

УДК: 616-006-446

Кыргыз Республикасында өнөкөт миелолейкоз менен ооруган бейтаптарды ар кандай муундагы тирозинкиназа ингибиторлору менен дарылоонун жыйынтыктары

Ш. К. Жусупова

Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Улуттук онкология жана гематология борбору, Бишкек, Кыргыз Республикасы

МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

Негизги сөздөр:

Өнөкөт миелолейкоз
Диагностика
Дарылоо
Аман калуу

Киришүү. Өнөкөт миелоиддик лейкоз (өМЛ) - 100 000 чоң кишиге 1-2 учурду түзгөн миелопролиферативдик оору. өМЛ тең салмактуу генетикалык транслокация t(9;22)(q34;q11.2) менен мүнөздөлөт. Бул кайра түзүү Philadelphia хромосома (Ph хромосома) деп аталат.

Изилдөөнүн максаты. Кыргыз Республикасында 2003-жылдан 2023-жылга чейинки мезгилде Ph+ өмл менен ооруган 546 пациенттин тирозинкиназа ингибиторлору менен дарылоонун натыйжаларына баа берүү.

Материалдар жана методдор. Материал катары иматиниб, нилотиниб, дасатиниб, понатиниб сыяктуу дарылар менен дарыланган пациенттердин молекулярдык-генетикалык изилдөөлөрүнүн натыйжалары колдонулган.

Жыйынтыктар жана талкуу. 20 жыл бою жалпы жашоо 83% түздү. Өлүм 5,1% түздү. Негизги молекулярдык жооптордун жана толук молекулярдык жооптордун жыштыгы тиешелүүлүгүнө жараша 49% жана 32% түздү.

Корутунду. өМЛ менен тирозинкиназа ингибиторлорунун ар кандай муундарын колдонуу бейтаптардын жашоосунун узактыгын жана сапатын бир топ жогорулата алат.

Результаты лечения больных с хроническим миелоидным лейкозом в Кыргызской Республике с применением ингибиторов тирозинкиназ разных поколений

Ш. К. Жусупова

*Национальный центр онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек***Адрес для переписки:**

Жусупова Шербет Колдошовна, 720020,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 92а
Национальный центр онкологии и гематологии (НЦОГ)
Тел.: +996 555 060 914
E-mail: sherbet1403@mail.ru

Contacts:

Zhusupova Sherbet Koldoshevna, 720020,
92 a, Akchunbaev str, Bishkek, Kyrgyz Republic
National Center of Oncology and Hematology (NCOG)
Phone: +996 555 060 914
E-mail: sherbet1403@mail.ru

Для цитирования:

Жусупова Ш.К. Результаты лечения больных с хроническим миелоидным лейкозом в Кыргызской Республике с применением ингибиторов тирозинкиназ разных поколений. Научно-практический журнал «Здравоохранение Кыргызстана» 2025, № 3, с. 73-77. doi.10.51350/zdravkg2025.3.9.10.73.77

Citation:

Zhusupova Sh.K. Results of treatment of patients with chronic myeloid leukemia in the Kyrgyz Republic using tyrosine kinase inhibitors of different generations. Scientific practical journal "Health care of Kyrgyzstan" 2025, No.3, p. 73-77. doi.10.51350/zdravkg2025.3.9.10.73.77

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова:

Хронический миелолейкоз
 Диагностика
 Лечение
 Выживаемость

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – миелопролиферативное заболевание, встречающееся с частотой 1-2 случая на 100 000 взрослых. ХМЛ характеризуется сбалансированной генетической транслокацией t(9;22)(q34;q11.2). Эта перестройка известна как филадельфийская хромосома (Ph-хромосома).

Цель исследования. Оценка результатов лечения ингибиторами тирозинкиназ 546 больных Ph+ХМЛ в Кыргызской Республике за период с 2003 по 2023 г.

Материалы и методы. В качестве материалов были использованы результаты молекулярно-генетических исследований больных, получивших лечение препаратами, такими как иматиниб, nilotinib, dasatinib, ponatinib.

Результаты и обсуждение. Общая выживаемость за 20 лет составила 83 %. Смертность равна 5,1 %. Частота больших молекулярных ответов и полных молекулярных ответов составила 49 % и 32 % соответственно.

Заключение. Использование различных поколений ингибиторов тирозинкиназы при ХМЛ позволяет значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов.

Results of treatment of patients with chronic myeloid leukemia in the Kyrgyz Republic using tyrosine kinase inhibitors of different generations

Sh.K. Zhusupova

National Center of Oncology and Hematology under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Key words:

Chronic myelogenous leukemia
 Diagnostics
 Treatment
 Survival

Introduction. Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder occurring in 1-2 cases per 100,000 adults. CML is characterized by a balanced genetic translocation t(9;22)(q34;q11.2). This rearrangement is known as the Philadelphia chromosome (Ph chromosome).

Objective of the study. To evaluate the results of treatment with tyrosine kinase inhibitors in 546 patients with Ph+ CML in the Kyrgyz Republic for the period from 2003 to 2023.

Materials and methods. The results of molecular genetic studies of patients treated with drugs such as imatinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib were used as materials.

Results and discussion. The overall survival rate for 20 years was 83%. The mortality rate is 5.1%. The rates of major molecular responses and complete molecular responses were 49% and 32%, respectively.

Conclusion. The use of different generations of tyrosine kinase inhibitors in CML can significantly increase the duration and quality of life of patients.

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – миелопролиферативное новообразование, заболеваемость которым составляет 1-2 случая на 100 тыс. взрослых. На его долю приходится около 15 % впервые диагностированных случаев лейкемии у взрослых [1]. По оценкам, в 2017 году в США будет

диагностировано около 9000 новых случаев ХМЛ, и около 1000 пациентов умрут от ХМЛ. С момента появления иматиниба в 2000 году ежегодная смертность от ХМЛ снизилась с 10-20 % до 1-2 %. Следовательно, распространенность ХМЛ в США, оценивавшаяся примерно в 25-30 тыс. в 2000 году, увеличилась до 80-100 тыс. в 2017 году и достигнет плато примерно в 180 тыс. случаев к 2030 году [2].

Центральным звеном патогенеза ХМЛ является слияние гена мышинового лейкоза Абельсона (ABL1) на хромосоме 9 с геном кластера точек разрыва (BCR) на хромосоме 22. Это приводит к экспрессии онкопротеина, называемого BCR-ABL1 [3]. BCR-ABL1 – конститутивно активная тирозинкиназа, которая стимулирует рост и репликацию через нисходящие сигнальные пути, такие как RAS, RAF, JUN-киназа, MYC и STAT [4–10]. Это влияет на лейкозогенез, создавая цитокин-независимый клеточный цикл с aberrантными апоптотическими сигналами в ответ на отмену цитокинов.

До 2000 года лекарственная терапия ХМЛ ограничивалась неспецифическими препаратами, такими как бусульфан, гидроксимочевина и интерферон-альфа (ИФН- α) [11]. ИФН- α приводил к регрессу заболевания и улучшению выживаемости, но его применение было ограничено невысокой эффективностью и связанной с ним значительной токсичностью. Аллогенная трансплантация стволовых клеток (алло-ТСК) является излечивающим методом, но сопряжена с рисками заболеваемости и смертности. Кроме того, алло-ТСК подходит только пациентам с хорошим общим состоянием и функцией органов, имеющим подходящего донора.

Терапевтический ландшафт ХМЛ радикально изменился с появлением низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), которые эффективно блокируют взаимодействие онкобелка BCR-ABL1 с аденозинтрифосфатом (АТФ), блокируя клеточную пролиферацию злокачественного клона. Этот «целевой» подход изменил естественное течение ХМЛ, увеличив 10-летнюю выживаемость примерно с 20 % до 80-90 % [11, 12].

Цель исследования – изучение результатов терапии ингибиторами тирозинкиназы хронического миелоидного лейкоза.

Материал и методы исследования

С 2003 года в Национальном центре онкологии и гематологии МЗ КР проводилась терапия 546 пациентам с ХМЛ с различными клиническими фазами (хроническая, акселерация и бластного криза). Лечение осуществлялось ингибиторами тирозинкиназ. Все пациенты в хронической фазе получали Иматиниб 400 мг, в фазе акселерации был использован Нилотиниб 600 мг в день. В период бластного криза пациенты наряду с симптоматическим лечением получали Понатиниб 15 мг. Оценка выживаемости проведена с помощью методики Каплана-Мейера.

Результаты исследования

Около 50 % пациентов ($n = 270$) с диагнозом ХМЛ не имеют симптомов и часто диагностируются во время рутинного медицинского осмотра или анали-

зов крови. ХМЛ можно разделить на три фазы: хроническая фаза (ХФ), фаза акселерации (ФА) и фаза бластного криза (ФБК). У большинства пациентов (90-95 %) наблюдается ХМЛ-ХФ. Обычные признаки и симптомы ХМЛ-ХФ, если они присутствуют, являются результатом анемии и спленомегалии. К ним относятся усталость, потеря веса, недомогание, быстрое насыщение и ощущение распирания или боли в левом подреберье. Редкие проявления включают кровотечение (связанное с низким количеством тромбоцитов и/или дисфункцией тромбоцитов), тромбоз (связанный с тромбоцитозом и/или выраженным лейкоцитозом), подагрический артрит (из-за повышенного уровня мочевой кислоты), приапизм (обычно с выраженным лейкоцитозом или тромбоцитозом), кровоизлияния в сетчатку, а также изъязвление и кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (из-за повышенного уровня гистамина из-за базофилии). Лейкостатические симптомы (одышка, сонливость, потеря координации, спутанность сознания) из-за сладжирования лейкозных клеток в легочных или мозговых сосудах встречаются при СР редко, несмотря на то, что количество лейкоцитов (WBC) превышает 100×10^9 /л. Спленомегалия является наиболее постоянным физикальным признаком, обнаруживаемым в 40-50 % случаев. Гепатомегалия встречается реже (менее 10 %). Лимфаденопатия и инфильтрация кожи или других тканей наблюдаются редко. Если они присутствуют, то свидетельствуют в пользу Ph-негативного СМЛ или АР или ВР СМЛ. Головные боли, боли в костях, артралгии, боль от инфаркта селезенки и лихорадка чаще встречаются при трансформации СМЛ. У большинства пациентов АР развивается до ВР, но 20 % переходят в ВР без предупреждающих сигналов АР. СМЛ-АР может быть скрытым или присутствовать с ухудшающейся анемией, спленомегалией и инфильтрацией органов; ХМЛ-БП проявляется как острый лейкоз (миелоидный – у 60 %, лимфоидный – у 30 %, мегакариоцитарный или недифференцированный у 10 % пациентов) с ухудшением конституциональных симптомов, кровотечением, лихорадкой и инфекциями.

Диагностика типичного ХМЛ проста и заключается в подтверждении наличия филадельфийской (Ph) хромосомной аномалии $t(9;22)(q34;q11)$ посредством рутинной цитогенетики или молекулярных аномалий BCR-ABL1, связанных с Ph, с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) или молекулярных исследований. FISH-анализ основан на колокализации крупных геномных зондов, специфичных к генам BCR и ABL. Сравнение одновременных образцов костного мозга и крови с помощью FISH-анализа демонстрирует высокую конкордантность. FISH-исследования могут иметь диапазон ложноположительных результатов от 1 % до 5 % в зависимости от используемых зондов.

Обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР) амплифицирует область вокруг сплайс-стыка между BCR и ABL1. Она высокочувствительна для выявления минимальной остаточной болезни. ПЦР-тестирование может быть качественным (КПЦР), предоставляя информацию о наличии транскрипта BCR-ABL1, или количественным, оценивая количество транскриптов BCR-ABL1. Качественная ПЦР полезна для диагностики ХМЛ; количественная ПЦР идеально подходит для мониторинга остаточной болезни. Одновременные исследования КПЦР периферической крови и костного мозга показывают высокий уровень конкордантности. При ПЦР могут быть получены ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Ложноотрицательные результаты связывают с некачественной РНК или сбоем реакции; ложноположительные результаты могут быть связаны с загрязнением. В некоторых образцах может возникнуть разница в 0,5–1 log в зависимости от процедур тестирования, обработки образцов и лабораторного опыта. Для целей корреляции и мониторинга без необходимости повторного исследования костного мозга полный цитогенетический ответ (СсуR; 0% Ph-положительных метафаз по данным цитогенетики) эквивалентен отрицательному FISH-тесту ($\pm 2\%$) и транскриптам BCR-ABL1 по международному стандарту [IS] $< 1\%$. Частичный цитогенетический ответ (Ph-положительные метафазы $\leq 35\%$) эквивалентен транскриптам BCR-ABL1 $\leq 10\%$.

Хромосома Ph обычно присутствует в 100 % метафаз, часто являясь единственной аномалией. У 10 % пациентов (n = 54) наблюдаются дополнительные хромосомные изменения (клональная эволюция), включая трисомию 8, изохромосому 17, дополнительную потерю материала из 22q или двойную Ph и другие.

У девяноста процентов пациентов наблюдается типичная транслокация t(9;22); у 5% наблюдаются варианты транслокации, которые могут быть простыми (затрагивающими 22-ю хромосому и хромосому, отличную от 9-й), или сложными (затрагивающими одну или несколько хромосом, помимо 9-й и 22-й). Пациенты с Ph-вариантами имеют ответ на терапию и прогноз, аналогичные таковым у пациентов с Ph-положительным ХМЛ. Примерно у 2-5 % пациентов наблюдается морфологическая картина ХМЛ без Ph-положительного результата, подтвержденная цитогенетическими исследованиями. FISH и ПЦР выявляют Ph-отрицательный, перестройку BCR-ABL1 в ХМЛ. У таких пациентов ответ на терапию и исходы лечения ИТК аналогичны пациентам с Ph-положительным ХМЛ.

Аспирация костного мозга обязательна для всех па-

циентов с подозрением на ХМЛ, поскольку она подтвердит диагноз (например, цитогенетический анализ) и предоставит информацию, необходимую для стадирования заболевания по процентному содержанию бластов и базофилов. Базовый цитогенетический анализ позволяет выявить клональную эволюцию, в частности перестройки i(17)(q10)-7/del7q и 3q26.2, связанные с относительно неблагоприятным прогнозом.

Общая выживаемость за 20 лет равна 83 %. Смертность составила 5,1 %. Частота больших молекулярных ответов и полных молекулярных ответов – 49% и 32% соответственно. Пятьсот шесть пациентов продолжали получать терапию иматинибом. Общая 5-летняя выживаемость пациентов составила 87,4 %, 10-летняя – 62,5 %. При мониторинге мутационного статуса у пациентов с устойчивостью к применению иматиниба на разных этапах терапии обнаружены мутации: Y253H, E255G/C, F359V/C, T315A, T315I. При наличии положительного анализа на bcr-abl и мутации Y253H, E255G/C, F359V/c с июня 2017 года за счет средств MAX Foundation в Кыргызстане введен в терапию ХМЛ-препарат второго поколения Дазатиниб; 12 пациентов, находившихся в стадии бластного криза, получили полную клинико-гематологическую ремиссию при приеме 140 мг дазатиниба, 28 пациентов с мутацией T315I получали препарат Понатиниб – 3-го поколения ИТК, из них 18 пациентов находились в хронической фазе, 7 пациентов – в стадии акселерации, 3 – в стадии бластного кризиса. У всех пациентов достигнута клинико-гематологическая ремиссия на фоне применения только Понатиниба. Спектр и частота побочных эффектов терапии с применением Понатиниба, в целом, соответствовали клиническим исследованиям.

Заключение

Использование различных поколений ингибиторов тирозинкиназы при ХМЛ позволяет значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. Применение дазатиниба и понатиниба при непереносимости иматиниба или устойчивости к нему может быть эффективным у большинства пациентов с ХМЛ. Мутации гена BCR-ABL являются одной из причин устойчивости к терапии иматинибом пациентов с ХМЛ. Отсутствие коррекции лечения на основе мутационного статуса может привести к прогрессированию ХМЛ.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
2. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012; 118(12): 3123–3127.
3. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973; 243(5405): 290–293.
4. Mandanas RA, Leibowitz DS, Gharehbaghi K, et al. Role of p21 RAS in p210 bcr-abl transformation of murine myeloid cells. *Blood*. 1993; 82(6): 1838–1847.
5. Okuda K, Matulonis U, Salgia R, Kanakura Y, Druker B, Griffin JD. Factor independence of human myeloid leukemia cell lines is associated with increased phosphorylation of the proto-oncogene Raf-1. *Exp Hematol*. 1994; 22(11): 1111–1117.
6. Raitano AB, Halpern JR, Hambuch TM, Sawyers CL. The Bcr-Abl leukemia oncogene activates Jun kinase and requires Jun for transformation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92(25): 11746–11750.
7. Sawyers CL, Callahan W, Witte ON. Dominant negative MYC blocks transformation by ABL oncogenes. *Cell*. 1992; 70(6): 901–910.
8. Shuai K, Halpern J, ten Hoeve J, Rao X, Sawyers CL. Constitutive activation of STAT5 by the BCR-ABL oncogene in chronic myelogenous leukemia. *Oncogene*. 1996; 13(2): 247–254.
9. Carlesso N, Frank DA, Griffin JD. Tyrosyl phosphorylation and DNA binding activity of signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins in hematopoietic cell lines transformed by Bcr/Abl. *J Exp Med*. 1996; 183(3): 811–820.
10. Guru Murthy GS, Atallah E. Treatment-Free Remission in CML: the US Perspective. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019 Feb;14(1):56-61. doi: 10.1007/s11899-019-0496-8.
11. Narlı Özdemir Z, Kılıçaslan NA, Yılmaz M, Eşkazan AE. Guidelines for the treatment of chronic myeloid leukemia from the NCCN and ELN: differences and similarities. *Int J Hematol*. 2023 Jan;117(1):3-15. doi: 10.1007/s12185-022-03446-1.
12. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. *Cancer Cell*. 2020 Apr 13;37(4):530-542. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.006.

Авторы:

Жусупова Шербет Колдошовна, соискатель, заведующая отделением Онкогематологии Национального центра онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызская Республика
Эл. почта: sherbet1403@mail.ru

Поступила в редакцию 25.08.2025
Принята к печати 01.09.2025

Authors:

Zhusupova Sherbet Koldoshevna, applicant, head of the Oncohematology Department of the National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic
E-mail: sherbet1403@mail.ru

Received 25.08.2025
Accepted 01.09.2025