток, несущих филадельфийскую хромосому (Ph+), до уровня, максимально близкого к нулю.

5

Поздние фазы

- 40 Обследования
- 41 Составление плана лечения
- 41 Фаза акселерации
- 42 Бластный криз
- 44 После аллогенной ТКСК
- 45 Краткое содержание



Фаза акселерации (ФА) и бластный криз (БК) считаются поздними фазами ХМЛ. Для поздних фаз характерны увеличение числа бластных клеток, дополнительные генные мутации и распространение опухолевого процесса. Вариантами лечения могут быть участие в клиническом исследовании, таргетная или комбинированная терапия. Трансплантация кроветворных стволовых клеток, проведенная после любого лечения, повышает вероятность ремиссии. Обсудив с вами предстоящее лечение, врач составит оптимальный план лечения.

Обследования

В поздних фазах ХМЛ необходимы особые виды исследований. Некоторые из них позволяют больше узнать о характеристиках ХМЛ у конкретного пациента. Другие нужны при выборе некоторых вариантов лечения. В частности, проводят исследование методом проточной цитометрии, чтобы узнать, к какому типу относятся бластные клетки — миелоидному

или лимфоидному. Кроме того, выполняют анализ на мутации, а также HLA-типирование, если рассматривается вариант трансплантации кроветворных стволовых клеток. Возможно проведение люмбальной пункции, чтобы исключить лимфоидный вариант бластного криза.

Перед началом лечения потребуются дополнительные исследования для уточнения фазы ХМЛ. Признаки поздних фаз ХМЛ приведены в справочной таблице 5.

Анализ на мутации

В гене *BCR-ABL1* со временем могут появиться новые мутации. Мутации могут происходить по мере прогрессирования заболевания до поздних фаз, а также на фоне лечения ХМЛ.

Для выявления новых мутаций проводят специальные исследования. Для исследования используют образцы крови или костного мозга. Анализ на мутации проводят перед началом лечения поздних фаз ХМЛ, а также в том случае, когда результат кПЦР (IS) увеличивается более чем в 10 раз по сравнению с наименьшим предыдущим результатом. При определенных мутациях некоторые таргетные препараты помогают, а другие нет. Поэтому ИТК выбирают в зависимости от

Справочная таблица 5.
Признаки поздних фаз ХМЛ

<p>Фаза акселерации</p>	<p>Любой из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Количество миелобластов в крови — 15–29 %. • Сумма миелобластов и промиелоцитов — 30 % или больше. • Количество базофилов в крови — 20 % или больше. • Количество тромбоцитов — $100 \times 10^9/\text{л}$ или меньше. • Дополнительные мутации в клетках с Ph+. • Любое повышение количества лимфобластов может указывать на начало бластного криза
<p>Бластный криз</p>	<p>Любой из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Количество бластных клеток в крови и (или) костном мозге — 30 % и более. • Наличие бластных клеток в других тканях и органах, помимо крови и костного мозга

типа обнаруженных генных мутаций. Спросите у своего врача, почему вам назначен именно этот ИТК и чем он лучше при вашем типе ХМЛ и фазе заболевания.

Составление плана лечения

При составлении плана лечения учитывают такие параметры, как возраст, медицинский анамнез, результаты исследований и применявшиеся ранее ИТК.

Кроме того, при выборе вариантов лечения в поздних фазах ХМЛ врачу важно знать ответы на следующие вопросы.

- Наблюдалось ли прогрессирование ХМЛ во время приема ИТК?
- Наблюдалось ли прогрессирование ХМЛ в период, когда лечение не проводилось?
- Нет ли противопоказаний для трансплантации кроветворных стволовых клеток?
- Обнаружены ли опухолевые клетки в центральной нервной системе (ЦНС)?
- Какие генные мутации обнаружены в опухолевых клетках?
- Какие ИТК пациент принимал ранее? Наблюдалась ли у него резистентность к конкретным ИТК?

Фаза акселерации

В фазе акселерации (ФА ХМЛ) наблюдается повышенное количество бластных клеток и лейкоцитов. Количество тромбоцитов может быть снижено.

Во всех фазах ХМЛ опухолевые клетки содержат филадельфийскую хромосому. Но в фазе акселерации возможно появление и других хромосомных аномалий.

Варианты лечения

Цель лечения на этом этапе — остановить прогрессирование лейкоза и не допустить перехода в бластный криз. Долговременного контроля заболевания часто удается достичь только с помощью аллогенной ТКСК. Варианты лечения перед ТКСК приведены в [справочной таблице 6](#).

Справочная таблица 6. Варианты лечения в фазе акселерации

Участие в клиническом исследовании

Предпочтительные ИТК:

- бозутиниб
- дазатиниб
- nilотиниб
- понатиниб

Другие рекомендуемые ИТК:

- иматиниб

В некоторых случаях:

- омацетаксин

Аллогенная ТКСК

Аллогенная ТКСК может быть подходящим вариантом после следующих вариантов лечения:

- участие в клиническом исследовании;
- прием предпочтительных ИТК — бозутиниба, дазатиниба, нилотиниба, понатиниба;
- прием других рекомендуемых ИТК, в частности иматиниба;
- применение омацетаксина (в некоторых случаях).

Исследования и варианты лечения после ТКСК приведены в [справочной таблице 7](#).

Бластный криз

Переходу заболевания в фазу бластного криза (БК ХМЛ) предшествует ряд событий, в числе которых появление дополнительных мутаций и развитие резистентности к таргетной терапии. Большое значение имеет количество и тип бластных клеток. Они могут распространиться в другие ткани помимо крови и костного мозга.

Варианты лечения

Выбор вариантов лечения в БК ХМЛ зависит от того, к какой линии относятся бластные клетки — к миелоидной (гранулоциты) или лимфоидной (лимфоциты).

В фазе БК заболевание протекает подобно острому лейкозу. К острым лейкозам относятся острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Лечение в этой фазе зависит от того, к какому типу преимущественно относятся бластные клетки — лимфоидному или миелоидному (см. [справочную таблицу 8](#)).

Справочная таблица 7.**После аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (ТКСК)**

Аллогенная ТКСК	<p>Если достигнут ПЦО, необходим мониторинг методом кГПЦР каждые 3 месяца в течение 2 лет, а затем каждые 3–6 месяцев</p>	<p>Если методом кГПЦР признаки ХМЛ не обнаружены, пациентам, у которых ранее была ФА ХМЛ или БК ХМЛ, назначают прием ИТК в течение как минимум 1 года</p>
	<p>Если ПЦО не достигнут или произошел рецидив, обсуждают следующие возможности с врачами, проводившими трансплантацию:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИТК; • ИТК с инфузией донорских лимфоцитов или омацетаксином; • участие в клиническом исследовании 	<p>➔ Если методом кГПЦР обнаружены признаки ХМЛ, обсуждают следующие возможности с врачами, проводившими трансплантацию:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИТК; • ИТК с инфузией донорских лимфоцитов или омацетаксином; • участие в клиническом исследовании

Для долговременного контроля заболевания необходима аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток.

Стероиды

Стероидами часто для краткости называют кортикостероиды. Это общее название класса лекарственных препаратов, часто применяемых для снятия воспаления. Кроме того, они оказывают токсическое воздействие на лимфоидные клетки. В связи с этим стероиды добавляют к терапии ИТК при лимфоидном варианте бластного криза ХМЛ.

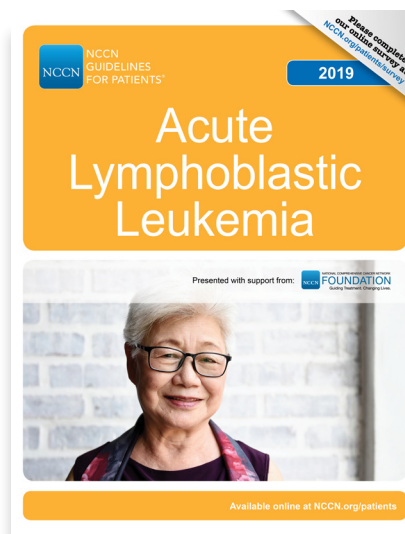
Лечение при поражении ЦНС

Иногда ХМЛ распространяется на центральную нервную систему или поражает ее при рецидиве заболевания. В этом случае необходимо специальное лечение. Один из вариантов лечения при поражении ЦНС — химиотерапия с введением препаратов в спинномозговую жидкость. Такой способ введения называется интратекальным.

Химиотерапия

Химиотерапию иногда добавляют к приему ИТК. Выбор химиотерапии зависит от того, к какому типу относятся бластные клетки — миелоидному или лимфоидному. При лимфоидном варианте БК назначают химиотерапию, применяемую для лечения ОЛЛ, а при миелоидном варианте — химиотерапию, применяемую для лечения ОМЛ.

Дополнительную информацию можно найти в *Руководстве NCCN для пациентов по острому лимфобластному лейкозу* на странице [NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines).



Справочная таблица 8. Варианты лечения в фазе бластного криза

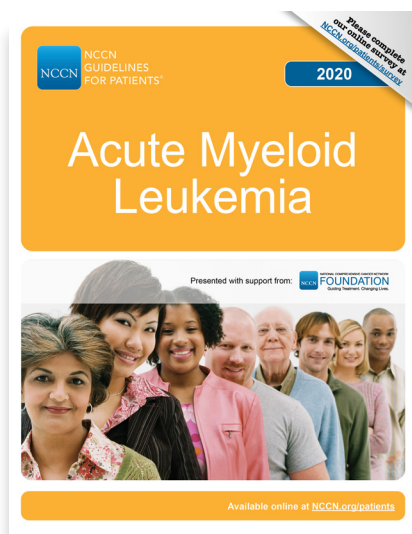
Лимфоидный БК

- Участие в клиническом исследовании.
- Индукционная химиотерапия по протоколу лечения ОЛЛ + ИТК.
- ИТК + стероиды

Миелоидный БК

- Участие в клиническом исследовании.
- Индукционная химиотерапия по протоколу лечения ОМЛ + ИТК.
- ИТК

Дополнительную информацию можно найти в *Руководстве NCCN для пациентов по острому миелоидному лейкозу* на странице [NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines).



После аллогенной ТКСК

Аллогенная ТКСК позволяет сохранить состояние ремиссии. После трансплантации необходимо провести исследования, чтобы проверить, достигнут ли полный цитогенетический ответ (ПЦО). При достижении ПЦО филадельфийская хромосома не обнаруживается, а уровень *BCR-ABL1* обычно бывает ниже 1 % (см. справочную таблицу 7).

Инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) заключается во внутривенном введении лимфоцитов того же донора, у которого были взяты кроветворные стволовые клетки для трансплантации. Проведение ИДЛ в сочетании с приемом ИТК иногда позволяет быстро снизить уровень *BCR-ABL1*.

Омацетаксин назначают в случае резистентности ХМЛ к таргетной терапии (ИТК) и (или) при прогрессировании заболевания после применения двух и более ИТК.

Если достигнут ПЦО

Если достигнут ПЦО, необходим мониторинг методом кПЦР каждые 3 месяца в течение 2 лет, а затем каждые 3–6 месяцев.

Если методом кПЦР признаки ХМЛ не обнаружены, врач может назначить прием ИТК в течение как минимум 1 года, если до трансплантации заболевание находилось в фазе акселерации или бластного криза.

Если методом кПЦР обнаружены признаки ХМЛ, обсуждают следующие возможности с врачами, проводившими трансплантацию:

- ИТК;
- ИТК с инфузией донорских лимфоцитов или омацетаксином;
- участие в клиническом исследовании.

Если ПЦО не достигнут или произошел рецидив

Рецидивом считается появление любых признаков потери достигнутого ответа. Если уровень *BCR-ABL1* увеличивается на 1 Ig, то есть происходит потеря большого молекулярного ответа (БМО), выполняют биопсию костного мозга, чтобы посмотреть, сохраняется ли ПЦО.

Если по результатам исследований видно, что произошла потеря ПЦО или наблюдается рецидив ХМЛ, обсуждают следующие возможности с врачами, проводившими трансплантацию:

- ИТК;
- ИТК с инфузией донорских лимфоцитов или омацетаксином;
- участие в клиническом исследовании.

Краткое содержание

- Фаза акселерации и бластный криз считаются поздними фазами ХМЛ. Для поздних фаз характерны увеличение числа бластных клеток, дополнительные мутации в генах и распространение опухолевого процесса.
- Перед началом лечения необходимо провести исследования для уточнения фазы ХМЛ.
- На всех этапах развития ХМЛ опухолевые клетки содержат филадельфийскую хромосому. Однако в фазе акселерации возможно появление новых хромосомных аномалий (генных мутаций).
- Выбор варианта лечения зависит от предыдущей терапии ИТК, типа генных мутаций в опухолевых клетках и от общего состояния здоровья.
- В фазе акселерации (ФА ХМЛ) наблюдается повышенное количество бластных клеток и лейкоцитов. Количество тромбоцитов может быть снижено.
- Для лечения ХМЛ в поздних фазах часто используют ИТК. Если заболевание перешло в бластный криз, к ИТК иногда добавляют химиотерапию или стероиды. Для долговременного контроля заболевания необходима аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК) от донора.
- Цель лечения на этапе ФА ХМЛ — остановить прогрессирование лейкоза и не допустить перехода в бластный криз.
- Фаза бластного криза (БК ХМЛ) наступает после ряда событий, в число которых входят появление дополнительных генных мутаций и развитие резистентности к таргетным препаратам.
- Выбор вариантов лечения в БК ХМЛ определяется тем, к какой линии относятся бластные клетки — к миелоидной (гранулоциты) или лимфоидной (лимфоциты).
- Для лечения пациентов в БК ХМЛ обычно проводят аллогенную ТКСК.

**Познакомьтесь
со своими врачами
и позвольте им
больше узнать
о вас.**

6

Принятие решений о лечении

47 Выбор за вами

47 Какие вопросы задать врачу

52 Веб-сайты



Важно, чтобы вы были уверены в правильности выбранного лечения. Прежде всего необходим открытый и честный разговор с врачом, который поможет вам сделать выбор.

Выбор за вами

В процессе совместного принятия решения вы обмениваетесь информацией со своими врачами, обсуждаете возможные варианты и приходите к общему мнению относительно плана лечения. Первый шаг при выборе плана лечения — открытый и честный разговор с врачом.

Решения о выборе лечения очень индивидуальны. То, что важно для вас, может не иметь особого значения для других людей.

Есть ряд факторов, которые могут играть определенную роль при принятии решения:

- ▶ ваши личные пожелания и чем они могут отличаться от того, чего хотят другие;
- ▶ ваши религиозные и духовные убеждения;
- ▶ ваше отношение к определенным видам лечения, например, к хирургическим вмешательствам и химиотерапии;
- ▶ ваше отношение к боли и побочным эффектам, таким как тошнота и рвота;
- ▶ стоимость лечения, необходимость поездок в лечебные учреждения и продолжительность периода нетрудоспособности;
- ▶ качество жизни и ее продолжительность;
- ▶ ваш уровень активности и то, какие именно виды деятельности для вас особенно важны.

Подумайте о том, чего вы ожидаете от лечения. Открыто обсудите все риски и преимущества конкретных лекарственных препаратов и процедур. Взвесьте все доступные варианты и поговорите со своим врачом, если у вас возникнут какие-нибудь сомнения. Если вы выстроите доверительные

отношения со своим врачом, то будете чувствовать его поддержку при рассмотрении разных вариантов и принятии решений о лечении.

Второе мнение

Вполне естественно желание начать лечение как можно скорее. Хотя онкологическое заболевание нельзя игнорировать, всегда есть время показать результаты исследований другому врачу, чтобы он предложил свой план лечения. Такая процедура называется получением второго мнения и это обычная практика в онкологии. Даже врачи, когда заболевают, хотят получить второе мнение.

Что для этого нужно сделать:

- ▶ узнайте у своей страховой компании о том, как они компенсируют стоимость обращения за вторым мнением. Возможно, вам придется самостоятельно оплачивать консультации врачей, не включенных в ваш план страхования;
- ▶ позаботьтесь о том, чтобы копии всех ваших медицинских документов были отправлены тому врачу, от которого вы хотите получить второе мнение.

Группы поддержки

Многие пациенты с онкологическими диагнозами считают группы поддержки полезными. В таких группах обычно есть пациенты, находящиеся на разных этапах лечения. Некоторые из них только что узнали о своем диагнозе, а другие уже закончили лечение. Если в вашей больнице или по месту жительства нет групп поддержки для онкологических пациентов, зайдите на веб-сайты, которые приведены в конце этой брошюры.

Какие вопросы задать врачу

На следующих страницах перечислены примерные вопросы, которые стоит задать врачу. Можете использовать готовые вопросы или сформулировать свои собственные. Четко изложите свои цели и узнайте у врачей, чего вы можете ожидать от лечения.

Вопросы о диагнозе и прогнозе

1. Какая у меня фаза ХМЛ? Что это значит с точки зрения прогноза?
2. Где у меня развился рак? Из какого типа клеток (миелоидных или лимфоидных)?
3. Какие исследования мне нужно пройти? Какие еще исследования вы рекомендуете?
4. Как скоро я узнаю результаты, и кто сможет их мне объяснить?
5. Есть ли поблизости онкологический центр или больница, которые специализируются на лечении моего вида заболевания?
6. Что вы можете сделать, чтобы устранить неприятные ощущения, которые могут появиться у меня во время исследований?
7. Как мне подготовиться к исследованиям?
8. Дадите ли вы мне копию патоморфологического заключения и других результатов?
9. Кто расскажет мне о дальнейших действиях? Когда?
10. Начнется ли лечение еще до получения результатов исследований?

Вопросы о выборе вариантов

1. Что будет, если ничего не предпринимать?
2. Как повлияют на выбор вариантов лечения мой возраст, состояние здоровья и другие факторы?
3. Что будет, если я забеременею? Как быть, если я планирую беременность в ближайшем будущем?
4. Подхожу ли я для трансплантации кроветворных стволовых клеток (ТКСК)? Что делать, если мне противопоказана ТКСК?
5. Подхожу ли я для участия в клиническом исследовании?
6. У какого из вариантов самая высокая доказанная эффективность, учитывая мой возраст, фазу ХМЛ и другие факторы?
7. Есть ли среди вариантов такие, которые позволяют рассчитывать на полное излечение или длительную ремиссию? Дает ли какой-нибудь из них больше шансов, чем другие? Есть ли такие, которые потребуют меньше времени или меньше расходов?
8. Как можно предотвратить или облегчить побочные эффекты лечения?
9. Есть ли среди побочных эффектов этого лечения опасные для жизни? В чем будет заключаться мониторинг моего состояния?
10. По каким показателям вы будете проверять, помогает ли мне лечение? Как я узнаю, помогает ли мне лечение?
11. Какие у меня будут варианты, если окажется, что лечение перестало действовать?
12. Смогу ли я в любое время прервать лечение? Что будет, если я решу прекратить лечение?

Вопросы о лечении

1. Какие варианты лечения мне подходят? Каковы преимущества и риски у каждого из вариантов?
2. Какой вариант лечения вы мне рекомендуете?
3. Сколько времени у меня есть на принятие решения?
4. Нужно ли мне будет приходить в больницу или еще куда-нибудь, чтобы получать лечение? Как часто? Сколько будет продолжаться каждое посещение? Придется ли мне оставаться в больнице на ночь или нужно будет планировать поездку обратно?
5. Будет ли у меня выбор, когда именно начать лечение? Смогу ли я выбирать дату и время лечебных процедур? Нужно ли мне брать кого-нибудь с собой?
6. Насколько болезненным будет это лечение? Что вы можете сделать, чтобы устранить неприятные ощущения, которые могут у меня появиться?
7. Сколько будет стоить это лечение? Какие расходы покрывает моя страховка? Есть ли программы, оказывающие помощь в оплате расходов на лечение?
8. Придется ли мне пропускать работу или учебу? Смогу ли я водить машину?
9. Какого рода домашний уход мне потребуется? Какие лечебные процедуры мне нужно будет делать дома?
10. Что я могу предпринять для предотвращения побочных эффектов? Что для этого будете делать вы?
11. Когда я смогу вернуться к обычному образу жизни?
12. Какой из вариантов обеспечит мне наиболее высокое качество жизни? Какое лечение увеличит продолжительность жизни? Насколько?

Вопросы о трансплантации кроветворных стволовых клеток

1. Как вы находите доноров для трансплантации?
2. Сколько времени мне придется ждать трансплантации?
3. Что мне нужно сделать, чтобы подготовиться?
4. Что вы будете делать для подготовки к этой процедуре?
5. С какими рисками сопряжена трансплантация для меня? Для донора?
6. Как трансплантация повлияет на мой прогноз?
7. Как она повлияет на качество и продолжительность моей жизни?
8. Чего ожидать от этой процедуры?
9. Как долго мне придется находиться в больнице?
10. Как я буду чувствовать себя до, во время и после трансплантации?
11. Сколько раз специалисты этого центра проводили ТКСК у пациентов с ХМЛ?
12. Предстоит ли мне одна ТКСК или несколько?

Веб-сайты

Be The Match®

bethematch.org

Bone Marrow & Transplant Information Network

bmtinfonet.org

Leukemia & Lymphoma Society

LLS.org/patientsupport

National Cancer Institute (NCI)

cancer.gov/types/leukemia

National Coalition for Cancer Survivorship

canceradvocacy.org/toolbox

National Bone Marrow Transplant Link

nbmtlink.org

NCCN for Patients®

NCCN.org/patients

NCCN Reimbursement Virtual Resource

NCCN.org/reimbursement_resource_room/default.aspx



Пояснение терминов

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Метод лечения, который заключается в замещении поврежденных и больных клеток в костном мозге пациента здоровыми кроветворными клетками, взятыми у донора. Другое название — аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК).

Анализ на мутации

Исследование для выявления аномальных изменений в генах (закодированных инструкциях по строительству новых клеток и регулированию происходящих в них процессов).

Анемия

Состояние, возникающее при снижении числа эритроцитов.

Аспирационная биопсия костного мозга

Извлечение небольшого количества жидкого костного мозга для проведения диагностического исследования.

Белок BCR-ABL1

Аномальный белок, вырабатываемый гибридным геном *BCR-ABL1*, из-за которого образуется слишком много лейкоцитов.

Биохимический анализ крови

Анализ для определения количества различных химических веществ в крови.

Бластные клетки

Незрелые лейкоциты.

Бластный криз (БК ХМЛ)

Последний этап в течении хронического миелолейкоза. Отличается максимальным количеством бластных клеток в крови и костном мозге и может представлять опасность для жизни. Другое название — фаза бластной трансформации.

Большой молекулярный ответ (БМО)

Улучшение состояния на фоне лечения, определяемое по снижению уровня *BCR-ABL1* на 3 Ig по результатам исследования. Это значит, что количество клеток с геном *BCR-ABL1* стало в 1000 раз меньше по сравнению с базовым уровнем, принимаемым за 100 %.

Вторичная резистентность

Форма резистентности, при которой заболевание сначала отвечает на терапию, а затем лечение перестает работать.

Гематолог

Врач, специализирующийся на лечении заболеваний крови.

Гемопоэтические стволовые клетки

Незрелые кроветворные клетки, из которых развиваются все типы клеток крови. Другое название — кроветворные стволовые клетки.

Ген *BCR-ABL1*

Аномальный ген, образующийся в результате слияния генов *BCR* и *ABL* в составе филадельфийской хромосомы. Его также называют гибридным или химерным геном *BCR-ABL1*.

Гены

Набор заложенных в клетки закодированных инструкций по строительству новых клеток и регулированию происходящих в них процессов.

Гибридный ген

Ген, образовавшийся в результате слияния двух отдельных генов.

Гранулоциты

Разновидность лейкоцитов, для которой характерно присутствие мелких зерен (гранул) внутри клетки.

Иммунная система

Естественная защита организма от инфекционных и других заболеваний.

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК)

Группа лекарственных препаратов, способных присоединяться к белку *BCR-ABL1*, не давая ему посылать сигналы к началу роста.

Инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ)

Процедура, в ходе которой пациенту внутривенно вводят лимфоциты, взятые у того же донора, который предоставил свои кроветворные стволовые клетки для трансплантации.

Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (кПЦР)

Высокочувствительный метод анализа, используемый для определения количества клеток с геном *BCR-ABL1* в образцах крови и костного мозга.

Костный мозг

Мягкая губкообразная ткань, которая находится внутри большинства костей и отвечает за выработку клеток крови.

Кроветворные стволовые клетки

Незрелые кроветворные клетки, из которых развиваются все типы клеток крови. Другое название — гемопоэтические стволовые клетки.

Лейкоциты

Белые клетки крови, борющиеся с инфекциями.

Лекарственная резистентность

Отсутствие ответа заболевания на терапию лекарственными препаратами.

Лекарственное взаимодействие

Изменение в воздействии лекарственного препарата на организм из-за одновременного приема другого препарата или вещества.

Лимфоидный

Относящийся к лимфоцитам, одной из разновидностей лейкоцитов.

Логарифмическое снижение

Уменьшение количества клеток с геном *BCR-ABL1*.

Международная шкала (IS)

Стандартизованная шкала для оценки и регистрации результатов исследования высокочувствительным методом, используемым для определения количества клеток с геном *BCR-ABL1*.

Миелоидный

Относящийся к гранулоцитам, одной из разновидностей лейкоцитов.

Молекулярный ответ

Улучшение состояния на фоне лечения, определяемое по снижению количества клеток с геном *BCR-ABL1* по результатам исследования.

Непереносимость

Состояние, требующее прекращения терапии из-за появления тяжелых побочных эффектов.

Общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой

Определение количества различных клеток крови, в том числе всех разновидностей лейкоцитов.

Общий анализ крови (ОАК)

Определение количества различных клеток крови.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

Быстро прогрессирующее злокачественное заболевание, приводящее к образованию слишком большого количества незрелых лейкоцитов, называемых лимфобластами.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Быстро прогрессирующее злокачественное заболевание, приводящее к образованию слишком большого количества незрелых лейкоцитов, называемых миелобластами.

Ответ на лечение

Исчезновение признаков заболевания или улучшение показателей в результате лечения.

Патоморфолог

Врач, который занимается исследованием клеток и тканей, чтобы обнаружить признаки заболевания.

Побочный эффект

Нежелательная или опасная для здоровья физическая или психоэмоциональная реакция на лечение.

Поддерживающая терапия

Лечение, направленное на устранение симптомов или нарушений здоровья, вызванных опухолью или противоопухолевым лечением. Другие названия — симптоматическая терапия, паллиативная терапия.

Поздние фазы

Общее название этапов в развитии хронического миелолейкоза, для которых характерно высокое содержание незрелых клеток крови (бластных клеток) и появление соответствующих симптомов.

Полный молекулярный ответ (ПМО)

Отсутствие аномального гена *BCR-ABL1* по результатам исследований с помощью высокочувствительного метода.

Полный цитогенетический ответ (ПЦО)

Отсутствие филадельфийской хромосомы по результатам исследований.

Приверженность лечению

Степень, в которой пациент выполняет указания врача по приему назначенного препарата.

Прогноз

Наиболее вероятные или ожидаемые течение и исход заболевания.

Проточная цитометрия

Метод исследования, позволяющий обнаруживать некоторые вещества на поверхности клеток и определять, к какому типу относятся присутствующие в образце клетки.

Ранний молекулярный ответ (РМО)

Уровень *BCR-ABL1* в интервале от 10 % до 1 % через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)

Состояние, при котором пересаженные стволовые клеточные клетки донора начинают атаковать здоровые клетки пациента.

Резистентность

Отсутствие ответа заболевания на терапию лекарственными препаратами.

Ремиссия

Минимальные признаки заболевания или их отсутствие.

Рецидив

Возвращение или усугубление признаков или симптомов заболевания после периода улучшения.

Селезенка

Орган слева от желудка, помогающий организму бороться с инфекциями.

Стероиды

Лекарственные препараты, применяемые для уменьшения отека, боли и покраснения, сопровождающих воспаление.

Таргетная терапия

Лечение препаратами, нацеленными на специфические молекулы-мишени, связанные с жизнедеятельностью опухолевых клеток.

Терапия второй линии

Следующий по очереди вид лечения, применяемый после того, как первый вариант терапии перестал давать эффект или эту терапию пришлось прекратить.

Тирозинкиназы

Особые белки внутри клеток, которые участвуют в передаче сигналов, заставляющих клетки расти и делиться. Белок *BCR-ABL1* — это тирозинкиназа.

Транслокация

Перестановка фрагментов хромосом (структур, образованных длинными нитями закодированных инструкций по регулированию жизнедеятельности клеток), которая происходит, если фрагменты двух хромосом отрываются и меняются местами.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Трансплантация стволовых клеток позволяет заменить поврежденные и больные клетки в костном мозге на здоровые стволовые клеточные клетки.

Трансплантация клеточных стволовых клеток (ТКСК)

Трансплантация стволовых клеток позволяет заменить поврежденные и больные клетки в костном мозге на здоровые стволовые клеточные клетки. Другое название — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Трансфузия

Возмещение потерянного объема крови новой кровью.

Трепанобиопсия костного мозга

Извлечение небольшого фрагмента кости с костным мозгом для проведения диагностического исследования.

Фаза акселерации (ФА ХМЛ)

Второй этап в прогрессировании хронического миелолейкоза, определяемый по повышению количества бластных клеток.

Филадельфийская хромосома

Аномальная укороченная 22-я хромосома, образующаяся в результате перестановки фрагментов 9-й и 22-й хромосом. Наличие такой хромосомы, содержащей ген *BCR-ABL1* — характерный признак хронического миелолейкоза.

Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)

Лабораторный метод, позволяющий выявлять аномальные изменения в генах внутри клеток с помощью специальных красителей.

Химиотерапия

Применение препаратов, убивающих быстрорастущие клетки по всему организму, как опухолевые, так и нормальные.

Хромосомы

Свернутые определенным образом длинные цепи ДНК, содержащие закодированные инструкции по созданию новых клеток и регулированию их жизнедеятельности.

Хроническая фаза (ХФ ХМЛ)

Начальный этап в течении хронического миелолейкоза. На этом этапе количество лейкоцитов превышает норму, но может еще не вызывать симптомов.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Медленно прогрессирующее злокачественное заболевание, которое начинается из-за перерождения клеток костного мозга и приводит к образованию избыточного количества гранулоцитов.

Цитогенетические исследования

Изучение состояния хромосом.

Человеческий лейкоцитарный антиген (HLA)

Особые белки на поверхности клеток, позволяющие организму отличать собственные клетки от чужих.

Члены NCCN — участники издания

Настоящее руководство для пациентов составлено на основе клинических рекомендаций NCCN в области онкологии (NCCN Guidelines®), посвященных хроническому миелолейкозу. В адаптации, редактировании и подготовке к публикации принимали участие следующие лица:

Дороти А. Шед,
магистр наук, директор отдела
информации для пациентов

Эрин Видич,
магистр искусств
медицинский писатель

Таня Фишер,
магистр педагогики,
магистр библиотечно-
информационных ресурсов,
медицинский писатель

Сьюзен Кидни
специалист по верстке

Лаура Дж. Ханиш,
доктор психологии,
медицинский писатель /
специалист отдела
информации для пациентов

Рейчел Кларк
старший редактор
медицинских изданий

Ким Уильямс
Руководитель
креативного отдела

Клинические рекомендации NCCN в области онкологии (NCCN Guidelines®), посвященные хроническому миелолейкозу, в редакции 3.2020 были разработаны следующими членами экспертной группы NCCN:

Michael W. Deininger, MD, PhD/Chair
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Madan Jagasia, MD, MMHC, MS
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Michal G. Rose, MD
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Neil P. Shah, MD, PhD/Vice-Chair
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Lori Maness, MD
Fred and Pamela Buffett Cancer Center

*B. Douglas Smith, MD
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Jessica K. Altman, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Leland Metheny, MD
Case Comprehensive Cancer Center
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

David S. Snyder, MD
City of Hope National Medical Center

Ellin Berman, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Joseph O. Moore, MD
Duke Cancer Institute

*Kendra L. Sweet, MD, MS
Moffitt Cancer Center

Ravi Bhatia, MD
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Kiran Naqvi, MD, MPH
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Moshe Talpaz, MD
University of Michigan Rogel Cancer Center

Bhavana Bhatnagar, DO
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Vivian Oehler, MD
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

*James Thompson, MD
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Peter Curtin, MD
UC San Diego Moores Cancer Center

Arnel M. Pallera, MD
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee
Health Science Center

David T. Yang, MD
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Daniel J. DeAngelo, MD, PhD
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Mrinal Patnaik, MD
Mayo Clinic Cancer Center

Персонал NCCN

Kristina Gregory, RN, MSN, OCN
Vice President/Clinical Information Operations

Jason Gotlib, MD, MS
Stanford Cancer Institute

Keith Pratz, MD
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Hema Sundar, PhD
Oncology Scientist/Senior Medical Writer

* Gabriela Hobbs, MD
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Iskra Pusic, MD, MSCL
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

* Редактирование данной брошюры для пациентов.

Порядок раскрытия информации описан на странице [NCCN.org/about/disclosure.aspx](https://www.nccn.org/about/disclosure.aspx).

Онкологические центры в составе NCCN

Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
800.789.7366
penncancer.org/cancer

Fred & Pamela Buffett Cancer Center
Omaha, Nebraska
800.999.5465
nebraskamed.com/cancer

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute
Cleveland, Ohio
800.641.2422 • UH Seidman Cancer Center
uhhospitals.org/services/cancer-services
866.223.8100 • CC Taussig Cancer Institute
my.clevelandclinic.org/departments/cancer
216.844.8797 • Case CCC
case.edu/cancer

City of Hope National Medical Center
Los Angeles, California
800.826.4673
cityofhope.org

Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center
Massachusetts General Hospital
Cancer Center
Boston, Massachusetts
877.332.4294
dfbwc.org
massgeneral.org/cancer

Duke Cancer Institute
Durham, North Carolina
888.275.3853
dukecancerinstitute.org

Fox Chase Cancer Center
Philadelphia, Pennsylvania
888.369.2427
foxchase.org

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah
Salt Lake City, Utah
877.585.0303
huntsmancancer.org

Fred Hutchinson Cancer
Research Center/Seattle
Cancer Care Alliance
Seattle, Washington
206.288.7222 • seattlecca.org
206.667.5000 • fredhutch.org

The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins
Baltimore, Maryland
410.955.8964
hopkinskimmelfcancercenter.org

Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University
Chicago, Illinois
866.587.4322
cancer.northwestern.edu

Mayo Clinic Cancer Center
Phoenix/Scottsdale, Arizona
Jacksonville, Florida
Rochester, Minnesota
800.446.2279 • Arizona
904.953.0853 • Florida
507.538.3270 • Minnesota
mayoclinic.org/departments-centers/mayo-clinic-cancer-center

Memorial Sloan Kettering
Cancer Center
New York, New York
800.525.2225
mskcc.org

Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida
800.456.3434
moffitt.org

The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital and
Solove Research Institute
Columbus, Ohio
800.293.5066
cancer.osu.edu

O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB
Birmingham, Alabama
800.822.0933
uab.edu/onealcancercenter

Roswell Park Comprehensive
Cancer Center
Buffalo, New York
877.275.7724
roswellpark.org

Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine
St. Louis, Missouri
800.600.3606
siteman.wustl.edu

St. Jude Children's Research Hospital
The University of Tennessee
Health Science Center
Memphis, Tennessee
888.226.4343 • stjude.org
901.683.0055 • westclinic.com

Stanford Cancer Institute
Stanford, California
877.668.7535
cancer.stanford.edu

UC San Diego Moores Cancer Center
La Jolla, California
858.657.7000
cancer.ucsd.edu

UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center
San Francisco, California
800.689.8273
cancer.ucsf.edu

University of Colorado Cancer Center
Aurora, Colorado
720.848.0300
coloradocancercenter.org

University of Michigan
Rogel Cancer Center
Ann Arbor, Michigan
800.865.1125
rogelcancercenter.org

The University of Texas
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
800.392.1611
mdanderson.org

University of Wisconsin
Carbone Cancer Center
Madison, Wisconsin
608.265.1700
uwhealth.org/cancer

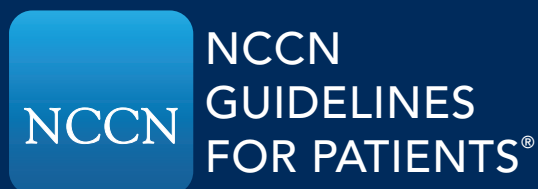
Vanderbilt-Ingram Cancer Center
Nashville, Tennessee
800.811.8480
vcc.org

Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital
New Haven, Connecticut
855.4.SMILOW
yalecancercenter.org

Предметный указатель

- Анализ на гепатиты 16
- Биопсия костного мозга 16–17
- Бластные клетки 8, 11
- Бластный криз 11, 42–44
- Большой молекулярный ответ (БМО) 34–37
- Виды ответа 34–35
- Ген *BCR-ABL1* 10
- Группы риска 32
- Ингибитор тирозинкиназы (ИТК) 23–25
- Инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) 44
- Клинические исследования 28
- Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (кПЦР) 19, 34
- Логарифмическое снижение 34
- Международная шкала (IS) 19
- Миелобласты 8, 11
- Мониторинг 34
- Ответ на лечение 34–37
- Оценка ответа на лечение 34–37
- Побочные эффекты 24, 26
- Полный молекулярный ответ (ПМО) 34–35
- Полный цитогенетический ответ (ПЦО) 34–36
- Ранний молекулярный ответ (РМО) 34–36
- Таргетная терапия 23–25
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) 27
- Трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК) 27
- Фаза акселерации 11, 41–42
- Филадельфийская хромосома (Ph) 10
- Химиотерапия 26
- Хроническая фаза 11, 30
- Цитогенетические исследования 18
- Человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) 16
- Электрокардиография (ЭКГ) 20
- Эхокардиография 20





Хронический миелолейкоз

2020

NCCN Foundation® выражает глубокую благодарность поддерживавшим нас представителям фармацевтической промышленности, а именно Novartis Pharmaceuticals Corporation и Pfizer Inc, которые сделали возможной публикацию этого руководства для пациентов (NCCN Guidelines for Patients®). Разработку и распространение руководства для пациентов специалисты NCCN осуществляют самостоятельно. Поддержавшие нас организации не участвуют в разработке руководств NCCN для пациентов и не несут ответственности за содержание этого руководства и содержащиеся в нем рекомендации. Перевод выполнен при поддержке Благотворительного фонда «Фонд борьбы с лейкемией», а также Клиники амбулаторной онкологии и гематологии д-ра Ласкова, научный редактор Михаил Фоминых.

Если вы хотите поддержать издание руководств NCCN для пациентов, то можете

СДЕЛАТЬ ПОЖЕРТВОВАНИЕ

На странице [NCCNFoundation.org/Donate](https://www.nccn.org/Donate)



National Comprehensive
Cancer Network®

3025 Chemical Road, Suite 100
Plymouth Meeting, PA 19462
215.690.0300

[NCCN.org/patients](https://www.nccn.org/patients) — для пациентов | [NCCN.org](https://www.nccn.org) — для врачей