УДК: 616.155.392.8–036

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Зоиров Шерзод Гуломназирович, Махмудова Азиза Джумановна
Исламов Миралишер Садриддинович, Казакбаева Хамида Мухаммадовна
Бергер Инна Викторовна
Республиканский Специализированный Научно–Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *В обзорной статье представлены литературные данные по заболеваемости, патогенезу, современным аспектам диагностики, лечения и мониторинга терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Показаны достижения цитогенетики и молекулярной диагностики, расшифрованы патогенетические механизмы, совершенствованы методы лечения ХМЛ. Появление препаратов, уничтожающих опухолевые клетки на молекулярном уровне, позволило получить высокий процент клинико–гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов на лечение.*

Ключевые слова: *хронический миелолейкоз, патогенез, диагностика, иматиниб, мониторинг лечения.*

СУРУНКАЛИ МЕЛОИД ЛЕЙКОЗ ПАТОГЕНЕЗИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШДА ҲОЗИРГИ КУНДА МАВЖУД ТУШУНЧАЛАР

Зоиров Шерзод Гуломназирович, Махмудова Азиза Джумановна
Исламов Миралишер Садриддинович, Казакбаева Хамида Мухаммадовна
Бергер Инна Викторовна
Республика Ихтисослаштирилган Гематология Илмий-Амалий Тиббиёт Маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Хулоса. *Мазкур шарҳий мақолада сурункали миелоид лейкоз (СМЛ) касаллигига оид касаллик кўрсаткичлари, патогенези, диагностика, даволаш ва терапияни мониторинг қилиш борасидаги замонавий жиҳатлар ҳақида адабиёт маълумотлари келтирилган. Цитогенетика ва молекуляр диагностика соҳасидаги ютуқлар кўрсатилган, патогенетик механизмлар тавсифланган, СМЛни даволаш усуллари такомиллаштирилган. Ўсимта ҳужайраларини молекуляр даражада йўқ қилувчи препаратлар пайдо бўлиши клиник–гематологик, цитогенетик ва молекуляр жавобларни юқори даражада олиш имконини берди.*

Калит сўзлар: *сурункали миелоид лейкоз, патогенез, диагностика, иматиниб, даволашни мониторинг қилиш.*

MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Zoirov Sherzod Gulomnazirovich, Makhmudova Aziza Jumanovna
Islamov Miralisher Sadriddinovich, Kazakbaeva Hamida Muhammadovna
Berger Inna Viktorovna
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

Summary. *The review article presents literature data on the incidence, pathogenesis, modern aspects of diagnosis, treatment, and monitoring of therapy for chronic myeloid leukemia (CML). The achievements in cytogenetics and molecular diagnostics are highlighted, pathogenetic mechanisms are deciphered, and methods of treating CML have been improved. The emergence of drugs that destroy tumor cells at the molecular level has enabled a high percentage of clinical, hematological, cytogenetic, and molecular responses to treatment.*

Key words: *chronic myelogenous leukemia, pathogenesis, diagnostics, imatinib, treatment monitoring.*

ХМЛ (хронический миелолейкоз) — клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Это достаточно редкое заболевание, которым болеют преимущественно люди среднего и старшего возраста [7].

Регистрируемая заболеваемость ХМЛ, по данным мировой литературы, колеблется от 1 до

1,5 на 100 000 взрослого населения. Среди всех гемобластозов ХМЛ занимает 5–е место, составляя примерно 9% случаев. Несмотря на то что заболевание встречается во всех возрастных группах, больные моложе 20 лет составляют менее 10%. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет, около 30% составляют больные старше 60 лет [9]. У детей заболеваемость ХМЛ составляет 0,1–0,5 на 100 000 детского населения, что составляет менее 5% от всех лейкозов у детей; чаще встречается в возрасте старше 10 лет [8].

Благодаря достижениям цитогенетики и молекулярной диагностики совершенствуются классификации, расшифровываются патогенетические механизмы, улучшаются методы диагностики и лечения ХМЛ. Появление препаратов, уничтожающих опухолевые клетки на молекулярном уровне, позволило получить высокий процент клинико–гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов на лечение.

С внедрением в практику терапии ХМЛ препаратов, ингибирующих зависимую от BCR–ABL тирозинкиназу (ИТК), и высокой эффективностью этой терапии, изменилась продолжительность жизни пациентов, которая ранее в среднем составляла 3–5 лет. Общая выживаемость пациентов (по данным отечественных и международных исследований), первично леченных иматинибом, через 8 лет составляет примерно 85%. У больных с хронической фазой (ХФ) ХМЛ выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) составляет 92%. Частота прогрессирования болезни при длительной терапии иматинибом на 5–8–м году не превышает 0,5% [9–11].

С ростом выживаемости увеличивается распространенность ХМЛ, т.е. число пациентов. В 2015 г. во Всероссийском регистре больных ХМЛ их насчитывалось 6995 человек [12, 13]. Вероятно, именно новый этап в лечении ХМЛ и возможности новой терапии послужили причиной интенсификации популяционных исследований и создания регистров больных ХМЛ в различных странах, а также начала целого ряда клинических исследований.

Показано, что заболеваемость ХМЛ существенно растет с возрастом. Возрастные характеристики заболеваемости выявляются не только на основе данных регистров, но и в результате метаанализа данных клинических исследований.

Однако обычно в клинических протоколах пациенты пожилого возраста недостаточно представлены [15, 16], и поэтому возрастной профиль в них не соответствует в полной мере популяционной возрастной структуре заболеваемости.

Основную роль в патогенезе хронического миелолейкоза (ХМЛ) играет химерный белок с повышенной тирозинкиназной активностью — продукт экспрессии слитного гена BCR–ABL. Этот ген образуется в результате взаимного обмена участков между хромосомами 9 и 22 после их разрывов в локусах 9q34 и 22q11.2. Цитогенетическим проявлением t(9;22) (q34;q11.2) является филадельфийская (Ph) хромосома, которая может быть обнаружена конвенциональным кариотипированием в лейкозных клетках у 90–100 % больных [1]. У 5–10 % больных ХМЛ патогенетическая транслокация имеет вариантные формы, когда в перестройку, помимо хромосом 9 и 22, вовлекаются одна или несколько дополнительных хромосом [2,3,5]. Обычно вариантные транслокации обнаруживаются в хронической стадии заболевания при первичной диагностике. При этом один или оба хромосомных деривата (der9, der22), появляющиеся при t(9;22) (q34;q11.2), имеют нехарактерный вид, поскольку «замаскированы» фрагментами других вовлеченных в сложную перестройку хромосом. Считается, что вариантные транслокации не оказывают влияния на течение и исход ХМЛ, хотя данный вопрос остается дискуссионным [4, 8,5]. ХМЛ, как и другие хронические миелопролиферативные заболевания, имеет неуклонно прогрессирующее течение. Как правило, прогрессия ХМЛ сопровождается клональной эволюцией, являющейся следствием нарастающей генетической нестабильности и характеризующейся появлением разнообразных количественных и структурных изменений (мутаций) хромосом — дополнительных хромосомных аномалий (ДХА). Определенные типы ДХА могут встречаться с различной частотой. Среди наиболее часто встречаемых вторичных цитогенетических изменений при ХМЛ отмечают такие, как дополнительная Ph–хромосома (+der22), изохромосома 17 по длинному плечу (i(17q)), дополнительные хромосомы +8, +17, +19, +21, потеря хромосом –7, —17, —Y, структурные перестройки хромосомы 3 [6, 7]. По версии ELN 2020 [8], такие ДХА, как +8, вторая Ph–хромосома, i(17q), +19, —7/7q–, структурные перестройки с вовлечением хромосомных локусов 3q26.2 и 11q23, а также сложные аберрантные кариотипы признаны ценными прогностическими факторами риска прогрессии заболевания и слабого ответа на ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), в связи с чем рекомендованы их выявление и классификация [5,6,7,10]. Нередко при прогрессии заболевания возникают уникальные реаранжировки, известные по единичным случаям, описанным в литературе, или неизвестные вообще. Как правило, это структурные внутрихромосомные и межхромосомные перестройки. При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) кариотип больных ХМЛ с вариантной патогенетической транслокацией отличается от кариотипа с дополнительными структурными перестройками тем, что в последнем случае дериваты хромосом 9 и 22 остаются неизменными

и имеют «классический» вид. Несмотря на исключительную редкость отдельных дополнительных мутаций при ХМЛ, сам факт их появления свидетельствует о клональной эволюции. Локусы разрывов хромосом при дополнительных перестройках непредсказуемы и могут затрагивать гены, контролирующие процессы клеточного роста, деления, дифференцировки, апоптоза, изменения которых могут привести к появлению более злокачественного клона лейкозных клеток и прогрессии заболевания. В этой связи выявление дополнительных транслокаций может иметь большое клиническое значение для определения варианта течения заболевания и прогноза [10,18,19]. Усилиями ученых самого разного профиля — генетиков, молекулярных биологов, биохимиков и врачей проведена огромная работа по разгадыванию механизмов возникновения и развития хронического миелолейкоза. Значительный прорыв в изучении биологии опухолей произошел в 1960 г., когда при цитогенетическом анализе клеток костного мозга больных хроническим миелолейкозом был найден хромосомный «маркер» этого заболевания — филадельфийская хромосома. Она названа так по имени города Филадельфии (США), в одном из научных центров которого удалось это обнаружить. С тех пор диагноз хронического миелолейкоза считается достоверным и доказательным, если цитогенетики подтверждают наличие данного маркера (Ph–позитивный хронический миелолейкоз).

ХМЛ — первый из описанных лейкозов и первое онкологическое заболевание человека, при котором в 1960 году Nowell P.C. и Hungerford D.A. была обнаружена специфическая хромосомная аномалия — делетированная хромосома, названная Ph по начальным буквам города Филадельфия, где ее впервые обнаружили. Только с введением в цитогенетическую практику дифференциальной окраски хромосом было показано, что на самом деле эта аномалия является реципрокной транслокацией — t(9;22)(q34;q11), в результате которой и появляется Ph–хромосома — хромосома 22 с укороченным длинным плечом [8, 11, 20, 26]. На молекулярном уровне Ph–транслокация приводит к активации онкогена ABL, она связана с перемещением основной части протоонкогена ABL из 9–й хромосомы в локус 22–й хромосомы, прилегающей к регуляторной или 5' области гена BCR (breakpoint cluster region). Это открытие стало отправной точкой изучения патогенеза ХМЛ и через 60 лет привело к созданию первого препарата патогенетического действия при этом заболевании [6, 10, 18]. Транслокация возникает в результате соматической мутации в стволовой кроветворной клетке, что доказано обнаружением Ph–хромосомы в предшественниках нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, макрофагов, эритробластов, мегакариоцитов, В–лимфоцитов при отсутствии ее в фибробластах костного мозга и кожи. В норме на длинном плече хромосомы 9 (9q34) находится протоонкоген ABL, который является клеточным гомологом v–ABL, онкогена вируса лейкоза мышей Абельсона (A–MuLV). Он широко распространен в природе, встречается не только у всех позвоночных и человека, но даже у дрозофил [5, 9, 14, 16]. Нормальный ген ABL кодирует белок с молекулярной массой 145 кДа — p145ABL, который играет важную роль в регуляции нормального клеточного цикла. Домен SH1 этого белка имеет функцию тирозинкиназы. Физиологическое действие ABL–тирозинкиназы заключается в связывании с аденозинтрифосфатом (АТФ) и в последующем переносе фосфата от АТФ к тирозину соответствующих белков, то есть в осуществлении фосфорилирования, которое является внутриклеточным механизмом передачи сигналов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки. Связывание ABL–тирозинкиназы с АТФ происходит в строго определенном месте молекулы ABL–тирозинкиназы, называемом АТФ–карманом. Домены SH2 и SH3 белка p145ABL позволяют взаимодействовать с другими белками, в частности, с интегрином и актином, благодаря чему клетка получает сигналы от микроокружения. За счет этих связей домен SH3 выполняет функцию естественного блокатора активности тирозинкиназы в нормальных условиях; его удаление из клетки или перемещение в другую позицию вызывает активацию тирозинкиназы. В результате ABL–белок способен регулировать как процессы клеточной пролиферации, так и апоптоз [10, 11, 14]. На участке хромосомы 22 (22q11) расположен ген BCR, представляющий собой сегмент ДНК протяженностью около 5,8 килобаз. В нормальных клетках ген BCR кодирует белок p160BCR, который обнаруживается в большинстве тканей на протяжении всего эмбриогенеза. Один из его доменов обладает тирозинкиназной активностью, активация которой в конечном итоге приводит к последовательной активации факторов транскрипции, определяющих пролиферативную активность клетки [12, 13, 19]. При t(9;22)(q34;q11) часть гена ABL оказывается перемещенной с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22 в локус расположения гена BCR [17, 20]. Продукт химерного гена BCR–ABL обладает высокой тирозинкиназной активностью, благодаря увеличению числа остатков фосфотирозина, возникающих в результате аутофосфорилирования. В результате этого увеличивается количество участков для связывания с SH2–доменами других протеинов [1, 5, 19]. Таким образом, в патогенезе ХМЛ существенную роль играет постоянная активность митогенов, нарушение межклеточных взаимодействий и подавление апоптоза. Ингибирование апоптоза

происходит за счет активации тирозинкиназой белков антиапоптотического Jak–Stat–пути, P13 и Akt–пути, а также снижения чувствительности клеток к проапоптотическим стимулам (гены p53, BAD, TRAIL) [8, 10, 11]. В конечном счете, повышенная пролиферативная способность патологических клеток в сочетании с подавлением апоптоза приводит к неконтролируемому клеточному росту и замещению нормального гемопоэза. В клинической картине ХМЛ выделяют три фазы: хроническую, акселерации и терминальную (бластная трансформация или бластный криз). Впервые заболевание может быть выявлено на любой стадии, но наиболее часто (в 85% случаев) диагноз устанавливается в хронической фазе. Хроническая фаза ХМЛ характеризуется массивной экспансией клеток миелоидного ряда на всех стадиях созревания [1, 7, 8, 11]. Мышьяк оставался единственным средством лечения ХМЛ до начала XX столетия. Позже делались попытки использования бензола, уретана, радиоактивного фосфора, но все эти средства давали незначительный и кратковременный эффект при очень плохой переносимости. С начала 90–х годов прошлого столетия, когда стало очевидным, что активация ABL–тирозинкиназы является пусковым механизмом развития ХМЛ, началась разработка препарата, обладающего ингибирующим тирозинкиназу эффектом. В результате B. Druker (США) создал препарат STI 571 (Signal Transduction Inhibitor), получивший название иматиниба мезилат или гливек (glivec, gleevec). Появление препарата строго направленного патогенетического действия ознаменовало начало новой эры в терапии ХМЛ [6, 17, 18]. Механизм действия гливека, блокирующего активность ABL–тирозинкиназы, сводится к встраиванию молекулы препарата в то место в молекуле ABL–тирозинкиназы, куда обычно встраивается АТФ при фосфорилировании белков, то есть в так называемый АТФ–карман. Встраивание гливека блокирует возможность связывания тирозинкиназы с АТФ и, таким образом, прекращает фосфорилирование белка, продуцируемого BCR–ABL геном. Это приводит к блокировке сигнала пролиферации в BCR–ABL–позитивных клетках, в результате чего они подвергаются апоптозу [15, 17, 18].

Начало таргетной терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) 20 лет назад позволило достичь значительных успехов в лечении пациентов в хронической фазе заболевания. В настоящее время при лечении больных ХМЛ ставятся значимые задачи по достижению 100%–й общей выживаемости больных и сохранению хорошего качества жизни. Согласно международным рекомендациям European Leukemia Net, 2013, целью современной терапии ХМЛ является достижение не только полного клинико–гематологического ответа (ПКГО) и полного цитогенетического ответа (ПЦО), но и максимально возможного сокращения количества клеток опухолевого клона в костном мозге: большой молекулярный ответ (БМО, МО > 3,0); глубокий молекулярный ответ (МО ≥ 4,0) и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210BCR–ABL (клональной эволюции), то есть достижение наибольшего уровня минимальной резидуальной болезни [11].

Таким образом, эффективность любого метода терапии хронического миелолейкоза оценивается по темпу достижения ремиссии, её глубине, продолжительности и стабильности с одновременным сохранением хорошего качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассесорова Ю.Ю., Мустафина Л.К., Юсупова С.С., Самарина К.С. Клиническое наблюдение хронического миелолейкоза, протекавшего с вариантной транслокацией и дополнительной перестройкой t(1;8)(q23;24.3). Российский журнал гематологии и трансфузиологии. 2021; 66(3): 424–432.

2. Воробьев А.И., Абдулкадыров К.М., Хорошко Н.Д. Диагностика и терапия хронического миелолейкоза. М.; 2011. 53 с.

3. Волкова С.А., Ковалишена О.В., Прыткова М.В. и др. Эпидемиологическое исследование хронического миелолейкоза у взрослого населения Нижегородской области за период 1980–2003 гг. Гематология и трансфузиология. 2005; 50(2): 8–13.

4. Варшавский А.В. Клинико–эпидемиологическая характеристика гемобластозов в Республике Башкортостан: автореф. дис.... канд. мед. наук. Уфа, 2011.

5. Домрачева Е.В., Асеева Е.А. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ. Гематология и трансфузиология. 2007; 52(2): 25–35.

6. Зарицкий А.Ю., Ломайа Э.Г., Виноградова О.Ю. и др. Результаты многоцентрового исследования терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. Гематология и трансфузиология. 2007; 52(2): 13–17.

7. Круглов С.С., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. и др. Резистентность при терапии гливеком у больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации. Гематология и трансфузиология. 2007; 52(2): 17–25.

8. Кузнецов С.В. Новые подходы к лечению хронического миелолейкоза. Гематология и трансфузиология. 2007; 52(2): 41–46.

9. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим ми-

елолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. Терапевтический архив. 2014; 86(7): 24–30.

10. Клинические рекомендации «Хронический миелолейкоз». 2020. URL: https://oncology–association.ru/wp–content/uploads/2020/09/

11. Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. Эффективная фармакотерапия. 2015; 10(1): 8–13.

12. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. М., 2008. 3–6.

13. Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017; 10(3): 390–401. https://doi.org/10.21320/2500–2139–2017–10–3–390–401.

14. Рябчикова Н.Р., Минниахметов И.Р., Сафуанова Г.Ш. и др. Хронический миелолейкоз: молекулярный мониторинг в клинической практике. Онкогематология. 2013; 8(1): 1–16. doi: 10.17650/1818–8346–2013–8–1–7–16.

15. Apperley J.F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol. 2007; 8: 1018–1029. doi: 10.1016/S1470–2045(07)70342–

16. Juliusson G., Lazarevic V., Horsterdt A., et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population–based registries are needed. Blood. 2012; 119(17): 3890–3899. doi: 10.1182/blood–2011–12–379008.

17. Hehlmann R. Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016. Haematologica. 2016; 101(6): 657–659. doi: 10.3324/haematol. 2016. 142877.

18. Smeding C., Szydło A., Pieluszczak K., Grzeszkiewicz K., Pawelec K. Efficacy and safety of imatinib in paediatric CML – a single centre study. In Vivo. 2019; 33: 869–875. doi: 10.21873/invivo. 11552.

19. Morris C.M. Chronic myeloid leukemia: Cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. In: Campbell L. (eds) Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols), vol. 730. Humana Press. doi: 10.1007/978–1–61779–074–4_4.

20. Pasguini R., Cortes J., Kantarjian H.M., et al. A worldwide observational registry collecting longitudinal data on management of chronic myeloid leukemia patients (The WORLD CML Registry) – 2nd Annual interim analysis. Blood. 2010; 116(21): 2292.