

МАТЕРИАЛЫ 48-ГО ЕЖЕГОДНОГО КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ГЕМАТОЛОГОВ *American Society of Hematology. 48th Annual meeting*

С 9 по 12 декабря 2006 г. в Орlando (Флорида, США) состоялось одно из наиболее представительных собраний гематологов мира — 48-й ежегодный конгресс Американского общества гематологов (ASH), в котором приняли участие тысячи гематологов из всех стран мира (число участников обычно составляет 12—15 тыс. и более). Президентом общества является известный американский гематолог, автор одной из двух общепризнанных классификаций хронического лимфолейкоза профессор K.R. Rai. На конгрессе выступили более 200 докладчиков, опубликовано 5540 тезисов, в том числе несколько из нашей страны.

Традиционную ежегодную пленарную лекцию в этом году прочитал проф. A. Ciechanover, который был удостоен Нобелевской премии за свои работы об убиквитин-протеосомной системе, определяющей деградацию внутриклеточных белков — процесс, необходимый для осуществления цикла деления клетки и регуляции факторов транскрипции. Аберрации, возникающие в убиквитин-протеосомной системе, могут приводить к развитию различных заболеваний, в том числе гематологических опухолей.

Ниже мы кратко излагаем некоторые проблемы, которые обсуждались на конгрессе.

Острые лейкозы

Подготовлено М.А. Волковой (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

Основное внимание было уделено оценке причин различных результатов терапии ОЛЛ у детей и взрослых.

В настоящее время долговременная (рассчитанная на 15 лет) выживаемость при детских ОЛЛ превышает 80%, в то время как при взрослых составляет лишь 40%. Даже между пациентами близкого возраста существует разница в частоте полных ремиссий (ПР): 1—14 лет — 98%, 15—18 лет — 94% ($p=0,01$). Это объясняется разницей в биологических особенностях ОЛЛ в различных возрастных группах. Так, Ph-положительный ОЛЛ, наиболее неблагоприятный в отношении прогноза вариант, встречается в 3% случаев у детей и в 30% — у взрослых. Имеющие неблагоприятное прогностическое значение мутации гена *MLL* у детей обнаруживаются в 1—2% случаев ОЛЛ, у взрослых — в 7%. В то же время такие благоприятные для прогноза ОЛЛ цитогенетические изменения, как транслокация *TEL/AML1* и гиперплоидия, у детей встречаются в 20—25% случаев, у взрослых — лишь в 2—5%.

Кроме того, анализ показывает, что у детей между констатацией ПР и началом первого постремиссионного курса терапии проходит в среднем 2 дня, у взрослых — 7 дней. Это связано с разной переносимостью терапии. Так, даже в детском возрасте у детей старше 10 лет чаще возникают связанные с применением аспарагиназы панкреатиты, чем у маленьких пациентов. В то же

время показано, что применение детского протокола, включающего высокие дозы аспарагиназы (более 12 500 ед/м² в неделю на протяжении 30 нед) у детей 10—18 лет и у взрослых 18—50 лет вызывает одинаковое количество аллергических реакций, панкреатитов и тромбозов. Накопленные к настоящему времени данные показывают, что при выборе терапии ОЛЛ следует основываться не на возрасте, а на биологических особенностях лейкоза у каждого конкретного пациента.

У взрослых больных в кооперированных исследованиях частота ПР, по разным данным, колеблется от 74 до 93%, а длительная безрецидивная выживаемость — от 27 до 48%.

При лечении взрослых больных сравнительный анализ показал преимущества прерывистого назначения кортикостероидов (дексаметазона): в исследовании германской многоцентровой группы показано, что ранняя смертность составляет 16% при непрерывном назначении дексаметазона (1—16-й дни) и 5% при прерывистом режиме (1—5-й, 11—14-й дни), а частота ПР — 76 и 82% соответственно. Пока остается открытым вопрос о преимуществах какого-либо из антрациклинов и режимах назначения (еженедельно во время индукции или более высокие дозы в течение двух—трех последовательных дней). Нужны специальные рандомизированные исследования для определения наиболее эффективного и лучше переносимого режима. Традиционно считается показанным раннее назначение циклофосфана, но рандомизированное исследование не подтвердило этого. Очень важным является назначение колоние-стимулирующих факторов для соблюдения необходимой продолжительности терапии. При проведении современной индукционной терапии у взрослых больных ОЛЛ ранняя смертность составляет 11%, у многих возникают инфекционные осложнения, включая грибковые пневмонии. Дальнейшее улучшение результатов может быть достигнуто при интенсификации назначения немиелотоксичных препаратов: винкристина, стероидных гормонов, аспарагиназы. В периоде консолидации следует интенсифицировать терапию, назначая высокие дозы метотрексата и аспарагиназы. Показано назначение ингибиторов тирозинкиназ (например, при Ph-положительном ОЛЛ — гливек) и моноклональных антител (при экспрессии CD20 — мабтера).

Вопрос о трансплантации у больных ОЛЛ остается нерешенным. Есть группы, которые проводят трансплантацию всем больным, имеющим донора-сблинга, другие — только при неблагоприятных прогностических признаках.

Сравнительный анализ результатов терапии больных групп взрослых больных ОЛЛ показал отсутствие разницы в частоте ПР и выживаемости при проведении трансплантации всем больным, имеющим подходящего донора (2696 больных), и адаптированной к прогностическим факторам химиотерапии (2443 больных): часто-

та ПР 84%, долгосрочная выживаемость 35% при трансплантации, 83 и 36% соответственно при консервативной терапии. Имеют плохой прогноз и поэтому являющиеся кандидатами на раннюю трансплантацию больные с про-В вариантом ОЛЛ, больные с t(9;22) и t(4;11), с мутациями Flt3 тирозинкиназы, а также больные с ранним и зрелым типами Т-ОЛЛ. Вариант с тимическим Т-ОЛЛ при современной терапии является прогностически благоприятным.

Важным моментом лечения ОЛЛ у детей и взрослых является профилактика и лечение поражений центральной нервной системы (ЦНС). Один из главных факторов плохого прогноза (развитие поражения ЦНС) — травматичная люмбальная пункция, при которой риск рецидива в 1,5—3 раза превышает таковой при обычной люмбальной пункции. Высокий лейкоцитоз и наличие опухолевого поражения лимфоузлов средостения также увеличивают риск поражений ЦНС. К настоящему времени уже показано, что профилактика нейрорлейкемии тремя препаратами (метотрексат, цитозин-арабинозид, дексаметазон) дает такие же результаты, как краниоспинальное облучение. Имеющаяся тромбоцитопения должна быть по возможности скорректирована непосредственно перед люмбальной пункцией. Высокие дозы метотрексата и использование дексаметазона вместо преднизолона в период терапии также уменьшают риск поражения ЦНС.

Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ)

Специальное пленарное заседание было посвящено различиям в биологии ОНЛЛ, сказывающимся на результатах терапии.

К настоящему времени установлено, что ОНЛЛ являются гетерогенной группой и прогноз в наибольшей степени зависит от типа хромосомных aberrаций, как определяемых, так и неопределяемых цитогенетическими методами. Наилучший прогноз при современной терапии имеет ОНЛЛ с t(15;17) — острый промиелоцитарный лейкоз, хороший прогноз — ОНЛЛ с t(8;22) и inv16 или t(16;16). Плохой прогноз при комплексных изменениях кариотипа, inv3, t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19) и при делеции 5q или отсутствии одной из хромосом 5-й или 7-й пары.

При отсутствии определяемых стандартными цитогенетическими методами хромосомных aberrаций («нормальном кариотипе»), при трисомии хромосом 8, 11, 13, 21, при отсутствии хромосомы Y, t(9;11), делеции длинного плеча одной из хромосом 7, 9, 11 или 20 прогноз считается промежуточным. Однако результаты лечения показывают, что эта группа является гетерогенной по прогнозу. Анализ причин этого привел к открытию ряда хромосомных aberrаций, не определяемых цитогенетическими методами.

Наиболее частой мутацией при ОНЛЛ с нормальным кариотипом является мутация одного из генов семейства нуклеофосмина (ген *NPM1*). По разным данным, мутация *NPM* и обусловленная ею повышенная цитоплазматическая экспрессия белка, кодируемого этим геном, определяется у 46—62% больных при ОНЛЛ с нормальным кариотипом. Эта мутация чаще встречается у женщин и ассоциируется с высоким числом бластных клеток в костном мозге, высоким лейкоцитозом, отсутствием тромбоцитопении и отсутствием или низким числом CD34-положительных клеток в костном мозге.

При отсутствии других aberrаций прогноз при ОНЛЛ с мутацией *NPM1* благоприятный, поскольку эта мутация приводит к облегчению связывания антрациклинов с клеточными структурами и ускоряет гибель патологических клеток. Однако мутация *NPM1* часто сочетается с другой частой мутацией при ОНЛЛ с нормальным кариотипом — мутацией гена *FLT3* тирозинкиназы. Мутации *FLT3* тирозинкиназы встречаются у 22—25% больных ОНЛЛ. Их наличие, особенно тандемное удвоение в юкстамембранном домене тирозинкиназы, уменьшает безрецидивную выживаемость при ОНЛЛ даже в тех случаях, когда эти aberrации встречаются у больных с благоприятными хромосомными изменениями. В настоящее время ведутся клинические испытания ингибитора *FLT3* тирозинкиназы — РКС 412. Недавно установлено, что у 15—20% больных с нормальным кариотипом имеются мутации гена *CEBPA*, кодирующего миелоидный транскрипционный фактор, играющий важную роль в нормальном гранулопоэзе. Эта мутация ассоциируется с более высоким содержанием бластных клеток в крови и более низким числом тромбоцитов, чем у больных без нее. При этой мутации очень редко бывают экстрамедулярные поражения. На основании имеющихся данных не выявлено влияния мутации гена *CEBPA* на частоту ремиссий, но отмечено ее благоприятное влияние на безрецидивную и общую выживаемость.

Первой мутацией, обнаруженной у больных с нормальным кариотипом, было частичное тандемное удвоение гена смешанной лейкоэмической линии (ген *MLL*), которое при ОНЛЛ с нормальным кариотипом встречается у 5—10% больных. Больные ОНЛЛ с такой мутацией не имеют каких-либо клинических отличий, но продолжительность достигнутых ремиссий у них в среднем короче, чем у больных без этой мутации.

В последние годы обнаружено, что у некоторых больных, преимущественно моложе 60 лет, повышена экспрессия белка, кодируемого геном *BAALC*. При этой aberrации отмечены более короткие безрецидивная и общая выживаемость. У той же возрастной категории больных обнаружена и другая редкая aberrация — повышенная экспрессия белка, кодируемого геном *ERG*, также отрицательно влияющая на продолжительность общей и безрецидивной выживаемости.

В лечении наибольшие трудности имеются у больных 65 лет и старше. Результаты лечения этих больных улучшились за последние 25 лет, но остаются заметно хуже результатов лечения больных моложе 60 лет. В большинстве исследований показано, что частота ремиссий у пациентов старше 65 лет составляет 45—55%, а остаются в ремиссии на протяжении трех лет менее 15% больных. Использование высоких доз даунорубицина (по 60 мг/м² в день в течение трех дней) заметно увеличило число полных ремиссий у этих больных, но безрецидивная и общая выживаемость не изменились. Многоцентровые исследования не продемонстрировали какого-либо улучшения данных показателей у этой группы больных при добавлении этопозиды, замене даунорубицина идарубицином или митоксантроном, консолидации ремиссии высокими дозами цитозин-арабинозида и при проведении продолжительной поддерживающей терапии.

Назначение колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF) в качестве прайминг-терапии не уве-

личило частоту ремиссий, а их назначение после курса терапии сократило период нейтропении, но не увеличило частоту ремиссий и даже не уменьшило частоту угрожающих жизни инфекционных осложнений. В исследовании Западной кооперативной группы 82% больных с плохим состоянием к началу лечения (performance status по Zubrod - 3) старше 75 лет умерли в течение 30 дней от начала стандартной индукционной терапии.

Худший прогноз у пожилых пациентов связан со значительно более частой встречаемостью у них неблагоприятных хромосомных аберраций, однако во всех прогностических цитогенетических группах частота ремиссий у пожилых пациентов оказалась достоверно ниже, чем у больных моложе 60 лет.

У больных старше 65 лет также заметно чаще отмечается экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости. Исследование Западной кооперативной онкологической группы, включившее 968 больных, показало, что благоприятные цитогенетические изменения обнаружены у 17% больных моложе 56 лет и лишь у 4% пациентов старше 75 лет, в то же время число больных с неблагоприятными хромосомными аберрациями возросло с 35% в группе моложе 56 лет до 51% в группе старше 75. Повышенная экспрессия гена *MDR1* (ген множественной лекарственной устойчивости) определялась у 33% больных моложе 56 лет и у 57% старше 75 лет.

В терапии больных старше 65 лет в настоящее время испытываются лекарственные препараты с различным механизмом действия — oblimersen (антисмысловые нуклеотиды к *bcl-2*), zosuquidar (препарат, снижающий активность гена *MDR1*), gemtuzumab (антитела к *CD33*), ингибитор фарнезилтрансферазы (*zarnestra*).

Трансплантация остается наиболее надежным методом терапии для больных с плохими прогностическими признаками. В настоящее время наиболее часто применяются немиелоаблативные режимы кондиционирования в расчете на эффект «трансплантат против лейкоза». Недавно опубликованы данные многоцентрового исследования, включившего 122 больных с плохими прогностическими признаками. Средний возраст больных составил 57,5 года (60—74 года), 14 больных были старше 60 лет. Двухлетняя выживаемость после трансплантации составила 44% при трансплантации от родственного донора и 63% — от неродственного. Это доказывает, что основной механизм и эффект действия трансплантации — «трансплантат против лейкоза». Недавно опубликовано исследование, в котором трансплантация от родственного и неродственного донора с немиелоаблативным режимом кондиционирования использовалась в качестве консолидирующей терапии для пациентов с плохими прогностическими признаками в течение 22—74 дней после постановки диагноза (как только находили донора), немедленно после индукционного курса терапии. Такое лечение получили 26 больных, за время наблюдения, равное 22 мес, живы без рецидива 61%.

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ)

Несколько докладов было посвящено современной тактике лечения ОПЛ.

В настоящее время при правильном лечении возможно добиться излечения большинства больных ОПЛ. Благодаря низкой экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1* ОПЛ оказался высо-

кочувствительным к антрациклинам, с помощью которых в монорежиме удается получить ПР у 55—88% больных. Открытие эффективности при ОПЛ полностью трансретиневой кислоты (АТРА) ознаменовало начало эры патогенетической терапии. Появление в терапии ОПЛ триоксида мышьяка открыло новые возможности лечения больных с рецидивами после первоначальной терапии АТРА. Сочетание АТРА с антрациклинами (идарубицин или даунорубицин) позволяет, по данным всех кооперированных международных исследований, получить ПР у 90—95% больных и 2—3-летнюю выживаемость у 77—88%. Не было зарегистрировано случаев резистентности при использовании сочетания АТРА с идарубицином. В рандомизированном исследовании было также показано некоторое преимущество в выживаемости молодых пациентов при лечении комбинацией цитозин-арабинозида с идарубицином по сравнению с эффектом такого сочетания с даунорубицином. Считавшиеся плохими прогностическими признаками наличие помимо *t(15;17)* добавочных хромосомных аберраций, экспрессия *CD56*, укороченная форма транскрипта *PML/RAR* при использовании современной стандартной терапии полностью утратили свое отрицательное прогностическое значение.

Такие же высокие результаты, как при сочетании АТРА с антрациклинами, получены в большинстве исследований при использовании триоксида мышьяка в монорежиме для лечения первичных больных: 86—100% ПР, 2—3-летняя общая выживаемость (при использовании в качестве поддерживающей терапии триоксида мышьяка или АТРА в сочетании с химиотерапией) — 80—97%, безрецидивная выживаемость — 64—86%. Для лечения больных, которым в связи с наличием сопутствующих заболеваний химиотерапия считалась противопоказанной, иногда применялось сочетание триоксида мышьяка и АТРА с таким же числом ПР, как указано выше.

К настоящему времени доказано, что проведение после достижения ремиссии по крайней мере двух курсов консолидирующей терапии, содержащей антрациклины, позволяет получить молекулярную ремиссию (отсутствие транскрипта *PML/RAR* при ПЦР-исследовании) у 90—99% больных.

Не проводилось рандомизированных исследований, доказывающих пользу применения АТРА в периоде поддерживающей терапии, однако результаты, полученные двумя кооперированными группами — испанской (PETHEMA) и итальянской (GIMEMA), показали статистически достоверное улучшение результатов при регулярном периодическом включении АТРА на протяжении 15 дней в режимы поддерживающей химиотерапии.

До сих пор остается дискуссионным вопрос о целесообразности использования цитозин-арабинозида в терапии ОПЛ. Европейская кооперированная группа в рандомизированном исследовании продемонстрировала увеличение числа рецидивов при исключении цитозин-арабинозида из схем индукционной терапии. Однако в исследовании PETHEMA при большей, чем в Европейском исследовании, дозе антрациклинов без использования цитозин-арабинозида были получены результаты, равные лучшим результатам Европейской группы. Возможно, различия в результатах связаны и с использованием разных антрациклинов (дауноруби-

цин, или идарубицин, или митоксантрон). Следует иметь в виду, что в Европейском исследовании польза применения цитозин-арабинозида была особенно значимой в группе больных с плохими прогностическими признаками. Эти данные подтверждены в исследовании GIMEMA, где использовался цитозин-арабинозид в периоде консолидации в группе больных с плохими прогностическими признаками.

До настоящего времени неясно, нужно ли проводить поддерживающую терапию всем больным ОПЛ после индукции и двух циклов консолидации или только тем, у кого молекулярная ремиссия была получена не после индукционного, а лишь после консолидационного курса терапии. Пока стандартной остается рекомендация проводить поддерживающую терапию всем больным на протяжении двух лет, используя три препарата — 6-меркаптопурин, метотрексат и периодически ATRA.

Рецидивы с поражением ЦНС встречаются у 1% больных ОПЛ, но у 5% больных с количеством лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$. В связи с этим таким больным рекомендуется профилактика нейрорлейкемии, которую следует проводить в периоде консолидации после восстановления нормального количества тромбоцитов.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при современной терапии ОПЛ рекомендуется только больным, у которых не удается достичь молекулярной ремиссии после курсов консолидации. Даже в этих случаях рекомендуется использовать триоксид мышьяка, а трансплантацию предпринимать лишь при отсутствии молекулярной ремиссии после этой терапии.

Мониторинг сохранения молекулярной ремиссии следует проводить каждые полгода на протяжении поддерживающей терапии. При обнаружении молекулярного рецидива (появлении транскрипта PML/RAR α) необходимо провести курс индукционной терапии с последующей оценкой результатов по данным ПЦР. При невозможности достижения молекулярной ремиссии рекомендуется лечение триоксидом мышьяка.

Результаты исследований, проведенных всеми группами, показывают, что пожилые пациенты (старше 65 лет и даже старше 70—75 лет) хорошо переносят лечение ОПЛ такими же режимами (сочетание ATRA, антрациклинов и цитозин-арабинозида), как у более молодых больных. При лечении больных старших возрастных групп следует только использовать не даунорубицин, а менее кардиотоксичные антрациклины (идарубицин или митоксантрон) и несколько снижать дозу антрациклинов.

В связи с тем что у детей при лечении ATRA часто развиваются менингеальные симптомы, доза препарата у них снижается с обычной для взрослого 45 мг/м² до 25 мг/м².

Новое в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ)

Подготовлено А.Ю. Зарицким (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии)

В конце XX — начале XXI века появилось новое направление в лечении ХМЛ, суть которого заключается в создании средств патогенетического действия, блокирующих связывание АТФ с ABL-тирозинкиназой, что отменяет включение сигнальных путей, ответственных за клеточную пролиферацию. Первым фармакологиче-

ским препаратом с таким действием стал иматиниб-мезилат (гливек). Результаты международных пятилетних исследований данного препарата стали доступными в 2006 г. Было показано, что терапия гливексом приводит к цитогенетической ремиссии у 87% больных, 93% из которых не прогрессируют при пятилетнем наблюдении. Невиданные до настоящего времени результаты! Важно отметить, что токсичность препарата крайне низка. Еще одной очень важной особенностью препарата является то, что риск прогрессии заболевания уменьшается с каждым последующим годом лечения гливексом. Несмотря на поразительные результаты терапии, нельзя сказать, что проблема лечения ХМЛ решена. Существует по крайней мере две причины, которые требуют постоянного развития данного направления. Во-первых, в процессе терапии возникают мутации гена *BCR-ABL*, которые приводят к изменению структуры тирозинкиназы, препятствующие связыванию препарата с ферментом. При некоторых мутациях связывание с препаратом становится абсолютно невозможным, при других для преодоления резистентности требуются более высокие концентрации препарата (увеличение дозы гливека). Во-вторых, ранние покоящиеся лейкоэмические клетки-предшественники нечувствительны к гливексу. С практической точки зрения это означает необходимость в постоянном и непрерывном приеме препарата.

Способам лечения ХМЛ было посвящено очень много выступлений и публикаций на конгрессе Американского общества гематологов. Их условно можно разделить на несколько групп: дальнейший анализ пятилетнего международного исследования эффективности гливека; анализ результатов отдельных центров; оценка эффективности новых препаратов, блокирующих активность p210BCR-ABL тирозинкиназы; способы эрадикации резидуальных лейкоэмических клеток.

Эффективность гливека. Очень важными представляются работы, оценивающие время достижения цитогенетической и молекулярной ремиссий. Было показано, что чем раньше достигнуты эти цели, тем дольше бессобытийная выживаемость больных. Важным фактором раннего достижения эффекта является концентрация гливека в плазме, которая может зависеть от активности цитохрома печени, всасываемости гливека в кишечнике, активности клеточных помп, вкачивающих и выкачивающих гливек. Оказалось, что у больных, принимающих стандартную дозу гливека, частота достижения цитогенетической и молекулярной ремиссии была тем выше, чем выше была концентрация гливека в плазме. Логично возникает вопрос об изначально более высокой дозе гливека. Такой подход может также быть обоснован тем фактом, что эффективность гливека в ранней хронической фазе выше, чем в поздней. Действительно, чем позже мы начинаем терапию гливексом, тем более вероятны мутации в гене *BCR-ABL*. Было показано, что терапия гливексом в дозе 800 мг приводит к большей частоте и более раннему достижению цитогенетической и молекулярной ремиссий.

Одним из важных теоретических аспектов является взаимодействие лейкоэмической клетки со стромой костного мозга и гливексом. Этому вопросу было посвящено несколько исследований, представленных на конференции. Оказалось, что гливек приводит к увеличению экспрессии на лейкоэмических клетках CXCR4,

рецептора для хемокина SDF, и таким образом способствует их выживанию. Напротив, ингибция CXCR4 препятствует контакту со стромой и повышает чувствительность к гливеку. Подобные исследования интересны в плане их возможного клинического приложения. Следует, однако, отметить, что содержание лейкоэмических клеток после терапии гливеком или аллогенной трансплантации костного мозга в крови и костном мозге одинаково.

Новые ингибиторы тирозинкиназ. В настоящее время наиболее изученными являются препараты нилотиниб (тасигна, «Новартис») и дасатиниб (спрайсел, «Бристоль-Майерс»). Нилотиниб — аналог иматиниба, превосходящий его по эффективности и спектру преодолеваемых мутаций. Основными мишенями влияния дасатиниба являются не только bcr-abl, но также src и еще 14 тирозинкиназ. Следовательно, терапию дасатинибом можно назвать мультитаргетной.

Нилотиниб оказался эффективным у больных с резистентностью или непереносимостью гливека. У таких больных нилотиниб индуцирует гематологические ремиссии в 69% и цитогенетические ремиссии в 42% случаев. Аналогичные результаты можно получить и при использовании дасатиниба. Частота серьезных побочных эффектов также сопоставима, хотя их спектр различается. Нужно отметить, что при использовании дасатиниба в максимальной эффективной дозе части больных требовалось снижение дозы из-за развития осложнений. Для обоих препаратов мутацией, вызывающей резистентность, является T315I. Очень обнадеживающими представляются результаты использования нилотиниба в качестве первой линии терапии. Так, было показано, что полная цитогенетическая ремиссия достигается к 3 мес терапии у 93% больных, а к 6 мес — у 100%.

С практической точки зрения очень важным является вопрос, что делать при возникновении резистентности к первой линии терапии (гливек). При доступности других ингибиторов тирозинкиназ смена препарата представляется более оправданной, чем увеличение дозы исходного препарата. Перекрестной резистентности между наиболее исследованными препаратами (гливек, нилотиниб, дасатиниб), по-видимому, нет. Показано, что больные, резистентные к гливеку и дасатинибу, отвечают на терапию нилотинибом. Однако последовательное использование различных ингибиторов тирозинкиназ может привести к накоплению мутаций, в связи с чем обсуждается стратегия использования нескольких ингибиторов одновременно.

Вслед за вышеуказанными препаратами стали появляться и другие: ski-bcr-abl-src-ингибитор — SKI-606, INNO-406, MK-0457.

Особенностью INNO-406 является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, MK-0457 отличает возможность ингибировать многие сигнальные пути, посредством которых ген *BCR-ABL* реализует свой онкогенный потенциал — аутога-kinase FLT3, JAK2. Блокирование сигнальных путей делает этот препарат очень перспективным для преодоления резистентности мутации T315I, для лечения других миелопролиферативных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет экспрессия JAK2 (полицитемия, миелодисплазия).

Обсуждались и другие фармакологические подходы к лечению ХМЛ. Прежде всего, это блокаторы промоторных сигнальных путей, такие как ингибитор m-TOR (Everolimus, Novartis), ингибиторы гистон-деацетилаз, приводящие к нарушению образования структуры *BCR-ABL* и его деградации.

Эрадикация резидуальных лейкоэмических клеток. В настоящее время существуют лишь экспериментальные (*in vitro*) фармакологические подходы к решению этой проблемы, основанные на регуляции помп, вкачивающих и выкачивающих лекарство, и индукции апоптоза.

Трансплантация до настоящего времени является наиболее радикальным подходом к терапии ХМЛ. По-прежнему обсуждается место этого метода в терапии данного заболевания. Аллогенная трансплантация в настоящее время является второй линией терапии при первичной и вторичной резистентности к гливеку. Выбор времени трансплантации определяется как прогностическими факторами заболевания, так и прогностическими факторами риска процедуры. Гливек может использоваться для лечения рецидивов после аллогенной трансплантации. Широко обсуждается вопрос стоимости — эффективности двух направлений (трансплантация, ингибиторы тирозинкиназ).

Крайне привлекательной является попытка сочетания гливека и интерферона. Окончательные выводы делать рано, однако показано, что интерферон способен углублять молекулярный ответ после терапии гливеком. Будущее покажет оправданность сочетанной или последовательной терапии этими препаратами.

Заслуживает внимания еще ряд практических аспектов. Были проанализированы результаты отмены гливека у больных в полной молекулярной ремиссии. Оказалось, что у 8 из 15 больных в течение 6 мес после отмены гливека развился молекулярный рецидив. Это еще раз указывает на необходимость постоянного приема препарата.

Анализ исходов беременностей у 180 женщин, принимающих гливек, выявил высокий процент дефектов плода и повышение риска спонтанных аборт.

В целом можно говорить о том, что вскоре в клинической практике будут доступны новые ингибиторы тирозинкиназ и другие препараты, целенаправленно влияющие на лейкоэмический процесс, которые позволят успешно бороться с ситуациями, когда гливек оказывается неэффективным. Следует отметить, что в основном новые препараты находятся на этапе клинических испытаний и не могут быть широко рекомендованы ни врачам, ни пациентам. Для нас основными способами борьбы с резистентностью являются повышение доз гливека и аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток. Смена гливека на новые ингибиторы тирозинкиназ возможна сейчас лишь в центрах, участвующих в клинических испытаниях данных препаратов.

В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ)

Подготовлено Е.А. Никитиным (Гематологический научный центр РАМН)

Новые рекомендации при обследовании больных В-ХЛЛ

Одним из ключевых событий на конференции 2006 г. стал доклад руководителя немецкой группы по изучению ХЛЛ М. Hallek, посвященный новым реко-

мендациям по обследованию и лечению больных В-ХЛЛ. Ранее мировое сообщество пользовалось правилами, разработанными рабочей группой Национального института рака США (1996). Начиная доклад, М. Hallek подчеркнул, что критерии 1996 г. для своего времени были выдающимся достижением, поскольку позволили выработать консенсус, применяемый не только в клинических испытаниях, но и в клинической практике. Прогресс, произошедший за последние 10 лет, диктует необходимость пересмотра правил и адаптации их к современным требованиям. В 1996 г. критерии диагностики и оценки эффективности терапии В-ХЛЛ разрабатывались в связи с внедрением в практику нового метода — иммунофенотипирования, а также в связи с тем, что в планируемые клинические испытания нужно было включать цитогенетические и молекулярные исследования. За 10 лет в нашем распоряжении появились новые более эффективные лекарства и химиотерапевтические режимы, позволяющие получать ремиссии лучшего качества, в том числе добиваться эрадикации минимальной остаточной болезни (МОБ). Так что устаревшие критерии ремиссии уже могут не подходить для оценки их эффективности. Кроме того, появилось много данных, касающихся прогностических маркеров В-ХЛЛ. Большая часть изменений в правилах предназначена для исследовательских групп. Если говорить о повседневной практике, то изменения заключаются в следующем.

1. Для установления диагноза В-ХЛЛ больше не требуется исследование костного мозга. Показания к трепанобиопсии при В-ХЛЛ:

- начало терапии. Костный мозг должен быть исследован непосредственно перед началом терапии;
- наличие любой цитопении;
- оценка полноты ремиссии.

2. Иммунофенотипическая характеристика В-ХЛЛ ранее определялась как «коэкспрессия CD19, CD23 и CD5, экспрессия одного типа легкой цепи и слабая экспрессия поверхностных иммуноглобулинов». В 2006 г. к этой характеристике добавлено еще 2 параметра: для В-ХЛЛ типична слабая экспрессия CD20 и CD79b по сравнению с нормальными В-лимфоцитами. Оценка ZAP-70 и CD38 необходима только в клинических испытаниях. В обычной клинической практике оценка этих маркеров не является обязательной.

3. Молекулярные маркеры: всем больным, которым показана терапия, должен проводиться скрининг на делецию 17p. Это очень важно, поскольку у пациентов с делецией 17p практически нет ответа на стандартные режимы терапии. Все другие маркеры (мутационный статус и цитогенетические нарушения del11q, del13q, trisomia 12) должны выполняться только в рамках клинических испытаний. В рутинной практике они не нужны, поскольку никак не влияют ни на первоначальный выбор терапии, ни на тактику в период наблюдения.

4. До начала терапии необходимо проводить скрининг на инфекции цитомегаловируса (CMV), HBV и HCV. Если CMV исходно выявляется по ПЦР, то необходим ежемесячный мониторинг CMV во время терапии. Если CMV исходно не выявлялся, то ПЦР должна проводиться только при подозрении на инфекцию, но немедленно. Оценка HBV и HCV необходима потому, что на фоне иммуносупрессивной терапии может происходить реактивация этих инфекций.

5. Компьютерная томография должна выполняться только в клинических испытаниях минимум дважды: до начала терапии и по ее окончании.

6. Изменилось понятие «резистентность к терапии». Сегодня она определяется как:

- отсутствие ответа на терапию (резистентность на фоне лечения);
- рецидив, развившийся в течение 12 мес.

7. МОБ должна определяться только в рамках клинических испытаний с помощью проточной цитофлуориметрии. Перечень маркеров еще не утвержден.

8. Наличие аутоиммунной анемии и тромбоцитопении больше не рассматривается как стадия III/IV по Rai или С по Binet.

Скорость обновления опухолевого клона В-ХЛЛ и прогностические факторы

Появляется все больше данных о том, что различные активационные сигналы (антигенная стимуляция, взаимодействие с другими клетками, цитокины) могут запускать процесс деления в клетках В-ХЛЛ. Однако до сих пор было неясно, мономорфен ли опухолевый клон по пролиферативной активности. Этот вопрос исследован группой N. Chiorazzi. 9 больных с В-ХЛЛ, доля CD38+ клеток у которых колебалась от 1,7 до 97,8%, принимали ежедневно порции воды, меченной нерадиоактивным изотопом дейтерия (2H) в течение 12 нед. Затем из крови этих пациентов, взятой на 8-й и 24-й неделе, выделяли CD5+CD19+CD38+ и CD5+CD19+CD38- клетки и оценивали включение дейтерия в ДНК с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии. На 8-й неделе включение дейтерия в CD38+ вдвое превышало включение в CD38-клетки у всех больных. К 24-й неделе содержание дейтерия в этих популяциях не различалось, что может говорить либо о более короткой продолжительности жизни CD38+ клеток, либо о том, что экспрессия CD38 повышается в клетках В-ХЛЛ в период активного деления и снижается в период покоя.

В другой работе этой группы проведено сравнение длин теломерных концов в CD38+ и CD38- популяциях. Теломеры — это гексамерные повторы на концах хромосом, которые укорачиваются с каждым циклом клеточного деления. Когда длины теломер достигают критической величины, клетка погибает по механизму апоптоза, поэтому длина теломер показывает пролиферативный анамнез клетки. Длина теломер может увеличиваться ферментом теломеразой. Этот процесс активно происходит в герминальных центрах, где В-клетки подготавливаются к тому, чтобы стать долгоживущими клетками памяти. В CD38+ клетках наблюдалась более высокая активность теломеразы, но длины теломерных концов в CD38+ и CD38-клетках у каждого конкретного пациента не различались. Последнее неудивительно: как CD38+, так и CD38-клетки принадлежат одному опухолевому клону. Таким образом, опухолевый клон В-ХЛЛ неоднороден: CD38+ популяция содержит достоверно больше клеток, недавно подвергавшихся делению. Эти данные имеют и прикладное значение. Хотя экспрессия CD38 слабо предсказывает клиническое течение у каждого отдельного пациента, прогностическая значимость CD38 на больших выборках больных хорошо установлена. Уровень CD38+ клеток, возможно, отражает скорость об-

новления опухолевого клона. Более высокая скорость обновления создает предпосылки к появлению субклонов с дополнительными цитогенетическими aberrациями. У многих пациентов нередко можно наблюдать изменение клинического течения В-ХЛЛ. В этом вопросе может иметь значение не столько давность, сколько динамика обновления опухолевого клона.

С этой темой пересекается интересная работа из клиники Mayo. S. Nowakowski и соавт. представили данные по прогностическому значению числа теней Боткина — Гумпрехта в мазке крови. Ранее этими авторами с помощью протеомного анализа было показано, что В-ХЛЛ характеризуется высокой экспрессией белка цитоскелета виментина и что уровень экспрессии виментина коррелирует с мутационным статусом генов вариабельного региона иммуноглобулинов (IgVh). Поскольку виментин играет ключевую роль в формировании цитоскелета, авторы предположили, что число теней Боткина — Гумпрехта может обратно коррелировать с уровнем виментина и иметь прогностическое значение. Авторы провели слепой анализ мазков крови, взятых от 75 больных В-ХЛЛ. В каждом мазке подсчитывали процент теней Боткина — Гумпрехта от общего числа лимфоцитов и сравнивали его с уровнем экспрессии виментина. Число разрушенных клеток составило в среднем 27% (4—72%). Их процент не коррелировал с лимфоцитозом и не менялся существенно во времени у каждого конкретного пациента. Авторы получили достоверную обратную зависимость между числом теней Боткина — Гумпрехта и уровнем экспрессии виментина. Более того, оказалось, что процент теней обратно коррелирует с выживаемостью. У больных, имеющих менее 30% теней Боткина — Гумпрехта, медиана времени до терапии составила 72,7 мес. В группе с числом теней менее 30% медиана не достигнута. Несомненно, что необходима большая независимая оценка числа теней Боткина — Гумпрехта как прогностического маркера. Вариант В-ХЛЛ без мутаций IgVh не сопровождается значительным разрушением клеток, возможно, потому, что клетки этого варианта обладают большим пролиферативным потенциалом и менее зависимы от микроокружения.

Клональная эволюция В-ХЛЛ

С увеличением срока наблюдения за больными, получавшими флударабинсодержащие курсы, отмечается все больше рецидивов и некоторые из них характеризуются иным качеством и трудно поддаются терапии. Выживаемость больных, у которых удается получить ответ на терапии второй линии, приемлема. Напротив, у больных с резистентностью к алкилирующим препаратам и, в особенности, к флударабину продолжительности жизни сопоставима с выживаемостью пожилых больных с рецидивами ОЛЛ. О механизмах резистентности клеток В-ХЛЛ до последнего времени было известно мало. Сегодня в нашем распоряжении имеется уже несколько исследований, посвященных клональной эволюции В-ХЛЛ на фоне современной терапии. На конференции была представлена работа немецкой группы, посвященная анализу цитогенетических aberrаций в динамике у 64 пациентов. Средний интервал между анализами составил 42 мес (23—73 мес). За этот период у 11 (17%) больных наблюдалась клональная эволюция. У 4 больных появилась делеция 17p, у 3 — делеция 6q21, у 2 — делеция 11q и у 1 — дупликация рай-

она 8q24. Наконец, у 3 пациентов исходно моноаллельная делеция 13q стала биаллельной. Клональная эволюция наблюдалась исключительно у больных с вариантом В-ХЛЛ без мутаций IgVh. Еще одно важное наблюдение состояло в том, что у всех пациентов (n=10), имевших делецию 17p исходно, в динамике отмечалась экспансия клеток-носителей делеции 17p. Четверо больных получали хлорамбуцил, 3 — флударабин, 2 — FC и 1 — ритуксимаб.

Сходная работа была опубликована Shanafelt в JCO в 2006 г. Авторы исследовали цитогенетические aberrации, наблюдавшиеся у больных в дебюте и на момент рецидива (медиана времени между анализами 7,8 года (1,9—11 лет)). Клональная эволюция наблюдалась у 18 (11%) из 159 больных, причем в группе без мутаций IgVh значительно чаще. У больных без мутаций IgVh выявлялись преимущественно del17p и del11q, в то время как у больных с мутациями — del13q. В совокупности эти данные говорят о том, что современная терапия алкилирующими препаратами и аналогами пуринов может селективировать субклоны с del17p и del11q. Нарушения пути p53 могут объяснять рефрактерность рецидивов болезни у многих больных. В аспекте кинетики обновления опухолевого клона важно, что высокая экспрессия CD38 наблюдается при варианте В-ХЛЛ без мутаций IgVh. Таким образом, более частое появление дополнительных хромосомных нарушений у больных без мутаций может объясняться более высокой скоростью обновления опухолевого клона. Однако это не объясняет специфичность aberrаций: при варианте без мутаций возникают преимущественно делеции 17p и 11q, тогда как при варианте с мутациями — преимущественно del13q.

Как свидетельствуют обе работы, клональная эволюция наблюдается относительно редко — у 11 и 17% больных. Это явно меньше процента больных с химиорезистентными рецидивами. Одна из причин этого несоответствия может заключаться в том, что FISH позволяет увидеть лишь строго определенные цитогенетические нарушения. Классическое кариологическое исследование позволяет увидеть больше, но его применение ограничивается тем, что клетки В-ХЛЛ нечасто удается стимулировать митогенами: митозы выявляются менее чем у половины больных. В этом смысле интересна работа C. Schoh и соавт. из Мюнхена. Авторам удалось улучшить методику культивирования клеток В-ХЛЛ и добиться выявления митозов в 98,7% случаев, чего ранее не удавалось никому. В качестве митогенов использовали иммуностимулирующий CpG-олигонуклеотид DSP30 и интерлейкин-2. В работе исследовано 446 случаев В-ХЛЛ с помощью модифицированной кариологической методики и FISH со стандартным набором проб (хромосома 12, ATM, TP53, DS13S25 и DS13S319). С помощью кариологического анализа цитогенетические aberrации были выявлены у 84% больных, в то время как с помощью FISH — только у 80,2%. Модифицированный кариологический анализ позволил выявить 97 сбалансированных и 169 (!) несбалансированных транслокаций приобретением или утратой хромосомного материала. В 1970-х годах Mittelman назвал хронический лимфолейкоз «золушкой» на фоне других гематологических опухолей, подразумевая, что специфических нарушений при хроническом лимфолейкозе нет. Пришло время, и «золушка» превратилась в настоящую прин-

цессу! У 28 больных были выявлены сбалансированные транслокации района 13q14. Это наблюдение свидетельствует о том, что механизмы утраты района 13q14 не единообразны. Более того, оно опровергает один из краеугольных камней теории, постулировавшей происхождение В-ХЛЛ из наивных клеток, не контактировавших с антигеном. Самым частым вариантом хромосомных нарушений при лимфомах являются транслокации. Парадоксально, но транслокации при ХЛЛ ранее не выявлялись почти никогда. Отсутствие транслокаций, возникающих во время соматической гипермутации, объяснялось тем, что опухолевая трансформация клетки-предшественницы В-ХЛЛ происходит до фолликулярной стадии. Отсутствие транслокаций, возникающих во время VDJ-рекомбинации, объяснялось тем, что развитие лимфомы по такому сценарию требует второго события, возникающего после контакта с антигеном. Работа С. Schoh говорит о том, что транслокации в опухолевых клетках В-ХЛЛ на самом деле возникают очень часто. Еще одно важное наблюдение в этой работе состоит в том, что у больных с делецией р53 выявлялось значительно больше хромосомных нарушений, чем у больных без этой делеции.

Терапия рецидивов В-ХЛЛ

Каковы современные подходы к лечению больных с делецией 17р? По-видимому, необходимо избегать тех вариантов лечения, которые могут стимулировать селекцию и экспансию р53-негативных субклонов. К таким видам терапии относятся облучение, использование алкилирующих препаратов, аналогов пуринов и ритуксимаба. Весьма вероятно, что больные, которые оказались резистентны к FCR, имели нарушения пути р53. В таких случаях нужно выбирать терапию, которая действует независимо от пути р53. Сегодня это кэмпас и высокие дозы стероидов. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний, в которых изучается эффективность кэмпаса в сочетании со стероидами или без них. На конференции были доложены результаты завершеного английского исследования UKCLL02, посвященного подкожному введению кэмпаса у больных с рефрактерностью к флударабину. Кэмпас назначали в стандартной дозе 30 мг трижды в неделю до максимального ответа (до 24 нед) в зависимости от результатов исследования костного мозга, которое проводилось каждые 6 мес. При отсутствии ответа на 6-й неделе к терапии добавляли флударабин перорально по 40 мг/м² в течение 3 дней каждые 4 нед. Включено 50 больных, средний возраст 64 года (41—79 лет). Средняя продолжительность терапии кэмпасом составила 18,8 нед (1,6—24 нед). На монотерапии кэмпасом получено 5 ПР без МОБ, 2 ПР с МОБ, 15 частичных ремиссий (ЧР). У 25 больных монотерапия была неэффективна, 2 умерли во время лечения. Флударабин был добавлен к терапии у 17 пациентов (6 в ЧР и 11 без ответа) и улучшил ответ у троих: двое пациентов с рефрактерностью к кэмпасу достигли ЧР, 1 пациент — ПР. На фоне терапии было зарегистрировано 18 эпизодов реактивации CMV-инфекции, но все они успешно излечены с помощью противовирусной терапии. Медиана общей выживаемости у достигших ремиссии больных составила 25 мес, у рефрактерных больных — 13 мес. По заключению авторов, подкожная лекарственная форма переносилась существенно лучше внутривенной.

Исследователи из MD Anderson Cancer Center представили данные о переносимости и эффективности режима CFAR, включающего все наиболее активные при В-ХЛЛ препараты. Схема: циклофосфан 250 мг/м² с 3-го по 5-й день, флударабин 25 мг/м² с 3-го по 5-й день, кэмпас 30 мг в 1, 3 и 5-й дни и ритуксимаб 375—500 мг/м² во 2-й день. В качестве премедикации перед моноклональными антителами в 1-й день назначали метилпреднизолон (125 мг), на 2, 3 и 5-й дни — гидрокортизон в дозе 50 мг. Курсы повторялись каждые 28 дней. В качестве сопроводительной терапии использовали бисептол 2—3 раза в неделю и валациклоvir или валганциклоvir на весь период лечения и в течение 2 мес после его окончания. В исследование включены 79 пациентов, из которых 74 завершили терапию. Средний возраст больных 58 лет (39—79 лет). Большинство больных были тяжело предлечены (среднее число вариантов терапии в анамнезе — 3, разброс от 1 до 14). 43 больных ранее получали FCR и 10 — FC. Было получено 18 (24%) ПР, 2 нодулярных ЧР и 28 ЧР. Общий ответ составил 65%. 22 пациента были рефрактерны к терапии. Эрадикация МОЮ, оцениваемая с помощью двухцветной проточной цитофлуориметрии, была достигнута у 100% больных в ПР, у 1 больного из двух с нодулярной ЧР и у 50% больных с ЧР. Из 32 больных с рефрактерностью к флударабину 13% достигли ПР и 30% ЧР. 16 больных имели делецию 17р; у 44% из них был получен ответ на лечение. В группе больных, ранее получавших FCR (n=43), зарегистрировано 19% ПР и 37% ЧР, в группе FC — 10 и 60 соответственно.

Большинство больных получили более 3 циклов (1—6), хотя терапию часто приводилось прерывать из-за миелосупрессии. Все 6 циклов удалось провести у 23% больных. Нейтропения III и IV степени наблюдалась на 20 и 39% циклов соответственно, тромбоцитопения III и IV степени — в 17 и 15%. CMV-инфекция, потребовавшая терапии, развилась у 12 больных. Авторы отметили, что скрининг на CMV, проводившийся перед каждым курсом, не помог выявить пациентов с высоким риском и предупредить клинически явную инфекцию. Таким образом, судя по представленным данным, курс CFAR переносится довольно тяжело. Однако этот режим может применяться у больных, которые ранее получали FCR, в чем и состоит основной вывод авторов.

Группа J. Burt исследовала режим FCR плюс люмиликсимаб. Люмиликсимаб — приматизированное моноклональное антитело против CD23. Люмиликсимаб вводили в первый день каждого цикла FCR. 3 больных получили его в дозе 375 мг/м², 28 — в дозе 500 мг/м². Больные ранее получили в среднем 2 варианта (1—9). Нейтропения, в том числе осложненная лихорадкой, наблюдалась у половины больных. 2/3 больных получили более 3 циклов химиотерапии. Общий ответ на терапию составил 70%. 48% больных достигли ПР, 10% — ЧР и 13% — неподтвержденных ЧР.

Еще одна комбинация, основанная на флударабине и ритуксимабе, — курс OFAR: оксалиплатин 25 мг/м² с 1-го по 4-й день, флударабин 30 мг/м² на 2-й и 3-й дни, цитарабин 1 г/м² на 2-й и 3-й дни, ритуксимаб 375 мг/м² на 3-й день, пегфилграстим 6 мг на 6-й день. Курсы повторялись каждые 28 дней. Этот режим проводился только у больных с синдромом Рихтера и пациентов с рефрактерностью к флударабину. Анализ доступны 37

больных. Из них 14 имели синдром Рихтера и 23 были рефрактерны к флударабину. У половины больных удалось провести 2 и менее курсов терапии. Трансфузии эритроцитов и тромбоцитов потребовались на 56 и 61% циклов соответственно. У 14 больных с синдромом Рихтера было получено 3 ПР и 4 ЧР (общий ответ 58%). У 23 больных с рефрактерностью к флударабину получены 1 нодулярная ЧР и 5 ЧР.

Терапия первой линии В-ХЛЛ

На конференции были представлены две работы, дополняющие результаты ранее опубликованного исследования UK LRF CLL4. Протокол UK LRF CLL4 был открыт в феврале 1999 г. и завершен в ноябре 2004 г. В этом исследовании больные рандомизировались на три группы: монотерапию хлорамбуцилом, монотерапию флударабином и комбинированную терапию циклофосфаном и флударабином (FC). Исследование, в которое были включены 777 больных, показало значительное превосходство курса FC над другими вариантами терапии (см. рисунок).

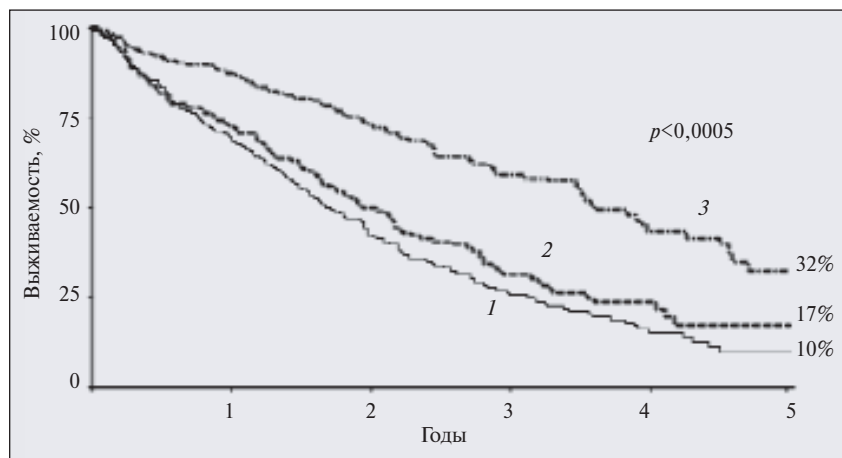
Однако не было получено различий в общей выживаемости. Одна из публикаций на конференции ASH (2006) посвящена анализу причин отсутствия различий в общей выживаемости. Авторы связывают это с тем, что большинство пациентов в рецидиве получали флударабинсодержащие курсы терапии. Назначение терапии 2-й линии потребовалось 180 больным: 125 (68%) после хлорамбуцила, 44 (26%) после флударабина, 11 (6%) после FC. 70% больных в ветке хлорамбуцила в качестве терапии 2-й линии получали FC +/- ритуксимаб. Из них общий ответ составил 74%, причем 13% больных достигли ПР. Эти результаты превосходили эффективность хлорамбуцила в первой линии. Общий ответ в группе, получавшей исходно хлорамбуцил, составил 68%, ПР — 8%. Успешная противорецидивная терапия у большинства больных, получавших хлорамбуцил, объясняет отсутствие различий в общей выживаемости.

Вторая публикация посвящена определению чувствительности к препаратам. Результаты говорят о том, что определение чувствительности к флударабину и циклофосфану до терапии может с высокой долей вероятности предсказывать успех этой терапии. Ответ на лечение был получен у 90% больных, у которых наблюдалась чувствительность к химиопрепаратам *in vitro*. Напротив, у больных с резистентностью к химиопрепаратам *in vitro* ответ был получен только в 30% случаев. Анализ на чувствительность к химиопрепаратам *in vitro* может стать важным дополнением к обследованию больных В-ХЛЛ в будущем.

Результаты этого исследования, а также ранее опубликованного исследования CLL4 немецкой группы, по-видимому, окончательно обосновывают применение FC в терапии первой линии у большинства больных В-ХЛЛ без неблагоприятных цитогенетических аберраций. Они также показывают, что у монотерапии флударабином в современной тактике ведения В-ХЛЛ практически не осталось места. Мо-

нотерапия флударабином, даже в редуцированных дозах, может применяться у пожилых больных с неблагоприятным соматическим статусом, и в такой ситуации она не имеет существенных преимуществ перед хлорамбуцилом. С другой стороны, флударабин эффективен у больных с рефрактерностью к хлорамбуцилу. Пожилым больным, у которых опухоль перестает контролироваться хлорамбуцилом, можно предлагать монотерапию флударабином.

Одним из ожидаемых событий на конференции ASH 2006 г. стала публикация результатов исследования CAM307, в котором сравнивались эффективность и безопасность моноклонального антитела кэмпаса и хлорамбуцила у первичных больных с В-ХЛЛ. Важнейшая задача исследования CAM 307 состояла в установлении характера токсичности монотерапии кэмпасом у первичных больных. Если применение более токсичных вариантов лечения оправдано в ситуации рецидива, то использование их в терапии первой линии должно быть жестко обосновано. Это объясняет дизайн исследования. В качестве сравнения выбран хлорамбуцил как наименее токсичный и до сих пор наиболее часто используемый препарат у первичных больных В-ХЛЛ. Кэмпас вводили внутривенно в дозе 30 мг/м² 3 раза в неделю в течение до 12 нед. Хлорамбуцил назначали перорально в дозе 40 мг/м² внутрь сразу всю дозу, раз в 28 дней, всего 12 циклов. В исследование включены 297 больных в 44 центрах из 13 стран (США и европейские страны), 213 мужчин и 84 женщины, средний возраст 60 лет (35—86 лет). Кэмпас получили 149 больных, хлорамбуцил — 148 больных. У больных, получавших кэмпас, частота ПР оказалась в 12 раз выше, чем у получавших хлорамбуцил (24,2 против 2%; $p < 0,0001$). Общий ответ в группе кэмпаса составил 83,2%, в группе хлорамбуцила — 56,1% ($p < 0,0001$). Особенно интересен анализ ответа на терапию в зависимости от цитогенетических аберраций. У больных с высоким риском (делеция 17p) на хлорамбуциле не удалось получить ни одной ПР, а на кэмпасе — 27%. Общий ответ на кэмпас в подгруппе больных с делецией 17p был в 3 раза выше (64%), чем на хлорамбуциле (20%). На конференции были впервые представлены данные по выживаемости. Терапия кэмпасом позволила значительно увеличить беспрогрессивную выживаемость. Особенно значимые различия



Протокол UK LRF CLL4: беспрогрессивная выживаемость.
1 — хлорамбуцил (n=387), 2 — флударабин (n=194), 3 — FC (n=196)

были получены в подгруппах больных с неблагоприятными цитогенетическими аберрациями. Так, медиана беспрогрессивной выживаемости у больных с делецией 17p, получавших кэмпас, составила 10,7 мес, а у получавших хлорамбуцил — 2,2 мес. У больных с трисомией 12 медианы составили 18,3 мес (кэмпас) и 12,9 мес (хлорамбуцил). Токсические осложнения III/IV степени наблюдались у 41,5% больных, получавших кэмпас, и у 21,1% получавших хлорамбуцил, причем различия обусловлены преимущественно непосредственными реакциями на введение кэмпаса (лихорадка, озноб, тошнота, рвота и гипотензия). Что касается других видов токсичности, то достоверные различия получены по частоте нейтропении и инфекций, особенно CMV.

Как можно интерпретировать результаты этого исследования? Исследование CAM 307 показывает, что кэмпас незначительно превосходит хлорамбуцил по токсичности. До сих пор хлорамбуцил считается наименее токсичным видом лечения В-ХЛЛ, причем именно профиль токсичности хлорамбуцила служит исходным уровнем, с которым сравниваются другие виды лечения. Основные различия касаются CMV-инфекции и реакций на введение. Терапия кэмпасом требует регулярного определения реактивации CMV. Реакций на введение, возможно, удастся избежать благодаря подкожному введению кэмпаса. Говоря о возможности применения кэмпаса в терапии первой линии В-ХЛЛ, следует учитывать, что у большинства больных можно получить хороший эффект на терапии алкилирующими препаратами или флударабином. Тем не менее около 20% первичных больных имеют крайне неблагоприятный прогноз. Сегодня мы научились выявлять эту прогностически неблагоприятную группу больных с помощью цитогенетического анализа. Наличие в дебюте В-ХЛЛ или в динамике нарушений пути p53 с высокой долей вероятности говорит о резистентности к препаратам, которые повреждают ДНК и нарушают ее репарацию (т.е. к флударабину и циклофосфану). У этих пациентов логично применять лечение, которое действует независимо от инактивации пути p53. Исследование CAM 307 показывает, что хлорамбуцил эффективен у большей части больных с нормальным кариотипом и трисомией 12, в то время как у больных с делецией 17p и 11q его эффективность невелика. Именно в этой категории пациентов кэмпас оказался значительно эффективнее хлорамбуцила, поэтому для таких пациентов кэмпас может и должен стать оптимальным терапевтическим выбором.

Итак, выбор терапии сегодня зависит от прогностических факторов, возраста и соматического статуса больных. Всем больным, у которых имеются показания к терапии, необходимо проводить первичный скрининг на делецию 17p. Больные с делецией 17p должны получать терапию кэмпасом в первой линии. У относительно молодых пациентов с благоприятным соматическим статусом доказательным выбором является режим FC. Предварительные данные говорят о более высокой эффективности курса FCR, но пока нет результатов рандомизированных исследований. Пожилые пациенты с множеством сопутствующих заболеваний могут получать монотерапию хлорамбуцилом или флударабином.

Терапия рецидива зависит от срока его наступления и клинических проявлений. Прогрессию на фоне лечения или ранний рецидив, возникший в течение го-

да после окончания терапии, следует трактовать как первичную резистентность. В таких случаях следует выбирать кэмпас или кэмпассодержащие режимы. При позднем рецидиве, по-видимому, возможно повторное проведение флударабинсодержащих курсов в сочетании с моноклональными антителами (режимы FCR, FC-Cam) или митоксантроном (FCM). Не потеряли своего значения в качестве терапии рецидивов курсы CVP и CHOP. Тактика ведения синдрома Рихтера не разработана. В терапии этого осложнения могут применяться режимы второй линии агрессивных лимфом (DHAP, ESHAP и др.). Применение для терапии синдрома Рихтера таких курсов, как OFAR, CFAR и FAND-Cam, является пока экспериментальным подходом.

Современные аспекты патобиологии, прогноза и лечения периферических Т/NK-клеточных лимфом

Подготовлено В.А. Дорониным (ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»)

Т/NK-клеточные лимфомы являются сравнительно редкими опухолями и составляют около 10% всех неходжкинских лимфом. Т-клеточные лимфомы имеют иммунофенотип посттимических лимфоцитов и на основании структуры Т-клеточного рецептора подразделяются на лимфомы, имеющие происхождение из $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов. $\gamma\delta$ Т-клетки наряду с NK-клетками входят в состав клеток, обеспечивающих врожденный иммунитет, и их функция не зависит от предварительной антигенной стимуляции. $\gamma\delta$ Т-клетки составляют менее 5% нормальных Т-лимфоцитов и имеют в организме характерное распределение, ограниченное в основном красной пульпой селезенки, эпителием кишечника и другими эпителиальными зонами. Именно эти анатомические регионы чаще всего поражаются при $\gamma\delta$ Т-клеточных лимфомах. В последнее время активно изучаются цитолитические молекулы и их связь с клеточным происхождением и функцией. Гранзимы являются основными ферментами цитотоксических гранул Т- и NK-клеток, вызывающими перфорацию мембраны клетки-мишеней и клеточную гибель. К настоящему моменту известно 5 гранзимов, которые схожи по структуре, но различаются по субстратной специфичности и хромосомной локализации кодирующих их генов. Гранзим-М является новым белком этого семейства. Предполагается, что он играет ключевую роль в эффекторной фазе врожденного иммунного ответа. Его экспрессия ограничена только NK-клетками, CD3+CD56+ Т-клетками и $\gamma\delta$ Т-клетками. В других популяциях цитотоксических Т-лимфоцитов этот фермент отсутствует. Таким образом, он может служить маркером лимфоцитов, обеспечивающих врожденный иммунный ответ. Клетки врожденного иммунитета играют основную роль в первой, более примитивной линии защиты организма. Их активность проявляется в основном в слизистых оболочках и коже. Многие Т/NK-клеточные лимфомы встречаются в основном у детей и в молодом возрасте. К ним относятся NK-клеточный лейкоз, фульминантное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное с вирусом Эпштейна — Барр, $\gamma\delta$ Т-клеточные лимфомы, поражающие желудочно-кишечный тракт.

Популяция Т-клеток, участвующих в приобретенном иммунном ответе, в функциональном отношении более гетерогенна и включает в себя наивные, эффек-

торные (регуляторные и цитотоксические) лимфоциты и Т-лимфоциты памяти. С недавнего времени подробно охарактеризована новая субпопуляция Т-лимфоцитов — Т-хелперы фолликулярного центра (Т_{FC}). Они имеют уникальный фенотип, экспрессируя наряду с Т-клеточными антигенами (CD4, CD57) маркеры, характерные для В-лимфоцитов герминального центра — BCL6 и CD10. Их биологическая роль заключается в выработке хемокинов (CXCR5 и CXCR13), индуцирующих пролиферацию фолликулярных дендритических клеток и миграцию В-лимфоцитов в лимфатический узел (E.S. Jaffe).

На конгрессе ASH был представлен современный анализ некоторых нозологических форм Т/NK-клеточных опухолей.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИЛТ)

Чаще встречается в пожилом возрасте. Основные клинические проявления заболевания — генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение кожи, В-симптомы. Опухолевые Т-клетки имеют фенотип Т_{FC}-лимфоцитов. Недавно двумя независимыми исследовательскими группами была выявлена высокая экспрессия CXCR13 при этом заболевании. Биологическая функция этого хемокина позволяет объяснить пролиферацию В-лимфоцитов, которая является характерной особенностью АИЛТ. В рамках международного проекта по изучению Т-клеточных лимфом (International T-cell Lymphoma Project) проанализировано 1159 случаев Т/NK-клеточных опухолей, исключая грибовидный микоз и синдром Сезари, из 21 центра в 13 странах Северной Америки, Европы и Азии. Группой авторов (T. Ruediger, B. Coiffier, D.D. Weisenburger, M. Federico) было показано, что АИЛТ составляет 21% всех периферических Т-клеточных лимфом (ПТКЛ). При анализе 243 случаев у 76% больных на момент диагностики наблюдалась генерализованная лимфаденопатия. Интересным фактом было наличие у трех пациентов только экстранодального поражения. Самым частым кожным проявлением заболевания являлась эритродермия (21%). Гемолитическая анемия наблюдалась в 13% случаев. 50% больных имели диспротеинемию, причем у 8% была выявлена моноклональная секреция парапротеина. Анемия, гипергаммаглобулинемия и повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) наблюдались существенно чаще, чем при периферической Т-клеточной лимфоме, неспецифицированной (ПТЛН). В отличие от ПТЛН при АИЛТ у значительно большего количества больных (89%) диагностированы III и IV стадии заболевания. Несмотря на это, 5-летняя общая выживаемость при этих двух нозологиях не различается (33%). На прогноз влияли факторы, объединенные в ПИТ (прогностический индекс для Т-клеточных лимфом: возраст старше 60 лет, повышенный уровень ЛДГ, соматический статус по ECOG II, III и выше стадии заболевания, 2 или более экстранодальных очага, поражение костного мозга). В дополнение к ПИТ сниженный уровень тромбоцитов (менее 150 000 в 1 мкл) оказывал влияние на общую выживаемость, а наличие В-симптомов — на бессобытийную.

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ТЛЛВ)

В рамках этого же проекта другой группой исследователей (J. Suzumija и соавт.) было продемонстрировано, что ТЛЛВ составляет 10,9% всех ПТКЛ. В Север-

ной Америке и Европе заболевание встречается сравнительно редко (2 и 1,5 соответственно), тогда как в Азии значительно чаще (24,8% всех ПТКЛ). Клиническая картина у 87% больных соответствовала лимфоме, т.е. преимущественно поражались лимфатические узлы. Средний возраст пациентов составил 60 лет. Соотношение мужчин и женщин 1:1. В-симптомы, соматический статус 2—4 (ECOG), два и более экстранодальных очага отмечены в 31, 23 и 34% случаев соответственно. Поражение костного мозга наблюдалось у 28% больных. Большинство пациентов (73%) на момент установления диагноза имели IV стадию заболевания. 5-летняя общая выживаемость составила 14,4%, бессобытийная — 12,1%. Наиболее значимыми прогностическими факторами являлись наличие В-симптомов, уровень тромбоцитов менее 150 000 в 1 мкл, более 20% атипичных клеток в крови, более 20% Ki67+ клеток. 91% больных проводилась комбинированная полихимиотерапия, включающая антрациклины. Общий ответ составил 69%, ПР достигнута в 33% случаев. Рецидив заболевания констатирован у 63% пациентов. Вне зависимости от используемой схемы полихимиотерапии различий в общей и бессобытийной выживаемости не получено.

Учитывая вирусную природу этой лимфомы (HTLV-I) и ограниченные возможности химиотерапии, ТЛЛВ можно считать уникальной моделью для внедрения в практику экспериментальных видов лечения. Комбинация α -интерферона и зидовудина (AZT/INF, азидотимидин/интерферон) позволяет получить ответ в 67—92% случаев. Наилучшая медиана общей выживаемости (17 мес) достигнута при комбинированном использовании двух курсов СНОР в качестве инициальной терапии с последующим применением AZT/INF + этопозид. *In vitro* продемонстрирована активность ингибиторов протеосом (бортезомиб). Противоопухолевая активность конъюгированных и неконъюгированных моноклональных антител к рецептору интерлейкина-2, CD25 в сочетании с химиотерапией в настоящее время активно изучается. S. Simpson и соавт. для лечения ТЛЛВ использовали комбинацию СНОР и анти-CD25 моноклонального антитела даклизумаба (Zenarax-Roche). В исследование были включены 10 пациентов, не получавших ранее химиотерапии, содержащей антрациклины. Даклизумаб вводили в дозе 1 мг/кг внутривенно на 7-й и 14-й дни первого цикла терапии и в 1-й день со 2-го по 6-й циклы. ПР достигнута у 50% пациентов. У двоих больных она сохраняется спустя 24 мес наблюдения. Терапия не сопровождалась значимыми токсическими явлениями и вирусными инфекционными осложнениями.

Анаплазированная крупноклеточная лимфома (АККЛ)

АККЛ подразделяется на три основные группы в зависимости от экспрессии ассоциированной с АККЛ тирозинкиназы (АЛК) и клинических проявлений заболевания: АЛК-позитивная АККЛ, АЛК-негативная АККЛ и первичная АККЛ кожи. АЛК-позитивная АККЛ чаще встречается в молодом возрасте (средний возраст моложе 30 лет) и имеет более благоприятный прогноз, чем АЛК-негативная АККЛ (средний возраст 50—60 лет). 5-летняя общая выживаемость при использовании антрациклинсодержащих схем химиотерапии составляет 60—93% для АЛК-позитивного варианта заболевания и 11—46% для АЛК-негативного.

В одном из европейских исследований (М.С. Le Deley и соавт.) изучались факторы прогноза при АККЛ у детей. В исследование были включены 235 пациентов, получавших интенсивную химиотерапию, аналогичную используемой при В-клеточных лимфомах. ПР достигнута в 88% случаев, 5-летняя общая выживаемость составила 81%. На риск развития прогрессии/рецидива влияли три основных фактора:

- поражение лимфатических узлов средостения;
- поражение внутренних органов (легкие, печень или селезенка);
- поражение кожи.

В группе с благоприятным прогнозом (89 больных без поражения средостения, внутренних органов, кожи) беспрогрессивная 5-летняя выживаемость составила 89%, в группе с неблагоприятным прогнозом, которая включала 150 больных, — только 61%.

На сегодняшний день не существует единого стандарта химиотерапии в лечении Т/НК-клеточных лимфом. Частота ПР при использовании терапии СНОР крайне вариабельна. Однако 5-летняя общая выживаемость не превышает 30%. Интенсификация химиотерапии (НурекСВАД и др.) не позволила добиться сколько-нибудь существенных результатов, за исключением АККЛ в педиатрической практике, поэтому особую актуальность приобретает разработка новых методов лечения, включающих использование различных биологических агентов с прицельным механизмом действия и их сочетание с химиотерапией. Так, при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе (Т-ПЛЛ) наиболее эффективным препаратом является алемтузумаб (Campath-1H, анти-CD52), позволяющий получить полную ремиссию у 60% резистентных к химиотерапии пациентов. В стадии клинических исследований находятся и другие антитела к различным антигенным детерминантам: анти-CD4 (занолимумаб), анти-CD2, анти-CD30 (SGN-30)

Множественная миелома (ММ)

Подготовлено С.С. Бессмельцевым (Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Росздрава)

Несколько докладов на секционных заседаниях были посвящены фундаментальным исследованиям. За последние несколько лет получены новые данные по патогенезу ММ, причем большое внимание в настоящее время уделяется протеосомам. Протеосома — это энзимный комплекс, присутствующий во всех клетках и расщепляющий многочисленные типы белков, многие из которых являются регуляторными белками, контролирующими клеточный цикл. Установлено, что протеомы вызывают протеолиз эндогенного ингибитора ядерного фактора κВ (NF-κB), IκB. Каждая протеосома работает в комплексе с маркерным белком убиквитин, поэтому этот процесс в целом называется убиквитин-протеосомным путем и является основным способом расщепления белков во всех клетках. Вследствие расщепления IκB NF-κB высвобождается и перемещается из цитоплазмы в ядро, где регулирует транскрипцию белков, стимулирует рост опухолевых клеток и снижает их чувствительность к апоптозу. Активация NF-κB усиливает экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), расположенных на поверхности

клеток стромального микроокружения и гемопоэтических клеток, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий. Показано, что NF-κB через молекулы клеточной адгезии увеличивает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов (интерлейкин-6), фактора некроза опухоли-α (ФНО), инсулиноподобного фактора роста 1, ангиогенных факторов роста (VEGF, bFGF), что ведет к активации роста опухолевых клеток и подавлению их апоптоза. Антиапоптотическое действие NF-κB проявляется также через увеличение экспрессии Bcl-2 и XIAP и подавление проапоптотических молекул BAX. В результате повышаются выживаемость миеломных клеток и их устойчивость к лечению, а неоангиогенез обеспечивает опухолевым клеткам поступление питательных веществ и удаление продуктов распада.

Была представлена тактика лечения больных ММ, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Инициальная терапия таких пациентов основана на использовании новых препаратов строго направленного патогенетического действия — талидомида, леналидомида, бортезомиба, которые представляют собой реальную альтернативу ТГСК. Действие этих препаратов направлено на конкретные мишени (апоптоз, ангиогенез и т.д.), поэтому их использование позволяет осуществить последовательную блокаду внутриклеточных сигнальных путей. Они способны влиять и на опухолевые клетки, и на клетки стромального микроокружения, и на взаимодействие между ними. Предложены следующие протоколы: MDT — мелфалан + дексаметазон + талидомид; MPT — мелфалан + преднизолон + талидомид; R-MP — мелфалан + преднизолон + леналидомид; VMP — мелфалан + преднизолон + бортезомиб; ThaDD — талидомид + липосомальный доксорубин + дексаметазон. Отмечены явные преимущества этих протоколов перед стандартной программой MP. Так, при использовании MPT общий ответ составил 76%, а MP — 47,6%, в том числе количество ПР — 15,5 и 2,4% соответственно. Отмечено, что программа VMP как малотоксичная может успешно применяться у лиц пожилого возраста (старше 65 лет). Согласно полученным результатам, эффективность данной комбинации по критериям ЕВМТ у этой категории больных составила 89%, включая 43% ПР.

Были доложены результаты лечения 646 больных ММ с рецидивом или резистентностью к химиотерапии бортезомибом в комбинации с липосомальным доксорубином (доксилон). Оказалось, что такое сочетание препаратов более эффективно, чем монотерапия бортезомибом, что характеризовалось увеличением общей и безрецидивной выживаемости. Однако исследование эффективности этой комбинации препаратов еще не закончено. Окончательные результаты лечения больных ММ будут доложены на следующем ежегодном конгрессе.

При использовании талидомида и леналидомида существует риск развития тромбозомболических осложнений, особенно в комбинированной терапии с дексаметазоном (3—20%) и антрациклинами (10—58%). Талидомид активирует коагуляционный каскад, повышает агрегационную способность тромбоцитов и снижает, особенно в течение 1-го месяца лечения, уровень

растворимого тромбомодулина. При назначении талидомида в комбинации с доксорубицином одновременно наблюдается увеличение экспрессии PAR-1 эндотелиальными клетками. В связи с этим терапия талидомидом требует контроля системы гемостаза. Кроме того, было отмечено, что при лечении анемии у больных ММ успешно используются рекомбинантные эритропоэтины. Однако в случае одновременного применения талидомида число тромбоэмболических осложнений возрастает. Так, были доложены предварительные результаты по использованию талидомида в сочетании с эритропоэтином у 76 больных ММ (протокол S0232). Оказалось, что среди больных, получавших такую терапию, частота тромбоэмболических осложнений составила 31%, а в группе больных, не получавших эритропоэтин, — 14%. Предполагают, что эритропоэтин изменяет тромбогенные свойства эндотелиальных клеток экстрацеллюлярного матрикса, увеличивает экспрессию тканевого фактора, включая экспрессию TAFI, и таким образом подавляет фибринолиз. Использование эритропоэтина с талидомидом оказывает синергичное воздействие на гемокоагуляционный каскад, что и приводит к увеличению частоты тромбоэмболических осложнений. Для их профилактики рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины, варфарин, аспирин.

Несколько сообщений было посвящено бортезомибу, действие которого основано на ингибировании функции протеосом и многочисленных сигнальных путей, регулирующих разрушение белков. Отмечено, что бортезомиб, являясь ингибитором протеосом, подавляет активность NF-κB, снижает экспрессию адгезивных молекул на поверхности клеток стромального микроокружения и опухолевых клеток. В результате уменьшается продукция цитокинов (интерлейкин-6, ФНО), ангиогенных факторов роста (VEGF) и снижается экспрессия антиапоптотического протеина Bcl-2. Таким образом, бортезомиб блокирует ключевые факторы роста и выживания опухолевых клеток, оказывает мощное воздействие на апоптоз и ангиогенез. Кроме того, *in vitro* и *in vivo* в опытах на мышах было обнаружено, что бортезомиб ингибирует активность остеокластов, воздействуя на основные индукторы остеокластов: рецептор активатора NF-κB, лиганд (RANKL) и макрофагально-воспалительный протеин 1α. Бортезомиб оказывает влияние на систему RANKL/остеопротегерин, которая представляет собой центральный путь активации остеокластов. Более того, выяснилось, что бортезомиб обладает остеобластическим эффектом, повышая число и функциональную компетентность остеобластов, что необходимо для восстановления нормальной перестройки костной ткани.

Практический интерес представляют сообщения, посвященные применению бисфосфонатов при ММ. Подчеркнуто, что бисфосфонаты являются частью стандартной терапии ММ. Однако в последние годы увеличилась частота развития на фоне длительного применения бисфосфонатов (памидронат, золедронат) остеонекроза челюстных костей (1,8—12,8%). Механизм бисфосфонатоиндуцированного остеонекроза на сегодняшний день неясен. Предполагают, что бисфосфонаты могут нарушать васкуляризацию кости. Мощное подавление бисфосфонатами функции остеокла-

стов приводит к снижению костной резорбции и подавляет нормальный обмен и ремоделирование кости, что ведет к накоплению микроповреждений и снижению механической прочности кости. В качестве факторов риска остеонекроза рассматривались заболевания периодонта, сопутствующая инфекция полости рта, кариес, кортикостероидная терапия, микротравмы, травмы костей челюсти в анамнезе или произведенные в прошлом хирургические операции на этих костях. Отмечено, что чаще остеонекроз костей возникает после длительного (более 2 лет) применения бисфосфонатов. В связи с этим сделан вывод, что бисфосфонаты должны назначаться больным ММ, но следует учитывать факторы риска, лечение необходимо осуществлять под контролем стоматолога, а длительность применения бисфосфонатов в случае достижения ремиссии и стабилизации опухолевого процесса не должна превышать 2 лет. Если активность ММ сохраняется, то бисфосфонаты могут использоваться, но не ежемесячно, а 1 раз в 3 мес.

Важнейшую роль в лечении ММ по-прежнему играет ТГСК. По этой проблеме на конгрессе были заслушаны доклады из ведущих клиник Европы и США. Была подчеркнута роль двойной аутологичной ТГСК. По результатам исследования французской кооперативной группы по изучению миеломы, выполнение одинарной ауто-ТГСК обеспечивает 7-летнюю общую выживаемость больных ММ на уровне 21%, а двойной — 42%. 7-летняя безрецидивная выживаемость за этот же период наблюдения в группе больных, получивших одинарную ауто-ТГСК, составила 10%, двойную — 20%. За последние годы благодаря применению эффективных методов заготовки достаточного количества стволовых клеток из крови или костного мозга доноров, использованию молекулярно-биологических методов типирования HLA-антигенов II класса и более существенной редукции опухолевого клона у больных ММ до проведения им ТГСК, а также в результате снижения токсичности режимов кондиционирования и посттрансплантационной летальности больных результаты алло-ТГСК значительно улучшились. В частности, представлен анализ результатов алло-ТГСК больным ММ в периоды 1983—1993 гг. и 1994—1998 гг. Показано, что медиана выживаемости больных ММ в течение первого периода составляла 10 мес, в течение второго — 50 мес. В качестве индукционной терапии больных, подлежащих ТГСК, предлагается использовать не программу ВАД, а программы, содержащие препараты направленного действия последнего поколения (талидомид, бортезомиб). Так, получены высокие результаты лечения больных с применением талидомида (Total Therapy II) или бортезомиба (Total therapy III) в индукционном периоде, затем назначения этих же препаратов после осуществления трансплантации и далее в поддерживающей терапии. Частота ПР при таком лечении достигает 60—80%.

Разрабатываются и новые препараты (пока *in vitro* и *in vivo* в модельных опытах на мышах) — ингибитор киназной адгезии TAE226, подавляющий активность миеломных клеток, гуманизированные анти-IGF-1R моноклональные антитела (AVE1642), которые в комбинации с бортезомибом индуцируют апоптоз миеломных клеток, и анти-VEGF антитела.