

XI КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ

С 15 по 18 июня 2006 г. в Амстердаме состоялся XI международный конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА). Прошло около 30 заседаний и 25 спутных симпозиумов, посвященных актуальным проблемам гематологии, в том числе вопросам патогенеза и терапии лейкозов и лимфом. Ниже мы очень кратко знакомим наших читателей с основными направлениями научных исследований и их результатами, которые обсуждались на конгрессе.

Острые лейкозы

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

Основные направления исследований — изучение механизмов, связанных с патогенезом лейкозов, и совершенствование терапии.

Одним из широко применяемых методов исследования острых лейкозов стало использование микрочипов, позволяющее сравнивать профиль экспрессии генов при разных вариантах лейкозов и в разных прогностических группах. Использование этой техники показало, что при экспрессии определенных генов, отражающей активность энзимов, участвующих в репарации повреждений ДНК, очень высок уровень ошибок при восстановлении нарушений ДНК. Это может повышать риск развития лейкоза.

Одним из интереснейших результатов применения техники микрочипов явилось установление того факта, что при различных вариантах острых лейкозов нередко экспрессируются гены, которые не являются маркерами той или иной гемопоэтической линии, но участвуют в патогенезе солидных опухолей. Этот факт свидетельствует о сходстве биологии различных опухолей.

Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ)

С помощью микрочипов был подтвержден различный профиль экспрессии генов при ОНЛЛ с различными хромосомными aberrациями. Теперь можно быстро и более дешевым методом диагностировать известные транслокации — t(8;21), t(15;17), inv (16), t(11q23)MLL.

Установлен профиль экспрессии генов, характерный для ОНЛЛ с мультилинейной дисплазией, что подтверждает ее значимость в патогенезе этой группы лейкозов, несмотря на то что при современной терапии она в значительной степени утратила свое неблагоприятное прогностическое значение.

Выявление различного профиля экспрессии генов при ОНЛЛ, относящихся к одной прогностической группе, показывает, что современная классификация не полностью отражает биологическое разнообразие лейкозов. Возможно, лейкозы, сейчас относящиеся к одной прогностической группе, на самом деле должны относиться к разным группам, требующим применения различной терапии. Наиболее убедительными примерами являются обнаружение прогностического значения мутаций гена *FLT3*-тирозинкиназы и гена нуклеоплазмина (*NPM1*). Мутации гена *FLT3*-тирозинкиназы — наиболее частые нарушения генома при ОНЛЛ (обнаружены почти у 30% больных), преимущественно у больных с отсутствием хромосомных aberrаций и у больных с М3-вариантом ОНЛЛ. Мутации этого

гена ассоциированы с высокой частотой рецидивов ОНЛЛ. В то же время показано, что мутации гена *NPM1* являются прогностически благоприятными. Установлены 116 генов, экспрессия которых характерна для мутаций гена *NPM1* при отсутствии мутаций гена *FLT3*.

Недавно было установлено, что определенный профиль генов при ОНЛЛ ассоциирован с резистентностью к индукционной терапии.

Исследование экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости показало, что одновременное обнаружение экспрессии гена *MDR1*, кодирующего белок Pgp, и гена лекарственной устойчивости, обнаруженного при раке молочной железы (ген *BCRP*), у пожилых больных с высоким уровнем CD34-позитивных клеток предвещает очень низкий уровень ремиссий и плохие показатели выживаемости.

В докладах, посвященных лечению, подчеркивалось, что при хорошем соматическом состоянии больные старше 60 лет обязательно должны получать консолидацию с использованием высоких или средних доз цитозин-арабинозида. Исключение высокодозной консолидации резко снижает показатели выживаемости этой группы больных. Показано, что экспрессионный профиль *NPM1*+/*FLT3*- у пожилых исключительно благоприятен, у этих больных при проведении стандартной терапии в обычных дозах получено 66% полных ремиссий, а использование высокодозной консолидации позволяет получить выживаемость, почти равную выживаемости больных моложе 60 лет.

В настоящее время стало понятно, что терапия ОНЛЛ с использованием антрациклинов, особенно ида-рубицина и митоксантрона, цитозин-арабинозида в стандартных (при проведении индукции) и в высоких (при консолидации) дозах в комбинации с этопозидом не может дать более высоких результатов при увеличении доз используемых препаратов, поскольку такое увеличение сопряжено с большим риском жизненно опасных осложнений. Кроме того, накоплен опыт, показывающий, что резистентность к указанной терапии чрезвычайно редко удается преодолеть комбинацией других цитостатических средств. В настоящее время ведутся очень активные исследования эффективности ряда препаратов, механизм действия которых направлен на устранение биологических эффектов, вызванных имеющимися при острых лейкозах нарушениями генома. Уже показал свою эффективность у больных с мутациями гена *FLT3* ингибитор *FLT3*-тирозинкиназы PKC412.

Опубликованы результаты трех больших исследований (142 больных ОНЛЛ), посвященных изучению эффективности антител к антигену CD33, экспрессируемому на большинстве бластных клеток при ОНЛЛ. Пока исследования проведены только при рецидивах у больных старше 60 лет, которые из-за плохого соматического состояния не могли получать повторную цитостатическую терапию. Ремиссии получены у 26% больных. При комбинации анти-CD33-антител (препарат гемтузумаб) с химиотерапией для лечения первичных больных ремиссии получены у 54% больных в возрасте 61—75 лет, у которых частота ремиссий обычно значительно меньше.

У больных старше 65 лет с плохим соматическим состоянием, не позволяющим провести стандартную терапию, испытан пуриновый нуклеозид новой генерации клофарабин в монорежиме. Получено 44% полных ремиссий с равной частотой у больных моложе и старше 70 лет. Эти результаты показывают, что новые препараты расширяют возможности терапии даже ранее полностью безнадежных больных.

При определении показаний к трансплантации стволовых кровяных клеток продемонстрировано, что трансплантация показана всем больным, у которых к окончанию терапии консолидации сохраняются признаки минимальной остаточной болезни (МОБ). При аллогенной трансплантации 5-летняя выживаемость больных этой группы составляет 75%, получивших аутотрансплантацию — 53%, больных, которым не проводилась трансплантация при наличии МОБ, — только 25%.

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ). Главное направление исследований при ОЛЛ — выявление признаков, позволяющих более детально разделить больных на прогностические группы и определить оптимальную терапию для каждой из таких групп. Однако, в отличие от ОНЛЛ, определение профиля экспрессии генов с помощью микрочипов пока не удастся использовать для выявления групп, по-разному отвечающих на современную терапию, несмотря на установление ряда интересных фактов. Основными прогностическими признаками по-прежнему остаются возраст больных, иммунологический вариант заболевания, уровень начального лейкоцитоза, наличие определенных хромосомных аберраций.

Наилучший прогноз у детей имеет группа в возрасте 1–9 лет, у больных 10–20 лет прогноз несколько хуже, однако показано, что у больных до 25 лет прогноз лучше при лечении по детским протоколам. Три исследования, проведенные в США, Голландии и Франции и включившие в общей сложности 567 больных, продемонстрировали, что при одинаковых иммунологических и цитогенетических характеристиках 5-летняя выживаемость больных 15–21 года на 30% выше при лечении по детским протоколам. Это, по всей вероятности, связано с тем, что в детских протоколах больше кортикостероидов, винкристина, аспарагиназы, метотрексата и 6-меркаптопурина. Было продемонстрировано также, что при замене преднизолона на дексаметазон в адекватных дозах у детей и подростков наблюдается значительно меньше как костномозговых рецидивов, так и рецидивов с поражением ЦНС.

Из иммунологических вариантов наилучший прогноз сохраняется у больных с common и пре-B вариантами, а при зрелом В-клеточном варианте хорошие результаты достигаются только при использовании протоколов для лечения лимфомы Беркитта.

Сохраняется благоприятное прогностическое значение гиперпloidии – наличия более 50 хромосом и неблагоприятное – t(9;22). Эти аберрации обычно встречаются при В-клеточных ОЛЛ. У детей при современной терапии сохраняется неблагоприятное прогностическое значение мутаций гена *MLL* – изменения 11q23. К настоящему времени не выяснено, какое именно действие на гемопоэтические клетки оказывают продукты сливных генов с участием *MLL*: t(4;11)(*MLL/AF4*), t(11;19)(*MLL/ENL*), t(9;11)(*MLL/AF9*), но установлено,

что эти транслокации ассоциированы с ненормально высокой экспрессией генов семейства *HOX*, которые вызывают усиленную пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток.

При Т-клеточных ОЛЛ прогностическое значение хромосомных aberrаций менее ясно. Установлена активация генов семейства *HOX* при некоторых хромосомных aberrациях, свойственных Т-клеточным ОЛЛ: *HOX11* при t(10;14) или t(7;10), которые обнаруживаются в 10% случаев Т-ОЛЛ, *HOX11L2* при t(5;14), встречающейся у 25% больных Т-ОЛЛ. Установлено также, что активирующие мутации гена *NOTCH1* встречаются почти у 50% больных Т-ОЛЛ. Эффект иматиниба (гливек) в терапии больных с t(9;22) привел к поискам ингибиторов других тирозинкиназ. Установлено, что уже имеющиеся ингибиторы FLT3-тирозинкиназы активны при мутациях гена *MLL*. Сейчас ведутся активные исследования с целью получения ингибиторов усиленной пролиферации, обусловленной мутациями гена *NOTCH1*.

Для взрослых больных также сохраняется значение таких факторов, как возраст, иммунофенотип бластных клеток, число лейкоцитов и цитогенетические изменения. Подчеркивается, однако, что больные старше 60 и даже 70 лет при хорошем соматическом состоянии («биологически более молодые») выигрывают от проведения обычной интенсивной терапии без снижения доз препаратов — при проведении такой терапии достигаются ремиссии у 60% пожилых больных, при редукции доз — только у 30%. Примерно третья часть пожилых пациентов остаются в длительной ремиссии — 1–8 лет, в то время как у больных с ремиссией на менее интенсивной терапии рецидивы с фатальным исходом наступают в течение ближайших 4–6 мес.

Подчеркивается, что главным прогностическим фактором, определяющим длительную выживаемость взрослых больных с ОЛЛ, является наличие или отсутствие МОБ. Больные с высоким уровнем МОБ после индукционного этапа терапии и/или с наличием МОБ после этапа консолидации относятся к группе высокого риска рецидива и должны подвергаться аллогенной трансплантации в первой полной ремиссии. Больным из группы стандартного риска (без МОБ) трансплантация в первой ремиссии не рекомендуется. Во второй полной ремиссии аллогенная трансплантация рекомендуется всем пациентам. По имеющимся данным, родственная и неродственная аллогенная трансплантация дает одинаковые результаты, которые для указанных групп пациентов (с наличием МОБ или во второй ремиссии) выше, чем результаты длительной химиотерапии. Результаты аутологичной трансплантации для любых групп пациентов не превышают результатов химиотерапии. Для пациентов старше 50 лет из группы высокого риска рекомендуется аллогенная трансплантация с немиелоаблативным режимом кондиционирования.

Хронический миелолейкоз

(Подготовлено А.Г. Туркиной, Гематологический научный центр РАМН)

Внедрение в клиническую практику препарата гливек (иматиниб мезилат) является важной вехой в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Гливек подавляет активность онкобелка BCR-ABL, играющего ключевую роль в злокачественной трансформации ран-

них гемопоэтических клеток, что обуславливает высокую специфичность и эффективность терапии. Особый интерес вызвали сообщения о результатах 5-летней терапии гливеком, методах контроля за МОБ и обсуждение механизмов резистентности и путей их преодоления.

Выбор оптимальной терапии. Целью международного исследования IRIS (International Randomized Study IFN + ARA-C vs Imatinib) было проанализировать выживаемость больных в хронической фазе ХМЛ в зависимости от метода терапии. С июня 2000 г. по январь 2001 г. в исследование были включены 1106 больных с вновь диагностированным ХМЛ, которые были рандомизированно разделены на 2 группы, получающие различное лечение: интерферон- α в комбинации с цитозаром (IFN- α + ARA-C) или монотерапию гливеком по 400 мг в день. Как сообщалось ранее, полный цитогенетический ответ через 12 мес терапии гливеком по 400 мг в день удалось получить у 76 % больных против 8 % у больных, получавших комбинированную терапию IFN- α + ARA-C. Последующий анализ через 54 мес наблюдения подтвердил эти впечатляющие данные. Из 553 больных, рандомизированных для лечения IFN- α + ARA-C, только 4% продолжают лечение, в то время как на терапии гливеком остаются 72% больных, поэтому провести сравнение выживаемости при использовании этих двух методов на основании данного исследования невозможно. При лечении гливеком большинство больных достигли большого цитогенетического ответа (БЦО) к 6 мес лечения, а полного цитогенетического ответа (ПЦО) — к 12 мес. Частота полной гематологической ремиссии (ПГО), БЦО и ПЦО составила 97, 88 и 82% соответственно.

Общая 5-летняя выживаемость больных ХМЛ при лечении гливеком составила 90%, а выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) — 93%. Следует особо подчеркнуть, что частота развития ФА/БК на четвертом году была самой низкой (менее 1%) по сравнению с тремя предыдущими годами (1,5, 2,8 и 16%). При подведении итогов через 12 мес наблюдения частота достижения ПЦО в значительной степени зависела от группы риска прогрессирования ХМЛ (Sokal): самые низкие результаты были у больных с высоким риском прогрессирования ХМЛ — 69%, тогда как у больных с промежуточным и низким риском — 85 и 96% соответственно. Однако через 5 лет терапии установлено, что выживаемость больных с ПЦО не зависит от группы риска (получение ПЦО для долгосрочной выживаемости важнее, чем группа риска), а частота ПЦО составила 87, 92 и 98% у больных с высоким, промежуточным и низким риском соответственно.

Молекулярные методы мониторинга МОБ. В исследовании IRIS выявлено, что частота больших молекулярных ремиссий, (под большим молекулярным ответом — БМО, или ремиссией, подразумевают снижение уровня BCR-ABL-транскрипта по сравнению с таковым до начала терапии в 1000 раз — на 3 log) при монотерапии гливеком (39%) значительно выше, чем при использовании комбинированной терапии ИФ- α + ARA-C (2%). Кроме того, через 60 мес наблюдения подтвердилось предположение о том, что БМО является ранним предвестником благоприятного прогноза. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с ПЦО, достигших к 12 мес терапии снижения уровня BCR-ABL- транскрипта более чем на 3 log, составила

100% против 95% у больных со снижением уровня транскрипта менее чем на 3 log. У больных без ПЦО 5-летняя выживаемость составила 88%.

Поскольку при терапии гливеком у большинства пациентов с ПЦО с помощью молекулярных методов удается выявить BCR-ABL-транскрипт, целесообразно проводить определение его уровня. Во многих гематологических центрах методом выбора при мониторинговании МОБ стал метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Динамические исследования остаточного уровня BCR-ABL-транскрипта позволяют своевременно изменить тактику терапии — увеличить дозу препарата или выбрать альтернативный путь лечения. С другой стороны, обсуждается вопрос о необходимости выделения некоего порогового уровня остаточной болезни (БМО), выше которого у пациента имеется высокий риск развития рецидива, а ниже которого, как правило, сохраняется полная ремиссия. Однако до настоящего времени существенной проблемой остаются стандартизация метода и сама характеристика молекулярного ответа. Помимо приведенного выше в литературе встречается также определение БМО как соотношения BCR-ABL/ABL, выраженное в процентах (менее 0,05%).

Механизмы резистентности. О молекулярных механизмах первичной резистентности (отсутствие ответа на терапию) на сегодняшний день известно мало. Причиной возникновения вторичной резистентности (рецидив) часто является реактивация гена BCR-ABL, которая в 50–90% случаев обусловлена мутациями BCR-ABL-тирозинкиназы. В настоящее время у больных с гематологической резистентностью к гливеку определены более 40 различных мутаций. В этих случаях выявляют различные аминокислотные замены как в локусе связывания гливекка с тирозинкиназой, так и в участках, ответственных за изменение структуры белка p210. Около 10% мутаций связаны с гиперпродукцией гена BCR-ABL или образованием дополнительной Ph+ хромосомы. Поскольку в ряде случаев при увеличении дозы гливекка удается получить ответ, можно предположить, что в этих случаях внутриклеточная концентрация гливекка недостаточна для подавления активности тирозинкиназы, а повышение внутриклеточной концентрации вызывает гибель клеток.

Доза гливекка. Для лечения больных в хронической фазе ХМЛ доза гливекка составляет 400 мг. Увеличение дозы препарата до 600–800 мг/сут позволяет преодолеть резистентность и улучшить результаты у 25–40% больных в хронической фазе ХМЛ.

В сообщении, сделанном G. Rosti и соавт., приводятся результаты кооперированных исследований из 23 итальянских центров, которые для улучшения результатов терапии у больных с промежуточным риском прогрессирования ХМЛ назначали гливек в дозе 800 мг/сут в качестве терапии первой линии. Такая тактика позволила не только увеличить частоту цитогенетических и молекулярных ответов, но и сократить сроки их достижения. Частота ПЦО и БМО к 6 мес составила 87 и 53%, к 12 мес — 90 и 56% соответственно. Аналогичные результатам получены в MD Anderson Cancer Center.

Обнадёживающие данные получены при использовании других ингибиторов тирозинкиназ.

Перспективные направления в лечении ХМЛ. Впервые результаты I фазы клинических испытаний по оценке эффективности препаратов BMS-354825 и AMN 107

были представлены в мае 2005 г. на ежегодной встрече Американского общества клинических онкологов (ASCO). Учитывая небольшой срок наблюдения, в настоящее время нельзя делать окончательных выводов о стабильности полученных результатов.

Дазатиниб (BMS-354825) является новым представителем класса ингибиторов тирозинкиназ и структурно отличается от гливека. Кристаллический анализ установил, что он не только связывается с активной (открытой) частью ABL-тирозинкиназы, но и ингибирует семейство SRC-киназ. В доклинических исследованиях выявлено, что его активность в 300 раз превосходит таковую гливека и он эффективен практически при всех известных мутациях, кроме T315I. Первые больные начали прием дазатиниба в ноябре 2003 г.

С февраля по август 2005 г. в многоцентровое международное исследование, посвященное оценке эффективности дазатиниба, были включены 387 больных в хронической фазе ХМЛ. Для подведения итогов терапии были доступны данные 186 больных. Показанием к назначению дазатиниба были резистентность к гливеку (127 человек) и непереносимость препарата (59 человек). Медиана длительности ХМЛ до начала лечения дазатинибом у них составила 61 мес. Полная гематологическая ремиссия была получена в 90% случаев, БЦО — в 45%. В группе пациентов с резистентностью к терапии гливеком частота БЦО была меньше (31%), чем в группе с непереносимостью (73%). У 65 пациентов с выявленными мутациями BCR-ABL частота БЦО составила 37%. В исследовании по оценке эффективности дазатиниба в фазе акселерации были включены 174 пациента с медианой длительности заболевания до начала лечения 82 мес. Гематологический ответ получен у 59% больных (из них ПГО — у 33%). Интересно отметить, что выявление мутаций BCR-ABL у 56 больных не повлияло на частоту гематологических ответов (66%). Цитогенетический ответ достигнут у 33% больных, из них ПЦО — у 22%.

Препарат AMN 107 (nilotinib) является структурным дериватом гливека. Как и иматиниб, он связывается с ABL-тирозинкиназой в неактивной конформации, но обладает в 25–30 раз более высокой активностью и, что более важно, активен против большинства ее мутантных форм, кроме мутации T315I. Подведены предварительные итоги II фазы международного многоцентрового исследования, включившего 67 больных в хронической фазе ХМЛ, у которых терапия гливеком была неэффективной. У 83% больных была достигнута полная гематологическая ремиссия, а цитогенетический ответ отмечен у 43% больных, в том числе БЦО — в 19%. В фазе акселерации из 22 пациентов, получивших лечение AMN 107, гематологический и цитогенетический ответы получены у 64 и 25% соответственно. Результаты терапии больных с миелоидным вариантом бластного криза значительно хуже: частота ПГО и ПЦО составила 33 и 4% соответственно.

Следует учесть, что, поскольку у большинства больных ХМЛ при использовании стандартных доз гливека с помощью молекулярных методов удается выявить МОБ, которая может быть субстратом для появления новых мутаций BCR-ABL и развития резистентности, необходимо тщательное мониторинговое наблюдение МОБ для своевременной коррекции доз или смены тактики лечения.

Хронический лимфолейкоз: новое понимание биологии хронического лимфолейкоза, новые подходы к лечению

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

Представленная на конференции программа отличалась широким спектром обсуждаемых тем в различных областях фундаментальных исследований и практических методов терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ). Анализ результатов последних исследований выявил несколько направлений в изучении этого заболевания:

- характеристика биологически разных вариантов болезни;
- разработка адаптированной к риску терапии В-ХЛЛ;
- переход от паллиативной тактики к куративной, когда целью лечения является достижение полных ремиссий.

Патогенез В-ХЛЛ. Последние достижения в области патогенеза В-ХЛЛ были обобщены проф. Ferrarini. Он отметил, что в последние годы окончательно опровергнут тезис о том, что В-ХЛЛ возникает из наивных, не контактировавших с антигеном клеток. Изучение генов иммуноглобулинов позволило подразделить В-ХЛЛ на 2 варианта в зависимости от наличия или отсутствия мутаций генов варибельного региона (VH) иммуноглобулинов, радикально различающихся по прогнозу. Оба варианта возникают из иммунокомпетентных клеток. Об этом свидетельствуют молекулярные признаки перенесенного контакта с антигеном. Дифференцировка лимфоцитов от клетки-предшественницы до плазматической сопровождается многочисленными изменениями генов иммуноглобулинов, причем каждый этап характеризуется своими особенностями. Анализ генов иммуноглобулинов в опухолевых клетках позволяет понять, на какой стадии развития находился лимфоцит до опухолевой трансформации. Клетки-предшественницы В-ХЛЛ во всех случаях контактируют с антигенами. У многих больных наблюдается структурное сходство варибельных регионов иммуноглобулинов клеток В-ХЛЛ, что может говорить об общности антигенов. Использование некоторых часто повторяющихся VH-генов, например VH3-21, говорит о неблагоприятном прогнозе. Неслучайный характер использования VH-генов при В-ХЛЛ отмечен в работах исследователей из Северной Ирландии и Украины.

В-ХЛЛ имеет уникальный иммунофенотип. В частности, клетки В-ХЛЛ экспрессируют CD5, CD23 и характеризуются слабой экспрессией поверхностных иммуноглобулинов. Длительное время усилия исследователей были сосредоточены на поиске соответствующей нормальной популяции В-лимфоцитов. Сегодня ясно, что такой субпопуляции в норме не существует. Больше данных за то, что В-ХЛЛ возникает из клеток маргинальной зоны. Клетки маргинальной зоны сильно отличаются по иммунофенотипу от клеток В-ХЛЛ, однако их фенотип сильно меняется при активации, приобретая сходство с иммунофенотипом В-ХЛЛ. Проф. Ferrarini привел основные доводы в пользу этой концепции:

- сходный профиль экспрессии генов, определяемый с помощью микрочипов;
- отсутствие в клетках В-ХЛЛ сдвига изотипа при наличии признаков соматической гипермутации, в то

время как известно, что большая часть нормальных В-лимфоцитов претерпевает одновременно и сдвиг изотипа, и соматическую гипермутацию;

- приобретение клетками маргинальной зоны характерных для В-ХЛЛ маркеров при активации;
- полиспецифичность антител, продуцируемых клетками В-ХЛЛ и клетками маргинальной зоны.

Еще одним важным шагом к пониманию биологии В-ХЛЛ является смена представлений о роли апоптоза в патогенезе этой болезни. Долгое время считалось, что ведущим механизмом накопления клеток В-ХЛЛ является дефект апоптоза. Основным доводом в пользу этого служил тот факт, что клетки В-ХЛЛ медленно делятся, что хорошо видно по слабой экспрессии маркеров пролиферации. Ошибочность этой концепции была показана в экспериментах с мечением ДНК клеток В-ХЛЛ с помощью дейтерия, в которых установлено, что период обновления клеток В-ХЛЛ весьма непродолжителен. В случаях В-ХЛЛ, характеризующихся наиболее активной пролиферацией, половина опухолевого клона полностью обновляется в течение 3 мес, причем ежедневно отмирает и рождается примерно 2% клеток В-ХЛЛ. В случаях с наименьшей пролиферативной фракцией период обновления примерно вдвое больше. Клетки В-ХЛЛ активно пролиферируют в структурах, именуемых псевдофолликулами, которые обнаруживаются как в костном мозге, так и в периферических лимфоидных органах. До сих пор при В-ХЛЛ не было описано ни одного дефекта генов апоптоза, ни внешнего, ни внутреннего пути. Клетки В-ХЛЛ подвергаются спонтанному апоптозу *in vitro*, их довольно трудно культивировать. Это также подтверждает второстепенную роль апоптоза. Таким образом, накопление клеток В-ХЛЛ больше связано с активной пролиферацией, а дефект апоптоза если и имеет значение, то второстепенное.

Разработка адаптированной к риску терапии. Адаптация терапии к риску означает определение в дебюте факторов прогноза для решения вопроса о том, когда начинать лечение и какой вариант терапии предпочтителен. Известно, что течение В-ХЛЛ крайне вариабельно. В многочисленных исследованиях показано, что назначение хлорамбуцила вскоре после установления диагноза на ранних этапах развития В-ХЛЛ всем больным без учета групп риска не увеличивает выживаемость по сравнению с его назначением при возникновении показаний к терапии. В настоящее время появилась возможность получать полные молекулярные ремиссии при приемлемой токсичности с помощью аналогов пуринов и моноклональных антител. Кроме того, лучше изучен патогенез В-ХЛЛ и появилась возможность выделять биологически разнородные группы больных. Распределение больных на классические группы риска по стадиям — низкий (стадии 0 по Rai, А по Binet), промежуточный (стадии I/II по Rai, В по Binet) и высокий (стадии III/IV по Rai или С по Binet) — предсказывает выживаемость. Однако в многофакторном анализе распределение по стадиям утрачивает значение при условии, что в модель включаются мутационный статус VH-генов и хромосомные аберрации. Это показывает, что стадии в значительной степени отражают массу опухоли и в меньшей — ее биологические особенности. Сегодня нельзя исключить, что если бы в эпоху больших исследований эффективности хлорамбуцила была возможность анализировать мутационный

статус и цитогенетику, преимущество в выживаемости при раннем назначении хлорамбуцила могло быть получено для определенных категорий больных.

Факторам прогноза В-ХЛЛ посвящено 12 работ, в том числе 2 работы российских авторов. Эти работы открывают новый, перспективный этап в изучении прогностических факторов. В большинстве исследований 1990-х годов генетические факторы прогноза оценивались ретроспективно: пациенты могли получать разные виды терапии, основным анализируемым показателем была общая выживаемость. Это было оправданно, поскольку до сих пор не опубликовано ни одного рандомизированного исследования, где было бы получено различие в общей выживаемости в зависимости от варианта терапии, кроме исследований результатов трансплантации. В настоящее время появляется все больше работ, в которых новые факторы прогноза анализируются проспективно в рамках клинических испытаний.

Доктор Stilgenbauer в своем докладе привел результаты 3 крупных клинических испытаний, в которых проведена проспективная оценка роли прогностических факторов. В исследовании немецкой группы CLL4, сравнивающем монотерапию флударабином и комбинацию флударабин плюс циклофосфан, показано, что наличие делеции 17p достоверно коррелирует с плохим ответом на терапию (53,8% против 89,6%, $p=0,001$), худшей беспрогрессивной (медианы 11 и 24,1 мес, $p=0,002$) и общей выживаемостью (15,9 мес против «не достигнута», $p<0,001$). Делеция 11q коррелировала с худшей беспрогрессивной выживаемостью (17,4 мес против 26,8 мес, $p=0,044$). В исследовании ECOG 2997, в котором также сравнивались монотерапия флударабином и комбинация FC, по данным многофакторного анализа, беспрогрессивную выживаемость достоверно предсказывали монотерапия флударабином ($p=0,0001$), делеция 17p или мутации Trp53 ($p=0,0005$), а также вариант В-ХЛЛ без мутаций VH-генов ($p=0,03$).

В британском исследовании (UK LRF CLL4), сравнивающем монотерапию хлорамбуцилом, монотерапию флударабином и комбинацию ФЦ, выявлена корреляция между ответом на лечение, мутационным статусом VH-генов ($p=0,05$), делецией Trp53 ($p=0,02$) и делецией 11q ($p=0,01$). Мутационный статус VH-генов не предсказывал ответ на флударабин и комбинацию ФЦ: частота ремиссий у больных с мутациями и без мутаций VH-генов была одинакова. Недостоверная зависимость получена по частоте ремиссий у больных, получавших хлорамбуцил: у больных без мутаций VH-генов было получено 25% полных и нодулярных частичных ремиссий, у больных с мутациями — 42% ремиссий ($p=0,07$). Достоверные различия получены по беспрогрессивной выживаемости: у больных с мутациями VH-генов общая 5-летняя выживаемость составила 69%, без мутаций — 53% ($p=0,001$).

Таким образом, частота ремиссий у больных с разным мутационным статусом при современной терапии, по-видимому, одинакова. Мутационный статус предсказывает время до рецидива и общую выживаемость. Напротив, все три исследования показывают чрезвычайно неблагоприятный прогноз у больных с делецией 17p (утрата Trp53). Хромосомные аберрации, приводящие к нарушениям пути Trp53 (del 17p и del 11q), в дебюте заболевания встречаются нечасто. Так, по данным российского исследования, делеция 17p выявлена у 8 больных из 135

(6%). Однако частота этих нарушений, по-видимому, значительно возрастает при прогрессии болезни. Ответ на терапию в этой группе больных значительно хуже. Таким образом, у этих пациентов логично применять лечение, которое действует независимо от инактивации пути Trp53. В этом смысле интересны результаты представленного на конференции исследования САМ 307.

Исследование САМ 307: Кэмпас в первой линии терапии В-ХЛЛ. На специальном заседании, проведенном в рамках конференции, были обнародованы предварительные результаты международного рандомизированного открытого исследования III фазы САМ307, в котором сравнивались эффективность и безопасность моноклонального антитела Кэмпас и хлорамбуцила у первичных больных ХЛЛ.

Моноклональное антитело Кэмпас к CD52 было получено много лет назад в Кембриджском университете (отсюда название Cambridge Pathology). В 2001 г. Кэмпас был зарегистрирован в США и странах ЕС для лечения рецидивов у больных В-ХЛЛ, получивших лечение алкилирующими препаратами и аналогами пуринов. Основанием для такой регистрации послужили результаты исследования САМ 211, в котором изучались эффективность и безопасность монотерапии Кэмпасом у больных с резистентностью к флударабину. Медиана выживаемости у больных с резистентностью к флударабину или ранним рецидивом не превышает 10 мес, что сопоставимо с выживаемостью больных с рецидивом ОЛЛ. У 93 больных с доказанной резистентностью к флударабину в САМ 211 медиана выживаемости достигших ремиссии больных была 32 мес, а во всей группе — 16 мес. Эти результаты значительно превосходили ожидаемые для данной категории больных (ожидаемый результат для всей группы — 20 мес). Отсутствие терапевтической альтернативы и крайне неблагоприятный прогноз у больных с резистентностью к флударабину дали основание для регулирующих организаций США (FDA) и Европы (ЕМЕА) зарегистрировать препарат на основании клинического исследования II фазы в виде исключения. При этом компании Genzyme и Schering AG взяли на себя обязательство провести рандомизированное исследование III фазы. Исследование САМ 307 проведено в рамках выполнения этих пострегистрационных обязательств. После получения окончательных данных по основному критерию эффективности (беспрогрессивной выживаемости) Genzyme и Schering AG намерены подать заявку о включении в перечень показаний применение Кэмпаса у первичных больных В-ХЛЛ. Это дало бы возможность применять Кэмпас (возможно, в комбинации с другими цитостатиками) в первой линии терапии В-ХЛЛ у больных с крайне неблагоприятным прогнозом, в частности, с нарушениями пути Trp53 (делеция 17p и делеция 11q), поскольку у большинства этих пациентов стандартная терапия флударабином и алкилирующими препаратами неэффективна.

Кэмпас вводили внутривенно в дозе 30 мг/м² 3 раза в неделю, продолжительность курса до 12 нед. Хлорамбуцил назначали перорально в дозе 40 мг/м² внутрь сразу всю дозу, раз в 28 дней, всего 12 циклов. Сравнение с хлорамбуцилом было проведено по требованию FDA. В исследование включено 297 больных в 44 центрах из 13 стран (США и европейские страны). Кэмпас получили 149 больных, хлорамбуцил — 148

больных. Предварительный анализ результатов исследования показал, что общий ответ у получавших Кэмпас пациентов был почти на 30% выше, чем в группе хлорамбуцила (83% против 56%, $p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов, закончивших терапию Кэмпасом, было получено в 12 раз больше полных ремиссий (24% против 2%, $p < 0,0001$). Особенно интересен анализ ответа на терапию в зависимости от цитогенетических aberrаций. У больных с высоким риском (делеция 17p) на хлорамбуциле не удалось получить ни одной полной ремиссии, а на Кэмпасе — 27%. Общий ответ на Кэмпас в подгруппе больных с делецией 17p был в 3 раза выше (64%), чем на хлорамбуциле (20%).

Важнейшая задача исследования САМ 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 препарата сравнения выбран хлорамбуцил, который, по мнению многих врачей, является наименее токсичным и до сих пор наиболее часто используется у первичных больных В-ХЛЛ. Токсические осложнения III/IV степени наблюдались у 41,5% больных, получавших Кэмпас, и у 21,1% получавших хлорамбуцил. Существенная часть токсических осложнений Кэмпас III/IV степени (13,6%) была связана с внутривенным введением препарата (лихорадка, озноб, тошнота, рвота и гипотензия), что в значительной степени объясняет различие в токсичности. Частота тромбоцитопении и анемии III–IV степени была сравнимой в обеих терапевтических группах. Нейтропения и лейкопения III–IV степени, а также серьезные инфекции (преимущественно обусловленные цитомегаловирусом — ЦМВ) чаще встречались в группе Кэмпаса. В группе хлорамбуцила был зарегистрирован один летальный исход, в группе Кэмпаса смертей не было. Как и ожидалось, частота ЦМВ-инфекции была выше у больных, получавших Кэмпас. Однако частота вирусемии и явной ЦМВ-инфекции была невысока — менее 7%. С каждым случаем вирусемии/инфекции ЦМВ удалось успешно справиться.

Таким образом, исследование САМ307 показывает, что Кэмпас незначительно превосходит хлорамбуцил по токсичности.

Применение Кэмпаса в терапии первой линии В-ХЛЛ можно рассматривать в случаях, если у больного в дебюте или во время прогрессии имеются делеция 17p или 11q.

Предварительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования UK LRF CLL4. Исследование UK LRF CLL4 (LRF — Leukemia Research Foundation), сравнивающее монотерапию хлорамбуцилом, монотерапию флударабином и комбинацию флударабина и циклофосфана (ФЦ), — одно из наиболее крупных из проведенных до сих пор клинических испытаний в области ХЛЛ. Всего за 5 лет и 9 мес (февраль 1999 г. — ноябрь 2004 г.) включены 783 первичных больных. 78% больных — в Великобритании и 12% — в других странах (Аргентина, Ирландия, Италия, Новая Зеландия и Россия). В группу хлорамбуцила были включены 387 больных, флударабина — 194, ФЦ — 196. Результаты этого исследования были доложены доктором Р. Hillmen. Частота полных ремиссий составила 37,5% на комбинации

ФЦ, 15% на монотерапии флударабина и 8% на монотерапии хлорамбуцила. Получены достоверные различия в беспрогрессивной выживаемости. У больных, получавших ФЦ, 5-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 32%, у получавших флударабин и хлорамбуцил — 17 и 10% соответственно. Различий в общей выживаемости не было. В исследовании допускалось применение флударабинсодержащих курсов по поводу рецидива. Назначение терапии 2-й линии потребовалось 176 больным: 120 (68%) после хлорамбуцила, 45 (26%) после флударабина и 11 (6%) после ФЦ. Таким образом, при 5-летнем сроке наблюдения число больных, которым потребовалось назначение противорецидивной терапии, было в 10 раз больше в группе хлорамбуцила, чем в группе ФЦ. Данный факт доктор Р. Hillmen назвал ведущей причиной отсутствия преимуществ в общей выживаемости между группами.

Комбинация ФЦ оказалась значительно эффективнее во всех возрастных группах. Из 783 больных 30% были моложе 60 лет, 30% — старше 70 лет. Частота полных и частичных ремиссий у больных старше 70 лет, получавших ФЦ, составила 59%, у больных моложе 60 лет — 62%. Существенных различий в токсичности в зависимости от возраста не было. Это показывает, что флударабинсодержащие курсы могут применяться и у пожилых больных.

Токсичность курса ФЦ превосходила токсичность хлорамбуцила, однако различий в смертности и частоте угрожающих жизни инфекций не было. Основные различия касались частоты нейтропении. ФЦ вызвал нейтропению III/IV степени на 55% курсов, флударабин — на 40% и хлорамбуцил — на 29%. Интересно, что частота развития аутоиммунной гемолитической анемии была наибольшей у больных, получавших хлорамбуцил (13%), и наименьшей у больных, получавших ФЦ (4%). Монотерапия флударабином осложнилась аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) у 10% больных. Важнейший вывод этого исследования состоит в том, что частота АИГА у получавших ФЦ была значительно ниже. Этот вывод подтверждается данными немецкого исследования GCLLSG CLL4. Таким образом, это исследование наряду с другими ставит точку в истории длительных опасений частой провокации флударабином аутоиммунного гемолиза. Развитие гемолитической анемии — свойство ХЛЛ. Адекватный контроль над опухолью снижает вероятность АИГА.

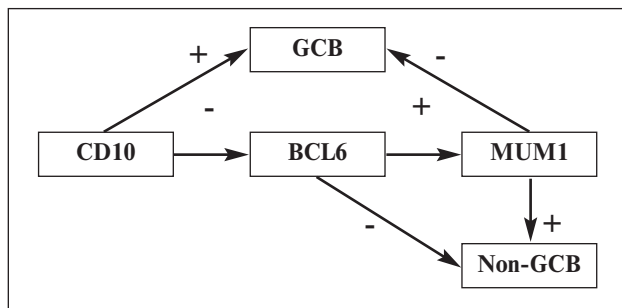
Таким образом, обзор докладов, представленных на ЕНА 2006, показывает значительный прогресс в тактике ведения В-ХЛЛ. Основные изменения состоят в том, что терапия становится адаптированной к риску, а также в том, что на смену паллиативному подходу приходит новая тактика — достижение как можно более полных и длительных ремиссий. Это обусловлено расширением терапевтического арсенала и лучшим пониманием биологии В-ХЛЛ. Имеются реальные предпосылки к пересмотру классификации В-ХЛЛ. До сих пор выбор тактики ориентирован на стадии параметр, который в большей степени отражает массу опухоли, но не реальную биологическую гетерогенность. Сегодня появилась возможность выделять биологически гетерогенные группы больных, в каждой из которых могут применяться специфические варианты лечения.

Злокачественные лимфомы

(Подготовлено Г.С. Тумян,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным гистологическим вариантом неходжкинских лимфом и объединяет большую гетерогенную группу опухолей, различающихся по морфологической характеристике, клиническому течению и прогнозу. Молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани, включающий изучение примерно 12 000 генов, выявил различия в профиле экспрессии ключевых генов, на основании которых были идентифицированы 3 основных подтипа ДВКЛ (А.А. Alizadeh; Nature 2000;403:503–11). Лимфома из В-клеток герминального центра (germinal center B-cell like type — GCB) является наиболее частым подтипом ДВКЛ, при котором опухолевые клетки экспрессируют большинство генов, характерных для экспрессии нормальных В-клеток герминального центра (*CD10*, *BCL6*, *SERPINA9*, *GCET2*). Этот подтип лимфомы ассоциируется с благоприятным течением заболевания — 5-летняя выживаемость больных составляет 60% (A. Rosenwald; N Engl J Med 2002;346:1937–47). Второй подтип ДВКЛ по профилю экспрессии генов относится к активированным В-клеткам крови (activated B-cell — ABC), для которых характерна высокая экспрессия ядерных транскрипционных факторов (NFkB). Этот подтип ДВКЛ имеет наиболее неблагоприятный прогноз — 5-летняя выживаемость больных не превышает 35%. И, наконец, идентифицирована третья молекулярная подгруппа ДВКЛ, характерная для первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (primary mediastinal large B-cell lymphoma — PMBL), которая по профилю экспрессии генов отличается от GCB- и ABC-подтипов ДВКЛ и в то же время имеет большое сходство на молекулярном уровне с лимфомой Ходжкина. Это наиболее благоприятная по клиническому течению группа больных, у которых 5-летняя выживаемость превышает 60%. Результаты последних исследований показали, что примерно в 25% случаев диагноз первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы был установлен ошибочно на основании клинических и иммуноморфологических данных, в то время как по профилю экспрессии генов эти случаи относятся либо к GCB-, либо к ABC-подтипу ДВКЛ с преимущественным массивным поражением релестения. Эти данные могут объяснить несколько противоречивые результаты оценки эффективности лечения и прогноза при первичной медиастинальной лимфоме, полученные разными исследовательскими центрами.

Поскольку анализ профиля экспрессии генов не может выполняться рутинно во всех лечебных учреждениях, С.Р. Hans и соавт. предложили менее сложный алгоритм иммуногистохимического исследования опухолевой ткани, учитывающий экспрессию антигенов CD10, BCL6, MUM1 (см. рисунок). Результаты этого анализа позволяют разделить ДВКЛ на две подгруппы в зависимости от отношения к герминальному центру — GCB и non-GCB (из В-клеток негерминального центра). Такое разделение имеет важное клиническое значение (M. Berglund; Mod Pathol 2005;18:1113–20), поскольку различия в сроках жизни больных в этих подгруппах сохраняются (благоприятное течение при ДВКЛ GCB-типа и неблагоприятное при ДВКЛ non-GCB-типа).



Алгоритм иммуногистохимического исследования опухолевой ткани (по Hans C.P. и соавт.; Blood 2004; 103:275–82)

Помимо разного молекулярного профиля экспрессии генов в основе развития ДВКЛ лежат различные онкогенные события и патогенетические механизмы. Так, гиперэкспрессия антиапоптотического белка BCL2 при ДВКЛ из GCB-типа является итогом транслокации t(14;18)(q32;q21), которая встречается при этом подваринте лимфом примерно в 45% случаев. В то же время гиперэкспрессия белка BCL2 при ДВКЛ ABC-типа связана с активацией ядерных транскрипционных факторов NFκB. Этим можно объяснить несоответствие результатов различных исследовательских групп, изучающих влияние экспрессии BCL2 на прогноз ДВКЛ. В частности, неблагоприятное влияние экспрессии BCL2 на течение заболевания сохраняется только в подгруппе больных с ДВКЛ ABC-типа (J. Iqbal; J Clin Oncol 2006).

Таким образом, становится очевидным, что различия в клиническом течении ДВКЛ имеют под собой молекулярно-генетическое обоснование, и задачей ученых становится практическое применение полученных научных данных. Пока же при составлении программ лечения учитываются первичная локализация болезни (нодальная/экстранодальная лимфома), возраст больных и разная степень распространения опухолевого процесса, которая оценивается согласно Международному прогностическому индексу (International Prognostic Index – IPI). Определены 3 прогностические группы больных ДВКЛ, которым необходимо планировать разный объем лечения:

- молодые больные с благоприятным прогнозом (IPI=0,1);
- молодые больные с неблагоприятным прогнозом (IPI≥2);
- пожилые больные.

Стандартом лечения молодых больных ДВКЛ с благоприятным прогнозом являются 6 курсов химиотерапии по программе R+CHOP-21. Преимущества схемы CHOP-14 над стандартной схемой CHOP-21, выявленные немецкой группой по изучению лимфом в большом рандомизированном исследовании, были нивелированы добавлением ритуксимаба (M. Pfreundschuh; Blood 2004;04:48a). Необходимость проведения лучевой терапии на исходные зоны поражения в данной подгруппе больных оспаривается некоторыми исследовательскими группами. В частности, французские ученые (GELA) не выявили различий в отдаленных результатах лечения в группах больных, получавших только химиотерапию или химиолучевое лечение (F. Reyes; Blood 2002;100:93).

На сегодняшний день единый подход в лечении молодых больных ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом не

разработан. Нет четких данных, которые бы показали преимущества добавления ритуксимаба к химиотерапии, в то же время проведение контролируемых исследований в этом направлении затруднено (очевидно, что схема CHOP не является адекватной для данной группы больных, в связи с чем оставлять эту программу в качестве одного из рандомизационных направлений неэтично по отношению к больным). В настоящее время продолжается сравнительное изучение эффективности различных режимов для молодых больных с неблагоприятным прогнозом (8R+CHOP-14 против 4R+ABCVP). Проведение высокодозного лечения с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток в качестве консолидации в первой ремиссии рекомендовано только в рамках клинических исследований.

Пожилых больных с ДВКЛ рекомендовано лечить по программе 6R+CHOP-14. Не рекомендовано проводить поддерживающее лечение ритуксимабом в том случае, если больные на этапе индукции уже получили ритуксимаб в комбинации с химиотерапией.

Для корректного проведения клинических исследований и правильной оценки полученных результатов в 2002 г. была создана международная группа, которая занимается стандартизацией подходов при злокачественных лимфомах (International Harmonization of Parameters in Malignant Lymphoma). Широкое внедрение новых методов, как имеющих диагностическое значение, так и расширяющих возможности оценки резидуальной болезни (позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ, иммуногистохимический анализ, проточная цитометрия), требует пересмотра старых критериев эффективности лечения. Окончательные итоги международного проекта планируется опубликовать в декабре 2006 г. (B.D. Cheson; Blood 2005;106:A18).

Терапия больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) основана на дифференцированном подходе к различным прогностическим группам. Эти группы формируются с учетом неблагоприятных факторов риска, отражающих, по сути, объем опухолевой массы (bulky disease, E-стадия, более 3 зон поражения). Больным с благоприятным прогнозом (ранние I–II стадии без факторов риска) рекомендовано лечение по схеме ABVD с дальнейшим облучением зон исходного поражения. Задачей ученых в настоящее время является уточнение оптимального объема химиотерапии (2ABVD против 4ABVD) и максимально эффективной дозы лучевого воздействия (30 Гр против 20 Гр). Необходимы длительные сроки наблюдения, чтобы определить, является ли редуцированный объем лечения достаточным для контроля болезни и способствует ли его использование уменьшению частоты поздних осложнений, индуцированных противоопухолевым лечением (вторые опухоли, кардиопульмональные осложнения).

Больным промежуточной прогностической группы (ранние I–II стадии с факторами риска) проводится лечение по схеме 6 ABVD+облучение исходных зон поражения. Широкое внедрение новых методов диагностики (ПЭТ) позволяет изменять объем лечения в зависимости от полученного противоопухолевого ответа. Так, в настоящее время проводится клиническое исследование, в котором больным с ЛХ после 2 курсов ABVD выполняется ПЭТ, при констатации полной ремиссии больные получают еще 4 курса ABVD без дальнейшей лучевой терапии, при позитивных результатах ПЭТ рекомендована интен-

сификация лечения (BEACOPP эскалированный + лучевая терапия). В то же время редуцирование лечения, и в частности, лучевой терапии, вплоть до полной ее отмены требует очень серьезного обоснования. Необходимо отметить, что кардиотоксичность, нейропатии, вторые опухоли и бесплодие чаще всего являются осложнением химиотерапии, а не лучевого воздействия.

Новые интенсивные режимы лечения, такие как BEACOPP-14 или BEACOPP эскалированный, показали свою эффективность в группе больных с неблагоприятным прогнозом (распространенные III–IV стадии и больные с II E стадией и/или II bulky). Проводимые контролируемые исследования касаются сравнения эффективности различных режимов химиотерапии:

- 8 ABVD против 4 BEACOPP интенсивный + 4 BEACOPP базовый;

- 8 BEACOPP интенсивный против 4 BEACOPP интенсивный + 4 BEACOPP базовый.

Роль лучевой терапии в качестве консолидации после эффективной химиотерапии обсуждается многими исследовательскими группами. На сегодняшний день рекомендуется облучение остаточной опухоли, позитивной по результатам ПЭТ.

Стратегия лечения молодых больных ЛХ не может быть просто перенесена на группу пожилых больных, для которых характерны большее число неблагоприятных прогностических факторов, высокая частота осложнений и ранней токсичности. В рандомизированном исследовании выявлены преимущества схемы BEACOPP по сравнению с COPP/ABVD по непосредственным результатам лечения, однако в связи с высокой токсичностью в данной подгруппе больных выявленные различия не отразились на выживаемости.

Стандартом лечения молодых больных с рецидивами ЛХ является проведение высокодозного лечения с трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток, что позволяет достичь длительной безрецидивной выживаемости примерно у 30–65% больных. Результаты высокодозного лечения зависят от сроков наступления рецидива, ответа опухоли на предшествующее лечение и общего состояния больных.

Множественная миелома

(Подготовлено О.М. Вотяковой,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

Особое внимание было уделено трем проблемам: прогностическим факторам при множественной миеломе (ММ), лечению пожилых больных и новым лекарственными препаратами.

Прогностические факторы. На конгрессе были представлены результаты международного исследования, в котором проанализированы клинические и лабораторные показатели 10 750 первичных больных с симптоматической миеломой. Анализ показал, что наиболее важное прогностическое значение имеет сочетание $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки крови. На основании этих данных была предложена международная система стадирования (International Staging System – ISS) ММ. Эта система стадирования позволяет оценить прогноз болезни в различных подгруппах больных миеломой независимо от возраста (моложе или старше 65 лет), типа терапии (стандартные дозы или высокодозная химиотерапия – ВДХ – с аутологичной трансплантацией гемоли-

тических стволовых клеток – ГСК), географических регионов (Северная Америка, Европа, Азия).

Первая стадия болезни устанавливается, когда уровень $\beta 2$ -микроглобулина сыворотки крови ниже 3,5 мг/л, а альбумина выше 3,5 г/дл. При второй стадии оба показателя ниже 3,5 (мг/л и г/дл соответственно) или уровень $\beta 2$ -микроглобулина составляет 3,5–5,5 мг/л независимо от уровня $\beta 2$ -микроглобулина. В третьей стадии ММ уровень $\beta 2$ -микроглобулина выше 5,5 мг/л.

Медиана выживаемости составляет в I стадии 62 мес, во II стадии – 44 мес и в III стадии – 29 мес. В настоящее время ISS используют при проведении клинических исследований.

Кроме рутинных лабораторных прогностических факторов была представлена информация о прогностическом значении цитогенетических аномалий при миеломе. Сочетание цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований позволяет выявить аномалии кариотипа во всех случаях ММ. Количественные нарушения кариотипа практически поровну разделены между гипо-, псевдо- и гипердиплоидным набором хромосом. При гипердиплоидии определяется трисомия различных хромосом (чаще всего 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и 21), но редко встречаются транслокации в области локуса генов тяжелых цепей Ig (IgH). Гипердиплоидный набор хромосом считается прогностически благоприятным цитогенетическим признаком при ММ. Гиподиплоидия характеризуется высокой частотой транслокаций, затрагивающих область локуса генов IgH, и частой потерей хромосом, особенно хромосом 13, 14, 16 и 8. Выявление гиподиплоидного набора хромосом прогностически неблагоприятно.

Одной из самых частых хромосомных aberrаций при ММ является транслокация с вовлечением локуса тяжелых цепей Ig – 14q32. Транслокация (11;14)(q13;q32) прогностически благоприятна и не влияет ни на бессобытийную, ни на общую выживаемость, тогда как выявление t(4;14)(p16;q32) или t(14;16)(q32;q23) идентифицирует группу больных ММ с короткой выживаемостью даже после ВДХ с аутотрансплантацией ГСК. Транслокации (4;14)(p16;q32) и (14;16)(q32;q23) строго коррелируют с делецией 13q.

Исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявляют делецию 13q у 39–54% первичных больных. При определении этой хромосомной аномалии в большинстве случаев отмечается рефрактерность как к стандартной химиотерапии, так и к ВДХ даже при аллогенной трансплантации.

Делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p13) в локусе TP53 клинически значима и прогностически неблагоприятна для больных, получающих как стандартную химиотерапию, так и ВДХ. Тщательный анализ цитогенетических аномалий показал, что группа больных миеломой с t(4;14) и/или 17p-делецией имеет наихудший прогноз. Для лечения этой группы больных высокого риска необходим поиск новых методов лечения.

В последние годы были проведены исследования по оценке влияния прогностических факторов на эффективность лечения новыми лекарственными агентами.

Данные исследований по применению талидомида у больных с рецидивами ММ показали, что на успех терапии влияют те же самые факторы прогноза, которые ухудшают результаты лечения при ранее используемой химиотерапии.

Результаты исследований по использованию велкейда у больных с рецидивами ММ не выявили неблагоприятного влияния на непосредственную эффективность и выживаемость повышения уровня $\beta 2$ -микроглобулина и делеции 13q. Это показывает, что прогностические факторы, имеющие значение у пациентов, получающих стандартную химиотерапию и ВДХ, не являются универсальными и при лечении велкейдом не оказывают неблагоприятного влияния.

Лечение пожилых больных. Выбор программы терапии больных ММ с впервые установленным диагнозом зависит в значительной степени от возраста. Для лечения пациентов моложе 65 лет терапией выбора является ВДХ мелфаланом с трансплантацией аутологичных ГСК, в то время как химиотерапия в стандартных дозах остается наиболее подходящей для лечения больных пожилого возраста. Тем не менее проводятся исследования по изучению эффективности ВДХ с аутотрансплантацией ГСК у пожилых больных. На основании анализа результатов ВДХ с аутотрансплантацией ГСК у пожилых пациентов сделан вывод о том, что токсичность, связанная с ВДХ, обычно сводит на нет преимущество ВДХ над стандартной химиотерапией. Однако у отдельных больных при отсутствии медицинских противопоказаний ВДХ мелфаланом в дозе 100 мг/м² может быть выполнена. Не следует исключать больных из программы ВДХ только из-за пожилого возраста.

Новые лекарственные препараты

Талидомид. Представлены данные об эффективности талидомида при рецидивах и резистентной ММ на большом клиническом материале. Согласно результатам многочисленных исследований, в которые вошло более 1200 больных, эффективность препарата составляет от 25 до 66% (медиана 42%). В 30% случаев удается получить частичную ремиссию.

Так как препарат не вызывает серьезной миелосупрессии, его успешно используют в сочетании с известными химиопрепаратами и новыми лекарственными средствами. Выявлена высокая эффективность сочетания талидомида с дексаметазоном при лечении рефрактерной ММ. От 35 до 55% (медиана 47%) больных достигают как минимум частичной ремиссии. Частота достижения частичного ответа еще выше (55–75%) при сочетании талидомида с циклофосфаном, мелфаланом или вепезидом.

Данные, представленные на конгрессе, свидетельствуют также об успешном использовании комбинированной терапии талидомидом, дексаметазоном и велкейдом у больных с рефрактерной ММ. Показано, что частота достижения как минимум частичных ремиссий составляет 71%.

В настоящее время использование талидомида в монорежиме или в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами рассматривают как стандартную терапию для лечения рецидивов и рефрактерной ММ.

Последней ступенью изучения эффективности талидомида стала оценка его противоопухолевого действия у первичных больных ММ. Согласно представленным данным, сочетание талидомида и дексаметазона позволяет получить как минимум частичную ремиссию в 63–76% случаев первичной ММ, что превосходит по эффективности лечение дексаметазоном и терапию по схеме ВАД.

На конгрессе обсуждали данные сравнительного исследования эффективности индукционной терапии по схеме ТАД (талидомид, дексаметазон, доксорубицин) и традиционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ВАД перед ВДХ с аутотрансплантацией ГСК, проведенного группой HOVON/GMMG. Хотя лечение по схеме ТАД оказалось эффективнее ПХТ по схеме ВАД (частота достижения частичных и полных ремиссий составила 80 и 63% соответственно), после ВДХ разницы в эффективности лечения по этим двум программам выявлено не было. Но еще раз был подтвержден факт, что использование талидомида перед ВДХ не препятствует сбору ГСК и приживлению аутотрансплантата.

Интересной представляется информация о поддерживающей терапии талидомидом. В исследовании французской группы показано, что при поддерживающем лечении талидомидом 4-летняя выживаемость, свободная от прогрессирования, составляет 50%, в то время как в контрольной группе — 39%.

Леналидомид (Ревлимид, CC-5013) является новым иммуномодулирующим лекарственным средством — аналогом талидомида. Согласно данным III фазы клинического исследования, сочетание леналидомида с дексаметазоном, вводимыми внутрь, является эффективным и хорошо переносимым методом лечения рецидивов и рефрактерной ММ. При длительности исследования 18 мес медиана времени до прогрессирования в группе больных, получавших леналидомид с дексаметазоном, составила 13,3 мес, а в группе больных, леченных дексаметазоном, — 5,1 мес. Общая эффективность лечения была выше у пациентов, получавших леналидомид с дексаметазоном, чем при лечении дексаметазоном в монорежиме (58 и 22% соответственно).

Эффективность леналидомида при рецидивах и рефрактерной ММ оценена и в сочетании с другими противоопухолевыми средствами, такими как липосомальный доксорубицин, винкристин и дексаметазон (ДВД-Р). По предварительным данным, частота достижения полных и частичных ремиссий составляет 60%. При использовании сочетания леналидомида и велкейда в 59% случаев при рецидивах и рефрактерной ММ можно получить как минимум частичную ремиссию.

Предварительные данные свидетельствуют о высокой эффективности сочетания леналидомида с дексаметазоном и сочетания леналидомида с кларитромицином и дексаметазоном у первичных больных, частота достижения как минимум частичных ремиссий составила 91 и 86% соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении леналидомидом являются нейтропения (III степени в 17–30% случаев) и тромбозы глубоких вен (8–15%).

Актимид (СС-4047) является вторым новым иммуномодулирующим лекарственным средством — аналогом талидомида. Опыт применения актимида пока небольшой. При оценке эффективности препарата у 44 больных с рефрактерной ММ в 77% случаев получен полный или частичный эффект. К сожалению, отмечена значительная токсичность. У 57% больных отмечена нейтропения, в 16% случаев тромбозы глубоких вен и выявлен факт тератогенности препарата.

Велкейд (бортезомиб, PS-341) представляет собой новый класс противоопухолевых лекарственных средств и является ингибитором протеосомного комплекса. Результаты

клинических исследований показали высокую эффективность велкейда при рецидивах и резистентной ММ.

На конгрессе обсуждали результаты двух исследований II фазы SUMMIT и CREST, в которых оценена эффективность препарата при рецидивах и рефрактерной ММ. Велкейд назначали в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни цикла каждые 3 нед. При недостаточном эффекте терапии добавляли дексаметазон. Общая эффективность лечения составила 35%, в 10% случаев получена полная ремиссия, медиана выживаемости 17 мес.

Представлены данные исследования III фазы APEx, в котором показана более высокая эффективность велкейда, чем дексаметазона (43 и 18% соответственно). Медиана выживаемости до прогрессирования в группе больных, леченных велкейдом, составила 6,2 мес, а в группе больных, получавших дексаметазон, — 3,4 мес, выживаемость в течение года составила 80 и 67% соответственно.

Кроме того, представлены данные об эффективности сочетания велкейда с химиопрепаратами и дексаметазоном, а также новыми лекарственными средствами при рецидивах и рефрактерной ММ. В этих исследованиях показана высокая эффективность сочетания велкейда с мелфаланом (50%), доксилом (73%). Добавление дексаметазона к велкейду и химиопрепаратам повышает частоту достижения ответа до 75–88%. Сочетание велкейда с талидомидом или ревлимидом эффективно приблизительно у 70% больных. С 2005 г. в США и Европе препарат вошел в клиническую практику для лечения рецидивов и резистентной ММ.

Высокая эффективность велкейда показана у первичных больных ММ. В 59% случаев получен ответ, при этом в 11% — полная ремиссия. Добавление к велкейду дексаметазона существенно улучшает результаты лечения и повышает эффективность до 80–90%. Подобные результаты (90% общая эффективность, 15–20% полных или почти полных ремиссий) получены при применении схемы ПАД (PS-341, адриамицин и дексаметазон) и схемы ВТД (велкейд, талидомид, дексаметазон). Кроме того, было показано, что применение сочетания велкейда с дексаметазоном, а также схем химиотерапии ПАД и ВТД не препятствует сбору ГСК и приживлению трансплантата.

Важным аспектом всех исследований стало выявление токсичности велкейда как в монорежиме, так и в сочетании с химиопрепаратами. Сообщено, что из нежелательных явлений III степени наиболее часто встречаются следующие: слабость, желудочно-кишечные симптомы,

циклическая тромбоцитопения, периферическая нейропатия, проявления которой полностью проходят или уменьшаются у большинства больных после прекращения или прерывания лечения препаратом.

Новые режимы химиотерапии для лечения больных ММ, которые не являются кандидатами для ВДХ

Талидомид. Представлены результаты двух крупных рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности сочетания талидомида с мелфаланом и преднизолоном (МПТ) и терапии мелфаланом и преднизолоном (МП) у первичных пожилых больных ММ. В исследовании итальянской группы (GIMEMA) больные получали курсы МП или МПТ с ежедневным приемом 100 мг талидомида во время МП-терапии и затем в качестве поддерживающей терапии до рецидива. Полные или почти полные ремиссии получены у 27,9% больных, получавших МПТ, а при МП — в 7,2% случаев. Бессобытийная 2-летняя выживаемость составила 54% в группе больных, получавших МПТ, и 27% в группе МП. Токсичность, в частности тромбозы глубоких вен, инфекции и нейропатия, развивалась чаще при лечении по программе МПТ.

В исследовании французской группы больные получали МП или МПТ с ежедневной дозой талидомида от 400 мг до максимально переносимой без поддерживающего лечения. При медиане наблюдения 32,2 мес медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, составила 17,1 и 27 мес для групп МП и МПТ соответственно, а общая выживаемость — 30,3 и 38,6 мес соответственно. Кроме того, третья группа больных получала ВДХ мелфаланом 100 мг/м². Статистически достоверной разницы между лечением МП и ВДХ мелфаланом не выявили.

Леналидомид. В настоящее время проводится изучение эффективности сочетания леналидомида с МП-терапией. По предварительным данным, эффективность лечения составляет 70%, включая 10% полных ремиссий.

Велкейд. Представлены данные об эффективности сочетания велкейда с МП-терапией (ВМП) у первичных пациентов старше 65 лет. Частота достижения полных и частичных ремиссий составила 86%, из них в 30% получена полная ремиссия. По данным исторического контроля, частота полных и частичных ремиссий на МП-терапии составила 42%. Бессобытийная выживаемость в группе ВМП на 18 мес наблюдения составила 85%, а выживаемость, свободная от прогрессирования, — 93%. Нежелательные явления III степени включали миелосупрессию, периферическую нейропатию, инфекции и диарею.

Уважаемые коллеги!

**Подписаться на журнал «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»
на 2007 г. можно в любом отделении связи.**

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12313.