

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Из истории
отечественной гематологии**

**Современные подходы
к терапии лимфомы Ходжкина**

**Велкейд в лечении
множественной миеломы**

**Возраст и цитогенетические
изменения при острых
миелоидных лейкозах**

**Кэмпас — новый подход
к лечению Т-клеточного
пролимфоцитарного лейкоза**

4

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

докт. мед. наук проф. М.А. Волкова

Заместитель главного редактора

Докт. мед. наук проф. Д.Ш. Османов

Ответственный секретарь

канд. мед. наук А.Д. Ширин

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Докт. мед. наук Е.А. Демина

Докт. мед. наук Г.С. Тумян

Докт. мед. наук проф. М.А. Френкель

Докт. мед. наук А.В. Попа

Канд. мед. наук А.И. Павловская

Докт. мед. наук проф. Б.П. Копнин

Докт. мед. наук проф. Е.В. Домрачева

Канд. мед. наук Е.В. Чигринова

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. M.A. Volkova, MD

Deputy Editor

Prof. D.Sh. Osmanov, MD

Executive Secretary

A.D. Shirin, PhD

EDITORIAL BOARD

E.A. Demina, MD

G.S. Tumyan, MD

Prof. M.A. Frenkel, MD

A.V. Popa, MD

A.I. Pavlovskaya, PhD

Prof. B.P. Kopnin, MD

Prof. E.V. Domracheva, MD

E.V. Chigrinova, PhD

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г .

Адрес редакции:

115478, Москва,

Каширское шоссе, д. 24,

Институт канцерогенеза, 3-й этаж.

тел./факс: 8(495) 252-96-19.

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvgrp.ru, www.netoncology.ru

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Т.Е. Дубинина

Корректор Т.А. Афанасьева

Дизайн и верстка А.В. Амаспюр

Журнал зарегистрирован в Федеральной

службе по надзору за соблюдением

законодательства в сфере массовых

коммуникаций и охране культурного

наследия 9 июня 2005 г.

ПИ № ФС77-21308

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна

ISSN 1818-8346

Онкогематология. 2007. № 4. 1—104

© ООО «АБВ-пресс», 2007

Подписной индекс в каталоге
«Почта России» — 12313

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 1500 экз.



2007

СОДЕРЖАНИЕ

ИСТОРИЯ ГЕМАТОЛОГИИ

А.И. Воробьев, Ю.Ю. Гудилина

Роль советской профессуры в развитии гематологии	5
--	---

БИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, О.П. Кириченко, Л.Н. Константинова, Н.Ф. Метелькова

Возрастные особенности цитогенетических изменений при острых миелоидных лейкозах	12
--	----

ДИАГНОСТИКА ГЕМОБЛАСТОЗОВ

И.А. Демидова

Использование молекулярно-биологических методов для определения генетических нарушений при миелоидных лейкозах и мониторингирования минимальной остаточной болезни	17
--	----

ТЕРАПИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Е.А. Демина

Комментарий редакции	26
--------------------------------	----

П.В. Даценко, Г.А. Паньшин, В.М. Сотников, Ю.Д. Мельник, А.В. Ивашин, П.Н. Подольский

Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина	27
---	----

С.В. Шахтарина, В.В. Павлов, А.А. Даниленко, Н.В. Афанасова

Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями I, II, I _e , II _e ; опыт медицинского радиологического научного центра	36
--	----

Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, Е.Н. Николаева, Е.В. Смирнова

Значение мультифракционирования дозы радиации при первичном лучевом лечении больных лимфомой Ходжкина	47
---	----

Е.А. Демина, О.П. Трофимова, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова, А.Г. Бородкина, Н.Е. Кондратьева

Эффективность химиолучевых программ последнего поколения у больных лимфомой Ходжкина	53
--	----

С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Э.И. Подольцева, Е.В. Карягина, Г.Н. Салогуб, А.С. Низамутдинова, Л.М. Матюхина, К.М. Абдулкадыров

Бортезомиб (велкейд) в комбинации с дексаметазоном при рецидиве и рефрактерных формах множественной миеломы	61
---	----

Э.Г. Ломаия, А.Ю. Зарицкий

Нилотиниб — новый этап успеха в терапии хронического миелолейкоза	67
---	----

С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров

Первый опыт применения Веро-Флударабина при хроническом лимфолейкозе и неходжкинских лимфомах	73
---	----

В.В. Бредер

Биоаналоги в онкологии: новые горизонты, старые проблемы	78
--	----

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

В.А. Доронин, Ю.А. Криволапов, Н.В. Рыжикова, О.А. Глинщикова

Использование препарата кэмпас при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе (клинический случай и обзор литературы)	84
---	----

С.Н. Меньшакова, И.В. Медведева

Нейролейкемия при хроническом лимфолейкозе	89
--	----

СЕМИНАР ПО ГЕМАТОЛОГИИ

Т.В. Петрова

Этиология и возможные механизмы патогенеза апластической анемии	91
---	----

ОБСУЖДЕНИЕ ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

Л.Б. Филатов

К вопросу о тромботической микроангиопатии, ассоциированной с диссеминированной опухолью	96
--	----

Н.В. Жуков

Ответ на письмо	97
---------------------------	----

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

XII Международный конгресс Европейской гематологической ассоциации	98
--	----

CONTENTS

HISTORY OF HEMATOLOGY

A.I. Vorobiev, J.J. Gudilina

Soviet Professor's role in the development of hematology	5
--	---

BIOLOGY OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

E.W. Fleischman, O.I. Sokova, A.V. Popa, O.P. Kirichenko, L.N. Konstantinova, N.F. Metelkova

Peculiar age distribution of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia	12
--	----

DIAGNOSIS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

I.A. Demidova

Methods of molecular biology for detection of genetic aberrations and monitoring of residual disease in acute myeloid leukemia	17
--	----

THERAPY OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

E.A. Demina

Editor's comment	26
----------------------------	----

P. Dacenko, G. Panshin, V. Sotnikov, Y. Melnik, A. Ivashin, P. Podolsky

New approaches for combined therapy of Hodgkin's lymphoma	27
---	----

S.V. Shakhtarina, V.V. Pavlov, A.A. Danilenko, N.V. Afanasova

The treatment of patients with local stages I, II, I _E , II _E of Hodgkin's lymphoma: medical radiological research center experience	36
--	----

N.V. Ilyin, J.N. Vinogradova, E.N. Nikolaeva, E.V. Smirnova

Value of accelerated hyperfraction doses of radiation in primary radiation treatment for Hodgkin's lymphoma	47
---	----

E.A. Demina, O.P. Trofimova, G.S. Tumyan, E.N. Unukova, A.G. Borodkina, N.E. Kondratieva

The effectiveness of chemo-radiotherapy programs of last generation in patients with Hodgkin's lymphoma	53
---	----

S.S. Bessmeltsev, L.V. Stelmashenko, E.I. Podoltseva, E.V. Kariagina, G.N. Salogub, A.S. Nisamutdinova, L.M. Matuhina, K.M. Abdulkadyrov

Bortezomib (Velcade) in combination with dexamethasone for relapsed or refractory myeloma	61
---	----

E.G. Lomaia, A.Y. Zaritskey

Nilotinib - new step of success in CML therapy	67
--	----

S.S. Bessmeltsev, K.M. Abdulkadyrov

First research of use Vero-Fludarabine in chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin's lymphoma	73
---	----

V.V. Breder

Biopharmaceuticals in oncology: new horizons, but old problems	78
--	----

RARE AND DIFFICULT HEMATOLOGIC SYNDROMES

V.A. Doronin, Yu.A. Krivolapov, N.V. Ryzhikova, O.A. Glinshikova

Use of Campath-1H in T-cell prolymphocytic leukemia (case report and review of literature)	84
--	----

S.N. Menshakova, I.V. Medvedeva

Meningeal involvement in chronic lymphocytic leukemia	89
---	----

SEMINAR IN HEMATOLOGY

T.V. Petrova

Etiology and possible mechanisms of pathogenesis of aplastic anemia	91
---	----

DISCUSSION OF PUBLISHED ARTICLES, LETTERS TO THE EDITOR

L.B. Filatov

Comments on a problem of thrombotic microangiopathy associated with advanced cancer	96
---	----

N.V. Zhukov

Response to the letter	97
----------------------------------	----

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIUMS

The XII Congress of the European Hematology Association	98
---	----

Дакоген – единственный
препарат для базовой
эпигенетической терапии
миелодиспластического
синдрома (МДС)



ДАКОГЕН™
децитабин

ВОССТАНАВЛИВАЕТ БАЛАНС ГЕНОВ



ЯНССЕН-СИЛАГ
Янссен Фармацевтика Н.В.

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп.3, 3 этаж
Тел.: (495) 755-8357 Факс: (495) 755-8358

РОЛЬ СОВЕТСКОЙ ПРОФЕССУРЫ В РАЗВИТИИ ГЕМАТОЛОГИИ

А.И. Воробьев, Ю.Ю. Гудилина

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Уважение к минувшему — вот черта, отличающая образованность от дикости.

А.С. Пушкин

Поскольку все создатели советской гематологии начинали работать еще до Октябрьской революции, нет никакого смысла отрывать их от корней российской медицинской науки XIX века. Авторские пристрастия неизбежны в любой работе, поэтому читатель должен быть готов к некоторой неполноте фактического материала в предлагаемом историческом очерке, где будут излагаться не отдельные публикации, а работы научных школ. Рассказ пойдет об оригинальных трудах, а не о переводах с иностранного языка (в прошлом, в основном, — с немецкого, теперь — с английского).

В последней четверти XIX века профессор Петербургской Военно-медицинской академии Михаил Владимирович Яновский обратил внимание на неоднородность эритроцитов крови. Он растворял эритроциты, взвешенные в физиологическом растворе 0,02 н. HCl. Наблюдая скорость разрушения клеток, автор обнаружил, что кривая распада носит строго закономерный характер. Она меняется при усилении продукции эритроцитов. При этом существенно увеличивается процент высокостойких клеток. Было показано, что старение эритроцитов сопровождается потерей их стойкости по отношению к литическому действию кислоты. В дальнейшем его ученик — Георгий Федорович Ланг, ученики Г.Ф. Ланга — Александр Леонидович Мясников, Татьяна Сергеевна Истаманова и ее ученик Владимир Андреевич Алмазов выполнили ряд работ по анализу стойкости эритроцитов при различных патологических состояниях.

Эти исследования, а затем и анализ поведения лейкоцитов легли в основу целого направления в гематологии — функциональной гематологии, истоки которой связаны с именем совершенно выдаю-

щейся личности — М.В. Яновского. Это он помог молодому и тяжело больному хирургу — Николаю Сергеевичу Короткову открыть метод измерения артериального давления.

Кроме того, именно М.В. Яновскому принадлежит заслуга описания пока еще неостребованного феномена «периферического сердца», а его ученики — Петр Иванович Егоров, Николай Александрович Куршаков заложили основы авиационной медицины.

Так получилось, что автор этой статьи (ученик А.Л. Мясникова) кандидатскую работу по кинетике лизиса эритроцитов при гемолитических состояниях делал, пользуясь концентрацией кислоты (тогда — не зная этого), выбранной М.В. Яновским, правда, уже на ином методическом уровне: с помощью фотоэлектрокалориметра по методике Ивана Александровича Терскова и Иосифа Исаевича Гительзона. К сожалению, заложенная М.В. Яновским «династичность» работ по эритроцитам пока прервалась.

Другая линия гематологии — морфологическая — связана с именами Александра Александровича Максимова и Александра Николаевича Крюкова.

1918 год. Развороченный революцией голодный Петроград. В аудитории Военно-медицинской академии, на ходу сбрасывая бурку, появляется профессор А.А. Максимов. Генеральская форма, шпоры, строгий пробор коротко подстриженной шевелюры, короткие усики. Читает курс гистологии, который в этом же году выходит в качестве руководства. Потом его переиздадут в Ленинграде в 1926 г.

В историю гематологии А.А. Максимов вошел как создатель унитарной теории кроветворения, утверждавшей происхождение всех клеток крови от одного предшественника — гемогистобласта, имею-

щего черты лимфоидной клетки (лимфоидоцита). А.А. Максимов во многом предопределил направление развития мировой науки в области клеточной биологии. Тщательнейший анализ зародышевого кроветворения при всей скудости тогдашнего методического оснащения и возможностей культивирования клеток позволил предвосхитить работы 1960-х годов по стволовой кроветворной клетке. Уникальная техника приготовления гистологических препаратов, сочетание гистологического анализа с цитологическим (явление обычное на кафедре цитологии МГУ, но редкое в клиникеских лабораториях) позволили А.А. Максимова высказать предположение о происхождении опухолевых клеток при лейкозизации из одной клетки.

А.А. Максимов эмигрировал из России в феврале 1922 г. через Финляндию, проехав (с женой и сестрой) на буере через Финский залив. Затем А.А. Максимов переехал в США, в Чикаго, где он получил вначале должность ассистента, а затем — профессора кафедры анатомии Чикагского университета. Здесь в 1922—1928 гг. он провел ряд интересных исследований по изучению клеток зародышей млекопитающих на разных стадиях развития, гистогенеза туберкулезных бугорков, культуры тканей молочной железы и др. За год до смерти А.А. Максимова опубликовал большую библиографию своих работ, а также работ своих учеников и коллег (Н.Г. Хлопина, А.А. Заварзина, С.П. Алфеева, С.В. Мясоедова и др.) по гистологии соединительной ткани в «Руководстве по микроскопической анатомии» В. фон Мелендорфа (1927).

В течение десятилетий во всех серьезных статьях по культивированию клеток крови всегда имелись ссылки на классические работы А.А. Максимова. Ученик ученика А.А. Максимова Н.Г. Хлопина —



М.В. Яновский

известный советский гистолог Александр Яковлевич Фриденштейн — профессор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, автор огромного цикла работ по культивированию фибробластов, костного мозга, открыл самостоятельную, не связанную с кроветворной стволовой клеткой клетку-предшественницу фибробластов.

Таким образом, не имевшая абсолютно строгих доказательств гипотеза А.А. Максимова о раздельном происхождении соединительнотканной стромы костного мозга и собственно кроветворных клеток была подтверждена в работах А.Я. Фриденштейна, выпускника Ленинградской Военно-медицинской академии им С.М. Кирова.



В.А. Алмазов



Г.Ф. Ланг

Первые шаги советской власти ознаменовались открытием целого ряда научно-исследовательских и учебных институтов. Еще несколько лет будет идти гражданская война, а в отрезанном белыми Среднеазиатском регионе — в Ташкенте в 1920 г. (решение принято в 1919 г.) открывается Туркестанский университет, куда в числе многих приезжает из Москвы профессор Александр Николаевич Крюков.

Основное направление работ возглавляемой им кафедры терапии было сосредоточено на местной патологии: инфекция, паразитозах, тяжелых анемиях разного происхождения. Лейкозов было мало, их никак не лечили, но именно в 1920-е годы там, в Ташкенте, были заложены основы советской гематологии. Докторская диссертация



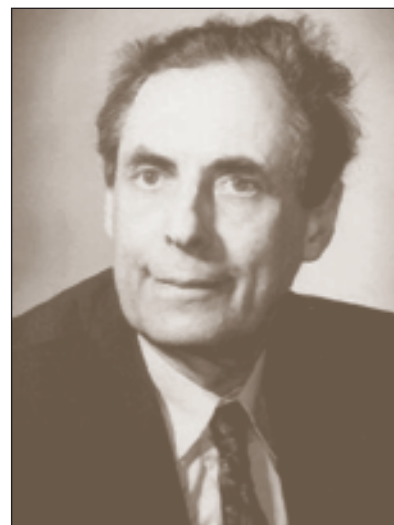
И.А. Терсков



А.Л. Мясников

А.Н. Крюкова «О происхождении лейкоцитов и лейкоцитозе» была выполнена в 1909 г. на кафедре патологической анатомии Московского университета под руководством выдающегося патологоанатома М.Н. Никифорова и носила преимущественно морфологический характер. Именно морфология станет фундаментом будущих работ А.Н. Крюкова и его школы.

В 1946 г. выходит «Атлас клеток крови» А.Н. Крюкова. Нарисованы были не только все формы клеток крови, костного мозга, но и все известные их варианты, встречающиеся в патологии. Когда-то А.Н. Крюков говорил, что гематология началась с открытия П. Эрлихом дифференцированной окраски клеток крови. Советская гематология началась с «Атласа» А.Н. Крюкова.



И.И. Гинельзон



А.А. Максимов

В начале 1920-х годов на кафедру к А.Н. Крюкову пришел молодой демобилизованный красноармеец Иосиф Абрамович Кассирский, поразивший профессора (не хотел он брать солдата) абсолютной грамотностью и широкой образованностью.

И.А. Кассирский был на гражданской войне заурядврачом, сначала в армии А.В. Колчака, а затем в Красной армии С.М. Буденного. Вернулся на родину, в Среднюю Азию, еще не выздоровев от инфекционного гепатита. Среднеазиатская школа вырастила из И.А. Кассирского блестящего «широкого» терапевта. Он мог поставить диагноз брюшного тифа,



А.Я. Фриденштейн

только взглянув на лицо больного. Ни А.Н. Крюков, ни И.А. Кассирский собственно гематологией в узком смысле этого понятия не занимались. Это были выдающиеся терапевты, которых отличала одна особенность: хорошо знали морфологию крови, костного мозга, лимфоузлов. А посему не умели работать с «точками зрения», «мнениями». Диагноз либо доказан, либо его нет.

Стоит напомнить, что крупнейшие инфекционисты нашей страны считают И.А. Кассирского выдающимся инфекционистом, паразитологом. Ни А.Н. Крюков, ни И.А. Кассирский не видели ни одного вылеченного больного с опухолью системы крови.



А.Н. Крюков

В 1948 г. выходит фундаментальный труд «Клиническая гематология», написанный И.А. Кассирским и его учеником и соратником в течение всей жизни — профессором Георгием Алексеевичем Алексеевым. Именно на этом руководстве, выдержавшем четыре издания, были воспитаны все гематологи нашей страны. Появилась и специальность «гематолог». В Центральном институте усовершенствования врачей (ЦИУ) на кафедре И.А. Кассирского были организованы курсы по гематологии; стали создаваться гематологические отделения в областных центрах.

Ученик И.А. Кассирского — профессор кафедры Михаил Гукасович Абрамов издал гематологический «Атлас» с собственными зарисовками, который и по сей день является настольной книгой врачей-



И.А. Кассирский



Слева направо: Г.А. Алексеев, И.А. Кассирский, М.Г. Абрамов



А.А. Богданов (Малиновский)

лаборантов. После смерти И.А. Кассирского кафедру унаследовал его ученик — автор этой статьи.

В 1926 г. выдающийся деятель революционного движения, философ, писатель и врач Александр Александрович Богданов (Малиновский) создал первый в мире Институт переливания крови. Через два года он умер от эксперимента по обменному переливанию крови. Институту было присвоено его имя. А вскоре в институте была открыта клиника гематологии, которую возглавил профессор Харлампий Харлампиевич Владос. Это была первая в стране гематологическая клиника. Ранее Х.Х. Владос вместе с доцентом Н.М. Шустровым издал книгу по лимфосарко-



Х.Х. Владос

мам, в которой опухоли классифицировались по органной принадлежности. Поскольку тогда гемобласты считались «системными» болезнями наподобие пернициозной анемии, при которой весь гемопоэз нарушался из-за гиповитаминоза В₁₂, то за рубежом лимфосаркомы (среди гематосарком они резко преобладали) классифицировали только по морфологическим — гистологическим — признакам. Это продолжалось очень долго, не изжито и по сей день, хотя топический принцип дифференциации лимфосарком играет в большинстве случаев решающую роль в выборе программы терапии.

Х.Х. Владосом в клинике института был проведен эксперимент по изучению открытого академи-



Н.М. Шустров

ком АМН СССР Иваном Петровичем Разенковым феномена секреции слизистой оболочкой желудка полипептидов, липидов, углеводов. Этот поразительный феномен позволяет организму долгое время жить за «свой счет», утилизируя собственные ткани, переваривая их до аминокислот и всасывая затем для обеспечения жизненно важных функций. Авторы количественно исследовали секрецию желудка после переливания сыворотки крови. Описанный факт объясняет феноменальную способность жить в условиях голода и дефицита, в том числе, и незаменимых аминокислот.

От Х.Х. Владоса «пошла» гематологическая школа Центрального института гематологии и пе-



И.П. Разенков



Гематологическая школа Центрального института гематологии и переливания крови. Л.Г. Ковалева (верхний ряд, пятая слева); нижний ряд: М.С. Дульцин (четвертый справа), Н.А. Мокеева (третья справа), Ю.И. Лорие (второй справа)



А.А. Багдасаров

реливания крови: профессора Марк Соломонович Дульцин, Наталья Александровна Мокеева, Юрий Иванович Лорие, Лидия Григорьевна Ковалева.

После смерти А.А. Богданова Институт переливания крови три года возглавлял А.А. Богомолец, а затем в течение более тридцати лет — Андрей Аркадьевич Багдасаров. С его именем связана эпоха создания службы крови нашей страны. В считанные годы была развернута сеть станций переливания крови, открыты НИИ гематологии и переливания крови, организовано

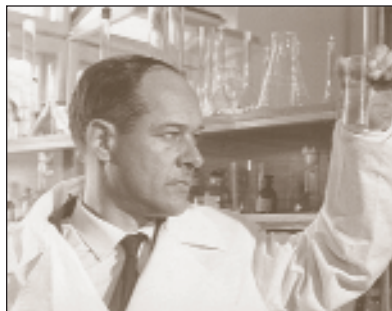


Г.В. Дервиз

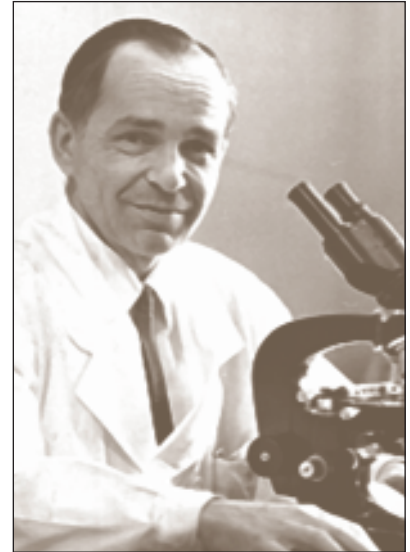
донорское движение, разработаны методы консервации и хранения крови. К началу Великой Отечественной войны страна располагала лучшей системой переливания крови и бесперебойно обеспечивала прифронтовые и тыловые госпитали. Систему консервирования крови разработала лаборатория института, возглавлявшаяся выдающимся биохимиком профессором Георгием Валериановичем Дервизом.

В 1950-е годы Юрий Иванович Лорие переводит на русский язык книгу Ж. Доссе «Иммуногематология», развертывает работы по изучению гемолитических анемий и вместе с профессором Марией Александровной Умновой создает иммуногематологическое направление.

Преемник А.А. Багдасарова на посту директора Центрального института гематологии и переливания крови профессор Анатолий Ефимович Киселев реорганизует всю службу крови, руководит строитель-



А.А. Фром



Ю.И. Лорие

ством новых типовых станций, создает первые производства по переработке плазмы крови, внедряет в практику переливание компонентов крови вместо цельной крови.

В самом институте профессор Анатолий Александрович Фром разрабатывает технологию получения из плазмы иммуноглобулина, альбумина.

Это время характеризовалось дружной работой разных школ и направлений. Выдающийся сотрудник института Юрий Иванович Лорие называл себя учеником И.А. Кассирского и приходил на кафедру учиться морфологии. Председательствовали на заседаниях научного общества и М.С. Дульцин, и И.А. Кассирский, и Екатерина Андреевна Кост — зав. кафедр-



22. М.С. Мачабели



А.Е. Киселев



З.С. Баркаган

рой лабораторной диагностики ЦИУ, одновременно занимавшаяся и клинической гематологией.

«Отцы-основатели» ушли почти одновременно. Сменивший А.Е. Киселева на посту директора института Олег Константинович Гаврилов стимулировал коагулологическое направление в гематологии, ранее имевшее преимущественно лабораторное развитие в работах Ревекки Абрамовны Рутберг.

Но одновременно в стенах кафедры И.А. Кассирского докторантом из Грузии Марией Семеновной Мачабели была выполнена блестящая работа по тромбгеморрагическому синдрому, ставшему впоследствии известным под названием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Это открытие вначале не обратило на себя внимания. Его поняли и оценили



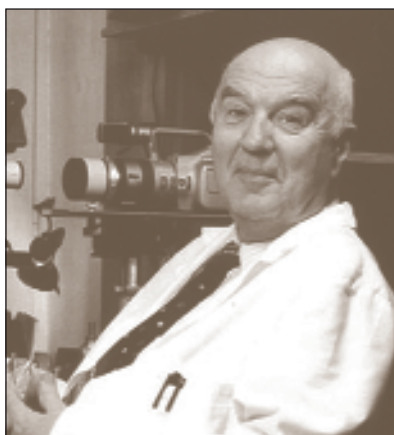
Л.И. Идельсон



И.Л. Чертков

спустя много лет, после зарубежных публикаций и, особенно, когда другой выдающийся ученый нашей страны профессор Зиновий Соломонович Баркаган предложил лечение ДВС-синдрома переливанием больших количеств свежесмороженной плазмы. Кровотечение в родах, синдром позиционного сдавления (при землетрясениях, в частности), заражение крови — все предстало в ином свете в связи с открытиями М.С. Мачабели и З.С. Баркагана. Без преувеличения можно сказать, что за этими работами стоят сотни тысяч спасенных жизней.

А в патологии «белой крови» (точнее, в области гемобластозов) происходили свои открытия, принципиально меняющие всю стратегию их лечения. Обнаружение филадельфийской хромосомы в клетках хронического миелоза в короткий срок привело к свержению самой идеи системности опухолей из кроветворных клеток. На смену пришла, а потом и была доказана идея клональности лейкозов. Первые же сообщения об излеченных детях с острым лимфобластным лейкозом стимулировали развитие



А.И. Воробьев



М.Д. Бриллиант

широкого фронта работ по созданию программ цитостатической терапии гемобластозов, по трансплантации костного мозга.

Терапия обрела черты крайней агрессивности, сопровождалась развитием тяжелой цитостатической болезни, которая была детально изучена сначала на редких случаях острой лучевой болезни, а затем и на модели терапии лейкозов.

Теоретической базой этих исследований оставалась унитарная теория кроветворения А.А. Максимова, существенно усложнившаяся и в современном виде опубликованная профессором Иосифом Львовичем Чертковым совместно с автором статьи. В схеме кроветворения появился целый раздел стволовых и коммитированных клеток, внешне не отличимых от зрелого лимфоцита. Теперь они выявляются по иммунохимическим маркерам. И.Л. Чертков показал, что кроветворение носит клональный характер: стволовые клетки, пускаясь в дифференцировку, исчерпывают свой митотический лимит, и им на смену приходят другие — покоящиеся стволовые клетки. Именно это явление, по-видимому, лежит в основе возрастной привязки определенных гемобластозов (да и других опухолей) и своеобразной возрастной смены клеточных пластов, имеющих аналогию в эндокринной системе.

Опирающееся на понятие о клональности гемобластозов представление об опухолевой прогрессии, о прохождении доброкачественной опухоли стадии моноклональности, а затем, в резуль-

тате возникшей повышенной мутабельности, появления злокачественной опухоли (что выражается в появлении и отборе наиболее автономных субклонов) — стадии поликлональности в рамках первоначального клона в корне изменило наши представления о терапии опухолей. Теперь почти ежегодно появляются факты, демонстрирующие излечение нового, ранее некурабельного гемобластоза. Среди советских исследователей в этой области выдающуюся роль сыграли работы школы И.А. Кассирского: Марины Давыдовны Бриллиант, Лии Давыдовны Гриншпун, Деборы Абрамовны Левиной, Натальи Евгеньевны Андреевой, Александры Васильевны Демидовой.

М.Д. Бриллиант играла ключевую роль и в ранее подробно не публиковавшихся работах по созда-

нию системы биологической дозиметрии, позволившей в считанные часы разобраться в дозовых нагрузках пострадавших в Чернобыльской катастрофе, провести диагностику и сортировку пострадавших, обеспечив точную терапию.

Сложнейшая тактика лечения тяжелых случаев цитостатического поражения была разработана в трудах Владимира Матвеевича Городецкого.

Расшифровка редких ранее неизвестных патологий красной крови была проведена в масштабных работах, выполненных в разных регионах страны сотрудником кафедры профессором Львом Иосифовичем Идельсоном, а в Институте гематологии и переливания крови — целой группой исследователей под руководством профессора Юрия Николаевича Токарева.

Конечно, работы советских ученых шли с учетом литературных сообщений зарубежных исследователей. Но до последних десятилетий XX века личные связи были развиты слабо. Теперь работа наших ученых и в России, и за рубежом стала обычным явлением. Наука перестала чувствовать государственные границы, однако она столкнулась с присутствием чуждых ей отношений производителей лекарств и медицины, врача и фирмы. Реклама нередко сметает факты, большой оказывается беззащитным перед ее напором. В этих непривычных для нас условиях ответственность научных работников за освещение действительного положения дел резко возрастает. Личный опыт никак не подменяется литературным анализом. Всю информацию становится необходимым «пропускать через себя».

Л и т е р а т у р а

1. Абрамов М.Г. Александр Николаевич Крюков. История медицины. Тер арх 1978;(7).
2. Дульцин М.С. Успехи советской гематологии за 50 лет. Пробл гематол

- и переливания крови 1967;12(10).
3. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. 4-е изд. М.; 1970.
4. Крюков А.Н. Атлас крови. М.; 1946.

5. Руководство по гематологии в 3 тт. Под ред. А.И. Воробьева. Т. 1. М.; 2002.
6. Heilmeyer L., Hittmair A. Handbuch der gesamten Hamatologie. Bd 1—5. München; 1957—64.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Прошел год с начала выхода журнала «Онкогематология». Мы очень хотим знать:

- считаете ли вы журнал полезным и интересным?
- удовлетворяет ли вас уровень теоретических и клинических статей?
- считаете ли вы желательным расширение тематики журнала за счет семинаров по биологии и гематологии?
- считаете ли вы уместной публикацию статей по истории отечественной, а в будущем, возможно, и мировой гематологии?
- какие конкретные темы вам хотелось бы видеть освещенными в журнале?
- считаете ли вы полезными дискуссии в журнале и если да, то какие темы вам хотелось бы обсудить?
- какие вы заметили ошибки и недостатки в журнале? Ответ на этот вопрос мы считаем особенно важным. Все замечания будут приняты с благодарностью независимо от того, будем ли мы с ними согласны.
- Устраивает ли вас форма работы редколлегии с авторами статей?
- хотели ли бы вы участвовать в работе журнала как его автор?
- планируете ли вы подписаться на журнал в следующем году и если нет, то по какой причине (стоимость, отсутствие интереса к тематике журнала, неудовлетворительный уровень публикаций и т.п.).

Мы очень просим вас найти время и откликнуться на нашу просьбу, прислав ответы по адресу: **abv@abvpress.ru**. В конце письма укажите, пожалуйста, не возражаете ли вы против публикации письма или его части (какой именно) на страницах журнала. Вся переписка будет вестись строго конфиденциально, опубликовано будет только то, что вы сами укажете.

С уважением, редколлегия журнала

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, О.П. Кириченко,
Л.Н. Константинова, Н.Ф. Метелькова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Своеобразное возрастное распределение частоты клинически значимых аномалий кариотипа обнаружено при цитогенетическом обследовании 526 (249 детей и 277 взрослых) больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Так, $t(8;21)$ наиболее часто наблюдалась у пациентов в возрасте от 2 до 10 лет; $t(15;17)$ крайне редко выявлялась у детей до 5 лет; хромосомные перестройки, затрагивающие район 11q23, встречались почти в половине случаев у детей до 24 мес; $inv(16)$ была наиболее характерна для пациентов 16–20 лет; у лиц старше 51 года наблюдалась повышенная частота случаев без хромосомных аномалий (нормальный кариотип). Отмечены цитогенетические особенности группы самых младших пациентов с ОМЛ (от 0 до 24 мес): в ней не было обнаружено ни одного случая с нормальным кариотипом и транслокациями $t(8;21)$ и $t(15;17)$, ассоциированными с хорошим ответом на терапию; при этом чаще, чем у старших детей и взрослых, выявлялись перестройки хромосомного района 11q23, а также сложные аномалии кариотипа. Данные о цитогенетическом своеобразии ОМЛ в разных возрастных группах и особенностях кроветворения в том или ином возрасте в дальнейшем могут оказаться полезными для расшифровки механизмов возникновения специфических изменений кариотипа при этом заболевании.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, хромосомные аномалии, возрастные различия

PECULIAR AGE DISTRIBUTION OF CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

E.W. Fleischman, O.I. Sokova, A.V. Popa, O.P. Kirichenko, L.N. Konstantinova, N.F. Metelkova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Peculiar age distribution of clinically significant recurring chromosome abnormalities was found as a result of investigation of 526 AML patients (249 children and 277 adults). Thus $t(8;21)$ was more frequently detected in age from 2 to 10 years, $t(15;17)$ was extremely rare in children under 5 years, rearrangements of 11q23 region were observed in more than half of patients under 24 months, $inv(16)$ was most characteristic for patients in age 16–20 years; patients who were older than 51 years have showed a comparatively high incidence of normal karyotype (no chromosome abnormalities). There were defined some chromosome characteristics of AML observed in children in age under 24 months. No patients with normal karyotype and chromosome translocations $t(8;21)$ and $t(15;17)$ associated with good risk were detected, but 11q23 rearrangements and complex karyotype were found significantly more frequent than in older children and adults. Cytogenetic features of AML in different age groups with their hematopoietic peculiarities can be useful for clarification of mechanisms of specific chromosome abnormalities origin.

Key words: acute myeloid leukemia, chromosome abnormalities, age variability

Изменения кариотипа при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) являются предметом пристального изучения уже на протяжении полувека, однако причины и механизмы их возникновения до сих пор неясны. К настоящему времени выявлено более двухсот характерных хромосомных аномалий и показана важнейшая роль цитогенетического анализа для диагностики и прогнозирования ОМЛ.

Все многообразные хромосомные изменения разделены на три прогностические группы — благоприятную, промежуточную и неблагоприятную, значительно различающиеся по частоте ремиссий, длительности безрецидивной и общей выживаемости, а также по частоте рецидивов. Результаты хромосомного исследования, проведенного у каждого пациента до начала терапии, помогают подобрать наиболее эффективную программу лечения [1–5].

Существуют значительные географические и возрастные различия в частоте отдельных клинически значимых хромосомных изменений [6]. Географические различия пытаются связать с внешнесредовыми и генетическими особенностями, по поводу же причин

возрастных различий опубликованных данных нам найти не удалось. Наиболее ярким примером географических различий является повышенная частота острого промиелоцитарного лейкоза, маркированного специфической транслокацией $t(15;17)$, у пациентов латиноамериканского происхождения [7]. Примером возрастных различий может служить, в частности, существенное повышение частоты перестроек длинного плеча хромосомы 11 (район 11q23, ген *MLL*) у младенцев по сравнению со старшими детьми и взрослыми пациентами [6–10].

Пока неясно, для всех ли аномалий кариотипа, характерных для ОМЛ, существуют возрастные различия в частоте встречаемости. В литературе отражено, главным образом, неравномерное возрастное распределение основных аномалий кариотипа у взрослых пациентов. ОМЛ детей исследован значительно хуже.

В настоящей статье приведены результаты анализа частоты наиболее типичных для ОМЛ хромосомных изменений в зависимости от возраста пациентов, обследованных в лаборатории цитогенетики ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Материалы и методы

Цитогенетический анализ проведен у 526 пациентов с первичными ОМЛ: 249 детей в возрасте от 0 до 15 лет (медиана 9 лет) и 277 взрослых в возрасте от 16 до 80 лет (медиана 37 лет). В группу не вошли пациенты, впервые обследованные во время лечения или рецидива, а также больные ОМЛ с синдромом Дауна.

Пунктаты костного мозга и периферическую кровь для стандартного хромосомного анализа брали до начала терапии и культивировали 24–48 ч. Кариотипирование G-окрашенных метафаз проводили в соответствии с международной номенклатурой [11]. При оценке достоверности различий использовали критерий χ^2 .

Обследованных делили на прогностические группы согласно рекомендациям MRC (Medical Research Council) [2] с одним исключением: к сложным аномалиям, включенным в группу неблагоприятного прогноза, относили, как и большинство исследователей, случаи с тремя (а не пятью) и более аномалиями кариотипа. Таким образом, в группу благоприятного прогноза вошли пациенты с $t(8;21)$, $t(15;17)$ и $inv(16)$ независимо от количества и характера дополнительных аномалий; в группу неблагоприятного прогноза — пациенты с одной или двумя аномалиями кариотипа, включающими перестройки длинного плеча хромосомы 3 (3q), утрату хромосом 5 и 7, делеции длинного плеча хромосомы 5 (5q-), транслокации $t(6;9)$ и $t(9;22)$, утрату хромосомы 17 или перестройки ее короткого плеча, а также пациенты со сложным кариотипом; в группу промежуточного прогноза отнесены все остальные пациенты.

Результаты

Клоны клеток с разнообразными изменениями кариотипа обнаружены у 408 (77,6%) из 526 пациентов, в остальных случаях хромосомные изменения не выявлены (19,3% детей и 25,3% взрослых).

Для анализа возрастных различий были выбраны те цитогенетические нарушения, которые являются наиболее характерными для ОМЛ и клиническое значение которых обсуждается в литературе. Первой задачей работы было сравнение частоты этих аномалий у детей и взрослых (табл. 1).

Частота каждого из числовых изменений кариотипа для всей группы сравнительно невысока — от 0,6 до 7,2%. Трисомии суммарно встречаются чаще, чем моносомии. Статистически значимые различия между группами детей и взрослых получены только для трисомии хромосомы 21 (у детей в 3 раза чаще). Трисомия хромосомы 6 также встречалась чаще у детей, чем у взрослых: 3,6 и 1,1% соответственно. Эта аномалия сравнительно редка, и оценить значимость выявленных разли-

чий на нашем материале не представляется возможным. Моносомия хромосомы 5, тоже редкая, но характерная для ОМЛ аномалия кариотипа, наблюдалась у трех взрослых пациентов и не обнаружена у детей.

Самыми частыми структурными перестройками были транслокации $t(8;21)(q22;q22)$ — 19,8% и $t(15;17)(q22;q21)$ — 12,9%. Несколько реже наблюдались хромосомные транслокации с участием района 11q23 — 8,3%, инверсия $inv(16)$ — 6,3%, изменения длинного плеча хромосомы 3 (4,4%), короткого плеча хромосом 7 (1,3%), 12 (2,1%) и 17 (2,3%).

Делеции длинного плеча хромосом 7 (7q-) и 5 (5q-) наблюдались редко (менее 2%), в основном в сочетании с другими аномалиями.

Сравнение частоты различных неслучайных структурных аномалий кариотипа у детей и взрослых показало, что специфическая хромосомная транслокация $t(8;21)$ у детей наблюдалась значительно чаще, чем у взрослых ($p < 0,0001$). Частота двух других характерных для ОМЛ аномалий кариотипа — $t(15;17)$ и $inv(16)$ — у детей была меньше, чем у взрослых. Для $inv(16)$ эти различия статистически достоверны ($p < 0,01$). Статистически значимой ($p < 0,01$) была также более высокая частота перестроек района 11q23 у детей.

Таблица 1. Частота основных аномалий кариотипа, характерных для ОМЛ (собственные данные)

Аномалии	Всего		Дети		Взрослые	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Числовые						
+8	38	7,2	21	8,4	17	6,1
+21	18	3,4	14	5,6	4	1,4 (0,017)
+6	12	2,3	9	3,6	3	1,1
+19	10	1,9	6	2,4	4	1,4
-7	21	3,9	7	2,8	14	4,7
-5	3	0,6	—	—	3	1,1
Структурные						
$t(8;21)$	104	19,8	72	28,9	32	11,5 (0,000)
$t(15;17)$	68	12,9	25	10,0	43	15,5
$inv(16)$	35	6,6	9	3,6	26	9,4 (0,01)
Аномалия 11q23	44	8,3	31	12,4	13	4,7 (0,002)
Аномалия 3q	22	4,2	8	3,2	14	5,0
Аномалия 7p	7	1,3	6	2,4	1	0,4
Аномалия 12p	11	2,1	5	2,0	6	2,2
Аномалия 17p	12	2,3	4	1,6	8	2,9
$del(7q)$	8	1,5	3	1,2	5	1,8
$del(5q)$	9	1,7	2	0,8	7	2,5
Отсутствуют	118	22,4	48	19,3	70	25,3

Примечание. В скобках приведены значения для тех аномалий кариотипа, различия в частоте которых у детей и взрослых были статистически значимыми.

Таблица 2. Цитогенетические группы прогноза при ОМЛ

Группа прогноза	Дети		Взрослые	
	абс.	%	абс.	%
Благоприятная	107	43,0	104	37,5
Неблагоприятная	30	12,0	53	19,1
Промежуточная	112	45,0	120	43,3
Всего	249	100,0	277	100,0

Кроме того, была обнаружена более высокая частота перестроек короткого плеча хромосомы 7 у детей, а также перестроек длинного плеча хромосом 3, 5, 7 и короткого плеча хромосомы 17 у взрослых. Статистическая значимость различий не выявлена, возможно, вследствие низкой частоты встречаемости этих аномалий.

При сравнении величины прогностических групп (табл. 2) оказалось, что аномалии, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, у детей наблюдались реже, чем у взрослых ($p < 0,05$).

Описанная в литературе зависимость частоты некоторых аномалий кариотипа, характерных для ОМЛ, от возраста побудила нас разделить серию обследованных на сравнительно небольшие возрастные группы. При этом мы учитывали не только данные литературы, но и специфику нашей выборки. Например, известно, что для ОМЛ у детей до одного года характерны определенные цитогенетические особенности [9, 12]. В нашей серии наблюдений было всего 11 пациентов в возрасте до 12 мес и 8 пациентов — от 13 до 24 мес. Они объединены в одну группу (0—1 год), поскольку существенных различий в частоте встречаемости отдельных хромосомных изменений среди этих детей не было. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Частота случаев с нормальным кариотипом, как и с каждой специфической хромосомной аномалией, имеет своеобразное возрастное распределение. ОМЛ без

хромосомных аномалий примерно с одинаковой частотой обнаружен у детей и взрослых (19,3 и 25,3% соответственно; см. табл. 1). Однако у лиц от 51 до 80 лет нормальный кариотип при ОМЛ наблюдался значительно чаще, чем у всех более молодых пациентов ($p < 0,001$).

Самая частая при ОМЛ структурная перестройка — транслокация $t(8;21)$ — крайне редка у детей до двух лет и у пожилых пациентов, но встречается более чем в 30% случаев у детей от 2 до 10 лет и примерно в 20% случаев у молодых взрослых (см. табл. 3; см. рисунок, а). Статистически значимыми были различия между детьми до двух лет и от 2 до 15 лет ($p < 0,02$), а также между взрослыми до 30 лет и более старшими ($p < 0,001$).

Своеобразное возрастное распределение удалось обнаружить и для $t(15;17)$ — специфического маркера острого промиелоцитарного лейкоза (см. табл. 3). У детей до двух лет эта аномалия не была обнаружена ни в одном из 19 случаев. Ее частота была низкой и у детей от 2 до 5 лет: всего 2 из 58 пациентов. Разница между детьми от 0 до 5 лет и более старшими детьми статистически значима ($p < 0,02$). После 5 лет частота транслокации $t(15;17)$ колебалась в небольших пределах.

Транслокации с участием района 11q23 (см. табл. 3; см. рисунок, б) наблюдались в 42% случаев у детей от 0 до 24 мес (0—2 года), затем частота их снижалась до 15,5% у детей от 2 до 5 лет, а у более старших детей и взрослых не превышала 10%. Выявленные различия высокодостоверны ($p < 0,001$).

Для трисомии хромосомы 8 колебания частоты между возрастными группами были незначительными.

Динамика возрастных изменений частоты $inv(16)$ отличалась большим своеобразием. Выше (см. табл. 1) была отмечена разница в ее частоте у детей и взрослых. При этом среди взрослых пациентов наибольшая частота этой аномалии (19,0%) наблюдалась в возрасте 16—20 лет, затем она снижалась у лиц среднего возраста, а у пожилых людей $inv(16)$ мы не обнаружили ни в одном из 70 случаев (см. табл. 3; см. рисунок, в). Различия между указанными группами достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 3. Возрастное распределение аномалий кариотипа, характерных для ОМЛ

Возрастная группа, годы	Число больных	Без хромосомных аномалий	Хромосомные аномалии							
			$t(8;21)$ $n=104$	$t(15;17)$ $n=68$	$11q23$ $n=44$	$+8$ $n=38$	$inv(16)$ $n=35$	-7 и $7q$ $n=29$	$3q$ $n=22$	$+21$ $n=18$
0—1	19	0	0	0	8 (42,0)	2 (10,5)	2 (10,5)	0	2 (10,5)	3 (15,8)
2—5	58	15 (25,9)	20 (34,5)	2 (3,4)	9 (15,5)	6 (10,3)	0	4 (6,9)	3 (5,2)	4 (6,9)
6—10	82	14 (17,1)	31 (37,8)	13 (15,8)	5 (6,1)	6 (7,3)	2 (2,4)	5 (6,1)	2 (2,4)	4 (4,9)
11—15	90	19 (21,1)	21 (23,6)	10 (11,1)	9 (10,0)	7 (7,8)	5 (5,5)	1 (1,1)	1 (1,1)	3 (3,3)
16—20	63	14 (22,0)	11 (17,5)	13 (20,6)	2 (3,2)	2 (3,2)	12 (19,0)	1 (1,6)	3 (4,8)	1 (1,6)
21—30	47	11 (23,4)	12 (25,5)	6 (12,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	4 (8,5)	2 (1,7)	2 (4,2)	1 (2,1)
31—40	44	6 (13)	3 (6,8)	7 (15,9)	3 (6,8)	3 (6,8)	5 (11,4)	4 (9,1)	0	1 (2,3)
41—50	53	11 (20,7)	5 (9,4)	10 (18,9)	2 (3,8)	4 (7,5)	5 (9,4)	6 (11,3)	6 (11,3)	0
51—60	33	14 (42,4)	0	3 (9,1)	3 (9,1)	1 (3,0)	0	3 (9,1)	2 (6,1)	0
61—80	37	14 (37,8)	1 (2,7)	4 (10,8)	1 (2,7)	6 (16,2)	0	3 (8,1)	1 (2,7)	1 (2,7)

Примечание. Данные представлены как число больных (в скобках — процент).

Моносомии хромосомы 7 (-7) и делецию ее длинного плеча (7q-) принято объединять по двум причинам: во-первых, обе аномалии редки и, во-вторых, обе приводят к утрате участка 7q. Существенным для этих аномалий нам представляется их отсутствие при ОМЛ у детей до двух лет и снижение частоты этих аномалий у пациентов в возрасте от 11 до 30 лет. Разница статистически значима ($p < 0,002$).

Нам не удалось обнаружить существенных различий в возрастном распределении аномалий длинного плеча хромосомы 3 (3q).

Редкая встречаемость трисомии хромосомы 21 (+21) не позволила выявить существенных различий в ее частоте между отдельными возрастными группами. Достоверной ($p < 0,02$) была только разница между детьми и взрослыми (см. табл. 1 и 3; см. рисунок, з).

Обсуждение

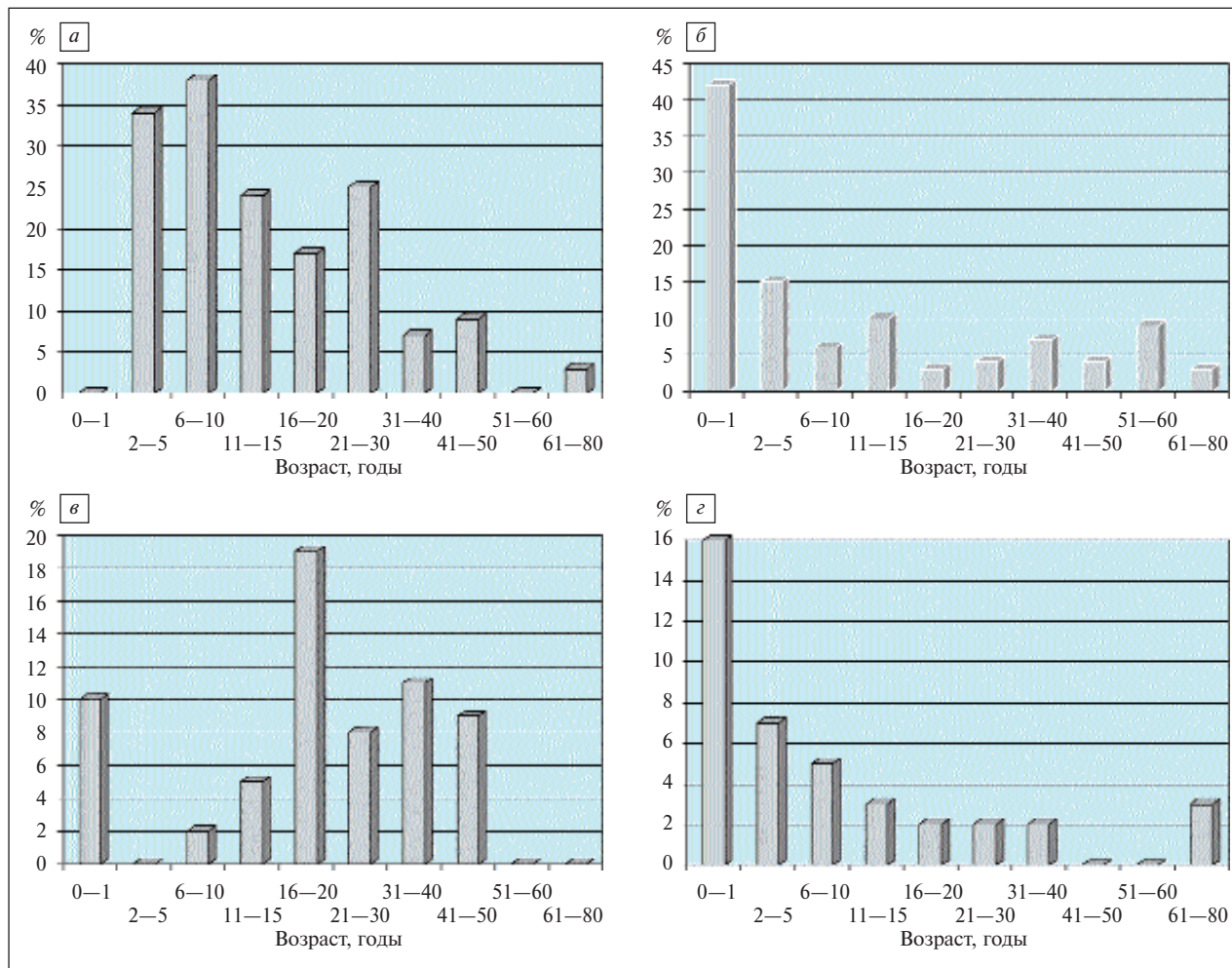
В литературе давно обсуждается вопрос о существовании значительных возрастных различий в частоте неслучайных хромосомных аномалий при самых разнообразных опухолях и лейкозах [2—4, 6, 13—15]. Ярким примером является Ph-транслокация при остром лимфобластном лейкозе, которая наблюдается у взрослых значительно чаще, чем у детей: 25 и 5% случаев соответственно [16]. Известно также, что при ОМЛ хромосомная транслокация (8;21) чаще выявляется у детей и молодых взрослых, чем у пожилых людей [17—19]. Есть также сведения

о том, что у детей до трех лет эта аномалия обнаруживается крайне редко [8, 20]. Следует подчеркнуть, что хромосомные изменения при ОМЛ детей (в том числе и возрастное распределение) изучены в гораздо меньшей степени, чем при ОМЛ взрослых. Повторим, что причины возрастных различий остаются неясными.

Располагая значительным опытом изучения кариотипа при ОМЛ детей и взрослых, мы подтвердили данные об известных возрастных различиях в хромосомных изменениях при ОМЛ и получили целый ряд неизвестных ранее фактов.

Прежде всего, коснемся частоты случаев с нормальным кариотипом. Этот показатель сильно варьирует у разных исследователей и зависит не только от объективных, но и от субъективных моментов. В лабораториях с большим опытом работы и квалифицированными цитогенетиками клоны клеток с аномалиями кариотипа выявляются чаще. Тем не менее повышенная частота случаев с нормальным кариотипом у пожилых пациентов с ОМЛ вряд ли может вызывать сомнения, поскольку показана в ряде публикаций [1,4,13]. Наши данные в этом отношении не противоречат литературным.

Анализ собственного материала позволяет нам прийти к следующему заключению: каждая характерная для ОМЛ аномалия кариотипа отличается своеобразным возрастным распределением. Так, t(8;21) наиболее часто



Возрастное распределение хромосомных изменений у больных ОМЛ:

а — транслокация t(8;21)(q22;q22); б — изменения кариотипа с участием района 11q23; в — inv(16)(p13;q22); г — трисомия хромосомы 21

обнаруживается у пациентов в возрасте от 2 до 10 лет; t(15;17) очень редка у детей до пяти лет; хромосомные перестройки, затрагивающие район 11q23, наблюдаются почти в половине случаев ОМЛ у детей до 24 мес; inv(16) наиболее характерна для пациентов 16—20 лет. Подчеркнем, что известными являются факты повышенной частоты перестроек 11q23 (ген MLL) у младенцев и низкой частоты t(15;17) у пациентов в возрасте до 5 лет, остальные наблюдения сделаны впервые.

Привлекают внимание цитогенетические особенности группы детей от 0 до 24 мес: в ней не было обнаружено ни одного случая с нормальным кариотипом и транслокациями t(8;21) и t(15;17), ассоциированными с хорошим ответом на терапию; при этом чаще, чем у старших детей и взрослых, выявлялись перестройки хромосомного района 11q23. Кроме того, в этой группе обнаружена повышенная частота случаев со сложным кариотипом (3 аномалии и более). Вопросу о сложном кариотипе будет посвящена отдельная статья, здесь мы упоминаем этот факт, чтобы подчеркнуть своеобразие указанной группы. Несмотря на то что в возрасте от 0 до 24 мес мы наблюдали всего 19 пациентов, различия в частоте случаев с t(8;21), аномалиями 11q23 или сложным кариотипом по сравнению с остальными детьми оказались статистически высокодостоверными ($p < 0,01$). На клиническое своеобразие и некоторые цитогенетические особенности (повышенная частота перестроек района 11q23 и низкая частота аномалий кариотипа, ассоциированных с благоприятным прогнозом) этой группы, обращали внимание и другие исследователи [9,10].

Известно, что эффективность лечения ОМЛ у детей и подростков выше, чем у взрослых, а у молодых взрослых выше, чем у пожилых. В какой-то мере это коррелирует с частотой прогностически значимых аномалий кариотипа у пациентов разного возраста, что подтверждают и наши наблюдения: относительная величина группы неблагоприятного прогноза у детей меньше, чем у взрослых. Однако нельзя связывать снижающуюся с возрастом эффективность лечения только с особенностями кариотипа в разных возрастных группах. Известно, что относительная прогностическая значимость отдельных характерных для ОМЛ аномалий кариотипа сохраняется независимо от возраста: эффективность лечения ОМЛ с транслокацией t(8;21) или другими изменениями, ассоциированными с хорошим ответом на лечение, выше, чем эффективность терапии ОМЛ с моносомией 7 и другими прогностически неблагоприятными перестройками. В то же время выживаемость пожилых пациентов с любой хромосомной аномалией хуже, чем выживаемость детей и подростков с такими же изменениями кариотипа [1, 13]. Большинство исследователей считают, что лейкозные клетки пожилых людей обладают нерасшифрованными пока биологическими особенностями, которые ассоциированы с резистентностью к терапии.

Возможно, что в дальнейшем сопоставление цитогенетических особенностей разных возрастных групп с данными об отличиях кроветворения в том или ином возрасте окажутся полезными для понимания механизмов возникновения специфических изменений кариотипа при ОМЛ.

Л и т е р а т у р а

- Byrd J.C., Mrozek K., Dodge R.C. et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia; results from GALB 8461. *Blood* 2002;100:4325—36.
- Grimwade D., Walker H., Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML10 trial. *Blood* 1998;92:2322—33.
- Scotch C., Kern W., Krawitz P. et al. Dependence of age-specific incidence of acute myeloid leukemia on karyotype. *Blood*;2001;98:3500.
- Schoch C., Kern W., Schnittger S. et al. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica* 2004;89(9):1082—90.
- Slovak M.L., Kopecku K.J., Cassileth P.A. et al. Karyotypic analysis predicts outcome of of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:4075—83.
- Heim S., Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*. 2nd ed. Wiley-Liss; 1995.
- Douer D., Preston-Martin S., Chang E. et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:308—13.
- Gibson B.E.S., Wheatley K., Hann I.M. et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19:2130—8.
- Pui C.-H., Raimondi S.C., Srivastava D.K. et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2000;14:684—7.
- Webb D.K.H., Harrison G., Stevens R.F. et al. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:1714—20.
- ISCN-2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. L.G. Shaffer, N. Tommerup (eds). Basel, Karger; 2005.
- Chessels J.M., Harrison C.J., Kempinski H. et al. Clinical features, cytogenetics in acute lymphoblastic and myeloid leukemia of infancy: Report from MRC Childhood Leukemia Working Party. *Leukemia* 2002;16:775—84.
- Grimwade D., Walker H., Harrison G. et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001;98:1312—20.
- Mauritzson N., Johansson B., Albin M. et al. A single-center population-based consecutive series of 1500 cytogenetically investigated adult hematologic malignancies: karyotypic features in relation to morphology, age and gender. *Eur J Hematol* 1999;65:95—102.
- Moorman A.V., Roman E., Willett E.V. et al. Karyotype and age in acute myeloid leukemia. Are they linked? *Cancer Genet Cytogenet* 2001;126:155—61.
- Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1981;4:101—10.
- Ferrara F., del Vecchio L. Acute myeloid leukemia with t(8;21)/AML1/ETO: a distinct biological and clinical entity. *Haematologica* 2002;87:306—19.
- Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia: a prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;11:249—360.
- Frenkel M.A., Tupitsyn N.N., Protasova A.K. et al. Blast cell in child and adult AML: comparative study of morphocytochemical, immunological and cytogenetic characteristics. *Br J Haematol* 1994;87:708—14.
- Ribeiro R.C., Razzouk B.I., Pui C.-H., Rubnitz J.E. Acute myeloid leukemia in children and adolescents. *Hematology* 2004;:129—35.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ И МОНИТОРИРОВАНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

И.А. Демидова

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Ключевые слова: острый лейкоз, опухолевые маркеры, минимальная остаточная болезнь

Введение

Изучение патогенеза опухолевых заболеваний системы крови привело к открытию одного из ведущих принципов онкогенеза в целом: причиной формирования злокачественного клона является нарушение функционирования нормальных генов в результате хромосомных aberrаций, мутаций отдельных генов или блокирования нормальной регуляции функционирования генов в связи с эпигеномными (не связанными непосредственно с повреждением структуры генов) событиями [1].

Молекулярная биология гемобластозов как отдельное научное направление стала развиваться в связи с успехами цитогенетики, которая, начавшись как дисциплина описательная, в дальнейшем позволила успешно идентифицировать гены, участвующие в хромосомных нарушениях. Картирование генома человека также дало дополнительный мощный толчок к развитию молекулярной биологии в онкологии в целом и онкогематологии в частности.

В последние годы во всем мире продолжается активная исследовательская работа по идентификации генетических аномалий при гемобластозах и изучению их влияния на процессы жизнедеятельности клетки. Известно большое количество генетических нарушений, ведущих к развитию определенных видов опухолевых заболеваний крови. Детекция аномальных генов в настоящее время является обязательным условием для установления диагноза целого ряда гемобластозов. Более того, выявление определенных транслокаций и мутаций позволяет достаточно уверенно предполагать особенности течения заболевания, судить в ряде случаев о прогнозе и подбирать адекватную терапию. Особое значение приобрело развитие основанной на полученных знаниях так называемой прицельной терапии, дающей возможность проводить коррекцию имеющихся нарушений на генетическом или биохимическом уровне. Самыми яркими примерами лекарственных препаратов, применяемых как «прицельная терапия», являются полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА) и иматиниба мезилат (Гливек), позволившие внести революционные изменения в терапию острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) и хронического миелолейкоза [2, 3].

Задача данного обзора достаточно узка — мы попытались осветить современные представления о генетических основах острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и представить данные о молекулярно-биологических методах контроля резидуальной опухоли в процессе терапии.

Основные методики, используемые при молекулярно-биологических исследованиях в гематологии

Молекулярно-биологические исследования прочно вошли в диагностическую практику современной гематологии. В связи с этим понимание основных молекулярных методов стало необходимой частью образования практических гематологов. Количество разнообразных методик весьма велико, однако мы рассмотрим только основные принципы наиболее распространенных из них и остановимся на практических областях применения молекулярных методов при диагностике ОМЛ.

Блоттинг (гибридизация) ДНК и РНК

Основной метода гибридизации (блоттинга) является фиксирование специально синтезированной нуклеотидной последовательности (пробы), комплементарной исследуемому участку нуклеиновой кислоты. Проба несет на себе флюоресцентную или радиоактивную метку, свечение которой определяется при помощи рентгеновской пленки или специальных приборов. Наличие свечения означает успешную гибридизацию пробы, что говорит о полной комплементарности структуры исследуемого участка РНК или ДНК искусственной пробе и позволяет таким образом расшифровать его последовательность. В случае возникновения мутаций успешная гибридизация, как правило, невозможна.

Блоттинг РНК (нозерн-блоттинг) не применяется в практической диагностике гемобластозов. Блоттинг ДНК (Саузерн-блоттинг) применяется достаточно редко.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

ПЦР — это метод, который позволяет синтезировать определенные фрагменты ДНК из огромного количества геномной ДНК, содержащейся в клетке. В основе метода лежит естественный процесс репликации или достраивания второй цепи ДНК. В специальную реакционную смесь вносят определенное количество исследуемой ДНК. Для того чтобы инициировать процесс репликации, создают специальные условия, вызывающие разрушение связей между двумя цепочками ДНК (фаза тепловой денатурации при 95°C). Далее к одноцепочечной ДНК прикрепляются праймеры, служащие «затравкой» для достраивания второй цепи (фаза «отжига»). Праймеры — это короткие одноцепочечные фрагменты ДНК, или олигонуклеотиды, которые присоединяются к участкам, ограничивающим нужные районы ДНК, по принципу комплементарности. Затем начинает действовать ДНК-полимераза, катализирующая достраивание второй цепи к участку ДНК между праймерами из дезоксинуклеотидтрифосфатов, находящихся в реакционной смеси

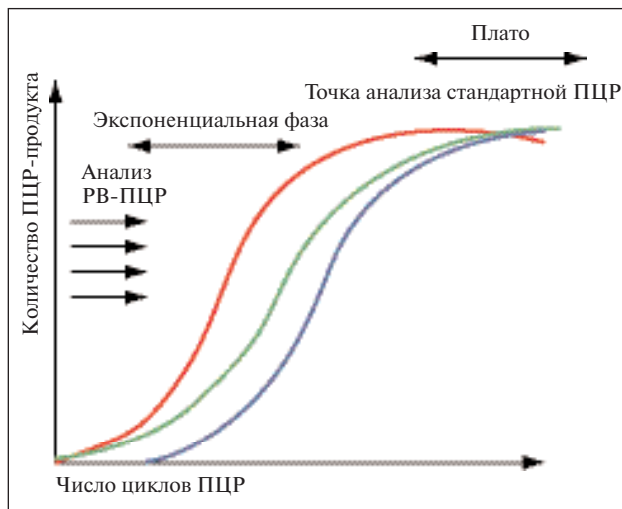


Рис. 1. Экспоненциальная амплификация в ПЦР

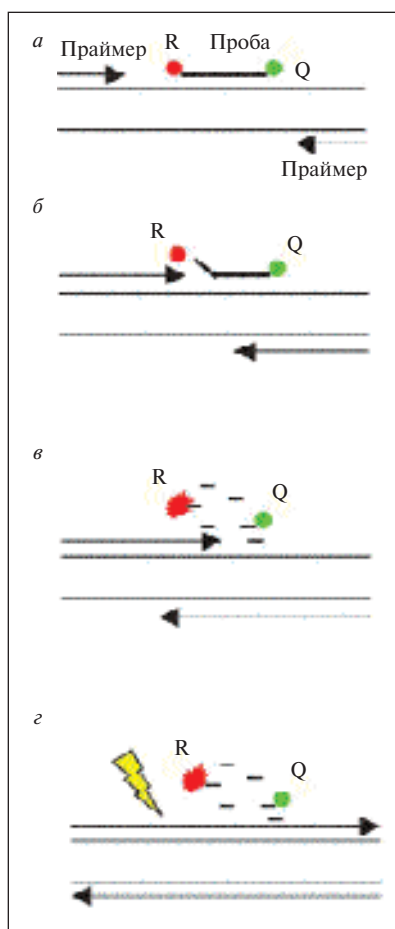


Рис. 2. Схематическое изображение реакции РВ-ПЦР (тип TaqMan probe): а — гибридизация зонда R-Q на ДНК между праймерами (R — излучающий флуорохром, Q — гаситель); б — расщепление связи ДНК — зонда во время фазы синтеза второй цепи; в — гидролиз зонда в результате эндонуклеазного действия Taq-полимеразы, освобождающего излучающий флуорохром при продолжении фазы синтеза; г — регистрация сигнала под воздействием лазерного излучения при завершении фазы синтеза второй цепи ДНК

(фаза синтеза). Реакционные циклы, состоящие из трех перечисленных фаз, повторяются многократно (обычно 25—30 раз). Таким образом, подобрав соответствующие праймеры, можно размножить (амплифицировать) строго определенный участок в специфических температурных условиях, моделируемых специальным прибором — амплификатором или термоциклером — и за 2—3 ч получить ПЦР-продукт в количестве, которое легко можно выявить методом электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле. С помощью метода ПЦР возможно выявить последовательности ДНК, строго специфичные для генетических аномалий, и таким образом определить наличие данного нарушения при диагностике или присутствии патологического клона во время лечения (минимальную остаточную болезнь — МОБ).

Обратная транскриптазная реакция

Сущность обратной транскриптазной реакции (ОТ) заключается в построении с заранее полученной из клеток матричной РНК (имеющей гораздо меньшие размеры за счет отсутствия считывания РНК с регуляторных последовательностей ДНК — интронов) так называемой комплементарной ДНК (кДНК). Реакция происходит с помощью обратной транскриптазы, выделенной из некоторых вирусов. Этот метод используется преимущественно в тех случаях, когда размер искомого фрагмента геномной ДНК превышает несколько тысяч пар оснований и, следовательно, не может быть исследован в ПЦР из-за своих размеров. кДНК, образующаяся в результате ОТ, гораздо меньше соответствующего ей участка геномной ДНК и может быть использована для проведения ПЦР. Сочетание ОТ и ПЦР (ОТ-ПЦР) наиболее широко используется при диагностике специфических транслокаций.

Гнездная ПЦР (nested PCR)

Этот вид ПЦР используется в тех случаях, когда количество ДНК, несущей специфическую аномалию, крайне мало из-за общей низкой клеточности образца (например, при ОПЛ) или минимального содержания в образце клеток опухолевого клона. Гнездная ПЦР представляет собой «дублированную» реакцию. Материал, полученный при первой ПЦР, используется вновь для амплификации (при этом применяются праймеры с посадкой на продукт первой ПЦР), и в конце второй реакции количество полученного продукта многократно увеличивается, что позволяет успешно использовать этот метод для контроля за МОБ.

ПЦР в реальном времени

ПЦР в реальном времени (РВ-ПЦР) позволяет количественно оценить число исходных копий ДНК или кДНК в образце, что невозможно при проведении обычной ПЦР. Причиной этого является то, что ПЦР, пройдя экспоненциальную фазу, выходит на стадию «плато», т.е. приводит к образованию определенного, не нарастающего далее количества продукта через некоторое число амплификационных циклов (наиболее часто — 25—30). В результате этого свойства ПЦР образцы с различным исходным содержанием матрицы к концу 30-го цикла могут показывать одинаковый результат (рис. 1).

Особенностью метода РВ-ПЦР, отличающей его от обычной ПЦР, является возможность количественного измерения ПЦР-продукта во время экспоненциальной фазы процесса амплификации. Для этого используется детекция флуоресцентных сигналов во время и/или после каждого цикла ПЦР. Существует несколько разновидностей РВ-ПЦР (с использованием гибридационных проб — beacon probes, гидролизующихся проб, или специфического флуоресцентного красителя SYBR Green). Наиболее распространенным является вид, использующий гидролизующиеся пробы (TaqMan probe) и основанный на 5'-3'-экзонуклеазной активности *Thermus aquaticus* (Taq) ДНК-полимеразы (т.е. на ее способности расщеплять все фрагменты ДНК, не представляющие собой двойной спирали). Помимо праймеров в реакции задействована олигонуклеотидная проба, комплементарная участку амплифицируемой последовательности и соединенная с двумя флуорохромами: на 5'-конце расположен излучающий флуорохром, на 3'-конце — гаситель флуоресценции. Пока проба интактна и оба флуорохрома находятся в непосредственной близости, излучения сигнала не происходит. При начале амплификации проба удаляется

с цепи ДНК Taq-полимеразой и расщепляется за счет ее экзонуклеазной активности. Таким образом излучающий флюорохром освобождается из-под действия гасителя, и излучение может быть зарегистрировано прибором (рис. 2). С увеличением количества ПЦР-продукта с каждым циклом происходит соответствующее увеличение количества регистрируемых сигналов в соответствии с исходным количеством ДНК (соответствие определяется с помощью построения калибровочной кривой).

Генетические аномалии при острых миелоидных лейкозах

Основными молекулярными событиями, ведущими к формированию лейкоэмического клона при миелоидных лейкозах, являются либо возникновение специфических транслокаций, зачастую с вовлечением протоонкогенов, либо мутации генов, участвующих в контроле пролиферации и дифференцировки миелоидной ткани [4]. Для миелоидных опухолей наиболее характерными являются реципрокные транслокации, при которых происходит обмен генетическим материалом между различными хромосомами с образованием патологических хромосомных структур, самой известной из которых является филадельфийская хромосома [5]. На молекулярном уровне в процессе такой транслокации образуется так называемый химерный ген, состоящий из активных доменов двух генов-участников перестройки и ведущий к экспрессии химерного белка, который способен, как правило, либо блокировать миелоидную дифференцировку, либо стимулировать бесконтрольную клеточную пролиферацию за счет следующих событий:

- нарушение функционирования ядерных рецепторов (характерный пример — ОПЛ, при котором в транслокации вовлекается ген, кодирующий рецептор ретиновой кислоты *RARA* на хромосоме 17);

- подавление транскрипции (считывания РНК с ДНК) за счет связывания ключевого белкового комплекса CBF (core binding factor), что характерно для острых лейкозов с транслокациями, вовлекающими хромосомы 21 и 16 (гены *RUNX1*, бывший *AML1*, и *CBFB*);

- репрессия генов гомеобокса (характерно для ОМЛ с транслокациями, в которых участвует ген *MLL* — mixed lineage leukemia, расположенный на хромосоме 11);

- аутокринная активация тирозинкиназ (*BCR-ABL*-позитивные миелоидные лейкозы, мутации гена *FLT3*).

Особо хотелось бы отметить важность мутаций генов, не вовлеченных в транслокации, но являющихся за счет изменения функций медиаторами процессов, описанных выше. К ним относятся час-

тичная tandemная дупликация гена *MLL* в случае соматической мутации 11q23, внутренняя tandemная дупликация гена *FLT3*, ведущая к активации киназного каскада за счет мимикрии под нормальный киназный рецептор, мутации генов *CEBPA* и *RUNX1 (AML1)*, подавляющих транскрипцию за счет связывания комплекса CBF, мутации гена *NPM*, приводящие к блоку трансляции белков в рибосомах [6—8].

Мы рассмотрим наиболее часто встречающиеся при ОМЛ транслокации и специфические мутации, определение которых имеет значение не только для прогноза, но и для выбора терапии (табл. 1).

Значение выявления химерного гена *PML/RARA* при ОПЛ и его роль в блоке миелоидной дифференцировки

На рис. 3 изображена нормальная регуляция миелоидной дифференцировки путем активации рецептора ретиновой кислоты α (*RAR α*). В неактивном виде рецептор образует подавляющий транскрипцию комплекс вместе с другим рецептором этого же семейства (*RXR*),

Таблица 1. Транслокации, определение которых имеет практическое значение при миелоидных опухолях

Генетическая аномалия	Гены, участвующие в перестройке	Функция протеина	Частота встречаемости при ОМЛ
t(15;17) t(11;17) t(11;17) t(5;17) t(17;17)	<i>PML/RARA</i> <i>PLZF/RARA</i> <i>NuMa/RARA</i> <i>NPM/RARA</i> <i>STAT5b/RARA</i>	Рецептор ретиновой кислоты	95% М3 Менее 5% М3 Менее 1% М3 Менее 1% М3
t(8;21) t(3;21) t(6;21)	<i>AML1/ETO</i> <i>AML1/Evi1</i> <i>AML1/MTG16</i> <i>RUNX1 mut</i>	Транскрипционный фактор	20% М2 Менее 1% М2 и МДС Менее 1% М2 и МДС 3—5% М2 без цитогенетически определяемых хромосомных аномалий
inv 16 t(16;16)	<i>CBFB/MYH11</i>	Транскрипционный фактор	Практически 100% М4 Ео
t(9;22)	<i>BCR/ABL</i>	Тирозинкиназа	Крайне редко
t(6;11) t(9;11) t(10;11) t(11;19) 11q23	<i>AF6/MLL</i> <i>AF9/MLL</i> <i>AF10/MLL</i> <i>MLL/ENL</i> <i>MLL/ITD</i>	Транскрипционный фактор	До 15—20% М4 и М5, включая суммарно все нарушения <i>MLL</i> . До 11% ОМЛ без цитогенетически выявляемых хромосомных аномалий
t(3;5)	<i>NPM/MLF</i>	Регулятор трансляции	1—2% всех ОМЛ
	<i>FLT3/ITD</i>	Рецептор тирозинкиназы	До 30% при М3, также при ОМЛ без цитогенетически выявляемых хромосомных аномалий
	<i>CEBPA mut</i>	Транскрипционный фактор	16% М2 без цитогенетических хромосомных аномалий
	<i>NPM mut</i>	Регулятор трансляции	30% всех ОМЛ, до 60% ОМЛ без цитогенетически выявляемых хромосомных аномалий

Примечание. МДС — миелодиспластический синдром.

ядерными помощниками — корепрессорами (SMRT, N-CoR, Sin3a) и белком гистондеацетилазой HDAC. Этот комплекс соединяется со специфическим участком ДНК (RARE — retinoid acid responsive element), полностью блокируя считывание РНК с генов, регулирующихся геном *RAR*. В естественной ситуации рецептор связывается со своим нормальным лигандом — ретиновой кислотой, и связь с корепрессорами разрушается. Далее происходит присоединение коактиваторов транскрипции (P300, CBP), что приводит к активации генов, регулирующих нормальную миелоидную дифференцировку [9].

При образовании транслокации t(15;17), ведущей к появлению химерного белка PML/RARA, возникает прочная связь рецептора с корепрессорами, не разрушающаяся в присутствии физиологических концентраций ATRA. ДНК освобождается лишь в присутствии фармакологических концентраций ATRA, превышающих физиологическую в тысячи раз. Только это делает возможной нормальную транскрипцию и дальнейшую миелоидную дифференцировку [10]. Тот же механизм справедлив для транслокации t(5;17), вовлекающей гены *NPM* и *RARA*. Совершенно другая ситуация возникает при ОПЛ с транслокацией t(11;17) — *PLZF/RARA* и t(11;17) — *STAT5b/RARA*. Ген *PLZF*, так же как и *STAT5b*, имеет собственные зоны контакта с комплексом корепрессоров, и добавление ретиновой кислоты не приводит к освобождению зависимых генов для нормальной экспрессии [11]. Сложность диагностики при ОПЛ заключается в том, что морфологические и цитохимические методы не позволяют различать между собой разные виды характерных транслокаций. Стандартная цитогенетика зачастую неэффективна, так как при ОПЛ клетки костного мозга в обычной краткосрочной культуре делятся плохо, и материала не хватает для подтверждения диагноза ОПЛ и дифференцирования транслокаций. Все вышеуказанные транслокации возможно определять с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) или метода ОТ с проведением далее так называемой гнездовой ПЦР.

Таким образом, определение транслокаций при ОПЛ крайне необходимо не только для установления правильного диагноза, но и для определения первичной резистентности к стандартной для ОПЛ терапии ATRA и, соответственно, к определению прогноза — благоприят-

ного при t(15;17) и t(5;17) и неблагоприятного при всех остальных видах транслокаций.

Значение определения транслокаций, участвующих в репрессии комплекса CBF

Образование нормального комплекса CBF, ведущего к активации промотора гена макрофагального колоние-стимулирующего фактора (M-CSF), играет важнейшую роль в миелоидной дифференцировке и напрямую зависит от формирования связи между белками-продуктами генов *c/EBPα*, *AML1(RUNX1)* и *CBFβ* (рис. 4). Поэтому все транслокации, вовлекающие хотя бы один из перечисленных генов, такие как t(8;21) или inv 16, превращают указанный комплекс из активатора в репрессор транскрипции, нарушая присоединение PU.1, линейно-специфического белка, необходимого для усиления функции промотора M-CSF, и таким образом блокируют миелоидную дифференцировку. Блокада происходит с участием ядерных корепрессоров и гистондеацетилаз, тех же, что были описаны в предыдущем разделе, касающемся лейкемогенеза при ОПЛ. Надо отметить, что любые мутации генов-участников комплекса CBF, таких как *c/EBPα*, *RUNX1*, даже при отсутствии цитогенетически определяемых нарушений ведут к формированию лейкемического фенотипа, т.е. к нарушению дифференцировки и неконтрольной пролиферации. Тем не менее, по современной классификации, обнаружение данных нарушений относит этот тип лейкоза в благоприятную группу (при условии проведения соответствующей терапии).

Обычно транслокации t(8;21) или inv 16 и др. довольно легко определяются при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ). ПЦР в данной ситуации более необходима для контроля за МОБ во время терапии лейкоза, хотя значение факта определения транслокации t(8;21) в ремиссии ОМЛ до сих пор однозначно не определено [12, 13].

Так же как и при ОПЛ используется ОТ-ПЦР. При определении мутаций генов *c/EBPα*, *RUNX1* с наибольшей эффективностью может быть применена только ПЦР. Если учесть, что данные aberrации суммарно встречаются примерно в 15–20% М2 без цитогенетически выявляемых нарушений, становится ясной необходимость выявления этих мутаций, тем более что, по последним данным, обнаружение таких аномалий без сочетания с другими цитогенетическими нарушениями относит этот тип лейкоза из группы промежуточного в группу благоприятного прогноза [14].

Определение транслокаций, ведущих к активации тирозинкиназ и киназных рецепторов

Самой известной транслокацией, приводящей к аномальной активации киназного каскада и неконтролируемой клеточной пролиферации, является филаделфийская хромосома, или t(9;22), ведущая к образованию химерного гена *BCR/ABL* (рис. 5). В зависимости от локализации точки разрыва на хромосоме 22 образуется химерный онкоген

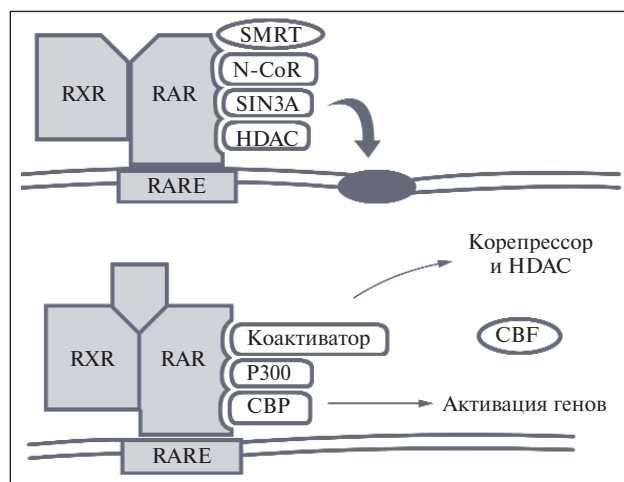


Рис. 3. Нормальная регуляция миелоидной дифференцировки путем активации рецептора ретиновой кислоты



Рис. 4. Образование комплекса CBF

различной длины (от 190 до 230 кД). Продукт этого гена (тирозинкиназа) ведет к фосфорилированию огромного количества протеинов (RAS, PI-3, Grb2, Crkl), участвующих в процессе сигнальной трансдукции — передаче сигнала с рецепторов клеточной мембраны ядерному генетическому материалу. Активация такого количества различных сигнальных путей ведет к независимой от ростовых факторов пролиферации, нарушению адгезии клеток к стромальному окружению и устойчивости к апоптозу — программированной клеточной гибели. При ОМЛ встречается как тип транслокации с точкой разрыва M-bcr, ведущий к образованию протеина размером 210 кД (p210), так и m-bcr с образованием протеина p190. Данная транслокация обычно определяется при СЦИ. Однако в настоящее время общепринятыми методами выявления аномалии и дальнейшего контроля за МОБ являются FISH и ПЦР в реальном времени (после проведения ОТ), позволяющие оценивать количество аномального транскрипта и таким образом определять эффективность проводимой терапии.

Другим вариантом аутокринной стимуляции киназного каскада является мутация гена *FLT3* (FMS-like tyrosine kinase receptor), кодирующего тирозинкиназный рецептор. Образование так называемой внутренней тандемной дупликации в структуре гена ведет к изменению третичной структуры рецептора таким образом, что он мимикрирует под обычный рецептор, уже активированный специфическим лигандом. Это ведет к активации протеинкиназ ERK2 и AKT, приводит к неконтролируемой пролиферации и обычно ассоциируется с выраженным лейкоцитозом. Обнаружение этой мутации возможно только с помощью ПЦР. В этом случае возможно использование как обычной ПЦР на геномной ДНК, так и ОТ-ПЦР. Следует особо отметить, что выявление этого нарушения у пациентов с t(15;17) или у больных без явных нарушений кариотипа резко ухудшает прогноз и переводит этих пациентов в группу неблагоприятного течения ОМЛ [15].

По данным последних исследований, все виды нарушений, связанных с активацией киназных сигнальных путей, являются независимым отрицательным прогностическим признаком.

Значение выявления транслокаций, ведущих к нарушению экспрессии генов гомеобокса

К генам гомеобокса относят целый ряд генов, кодирующих транскрипционные факторы, которые принимают участие в регуляции эмбрионального развития. Эти гены имеют высокомолекулярную структуру у большинства эукариот, от самых низших до наиболее высокоорганизованных. Наиболее значимым геном-регулятором экспрессии генов гомеобокса у млекопитающих является ген *MLL* (mixed lineage leukemia). Партнерами этого гена являются гены-регуляторы транскрипции, поэтому любые мутации, вовлекающие *MLL*, ведут к подавлению транскрипции генов гомеобокса. Точный механизм лейкемогенеза в данном случае пока до конца не определен. *MLL* участвует в образовании более 25 различных транслокаций, которые (кроме

t(4;11)) обычно характерны для ОМЛ M4/M5. Все они могут быть определены как методом стандартной цитогенетики, так и ПЦР. Наиболее известным и распространенным нарушением является соматическая мутация 11q23, приводящая к образованию частичной внутренней тандемной дупликации, в которой участвуют экзоны со 2 по 6 или со 2 по 8. Подобное нарушение определяется в случаях трисомии хромосомы 11 и в 11—20% случаев ОМЛ без цитогенетических нарушений. В этих случаях абберация может быть обнаружена только с помощью ПЦР. Следует отметить, что любое нарушение структуры гена *MLL* однозначно определяет неблагоприятный вариант течения ОМЛ [16].

Мутации гена *NPM*

Ген нуклеофозмина (*NPM1*) в последнее время привлекает все более пристальное внимание исследователей ввиду частой (50—60%) выявляемости мутаций этого гена при ОМЛ с нормальным кариотипом. В норме продукт этого гена играет ключевую роль в биогенезе протеосом и, таким образом, опосредованно влияет на синтез протеинов в клетке. Ген *NPM1* участвует в ряде реципрокных транслокаций, характерных для анаплазированной Т-клеточной лимфомы t(2;5), редко встречающихся форм МДС с транслокацией t(3;5) и крайне редкого типа ОПЛ с t(5;17). Для ОМЛ более характерны мутации *NPM1*, наиболее частой из которых является дупликация тетрауклеотида TCTG в позиции 956—959 в экзоне 5 (75—80% случаев). Во всех случаях мутаций или транслокаций с участием *NPM1* происходит изменение нормального внутриядерного расположения белка на цитоплазматическое и нарушается его взаимодействие с генами-партнерами (*TP53* и *ARF*), что инактивирует их как опухолевые супрессоры. Тем не менее обнаружение мутаций *NPM1*, как правило, ассоциируется с благоприятным течением ОМЛ (за исключением случаев ассоциации с мутациями гена *FLT3*) [17]. В настоящее время продолжается активное изучение этого гена с целью уточнения его роли в лейкемогенезе и возможного использования его как маркера при исследовании МОБ.

Использование молекулярных методов для оценки прогноза и ответа на терапию

Как упоминалось выше, детекция молекулярных аномалий у больных ОМЛ имеет значение не только для установления правильного диагноза, но и для опре-

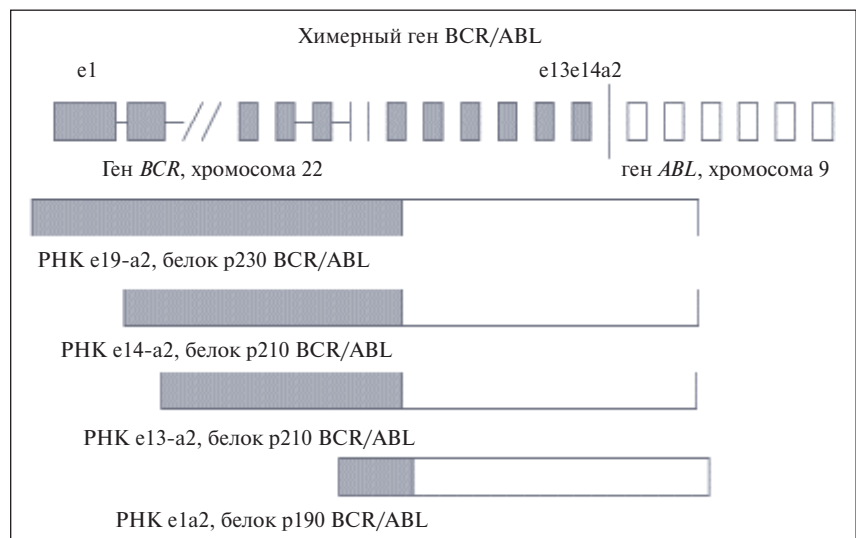


Рис. 5. Образование химерного гена BCR/ABL и его продуктов

деления прогноза течения заболевания, выбора адекватной терапии и проведения контроля за течением лейкоза (выявление МОБ).

В течение последних лет выделяют три группы по течению ОМЛ и ответу на стандартную терапию [18]:

— группа благоприятного прогноза, к которой относятся ОМЛ, несущие транслокации $t(8;21)$, $inv\ 16$ (ОПЛ с $t(15;17)$ относят в отдельную группу);

— группа промежуточного прогноза, обычно ОМЛ, не несущие цитогенетически выявляемых хромосомных aberrаций;

— группа неблагоприятного прогноза — ОМЛ с транслокациями $t(9;22)$, всеми аномалиями, вовлекающими ген *MLL*, и рядом других аномалий (таких как $del\ 5q$, $5q-$, $7q-$, аномалии хромосомы 3, комплексные хромосомные aberrации).

В последнее время уделяется особое внимание группе пациентов с ОМЛ, не несущих цитогенетически определяемых аномалий и составляющих от 40 до 60% от общего количества пациентов, страдающих этим заболеванием. Молекулярно-биологические исследования позволили выделить в этой популяции подгруппы с генетическими нарушениями, ассоциирующимися с более благоприятным прогнозом (несущие мутации генов *CEBPA* и *RUNX1*, *NPM*), или, наоборот, определяющие неблагоприятный прогноз течения заболевания (*EVII*, *PTD-MLL*, *FLT3-ITD*) [19, 20]. Кроме того, одно из последних направлений изучения структуры молекулярных нарушений при ОМЛ — выявление сочетания цитогенетически выявляемых мутаций с описанными выше молекулярными аномалиями и оценка влияния этих сочетаний на прогноз заболевания.

Исследование МОБ при миелоидных опухолях в течение последних лет приобрело особое значение в связи с открытием новых препаратов, обладающих прямым воздействием на некоторые звенья патогенеза острых лейкозов (ATRA, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы гистондеацетилаз).

В настоящее время выделяют четыре основных метода определения МОБ, каждый из которых имеет свои

достоинства и недостатки (табл. 2): СЦИ, FISH, мультипараметрическая цитофлюорометрия (МЦФ), различные виды ПЦР (включая РВ-ПЦР)

Задачей данного раздела является описание значения молекулярно-биологических методов в определении МОБ при разных генетических аномалиях, ведущих к формированию лейкомического клона.

Значение определения МОБ в группе ОМЛ с наиболее часто выявляемыми молекулярными маркерами (транслокации $t(8;21)$, $inv16/t(16;16)$, $t(15;17)$)

Использование качественной ОТ-ПЦР для определения химерного транскрипта *AML1/ETO* при ОМЛ, несущем транслокацию $t(8;21)$, привело к появлению работ, показывающих возможность существования патологического клона у большого числа больных, находящихся в длительной ремиссии. Использование высокочувствительных методик, позволяющих выявлять 1 клетку на 10^5 — 10^6 , доказало сохранение экспрессии химерного онкогена *AML1/ETO* у пациентов не только после проведенной химиотерапии, но и после трансплантации костного мозга [12, 20]. Биологическое значение этого факта оставалось неясным; предполагалось, что $t(8;21)$ является лишь одним событием в многоступенчатом патогенезе ОМЛ [21]. Однако почти одновременно появились сообщения о том, что у большинства больных в долгосрочной ремиссии *AML1/ETO* все же не определяется [22, 23]. Причины появления этих конфликтующих между собой данных стали ясны, когда при сопоставлении состава исследуемых групп, проводимого лечения и чувствительности используемых методов обнаружилась их явная неоднородность. Одним из последних исследований с использованием качественной ОТ-ПЦР стало многоцентровое исследование, опубликованное F. Morschauer и соавт. [24]. В этой работе использовались два вида качественной ОТ-ПЦР: двухэтапная (гнездная) с чувствительностью 10^6 и одноэтапная с чувствительностью 10^5 . У 14 больных из 51 в длительной ремиссии патологический транскрипт не определялся обоими методами. У остальных пациентов при проспективном исследовании была обнаружена зависимость возникновения рецидива

Таблица 2. Сравнение различных методов определения МОБ

Метод	Процент информативности при ОМЛ	Относительная чувствительность	Преимущества	Недостатки
СЦИ	70	$1-5 \times 10^{-2}$	Определяет специфические маркеры, дополнительные нарушения при клональной эволюции	Малая чувствительность, трудоемкость
FISH	40—60	10^{-2} , 10^{-3} (для D-FISH)	Определяет специфические маркеры, возможно использование в интерфазных ядрах, возможность количественного определения	Трудоемкость, высокая стоимость, высокие пороговые значения для обычной FISH
МЦФ	>50	10^{-2} — 10^{-2}	Относительно высокая чувствительность, возможность количественного определения, быстрота	Ложнонегативные результаты из-за изменения фенотипа в процессе клональной эволюции опухоли
ПЦР (+РВ-ПЦР)	Специфические маркеры — 30—40; другие молекулярные маркеры, ассоциированные с ОМЛ (<i>WT-1</i> , <i>PRAME</i>) — до 80—90	10^{-3} — 10^{-6}	Высокая чувствительность, возможность количественного определения, быстрота, возможность автоматизации и стандартизации	Ложнопозитивные результаты (контаминация), снижение чувствительности из-за низкого качества РНК, низкой экспрессии РНК, неполноценной обратной транскрипции

от обнаружения *AML1/ETO* в ранние сроки (до консолидационной терапии) с помощью одноэтапной ПЦР.

Тем не менее в настоящее время качественное выявление МОБ имеет ограниченное применение при обследовании пациентов с *t(8;21)*. К. Toba и соавт. [25] одними из первых разработали количественное определение числа копий *AML1/ETO*. Использование высокочувствительной конкурентной ПЦР позволило авторам определять до трех копий транскрипта *AML1/ETO* в исследуемой РНК. В своей работе авторы показали, что во время индукционной терапии количество химерного транскрипта уменьшается на 2–3 log, а во время консолидационной терапии — еще на столько же. У пяти больных было обнаружено повышение числа копий *AML1/ETO* до 10^5 на 1 мкг РНК в костном мозге и до 10^3 – 10^4 в периферической крови за 3–6 мес до возникновения гематологического рецидива. Таким образом, регулярное количественное исследование образцов костного мозга и периферической крови в ходе терапии и дальнейшего наблюдения помогло определить пороговые значения, выделяющие группу больных, которым угрожает рецидив ОМЛ.

В последнее время получило распространение количественное определение *AML1/ETO* с помощью РВ-ПЦР (с использованием унифицированной методики, предложенной BioMed Concerted Action). В целом опубликованные результаты соответствуют упомянутым выше, однако имеющихся данных пока недостаточно для создания четких рекомендаций по выявлению МОБ и определения ее значения для развития рецидива [26, 27].

Данные о молекулярном мониторинге пациентов с *inv16* ограничены малым числом наблюдений. D. Saxton и соавт. [28] опубликовали данные о двух пациентах, находящихся в ремиссии более 1 года, которые были негативны при качественном ПЦР-анализе. J. Poige и соавт. [29], в свою очередь, привели результаты исследования, в котором у трех пациентов с *inv16* сохранялась позитивность при ПЦР-анализе от 3 до 6 мес с момента диагностики [29]. Тем не менее постоянной ПЦР-позитивности у больных в длительной ремиссии не выявлялось.

В настоящее время качественное определение данной аномалии при контроле за МОБ имеет ограниченное значение. Данные, полученные G. Marcucci и соавт. [30] при исследовании МОБ у пациентов с транскриптом *CBFB/MYH11* с помощью РВ-ПЦР, выявили следующую зависимость: определение более 10 копий *CBFB/MYH11* у пациентов после завершения химиотерапии ведет к более короткой ремиссии и высокому риску развития рецидива [30]. Тем не менее как и в случае ОМЛ с *t(8;21)* необходимо дальнейшее накопление унифицированных данных для установления четких критериев контроля МОБ при этом виде лейкоза.

Наличие специфического молекулярного маркера злокачественного клона *t(15;17)* позволяет не только достоверно установить диагноз ОПЛ, но и наблюдать за ответом на специфическую терапию у каждого пациента [31]. За последние годы было опубликовано немало исследований, посвященных мониторингу МОБ у больных ОПЛ. Большие надежды возлагались на то, что отслеживание МОБ с помощью молекулярно-биологических методов позволит точнее выявлять больных, которым показана более интенсивная терапия ОПЛ. Использование ОТ-ПЦР для определения химерного транскрипта гена *PML-RARA* (чувствительность 10^{-4}) позволило определить, что

более 90% больных, получавших длительную терапию АТРА в комбинации с цитостатиками, становятся ПЦР-негативными. Тем не менее дальнейшее наблюдение за пациентами показало, что негативный результат ПЦР нельзя отождествлять с излечением ОПЛ, так как у части ПЦР-негативных пациентов (20–30%) развивается рецидив заболевания [32]. Общим выводом упомянутых выше исследований стало наблюдение, что сохранение транскрипта *PML-RARA* после окончания консолидации является достоверным прогностическим признаком рецидива. Однако необходимо отметить, что часть работ были ретроспективными, чувствительность ОТ-ПЦР варьировала, нельзя было исключить некоторой селекции пациентов и разнородности терапии. В связи с этим особое внимание исследователей привлекло раннее отслеживание МОБ и определение скорости снижения количества опухолевых транскриптов при ОПЛ. Исследование английской группы MRC, в котором экспрессия *PML-RARA* и *RARA-PML* определялась после каждого курса химиотерапии, показало, что скорость уменьшения экспрессии аномального транскрипта является независимым прогностическим фактором при ОПЛ [33].

Полученные данные нуждаются в подтверждении в проспективных исследованиях на больших группах больных, получающих одинаковое лечение. Тем не менее не вызывает сомнения, что отслеживание МОБ на молекулярном уровне поможет выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива в процессе терапии и дальнейшего наблюдения. Такие пациенты должны подвергаться более тщательному наблюдению за МОБ по окончании консолидации. Возможно, что именно в этой группе больных целесообразно проведение дополнительного курса консолидации, включая аллогенную или аутологичную трансплантацию костного мозга (ТКМ) в первой ремиссии.

Прогностическая ценность молекулярного мониторинга после завершения терапии была доказана исследованиями итальянской группы GIMEMA. Было установлено, что возобновление транскрипции аномального гена, выявленной повторными исследованиями костного мозга (3 раза в месяц), после завершения лечения с большой долей вероятности предсказывает рецидив ОПЛ. С использованием такой стратегии в данной группе больных было предсказано более 70% рецидивов. Более того, у 81% этих пациентов химерный транскрипт стал определяться в течение первых 6 мес после снятия с терапии. В среднем с момента выявления молекулярного рецидива до момента наступления гематологического рецидива проходило 3 мес (1–14 мес) [34].

Следует отметить, что отслеживание МОБ является актуальным и для пациентов, которым проведена аллогенная или аутологичная ТКМ. При обследовании 15 больных, которым проводилась ауто-ТКМ во второй ремиссии, результаты ОТ-ПЦР непосредственно перед трансплантацией ассоциировались с длительностью безрецидивной выживаемости после трансплантации. У всех семи больных, экспрессировавших *PML-RARA* до ТКМ, впоследствии развивался рецидив, тогда как у 7 из 8 ПЦР-негативных больных наблюдалась длительная ремиссия. В этом исследовании мобилизация клеток костного мозга проводилась в период второй морфологической ремиссии (трансплантат и костный мозг пациентов были ПЦР-негативными) [35].

Известным фактом является относительно низкая чувствительность ОТ-ПЦР при ОПЛ (10^{-4} по сравнению

с 10^{-6} при определении *BCR-ABL* при хроническом миелоидном лейкозе). Недостаточная чувствительность реакции может зависеть от ряда причин, основными из которых считаются относительно низкая экспрессия *PML-RARA* и нестойкость РНК, приводящая к ее быстрому разрушению в процессе обработки и хранения образца [33].

Ввиду относительно низкой чувствительности обычных методов гнездовой ОТ-ПЦР были предприняты попытки ее повышения с целью выделить подгруппу больных с высоким риском развития рецидива [36—38]. Эти методы оказались слишком трудоемки для того, чтобы применять их в крупных мультицентровых исследованиях, но они предвосхищали появление количественных методик, основанных на РВ-ПЦР для определения тактики лечения больных ОПЛ.

Ряд исследователей использовали РВ-ПЦР для выявления транскриптов сливного гена *PML-RARA*. В. Cassinat и соавт. [39] представили предварительные данные о различной скорости достижения ремиссии после терапии АТРА и химиотерапии. Отслеживание МОБ у 15 больных в исследовании А. Mitterbauer и соавт. [40] помогло предсказать рецидив у пяти больных с усилением экспрессии *PML-RARA*. Эффективность выявления МОБ методом Taqman РВ-ПЦР оказалась выше полученной методом традиционной гнездовой ОТ-ПЦР, несмотря на то что чувствительность обоих методов была сопоставима (10^{-4}). Это исследование выявило преимущество РВ-ПЦР в выявлении низкокачественной РНК, которая могла служить причиной ложноотрицательных результатов обычной ПЦР. В таких образцах удавалось обнаруживать даже очень низкую экспрессию *PML-RARA* и *RARA*, использовавшегося в качестве контрольного гена. Соотношение экспрессий давало возможность объективно оценить количество химерного транскрипта в образце. Выявление транскриптов *PML-RARA* в конце консолидации предсказывало надвигающийся рецидив. Особое значение имела позитивность после третьего курса химиотерапии: риск развития рецидива у этих пациентов был значительно выше по сравнению с теми, у кого *PML-RARA* на этом этапе не выявлялся (60 против 15%). В настоящее время не подвергается сомнению использование метода РВ-ПЦР как ведущего при мониторинговании МОБ в больших клинических исследованиях при ОПЛ.

Данные об отслеживании МОБ с использованием редко встречающихся молекулярных маркеров представляют собой либо описания случаев, либо работы, включающие небольшое количество пациентов, разнородно леченных и обследованных неунифицированными методиками [41—43], и поэтому в данном обзоре рассматриваться не будут.

Мониторирование МОБ при ОМЛ с использованием суррогатных молекулярных маркеров

Известно, что лишь около 30—40% миелоидных лейкозов несут стабильно выявляемые хромосомные aberrации, могущие быть маркерами патологического клона при детекции МОБ. В последние годы особое внимание уделяется поиску альтернативных генов, экспрессирующихся у большинства пациентов с ОМЛ, как потенциальных маркеров лейкемических клеток.

Одним из таких генов является *WT-1*, другим — *PRAME*, однако изучение последнего пока находится в стадии разработки [44].

Ген *WT-1* (Wilm's tumor gene) расположен на хромосоме 3 и является опухолевым супрессором. Мутации *WT-1* ведут к развитию опухоли Вильмса у детей. *WT-1* высоко экспрессируется у 90% пациентов с ОМЛ (за исключением М5). По данным К. Inoue и соавт. [45], экспрессия *WT-1* в лейкемических клетках на 2—3 порядка выше, чем в клетках здорового костного мозга, где он либо не определяется, либо уровень экспрессии крайне низок. Опубликован целый ряд работ, посвященных детекции МОБ с использованием гена *WT-1*. Используя полуколичественную ПЦР, К. Inoue и соавт. [45] определили, что уровень экспрессии *WT-1* при ОМЛ гораздо выше у пациентов при первичной диагностике и в рецидиве, чем во время ремиссии. Более того, уровни экспрессии данного гена в течение ремиссии оказались прогностически значимыми для предсказания гематологического рецидива. С другой стороны, А. Gaiger и соавт. [46] с помощью количественной методики показали отсутствие прогностической значимости высокой экспрессии *WT-1* в ремиссии. Возможно, данное несоответствие связано с использованием методик, обладающих разной чувствительностью. Получены предварительные данные о применении РВ-ПЦР, позволяющие предполагать прогностическое значение уровня экспрессии *WT-1* в течение ремиссии ОМЛ. Однако для окончательных выводов опубликованного материала пока недостаточно [47, 48].

Таким образом, можно утверждать, что внедрение методов молекулярной биологии для детекции МОБ при ОМЛ в ряде случаев помогает не только прогнозировать дальнейшее течение болезни, но и корректировать проводимую терапию. Разумеется, требуется стандартизация методик, включая РВ-ПЦР, для правильной оценки полученных данных. Опубликованные недавно рекомендации Biomed Concerted Action по РВ-ПЦР помогут созданию унифицированных протоколов обследования больных в разных лабораториях и организации международных исследовательских групп, способных обследовать большое число пациентов и сделать определенные выводы о значении детекции МОБ при разных вариантах ОМЛ.

Л и т е р а т у р а

1. Westbrook C. The molecular basis of neoplasia. In: Hematology: basic principles and practice. R. Hoffmann (ed). Philadelphia, Elsevier Inc.; 2005. p. 941—52.
2. Tallman M.S., Nabhan C., Feusner J.H., Rowe J.M. Acute promyelocytic leukemia: Evolving therapeutic strategies. Blood 2002;99:759—72.
3. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Eng J Med 2001;344:1031—7.
4. Schoh C., Haferlach T. Cytogenetics in acute myeloid leukemia. Curr Onc Rep 2002;4:390—7.
5. Rowley J.D. A new consistent chromosome abnormality in chronic myeloid leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining [letter]. Nature 1973;243:290—3.
6. Schnittger S., Kinkelin U., Schoh C. et al. Screening for MLL tandem duplication in 387 unselected patients with AML identify a prognostically unfavourable subset of AML. Leukemia 2000;14:796—804.
7. Tiede C., Steudel C., Mohr B. et al. Analysis of FLT-3 activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB-subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood 2002;99:4326—35.

8. Falini B., Nicoletti I., Martelli M. et al. Translocations and mutations involving the nucleophosmin (NPM-1) gene in lymphomas and leukemias. *Haematologica* 2007;92(4):519—32.
9. Jepsen K. Combinatorial roles of the nuclear receptor corepressor in transcription and development. *Cell* 2000;102:753—63.
10. Lian R.J. Transcriptional regulation in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene* 2001;20:7204—15.
11. Chen Z. Fusion between novel Kruppel-like zinc finger gene and the retinoic acid receptor- α locus due to variant t(11;17) translocation associated with acute promyelocytic leukemia. *EMBO J* 1993;12:1161—7.
12. Nucifora G., Birn J., Erickson P. et al. Persistence of the 8;21 translocation in patients with acute myeloid leukemia type M2 in long term remission. *Blood* 1993;82:712—5.
13. Kusec R., Laczika K., Knob P. et al. AML/ETO fusion mRNA can be detected in remission blood samples of a patients with t(8;21) acute myeloid leukemia after chemotherapy or autologous bone marrow transplantation. *Leukemia* 1994;8:73.
14. Leroy H., Roumier C., Huyghe P. CEBPA point mutations in hematological malignancies. *Leukemia* 2005;19(3):329—34.
15. Gale R.E., Hills R., Pizzey A.R. et al. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;106(12):3768—76.
16. Johanson B., Mootman A.V., Secker-Walker L.M. Derivative chromosomes of 11q23 translocations in hematological malignancies. European 11q23 Workshop participants. *Leukemia* 1998;12:828—33.
17. Falini B., Nicoletti I., Martelli M. et al. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+-AML): biologic and clinical features. *Blood* 2007;109(3):874—85.
18. Grimwade D., Walker H., Oliver F. et al. The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998;92:2322—33.
19. Leroy H., Roumier C., Huyghe P. CEBPA point mutations in hematological malignancies. *Leukemia* 2005;19(3):329—34.
20. Kusec R., Laczika K., Knob P. et al. AML/ETO fusion mRNA can be detected in remission blood samples of a patients with t(8;21) acute myeloid leukemia after chemotherapy or autologous bone marrow transplantation. *Leukemia* 1994;8:735—9.
21. Liu Yin J.A., Toba K. Detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemias: methodologies, clinical and biological significance. *Br J Haematol* 1999;106:578—90.
22. Kwong Y.L., Chan V., Wong K.F. et al. Use of polymerase chain reaction in the detection of AML1/ETO fusion transcript in t(8;21). *Cancer* 1995;75:821—5.
23. Satake N., Maseki N., Kozu T. et al. Disappearance of AML1/MTG8 (ETO) fusion transcript in acute myeloid leukemia patients with t(8;21) in long term remission. *Br J Haematol* 1995;91:892—8.
24. Morschauer F., Cayuela J.M., Martini S. et al. Evaluation of minimal residual disease using reverse transcriptase reaction in t(8;21) acute myeloid leukemia: a multicentre study of 51 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:788—94.
25. Toba K., Newton J., Nige S. et al. Molecular quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with t(8;21) can identify patients in durable remission and predict clinical relapse. *Blood* 2000;95:815—9.
26. Wattjes M.P., Krauter J., Nige S. et al. Comparison of nested competitive RT PCR and real time RT PCR for the detection of AML MTG8 fusion transcript in t(8;21) positive AML. *Leukemia* 2000;14(2):329—35.
27. Krauter J., Wattjes M.P., Nige S. et al. Real time detection and quantitation of AML MTG8 fusion transcript in t(8;21) positive AML patients. *Br J Haematol* 1999;107:80—5.
28. Caxton D.F., Liu P., Hsu H.B. et al. Detection of fusion transcript generated by the inversion of 16 chromosome in acute myelogenous leukemia. *Blood* 1994;83:750—6.
29. Poire J.M., Radford Weiss I., Rack K. et al. Detection of chromosome 16 CBFB/MYH11 transcript in myelomonocytic leukemia. *Blood* 1995;85:1313—22.
30. Marucci G., Galiguri M.A., Dohner H. et al. Quantification of CBFB/MYH11 transcripts by real time PCR in patients with inv(16) acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2001;15:1072—80.
31. Lo Coco F., Diverio D., Falini B. et al. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:12—22.
32. Mandelli F., Diverio D., Avvisati G. et al. Molecular remission in PML/RARA positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 1997;90:1014—21.
33. Burnett K., Grimwade D., Solomon E. et al. Presenting white blood count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: results of the randomized MRC trial. *Blood* 1999;93:4131—43.
34. Diverio D., Rossi V., Avvisati G. et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase polymerase chain reaction of the PML/RARA fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter «AIDA» trial. *Blood* 1998;92:784—9.
35. Meloni G., Diverio D., Vignetti M. et al. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse transcriptase polymerase chain reaction of the PML/RARA fusion gene. *Blood* 1997;90:1321—5.
36. Grimwade D., Howe K., Langabeer S. et al. Minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia by reverse transcriptase PCR: evaluation of PML/RARA and RARA/PML assessment in patients who ultimately relapsed. *Leukemia* 1996;10:61—6.
37. Tobal K., Liu Yin J.A. RT-PCR method with increased sensitivity shows persistence of PML/RARA transcripts in patients in long term remission of APL. *Leukemia* 1998;12:1349—54.
38. Tobal K., Moore H., Macheta M. et al. Monitoring minimal residual disease and predicting relapse in APL by quantitating PML/RARA transcripts with sensitive competitive RT PCR method. *Leukemia* 2001;15:1060—5.
39. Cassinat B., Zassadowski F., Balitrand N. et al. Quantification of minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia with t(15;17) using real-time PCR. *Leukemia* 2000;14:324—8.
40. Mitterbauer A., Manhalter C., Jager U. et al. Quantification of minimal residual disease in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) by real time quantitative PCR with specific fluorescent hybridization probes. *Blood* 2000;94(Suppl 1):313a.
41. Mitterbauer G., Zimmer C., Fonatsh C. et al. Monitoring of minimal residual disease in patients with MLL-AF9 positive acute myeloid leukemia by RT PCR. *Leukemia* 1999;13:519—24.
42. Mitterbauer G., Zimmer C., Pirc Danowinata H. et al. Monitoring of minimal residual disease in patients with MLL-AF6 positive acute myeloid leukemia by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Br J Haematol* 2001;109:622—8.
43. Okoshi Y., Shimizu S., Kojima H. et al. Detection of minimal residual disease in patient having acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22) treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Acta Haematologica* 2001;105:45—8.
44. Matsushita M., Ikeda H., Kizaki M. et al. Quantitative monitoring of the PRAME gene for the detection of minimal residual disease in leukemia. *Br J Haematol* 2001;12:916—26.
45. Inoue K., Ogawa H., Yamagami T. et al. Long term follow-up of minimal residual disease in leukemia patients by monitoring WT-1 (Wilm's tumor gene) expression levels. *Blood* 1996;88:2267—78.
46. Gaiger A., Schmid D., Heinze G. et al. Detection of WT-1 transcript by RT PCR in complete remission has no prognostic relevance in de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1998;12:1886—9.
47. Kreuzer K.A., Saborowski A., Lupberger J. et al. Fluorescent 5'exonuclease assay for the absolute quantification of Wilm's tumor gene (WT-1) mRNA: implications for monitoring human leukemias. *Br J Haematol* 2001;14:313—8.
48. Kern W., Schoh C., Haferlach T., Schnittger S. Monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Clin Rev Oncol Hematol* 2005;56:283—309.

КОММЕНТАРИЙ РЕДАКЦИИ

Е.А. Демина

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В этом номере читателю предлагаются 4 статьи крупных отечественных клиник, в которых представлен многолетний опыт лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) в нашей стране. Эти статьи представляют различную идеологию в лечении ЛХ и разные направления поиска оптимальных терапевтических программ. Тем не менее все клиники предъявляют очень высокие, аналогичные крупнейшим исследовательским центрам мира, непосредственные и отдаленные результаты лечения ЛХ. Кроме того, эти публикации свидетельствуют, что проблемы, которые на разных этапах становления современных лечебных программ решались и решаются в мировой практике, изучались и в отечественной науке на тех же самых отрезках времени. Как и во всем мире, в России ведется поиск совокупности прогностических факторов, позволяющий выбрать оптимальную программу лечения для каждого больного, наиболее эффективные комбинации цитостатиков, минимально-достаточный объем лучевой терапии, ее режим и дозы.

Однако имеется и целый ряд проблем. Разработка новых программ лечения любого заболевания требует соблюдения определенных методологических условий. Сюда относятся минимально-обязательное количество больных, включенных в исследование, минимальные и максимальные сроки наблюдения, правильное использование методов отбора больных, строгое соблюдение объема обследования и контроля за лечением, знание и понимание возможностей статистических методов сравнения и умение пользоваться ими, воспроизводимость методики в других лечебных учреждениях.

В настоящее время выбор любой программы лечения для больных ЛХ осуществляется на основании прогностических признаков. Предложенные различными исследовательскими центрами три основ-

ные системы прогностических признаков близки между собой по сути и различаются деталями. Однако ни одна из них не обеспечивает подбора абсолютно адекватного объема терапии всем больным, поэтому продолжается поиск новых прогностических факторов и новых систем прогностических признаков. Каждая новая система, с одной стороны, должна быть не менее эффективной, чем имеющиеся, а с другой — достаточно простой для использования врачами общей лечебной сети. Любая переусложненная прогностическая система остается идеальным инструментом только в руках автора. Для сравнения своих данных с мировыми необходимо сравнение проводить в одной системе.

Используемые при лечении ЛХ химиотерапевтические программы последнего поколения высокоэффективны, но до настоящего времени остается около 10—15% больных, которым приходится лечить повторно. Не прекращается поиск новых комбинаций химиопрепаратов, не менее эффективных, но менее токсичных. Однако для того чтобы новая схема химиотерапии или методика лучевой терапии вошла в практику, необходимо не только знать механизм действия каждого препарата и возможность их сочетания с учетом выраженности и времени токсического воздействия на органы и системы, но и понимать законы опухолевой прогрессии. Целый ряд высокоэффективных по внешним признакам схем не вошел в мировую практику из-за большого числа непосредственных или поздних осложнений или эти режимы оказались недостаточно эффективными из-за невнимания авторов к ритму введения отдельных препаратов, который диктуется биологическими особенностями опухолевой клетки. Несоблюдение разовых и курсовых доз, а также интервалов между введениями химиопрепаратов обуславливает неуправляемый рост резистентного опухолевого клона.

Химио- и лучевая терапия являются высокоэффективными методами лечения и успешно дополняют друг друга, но найти оптимальный баланс между ними чрезвычайно трудно. По-прежнему продолжают споры о месте лучевой терапии в комбинированном лечении, об оптимальном ее объеме, достаточных суммарных дозах и методиках облучения. В статьях этого номера представлен весь спектр современных взглядов на проблему лучевой терапии в рамках комбинированного лечения.

Эффективность лечебных программ последнего поколения (как по непосредственным результатам лечения, так и по отдаленным) столь высока, что выявить преимущество одной из программ возможно лишь при сравнении больших контингентов больных. Математические расчеты показывают, что для статистического подтверждения преимущества нового метода лечения перед старым в 10% по показателю 5-летней безрецидивной выживаемости необходимо включить в исследование более 660 больных. При этом не менее половины больных (медиана прослеженности) должны быть прослежены до 4 лет.

Абсолютное большинство заболевших ЛХ — молодые люди (до 30—35 лет). Сегодня шанс излечиться имеют более 70—80% из них, и потому столь велик интерес к изучению осложнений лечения и их возможному предотвращению.

Непременным условием успеха новой программы лечения является воспроизводимость ее результатов широким кругом независимых лечебных учреждений. Поэтому для каждой исследовательской группы всегда интересна кооперация с другими лечебными учреждениями. Возможно, у читателей журнала есть собственный опыт лечения первичных больных ЛХ, которым они хотели бы поделиться.

НОВЫЕ ПРОГРАММЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

П.В. Даденко, Г.А. Панышин, В.М. Сотников, Ю.Д. Мельник, А.В. Ивашин, П.Н. Подольский
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

По результатам лечения 819 больных I—IV стадией лимфомы Ходжкина с 4—8 курсами химиотерапии и лучевой терапией сформулированы новые подходы к комбинированному лечению этого заболевания, создана оригинальная прогностическая модель, разработаны новые режимы альтернирующей химиотерапии. Показаны возможность сокращения числа курсов химиотерапии до четырех при неблагоприятном прогнозе и необязательность достижения полного эффекта после лекарственного этапа. Отмечены целесообразность зонального сокращения полей в процессе проведения лучевой терапии и необходимость облучения всего объема лимфатического коллектора в дозах, не превышающих 30 Гр. Указанные подходы открывают новые перспективы в лечении лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: болезнь Ходжкина, комбинированное лечение, зональное сокращение полей

NEW APPROACHES FOR COMBINED THERAPY OF HODGKIN'S LYMPHOMA

P. Dacenko, G. Panshin, V. Sotnikov, Y. Melnik, A. Ivashin, P. Podolsky
Russian Scientific Roentgen radiological Center, Ministry of Health Russian Federation, Moscow

Based on the treatment results of 819 patients we formulated new approaches for combined treatment of Hodgkin's lymphoma stages I-IV. It was constructed a simplified prognostic model and developed new alternating chemotherapy regimens. We demonstrated the possibility of reducing the number of courses of chemotherapy to 4 in poor prognosis cases and the dispensability of achieving a complete effect after execution of medication period, emphasized the important role of a subradical programme, the expediency of zonal reduction of fields, and the necessity of irradiating the whole volume of a lymphatic collector in the doses not greater than 30 Gy.

The above approaches offer prospects for treatment of Hodgkin's lymphoma.

Key words: Hodgkin's disease, Hodgkin's lymphoma, combined treatment, zonal field reduction.

Эра химиотерапии при лимфоме Ходжкина (ЛХ) началась после второй мировой войны, когда в клинике Йельского университета было начато изучение лечебного действия деривата горчичного газа, на основе которого в Советском Союзе в 1946 г. был создан оригинальный препарат из группы алкилирующих соединений — эмбихин [1].

Коренной перелом в лечении ЛХ произошел в 1960—70-е годы после создания 4-компонентных схем химиотерапии. В 1962 г. V. De Vita и соавт. [2] предложили первую эффективную схему — МОРР, основанную на двух блестяще оправдавших себя принципах, которые затем были использованы и при лечении других злокачественных опухолей:

- комбинация противоопухолевых препаратов с разным механизмом действия (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон);

- чередование коротких интенсивных циклов со строго определенными интервалами, необходимыми для восстановления гемопоэза.

В дальнейшем сформулировано еще несколько основополагающих подходов к химиотерапии: соблюдение разовых доз цитостатиков [3] и достижение полной суммарной курсовой дозы каждого из химиопрепаратов [4].

Длительный спор о преимуществе одной из 4-компонентных схем химиотерапии был решен в пользу режима ABVD [5], который в 2001 г. был признан приоритетным для больных с благоприятным и промежуточным прогнозом [6]. Возлагавшиеся надежды на альтернирующую химиотерапию (чередующиеся со строго определенными интервалами 4-компо-

нентные схемы МОРР и ABVD) полностью не оправдались [5]. Недостаточную эффективность альтернирующих программ объяснила математическая модель Goldie — Goldman, показавшая, что при удлинении интервала между введениями однотипных цитостатиков с 20 до 40 дней остаточный пул резистентной популяции опухолевых клеток успевает восстановиться [3]. Дальнейший прогресс в химиотерапии при ЛХ связан с созданием лекарственных программ Stanford V [7] и BEACOPP [8]. Высокодозная химиотерапия с пересадкой стволовых клеток костного мозга у первичных больных с неблагоприятным прогнозом не решила проблему возникновения рецидивов, достоверных различий в результатах между высокодозной химиотерапией и восемью циклами ABVD не отмечено [9].

В 1960—70-е годы «классическая» радикальная программа лучевой терапии [10] была вынужденной мерой, возмещавшей слабость химиотерапии того времени. В последние десятилетия приоритет отдан локальным программам в рамках комбинированного лечения ЛХ, объем лучевой терапии поставлен в прямую зависимость от объема первичной опухолевой массы [11].

Отдаленные последствия современных программ, созданных в 1990-е годы, пока достоверно не изучены из-за малых сроков наблюдения, однако опыт 1960—80-х годов свидетельствует о том, что в 15-летний срок после окончания специального лечения преобладает смертность от ЛХ, в дальнейшем — от осложнений лечения [12]. Интенсификация лечебных режимов связана с высоким риском роста числа вторичных лейкозов, опухолей и кардиальной патологии, поэтому на сегодняшний день основной зада-

чей является разработка таких программ, которые при максимальной эффективности имеют минимальную токсичность [13].

По мнению V. Diehl [9], за последние десятилетия многое изменилось в лечении ЛХ:

- не выполняются стадирующая лапаротомия и спленэктомия;
- не проводится поддерживающая химиотерапия (шести-восьми циклов достаточно);
- больше не используется схема MOPP, возможно химиотерапевты откажутся от ABVD, усиленного BEACOPP и перейдут к BEACOPP-14;
- используются менее токсичные и более избирательно действующие препараты, подбор объема терапии осуществляется с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) как одного из главных методов оценки раннего ответа, что может позволить сократить объем химиотерапии и отказаться от лучевой терапии;
- стали использоваться колониестимулирующие факторы для более агрессивной терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом;
- созданы специальные протоколы для больных старше 60 лет.

Многолетние исследования в РНЦР привели нас к выводу, что при распространенной ЛХ достаточно четырех циклов «интенсивной» химиотерапии, с середины 1990-х годов разработка режимов химиотерапии явилась приоритетной задачей отдела лучевой терапии РНЦР. Внедрена в программу комбинированного лечения ЛХ лучевая терапия с поэтап-

ным зональным сокращением полей [14]. В данной статье подведены предварительные итоги исследовательских протоколов РНЦР по лимфоме Ходжкина за 1990—2006 гг.

Прогностические модели

Независимо друг от друга GHSG (Германская группа по изучению ЛХ) и EORTC/GELA (Европейская организация по изучению и лечению рака: группа по изучению ЛХ) выделили 3 прогностические группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом заболевания с различным набором прогностических факторов [9].

Поскольку программа комбинированного лечения ЛХ в РНЦР исторически отличалась от протоколов GHSG и EORTC/GELA большим объемом лучевой терапии, в нашем Центре на значимом клиническом материале с использованием схем COPP(MOPP)/ABVD была построена прогностическая модель РНЦР [14]. Зональный принцип модели был создан для исключения путаницы в терминологии (зона — область поражения) при проведении на втором этапе лечения лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей. Прогностически значимым в модели РНЦР кроме стадии заболевания и числа пораженных лимфатических зон оказалось наличие:

- симптомов интоксикации;
- внутригрудных факторов риска (массивное поражение средостения: медиастинально-торакальный индекс — МТИ — более 1/3) и/или поражение лимфатических узлов корней легких при любом значении МТИ);

- очаговых изменений в селезенке.

В последующем прогностическая модель РНЦР с учетом многообразия различных вариантов химиотерапии — COPP(MOPP)/ABVD, ABVD, BEACOPP, CEA/ABVD, CHOPP(CHOD)/ABVD — была несколько модифицирована, последняя ее версия представлена в табл. 1.

По критериям моделей РНЦР и GHSG у 819 больных с I—IV стадиями ЛХ, получавших лечение в РНЦР (4—8 циклов химиотерапии и лучевая терапия), сформированы прогностические группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом и изучены основные показатели актуальной выживаемости (табл. 2).

Разница в показателях выживаемости при благоприятном и неблагоприятном прогнозе свидетельствует об информативности прогностической модели, и чем она больше, тем модель достовернее. Для модели РНЦР разница в FFTF при благоприятном и неблагоприятном прогнозе составила 31,5%, для модели GHSG — 18%.

Таблица 1. Прогностическая модель РНЦР

Прогностические группы	Факторы риска
	(1) Внутригрудные факторы риска. (2) Очаговые изменения в селезенке. (3) Массивно пораженная зона, исключая внутригрудную локализацию. (4) Симптомы интоксикации и/или СОЭ > 40 мм/ч. (5) Подвздошно-паховая локализация. (6) Наличие экстранодального очага
Благоприятная	CS I—II: не более трех пораженных зон без факторов 1—6
Промежуточная	• CS IIA + фактор 1 (любое число пораженных зон). • CS I—III без факторов 1 и 2: — CS I + факторы 3 или 4 или 5; — CS II: 4 и более пораженные зоны; — CS II: 2 и более пораженные зоны + фактор 3; — CS III с общим числом зон поражения 2—6
Неблагоприятная	• Группа I (распространенная ЛХ): — CS IV с множественными экстранодальными очагами поражения во внутренних органах. — CS III — IV: 7 и более пораженных зон • Группа II (местно-распространенная ЛХ): — CS IIB + фактор 1 (любое число пораженных зон); — CS III + факторы 1 или 2 (6 и менее пораженных зон); — CS IV (не менее двух экстранодальных зон, прорастание опухоли в легкие, перикард, грудную стенку и т.д.): 6 и менее пораженных зон

Примечание. CS (clinical stage) — клиническая стадия ЛХ. Пораженная лимфатическая зона для краткости названа пораженной зоной. Один экстранодальный очаг расценивается как одна пораженная зона, наличие двух и более экстранодальных очагов (или зон прорастания) — CS IV.

У 82% больных ЛХ прогностическая группа по критериям двух моделей совпала, при этом 7-летняя FFTF при благоприятном прогнозе (50 пациентов) составила 100%, при промежуточном прогнозе (280 пациентов) — 89%, при неблагоприятном прогнозе (381 пациент) — 66,7%. В группе с различной трактовкой прогностических групп 7-летняя FFTF составила 90,1%.

Значимые различия в показателях актуальной выживаемости отмечены в двух выделенных в модели РНЦРР группах неблагоприятного прогноза:

— группа 1 (распространенная ЛХ — 195 больных с медианой наблюдения 3 года) имеет абсолютно неблагоприятный прогноз: 5-летняя FFTF — 64,1%, 5-летняя OS — 75,9%;

— группа 2 (местно-распространенная ЛХ — 195 больных с медианой наблюдения 4,5 года): 5-летняя FFTF — 78,1% ($p < 0,05$ на 1, 2, 3, 4-й годы; $p > 0,05$ на 5-й год), 5-летняя OS — 89,6% ($p > 0,05$ на 1-й год; $p < 0,05$ на 2, 3, 4, 5-й годы).

На основании полученных данных сделан вывод о несколько более высокой прогностической значимости модели РНЦРР, особенно при выделении благоприятной прогностической группы. Однако для изучения основополагающих принципов комбинированного лечения и соответствия общепринятым стандартам исследования ЛХ мы используем и критерии прогностической модели GHSB.

Принципы химиотерапии ЛХ

Для комбинированной химиотерапии обычно подбирают противоопухолевые препараты, совпадающие по противоопухолевой активности, но различающиеся по механизму действия и обладающие разной токсичностью.

Схемы химиотерапии I линии для лечения ЛХ (благоприятная прогностическая группа). В большинстве исследований отмечаются высокие показатели 15-летней OS в группе с благоприятным прогнозом (96—100%). За последние 2 десятилетия в нескольких крупных рандомизированных исследованиях было доказано преимущество комбинированного лечения перед радикальной лучевой терапией только по FFTF (EORTC, GHSB, Манчестерская группа), и чаще в благоприятной прогностической группе используются программы, включающие 2—4 цикла химиотерапии по схеме ABVD. Популярные ранее режимы COPP и MOPP в настоящее время при лечении ЛХ практически не применяются. V. Diehl [9] считает, что об использовании только лучевой терапии при локальных стадиях сегодня можно забыть и никаких различий между двумя и четырьмя циклами ABVD по критериям 5-летней OS и DFS нет.

В РНЦРР был испытан и внедрен укороченный вариант ABVD с введениями цитостатиков на 1-й и 8-й дни (в «классической» схеме ABVD введения на 1-й и 15-й дни) с 3-недельным пере-

рывом между циклами. Указанный режим химиотерапии позволяет практически полностью соблюдать курсовые дозы цитостатиков (на 8-й день в 223 циклах лейкопения III степени отмечена в 2,2% случаев, IV степени — в 0%). В дальнейшем данный вариант химиотерапии стал составной частью новых программ химиотерапии CHOPP/ABVD и CEA/ABVD.

Схемы химиотерапии I линии для лечения ЛХ (промежуточная прогностическая группа). Принципиальное преимущество комбинированного лечения по сравнению с лучевой терапией было доказано еще к началу 1990-х годов в рандомизированном исследовании EORTC (1977—1982). В настоящее время приоритетными для этой группы больных признаны программы, включающие 4—6 циклов ABVD. По данным GHSB, у больных с промежуточным прогнозом при 5-летнем сроке наблюдения не было никаких различий между четырьмя циклами ABVD и BEACOPP базового: 5-летняя FFTF для ABVD составила 89,3%, для BEACOPP — 91,2% (в протокол исследования включены 1456 больных). Поэтому стандартная тактика в этой группе, по мнению V. Diehl [9], 4 цикла ABVD + лучевая терапия.

По мнению специалистов РНЦРР, оптимальной программой химиотерапии для пациентов с промежуточным прогнозом ЛХ остаются альтернирующие режимы, и в настоящее время используется схема химиотерапии CHOD/ABVD (перерыв между циклами 3 нед):

— ABVD — 1-й и 3-й циклы. Адриамицин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м². Введения внутривенно в 1-й и 8-й дни;

— CHOD — 2-й и 4-й циклы. Адриамицин 25 мг/м², циклофосфан 650 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², дакарбазин 375 мг/м². Введения внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Схемы химиотерапии I линии для лечения ЛХ (неблагоприятная прогностическая группа). Ранее при лечении этих больных использовалась только химиотерапия, при которой 5-летняя OS редко превышала 60%, а FFTF — 40% [5]. В 1990-е годы успехи в лечении больных этой группы связаны с созданием новых режимов химиотерапии и их применением в рамках комбинированного лечения.

Таблица 2. 7-летняя выживаемость (в %) по критериям прогностических моделей РНЦРР и GHSB

Прогностическая модель (медиана наблюдения, годы)	Показатели выживаемости			
	FFTF	DFS	OS	DSS
Благоприятный прогноз				
РНЦРР (4,5)	98,4 (65)	100 (57)	97,6 (65)	100 (65)
GHSB (4,5)	87,5 (104)	91,2 (78)	86,2 (104)	92,1 (104)
Промежуточный прогноз				
РНЦРР (4,5)	88,4 (364)	94,8 (302)	92,8 (364)	95,1 (364)
GHSB (4)	88,2 (310)	94,7 (261)	95,4 (310)	96,2 (310)
Неблагоприятный прогноз				
РНЦРР (4)	66,9 (390)	81,3 (287)	78,2 (390)	85,3 (390)
GHSB (4)	69,5 (405)	83,7 (297)	79,3 (405)	86,4 (405)

Примечание. FFTF — выживаемость, свободная от неудач лечения, DFS — безрецидивная выживаемость, OS — общая выживаемость, DSS — выживаемость, зависящая от заболевания. В скобках — число больных.

Группа ученых из Стэнфордского университета в начале 1990-х годов предложила протокол Stanford V с последующей лучевой терапией на исходно большие массивы и/или остаточные опухолевые массы. Актуриальная 8-летняя OS достигла 96%, а FFTF — 89% [5]. Однако A. Levis и соавт. [15] не подтвердили эффективность программы Stanford V по показателю FFTF: 4-летняя FFTF составила только 57%.

V. Diehl [9], один из создателей схемы BEACOPP, впервые описанной в 1993 г., полагает, что это просто COPP-ABVD без дакарбазина, но с добавлением этопозид, хорошо себя зарекомендовавшего при лечении рецидивов. На сегодняшний день в базе данных GHSG зарегистрирован 11 371 больной, включавшийся в 5 поколений немецких протоколов.

Базовый вариант BEACOPP нашел широкое применение в Европе и России, в исследованиях РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН вместо прокарбазина использовался дакарбазин [4]. В первые дни вводятся миелотоксичные препараты (адриабластин, циклофосфан, этопозид), а винкристин и блеомицин — на 8-й день, когда заканчивается прием прокарбазина.

В усиленном (эскалированном) варианте BEACOPP увеличена доза вепезида на 100%, доксорубицина — на 40%, циклофосфана — на 90% [9], программа состоит из восьми циклов и проводится при плановой поддержке колониестимулирующими факторами, снимающими проблему удлинения интервалов между циклами (протокол HD9).

Дозолимитирующая токсичность и повышение частоты острых миелоидных лейкозов для протокола HD9 до 2,3% с характерными для высоких доз этопозид изменениями кариотипа лейкозных клеток [9] подтолкнули авторов из GHSG к поиску новых программ химиотерапии. Наибольший интерес представляет 14-дневный вариант BEACOPP (протокол HD15), в котором используются базовые дозы препаратов, но цикл возобновляется на 15-й день [17], что можно сделать только с использованием колониестимулирующих факторов с 9-го по 13-й день. Эта программа проводится в более короткие сроки: 8 циклов за 16 нед (базовый и усиленный BEACOPP — 24 нед), и ее можно проводить в амбулаторных условиях. Получены прекрасные результаты: BEACOPP-14 реже вызывает нейтропению, тромбоцитопению и инфекции, анемия встречается одинаково часто. 5-летняя FFTF после BEACOPP-14 составила 90%, 5-летняя OS — 95% [9]. V. Diehl считает, что будущее, возможно, за BEACOPP-14, а не за BEACOPP усиленным.

В конце XX века предложен еще ряд нестандартных схем химиотерапии при лечении ЛХ. Группа авторов из European Institute of Oncology оценила эффе-

ктивность программы химиотерапии ChlVPP/ABVPP (хлорбутин, винбластин, прокарбазин, доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид) при неблагоприятной прогностической форме ЛХ: результаты оказались лучше, чем публикуемые показатели стандартных режимов лечения ABVD, MOPP, MOPP/ABVD [18].

В РНЦР одновременно с американскими и немецкими исследователями были разработаны новые запатентованные программы лекарственного лечения: CHOPP/ABVD и CEA/ABVD. Основой новых режимов, в отличие от программы BEACOPP, послужила схема ABVD, признанная «золотым стандартом» в лечении ЛХ, в них не использовались эскалированные дозы препаратов. В протокол CEA/ABVD добавлены 2 высокоэффективных цитостатика, блестяще себя зарекомендовавшие при проведении химиотерапии II линии (белустин, этопозид).

Новый лекарственный режим CEA/ABVD (перерыв между циклами — 3 нед):

— ABVD — 1-й и 3-й циклы. Адриамицин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м². Введения внутривенно в 1-й и 8-й дни;

— CEA/ABVD — 2-й и 4-й циклы. Белустин (CeCeNU) 80 мг/м² внутрь в 1-й день, этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3-й дни, адриамицин 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 15-й дни, блеомицин 10 мг/м² внутривенно в 15-й день, винбластин 6 мг/м² внутривенно в 15-й день, дакарбазин 375 мг/м² внутривенно в 15-й день.

Лекарственный режим CHOPP/ABVD:

— ABVD — 1-й и 3-й циклы. Адриамицин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м². Введения внутривенно в 1-й и 8-й дни. Перерыв перед 2-м циклом — 3 нед;

— CHOPP — 2-й и 4-й циклы. Адриамицин 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, циклофосфан 650 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, прокарбазин 100 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день, преднизолон 40 мг/м² внутрь с 1-го по 7-й день. Перерыв перед 3-м циклом — 2 нед.

Число циклов химиотерапии у первичных больных ЛХ. Проанализированы показатели актуальной выживаемости у 819 больных ЛХ в группах с четырьмя и шестью—восемью циклами химиотерапии (302 и 517 пациентов при медиане наблюдения 5 и 4 года). Использовались различные схемы химиотерапии (табл. 3).

Для соответствия общепринятым стандартам оценка эффективности производилась в соответствии с критериями прогностической модели GHSG. Существенных различий по показателям 7-летней выживаемости

Таблица 3. Распределение больных ЛХ (в %) в зависимости от схемы химиотерапии

Число циклов	Схемы РНЦР (1990—2006)	BEACOPP (1998—2006)	ABVD (1994—2006)	COPP/ABVD (1993—2004)	MOPP/ABVD (1985—2000)
4	88,9	0	24,5	40,6	20,1
6	11,1	43,7	65,7	49,6	76,7
8	0	56,3	9,8	9,8	3,2

мости в целом в исследуемых группах не выявлено: FTF составил 84,1 и 75%, DFS — 92,9 и 86,5%, OS — 88,6 и 84,5%, DSS — 93,3 и 89,2% соответственно ($p>0,05$). Однако для FTF, DFS и DSS отмечена тенденция к лучшей выживаемости в первой группе при сроках наблюдения 2–5 лет (для FTF $p<0,05$ на 3, 4, 5-й годы, для DFS $p<0,05$ на 2, 3, 4-й годы, для DSS $p<0,05$ на 3-й год).

Показатели выживаемости в зависимости от числа циклов химиотерапии представлены в табл. 4.

На основе проведенного анализа сделан вывод о достаточности четырех циклов химиотерапии в рамках комбинированного лечения.

Полнота эффекта после лекарственного этапа у первичных больных ЛХ. Процентная регрессия опухолевой массы, рассчитываемая по показателю наибольшего поперечного размера (диаметра) пораженного лимфатического узла (конгломерата) для каждой вовлеченной лимфатической зоны, изучена у 182 больных ЛХ с четырьмя и более циклами химиотерапии, проведенными в РНЦРР (68%) и в других лечебных учреждениях (32% — с предоставленной документацией, позволившей детально оценить процентную регрессию). Остальные пациенты не вошли в данное исследование. Полная ремиссия (CR: 100% регрессия) после лекарственного этапа и полная недоказанная ремиссия (CRu: 90–99%) в исследуемой группе отмечены у 126 больных, частичная ремиссия (PR: 80–89%) — у 29, неадекватный ответ (PR: 50–79%; и отсутствие ответа: 0–49%) — у 27. Показатели выживаемости представлены в табл. 5.

После четырех курсов химиотерапии (113 пациентов) адекватный ответ зафиксирован у 99 (87,6%) больных: CR — у 26,5%, CRu — у 46,9%, 80–89% регрессия — у 14,2%, 0–79% регрессия — у 10,6%, прогрессирование — у 1,8%. Отмечена достаточность 80% регрессии опухолевой массы (адекватный ответ) перед лучевым этапом для больных, получающих комбинированное химиолучевое лечение.

Лучевой этап. Следует подчеркнуть, что в большинстве исследовательских протоколов после использования современных режимов лекарственного лечения рекомендуемые суммарные очаговые дозы (СОД) на пораженные лимфатические области низкие (20–30 Гр). В последнем протоколе GHSG (пятая версия) для благоприятной и промежуточной прогностической группы используется облучение первично пораженных зон (IF: 20–30 Гр), при неблагоприятном прогнозе ЛХ лучевая терапия проводится только при положительных показателях ПЭТ после лекарственного этапа в дозе 30 Гр.

Таблица 4. Показатели 5-летней выживаемости (в %) в зависимости от числа циклов химиотерапии

Прогноз по критериям GHSG	Медиана наблюдения, годы	FFTF	DFS	OS	DSS
Благоприятный					
4 цикла	5	89,7 (56)	94,8 (47)	91,7 (56)	100 (56)
6 циклов	3	83 (48)	86,2 (41)	91,5 (48)	95 (48)
Промежуточный					
4 цикла	5	91,3 (139)	97 (121)	96,2 (139)	97 (139)
6 циклов	4	88 (171)	94 (140)	94,6 (171)	95 (171)
Неблагоприятный					
4 цикла	5	79,2 (107)	88 (87)	83,6 (107)	90 (107)
6 циклов	3,5	71,5 (222)	85,4 (167)	83 (222)	88 (222)
8 циклов	3	61,3 (76)	84,1 (43)	89,8 (76)	90 (76)

Примечание. В скобках — число оцененных больных.

При остаточной опухоли менее 2,5 см и ПЭТ-негативном образовании размером от 2,5 до 6 см GHSG не проводит лучевой терапии [9].

В РНЦРР с целью снижения лучевой нагрузки на больного разработана программа лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением размеров полей внутри пораженного лимфатического коллектора, подразумевающая обязательное облучение на первом этапе всего объема пораженного лимфатического коллектора (оптимальный уровень СОД). В дальнейшем в зависимости от первоначального объема опухолевой массы и степени регрессии после лекарственного этапа лечения с помощью зонального сокращения полей СОД доводятся до достаточного и адекватного уровня при полном и частичном эффекте соответственно. В объем облучения при зональном сокращении поля внутри одного лимфатического коллектора (шейно-надключично-подключичный, подмышечные, внутригрудной, парааортальный + селезенка, подвздошный, пахово-бедренные) включаются только первично пораженные зоны.

Оптимальный уровень СОД на весь объем лимфатического коллектора, с нашей точки зрения, соответствует 20–26 Гр. По данным РНЦРР, дозы, превышающие 30 Гр в рамках комбинированного лечения ЛХ, достоверно увеличивают количество тяжелых постлучевых осложнений, в том числе летальных, с 2,3% (СОД 20–30 Гр) до 6,8% (СОД >30 Гр; $p=0,006$). Следует подчеркнуть, что СОД, превышающие 30 Гр, необходимо подводить локально с помощью зонального сокращения размеров полей.

Таблица 5. Показатели 5-летней выживаемости (в %) в зависимости от процентной регрессии опухолевой массы по критерию наибольшего поперечного размера (диаметра)

Процент регрессии	Медиана наблюдения, годы	DFS	DSS
Адекватный (90–100%)	4	96	97,9
Адекватный (80–89%)	3	91,3	100
Неадекватный (0–79%)	2,5	46,4	57,2

Примечание. Все $p<0,05$ по сравнению с адекватным ответом.

В нашем исследовании адекватной считалась СОД, при которой вероятность местного излечения опухоли превышала 95% (процент местных рецидивов менее 5%).

Лимфатическая область считалась умеренно пораженной, если в ней были только умеренно пораженные зоны (одна или более; менее шести увеличенных лимфатических узлов внутри лимфатической зоны с размером каждого до 5 см). Массивно пораженной считалась лимфатическая область, внутри которой присутствует хотя бы одна массивно пораженная зона — более пяти увеличенных лимфатических узлов внутри лимфатической зоны и/или размер одного узла (конгломерата) более 5 см.

При умеренно пораженных областях исследовались разные уровни СОД: 26, 30, 36, 40 и 44 Гр. Вне зависимости от полноты эффекта после лекарственного этапа доза 40 Гр полностью решила проблему местного рецидива (0,7% при СОД 40 Гр и 0,5% при СОД 44 Гр), при более низком уровне СОД доля местных рецидивов превысила 5%.

При массивно пораженных областях (изучались СОД 30, 36, 40 и 44 Гр) адекватный уровень отмечен только при наличии полного эффекта после лекарственного этапа и СОД 44 Гр (1,2%), при PR и меньшем уровне СОД доля местных рецидивов выше 5%.

Достаточный уровень СОД приемлем только при констатации полного эффекта после лекарственного этапа с помощью инструментальных методов рестадирования (УЗИ, КТ). По мнению РНЦРР, для первично умеренно пораженных зон достаточный уровень СОД составляет 30 Гр, массивно пораженных зон — 36 Гр, зон с недоказанной полной ремиссией — 40 Гр.

Применение поэтапного зонального сокращения размеров полей по сравнению со стандартной методикой облучения, при которой облучение лимфатического коллектора осуществлялось одинаковыми по размеру полями в течение всего курса, позволило достоверно снизить частоту местных рецидивов: при умеренно пораженных областях — с 3 до 0,7%, при массивно пораженных областях — с 7,6 до 2,5% [19].

Чаще всего внутри одного лимфатического коллектора у первичного больного присутствует несколько зон поражения с различным уровнем массивности (например, надключичный лимфатический узел слева до 3 см, справа — конгломерат до 10 см), эффект от лекарственного лечения при рестадировании также бывает неодинаковым. Поэтому при применении методики зонального сокращения полей используются разные по конфигурации фигурные поля, и поэтапное зональное сокращение полей может быть простым или более сложным. Для лимфатических коллекторов без зонального подразделения (подмышечный и паховый) возможно сокращение размера поля в зависимости от анатомической локализации пораженных лимфатических узлов у первичного больного. Позонный уровень оценки массивности поражения у первичного больного позволяет радиологу заранее спланировать программу лучевой терапии и является наиболее приемлемым критерием для уменьшения размеров полей облучения. Лучевой этап комбинированного лечения ЛХ

благодаря запатентованной методике лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей позволил практически решить проблему тяжелых легочных и кардиальных осложнений в 10-летние сроки после окончания специального лечения (летальность от кардиальной патологии 0,9%) и привел к значимому снижению затрат на реабилитацию больных дееспособного возраста [14].

СОД и местные рецидивы (рецидив в облученном лимфатическом коллекторе) у первичных больных ЛХ. Проанализирован процент местных рецидивов в 2277 непораженных, 963 умеренно и 524 массивно пораженных облученных лимфатических зонах [19]. Выявлено, что местные рецидивы достоверно чаще встречаются при наличии до начала лечения большого объема опухолевой массы (факторы риска местного рецидива): 7 и более пораженных зон ($p=0,003$ по сравнению с 1 — 6 пораженными зонами), 2 и более массивно пораженные зоны ($p=0,02$ по сравнению с 0—1 массивно пораженной зоной). У пациентов в возрасте до 36 лет местный рецидив встречался в 3 раза чаще, чем в старшей возрастной группе (6 против 2,1%; $p=0,03$); возможно это связано с биологическими особенностями опухоли у молодых и пожилых пациентов.

Предпосылки для локальной программы лучевой терапии в рамках комбинированного лечения, по данным РНЦРР: возраст пациента старше 35 лет, наличие благоприятной прогностической группы и отсутствие факторов риска местного рецидива у больных промежуточной прогностической группы, 6 и более циклов химиотерапии.

Предпосылки для субрадикальной программы лучевой терапии в рамках комбинированного лечения, по данным РНЦРР: уменьшение числа циклов химиотерапии до четырех у первичного больного в возрасте до 36 лет с наличием факторов риска местного рецидива.

Лечение больных благоприятной прогностической группы. По данным РНЦРР, у 65 больных после комбинированного лечения (медиана наблюдения 4,5 года) 7-летняя FFTF составила 98,4%, DFS — 100%, OS — 97,6%. Неудачи лечения: у одного больного отмечена химиорезистентная форма заболевания (режим COPP/ABVD). Показатели выживаемости не зависели от схемы химиотерапии и объема лучевой терапии. Применение в данной группе новых режимов химиотерапии, с точки зрения РНЦРР, нецелесообразно. Дальнейшее снижение интенсивности химиотерапии [9], предложенное GHSG (2ABVD, 2 ABV, 2 AVD или 2 AV), возможно только после подведения итогов крупных многоцентровых исследований, результаты которых должны быть подтверждены многолетними сроками наблюдения.

Вариант лечения при благоприятном прогнозе ЛХ РНЦРР: 3—4 цикла ABVD + облучение первично пораженных лимфатических коллекторов.

Лечение больных промежуточной прогностической группы. Новые режимы РНЦРР использованы у 79 больных с промежуточным прогнозом ЛХ (медиана наблюдения 5 лет), 7-летняя FFTF составила 93,1%, OS — 96,8%, DSS — 96,8%. Неудачи лечения: у двух больных после комбинированного лечения до-

стигнута лишь стабилизация процесса, в дальнейшем они выбыли из-под наблюдения, у трех — рецидив ЛХ. У 148 больных с контрольными режимами химиотерапии МОРР(СОРР)/ABVD и лучевой терапией (медиана наблюдения 7 лет) 7-летние FFTE, OS и DSS составили 88,7, 92,1 и 94,8% соответственно ($p>0,05$).

Вариант лечения при промежуточном прогнозе ЛХ РНЦРР: 4 цикла СНОРР(СНОД)/ABVD с последующей лучевой терапией.

Лечение больных неблагоприятной прогностической группы. Новые режимы РНЦРР использованы у 81 больного неблагоприятной прогностической группы (медиана наблюдения 5 лет) 7-летняя FFTE составила 85,1%, OS — 83,5%, DSS — 93,1%. Неудачи лечения: у двух больных констатирована смерть в процессе лечения, у девяти — рецидив ЛХ. У 156 пациентов с контрольными режимами химиотерапии МОРР(СОРР)/ABVD и лучевой терапией (медиана наблюдения 5 лет) 7-летние FFTE, OS и DSS составили 65,8% ($p>0,05$ на 1—5-й годы; $p<0,05$ на 6, 7-й годы), 76,6% ($p>0,05$) и 84,1% ($p>0,05$) соответственно.

Протокол CEA/ABVD проведен у 60 первичных пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом ЛХ (медиана наблюдения 3,5 года). В целом, 5-летняя FFTE для программы CEA/ABVD составила 92,7%, OS — 94,7%.

У 28 больных с промежуточным прогнозом ЛХ, пролеченных по протоколу CEA/ABVD (из них 16 пациентов с CS IIA + внутригрудные факторы риска), 5-летние FFTE, OS и DSS составили 100% (табл. 6).

У 32 больных с неблагоприятным прогнозом ЛХ, пролеченных по протоколу CEA/ABVD, 5-летние FFTE, OS и DSS составили 85, 89,6 и 100% соответственно (табл. 7).

По предварительным данным протокол CEA/ABVD показал высокую эффективность при распространенной ЛХ (табл. 8):

— CS IV с множественными экстранодальными очагами поражения во внутренних органах;

— CS III — IV: 7 и более пораженных зон.

У 19 пациентов с медианой наблюдения 2,5 года, пролеченных по протоколу CEA/ABVD, рецидивов заболевания не было.

Протоколы CEA/ABVD и BEACOPP оказались равноэффективны при местно-распространенной ЛХ (табл. 9):

— CS IIB + фактор 1 (любое число пораженных зон);

— CS III + факторы 1 или 2 (6 и менее пораженных зон);

— CS IV (не менее двух экстранодальных зон прорастания опухоли в легкие, перикард, грудную стенку и т.д.): шесть и менее пораженных зон.

Таблица 6. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) в зависимости от схемы химиотерапии при промежуточном прогнозе ЛХ (модель РНЦРР)

Программа химиотерапии	Медиана наблюдения, годы	FFTE	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	3,5	100 (28)	100 (27)	100 (28)	100 (28)
BEACOPP	2	100 (23)	100 (16)	100 (23)	100 (23)
ABVD	2,5	77,4 (84)	93,8 (58)	92,2 (84)	94,5 (84)

Примечание. Здесь и в табл. 7—11: в скобках — число больных. Различия с программой CEA/ABVD недостоверны ($p>0,05$).

Таблица 7. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) в зависимости от схемы химиотерапии при неблагоприятном прогнозе ЛХ (модель РНЦРР)

Программа химиотерапии	Медиана наблюдения, годы	FFTE	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	3,5	85 (32)	95 (27)	89,6 (32)	100 (32)
BEACOPP	2,5	74,3 (45)	87,1 (33)	89,5 (45)	89,5 (45)
ABVD	3	62,7 (50)	72,3 (27)	86,6 (50)	88,5 (50)

Таблица 8. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) при распространенной ЛХ (модель РНЦРР)

Программа химиотерапии	FFTE	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	94,2 (19)	100 (18)	88,3 (19)	100 (19)
BEACOPP	63,5 (22)	79,2 (15)	85,1 (22)	85,1 (22)
ABVD	73,6 (25)	90,1 (13)	100 (25)	100 (25)

Таблица 9. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) при местно-распространенной ЛХ (модель РНЦРР)

Программа химиотерапии	FFTE	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	71,8 (13)	85,7 (9)	92,3 (13)	100 (13)
BEACOPP	83,6 (23)	92,3 (18)	94,3 (23)	94,3 (23)
ABVD	47,7 (25)	48,6 (14)	71,3 (25)	74,6 (25)

Таблица 10. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) при неблагоприятном прогнозе ЛХ (модель РНЦРР) у пациентов в возрасте до 40 лет

Программа химиотерапии	Неудача рецидив	смерть	FFTF	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	8,3 (2)	0 (0%)	89,6 (24)	93,7 (21)	100 (24)	100 (24)
BEACOPP	17,9 (7)	5,1 (2)	77,8 (39)	90,1 (29)	92,4 (39)	92,4 (39)
ABVD	18,4 (7)	5,3 (2)	72,5 (38)	76,1 (21)	97,2 (38)	100 (38)

Таблица 11. Сводные показатели 3-летней выживаемости (в %) при неблагоприятном прогнозе ЛХ (модель РНЦРР) у пациентов старше 40 лет

Программа химиотерапии	Неудача рецидив	смерть	FFTF	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	0 (0)	37 (3)	74 (8)	100 (6)	59,2 (8)	100 (8)
BEACOPP	33 (2)	17 (1)	55,5 (6)	50 (4)	75 (6)	75 (6)
ABVD	50 (6)	25 (3)	36,5 (12)	59,5 (6)	58,3 (12)	58,3 (12)

Из 13 пациентов с медианой наблюдения 3,5 года, пролеченных по протоколу CEA/ABVD, у двух больных диагностирован рецидив на 1-м и 2-м году после окончания лечения.

Возрастные группы. У 24 больных с неблагоприятным прогнозом ЛХ, пролеченных по протоколу CEA/ABVD (возраст до 40 лет), 5-летние FFTF, OS и DSS составили 89,6, 100 и 100% соответственно (табл. 10). Неудачи лечения: у двух больных диагностирован рецидив на 1-м и 2-м году после окончания лечения.

Суммировав полученные данные, можно сделать вывод о перспективности использования протокола CEA/ABVD у пациентов в возрасте до 40 лет с неблагоприятным прогнозом ЛХ. Удовлетворительные результаты получены и при схемах BEACOPP, ABVD.

У восьми пациентов, пролеченных по протоколу CEA/ABVD (возраст старше 40 лет), 3-летние FFTF, OS и DSS составили 74, 59,2 и 100% соответственно (табл. 11). Рецидивов ЛХ не было. Неудачи лечения: летальный исход отмечен у трех пациентов (2 смерти от ОН в процессе лечения, 1 смерть через 2 мес от пневмонита у больной с тотальным облучением левого легкого с СОД 16 Гр).

После современных программ лечения больных пожилого возраста отмечены низкие показатели актуальной выживаемости, при этом смертность после лечения по протоколу CEA/ABVD связана с осложнениями лечения, по протоколу BEACOPP, ABVD — с прогрессированием основного заболевания. Малочисленность групп не позволяет судить об эффективности современных программ химиотерапии; скорее всего, для пациентов старше 40 лет необходимо создать специальные протоколы лечения, в которых интенсивность и объем лучевого и лекарственного компонентов должны быть снижены. Именно в этой возрастной группе возможен отказ от лучевой терапии при достижении ремиссии после химиотерапии.

Вариант лечения при неблагоприятном прогнозе ЛХ РНЦРР: 4 цикла CEA/ABVD (пролонгирован-

ный вариант) в возрасте до 36 лет и 4 цикла СНОРР/ABVD в старшей возрастной группе с последующей лучевой терапией.

Заключение

Несмотря на более чем 30-летний опыт многокомпонентной химиотерапии при ЛХ и бесспорный прогресс в лекарственной терапии, дискуссии на эту тему остаются такими же острыми, как и в начале эпохи химиотерапии. Созданию новой схемы на начальном этапе сопутствует общая эйфория, но проходят годы, и появляются очередные комбинации цитостатиков, на первый взгляд более эффективные. Полувековой опыт и крупные многоцентровые исследования в лечении ЛХ сделали понятнее это заболевание. Однако ответы на вопросы, какие курсы нужно использовать при различных вариантах ЛХ, необходимы ли эскалированные дозы цитостатиков, есть ли предел для интенсификации в комбинированном лечении заболевания, еще в 1980-е годы названного потенциально излечимым, возможно, придут со временем.

GHSG, «законодатель мод» в химиотерапии, через 10 лет после начала исследования протокола BEACOPP сообщает, что количество циклов химиотерапии до настоящего времени остается нерешенным вопросом. В России большинство крупных медицинских центров, занимающихся лечением ЛХ, при неблагоприятном прогнозе старается провести не менее восьми циклов химиотерапии. До сих пор основной целью лекарственного этапа известные химиотерапевты и гематологи считают достижение полной ремиссии, забывая о том, что локальный контроль над первичными зонами (областями) поражения зависит в основном от качества последующей лучевой терапии.

В целом, по твердому убеждению V. Diehl [9], опухолевые клетки должны быть убиты через 2 мес после начала химиотерапии, если удалось добиться очень раннего ответа — это лучший биологический показатель успеха. По этому принципу построена тактика лечения GHSG, и с этим тезисом трудно не согласиться. Многолетние исследования в РНЦРР пока-

зали, что при распространенной ЛХ достаточно четырех циклов интенсивной химиотерапии и при наличии адекватного ответа (80—100% регрессия опухолевой массы) последующая лучевая терапия с индивидуально подобранными СОД обеспечивает высокие показатели выживаемости.

Что сильнее вредит больному: больший объем лекарственной или лучевой терапии? Опыт РНЦРР свидетельствует о том, что при любом виде специального лечения (лучевое, комбинированное с использованием разных схем и объемов лучевой терапии) частота летальных осложнений у излеченных больных в 10-летние сроки наблюдения одинакова и составляет 3—5% [14]. В последних протоколах GHSG лучевая терапия проводится только при положительных показателях ПЭТ после лекарственного этапа, остаточные образования до 6,5 см (ПЭТ-негативные) расцениваются как излеченный процесс [9]. Лишь многолетние сроки наблюдения могут подтвердить правильность подобной тактики лечения.

На вопрос, какие схемы лучше использовать при ЛХ, возможно, ответят крупные многоцентровые исследования. Но ведь нет гарантии, что к тому времени не появятся новые комбинации цитостатиков. Предварительные данные свидетельствуют о перспективности использования протокола CEA/ABVD в лечении первичной и рецидивирующей ЛХ, но то же самое можно сказать и о протоколе BEACOPP и о признанной «золотым стандартом» схеме ABVD.

До конца не решенным остается вопрос о том, нужны ли эскалированные дозы цитостатиков в лечении первичных больных ЛХ или достаточны стандартные дозы химиопрепаратов. Похоже, что высокодозная химиотерапия с пересадкой стволовых клеток ко-

стного мозга у первичных больных с неблагоприятным прогнозом является нецелесообразной. Во всяком случае, V. Diehl [9], почти 30 лет возглавляющий GHSG, полагает, что можно забыть о высокодозной терапии в первой линии лечения ЛХ. По-видимому, имеет место прямая связь между эскалированными дозами и вторичными нелимфобластными лейкозами. Не вызывает сомнений тезис о том, что генерализованная ЛХ требует более интенсивных подходов в лечении. С нашей точки зрения, правильно подобранная схема является залогом успешного лечения; следует помнить о том, что достижение «адекватного ответа» после лекарственного этапа является достаточным аргументом для его прекращения.

Мы прекрасно понимаем, что практически невозможно изменить международные критерии оценки результатов научных исследований, и для соответствия общепринятым стандартам, правильной трактовки собственных результатов необходимо использовать идентичные подходы. Однако представленные нами данные, возможно, приведут к более адекватному выбору программы комбинированного лечения при ЛХ.

В целом, только тесная взаимосвязь и координация совместной работы химиотерапевта, гематолога и радиолога позволят решить эти и многие другие вопросы в лечении ЛХ. При этом необходимо помнить, что роль многоцентровых исследований является ведущей. V. Diehl [9] считает, что для эффективной работы необходимо иметь хороших гистологов и организацию, необходим постоянный обмен информацией между госпиталями и группами. Единственный способ помочь пациентам — работать вместе, приобрести опыт и стандартизировать лечение.

Л и т е р а т у р а

1. Ларионов Л.Ф. Лечение лейкозиев и лимфогранулематоза эмбихином. М.; 1951.
2. De Vita V.T., Serpick A., Carbone P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:881—97.
3. Goldman A.J., Goldie J.H. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727—33.
4. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2006.
5. Mauch P.V., Armitage J.D., Diehl V. et al. Hodgkin's disease. Philadelphia; 1999.
6. Wagner N.G., Barlett N.L. Lymphoma. In: *The Washington manual of oncology*. R. Govndan, M.A. Arguette (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 278—85.
7. Barlett N.L., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. et al. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: A preliminary report. *J Clin Oncol* 1995;13:1080—8.
8. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998;9(Suppl 5):67—71.
9. Diehl V. Современная терапия лимфомы Ходжкина. Конференция Malignant lymphoma 2, Lugano, 2005.
10. Peters V. A study of survival in Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol* 1950;63:299—311.
11. Wolf J., Diehl V. Hodgkin's disease - pathogenesis and therapy. *Ther Umsch* 1996;53(2):140—6.
12. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: Second cancer after treatment Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 1997; 8(Suppl 1):115.
13. Демина Е.А. Современное лечение первичных больных лимфомой Ходжкина. VII Рос. онкол. конгресс. М.; 2003. с. 103—8.
14. Даченко П.В. Сбалансированное сочетание лучевого и лекарственного компонентов при комплексном лечении лимфогранулематоза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2004.
15. Levis A., Gobbi P.G., Chisesi T. ABVD vs. Stanford vs. MOPP-EVP-CAD in advanced Hodgkin's lymphoma. Results of randomized trial. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 2):25.
16. Franklin J., Diehl V. Dose escalated BEACOPP chemotherapy regimen for advanced stage Hodgkin's disease: final analysis of the HD9 randomized trial of the GHSG. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 1):98—101.
17. Sieber M., Franklin J., Bredenfeld H. et al. Assessment of a 14 day variant of the BEACOPP regimen in advanced Hodgkin's Disease: results of pilot-study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 2):63.
18. Martinelli G., Coccorocchio E., Peccatori F. et al. CHIVPP/ABVVP, a first line 'hybrid' combination chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis. *Br J Haematol* 2004;125(5):584—99.
19. Мельник Ю.Д. Новые программы лучевого и лекарственного лечения лимфогранулематоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛОКАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ I, II, I_E, II_E: ОПЫТ МЕДИЦИНСКОГО РАДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА

С.В. Шахтарина, В.В. Павлов, А.А. Даниленко, Н.В. Афанасова

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Представлены результаты лечения 1882 первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) I, II, I_E, II_E стадий, получавших лучевую и полихимиолучевую терапию в МРНЦ РАМН (Обнинск) с 1968 по 2006 г., данные о частоте и характере вторых злокачественных опухолей, детородной функции женщин. 25-летняя выживаемость больных ЛХ, получивших лучевую терапию по радикальной программе, составила: общая — 59,1%, зависящая от заболевания — 73,2%, свободная от неудач лечения — 46,8%, у женщин ЛХ IA, IIA стадий с гистологическим вариантом «узловый склероз» — 86,5, 93,7 и 82,2% соответственно. 20-летняя выживаемость больных ЛХ, получивших полихимиотерапию (ПХТ) по схеме COPP и облучение в СОД 36—40 Гр, составила: общая — 80,7%, зависящая от заболевания — 85,1%, свободная от неудач лечения — 81,1%. При применении шести циклов ПХТ COPP и лучевой терапии в СОД 20—24 Гр 36-месячная выживаемость в группе больных ЛХ с благоприятным прогнозом — 100%, рецидивов не было. В группе больных ЛХ с промежуточным прогнозом, получивших 6—8 циклов ПХТ ABVD и лучевую терапию очагов поражения в СОД 36 Гр, 36-месячная общая выживаемость и выживаемость, зависящая от заболевания, составили 97,1%, выживаемость, свободная от неудач лечения, — 84,1%.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лечение, лучевая терапия, комбинированная терапия, осложнения

THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCAL STAGES (I, II, I_E, II_E) OF HODGKIN'S LYMPHOMA: MEDICAL RADIOLOGICAL RESEARCH CENTER EXPERIENCE

S.V. Shakhhtarina, V.V. Pavlov, A.A. Danilenko, N.V. Afanasova

Medical Radiological research Center RAMS, Obninsk

In this article we present results of radiotherapy and combined modality treatment of 1882 previously untreated patients with Hodgkin's lymphoma (HL) stages I, II, I_E, II_E at MRRC RAMS (Obninsk) between 1968 and 2006. Frequency and types of second malignancies, female fertility are presented too. 25-years overall survival rate was 59,1%, disease-specific survival — 73,2%, freedom from treatment failure — 46,8% after the radical program of radiotherapy. These rates in female patients with HL stages IA, IIA and histological subtype nodular sclerosis resulted 86,5%, 93,7%, 82,2% respectively. 20-years overall survival rate was 80,7%, disease-specific survival — 85,1%, freedom from treatment failure — 81,1% after combined modality treatment. In favorable prognosis group 36-month overall survival was 100% with no recurrences after 6 cycles of chemotherapy COPP followed by radiotherapy in total doses of 20—24Gy. In intermediate prognosis group overall and disease-specific survival were 97,1%, freedom from treatment failure survival — 84,1% after 6—8 cycles ABVD followed by involved field radiotherapy in total doses 36Gy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, treatment, radiotherapy, combined modality treatment, complications

За прошедшие 50 лет достигнуты значительные успехи в изучении и лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ): установлена и признана неопластическая природа заболевания; определены основные пути распространения опухоли; разработаны международные морфологическая, иммуногистохимическая и клиническая классификации; внедрены в клиническую практику методы установления распространенности ЛХ. Признание опухолевой природы ЛХ и распространения процесса преимущественно (на ранних этапах) лимфогенным путем явилось основанием для разработки радикальной лучевой терапии (РЛТ), предусматривающей облучение в радикальных дозах очагов поражения и зон возможного распространения. Была определена оптимальная суммарная очаговая доза (СОД) — 40—44 Гр, позволяющая в 95% случаев добиться полной регрессии опухоли [1].

Данные о зависимости результатов лечения от распространенности процесса легли в основу Международных классификаций ЛХ (1965, 1971). Основным отличием последней клинической классификации явилось разделение экстранодальных поражений ЛХ на локализованные (E) и диссеминированные (IV стадия). В 1989 г. в классификацию внесены уточнения, касающиеся определения индекса стадий E, введено понятие большой опухолевой массы (символ X), уточнены детали распро-

страненности процесса ниже диафрагмы (III, III_E стадии), введено понятие «полной неуточненной ремиссии» при неполной регрессии остаточной медиастинальной массы. Последние разработки, основанные на результатах позитронно-эмиссионной томографии, предполагают исключение этой формы ответа [2].

Являясь опухолью лимфоидной ткани, ЛХ характеризуется многообразием морфологических характеристик, клинических проявлений, разным ответом на лечение. За прошедший период выделено значительное количество прогностических факторов (распространенность процесса, морфологические варианты, наличие симптомов интоксикации, вовлечение лимфатических коллекторов относительно диафрагмы, размеры опухолевых очагов, количество пораженных зон, ответ на полихимиотерапию — ПХТ, скорость оседания эритроцитов, пол, возраст, соотношение Т- и В-клеток в опухолевой ткани и др.), значимость которых меняется в зависимости от применяемого лечения.

В течение многих лет основным для выбора метода лечения являлось разделение больных в зависимости от распространенности процесса (I—II и III—IV стадии), деление на группы с наличием общих симптомов (B) и без них (A) и в последующем выделение локализованного (индекс E) и диссеминированного органного поражения.

Во взглядах на терапию ЛХ, начиная с работ V. Peters, преобладала точка зрения, что лечение больных с локальными стадиями заболевания должно осуществляться путем проведения РЛТ с облучением очагов поражения и зон возможного распространения. Но вопрос о том, какие, с точки зрения субклинического поражения, лимфатические зоны следует подвергать действию ионизирующего излучения, рассматривался в различных центрах по-разному: облучение всех лимфатических областей по обе стороны диафрагмы [3–5], лимфатических зон выше диафрагмы и либо парааортальных [6], либо селезенки [7, 8], только лимфатических коллекторов выше диафрагмы [9–11], очагов поражения и смежных с ними отдельных областей [12].

Применение одной лучевой терапии при ЛХ I–II стадии позволило добиться DSS (выживаемости, зависящей от заболевания) 81–96%, безрецидивной — 48–75%. 20-летняя общая выживаемость больных ЛХ IA, IIA стадий, леченных в Stanford, составила 68%, безрецидивная — 75% [13, 14]. Вместе с тем результаты лечения больных с общими симптомами, при вовлечении прикорневых и/или парамедиастинальных отделов легких, гистологических вариантах «смешанно-клеточный» и «лимфоидное истощение», большой медиастинальной массе были существенно хуже. Необходимость улучшения результатов лечения и одновременного снижения риска осложнений побудила к поиску новых методов лечения ЛХ. С 1973 г. при локальных стадиях ЛХ стала применяться многокомпонентная ПХТ, за рубежом по схемам MOPP (мустарген, онкавин, прокарбазин, преднизолон), PAV (прокарбазин, алкеран, винбластин), VBM (винбластин, блеомицин, метотрексат) и др.; в СССР — COPP (циклофосфамид, онкавин, прокарбазин, преднизолон), CVPP (циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон). Как правило, в большинстве зарубежных исследовательских центров на первом этапе проводилось лучевое лечение, а затем ПХТ от трех до шести циклов. Также отличался и объем лучевой терапии при комбинированном лечении: от тотального [15] до облучения очагов поражения [16–20]. Однако во всех центрах объем облучения при сочетании лучевой и ПХТ был существенно уменьшен.

Обобщая данные литературы о результатах комбинированной терапии больных ЛХ I — II стадий, различавшейся объемом облучения, количеством циклов ПХТ, очередностью лучевой и лекарственной терапии, можно отметить, что применение дополнительно к лучевому лечению ПХТ позволило получить 5-летнюю DSS 87–97%, безрецидивную — 85–93%. Дальнейшие исследования программ лечения больных ЛХ I, II стадии велись в направлениях изменения терапевтической тактики в зависимости от прогностических факторов. Проведение ПХТ дополнительно к облучению улучшило результаты лечения больных с большой медиастинальной массой, поражением лимфатических узлов корней легких, общими симптомами и другими неблагоприятными прогностическими признаками [21, 22]. Однако отсутствовали четкие показания к назначению той или иной программы лечения, а исследования, как правило, были одноцентровыми.

Уже в 1990-е годы ряд авторов разделяли больных ЛХ I, II стадии на группы с благоприятными и неблагоприятными прогностическими признаками, и программы лечения определялись в зависимости от факторов прогноза [23, 24]. В последующем Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin's Lymphoma Study

Group — GHSG) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer — EORTC) было предложено разделение больных по прогностическим группам, и выбор программ лечения был поставлен в прямую зависимость от объема опухолевой массы. Однако прогностические критерии промежуточного и неблагоприятного прогнозов рассматривались в различных центрах неоднозначно. Вместе с тем на V Международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина (2002) схема ПХТ ABVD (адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в комбинированном лечении больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом была признана приоритетной. Помимо данных об эффективности различных программ лечения накапливается информация о последствиях терапии. Эти сведения также начинают учитывать при разработке новых программ комбинированной терапии.

Целью настоящего исследования явились анализ эффективности различных программ лечения больных ЛХ I, II, Ie, Ie стадии на основании отдаленных результатов, а также оценка некоторых осложнений и последствий лечения (по материалам отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ РАМН).

Материалы и методы

В работе представлены результаты лечения 1882 первичных больных ЛХ с локальными стадиями, получивших различные программы лучевой и комбинированной терапии с 1968 по 2006 г. Диагноз ЛХ во всех случаях верифицирован морфологически. Возраст больных составлял от 14 до 60 лет; 86,1% больных были в возрасте до 41 года, 76,2% — до 31 года. Преобладали больные женского пола — 61,3%, мужчин было 38,7%. Общие симптомы были у 28,4% больных. Основными гистологическими вариантами являлись нодулярный склероз (35%) и смешанно-клеточный (38,7%). Наддиафрагмальное поражение имело место у 96,5% пациентов, в 3,5% случаев процесс локализовался только ниже диафрагмы.

Распространенность процесса в период с 1966 по 1976 г. устанавливали в соответствии с Международной клинической классификацией (1965) [25], с 1977 по 1990 г. — с классификацией Ann-Arbor (1971) [26], с 1990 г. — в соответствии с классификацией Cotswold's (1989) [27].

Больным выполняли:

- развернутый клинический анализ крови;
- биохимические тесты (активность аспартат-, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, уровень билирубина, мочевины, остаточного азота, креатинина, сывороточного железа, общего белка, альбумина);
- коагулограмму;
- рентгенографию, томографию, зонографию органов грудной клетки; рентгенографию, томографию костей;
- прямую нижнюю рентгеноконтрастную лимфографию (до 1983 г.);
- диагностическую лапаротомию со спленэктомией по показаниям (с 1968 по 1988 г.);
- ультразвуковое исследование периферических, забрюшинных, абдоминальных, тазовых лимфатических узлов, печени, селезенки (с 1983 г.);
- скintiграфию лимфатических узлов с цитратом Ga (с 1968 по 1988 г.), скintiграфию селезенки, печени (до 1986 г.), костей с пирофосфатом, меченным ^{99m}Tc;

- двустороннюю трепанобиопсию подвздошных костей с морфологическим исследованием трепанатов;
- компьютерную томографию органов грудной, брюшной полостей, малого таза (с 1990 г.);
- исследование сердца с использованием электрокардиографии, эхокардиографии;
- магнитно-резонансную томографию (с 2006 г.).

Лечение больных ЛХ I—II стадий разделяется на 2 периода: 1968—1977 гг. — лучевая терапия по радикальной программе; 1978—2006 гг. — комбинированная полихимиолучевая терапия.

Лучевая терапия по радикальной программе проведена 353 больным ЛХ I, II стадий с наддиафрагмальным поражением с 1968 по 1977 г. Облучению подвергали лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку (если не проводилась спленэктомия). Лучевая терапия осуществлялась на гамма-терапевтических установках путем последовательного облучения очагов поражения и смежных областей. Применялся многопольный вариант лучевой терапии [28]. Разовая очаговая доза (РОД) в опухоли составляла 2 Гр, СОД в очагах поражения — 40 Гр, в смежных областях — 36—40 Гр; рубец после биопсии облучали СОД 50 Гр. Лучевая терапия у 48% больных дополнялась введением винбластина в течение 1—2 лет.

Комбинированная полихимиолучевая терапия проведена 1529 больным.

С 1978 по 1997 г. лечение осуществлялось с применением ПХТ по схемам СОРР, СВРР и лучевой терапии в СОД 36—40 Гр ($n=1427$). С 1998 по 2006 г. использовались схемы ПХТ СОРР, АВВД; лучевая терапия проводилась в уменьшенных СОД — 20—30 Гр ($n=102$). Лучевая терапия осуществлялась на гамма-терапевтических установках. Применялся многопольный вариант облучения, традиционный режим фракционирования (РОД 2 Гр).

Программы комбинированного лечения разрабатывались в соответствии с поставленными задачами. В период с 1978 по 1990 г. задачами исследования являлись:

- определение возможности повышения эффективности лечения больных путем проведения дополнительно к лучевой терапии ПХТ (6 циклов) по схеме СОРР;
- определение объема облучения при полихимиолучевом лечении в зависимости от локализации поражения относительно диафрагмы;
- установление возможности сокращения объема облучения (облучение очагов поражения) при сочетании лучевой терапии и шести циклов ПХТ по схеме СОРР;
- определение количества циклов ПХТ (3—6) при полихимиолучевом лечении.

Переход к последующим программам лечения основывался на результатах вышеперечисленных программ.

В период с 1991 по 1997 г. задачами исследования являлись:

- определение возможности уменьшения количества циклов ПХТ по схеме СОРР у больных ЛХ женского пола в возрасте 14—30 лет с благоприятным прогнозом (без факторов риска ЛХ) с целью сохранения детородной функции. Возможность такого подхода основывалась на высоких результатах одной лучевой терапии по радикальной программе у больных ЛХ женского пола с гистологическим вариантом «нодулярный склероз»;
- разработка программ комбинированного лечения у больных ЛХ с первичной локализацией поражения ниже диафрагмы.

В связи с тем что у больных ЛХ I—II стадий с локализацией поражения ниже диафрагмы, а именно, у лиц мужского пола со смешанно-клеточным вариантом ЛХ, установлена высокая частота рецидивов/распространения по другую сторону диафрагмы, в программу полихимиолучевого лечения этой категории больных было включено кроме облучения лимфатических коллекторов ниже диафрагмы облучение лимфатических областей и выше диафрагмы.

Программы лечения больных ЛХ I—II стадий с наддиафрагмальной локализацией поражения ($n=809$) с 1978 по 1997 г.

1978—1990 гг.:

— 1 цикл СОРР + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР;

— 1 цикл СОРР + облучение очагов поражения в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР;

— 3 цикла СОРР + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр.

Выбор указанных программ лечения осуществлялся рандомизированно.

1991—1997 гг.:

— 1 цикл СОРР + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр (для больных женского пола 14—30 лет без факторов риска);

— 1—2 цикла СОРР + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 3—4 цикла СОРР (для всех больных ЛХ мужского пола и женщин с ЛХ с факторами риска).

Программы лечения больных ЛХ I, II стадий с поддиафрагмальной локализацией поражения ($n=66$) с 1978 по 1997 г.

1978—1990 гг.:

— 1 цикл СОРР + облучение лимфатических областей ниже диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР ($n=39$).

1991—1997 гг.:

— больные ЛХ мужского пола с гистологическим вариантом «смешанно-клеточный» — 1 цикл СОРР + облучение лимфатических областей ниже диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы в СОД 20 Гр;

— остальные больные — 1 цикл СОРР + лучевая терапия лимфатических областей ниже диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР (с дифференцированным подходом пролечено 27 больных).

Несмотря на выделение в Международной клинической классификации ЛХ (1971) варианта стадии E (распространение процесса на органы *per continuitatem*), единое мнение среди специалистов относительно установления локализованного экстранодального поражения отсутствовало (в первую очередь это касалось площади органного поражения), что приводило к различной трактовке одних и тех же проявлений и, соответственно, применению разных терапевтических подходов [29, 30]. Нами в период с 1978 по 1991 г. вовлечение в специфический процесс легкого рассматривалось как локализованное при наличии инфильтрации, исходившей из пораженных медиастинальных и/или бронхопульмональных лимфатических узлов. При этом имел место контактный (по продолжению) путь распространения опухолевого процесса [31]. Инфильтрацию легочной ткани разделяли

в зависимости от занимаемой площади на субсегментарную, сегментарную и долевою. С 1991 г. после уточнения классификации ЛХ (Cotswold's; 1989) к локализованному стали относить поражение легкого, входящее в стандартное поле облучения медиастинальной области.

Задачей исследования в период с 1978 по 1990 г. являлось определение порядка проведения лучевого и лекарственного компонентов, количества циклов ПХТ при полихимиолучевом лечении больных ЛХ с локализованным экстранодальным поражением.

Схема лечения, осуществленная с 1991 по 1997 г., была выбрана по результатам предыдущих исследований.

Программы лечения больных ЛХ I, II стадий

1978—1990 гг. ($n=402$):

— 1 цикл СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, пораженного отдела легкого + 5 циклов СОРР;

— 3 цикла СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, пораженного отдела легкого;

— 6 циклов СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, пораженного отдела легкого.

1991—1997 гг. ($n=150$):

— 1—2 цикла СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, пораженного отдела легкого и/или кости + 4—5 циклов СОРР.

СОД пораженного отдела легкого составляла 20 Гр, кости — 40 Гр, пораженные лимфатические области и смежные зоны подвергали облучению в СОД 36—40 Гр в период с 1978 по 1990 г. К смежным (непораженным) областям с 1991 г. подводилась СОД 20 Гр.

Комбинированное лечение больных ЛХ I—II стадий с благоприятным и промежуточным прогнозом ($n=102$), 1998—2006 гг.

Задачи периода с 1998 по 2006 г.: разработка программ лечения больных ЛХ I—II стадий в зависимости от факторов прогноза, определение возможности сокращения СОД у больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом при комбинированном лечении.

Для больных ЛХ с благоприятным прогнозом были сохранены применение схемы ПХТ СОРР и порядок чередования лучевого и медикаментозного компонентов. СОД в этой группе составляла 20—24 Гр. Для больных ЛХ с промежуточным прогнозом с целью достижения ремиссии была применена ПХТ по признанной в настоящее время приоритетной схеме АВВД, для ее консолидации — лучевая терапия очагов поражения в СОД 30 Гр. Таким образом, отличиями этого периода явились разделение больных на прогностические группы в зависимости от факторов прогноза; применение субрадикальных СОД (20—30 Гр) при сочетании лучевой терапии с шестью циклами ПХТ СОРР, АВВД; уменьшение объема облучения — облучение только очагов поражения больным ЛХ с промежуточным прогнозом при комбинированном лечении.

Группу больных с благоприятным прогнозом составляли больные IA, IIA стадий, не имевшие факторов риска; с промежуточным прогнозом — I, II стадий с наличием следующих факторов риска: поражение трех и более лимфатических областей, стадия E, массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов (медиастино-торакальный индекс — МТИ — больше 0,33), СОЭ 50 мм/ч и выше при IA, IIA стадиях, 30 мм/ч и выше при IIB.

Программы лечения

Больные с благоприятным прогнозом ($n=30$): 1 цикл СОРР + облучение очагов поражения, смежных областей, селезенки в СОД 20—24 Гр + 5 циклов СОРР.

Больные с промежуточным прогнозом ($n=72$) 6 (8) циклов АВВД + облучение очагов поражения в СОД 30 Гр.

Эффективность лечения оценивали в соответствии с критериями EORTC.

В работе представлены выживаемость, свободная от неудач лечения; выживаемость, зависящая от заболевания; общая выживаемость. Оценены детородная функция женщин, частота и характер вторых злокачественных опухолей у больных ЛХ после лучевого и полихимиолучевого лечения.

Результаты и обсуждение

Результаты лучевой терапии по радикальной программе больных ЛХ I — II стадий

Период наблюдения за больными, получившими радикальную лучевую терапию, составил от 6 мес до 36 лет (медиана прослеженности 18 лет). 25-летняя выживаемость для всей группы ($n=353$) составила: общая — 59,1%, зависящая от заболевания — 73,2%, свободная от неудач лечения — 46,8% (рис. 1, а). Для больных без общих симптомов эти показатели составили 66,8, 80,3 и 61,4%, с симптомами интоксикации — 54,3, 68,4 и 44,2% соответственно (см. рис. 1, б, в).

Наилучшие результаты лечения были получены у женщин с ЛХ IA, IIA стадий, с морфологическим вариантом «нодулярный склероз». 25-летняя общая выживаемость в этой группе составила 86,5%, зависящая от заболевания — 93,7%, свободная от неудач лечения — 82,2%.

Рецидивы заболевания возникали у больных в течение 15 лет после лечения, далее кривая выживаемости, свободной от неудач лечения, образует плато. До 90% рецидивов приходилось на первые 5 лет. Из общего количества пролеченных больных истинные рецидивы имели место у 32 (9,1%), маргинальные — у 5 (1,4%), распространение на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы — у 45 (12,7%), на экстранодальные зоны — у 53 (15%); у 8 (2,3%) больных характер рецидивов не установлен из-за отсутствия подробных сведений с места жительства больных. Истинные рецидивы крайне редко были локализованными. Как правило, в ближайшие 6—10 мес после возникновения истинных рецидивов у больных выявлялись распространение на лимфатические узлы ниже диафрагмы, экстранодальные области и генерализация процесса.

В сроки до 25 лет наблюдения из общего числа пролеченных больных умерли от прогрессирования ЛХ 55 (15,6%), вторых злокачественных новообразований — 2 (0,6%), сердечно-сосудистой патологии — 3 (0,9%), других причин (не связанных с ЛХ) — 5 (1,4%) больных.

Таким образом, на основании 25-летних результатов наблюдения подтверждена высокая эффективность лучевой терапии по радикальной программе преимущественно для больных ЛХ I—II стадии без общих симптомов.

Результаты комбинированного лечения (ПХТ СОРР и лучевая терапия) больных ЛХ с наддиафрагмальной локализацией ($n=809$), 1978—1998 гг.

Период наблюдения за больными этой группы составил от 7 мес до 28 лет (медиана прослеженности 14 лет). Для всей группы больных, получивших 1—6 циклов ПХТ СОРР и лучевую терапию в СОД 36—40 Гр, 20-летняя выживаемость составила: общая — 80,7%, зависящая

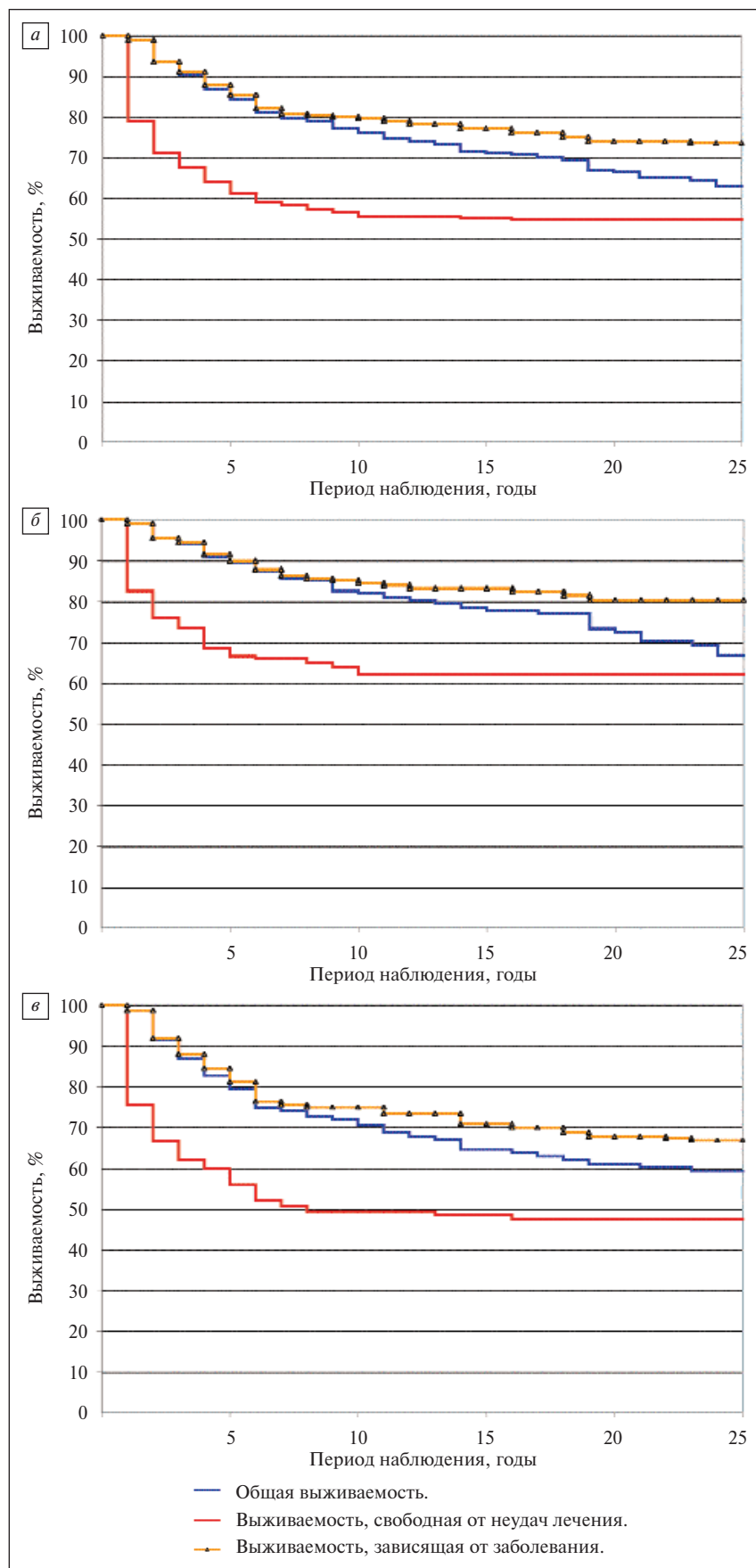


Рис. 1. Результаты лучевой терапии по радикальной программе больных ЛХ I, II стадий, 1968—1977 гг. ($n=353$): а — в целом по группе; б — у больных без общих симптомов ($n=201$); в — у больных с симптомами интоксикации ($n=152$)

от заболевания — 85,1%, свободная от неудач лечения — 81,1% (рис. 2, а). У больных без общих симптомов эти показатели составили 82,5, 89,7 и 82,2%, с общими — 78,9, 80,6 и 79,8% соответственно (см. рис. 2, б, в). Выживаемость, свободная от неудач лечения и зависящая от заболевания, была выше у больных без общих симптомов ($p<0,05$).

Прогрессирование заболевания и рецидивы имели место у 113 (13,3%) из 809 больных. 90% рецидивов имело место в первые 5 лет. К 15 годам количество рецидивов значительно снижалось, однако у трех больных рецидивы ЛХ возникли в сроки 17, 18 и 23 года после первичной терапии. Из 809 больных, получивших комбинированное лечение, истинные рецидивы возникли у 29 (3,6%), маргинальные — у 11 (1,3%), распространение на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы — у 21 (2,6%), экстраанодальные — у 32 (3,9%). За период наблюдения умерли 102 больных (в сроки до 20 лет — 91 человек): от прогрессирования ЛХ — 75 (9,2%), второй злокачественной опухоли — 14 (1,7%), сердечно-сосудистой патологии — 6 (0,7%), других причин (не связанных с ЛХ) — 8 (1%).

Сопоставление 20-летних результатов комбинированного и лучевого лечения подтвердило большую эффективность комбинированного лечения по показателям выживаемости, свободной от неудач лечения и зависящей от заболевания (табл. 1). Преимущества полихимиолучевой терапии отмечены у больных ЛХ с общими симптомами и без таковых.

Анализ эффективности примененных программ лечения показал, что при комбинированном лечении больных ЛХ IA, IIA стадий получены близкие результаты при сочетании ПХТ с облучением всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки или только очагов поражения (табл. 2). Данные свидетельствуют о возможности ограничения объема облучения очагами поражения у данной категории больных.

Для пациентов ЛХ женского пола молодого возраста с отсутствием факторов риска при проведении только одного цикла ПХТ СОРР и облучения лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр 10-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, составила 100%, свободная от неудач лечения — 92,8%.

Не удалось определить оптимальное (4–6) количество циклов ПХТ для больных ЛХ с общими симптомами и IA, ПА стадиями с факторами риска.

Не получено различий в результатах лечения больных ЛХ I, II стадий в целом по группе с большой медиастинальной массой (МТИ > 0,33) и без таковой: частота рецидивов составила 13,4 и 13,8% соответственно.

При анализе результатов лечения больных ЛХ в зависимости от пола установлено, что при отсутствии общих симптомов у пациентов обоих полов 10-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, и свободная от неудач лечения, была сопоставимой и составила у женщин 94,9 и 86,5%, у мужчин — 87,6 и 79,6% соответственно. У мужчин с ЛХ с общими симптомами эти показатели (65,7 и 59,8% соответственно) были существенно ниже, чем у мужчин с ЛХ без общих симптомов (87,6 и 79,6%) и у женщин с ЛХ с симптомами интоксикации (89,3 и 72,8%; $p < 0,05$).

Результаты лечения больных ЛХ I, II стадий с поддиафрагмальной локализацией очагов

Анализ клинических особенностей течения заболевания у 39 больных с данной локализацией ЛХ показал преобладание в этой группе больных мужского пола (76,9%) и смешанно-клеточного варианта ЛХ (48,8%). 5-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, и свободная от неудач лечения, в целом по группе составила 86,8 и 63,2% соответственно. Установлено, что у больных мужского пола со смешанно-клеточным вариантом ЛХ, получавших при комбинированном лечении облучение только лимфатических областей ниже диафрагмы, основными (90%) являлись рецидивы/распространение на лимфатические области выше диафрагмы. У мужчин с другими гистологическими вариантами ЛХ и у женщин с ЛХ характер рецидивов был различным. Поэтому, как отмечено выше, больным мужского пола с гистологическим вариантом ЛХ «смешанно-клеточный» с 1991 г. помимо лимфатических областей ниже диафрагмы при комбинированном лечении облучали и лимфатические коллекторы выше диафрагмы в СОД 20–25 Гр. У остальных пациентов этой группы объем облучения был ограничен лимфатическими областями ниже диафраг-

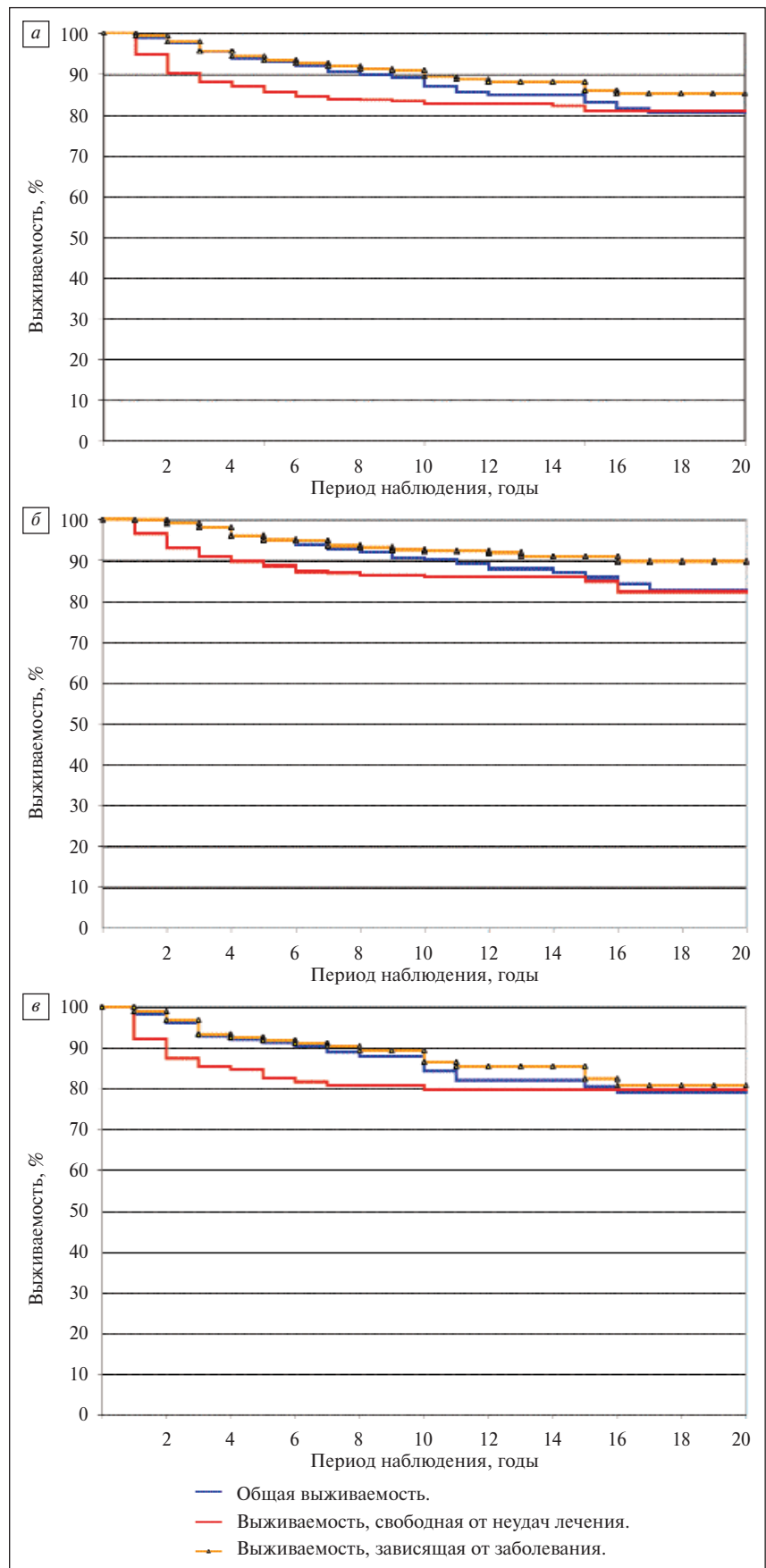


Рис. 2. Результаты комбинированного лечения (ПХТ COPP + ЛТ 36–40 Гр) больных ЛХ I–II стадий с наддиафрагмальной локализацией, 1978–1998 гг. (n=809): а — в целом по группе; б — у больных без общих симптомов; в — у больных с наличием общих симптомов

Таблица 1. 20-летняя выживаемость больных ЛХ I, II стадий, получивших лучевое или комбинированное (ПХТ СОРР + лучевая терапия в СОД 36–40 Гр) лечение ($M \pm m$)

Выживаемость	Лучевая терапия		Полихимиолучевая терапия	
	число больных	выживаемость, %	число больных	выживаемость, %
Зависящая от заболевания				
I, II	353	74,0 $\pm$ 2,3	809	85,1 $\pm$ 1,2**
IA, IIA	201	80,3 $\pm$ 2,8	658	89,7 $\pm$ 1,2*
IB, IIB	152	67,7 $\pm$ 3,8	151	80,6 $\pm$ 3,2*
Свободная от неудач лечения				
I, II	353	60,9 $\pm$ 1,7	809	81,1 $\pm$ 1,4**
IA, IIA	201	62,0 $\pm$ 1,9	658	89,7 $\pm$ 1,2**
IB, IIB	152	47,5 $\pm$ 4,1	151	79,8 $\pm$ 3,3**

Примечание. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ по сравнению с группой лучевой терапии.

мы. При указанном подходе к лечению 5-летняя выживаемость, зависящая от заболевания и свободная от неудач лечения, для 27 больных ЛХ I, II стадий с локализацией поражения в лимфатических областях ниже диафрагмы составила 100 и 91,7% соответственно ($p < 0,05$).

Результаты комбинированного лечения больных ЛХ Iе, IIе стадий

5-летняя выживаемость 402 больных ЛХ Iе, IIе стадий, получивших лечение в 1978–1990 гг., составила: общая и зависящая от заболевания — 86,1%, свободная от неудач лечения — 71,9% (табл. 3). Выживаемость, свободная от неудач лечения, была выше у больных ЛХ с МТИ $< 0,33$ ($p < 0,05$). Анализ эффективности программ комбинированного лечения, отличавшихся количеством циклов ПХТ, предшествовавших облучению, показал преимущество программы с проведением лучевой терапии на более раннем этапе как больным с МТИ менее, так и более 0,33. 5-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, больных ЛХ Iе-IIе стадий, получивших при комбинированном лечении лучевую терапию после 1–2 или 6 циклов ПХТ, была сопоставимой (94,5 и 86,4% соответственно). 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, была выше у больных, лучевая терапия которым при комбинированном лечении проводилась после 1–2 циклов ПХТ (86,4 и 57,2% соответственно; $p < 0,05$). Рентгенологические данные свидетельствовали о том, что основное (до 85%) уменьшение размеров тени средостения и инфильтративных изменений в легких происходило в результате

одного—двух циклов ПХТ. Положительный ответ (полная и частичная ремиссия) в результате одного—шести циклов ПХТ СОРР был получен у 94,1% больных ЛХ без общих симптомов и у 87,8% — с их наличием.

Учитывая полученные данные, в период с 1991 по 1997 г. применялась программа комбинированного лечения больных ЛХ Iе, IIе стадий с проведением лучевой терапии после одного—двух циклов ПХТ СОРР с последующим продолжением до шести циклов. Результаты лечения 150 больных ЛХ Iе, IIе стадий по данной программе представлены в табл. 4. Не выявлено различий в результатах лечения больных ЛХ с общими симптомами

и без таковых, с большой и небольшой медиастинальной массой. Неблагоприятным в этой группе больных ЛХ явилось сочетание общих симптомов, большой медиастинальной массы и мужского пола ($p < 0,05$).

Результаты комбинированного лечения больных ЛХ в прогностических группах, 1998–2006 гг.

Больные ЛХ с благоприятным прогнозом ($n=30$). Основным отличием в лечении больных этой группы, как указано выше, явилось применение уменьшенных СОД (20–24 Гр) в стандартном режиме фракционирования при сохранении схемы ПХТ СОРР. Период наблюдения — 24–72 мес, медиана — 36 мес. Живы все 30 пациентов. В полном объеме лечение не было выполнено двум больным из-за осложнений. Без рецидива до настоящего времени наблюдаются 28 из 30 человек. Рецидивы возникли у 2 больных, программы лечения которым не выполнены. Таким образом, у больных ЛХ с благоприятным прогнозом может быть применена схема ПХТ СОРР (CVPP) в сочетании с облучением лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки. СОД может быть уменьшена до 20–24 Гр.

Больные ЛХ с промежуточным прогнозом ($n=72$). В лечении этих больных применялась ПХТ по схеме ABVD, облучению подвергали очаги поражения, СОД составляла 30 Гр. Период наблюдения — 8–76 мес, медиана — 22 мес. В результате шести циклов ПХТ (ABVD) у 67 (93%) достигнута ремиссия (полная и частичная), у 5 (7%) отмечалось прогрессирование процесса. После проведения лучевой терапии и завершения комбинированного лечения ремиссия расценена как полная у 66 больных.

В последующем (в 1-й год после лечения) у 4 (6,1%) из 66 больных возникли рецидивы (у трех — экстранодальные, у одного — распространение на непораженную и не подвергавшуюся облучению подмышечную область). Изолированных истинных рецидивов не было. Умерли двое больных с прогрессированием в процессе ПХТ. 3-летние общая выживаемость и выживаемость, зависящая от заболевания, составили 97,1%, свободная от неудач лечения — 84,1%.

У больных ЛХ без общих симптомов ($n=53$; группа А) неудачи лечения проявились у 4 (7,5%), с об-

Таблица 2. Результаты полихимиолучевого лечения больных ЛХ I—IIА и IIБ стадий в зависимости от объема облучения, 1978–1985 гг. ($M \pm m$)

Программа лечения	Число больных I—IIА ПБ		10-летняя выживаемость, %			
			зависящая от заболевания		свободная от неудач лечения	
	I—IIА	ПБ	I—IIА	ПБ	I—IIА	ПБ
1 цикл ПХТ + ЛТ РП + 5 циклов ПХТ	116	38	95,5 ± 1,9	90,2 ± 4,8	88,8 ± 2,9	73,1 ± 7,2
1 цикл ПХТ + ЛТ очагов + 5 циклов ПХТ	88	11	98,4 ± 1,3	80,3 ± 12,5	84,9 ± 3,8	60,3 ± 15,5

Примечание. ЛТ — лучевая терапия, ЛТ РП — лучевая терапия по радикальной программе. Все $p > 0,1$.

щими симптомами ($n=19$; группа Б) — у 5 (26,3%), достигая у мужчин группы Б 43% (3 из 7 больных).

Большую медиастинальную массу имели 22 больных ЛХ с промежуточным прогнозом. Из них 20 была проведена лучевая терапия: в СОД 24—30 Гр — 17 пациентам, 36—40 Гр — трем больным с МТИ $\geq 0,4$. По индивидуальной программе лечилось 2 больных после неэффективной ПХТ (ABVD). Рецидивов за период наблюдения не имели 19 пациентов. У одной больной имел место рецидив в зоне облучения средостения (СОД 36 Гр) в сочетании с экстранодальным распространением.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что у большинства больных ЛХ с промежуточным прогнозом при сочетании ПХТ ABVD и лучевой терапии достаточной может быть СОД 30 Гр. Подтверждением этому является отсутствие изолированных истинных рецидивов в зонах, облученных в указанной СОД. Вероятно, возможно облучение только очагов поражения, о чем свидетельствует всего 1 случай распространения процесса на смежную исходно непораженную лимфатическую область.

Среди осложнений ПХТ ABVD следует отметить возникновение блеомициновых токсических реакций со стороны легочной ткани (у 7 больных из 71; 10%).

Отдаленные последствия лечения, как известно, существенно снижают качество жизни больных, что должно приниматься во внимание при оценке эффективности различных вариантов терапии. В качестве возможных последствий лучевого и комбинированного лечения рассмотрены вторые злокачественные опухоли, оценена детородная функция женщин после лечения ЛХ.

Вторые злокачественные опухоли рассматривались в группе больных ЛХ ($n=1780$), у которых при лучевом и полихимиолучевом лечении СОД составляла 36—44 Гр и ПХТ проводилась по схемам СОРР (CVPR).

Вторые злокачественные новообразования у больных ЛХ, получивших лучевую и полихимиолучевую терапию (ПХТ СОРР, CVPR, СОД 36—40 Гр)

Вторые злокачественные опухоли за период с 1968 по 2006 г. зарегистрированы у 78 (4,4%) из 1780 больных, получивших указанное лечение: у 26 (7,4%) из 353 после лучевой и у 52 (3,6%) из 1427 — после комбинированной. При этом у 74 пациентов возникла одна вторая злокачественная опухоль, у трех — последовательно две и у одного — 4 злокачественных новообразования, т.е. общее количество опухолей составило 84. Основными были солидные опухоли — 81 случай; опухоли кроветворной ткани возникали редко: 2 случая острого лейкоза и 1 — неходжкинской лимфомы. Характеристика вторых злокачественных опухолей и сроки их возникновения представлены в табл. 5. Существенных различий в локализации вторых опухолей в группах больных после лучевого и комбинированного лечения не выявлено. Вторые опухоли явились причинами смерти 29 больных за весь период наблюдения.

Таблица 3. *Результаты полихимиолучевого лечения больных ЛХ I_E, II_E стадий с поражением легочной ткани «по продолжению» — per continuitatem ($M \pm m$)*

МТИ	Часть легкого	Число больных	5-летняя выживаемость	
			общая и зависящая от заболевания	свободная от неудач лечения
< 0,33	Субсегмент, сегмент	125	92,4 $\pm$ 2,7	85,7 $\pm$ 3,1
> 0,33	Субсегмент, сегмент	244	86,1 $\pm$ 2,2	68,1 $\pm$ 2,9
$\geq 0,33$	Доля	33	72,7 $\pm$ 7,7	60,8 $\pm$ 8,5
Всего		402	86,1 $\pm$ 1,7	71,9 $\pm$ 2,2

Менструальная и детородная функция у женщин

У женщин, получивших только лучевую терапию — облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки, аменорея не развивалась. После комбинированного лечения с применением 6 циклов ПХТ СОРР (суммарная курсовая доза циклофосфана 11—12 г) частота возникновения аменореи составила 8,2% для всей группы. В то же время установлено, что основное значение для возникновения аменореи имел возраст больных. У женщин в возрасте 15—19 лет аменорея не зарегистрирована; в возрасте 20—29 лет ее частота составила 1,8%, 30—39 лет — 8,6%, 40—49 лет — 58,3%.

После лечения с 1971 по 2006 г. 273 женщины родили 328 детей. Одни роды были у 224, двое — у 44, трое — у четырех, четверо — у одной женщины. Беременность наступила через 1 год после лечения у 7,2% из них, через 2—3 года — у 44,9%, через 4—5 лет — у 21,7%, через 6—17 лет — у 26,2%. Выкидыши предшествовали родам у шести женщин. Преждевременными были 11 родов. Из 328 детей двое были мертворожденными, 5 умерли в первые часы и дни (микроцефалия, отек мозга, легочно-сердечная недостаточность, не связанная с родами травма). Двое имели врожденные пороки сердца, 1 — «заячью» губу, 1 — гипотрофию мышц, 2 — сенсорную тугоухость. Большинство детей родились здоровыми. Полученные нами данные совпадают с опубликованными материалами других авторов [32—35].

Прогрессирование ЛХ после родов произошло у 23 из 273 женщин, все они находились в полной или частичной ремиссии продолжительностью менее двух лет.

Заключение

На основании многолетнего опыта применения лучевой терапии по радикальной программе и комбинированного лечения с использованием ПХТ СОРР и лучевой терапии в СОД 36—40 Гр можно сделать следующие выводы.

Таблица 4. *Результаты полихимиолучевого лечения больных ЛХ I_E, II_E стадий, 1991—1997 гг. ($M \pm m$)*

Стадия	Число больных	Выживаемость, %	
		зависящая от заболевания	свободная от неудач лечения
ПЕХА	49	98,2 $\pm$ 1,8	97,7 $\pm$ 2,1
ПЕА	62	92,7 $\pm$ 3,7	87,2 $\pm$ 4,2*
ПЕХБ	16	93,5 $\pm$ 6,4	93,5 $\pm$ 6,4
ПЕБ	25	90,0 $\pm$ 6,4	86,3 $\pm$ 7,3

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению со стадией ПЕХА.

Лучевая терапия — эффективный метод лечения больных ЛХ с локальными стадиями, преимущественно без общих симптомов. 25-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, у больных ЛХ I—II стадии без общих симптомов, но с наличием других прогностических факторов составила, по нашим данным, 80,2%, свободная от неудач лечения — 61,4%, достигая у женщин с ЛХ IA, IIA стадий при гистологическом варианте «нодулярный склероз» 93,7 и 82,2% соответственно.

Комбинированная терапия — сочетание ПХТ по схеме СОРР и лучевой терапии по радикальной программе — позволяет повысить эффективность лечения за счет увеличения выживаемости, свободной от неудач лечения, как для больных ЛХ без общих симптомов, так и для больных ЛХ с наличием симптомов интоксикации, с наибольшей значимостью для последних. 25-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, после комбинированной терапии составила 81,1%, зависящая от заболевания — 85,1%; у больных без общих симптомов — 82,2 и 89,7%, с их наличием — 79,8 и 80,6% соответственно.

Облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки достаточно при комбинированном лечении больных ЛХ I—II стадии с наддиафрагмальной локализацией (частота трансдиафрагмальных рецидивов 2,6%).

При поддиафрагмальной локализации у больных ЛХ I—II стадии мужского пола с наличием смешанноклеточного варианта при сочетании лучевой терапии

и ПХТ СОРР целесообразно подвергать облучению помимо лимфатических областей ниже диафрагмы с «профилактической» целью и лимфатические коллекторы выше диафрагмы. СОД 20 Гр в этих областях может быть достаточной. У остальных больных с поддиафрагмальной локализацией при комбинированном лечении облучение может быть ограничено лимфатическими областями ниже диафрагмы и селезенкой.

При сочетании лучевой терапии с шестью циклами ПХТ СОРР у больных ЛХ IA, IIA стадий с наддиафрагмальной локализацией возможно сокращение объема облучения до очагов поражения. Больным ЛХ IA, IIA стадий женского пола молодого возраста при отсутствии прогностически неблагоприятных признаков возможно проведение одного цикла ПХТ и лучевой терапии лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36 Гр: 10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 92,8%, зависящая от заболевания — 100%.

По нашим данным, при применении шести циклов ПХТ СОРР и лучевой терапии у больных ЛХ с МТИ более и менее 0,33, с вариантом стадии E результаты лечения близки. 5-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, составила у больных ЛХ I—II_{ex}A стадии 98,2%, I—II_{ex}A — 92,7%, II_{ex}B — 93,5%, II_{ex}B — 90,0%; выживаемость, свободная от неудач лечения, — 97,7, 87,2, 93,5 и 86,3% соответственно. Результаты лечения ЛХ у лиц мужского пола при сочетании общих симптомов, большой медиастинальной массы, локализованного экстра-

Таблица 5. Вторые злокачественные новообразования у больных ЛХ, получавших лучевое и полихимиолучевое лечение

Локализация опухоли	ЛТ 40 Гр (n=353)		ПХТ СОРР, CVPP + ЛТ 36—40 Гр (n=1427)		Всего
	число опухолей	сроки выявления, годы	число опухолей	сроки выявления, годы	
Молочная железа	9	1—24 (14)	12	2—24 (18)	21
Гинекологическая система	3	14, 17, 29	10	2—20 (11)	13
Желудочно-кишечный тракт	7	9—27 (20)	8	9—18 (12)	15
Щитовидная железа	4	20—30 (22)	7	6—19 (16)	11
Почки	0		2	8; 20	2
Мочевой пузырь	0		2	1; 10	2
Предстательная железа	0		1	11	1
Кости	0		2	10; 12	2
ЛОР-органы	3	14, 15, 20	1	1	4
Печень	0		1	20	1
Мезотелиома	0		1	8	1
Неходжкинская лимфома	0		1	20	1
Острый лейкоз	1	7	1	5	2
Кожа	0		4	8; 10; 20; 15	4
Слюнные железы	2	14, 22	0		2
Мягкие ткани	2	26, 30	0		2
Итого	31		53		84

Примечание. ЛТ — лучевая терапия. В скобках — медиана.

нодального поражения были достоверно ниже, чем в соответствующих группах ($p < 0,05$).

При полихимиолучевом лечении больных ЛХ I_Е, II_Е стадий с локализованным поражением легкого достаточным является включение в поле облучения не всего легкого, а только пораженного его участка, о чем свидетельствует отсутствие рецидивов/распространения на непораженные и не подвергавшиеся облучению отделы легкого.

При проведении рассматриваемого полихимиолучевого лечения (ПХТ СОРР — циклофосфан суммарно 12 г) и лучевой терапии наддиафрагмальных областей у большинства пациенток сохраняются менструальная и детородная функции. Для возникновения аменореи основное значение имеет возраст больных ко времени лечения (старше 39 лет). Подтверждены полученные ранее данные о том, что беременность и роды не приводят к прогрессированию ЛХ при длительности полной ремиссии не менее двух лет [36].

Вопрос о причинно-следственной связи между проводимым лечением и возникновением вторичных опухолей до сих пор не решен однозначно, несмотря на большой мировой материал [37, 38]. Установлено значение лучевой терапии в возникновении солидных опухолей, объемов облучения — в повышении их частоты. В частности, описаны 19-кратное увеличение частоты рака молочной железы после мантиевидного облучения [39], возникновение острых лейкозов после применения ПХТ, включающей карилизин, вепезид и другие цитостатики [40, 41]. В данной работе мы не обсуждаем значение различных факторов в возникновении вторых опухолей, а только обращаем внимание на то, что больные, получившие лечение по поводу ЛХ, представляют группу риска и требуют диспансерного наблюдения. Ко времени обращения у большинства умерших в последующем от вторых опухолей больных была установлена генерализация опухолевого процесса. В нашем наблюдении имел место всего 1 случай острого лейкоза как второй опухоли после комбинированного лечения. Низкая частота опухолей кроветворной ткани обусловлена, вероятно, применением ПХТ по схеме СОРР, а не МОРР.

Несмотря на значительные успехи в лечении ЛХ I, II стадий с применением ПХТ СОРР и лучевой терапии, наличие рецидивов заболевания, возникновение ряда осложнений в результате подведения СОД 40 Гр требовало дальнейших исследований режимов химиолучевого лечения, обладающих потенциально большей эффективностью и не снижающих качества жизни больных.

Анализ эффективности программ полихимиолучевого лечения с применением СОД 20—30 Гр в группах больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом показал отсутствие изолированных истинных рецидивов в зонах облучения. Все больные ЛХ с благоприятным прогнозом, выполнившие программу лечения (6 циклов ПХТ СОРР и облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки в СОД 20—24 Гр) в полном объеме, наблюдаются без рецидива по настоящее время.

Комбинированное лечение больных ЛХ с промежуточным прогнозом было менее эффективным. 3-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 84,1%, зависящая от заболевания — 97,1%. Отмечался высокий уровень неудач в лечении больных с общими симптомами — 26,3%, особенно у мужчин группы Б (43%), что требует, вероятно, изменения лечебной тактики данной категории больных.

На основании проведенного исследования мы считаем, что больным ЛХ I—II стадии целесообразно проводить комбинированное лечение. Выбор программы лечения должен определяться в соответствии с прогностическими критериями, позволяющими разделить больных на соответствующие прогностические группы [42]. По нашим данным, основными прогностическими факторами при ЛХ I—II стадии являются наличие общих симптомов и особенно их сочетание с массивным медиастинальным поражением и экстранодальным процессом у лиц мужского пола. При всех программах результаты лечения больных с общими симптомами были достоверно хуже.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что схема ПХТ СОРР не утратила своего значения и может применяться у больных ЛХ с благоприятным прогнозом (IA, IIA стадий без факторов риска).

У больных ЛХ IA, IIA стадий с промежуточным прогнозом (с наличием факторов риска), по-видимому, целесообразно использовать схему ПХТ АВВД, преимущество которой в сравнении со схемой МОРР и ее производными было доказано в крупных международных исследованиях. Нами рандомизированные исследования сравнительной эффективности схем ПХТ АВВД и СОРР не проводились. Лечение больных ЛХ с промежуточным прогнозом при наличии общих симптомов (II_Б стадия) и особенно при сочетании симптомов интоксикации с большой медиастинальной массой, локализованным экстранодальным поражением (перикард, плевра, легкое, кость) требует применения более интенсивных режимов ПХТ, в частности ВЕАСОРР.

Вопрос об оптимальной СОД при комбинированном лечении до настоящего времени не решен однозначно. Несмотря на установление еще в 1970-х годах Н. Kaplan достаточной эффективности различных СОД в зависимости от размеров пораженных лимфатических узлов, оптимальной для радикальной лучевой терапии была признана СОД 40—44 Гр. В последующем было установлено отсутствие различий в частоте истинных рецидивов в лимфатических областях с полной регрессией опухоли после шести циклов ПХТ СОРР у больных, подвергавшихся облучению в СОД 20 или 40 Гр [8], а также не выявлено различий в отдаленных результатах комбинированной терапии при применении СОД 20, 30 или 40 Гр (при отсутствии массивного медиастинального поражения) [43].

Полученные нами предварительные данные свидетельствуют, что при комбинированном лечении больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом с использованием ПХТ по указанным схемам СОД может быть снижена до 20—24 Гр в группе с благоприятным прогнозом и до 30 Гр — с промежуточным. При неполной регрессии опухоли СОД может быть доведена до 36—40 Гр локально [44].

Требует дальнейшего уточнения возможность ограничения объема облучения очагами поражения. Вопрос об облучении смежных зон должен решаться в зависимости от конкретной клинической ситуации. Достаточной СОД облучения непораженных областей является 20 Гр, о чем свидетельствует отсутствие в нашем исследовании изолированных рецидивов в этих зонах. Предстоит оценить при более отдаленных сроках наблюдения осложнения применения ПХТ по схемам СОРР и АВВД в сочетании с уменьшенной СОД со стороны различных органов, прежде всего сердца и легких, учитывая наличие в схемах ПХТ препаратов, обладающих кардио- и легочной токсичностью.

Л и т е р а т у р а

1. Kaplan H.S. Role of intensive radiation in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 1966;19:356—67.
2. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5): 571—8.
3. Павлов А.С., Лушина Л.И. Пятнадцатилетний опыт лучевой терапии по радикальной программе. В кн.: Диагностика и лечение лимфом. Л.; 1981. с. 143—5.
4. Hoppe R.T. Stage I-II Hodgkin's disease: current therapeutic options and recommendations. *Blood* 1983;62(1):32—6.
5. Kaplan H.S., Rosenberg S.A. The management of the Hodgkin's disease. *Cancer* 1975;36:796—803.
6. Переслегин И.А., Филькова Е.М. Лимфогранулематоз. М., Медицина; 1980.
7. Байсоголов Г.Д., Хмелевская З.И. Актуальные вопросы лучевой терапии лимфогранулематоза. *Мед радиол* 1973;17(5):26—31.
8. Байсоголов Г.Д. Некоторые итоги и перспективы лечения лимфогранулематоза. *Тер арх* 1979;(6):39—43.
9. Tubiana M., Henry-Amar M., Hayat M. et al. Prognosis significance of the number of involved area in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;54(5):885—94.
10. Nordentorf A.M., Nissen N.J., Jensen K.B. Experiences from the National Danish Hodgkin's Study Group (Lygra) with respect to diagnosis, classifications and treatment of Hodgkin's disease. *Acta Radiol* 1984;23:163—7.
11. Liao Z., Ha C.S., Vlachaki M.T. et al. Mantle irradiation alone for pathologic stage I and II Hodgkin's disease: long-term follow-up and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):971—7.
12. Jelliffe A.M. Hodgkin's disease: the pendulum swings. Knox lecture, Royal College of Radiologists. *Clin Radiol* 1979;30:121—37.
13. Hoppe R.T., Hanlon A., Hanks G. et al. Progress in treatment of Hodgkin's disease in the United States, 1973 versus 1983: the patterns of care study. *Cancer* 1994;74:3198—203.
14. Hoppe R.T. Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990;17(6):704—15.
15. Rosenberg S.A., Kaplan H.S. The management of stage I, II and III Hodgkin's disease with combined radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1974;35:55—63.
16. Coltman C.A., Fuller L.M., Fisher R. Extended field radiotherapy versus involved field radiotherapy plus MOPP in stage I and II Hodgkin's disease. In: *Adjuvant therapy of cancer*. S.B. Jones, S.E. Salmon (eds). NY, Gruppe & Stratton; 1979.
17. Dubois B., Broquerie J.L., Pomgues H. et al. Les bonnes precoces de la maladie de Hodgkin: analyse des causes d'echecs, attitudes therapeutiques. *Bul Cancer* 1981;68:19—24.
18. Hagemester F., Fuller L., Velasquez W. et al. Stage I and II radiotherapy followed by six cycles of MOPP. *Cancer Treat Rep* 1982;66(4):789—98.
19. Radford J.A., Williams M.V., Hancock B.W. et al. Minimal initial chemotherapy plus involved field radiotherapy (RT) vs. mantle field RT for clinical stage IA/IIA supra-diaphragmatic Hodgkin's disease. Results of the UK Lymphoma Group LY07 trial. *Haematology* 2004;73(Suppl 65):32.
20. Bates N.P., Williams M.V., Bessel E.M. VBM (vinblastine, bleomycin, methotrexate) chemotherapy with involved field radiotherapy in the management of "early" Hodgkin's disease. 7th Ann Sci Meet Br Oncol Nord Cancer Soc Canterbury, 1992. *Br J Cancer* 1992;66(Suppl 17):1038.
21. Mauch P., Larson D., Osteen R. et al. Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990;8(2):257—65.
22. Fuller L.M., Hagemester F.B., North L.B. et al. The adjuvant role of two cycles of MOPP and low-dose lung irradiation in stage I through IIB Hodgkin's disease: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:683—92.
23. Алиев Б.М., Васыгова Н.Ф., Иванова Е.М. и др. Пяти-десятилетние результаты лечения и отдаленные последствия лучевой терапии по радикальной программе больных ЛГМ I—II стадии. *Вопр онкол* 1984;(6):41—7.
24. Fuller L.M., Hagemester F.B. Diagnosis and management of Hodgkin's disease in the adult. *Cancer* 1983;51(12):2469—76.
25. Rosenberg S.A. Report of the Committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1996;26:1340—8.
26. Carbone P.P., Kaplan H., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer* 1971;31(11):1860—1.
27. Lister T.A., Growther D., Sutcliffe S.B. Report of the Committee convened to discuss the Evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's Meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630—6.
28. Лучевая терапия лимфогранулематоза по радикальной программе. Методические рекомендации. Под ред. Г.Д. Байсоголова. М.; 1972.
29. Connors J.M., Klimo P. Is it an «E» lesion or stage IV? An unsettled issue in Hodgkin's disease staging. *J Clin Oncol* 1984;2(12):1421—3.
30. Mauch P.M. Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 1994;83:319.
31. Musshoff K. Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;31:1814—971.
32. Horning S.J., Hoppe R.T., Kaplan H.S., Rosenberg S.A. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;304(23):1377—82.
33. Aisner J., Wiernik P.H., Pearl P. Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11(3):507—12.
34. Swerdlow A.J., Jacobs P.A., Marks A. et al. Fertility, reproductive outcomes, and health of offspring of patients treated for Hodgkin's disease: an investigation including chromosome examinations. *Br J Cancer* 1996;74(2):291—6.
35. Пылова И.В., Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шмаков Р.Г. Беременность, роды и репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина. *Практ онкол* 2007;8(2):102—8.
36. Байсоголов Г.Д., Шишкин И.П. Течение беременности и состояние родившихся детей у больных, леченных по поводу лимфогранулематоза. *Мед радиол* 1985;(5):35—7.
37. Franklin J., Pluetschow A., Paus M. et al. Second malignancy risk associated with treatment for Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann Oncol* 2006;doi: 10.1093 /annonc / mdl 302.
38. Cellai E., Magrini S.M., Masala G. et al. The risk of second malignant tumor and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and the choice of their treatment at presentation: analysis of series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(5):1327—37.
39. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;5(1):25—31.
40. Valagussa P., Santoro A., Fossati-Bellani F. et al. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986;4:830—7.
41. van Leeuwen F.E., Chorus A.M., van den Belt-Dusebout A.W. et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment of teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol* 1994;12:1063—73.
42. Демина Е.А. Современные представления о лечении первичных больных лимфомой Ходжкина. *Онкогематология. Media Medica*; 2005. с. 104—12.
43. Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (eds)/ Philadelphia; 1999.
44. Дадченко П.В. Модифицированная программа лучевой терапии с поэтапным сокращением полей в рамках комплексного лечения лимфогранулематоза. <http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v2/v2.htm>.

ЗНАЧЕНИЕ МУЛЬТИФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ РАДИАЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, Е.Н. Николаева, Е.В. Смирнова

ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава, Санкт-Петербург

Материалы и методы. Обследованы 145 пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) II—IIIAB стадии, получавших лучевую терапию в режиме мультифракционирования дозы с 1985 по 1997 г. Сравнение выполнено с сопоставимой группой из 110 пациентов, лечившихся в режиме обычного фракционирования (ОФ). Режим мультифракционирования осуществлялся подведением на основные точки учета разовой очаговой дозы 1,35 Гр 2 раза в день с интервалом 3,5—4 ч. На пораженные зоны подводили 40 Гр, на субклинические — 36 Гр.

Результаты. Объективный ответ составил 90,0% у больных, лечившихся в режиме ОФ, и 87,4% у пациентов, получавших лучевую терапию в режиме ускоренного мультифракционирования (УМФ). Достоверных различий в достижении полной и частичной ремиссии, прогрессировании заболевания между группами, получавшими лучевую терапию в режиме дневного дробления дозы и ОФ, выявлено не было. Общая выживаемость составила: 5-летняя — 83,0%, 10-летняя — 77,4%, 15-летняя — 68,3%. У 226 больных, успешно закончивших первичное лечение, в сроки от 6 до 113 мес возникло 49 (21,7%) рецидивов заболевания, из них в группе ОФ — 28 (28,3%), в группе УМФ — 21 (16,5%). Достоверно чаще рецидивы выявлялись в группе пациентов, получавших лучевую терапию в режиме обычного фракционирования ($p=0,03$). В группе УМФ наблюдалось статистически значимое снижение частоты постлучевых пневмонитов (13,1 против 25,4%; $p=0,01$) и перикардитов (2,1 против 7,3%; $p=0,04$), реже наблюдалась лейкопения IV степени (4,1% против 12,7%; $p=0,02$). Применение режима УМФ способствовало значимому повышению 10-летней безрецидивной выживаемости (81,5 против 69,8% в группе ОФ; $p=0,04$).

Выводы. Режим УМФ эффективен, способствует снижению частоты лучевых повреждений и повышению безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: Лимфома Ходжкина, лучевая терапия, ускоренное мультифракционирование

VALUE OF ACCELERATED HYPERFRACTION DOSES OF RADIATION IN PRIMARY RADIATION TREATMENT FOR HODGKIN'S LYMPHOMA

N.V. Ilyin, J.N. Vinogradova, E.N. Nikolaeva, E.V. Smirnova

Central Research Institute for Radiology, St. Petersburg, Russia

Methods: Were examined 145 patients with Hodgkin's lymphoma (HL) II-IIIAB who received AHF within 1985-1997. A comparison was carried out with the comparable group of 110 patients given CF. The AHF schedule was carried out by admission of the single dose 1,35 Gy twice a day with interval 3,5-4 hs to basic registration points (bifurcation of trachea and paraaortal lymphatic nodes). The total doses in clinically involved nodes were approximately 40 Gy; zones of subclinical involvement — 36 Gy.

Results: Objective response was obtained 87,4% in the AHF group and 90,0% in the CF group. Median follow-up was 144 months: AHF - 144 months, CF — 150 months. Quantity of recurrences was significantly higher in patients with CF than in those with AHF — 28,3% and 16,5% ($p=0,02$), respectively. 10-years overall survival was 82,8% in AHF group and 72,1% in the CF group. 10-year recurrence-free survival was 81,5% in the AHF group and 69,8% in the CF group ($p=0,04$). Analysis of clinical data showed essential reduction of radiation pneumonitis rate at AHF in comparison with CF: 13,1% vs. 25,4% ($p=0,01$), postirradiation pericarditis: 2,1% vs. 7,3% ($p=0,04$), leucopenia grade IV: 4,1% vs. 12,7%.

Conclusions: Clinical analysis revealed the benefits of single dose decrease from 2 Gy to 1,35 Gy at the twice a day irradiation scheme. The AHF is an effective schedule of RT and promotes to the recurrence frequency reduction, increases recurrence-free survival, decreases of the cardiopulmonary complication risk and leucopenia rate.

Key words: Hodgkin's disease, Hodgkin's lymphoma, radiation therapy, accelerated hyperfraction.

Введение

За 30-летний период существования отделения лучевой и комбинированной терапии системных заболеваний Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института (ЦНИРРИ) основной его тематикой было и остается лечение злокачественных лимфом, в частности лимфомы Ходжкина (ЛХ). При этом можно выделить 3 подхода к терапии, которые в периоды 1976—1986, 1986—1996 гг. и с 1996 г. по настоящее время сменяли друг друга согласно существовавшим в мире представлениям о лечении больных ЛХ. С 1976 по 1986 г. в основном разрабатывались новые подходы в программах радикальной лучевой терапии (ЛТ). С 1986 по 1996 г. больные прогностически разделялись на I—II и III—IV стадии, использовались и дополнительные прогностические факторы: наличие интоксикации, СОЭ >30 мм/ч, гистологические варианты «смешанно-клеточный» и «лимфоидное исто-

щение». С 1986 г. на основании известных радиобиологических данных впервые в мире для крупнопольного облучения больных ЛХ была внедрена методика мультифракционирования дозы радиации, которая после рандомизационного периода (1985—1992 гг.) и показанного явного преимущества перед обычным фракционированием впоследствии стала основной и в течение последних 14 лет рутинно используется у всех первичных больных ЛХ.

Основанием к применению режимов дневного дробления дозы с пониженными разовыми дозами и небольшим сокращением общего времени облучения у больных ЛХ послужили такие радиобиологические особенности как высокая радиочувствительность клеток лимфом и их пониженная способность к репарации сублетальных повреждений, особенно в гипоксических зонах [1, 2]; относительно высокая скорость роста со временем удвоения объема для ЛХ 30—70 дней; реализация терапевтического эф-

фекта ионизирующей радиации преимущественно через апоптоз [3, 4]; вероятность быстрой репопуляции злокачественных клеток при некоторых лимфомах; возможность уменьшения частоты и выраженности лучевых повреждений при снижении величины разовой дозы. При радикальной ЛТ больных ЛХ изменение дозно-временных соотношений в пользу дневного дробления дозы направлено на увеличение терапевтического интервала за счет снижения частоты и выраженности лучевых повреждений.

Эти и другие варианты оптимизации ЛТ первичных больных ЛХ обобщены в докторской диссертации Н.В. Ильина [5]. В те годы в качестве системной терапии применялись циклы полихимиотерапии (ПХТ) COPP и CVPP, с которых начиналось лечение у больных с промежуточным и неблагоприятным прогнозом. ЛТ проводилась по принципам радикальной ЛТ на линейных ускорителях электронов. С 1986 г. развитие методов лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, изотопные методики) позволило отказаться от проведения стадирующей лапаротомии. С 1996 г. и по настоящее время в клинике используются современные методики ПХТ (ABVD, BEACOPP) согласно отечественным [6] и международным рекомендациям с учетом трех основных прогностических групп ЛХ [7]; в рамках комбинированного лечения отмечается тенденция к отходу от радикального лучевого лечения в сторону уменьшения объемов облучения до исходно пораженных очагов и снижения суммарных доз до 30–36 Гр; у всех больных применяется комбинированное лечение. В настоящее время все первичные больные ЛХ получают ЛТ в режиме мультифракционирования дозы облучения. Однако дискуссия о возможности сокращения объема и доз ЛТ в комбинированном лечении и уменьшения числа осложнений терапии (как ранних, так и поздних) продолжается до настоящего времени и требует аргументированных доказательств.

Представленный фрагмент исследований относится ко второму периоду работы отделения (1986–1996 гг.). Основной целью работы было оценить отдаленные результаты и осложнения нового режима фракционирования при первичном лучевом и комбинированном лечении больных ЛХ.

В задачи исследования входили:

- сравнительная оценка непосредственных результатов терапии при разных режимах фракционирования у больных ЛХ II–III стадии, получавших самостоятельную радикальную крупнополую ЛТ или комбинированное лечение;

- оценка частоты и выраженности клинически значимых лучевых реакций и осложнений при использовании ускоренного мультифракционирования (УМФ) и обычного фракционирования (ОФ) у больных, закончивших программу ЛТ или комбинированного лечения;

- анализ отдаленных результатов терапии (общая, безрецидивная, бессобытийная выживаемость) у больных ЛХ II–III стадии при дневном дроблении дозы и ОФ в подгруппах лучевого и комбинированного лечения.

Материалы и методы

Материал исследования составили клинические наблюдения и медицинская документация 255 первичных больных ЛХ II–IIIAV стадии, получавших первичное лечение с использованием самостоятельной крупнополной лучевой терапии по радикальной программе или ком-

бинированного лечения при различных режимах фракционирования дозы в ЦНИРРИ за период с мая 1985 г. по май 1997 г. включительно. Средний возраст больных составил 29,0 года, старше 45 лет было 27 (10,6%) больных.

Диагноз во всех случаях подтвержден гистологическим исследованием. Клиническое стадирование проводилось в соответствии с классификацией Анн-Арбор (1971) с учетом поправок, принятых в Коствольде (1989). Распределение больных по стадиям заболевания: IIA — 61, IIB — 17, IIIA — 105, IIIB — 72. Таким образом, у 177 (69,4%) больных была III стадия заболевания.

Выбор режима фракционирования в период с 1985 по 1992 г. проводился методом блоковой рандомизации, в дальнейшем большинство больных получали лечение в режиме УМФ. Среди 110 больных, лечившихся в режиме ОФ, только ЛТ получили 33 (30,0%), комбинированное лечение — 77 (70,0%). Из 145 больных, получавших лечение в режиме УМФ, самостоятельная ЛТ проводилась 48 (33,1%); у 97 (66,9%) пациентов лечение было комбинированным. Группы были сопоставимы между собой по основным исходным прогностическим факторам: клинической стадии, гистологическим вариантам, возрасту, факторам риска.

Всем больным проводилась ЛТ по крупнополной методике, одинаковая по объемам и суммарным дозам облучения. Лучевое лечение осуществлялось с переднезадних встречных фигурных полей на линейных ускорителях электронов с энергией 4,3 МэВ и 15 МэВ в режиме тормозного излучения.

Традиционный режим облучения включал лучевую терапию в течение четырех недель 5 раз в неделю по 1,8–2,5 Гр на различные регионы; по 2 Гр на основные точки учета (бифуркация трахеи и парааортальные лимфатические узлы). Режим УМФ осуществлялся в течение трех недель подведением на лимфатические коллекторы доз 1,0–1,7 Гр за фракцию; по 1,35 Гр на основные точки учета, 5 дней в неделю, 2 раза в день с интервалом 3,5–4 ч, в сутки — 2,7 Гр на основные точки учета. Независимо от режима фракционирования пораженные регионы получали 38–42 Гр (на крупные очаги до 44–46 Гр); зоны субклинического распространения облучали до дозы 36–38 Гр. Комбинированное лечение осуществлялось с применением схем ПХТ COPP и крупнополной лучевой терапии [6].

Лучевые реакции и осложнения, непосредственные и отдаленные результаты анализировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и классификацией Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORC), дополненной критериями Кооперативной группы исследователей.

Медиана наблюдения всех 255 больных составила 144 мес, в группе ОФ — 150 мес, УМФ — 114 мес.

Статистическая обработка материала проводилась с применением пакета программ Microsoft Excel, Statistica 6,0. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана — Майера, для сравнения кривых выживаемости применялся тест Gehan's Вилкоксона. Кроме того, использовали метод четырехполюсных таблиц, непараметрический критерий Фишера, критерий Стьюдента. Непосредственные результаты лечения оценивали в соответствии со следующими критериями: полный эффект — полное исчезновение всех признаков заболевания по крайней мере на 4 нед; частичный эффект — оце-

Таблица 1. Результаты лечения у больных ЛХ II—III стадии, получавших лучевое лечение в разных режимах фракционирования дозы облучения в рамках радикальной лучевой терапии или комбинированного химиолучевого лечения

Вид лечения	Число больных ОФ	Число больных УМФ	Полная ремиссия ОФ	Полная ремиссия УМФ	Частичная ремиссия ОФ	Частичная ремиссия УМФ	Прогрессирование ОФ	Прогрессирование УМФ
Лучевая терапия	33	48	33 (100)	45 (93,7)	0	0	—	3 (6,3)
Комбинированное лечение	77	97	61 (79,2)	75 (77,3)	5 (6,5)	7 (7,2)	11 (14,3)	15 (15,5)
Всего	110	145	94 (85,5)	120 (82,8)	5 (4,5)	7 (4,8)	11 (10,0)	18 (12,4)

Примечание. Данные представлены как число больных (в скобках — процент).

ниваемое уменьшение всех опухолевых образований на 50% и более на 4 нед; без эффекта — отсутствие выраженных изменений со стороны опухоли в течение 4 нед или уменьшение менее чем на 50%, или увеличение менее чем на 25%; прогрессирование — появление любых новых, ранее не наблюдавшихся очагов или увеличение имевшихся опухолевых образований на 25% и более.

Результаты

Результаты лечения представлены в табл. 1. Объективный ответ (полная и частичная ремиссия) составил 90,0% у больных, лечившихся в режиме ОФ, и 87,4% у пациентов, получавших лучевую терапию в режиме УМФ. При оценке непосредственных результатов лечения достоверных различий в достижении полной и частичной ремиссии, прогрессировании заболевания между группами, получавшими ЛТ в режиме дневного дробления дозы и ОФ, выявлено не было.

У 226 больных, успешно закончивших первичное лечение, в сроки от 6 до 113 мес возникло 49 (21,7%) рецидивов заболевания, из них в группе ОФ — у 28 (28,3%) из 99 больных, в группе УМФ — у 21 (16,5%) из 127. Достоверно чаще рецидивы выявлялись в группе пациентов, получавших ЛТ в режиме ОФ ($p=0,02$).

Среди больных, получавших самостоятельную ЛТ в режиме ОФ, было выявлено 9 (27,3%) рецидивов у 33 больных, закончивших программу первичного лечения, и 8 (17,8%) рецидивов у 45 больных, лечившихся в режиме УМФ ($p=0,2$). В группе комбинированного лечения в режиме ОФ рецидивы выявлены у 19 (28,8%) из 66 больных, прошедших первичное лечение, и у 13 (15,9%) из 82 пациентов, получавших облучение в режиме УМФ ($p=0,04$). Распределение больных с рецидивами по стадиям заболевания приведено в табл. 2. Достоверных различий между группами ОФ и УМФ по частоте возникновения рецидивов с учетом стадии заболевания выявлено не было из-за малого числа больных в каждой группе. Однако частота рецидивов была значительно меньше при облучении в режиме УМФ в группе в целом ($p<0,03$) и у больных с симптомами

интоксикации — у 14 из 42 больных в группе ОФ и у 7 из 47 больных в группе УМФ ($p<0,04$).

При оценке сроков возникновения рецидивов существенных различий между группами ОФ и УМФ выявлено не было. Так, длительность первой ремиссии составила $32,8\pm 4,5$ мес в группе ОФ и $31,6\pm 3,8$ мес в у больных, лечившихся в режиме УМФ. Характер рецидивов представлен в табл. 3.

Маргинальные рецидивы были выявлены в подмышечной и заушной области. Истинные рецидивы, т.е. рецидивы в зоне облучения, выявлялись как в средостении, забрюшинных лимфатических узлах, так и в зонах периферических лимфатических коллекторов. Распространение заболевания чаще проявлялось поражением подвздошных и паховых лимфатических узлов у больных, получавших ЛТ ниже диафрагмы на парааортальные лимфатические узлы и селезенку. Диссеминация по органам проявлялась в первую очередь поражением легких, реке костей и печени. Различий в характере рецидивов выявлено не было.

Таблица 2. Частота возникновения рецидивов ЛХ в группах ОФ и УМФ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	число больных	ОФ число рецидивов абс.	ОФ число рецидивов %	УМФ число больных	УМФ число рецидивов абс.	УМФ число рецидивов %
II A	22	6	27,3	39	8	20,5
II B	5	2	40,0	12	1	8,3
III A	46	8	17,4	59	6	10,2
III B	37	12	32,4	35	6	17,1
Всего	110	28	25,45	145	21	14,5*

Примечание. * $p<0,03$ по сравнению с группой ОФ.

Таблица 3. Характер рецидивов у больных ЛХ в зависимости от вида фракционирования

Характер рецидивов	Лучевая терапия ОФ	Лучевая терапия УМФ	Комбинированное лечение ОФ	Комбинированное лечение УМФ	Всего ОФ	Всего УМФ
Маргинальный	1	1	—	—	1	1
Истинный	2	3	4	2	6	5
Распространение	1	2	4	2	5	4
Диссеминация	5	2	11	9	16	11
Итого	9	8	19	13	28	21

Таблица 4. Распределение рецидивов по стадиям у больных ЛХ

Стадия рецидива	ОФ		УМФ	
	абс.	%	абс.	%
I A	4	14,3	2	9,5
II A	3	10,7	3	14,3
II B	3	10,7	4	19,1
III A	1	3,6	—	0
IV B	17	60,7	12	57,1
Всего	28	100	21	100

Было проведено клиническое стадирование рецидивов. Результаты представлены в табл. 4. Значимых различий в стадии рецидивов в зависимости от фактора фракционирования выявлено не было. В структуре рецидивов преобладали распространенные стадии.

Рецидив с увеличением стадии заболевания в группе ОФ был выявлен у 17 (60,7%) больных; та же стадия, что и при первичном лечении, диагностирована у 4 (14,3%); рецидив с меньшим распространением, чем при первичном выявлении болезни, установлен у 7 (25,0%) больных. В группе УМФ стадия с большим распространением болезни при рецидиве констатирована у 12 (57,1%) больных; та же стадия, что и при первичном лечении, у 4 (19,1%); стадия с меньшим распространением установлена у 5 (23,8%).

Очевидно, что рецидивы являются фактором, ухудшающим выживаемость. Меньшая частота рецидивов в группе дневного дробления дозы по сравнению ОФ показывает перспективность режима УМФ в улучшении прогноза для больных ЛХ, получавших это лечение.

При проведении крупнопольного облучения суммарные дозы на медиастинальные отделы легких составляли 36–44 Гр, на верхушки легких — 42–48 Гр, центр сердца — 37–46 Гр. У 19 больных с экстранодальным поражением легкого при облучении всего органа разовые дозы на центр облучаемого легкого составили 1,2–1,6 Гр, суммарные — 16–23 Гр.

Наиболее частыми осложнениями ЛТ при облучении средостения у больных ЛХ являются пневмониты. Критериями для установления диагноза клинически выраженного пневмонита служили связь с предшествовавшим облучением; наличие клинических симптомов (одышка, повышение температуры, кашель, аускультативные и перкуторные данные); специфические изменения на рентгенограмме — усиление легочного рисунка, инфильтративные изменения, соответствующие полям облучения.

Таблица 5. Количество клинически выраженных пневмонитов у больных ЛХ, получавших ЛТ в различных режимах фракционирования

Группы	ОФ	УМФ	p
ЛТ	10 из 33; 30,3%	3 из 48; 6,25%	0,004
Комбинированное лечение	18 из 77; 23,4%	16 из 97; 16,5%	>0,05
Всего	28 из 110; 25,4%	19 из 145; 13,1%	0,01

Диагноз пневмонита был установлен у 47 (18,3%) из 255 больных. Сроки выявления варьировали от 1 до 6 мес, в среднем составляя 3,4 мес, и не различались в группах с ОФ и УМФ — $3,5 \pm 0,2$ и $3,3 \pm 0,3$ мес соответственно ($p > 0,1$). Распределение лучевых пневмонитов по группам больных представлено в табл. 5. У больных, получавших лучевую терапию в режиме дневного дробления дозы, пневмониты встречались достоверно реже, чем в группе ОФ (13,1 и 25,4% соответственно; $p = 0,01$). Особенно четко это прослеживалось в подгруппах больных, получавших только ЛТ — 6,25% в группе УМФ и 30,3% в группе ОФ ($p = 0,004$). Достоверного различия в частоте пневмонитов в группе больных, получавших комбинированное лечение, выявлено не было.

В сроки от 3 до 8 мес было выявлено 11 (4,3%) случаев перикардита: у больных группы ОФ — 8 (7,3%), из них 2 в группе ЛТ и 6 в группе комбинированного лечения; в группе УМФ — 3 (2,1%), из них у одного больного в группе ЛТ и у двух в группе комбинированного лечения ($p = 0,04$), т.е. частота перикардитов была достоверно ниже у больных, получавших ЛТ 2 раза в день.

Herpes zoster также относится к числу частых осложнений ЛТ. Из 255 больных, вошедших в исследование, локализованная форма опоясывающего лишая была выявлена у 38 (14,9%). Женщин было 27, мужчин 11. У 20 (54%) больных герпетические высыпания локализовались на коже грудной клетки, реже встречались поражения кожи живота, конечностей, наружных половых органов, слизистой полости рта. Заболевание возникало в сроки 1–22 мес от начала лечения, среднее время проявления $6,4 \pm 0,7$ мес от начала лечения.

При сравнении группы из 38 больных, у которых развился опоясывающий лишай, с остальными 217 пациентами выявилось, что женщины заболевали им чаще (71,0 и 55,3% соответственно; $p = 0,04$). Зависимости частоты возникновения от возраста, гистологических вариантов, стадии заболевания выявлено не было. Опоясывающий лишай развился у 12 (14,8%) пациентов, получавших ЛТ в самостоятельном режиме, и у 26 (14,9%) больных, получавших комбинированное лечение.

Для выявления значимости фактора фракционирования дозы облучения в возникновении опоясывающего лишая были сравнены группы ОФ и УМФ. Герпес был выявлен одинаково часто в обеих группах: среди получавших режим ОФ — у 18 (16,4%) из 110 больных, в группе УМФ — у 20 (13,8%) из 145 пациентов ($p = 0,3$).

Оценка гематологических осложнений терапии проводилась по минимальному значению показателей клинического анализа крови в процессе лечения, степень гематологической токсичности оценивали в соответствии со шкалой Clinical Trial Center National Cancer Institute Canada (CTC-NCIC).

Лейкопения I–IV степени в процессе лечения была выявлена одинаково часто: у 108 (98,2%) больных, лечившихся в режиме ОФ, и у 144 (99,3%) — в группе УМФ. Также одинаково часто была выявлена тромбоцитопения I–IV степени: у 108 (98,2%) пациентов, лечившихся в режиме ОФ, и у 140 больных (96,6%) в группе УМФ (рис. 1). Частота лейкопении IV степени была выше у больных, лечившихся в режиме ОФ, чем у пациентов

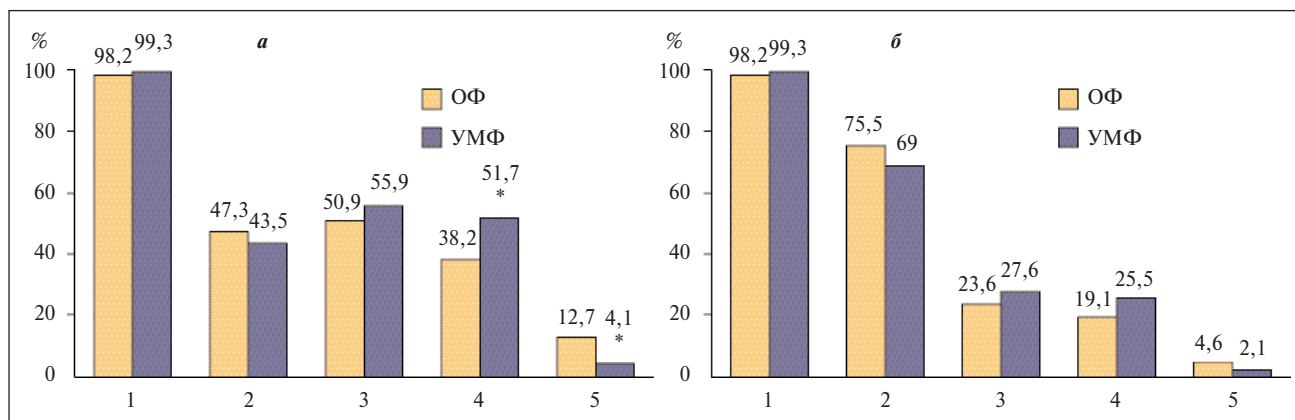


Рис. 1. Частота лейкопении (а) и тромбоцитопении (б) в процессе лечения в группах ОФ и УМФ: 1 — I–IV степени, 2 — I–II степени, 3 — III–IV степени, 4 — III степени, 5 — IV степени
* Различия достоверны

с дневным дроблением дозы — 12,7 и 4,1% соответственно ($p < 0,02$; см. рис. 1, а). Такая же тенденция сохранялась и в подгруппах самостоятельной ЛТ — у 12,0% больных, лечившихся в режиме ОФ, и у 5,2% пациентов, получавших режим УМФ ($p < 0,05$), в группе комбинированного лечения — 13,0 и 5,2% соответственно ($p < 0,05$).

Тромбоцитопения IV степени в целом в группе (см. рис. 1, б) и при самостоятельном лучевом лечении встречалась одинаково часто в группах ОФ и УМФ, но частота ее была больше у больных, получавших режим ОФ в комбинированной терапии, чем у лечившихся 2 раза в день (5,2 и 1,0% соответственно; $p < 0,05$).

Оценка гематологической токсичности режимов ОФ и дневного дробления дозы при самостоятельной ЛТ и комбинированном лечении показала, что осложнений IV степени меньше у больных, получающих режим ЛТ с УМФ дозы.

Из поздних осложнений лечения наиболее грозными являются вторые опухоли. Среди 255 пациентов, находившихся под наблюдением, у 5 (2,0%) в срок от 2 до 15 лет развились вторые опухоли. Все вторые опухоли были выявлены у лечившихся в режиме ОФ и получавших комбинированную терапию с применением циклов ПХТ COPP. Формы вторых опухолей у больных ЛХ приведены в табл. 6. У двух больных вторые опухоли находились в зоне, ранее подлежавшей облучению. У всех пациентов вторые опухоли развились в довольно молодом возрасте (от 23 до 49 лет).

Из 255 больных ЛХ II–III АВ стадии в сроки наблюдения от 3 мес до 17 лет умерли 64 (25,1%) пациента, из них 35 в группе ОФ и 29 лечившихся в режиме УМФ.

Общая выживаемость всех больных, вошедших в исследование, рассчитанная по методу Каплана — Майера, составила: 5-летняя — 83,0%, 10-летняя — 77,4%, 15-летняя — 68,3%; безрецидивная выживаемость — 78,3, 76,5 и 75,0%; бессобытийная выживаемость — 67,0, 62,5 и 55,5% соответственно.

При анализе зависимости общей выживаемости от фактора фракционирования дозы во времени в целом по группам ОФ и УМФ 5-летняя выживаемость составила 79,0 и 84,5%, 10-летняя — 72,1 и 82,8%, 15-летняя — 67,4 и 72,0% соответственно (рис. 2, а). Различия в выживаемости между группами статистически недостоверны.

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от фактора фракционирования дозы в целом по группам ОФ и УМФ 5-летняя выживаемость составила 72,2 и 82,8%, 10-летняя — 69,8 и 81,5% соответственно (см. рис. 2, б). Различия в безрецидивной выживаемости между группами достоверны.

5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов, получавших ОФ и УМФ, составила 62,2 и 72,0%, 10-летняя — 56,3 и 62,1% соответственно ($p > 0,05$; см. рис. 2, в). Более низкая бессобытийная выживаемость в группе больных, получавших ОФ, объясняется тем, что все вторые опухоли были выявлены у больных этой группы.

ЛХ IIIB стадии является прогностически неблагоприятной, в настоящее время существенно изменился подход к ее терапии. Это обусловило необходимость анализа результатов лечения больных ЛХ IIIB стадией по сравнению с пациентами с IIA, IIВ и IIIА стадиями заболевания.

Таблица 6. Вторые опухоли у больных ЛХ

Больной	Возраст при постановке диагноза ЛХ, годы	Число циклов ПХТ	Цикл ПХТ	Вторая опухоль	Срок возникновения после окончания первой программы лечения	Возраст на момент второй опухоли, годы
В	21	2	COPP	Лимфома	3 года	23
Г	17	1	COPP	Рак желудка	14 лет	31
Н	31	2	COPP	Острый лейкоз	2 года	33
О	29	3	COPP	Фиброзная гистиоцитома передней брюшной стенки	15 лет	44
С	38	2	COPP	Меланома	11 лет	49

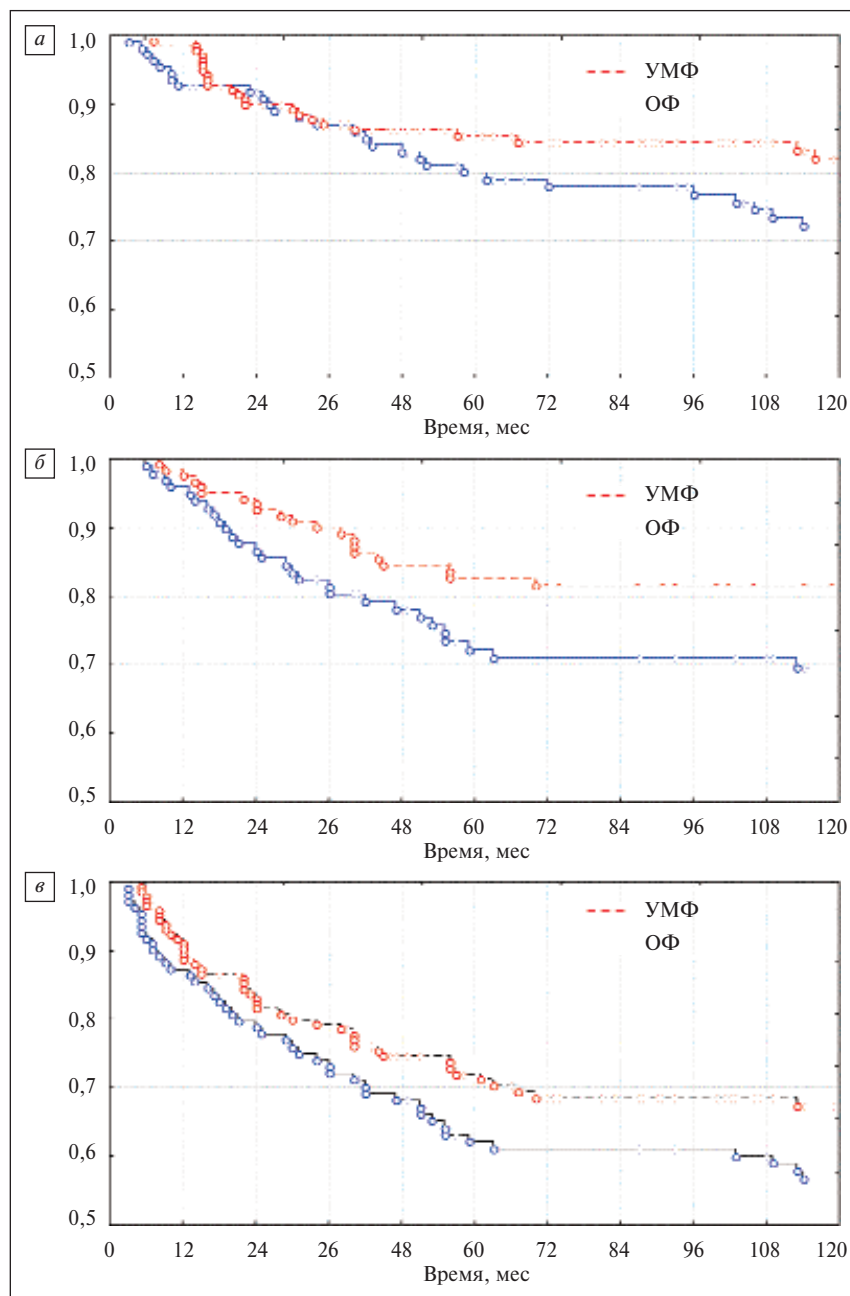


Рис. 2. Общая (а; $p > 0,05$), безрецидивная (б; $p = 0,04$) и бессобытийная (в) выживаемость больных в зависимости от режима фракционирования

Таблица 7. Выживаемость больных в группах ОФ и УМФ в зависимости от стадии ЛХ

Стадия	Группа	Число больных	5-летняя выживаемость, %		
			общая	безрецидивная	бессобытийная
II A	ОФ	22	90,5	72,6	66,9
	УМФ	39	97,5	77,8	73,7
II B	ОФ	5	60,0	32,0	20,0
	УМФ	12	89,0	82,0	43,0
III A	ОФ	46	82,6	82,6	79,0
	УМФ	59	84,9	87,0	72,0
III B	ОФ	37	70,0	61,0	46,0
	УМФ	35	75,4	76,8	58,0

Результаты исследования выживаемости в зависимости от стадии заболевания и режима фракционирования приведены в табл. 7. Общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость пациентов с ПВ стадией заболевания при лечении в режиме УМФ была несколько выше. При сравнении общей и безрецидивной выживаемости больных ЛХ ПВ стадии с выживаемостью при ПИА стадии было выявлено, что при облучении в режиме ОФ выживаемость больных с ПВ стадией ЛХ достоверно хуже. В группе УМФ достоверных различий общей и безрецидивной выживаемости у больных с ПИА и ПВ стадией выявлено не было.

На основании изложенного можно заключить, что при первичном лечении больных ЛХ II—ПВВ стадии режим УМФ достоверно снижает частоту рецидивов, увеличивает безрецидивную выживаемость и уменьшает частоту лучевых повреждений, тем самым доказывая свое преимущество в сравнении с обычным фракционированием дозы, и может быть рекомендован для применения в клинической практике как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Методика утверждена Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Регистрационное удостоверение №ФС-2006/318-у от 31 октября 2006 г.).

Л и т е р а т у р а

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М., Высшая школа; 2004.
2. Jakobsson P.A., Littbrand B. Fractionationscheme with low individual tumor doses and high total dose. Acta Radiol Ther Phys Biol 1973;12:337—46.
3. Акимов А.А., Ильин Н.В. Некоторые биологические аспекты лимфомы Ходжкина и новые подходы к ее терапии. Вopr онкол 2003;49(1):31—40.
4. Hall E.J. Clinical response of normal tissues. In: Radiobiology for the Radiologist. E.J. Hall (ed). 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 352.
5. Ильин Н.В. Оптимизация методов лучевой терапии лимфогранулематоза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 1993.
6. Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (eds). Philadelphia; 1999.
7. Демина Е.А. Современные подходы к лечению лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина). Современ онкол 2002;1(1):29—33.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВЫХ ПРОГРАММ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Е.А. Демина, О.П. Трофимова, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова, А.Г. Бородинкина, Н.Е. Кондратьева
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Представлены краткий анализ основных направлений в лечении лимфомы Ходжкина за последние 80 лет и собственные 30-летние результаты лечения больных (n=566) по последовательно проводимым протоколам. Выявлены преимущества разделения больных по прогностическим группам в соответствии с опухолевой массой для выбора объема лечения, современных химиолучевых программ последнего поколения перед радикальной лучевой и химиотерапией, а также комбинированных программ последнего поколения перед предыдущими. Показана возможность достижения одинаково высоких результатов лечения во всех прогностических группах при проведении современных комбинированных программ последнего поколения без нарушения объема и режима лечения: 5-летняя общая выживаемость составила 98, 95 и 90% в благоприятной, промежуточной и неблагоприятной группах соответственно. Полученные результаты аналогичны результатам крупных мировых исследовательских центров. Обсуждаются вопросы адекватного планирования исследований и доказательной базы при внедрении в практику новых лечебных программ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, комбинированное лечение, современные программы терапии

THE EFFECTIVENESS OF CHEMO-RADIOTHERAPY PROGRAMS OF LAST GENERATION IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

E.A. Demina, O.P. Trofimova, G.S. Tumyan, E.N. Unukova, A.G. Borodkina, N.E. Kondratieva
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

We report the brief analysis of basic treatment directions for last 80 years and our own 30-years results of therapy (total: 566 patients) under consistent treatment protocols. We determined the benefit of patients division on prognostic groups according to tumor burden for a treatment choice. It was demonstrated the advantage of modern chemo-radiotherapy programs of last generation over radical radiotherapy and chemotherapy, and also the combined modality programs of last generation over previous treatment options. Our data showed the ability to achieve the equally high results in all prognostic groups at carrying out of the modern combined modality programs of last generation without treatment regimen deviations: the 5-years overall survival was 98 %, 95 % and 90 % in favorable, intermediate and poor prognosis groups respectively. These outcomes were similar to results of the large research centers. Adequate planning of studies at introduction in practice new treatment programs is discussed.

Key words: Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, combined modality therapy, modern treatment programs

Заболевание, известное сегодня как лимфома Ходжкина — ЛХ (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз), было описано впервые англичанином Томасом Ходжкиным в 1832 г., но только в последние 80 лет появились и стали развиваться методы терапии, давшие возможность излечения для большинства больных [1]. Число схем полихимиотерапии (ПХТ) и вариантов лучевой терапии, использующихся сегодня в мировой практике для лечения этого заболевания, велико. Однако в основу современных концепций лечения ЛХ было положено менее десятка идей. Эти несколько принципиально новых концепций были предложены авторами из разных стран мира и в большинстве своем явились результатом работы целых исследовательских коллективов. Первым в этом ряду исследователей можно считать шведского радиолога R. Gilbert, заложившего основы радикальной лучевой терапии (РЛТ). В 1925 г. R. Gilbert [2] предложил при лечении ЛХ облучать не только клинически пораженные лимфатические узлы, но и зоны сопредельных лимфатических коллекторов. Через 25 лет, в 1950 г. его ученица V. Peters, работавшая в Институте радиотерапии в Онтарио (Канада), опубликовала результаты применения этой методики у 113 больных с I стадией ЛХ. 10-летняя выживаемость в этой группе больных достигла 79%, однако в группе больных с III стадией заболевания, получавших лечение по этой же программе, 10-летняя выживаемость по-прежнему оставалась равной нулю [3]. Столь же безуспешными в эти годы были и попытки лечения больных с IV стадией заболевания. Окончательно программа РЛТ

для больных ЛХ была разработана и внедрена в мировую практику V. Peters в соавторстве с Н. Kaplan, руководителем отдела радиологии медицинского факультета Стэнфордского университета (США) в начале 1960-х годов.

В 1940—50-х годах были синтезированы и начали применяться для лечения онкологических больных химиопрепараты с различным механизмом действия: эмбихин (мустарген), хлорамбуцил, циклофосфамид, CCNU, винкристин, винбластин, прокарбазин, метотрексат и другие, а также синтетический стероидный гормон — преднизолон. Попытки лечения больных с распространенными стадиями ЛХ с использованием одного, двух или даже четырех химиопрепаратов поначалу не улучшили выживаемости больных. Удачной оказалась лишь комбинация из четырех химиопрепаратов — мустаргена, винкристина, прокарбазина и преднизолон, повторяющаяся с постоянными 2-недельными интервалами (схема МОРП). Началом эры химиотерапии в лечении ЛХ следует считать публикацию в 1967 г. V.T. De Vita и A.A. Serpick [4] из Национального института рака в США, которые представили результаты лечения 43 больных с распространенными стадиями ЛХ, получивших ПХТ по схеме МОРП; частота полных ремиссий впервые в этой группе больных составила 81%. В 1980 г. был опубликован анализ отдаленных результатов лечения по этой схеме первых 198 больных: частота полных ремиссий осталась прежней — 80%, и у 54% из этих больных сохранялась полная ремиссия в течение 10—20 лет [5]. Однако подтвердить впоследствии столь высокую эффективность

этой программы лечения не удалось ни в одном из семи крупных многоцентровых исследований как в Европе, так и в Америке. В этих исследованиях частота полных ремиссий колебалась от 46 до 78%, а число больных, длительно оставшихся в полной ремиссии, — от 16 до 37% [6]. Хотя схема МОРР получила широчайшее распространение в мире, заявленные авторами результаты лечения оказались уникальными и невозпроизводимыми как в условиях других клиник, так и в многоцентровых исследованиях [6, 7]. Кроме того, наряду с высокой эффективностью эта комбинация химиопрепаратов обладала и высокими миелотоксичностью и эметогенностью. Поэтому в последующее десятилетие появилось большое число схем, в которых вместо мустаргена использовались не менее эффективные, но обладавшие меньшей токсичностью химиопрепараты — хлорамбуцил, циклофосфамид, CCNU, а вместо винкристина — винбластин (схемы COPP, CVPP, CIVPP и др.).

Синтезирование противоопухолевых антибиотиков и дакарбазина позволило группе исследователей из Милана под руководством G. Bonadonna создать новую эффективную комбинацию химиопрепаратов — схему ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Первые результаты лечения больных ЛХ по этой схеме были опубликованы в 1975 г. [8]. Несмотря на то что уже в первом рандомизированном исследовании было показано преимущество схемы ABVD перед схемой МОРР, потребовалось более 20 лет для подтверждения этого факта в нескольких больших многоцентровых исследованиях с длительными сроками прослеженности [7].

В 1976 г. L. Prosnitz и соавт. [9] предложили новую концепцию лечения больных с генерализованными стадиями — использовать лучевую терапию в сниженных дозах (20 Гр) в середине курса ПХТ, когда основная опухолевая масса сокращена на 50—80%. Этим достигали две цели: уменьшение объема опухоли позволяло сократить поля лучевой терапии, что уменьшало число лучевых осложнений, кроме того, сочетание двух методов сокращало число рецидивов с 30—40% до 10—12% [9, 10].

К началу 1990-х годов накопленный в крупных многоцентровых исследованиях опыт позволил определить основные клинические и лабораторные прогностические факторы и выделить группу больных с неблагоприятным течением ЛХ. Выделение неблаго-

приятных прогностических факторов и принцип разделения больных на прогностические группы также можно отнести к концептуальным идеям в лечении ЛХ, несмотря на то что различные исследовательские центры используют разные комплексы прогностических факторов [7], что существенно влияет на формирование прогностических групп (рис. 1).

Теоретические работы, в которых изучались причины возникновения резистентного опухолевого клона, показали, что на его формирование оказывают влияние как увеличение интервала между циклами химиотерапии, так и снижение доз препаратов [11, 12]. На основании этих теоретических разработок в начале 1990-х годов две группы исследователей — из Стэнфордского института в США и из Германии — независимо друг от друга предложили новую и на сегодняшний день последнюю концепцию лечения больных неблагоприятной прогностической группы и новые программы интенсифицированного лечения. Стэнфордская группа предложила программу Stanford V, а Германская группа по изучению ЛХ (German Hodgkin's lymphoma Study Group — GHSG) — курсы BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный [13, 14]. Появлению этих программ способствовало внедрение в лечебную практику нового высокоэффективного противоопухолевого препарата этопозид, а кроме того, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), которые позволили проводить всю программу лечения без существенного удлинения интервалов и снижения доз.

Стэнфордская группа выполняла исследование в одном центре — в Стэнфорде, и уже первые попытки воспроизвести в других клиниках результаты, полученные авторами программы, оказались неудачными: как непосредственные, так и отдаленные результаты в крупных клиниках Италии и Испании оказались существенно хуже [15, 16]. GHSG построила свое исследование по иному принципу — участие в протоколе 500 клиник из Германии и из 9 стран Европы позволило в короткий срок включить в рандомизированное исследование почти 1200 больных и сравнить новые программы с программами предыдущего поколения [17]. Участие большого числа клиник и включение в исследование в короткий срок большого числа больных позволили не только быстро оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения, но и повысить достоверность исследования.

Однако несмотря на такой прогрессивный подход, для подтверждения репутации протокола необходимо воспроизведение результатов в независимых исследованиях. В России высокая эффективность программы BEACOPP была подтверждена двумя крупными клиниками — Гематологическим научным центром РАМН и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [18, 19].

Эффективность лечебных программ последнего поколения во всех прогностических группах как по непосредственным результатам лечения, так и по отдаленным столь высока, что выявить преимущество одной из программ возможно лишь

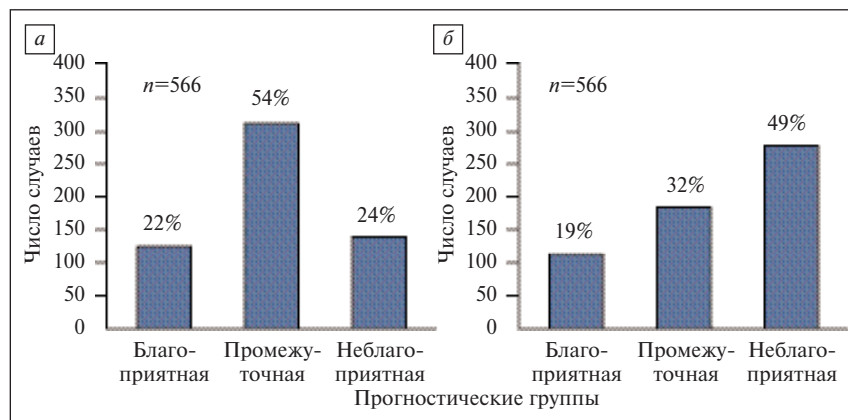


Рис. 1. Распределение больных по прогностическим критериям 1980-х годов (EORTC) — в соответствии со стадией заболевания (а) и по прогностическим критериям 1990-х годов (GHSG) — в соответствии с массой опухоли (б)

при сравнении больших контингентов больных. Например, для благоприятной прогностической группы 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 65% при проведении РЛТ. Чтобы статистически подтвердить преимущество комбинированной химиолучевой терапии (КТ) в 10% по показателю 5-летней безрецидивной выживаемости, необходимо включить в исследование более 660 больных. Для подтверждения преимущества в 5% при оценке 15-летней общей выживаемости необходимо более 1800 больных [20, 21].

Вышесказанное демонстрирует, как трудно идет поиск новых программ, как трудно доказать их преимущество и насколько необходимо подтверждение эффективности перспективных программ независимыми исследованиями.

За 30 последних лет (с 1975 по 2005 гг.) в РОНЦ лечение больных ЛХ проводилось по протоколам, причем каждый следующий протокол базировался на результатах предыдущих.

С 1978 по 1990 гг. целью рандомизированного исследования было выявление преимущества КТ перед РЛТ и полихимиотерапией у больных благоприятной и промежуточной прогностических групп.

В группе с благоприятным прогнозом ($n=105$) проводилась рандомизация между РЛТ (облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы + парааортальных лимфатических узлов) и КТ. При проведении лучевой терапии использовалась разовая очаговая доза (РОД) по 1,5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр, изодоза 40 Гр ($n=43$). КТ проводилась по схеме 2 цикла CVPP + облучение зон исходного поражения РОД по 1,5 Гр до СОД 45 Гр + 2 цикла CVPP ($n=62$). ПХТ по схеме CVPP включала циклофосфан по 650 мг/м² в 1-й и 8-й дни, винбластин по 6 мг/м², но не более 10 мг в 1-й и 8-й дни, натулан по 100 мг/м² с 1-го по 14-й день ежедневно, преднизолон по 40 мг/м² с 1-го по 14-й день ежедневно с отменой за 1 или 3 дня, цикл возобновлялся на 28-й день.

В промежуточной прогностической группе с 1978 по 1990 г. рандомизация проводилась между РЛТ в 3 этапа ($n=32$) шестью циклами ПХТ по схеме CVPP ($n=60$) и КТ по следующей программе: 3 цикла ПХТ по схеме CVPP + облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы РОД по 2,5 Гр до СОД 40 Гр + 3 цикла CVPP ($n=78$); всего рандомизировано 170 больных. С 1987 по 1998 г. в этой прогностической группе изучалась эффективность комбинированного лечения с уменьшенным объемом лучевой терапии. Больные ($n=46$) получали химиотерапию по схеме CVPP в том же режиме, но были сокращены как объем лучевой терапии (до зон исходного поражения), так и суммарная доза на каждое поле (до СОД 36 Гр при РОД 2 Гр, изодоза 36 Гр). С 1998 г. по декабрь 2004 г. 43 больных промежуточной прогностической группы получили лечение по программе 6 циклов ПХТ по схеме ABVD (адрибластин 25 мг/м², винбластин 6 мг/м², блеомицин 10 мг/м², дакарбазин 375 мг/м² в 1-й и 14-й дни, цикл возобновляется на 28-й день) и облучение зон исходного поражения РОД 2,0 Гр до СОД 30–36 Гр. Общее число больных в группе 259.

В неблагоприятной прогностической группе ($n=202$) с 1975 по 1997 г. 129 больных получили 6–8 циклов по схеме CVPP и у 47 из них проводилось дополнительное облучение остаточных лимфатических узлов.

С 1998 по 2004 г. 73 больных неблагоприятной прогностической группы получали лечение по программе 8 циклов BEACOPP-базовый ± лучевая терапия. Схема BEACOPP включала циклофосфан по 650 мг/м² в/в в 1-й день, адрибластин 25 мг/м² в/в в 1-й день, этопозид по 100 мг/м² в/в с 1-го по 3-й день, натулан по 100 мг/м² с 1-го по 7-й день ежедневно, онковин 1,4 мг/м² в/в в 8-й день, блеомицин 10 мг/м² в/в в 8-й день, преднизолон по 40 мг/м² с 1-го по 8-й день ежедневно с отменой за 1 или 3 дня, цикл возобновлялся на 21-й день. В связи с тем что с 2000 по 2004 г. закупки в Россию натулана были прекращены, прокарбазин в схеме BEACOPP-базовый был заменен на дакарбазин в дозе 375 мг/м² в/в в 1-й день, и схема получила название BEACODP. Лечение по схеме BEACOPP получили 34 больных, а по схеме BEACODP — 39 больных. После 8-го цикла полихимиотерапии и полного обследования больного на 14-й день (но не позднее 21-го) проводилась лучевая терапия на зоны остаточных опухолевых масс и зоны исходно больших массивов РОД 2,0 Гр до СОД 30–36 Гр.

Эффективность лечения, его непосредственные и отдаленные результаты оценены у больных, получивших не менее двух циклов химиотерапии или одного этапа лечения по программе РЛТ и прослеженных не менее 4 мес после окончания лечения. Всего больных, отвечающих этим условиям, было 566. Следует подчеркнуть, что лечение исключительно на базе РОНЦ проведено лишь 51% больных, а 49% больных получили лечение частично в РОНЦ, частично — по месту жительства (43,8%) или полностью по месту жительства в соответствии с рекомендациями РОНЦ (5,2%). Кооперация с региональными клиниками позволила, с одной стороны, нивелировать преимущества условий лечения в крупной специализированной клинике, а с другой — предоставила региональным клиникам возможность приобрести опыт лечения больных ЛХ по современным программам. Таким образом, представленные данные показывают объективную возможность проведения адекватной терапии у первичных больных ЛХ в России.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения оценивали в соответствии с рекомендациями EORTC и рабочего совещания в Cotswald [7, 9–11].

Полной ремиссией (CR — complete remission) считается полное исчезновение всех опухолевых проявлений заболевания на срок не менее 4 мес после окончания лечения. Неуверенная полная ремиссия — (CR [u] — complete remission uncertain) определяется в тех случаях, когда после окончания лечения обнаруживаются увеличенные до 1,0–1,5 см единичные лимфатические узлы и их размеры не увеличиваются в течение 4 мес и более после окончания лечения [7, 12].

Отдаленные результаты лечения оценивали по следующим критериям: выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF — freedom from treatment failure survival), рассчитывалась от начала лечения до любой «неудачи» лечения или до даты последнего сообщения о статусе больного; неудача лечения — прогрессирование в процессе лечения, отсутствие полной или неуверенной полной ремиссии после окончания всей программы лечения, рецидив, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, смерть от любой причины; выживаемость, зависящая от заболевания (DSS — disease specific survival), рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти

от данной болезни или до даты последнего сообщения о статусе больного; общая выживаемость (OS — overall survival) рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последнего сообщения о статусе больного. Общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения. Бессобытийная выживаемость (EFS — event free survival) рассчитывалась от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или до даты последнего сообщения о статусе больного. Отрицательное событие определяется как прогрессирование, отсутствие CR после окончания всей программы лечения, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины, а также возникновение второй опухоли или любого другого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни больного.

Статистическую обработку материала производили при помощи программ математической обработки данных Statistica 6.0. Кривые выживаемости строили по методике Каплана — Майера, а достоверность различий выживаемости оценивали с использованием log-rank теста [13].

Лечение больных ЛХ благоприятной прогностической группы. Непосредственная эффективность лечения в этой группе больных не различалась — общее число CR и CR[u] одинаково: 93% (40 из 43 больных) при проведении РЛТ и 91,9% (57 из 62 больных) при проведении КТ. Однако в группе больных, получавших КТ, отмечено статистически значимо меньшее число неудач лечения по сравнению с группой больных, получавших РЛТ (16,1

против 41,8%; $p=0,003$). Преимущество КТ было подтверждено и статистически значимо лучшей 10-летней FFTF: 78,8% в группе, получившей КТ, против 46,6% в группе, получившей радикальную лучевую терапию ($p=0,007$; рис. 2, а).

Статистически значимых различий между кривыми OS в целом не выявлено (см. рис. 2, б), однако OS не различается лишь в первые 8 лет наблюдения: 96,6% в группе РЛТ и 98,4% в группе КТ. В дальнейшем кривая выживаемости больных, получавших РЛТ, начинает прогрессивно снижаться и достигает к 20 годам наблюдения 65,3%, в то время как кривая выживаемости больных, получивших КТ, все это время остается на прежнем уровне — 98,4% (см. рис. 2, б). В исследованиях, в которые включено большее число больных, различие в OS становится статистически значимым [23].

Использование разных прогностических критериев, методик лучевого лечения, схем химиотерапии, критериев оценки эффективности и сроков наблюдения не заслоняет четко прослеживающейся общей тенденции, которая выявляет преимущество КТ в сокращенном объеме перед РЛТ для больных ЛХ благоприятной прогностической группы (табл. 1).

Лечение больных ЛХ промежуточной прогностической группы. При оценке эффективности терапии в промежуточной прогностической группе количество успешных пролеченных больных (общее число CR и CR[u]) в группах, получавших РЛТ и ПХТ, не различалось и составило 84,4 и 69,2% соответственно ($p=0,1$), но было статистически значимо больше (98,3%) в группе КТ

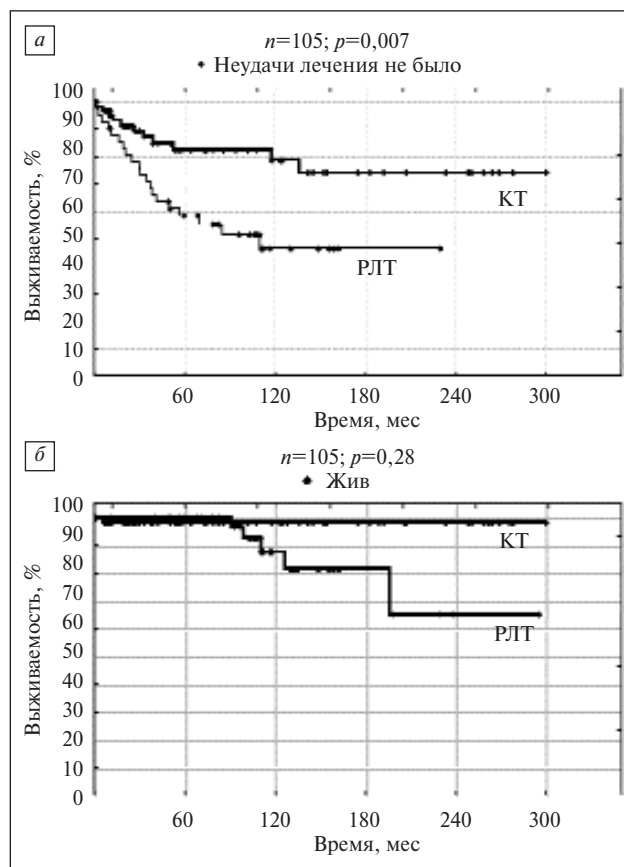


Рис. 2. FFTF (а) и OS (б) больных ЛХ в благоприятной прогностической группе

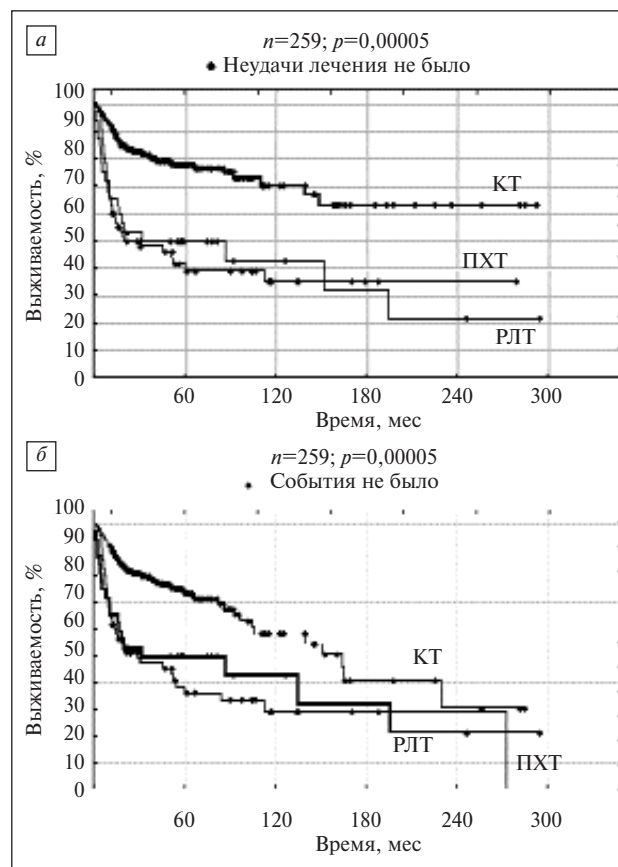


Рис. 3. FFTF (а) и EFS (б) больных ЛХ в промежуточной прогностической группе

Таблица 1. Эффективность лечения больных ЛХ благоприятной прогностической группы по данным различных исследовательских групп

Показатель	EORTC[22] РЛТ/КТ	GHSB [17] РЛТ/КТ	UK Lymphoma Group [23] РЛТ/КТ	РОИЦ РЛТ/КТ
Число больных	165/168	305/312	115/111	43/57
CR + CR[u], %	99/97	Нет данных	91/90	93/91,9
Рецидивы, %	21/11	20/2,9	22,6/9,0	41,8/16,1
OS, %	6-летняя 96/98	7-летняя 94/94	5-летняя 92/98 ($p=0,036$)	8-летняя 96,6/98,4
Другие виды выживаемости, %	6-летняя EFS 80/90 ($p=0,0228$)	7-летняя FFTF 75/91 ($p<0,05$)	5-летняя RFS 70/87 ($p=0,002$)	10-летняя FFTF 46,6/78,8 ($p=0,007$)

Примечание. RFS (relapse free survival) — безрецидивная выживаемость.

($p=0,05$ по сравнению с РЛТ и $p=0,00005$ по сравнению с ПХТ). Общее число неудач лечения было статистически значимо меньше в группе КТ по сравнению с группами ПХТ и РЛТ: 28,2 против 56,9 и 46,8% ($p=0,00005$ и $p=0,03$) соответственно. При сравнении FFTF и EFS преимущество также имела группа КТ (рис. 3). 10-летняя OS оказалась статистически значимо выше в группе КТ по сравнению с таковой в группе ПХТ — 74,9 против 59,4% ($p=0,012$) и не отличалась от OS в группе больных, получивших РЛТ — 70,2%. Аналогичные результаты опубликованы EORTC: число неудач лечения достигло 35% в группе РЛТ и 16% в группе КТ ($p<0,001$). Общая 15-летняя выживаемость оказалась одинаковой и достигла 69% в каждой из групп [7].

Еще большее различие в отдаленных результатах лечения выявилось между лечебными программами при формировании промежуточной прогностической группы по критериям GHSB с учетом объема опухолевой массы (исключены больные с массивным поражением средостения и больные с поражением в пределах стадии E): 10-летняя OS составила 83,6, 69,5 и 59,8% для больных, получивших КТ, РЛТ и ПХТ соответственно ($p=0,0013$ для всех трех групп). Аналогичные результаты получены и при оценке FFTF (рис. 4).

При использовании критериев GHSB результаты КТ больных промежуточной прогностической группы приближаются к результатам КТ больных благоприятной прогностической группы (см. рис. 2 и 4).

При анализе эффективности лечения больных благоприятной и промежуточной прогностических групп, получавших лечение в соответствии с прогностическими критериями EORTC 1980-х годов, массивное поражение лимфатических узлов средостения оказалось неблагоприятным прогностическим признаком. 10-летняя OS этих больных была статистически значимо ниже, чем больных, у которых размеры лимфатических узлов средостения были меньше или не были поражены — 60,9 против 81,8% ($p=0,006$), так же как и 10-летняя FFTF: 48,3 против 68,4% соответственно ($p=0,03$). Для больных с массивным поражением средостения КТ, применявшаяся в благоприятной и промежуточной прогностических группах, была статистически значимо эффективнее, чем ПХТ — 10-летняя OS 81,5 и 61,3% ($p=0,03$), а 10-летняя FFTF — 72,3 и 32,3% соответственно ($p=0,004$). В группе больных с массивным поражением средостения (медиастинально-торакальный индекс — МТИ — больше 0,33)

от прогрессирования ЛХ умерло значительно больше больных и DSS составила лишь 66,7% по сравнению с 94,2% в группе больных с МТИ<0,33 ($p=0,04$). Следовательно, для больных ЛХ благоприятной и промежуточной прогностических групп, но с большой опухолевой массой в средостении объем лечения, включающий 4—6 циклов ПХТ по схеме CVPP или ABVD + облучение зон исходного поражения, недостаточен. Больным с локализованными стадиями и массивным поражением медиастинальных лимфатических узлов необходимо выбирать более интенсивные программы лечения.

Таким образом, и в промежуточной прогностической группе, по данным РОИЦ, так же как и по данным

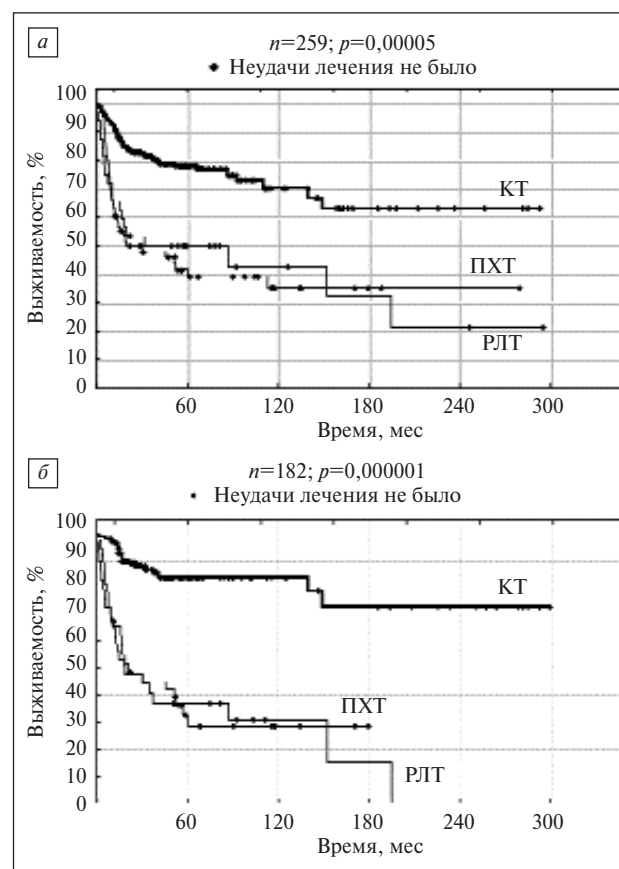


Рис. 4. FFTF больных ЛХ в промежуточной прогностической группе, сформированной по критериям EORTC (а) и критериям GHSB (б)

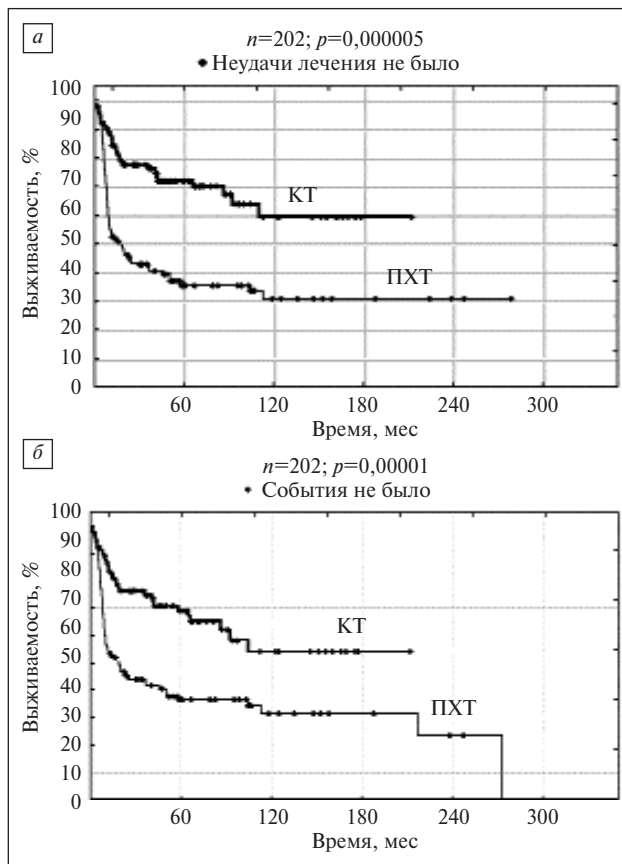


Рис. 5. FTF (а) и EFS (б) больных ЛХ в неблагоприятной прогностической группе

других исследовательских центров, подтверждается общий принцип выбора прогностических критериев, основанный на соответствии объема лечения объему опухолевой массы, и преимущество КТ перед РЛТ и ХТ.

Лечение больных ЛХ неблагоприятной прогностической группы. CR у больных неблагоприятной прогностической группы достигаются значительно позже, чем у больных промежуточной прогностической группы. Если в промежуточной прогностической группе CR после первой трети лечения достигнута у 25% больных, а после половины лечения — у 50%, то в неблагоприятной прогностической группе — только у 4,3 и 32,5% соответственно.

Общее число CR и CR[u] в группе больных, получавших КТ, оказалось выше, чем в группе больных, получавших только ПХТ — 88,9 и 60,7% соответственно ($p=0,00005$). Общее число неудач лечения было статисти-

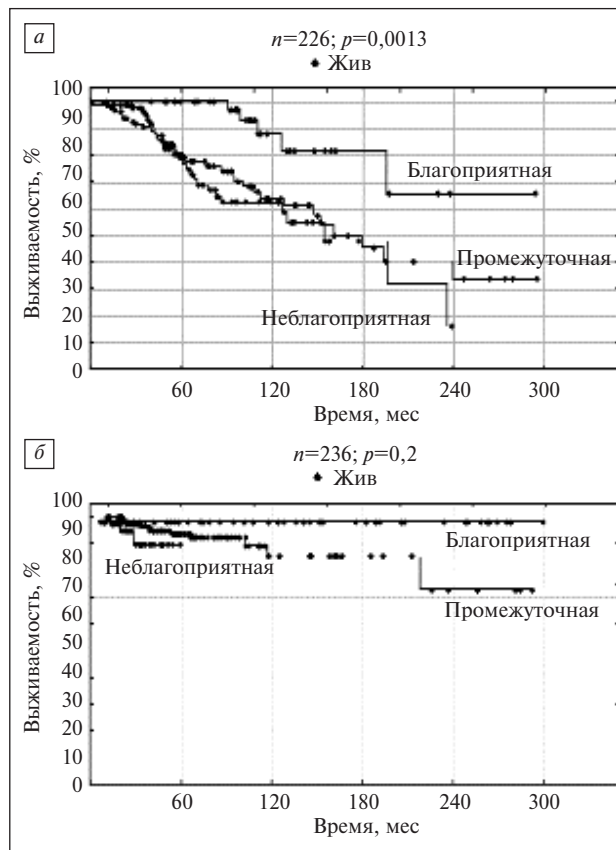


Рис. 6. OS больных ЛХ в различных прогностических группах: а — программы I—II поколений; б — программы III поколения, проведенные без нарушения режима лечения

чески значимо меньше в группе КТ, чем в группе ПХТ — 23,3 против 55,3% ($p=0,00005$).

Для больных неблагоприятной прогностической группы, так же как и для больных благоприятной и промежуточной групп, КТ показала значительно более высокие отдаленные результаты лечения по сравнению с ПХТ: как FTF, так и EFS оказались статистически значимо выше (рис. 5).

Сравнение программ II поколения, в которых использовалась химиотерапия по схеме CVPP + лучевая терапия только у больных с остаточными опухолевыми массами (CVPP ± лучевая терапия, $n=202$) с интенсифицированной программой III поколения BEACOPP ± лучевая терапия ($n=73$), выполненных полностью и без нарушения программы лечения, показало статистически достоверное преимущество программы BEACOPP ± лучевая терапия: 3-летняя FTF составила 76 против 59%

Таблица 2. Эффективность лечения больных ЛХ неблагоприятной прогностической группы по данным различных исследовательских групп

Показатель	GHSG [24] BEACOPP- базовый/COPP (ABVD)	UK Lymphoma Group [25] CIVPP/EVA	Stanford [7] Stanford V	РОНЦ BEACOPP- базовый/CVPP
Число больных	457/263	701	129	73/202
3-летняя OS, %	86/91 ($p<0,05$)	92	96	90/93 ($p<0,8$)
Другие виды выживаемости, %	3-летняя FTF 79/70 ($p<0,05$)	2-летняя FFP 87	8-летняя FFP 89	3-летняя FTF 76/59 ($p<0,0008$)

Примечание. FFP (freedom from progression) — выживаемость, свободная от прогрессирования.

($p=0,0008$), EFS — 73 против 56% ($p=0,0014$), а 3-летняя OS — 90 и 93% ($p=0,8$; рис. 6). Результаты, полученные в РОНЦ, аналогичны результатам, полученным в значительно более крупных исследовательских группах GHSG, Стэнфордской и UK Lymphoma Group (Группа по изучению лимфом Объединенного Королевства; табл. 2).

Анализ собственных данных РОНЦ, так же как Германской, Британской и Стэнфордской исследовательских групп, показал целесообразность интенсификации терапии у больных неблагоприятной прогностической группы (см. табл. 2) и обоснованность тезиса «большому объему поражения должен соответствовать больший объем лечения», подтвердил тезис о потенциальной излечимости большинства первичных больных ЛХ [4]. Кроме того, этот анализ не только выявил преимущество КТ перед ПХТ для больных неблагоприятной прогностической группы, но и показал преимущество интенсифицированных программ III поколения типа 8 циклов BEACOPP+лучевая терапия перед программами II поколения (6—8 циклов CVPP + лучевая терапия).

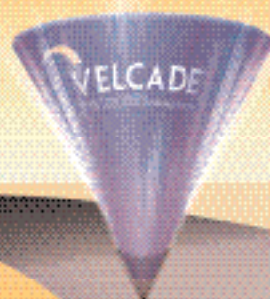
Таблица 3. Эффективность современных комбинированных программ терапии у больных различных прогностических групп, выделенных в соответствии с критериями GHSG ($n=236$)

Прогностическая группа (терапия)	Частота CR, %	5-летняя OS, %
Благоприятная (4 цикла ПХТ первой линии + облучение зон исходного поражения)	100	98
Промежуточная (6 циклов ПХТ первой линии + облучение зон исходного поражения)	99	95
Неблагоприятная (8 циклов интенсифицированной терапии типа BEACOPP ± облучение остаточных опухолевых масс и исходно больших массивов)	90	90

Итогом проводимого в течение 30 лет исследования могут служить данные о 5-летней OS больных всех трех прогностических групп (см. рис. 6; табл. 3). Разделение больных по прогностическим группам в соответствии с объемом опухолевой массы и использование современных программ КТ последнего поколения, проведенных без нарушения объема и режима лечения, уже сегодня позволяют достичь одинаково высоких непосредственных и отдаленных результатов лечения во всех трех прогностических группах.

Л и т е р а т у р а

- Hodgkin T. On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1932;17:69—7.
- Gilbert R. La roengentherapie de la granulématisé maligne. *J Radiol Electrol* 1925;9:509—14.
- Peters M.V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgenol* 1950;63:299—311.
- De Vita V.T., Serpick A.A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1967;8:13.
- De Vita V.T., Simon R.M., Hubbard S.M. et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow up of MOPP treated patients at NCI. *Ann Intern Med* 1980;92:587—95.
- Cancer. Principles & practice of oncology. 3rd ed. V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds). Philadelphia; 1989. V. 2. p. 1696—739.
- Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (eds). Philadelphia; 1999.
- Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252—9.
- Prosnitz L.R., Farber L.R., Fisher J.J. et al. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1976;37:2826—33.
- Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М., Медицина; 2001. с. 314—35.
- Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63(11—12): 1727—33.
- Coldman A.J., Goldie J.H. Impact of dose-intensive chemotherapy on the development of permanent drug resistance. *Semin Oncol* 1987;14(Suppl 4):29—33.
- Horning S.J., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1996;7(Suppl 4):105—8.
- Diehl V., Franklin J., Hansenclever D. et al., BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9(Suppl 5):67—71.
- Federiko M., Chisesi T., Luminari S. et al. ABVD vs. STANFORD V vs. MOPP-ABV-CAD in advanced hodgkin's lymphoma. Final results of the IIL HD9601 randomised trial. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):45 (abstr A10).
- Petit J., Encuentra M., Domingo-Domenech E. et al. Stanford V regimen for advanced Hodgkin lymphoma. Results in a series of 21 patients treated at one single centre. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):49 (abstr A21).
- 25 Years German Hodgkin Study Group. V. Diehl, A. Josting. Munich, Medizin & Wissen; 2004.
- Chernova N.G., Moiseeva T.N., Kravchenko S.K. et al. BEACOPP escalated results in high-risk Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):45 (abstr A09).
- Demina E.A., Kondratieva N.F., Toumian G.S. et al. BEACOPP in the advanced stage Hodgkin's lymphoma. Experience of Russian Cancer Research Center. *Eur J Haematol* 2004;73 (Suppl 65):46(abstr A12).
- Freedman L.S. Tables of the number of patients required in clinical trials using the log rank test. *Stat Med* 1982;1(2):121—9.
- Haybittle J.L., Hayhoe F.G., Easterling M.J. et al. Review of British National Lymphoma Investigation Studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985;1(8435):967—72.
- Eghbali H., Raemaekers J., Carde P. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2005;75(Suppl 66):135—40.
- Radford J.A., Williams M.V., Hancock B.W. et al. Minimal initial chemotherapy plus involved field radiotherapy (RT) vs. mantle field RT for clinical stage IA/IIA supra-diaphragmatic Hodgkin's disease (HD). Results of the UK Lymphoma Group LY07 trial. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):39 (abstr E08).
- Diehl V., Franklin J., Paulus U. et al. BEACOPP chemotherapy improves survival, and dose escalation further improves tumor control in advanced stage Hodgkin's disease: GHSG HD9 results. *Leuk Lymphoma* 2001;42(Suppl 2):16 (abstr I—47).
- Radford J.A. CIVPP/EVA hybrid chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2001;42(Suppl 2):15 (abstr I—43).



ВЕЛКЕЙД®

(бортезомиб)

УНИКАЛЬНАЯ НАУКА – УНИКАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ



ВЕЛКЕЙД® – первый в своем классе ингибитор протеасом, обладает высокой степенью селективности к протеолитической оболочке, замедляющей действие протеасом



ВЕЛКЕЙД® предотвращает разрушение регуляторных белков протеасомой



Ингибирование протеасомы запускает каскадную реакцию внутри клетки



Изменение уровня регуляторных белков приводит к апоптозу

▼ Новый уникальный механизм действия¹

▼ Высокий уровень клинического ответа вне зависимости от предшествующей терапии²

▼ Предсказуемый и управляемый профиль безопасности²

ВЕЛКЕЙД® предназначен для лечения множественной миеломы у пациентов, получивших, как минимум, 1 курс терапии с прогрессированием заболевания на последнем курсе.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению, РУ №ЛС-000654 от 26.08.2005. За дополнительной информацией обращайтесь в Российское представительство компании «Янссен Фармацевтика Н.В.», 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, этаж 3.
Тел.: (495) 755 83 57; факс: (495) 755 83 58.

1. Рукавицын О.А., Сидорович Г.И. Множественная миелома и родственные заболевания. — М.: СИНХОМ. Лаборатория знаний, 2006. — 216 с.
2. Richardson P.G., Berlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 2609–2617.

БОРТЕЗОМИБ (ВЕЛКЕЙД) В КОМБИНАЦИИ С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ ПРИ РЕЦИДИВЕ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

С.С. Бессмельцев¹, Л.В. Стельмашенко¹, Э.И. Подольцева², Е.В. Карягина³,
Г.Н. Салогуб⁴, А.С. Низамутдинова⁵, Л.М. Матюхина⁶, К.М. Абдулкадыров¹

¹ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии;

²ГУЗ Городская больница № 31, ³Городская больница №15; ⁴Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, ⁵ГУЗ Александровская больница;

⁶НУЗ Дорожная клиническая больница ОАО РЖД, Санкт-Петербург

Бортезомиб (велкейд) является ингибитором протеасом и успешно применяется при множественной миеломе (ММ). Была показана активность бортезомиба в сочетании с дексаметазоном у 60 больных с рефрактерными и рецидивирующими формами ММ. Медиана возраста больных составила 65 лет (38—79), числа предшествующих линий терапии — 3 (1—9). Общая эффективность комбинированной терапии составила 73%. У 38% больных достигнута полная ремиссия (ПР). Отмечено, что при раннем назначении велкейда количество ПР выше, чем при позднем (3 и менее и 4 и более линий химиотерапии): 48 против 27,5%. Бортезомиб достаточно эффективен в группе пожилых пациентов. Побочные эффекты бортезомиба предсказуемы и управляемы, наиболее значимыми из них являются гематологические, гастроинтестинальные и периферическая нейропатия. В преобладающем большинстве случаев наблюдалась астения (52%), нейропатия (53%), тромбоцитопения (32%), анемия (30%). Нейропатия выше II степени чаще развивалась у больных, получивших более трех линий предшествующей терапии.

Ключевые слова: бортезомиб (велкейд), множественная миелома, полная ремиссия, общий ответ, нейропатия

BORTEZOMIB (VELCADE) IN COMBINATION WITH DEXAMETHASONE FOR RELAPSED OR REFRACTORY MYELOMA

S.S. Bessmeltsev¹, L.V. Stelmashenko¹, E.I. Podoltseva², E.V. Kariagina³, G.N. Salogub⁴, A.S. Nisamutdinova⁵, L.M. Matuhina⁶, K.M. Abdulkadyrov¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, ²City Hospital 31, ³City Hospital 15,

⁴St. Petersburg State Pavlov Medical University, ⁵Alexandrovsky Hospital, ⁶Road Clinic Hospital, St-Petersburg

The proteasome inhibitor bortezomib (Velcade) has demonstrated clinical activity in patients with multiple myeloma (MM). We report the activity of bortezomib plus dexamethasone in 60 patients with relapsed and refractory myeloma. The patients had a median age of 65 years (range, 38—79 years). The median number of previous treatments was 3 (range, 1-9). For patients who received bortezomib plus dexamethasone the overall response rate was 73%. 38% patients achieved CR. CR in patients receiving bortezomib plus dexamethasone earlier vs later (≤ 3 u ≥ 4 line chemotherapy) were: 48% vs 27,5%. Bortezomib is active in patients with relapsed MM, including elderly patients. Side effects were predictable and manageable; principal toxicities were hematological, gastrointestinal, and peripheral neuropathy. The most common adverse events reported were asthenia (52%), neuropathy (53%), thrombocytopenia (32%), anemia (30%). Neuropathy greater than grade 2 was more frequent in patients who received 3 or more prior therapy regimens.

Key words: bortezomib (Velcade), multiple myeloma, complete remission, overall response, neuropathy

Ведущее место в терапии больных множественной миеломой (ММ) в течение нескольких десятилетий принадлежало традиционной химиотерапии (ХТ). Однако нередко лечение оказывалось неэффективным, что обусловлено в первую очередь развитием множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), представляющей собой невосприимчивость популяции опухолевых клеток одновременно к целому ряду цитостатических препаратов, различающихся по химическому строению и механизму действия на клетку. Смена программы ХТ, использование высокодозовых режимов не всегда позволяют преодолеть приобретенную химиорезистентность [1, 2]. В последние 10—15 лет в клиническую практику внедряются новые противоопухолевые препараты, способные эффективно воздействовать на ангиогенез и апоптоз опухолевых клеток, различные звенья МЛУ. Одним из таких препаратов, проявившим высокую активность в продвинутых стадиях ММ, является бортезомиб (велкейд). Уже на стадии доклинических исследований было показано, что этот препарат способен подавлять рост злокачественных клеток различных линий [3]. Являясь ингибитором химотрипсина 26S протеасомы, бортезомиб снижает активность ядерного фа-

ктора кВ в опухолевой клетке и через экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) уменьшает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов (интерлейкин 6, ключевые факторы ангиогенеза — VEGF и bFGF), а также α -фактора некроза опухоли. Кроме того, бортезомиб снижает экспрессию Bcl-2 и, наоборот, увеличивает p53, оказывая таким образом проапоптотическое действие на опухолевые клетки [4, 5]. Проведенные крупные многоцентровые клинические исследования II (SUMMIT trial) и III (APEX trial) фазы подтвердили высокую эффективность бортезомиба при лечении больных с рефрактерными формами и рецидивом ММ [6, 7]. Особенно эффективным оказалось применение велкейда в комбинированной терапии, в частности с дексаметазоном. По данным М. Kropff и соавт. [8], объективный ответ на такое сочетание превысил 80%. Ранее мы сообщали о первом опыте лечения 60 больных с рефрактерными/рецидивирующими формами ММ. Согласно полученным результатам общий ответ на бортезомиб в монорежиме составил 53%, а среди больных, получавших бортезомиб + дексаметазон, — 77%, причем чем раньше была начата терапия, тем выше количество полных ремиссий [9].

В данной работе представлены результаты продолженного многоцентрового исследования. Цель — определить эффективность бортезомиба (велкейда) в комбинации с дексаметазоном при лечении ММ (химиорезистентность/рецидив) с учетом числа линий предшествующей терапии и возраста больных, а также проанализировать частоту и характер неблагоприятных побочных явлений. Исследование началось в феврале 2006 г. и проходило согласно протоколу (М-06-09), предложенному Российским научно-исследовательским институтом гематологии и трансфузиологии (руководитель протокола — К.М. Абдулкадыров). Завершение планируется в 2009 г. Все расчеты полученных результатов для данного сообщения произведены в начале июля 2007 г.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 60 больных ММ (36 мужчин, 24 женщины) в возрасте 38—79 лет (медиана 65 лет), которые ранее получали различное лечение (стероиды, ХТ, аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток — АТПСК, велкейд) с развитием резистентности или рецидива заболевания. Число линий предшествующей терапии (использовались различные программы) колебалось от 1 до 9 (медиана 3). Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным бортезомиб (велкейд) был назначен в сочетании с дексаметазоном: велкейд 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (дни 12—21) + дексаметазон по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла; до 9 циклов индукционной терапии.

Результаты лечения оценивали с использованием критериев ЕВМТ [10].

Полную ремиссию (ПР) устанавливали при отсутствии моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче, снижении числа плазматических клеток в костном мозге до уровня менее 5%, стабильном состоянии костей и нормальной концентрации кальция в сыворотке крови. С целью уточнения полноты ремиссии использовали тест иммунофиксации, что позволяло верифицировать у больных ПР при отрицательном результате теста иммунофиксации в сыворотке и моче или

ремиссию, близкую к полной (БПР), при положительном. Частичную ремиссию (ЧР) определяли как снижение концентрации М-протеина в сыворотке крови более 50% и в моче более 90%, стабильном состоянии костей и нормальной концентрации кальция в сыворотке крови. Минимальный ответ (МО) регистрировали при снижении уровня М-белка в сыворотке крови на 25—49% и в моче на 50—89%, стабильном состоянии костей и нормальной концентрации кальция в сыворотке крови. Стабилизацию опухолевого (миеломного) процесса устанавливали в случае стабилизации параметров болезни (включая число и размеры костных деструкций), при умеренном снижении уровня моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче на фоне не менее трех циклов терапии. Рецидив диагностировали при выявлении М-протеина у больных с ПР, прогрессию — у больных с ЧР или МО. Общую выживаемость определяли как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины или до даты последней явки больного, бессобытийную — как промежуток времени от момента включения в протокол (среди ответивших больных) до прогрессии, рецидива или смерти от любой причины. Токсичность велкейда оценивали согласно критериям ВОЗ.

Результаты

Объективный ответ (ПР + ЧР + МО) в целом в группе больных составил 73%. При этом у 10 (17%) больных удалось получить ПР и у 13 (21%) — БПР, у 9 (15%) — ЧР и у 12 (20%) — МО. Еще у 17% больных наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Медиана срока до достижения максимального ответа — 84 дня (63—168 дней). Число циклов лечения до получения ПР — от 2 до 9 (медиана 5) и до получения ЧР — от 3 до 8 (медиана 4). Медиана длительности ПР на момент обседа результатов исследования составила 7,6±2,4 мес (от 3 до 12,5 мес), ЧР — 7,6±2,4 мес (от 3 до 12 мес), МО — 4,7±1,5 мес (от 2 до 7 мес).

Отдельно нами проанализированы результаты лечения шести больных с рецидивом, разбившимся после проведения им АТПСК (у трех из них — двойная) и четырех — после терапии велкейдом в монорежиме. Обнаружено, что у 2 (33%) из шести больных, получавших велкейд в связи с рецидивом после АТПСК, достигнута ПР, у 1 (17%) — БПР, у 2 (33%) — стабилизация опухолевого процесса и только в одном случае ответа не было. Достигнутый ответ сохраняется по настоящее время (ПР — 2,5—5 мес, стабилизация 6—10 мес). Количество циклов до получения ремиссии либо стабилизации колебалось от 5 до 9. Привлекательны результаты повторного назначения велкейда. До включения в протокол 4 пациента лечились велкейдом в монорежиме (каждый получил по 8 циклов). У 1 (25%) из них был зарегистрирован МО, у 2 (50%) — стабилизация заболевания и у 1 (25%) — отсутствие ответа. Однако уже через 3 мес после завершения терапии велкейдом в монорежиме у больных, ответивших МО или стабилизацией, наблюдалось отчетливое прогрессирование опухолевого процесса. В связи с этим всем четырем больным назначена комбинированная терапия (велкейд+дексаметазон). После проведения 3—8 циклов терапии было зарегистрировано по одной ПР, БПР и ЧР и только у четвертого больного терапия оказалась неэффективной. Продолжительность достигнутого ответа на день подсчета результатов исследования колеблется от 3,5 до 6 мес.

Таблица 1. Характеристика больных ММ (n=60; химиорезистентность/рецидив)

Характеристика	Значение
Средний возраст, годы	65 (38—79)
Мужчины : женщины	36:24
Число предшествующих линий терапии	3 (1—9)
Прием глюкокортикоидов	14
Виды предшествующей терапии	
ВЦАП, ЦМВП, АРА-ЦОП, МП, М2, МОССА и др.	40
ВАД	29
гипер-ЦВАД	4
ЦВАД	4
АТПСК	6
велкейд	4

Примечание. Где не указано иначе, данные представлены как число больных. В скобках — крайние значения.

Медиана общей выживаемости с момента начала лечения всех 60 больных, вошедших в исследование, составила 17 мес, а медиана бессобытийной выживаемости за этот период наблюдения не достигнута (рис. 1).

Обращало на себя внимание, что эффективность бортезомиба зависела от числа предшествующих линий ХТ, причем очень наглядны результаты лечения больных велкейдом, получивших ранее 3 и менее и 4 и более линий ХТ. В первом случае наблюдалось отчетливое увеличение количества ПР по сравнению с больными, получившими 4 и более линий терапии (48 и 27,5%; $p<0,05$; табл. 2). Между тем мало различались показатели ЧР и МО ($p>0,05$). В то же время в группе тяжело предлеченных больных не ответивших на лечение было в 2 раза больше. Таким образом, при раннем назначении велкейда (число предшествующих линий 3 и менее) количество ПР + ЧР составило 64%, а при более позднем — 41,5% (частота ПР в 1,7 раза ниже), причем в этой подгруппе больных в преобладающем большинстве случаев удалось достигнуть лишь МО.

Одним из факторов неблагоприятного прогноза, как известно, является возраст [1, 11]. В связи с этим мы проанализировали эффективность велкейда у больных с учетом их возраста (60 лет и моложе и старше 60 лет; 29 и 31 пациент соответственно). На первый взгляд, различия в эффективности велкейда в возрастных группах больных были незначительными: частота объективного ответа (ПР+ЧР+МО) у больных в возрасте до 60 лет была лишь умеренно выше, чем в старшей возрастной группе (79 против 68%), между тем количество ПР у больных в возрасте до 60 лет оказалось в 1,6 раза больше (48 и 30% соответственно; $p=0,05$). Стабилизация достигнута у 14 и 19% больных, не ответили на лечение 7 и 13%.

Число циклов, необходимых для получения ответа (ПР и ЧР), в группах больных не различалось (в среднем 4,5 цикла у лиц в возрасте до 60 лет с колебаниями от 2 до 9 и 5 циклов у пациентов старше 60 лет с колебаниями от 3 до 9). Кроме того, из 6 (10%) больных, вошедших в настоящее исследование и не ответивших на лечение велкейдом, 5 умерли от прогрессирования основного заболевания. При этом возраст

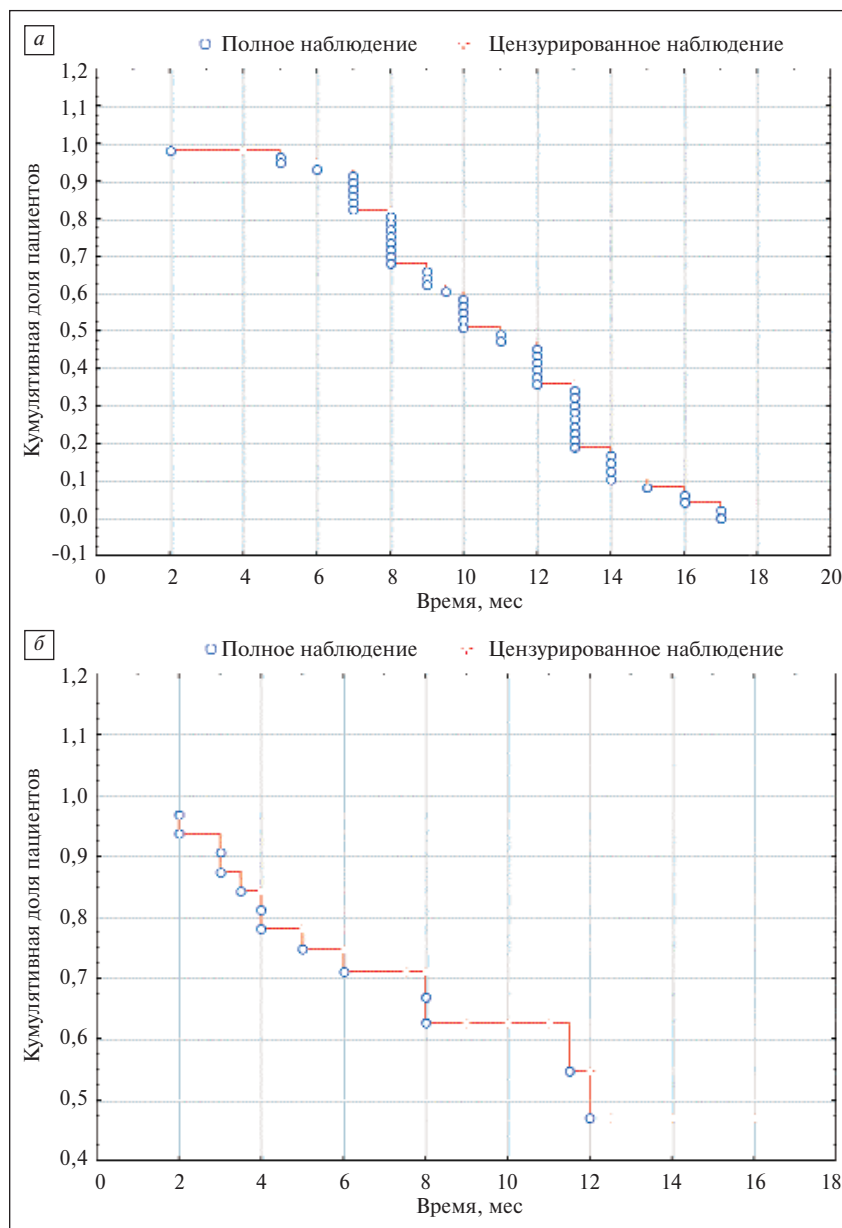


Рис. 1. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость больных ММ с момента начала лечения велкейдом в сочетании с дексаметазоном

Таблица 2. Эффективность велкейда с учетом числа линий предшествующей терапии

Критерии ответа	Число линий предшествующей терапии			
	3 и менее (n=31)		4 и более (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
ПР + БПР	15	48	8	27,5*
ЧР	5	16	4	14
МО	4	13	8	27,5*
Стабилизация	5	16,5	5	17
Нет ответа	2	6,5	4	14*

Примечание. * $p<0,05$ по сравнению с больными, получившими 3 и менее линии предшествующей терапии.

четырёх из них был старше 60 лет и только одному было 45 лет. Необходимо также отметить, что в целом по всем 60 больным, вошедшим в исследование, 1-годовалая выживаемость составила 92%. Между тем среди больных в возрасте до 60 лет она достигла 97%, а в старшей возрастной группе снизилась до 87%.

Переносимость бортезомиба (велкейда) была в целом удовлетворительной (табл. 3). Среди неблагоприятных побочных явлений с частотой более 30% наблюдались: астения (52%), желудочно-кишечные явления (в основном тошнота — 42%) и периферическая нейропатия (53%). Астенический синдром чаще наблюдался при проведении первых трех циклов терапии. Большинство больных, несмотря на появление усталости, могли продолжать лечение. Из-за развития желудочно-кишечных явлений (боли в животе, анорексия, нарушение вкуса, тошнота, рвота, диарея) только одной пациентке после проведения трех циклов лечение велкейдом пришлось прекратить. Тяжесть возникших негематологических побочных эффектов в преобладающем большинстве случаев соответствовала I—II степени (рис. 2), что не служит показанием к отмене или коррекции дозы велкейда.

У 53% больных при применении велкейда развивалась периферическая нейропатия. Появление первых признаков сенсорной нейропатии чаще обнаруживалось после проведения трех—четырех циклов лечения велкейдом; частота периферической нейропатии III степени составила 10%, а IV — 3,3%. В случае нейропатии I степени с болевым синдромом или II степени (39,7%) производилась редукция дозы препарата (с 1,3 до 1,0 мг/м²). Развитие нейропатии III степени было основанием для временного прекращения терапии, в последующем — редук-

ции дозы велкейда либо увеличения интервала между его введениями (1 раз в неделю), а IV степени — полной отмены. Проведенный анализ показал, что нейропатия наблюдалась чаще среди больных, получивших ранее не менее четырех курсов таких программ как ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД, а появление нейропатических болей и токсичности выше II степени зарегистрировано у больных, получивших более 3 предшествующих линий химиотерапии. Следует подчеркнуть, что у 9 (28%) из 32 больных с развившейся нейропатией признаки сенсорной нейропатии наблюдались уже при включении их в настоящий протокол. Редукция дозы велкейда до 1 мг/м² из-за развития нейропатических болей была осуществлена у 11 (34,4%) из 32 больных. В преобладающем большинстве случаев периферическая нейропатия II степени тяжести и выше была обратима в течение 2—3 мес после назначения больным витамина B1, миллиграммы, сосудистых (Вессел Дуэ Ф) и ноотропных (пирацетам, фенотропил) препаратов, а при нейропатической боли — габапентина.

Велкейд вызывает обратимую миелосупрессию. Согласно нашему исследованию, снижение уровня тромбоцитов обнаружено у 32% больных к 11-му дню лечения, но в период отдыха (12—21-й дни) уровень тромбоцитов восстанавливался, т.е. в целом тромбоцитопения была преходящей и предсказуемой. Важно отметить, что в момент включения в протокол у всех больных с развившейся в последующем тромбоцитопенией III—IV степени (11%) содержание тромбоцитов было менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, все эти больные не ответили на лечение велкейдом. Нейтропения наблюдалась у 10 (17%) больных, получавших велкейд (см. табл. 3). В большинстве случаев нейтропения имела такой же характер, как и тромбоцитопения. В каждом цикле лечения в период введения велкейда абсолютное содержание нейтрофилов умеренно снижалось, а в интервалах между циклами возвращалось к исходному уровню. В целом же общее число лейкоцитов менялось мало. Развитие анемии наблюдалось у 18 (30%) больных, однако IV степени тяжести анемии выявлено не было.

Тщательный анализ возможных причин развития анемии и нейтропении позволил установить, что анемия и нейтропения III степени развились у больных ММ, многократно леченных (получивших более 4 линий предшествующей ХТ), на фоне 6—8 циклов велкейда и не ответивших на него или достигших лишь МО по уровню парапротеина. Между тем среди больных, у которых были достигнуты ПР или ЧР, наоборот, наблюдалось повышение уровня гемоглобина. Так, если исходно у 25 (42%) больных выявлялась анемия (<80 г/л) и они нуждались в переливании эритроцитарной массы, то к началу 5-го цикла среди больных, ответивших на терапию, низкого уровня гемоглобина не выявлялось ни в одном случае (120—134 г/л).

Из других неблагоприятных побочных явлений следует отметить лихорадку (25%) и инфекции (25%). Однако лихорадка (повышение температуры тела до 37,5—39°C после введения велкейда) была преходящей и в большинстве случаев возникала лишь на 1-м и 2-м циклах терапии. Только у одного больного высокая и стойкая лихорадка с 1-го цикла лечения велкейдом явилась основанием для временного прекращения терапии. Среди инфекционных осложнений преобладали конъюнктивиты и особенно *herpes zoster*. Причем только

Таблица 3. Побочные эффекты у больных, получавших велкейд (n=60)

Побочные эффекты	Частота, %
Астенический синдром (усталость/слабость, недомогание)	52
Тошнота	42
Жидкий стул	33
Снижение аппетита и массы тела	33
Запоры	32
Снижение уровня тромбоцитов	32 (III степени — 8, IV — 3)
Периферическая нейропатия	53
Лихорадка	25
Инфекции (<i>herpes zoster</i> , пневмония, бронхит, ОРЗ, конъюнктивит, отит)	25
Гипертензия	20
Рвота	15
Кожный зуд, сыпь	8
Анемия	30 (III степени — 10, IV — 0)
Нейтропения (все степени)	17

у одного больного с *herpes zoster*, локализованным на обширной поверхности левой половины грудной клетки, лечение было отложено на 1 нед. Инфекции верхних дыхательных путей представлены в основном острыми респираторными и не повлияли на ход лечения основного заболевания. Наиболее серьезным осложнением была пневмония, однако она возникла только у одной больной после 2-го цикла лечения велкейдом, что было основанием для увеличения интервала между циклами до 24 дней и снижения дозы велкейда в 3-м цикле до 1 мг/м². После пяти циклов лечения у больной установлена полная клинико-гематологическая ремиссия, подтвержденная тестом иммунофиксации в сыворотке крови и моче. Еще реже встречались гипертензия (20%) и изменения со стороны кожи (8%). Преходящее повышение артериального давления наблюдалось главным образом при 1–3 циклах терапии и в большей степени было связано с приемом дексаметазона. Снижение дозы дексаметазона на 30% приводило к нормализации артериального давления. Кожные проявления характеризовались сыпью (эритематозные элементы на коже шеи, груди, плечевом поясе) или зудом кожных покровов, но к началу очередного курса все эти симптомы исчезали.

Обсуждение

Результаты применения бортезомиба (велкейда) в комбинированной терапии с дексаметазоном при рецидиве ММ или рефрактерности к предшествующей терапии подтверждают его достаточно высокую эффективность. Большинство больных ММ отвечают на терапию велкейдом, причем чем раньше начинается терапия, тем выше результаты. Так, если велкейд был назначен больным, получившим 3 и менее линии предшествующей ХТ, то эффективность лечения (ПР+ЧР+МО) достигала 77%, в то время как при более позднем — 69%. Весьма демонстративны преимущества раннего назначения при сопоставлении количества полных ремиссий — 48 и 27,5% ($p < 0,05$). Такие результаты указывают на целесообразность назначения велкейда больным как можно раньше в качестве 2–3-й линии терапии. Лишь в таком случае можно рассчитывать на явный успех лечения. Между тем не стоит отказываться от лечения велкейдом и у многократно леченных больных, безуспешно получивших уже 5–6 и более линий ХТ, в том числе АТПСК. По нашим данным, сочетание бортезомиба с дексаметазоном позволяет у тяжело предлеченных больных получить высокие показатели ответа ($\geq 41,5\%$ ЧР), причем у 3 (50%) из 6 больных с рецидивом ММ после АТПСК нам удалось получить ПР. Как известно, эффективность стандартного протокола МП редко превышает 50%, а частота достижения ПР даже у первичных больных ниже 5%. При применении ВАД сокращается время, необходимое для получения терапевтического ответа, частота которого колеблется от 45 до 76%, но чаще он характеризуется достижением ЧР и МО и значительно реже — ПР [1, 12]. Кроме того, возможности ВАД и других высокодозовых режимов ХТ у пожилых пациентов ограничены, поэтому

большой интерес вызывает использование велкейда у больных пожилого и старческого возраста [13, 14]. Как показали наши исследования, велкейд можно успешно применять у этой категории больных. Правда, результаты несколько ниже, что особенно сказывается на частоте ПР (в 1,6 раза). Больные старшей группы чаще отвечали ЧР или МО, а летальность среди них выше. 1-годичная выживаемость среди больных в возрасте до 60 лет составила 97%, а в старшей возрастной группе — 87%. В то же время число циклов, необходимых для получения ответа (ПР и ЧР), было сходным, а положительный ответ с учетом стабилизации опухолевого процесса составил 87%. В целом результаты лечения больных пожилого возраста велкейдом в комбинации с другими препаратами, в том числе с дексаметазоном, гораздо выше, чем при использовании стандартных методов ХТ [13–15]. Следует отметить, что надежды на применение нецитостатических лечебных препаратов (верапамила, циклоспорина А, полностью транс-ретиноевой кислоты и др.) также не оправдали ожиданий [16]. С практической точки зрения важным представляется также факт повторного использования велкейда у больных, не ответивших на лечение, или с коротким периодом ответа. Оценка эффективности лечения велкейдом и дексаметазоном больных разных возрастных категорий, в том числе в продвинутых стадиях ММ и уже получивших безуспешно несколько линий различных программ ХТ, трансплантацию стволовых клеток, безусловно, свидетельствует в пользу применения этого препарата.

Переносимость бортезомиба вполне удовлетворительная. Согласно результатам многоцентровых исследований [6, 7, 17, 18], при возникновении у больного побочных эффектов (III степень негематологической токсичности или IV степень гематологической токсичности) терапия велкейдом должна быть прекращена. После купирования этих побочных эффектов лечение может быть продолжено, но доза препарата снижается на 25%. Большинство тяжелых побочных эффектов (III–IV степени), зарегистрированных в этих исследованиях, было связано с развитием тромбоцитопении (30%), астенического синдрома (18%), нейтропении (16%), периферической нейропатии (14%), диареи (11%) и анемии (11%).

В нашем исследовании применение велкейда сопровождалось предсказуемыми и устранимыми побоч-

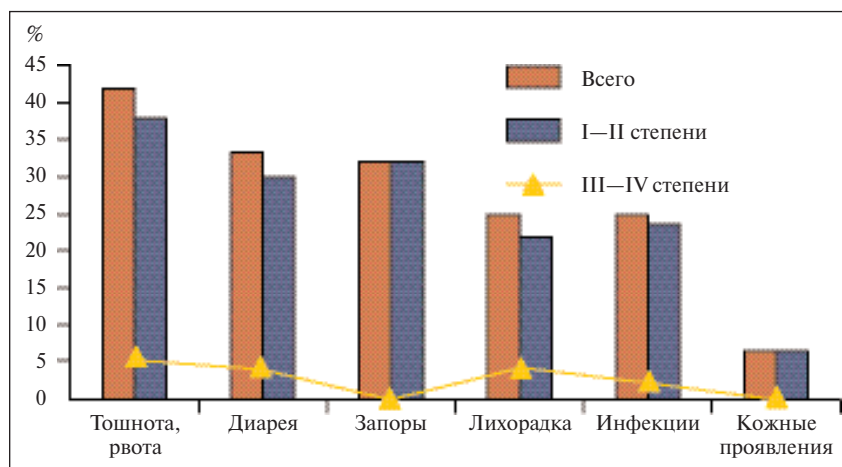


Рис. 2. Частота и тяжесть побочных эффектов, возникших на фоне лечения велкейдом в сочетании с дексаметазоном

ными эффектами. Наиболее частыми из них были астенический синдром, желудочно-кишечные явления, периферическая нейропатия, тромбоцитопения и анемия. Механизм развития тромбоцитопении при применении бортезомиба пока не совсем ясен. В исследованиях на мышах было установлено, что бортезомиб не оказывает негативного влияния на клеточность мегакариоцитов, их плоидность или морфологию. Предполагают, что он вызывает тромбоцитопению главным образом за счет обратимого подавления функции мегакариоцитов и в меньшей степени — непосредственного токсического действия на мегакариоциты или их предшественники [19]. В нашем исследовании тромбоцитопения при назначении велкейда у большинства больных была преходящей, возникала к концу цикла лечения и исчезала в интервале между циклами. Тромбоцитопения III—IV степени обнаружена только среди не ответивших больных и, кроме того, с исходным содержанием тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Развитие анемии и нейтропении наблюдалось реже. Причем анемия и нейтропения III степени развились у больных ММ, многократно леченных (более четырех линий предшествующей ХТ), на фоне проведения 6—8 циклов велкейда и не ответивших на него. У больных, у которых была достигнута ПР или ЧР, уровень гемоглобина повышался. Наблюдалось параллельное снижение потребности в переливании эритроцитной массы, и к 5-му циклу лечения оно не требовалось ни одному больному, достигшему объективного ответа. Что касается развития периферической нейропатии, то согласно результатам корейских исследователей, нейропатия выше II степени чаще встречалась у больных, получивших 4

и более предшествующих линий ХТ, чем у больных, получивших 3 и менее [20]. Анализ результатов настоящего исследования подтвердил наши прежние данные [9]: периферическая нейропатия наблюдалась чаще среди больных, леченных ранее в основном программами ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД, а появление нейропатических болей и токсичности выше II степени зарегистрировано у больных, получивших более трех линий подобной ХТ.

Суммарная частота неблагоприятных явлений III и IV степени тяжести в целом по группе больных составила 47,3%, а только IV степени — 9,6%. Чаще всего встречались тромбоцитопения (11%) и периферическая нейропатия (13,3%). Больным прекращали лечение или увеличивали интервалы между циклами в преобладающем большинстве случаев из-за развития периферической нейропатии и тромбоцитопении, реже — желудочно-кишечной токсичности, лихорадки, тяжелой инфекции и астении. Среди инфекционных осложнений преобладали конъюнктивиты и *herpes zoster*. По-видимому, это указывает на необходимость противовирусной профилактики.

Таким образом, бортезомиб (велкейд) является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии химиорезистентных и рецидивирующих форм ММ. Широкий спектр эффективности и благоприятный токсический профиль этого препарата позволяют рекомендовать его при лечении больных ММ, не поддающихся ХТ, в том числе высокодозовой. Более широкое использование велкейда гематологами, безусловно, расширит терапевтические возможности и приведет к улучшению помощи онкогематологическим больным.

Л и т е р а т у р а

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы; 2007.
2. Sonneveld P. Multidrug resistance in haematological malignancies. *J Intern Med* 2000;247:521—34.
3. Montagut C., Rovira A., Mellado B. et al. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment. *Drugs Today (Barc)* 2005;41:299—315.
4. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002;2:301—10.
5. Mitsiades N., Mitsiades C. S., Richardson P. G. et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377—80.
6. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609—17.
7. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487—98.
8. Kropff M.H., Bisping G., Wenning D. et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Leuk Res* 2005;29:587—90.
9. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Подольцева Э.И. и др. Первый отечественный опыт применения бортезомиба (велкейда) в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм множественной миеломы. *Вестн гематол* 2007;(1):16—23.
10. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115—23.
11. Kurabayashi H., Kubota K., Tsuchiya J. et al. Prognostic value of morphological classifications and clinical variables in elderly and young patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 1999;78:19—23.
12. Alexanian R. Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1972;30:382—6.
13. Mateos M.V., Hernandez J.M., Hernandez M.T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006;108(7):2165—72.
14. Ciolli S., Leoni F., Gigli F. et al. Low dose velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): An effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47:171—3.
15. Palumbo A., Avonto I., Falco P. et al. Novel treatment approaches in multiple myeloma. In: Hematology education (education program for the 12th Congress of the European Hematology Association, Vienna, June 7—10; 2007. p. 108—14.
16. Бессмельцев С.С. Новые противоопухолевые препараты в лечении множественной миеломы. *Вестн гематол* 2006;2(2):27—41.
17. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165—72.
18. Berenson J.R., Jagannath S., Barlogie B. et al. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005;104(10):2141—8.
19. Lonial S., Waller E.K., Richardson P.G. et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:3777—84.
20. Bang S.M., Lee J.H., Yoon S.S. et al. A multicenter retrospective analysis of adverse events in Korean patients using bortezomib for multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006;83:309—13.

НИЛОТИНИБ — НОВЫЙ ЭТАП УСПЕХА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Э.Г. Ломаия, А.Ю. Зарицкий

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии;
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, нилотиниб, иматиниб, ингибиторы тирозинкиназы

Успехи в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) обусловлены появлением патогенетически направленной терапии иматинибом (Гливек; Novartis Pharmaceuticals, Швейцария) — ингибитором BCR-ABL-тирозинкиназы. Высокая эффективность и низкая токсичность препарата связаны с его избирательным действием на лейкоэмическую клетку. Иматиниб — первый препарат, при приеме которого большинство больных в хронической фазе (ХФ) достигают не только гематологической, но и цитогенетической ремиссии. Более того, у части из них лейкоэмную популяцию клеток не удастся выявить с помощью высокочувствительных методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) (1—3).

Несмотря на успехи в лечении иматинибом, часть больных в ХФ, а также большинство пациентов в фазах акселерации (ФА) и бластного криза (БК) или исходно нечувствительны к препарату, или на фоне продолжающейся терапии иматинибом утрачивают достигнутый ответ (4—6). На фоне терапии иматинибом не достигают полного гематологического (ПГО) и полного цитогенетического (ПЦО) ответов 4 и 5%, 13 и 50—60% больных в ХФ соответственно с впервые установленным диагнозом ХМЛ и с резистентностью или непереносимостью препаратов интерферона- α (7—8). Первичная и вторичная резистентность встречается у 4 и 7%, 4 и 20%, 24 и 60%, 66 и 93% больных в ранней и поздней ХФ, а также в ФА и БК соответственно (9). Молекулярная резистентность, т.е. отсутствие полного молекулярного ответа, встречается у большинства и почти у половины больных, получающих терапию иматинибом, в поздней и в ранней ХФ ХМЛ соответственно.

Механизмы как первичной, так и приобретенной резистентности до конца не изучены. Наиболее широко обсуждается роль мутаций гена *BCR-ABL* в развитии резистентности к иматинибу. Иматиниб блокирует белок *BCR-ABL* в его неактивной конформации путем присоединения к его АТФ-карману. Подавляя ферментативную активность тирозинкиназы, иматиниб предотвращает фосфорилирование субстратов белка и запуск сигнальных путей, активирующих пролиферативную активность лейкоэмической клетки, снижающих ее чувствительность к апоптозу и уменьшающих связь со стромой. Известно, что при возникновении мутации в гене *BCR-ABL* тирозинкиназа меняет конформацию таким образом, что для иматиниба в той или иной степени затрудняется доступ к АТФ-карману белка. Как следствие, чувствительность к иматинибу клеток, экспрессирующих мутантные гены *BCR-ABL*, снижена или вовсе отсутствует. К настоящему времени описано более 50 видов мутаций *BCR-ABL*-тирозинкиназы с локализацией в Р- и А-петле, а также в киназном домене белка. Клиническая значимость возникновения мутаций показана во многих исследованиях. Выявлено, что риск развития

мутаций выше у больных в поздней по сравнению с ранней ХФ и крайне высок в ФА и БК (10—13).

Проблема резистентности к иматинибу и изучение ее механизмов стали толчком для разработки новых молекул. Исследование кристаллической структуры иматиниба показало, что к АТФ-карману белка *BCR-ABL* препарат присоединяется в основном с помощью своего анилинпиримидинового кольца, тогда как метилпиперазиниловая группа молекулы иматиниба располагается поверхностно и практически не проникает в АТФ-карман тирозинкиназы. Изменение структуры данного метилпиперазинилового кольца в молекуле AMN107 (Нилотиниб; Тасигна; Novartis Pharmaceuticals, Швейцария) привело к увеличению сродства с белком *BCR-ABL* и в этом участке препарата. Благодаря увеличению точек соединения и образованию более прочной связи с АТФ-карманом белка усилилась блокирующая активность препарата в отношении *BCR-ABL*-тирозинкиназы, что подтверждено не только в экспериментах на культурах клеток, но и в клинических исследованиях (14, 15).

Исследования *in vitro* показали существенно более высокую чувствительность лейкоэмических клеток, экспрессирующих как дикий, так и мутантный ген *BCR-ABL*, к нилотинибу по сравнению с иматинибом. Ингибирующая концентрация нилотиниба, необходимая для подавления 50% лейкоэмических клеток (IC_{50}), была значительно ниже таковой иматиниба. Так, IC_{50} , необходимая для подавления фосфорилирования субстратов белка в культурах клеток, экспрессирующих дикий тип *BCR-ABL*, составила 15 и 280 нмоль у нилотиниба и иматиниба соответственно. Увеличение активности в 20 и более раз у нилотиниба по сравнению с иматинибом сохранялось и в отношении подавляющего большинства иматинибрезистентных клеток, экспрессирующих разные виды мутантных генов *BCR-ABL*. Исключение составили только клеточные линии, экспрессирующие мутантный ген *T315I*. IC_{50} для подавления фосфорилирования субстратов *BCR-ABL*^{T315I}-тирозинкиназы как для иматиниба, так и для нилотиниба составила более 5000 нмоль. Более высокая активность нилотиниба в подавлении как клеточной пролиферации, так и фосфорилирования субстратов по сравнению с иматинибом была показана также в исследовании E. Weisberg и соавт. (15). Так, в культурах клеток, экспрессирующих дикий тип *BCR-ABL*, IC_{50} нилотиниба для подавления пролиферации и аутофосфорилирования была в 10 и 30 раз соответственно ниже по сравнению с IC_{50} иматиниба. При этом для нилотиниба этот показатель не превышал 1000 нмоль в линиях клеток, мутантных по *BCR-ABL* (кроме *BCR-ABL*^{T315I}; IC_{50} > 10 000 нмоль) — это ниже концентрации препарата, создаваемой при терапии ХМЛ в стандартной дозе (16). Ес-

ли ингибирующая активность нилотиниба в отношении пролиферации и фосфорилирования субстратов белка существенно выше, чем у иматиниба, то активность обоих препаратов в отношении индукции апоптоза существенно не различалась. В данном исследовании была подтверждена высокая эффективность нилотиниба в экспериментах на животных: выживаемость мышей, трансплантированных BCR-ABL+ клетками, имеющих клинику ХМЛ, была достоверно выше по сравнению с таковой в контрольной группе (17).

Нилотиниб, как и иматиниб, показал ингибирующую активность в отношении как диких, так и некоторых мутантных видов тирозинкиназ c-kit и PDGFR. При этом активность препарата в клеточных линиях, экспрессирующих данные гены, была сопоставима с активностью иматиниба. Нилотиниб существенно не влиял на пролиферацию клеток, экспрессирующих другие тирозинкиназы (VEGFR, Jak-2, EGFR, Ras, Akt и др.). Таким образом, данное исследование показало, что нилотиниб является более селективным ингибитором BCR-ABL-тирозинкиназы по сравнению с иматинибом (15).

Нилотиниб подавлял пролиферативную активность как клеток, экспрессирующих ген TEL-PDGFR β (TEL-platelet derived growth factor receptor β), так и клеток, экспрессирующих ген FIP1L1-PDGFR α (FIP1-Like1-platelet derived growth factor receptor α), являющихся пусковым механизмом хронического миеломоноцитарного лейкоза и гиперэозинофильного синдрома соответственно. IC₅₀ нилотиниба и иматиниба для по-

давления пролиферации клеток, экспрессирующих дикие типы данных генов, была сравнимой и составила менее 50 и 25 нмоль соответственно. При этом если иматинибрезистентные клетки, экспрессирующие мутантный TEL-PDGFR β — T681I, сохраняли чувствительность к нилотинибу (IC₅₀ 22,2 нмоль), то клетки, экспрессирующие мутантный FIP1L1-PDGFR α — T674I, оставались резистентными и к нилотинибу (IC₅₀ не была достигнута). Эффективность препарата была подтверждена в экспериментах на животных, трансплантированных клетками, экспрессирующими дикие гены TEL-PDGFR β и FIP1L1-PDGFR α : отмечалось резкое уменьшение опухолевой массы под воздействием нилотиниба по сравнению с таковой в контрольной группе (18).

Антипролиферативная активность нилотиниба и иматиниба в культурах клеток, экспрессирующих дикий и некоторые мутантные виды c-kit, была сопоставимой. Известно, что клетки с мутантным c-kit^{D816V}, обнаруживаемым у большинства больных с системным мастоцитозом, резистентны к иматинибу. Исследование von N. Bubnoff и соавт. (19) показало, что в отличие от иматиниба AMN107 индуцирует апоптоз в клетках, экспрессирующих c-kit^{D816V}. Предполагается, что препарат может быть активен при системном мастоцитозе (19).

Проведение серии экспериментов *in vitro* и на животных позволило определить спектр заболеваний, при которых нилотиниб может быть активен — Ph+/BCR-ABL+ ХМЛ в разных фазах, Ph+ острый лимфобластный лейкоз, FIP1L1-PDGFR α + гиперэозинофильный синдром, TEL-PDGFR β + хронический миеломоноцитарный лейкоз, c-kit+ опухоли желудочно-кишечного тракта и c-kit^{D816V}+ системный мастоцитоз.

В I фазу клинических исследований по определению оптимальной дозы и безопасности терапии ХМЛ и Ph+ острого лимфолейкоза нилотинибом были включены 119 пациентов с резистентностью или непереносимостью к ранее проводимой терапии иматинибом, из них 17 в ХФ ХМЛ, 56 — в ФА ХМЛ, 24 с миелоидным БК ХМЛ и 22 с лимфоидным БК ХМЛ и Ph+ острым лимфолейком. Доза нилотиниба варьировала от 50 мг 1 раз в день до 600 мг 2 раза в день. Средняя концентрация препарата в сыворотке крови при его применении в дозах 400 мг/день, 400 мг 2 раза в день и 600 мг 2 раза в день составила 1, 1,7 и 2,3 мкмоль соответственно. Эти концентрации препарата были существенно выше IC₅₀ нилотиниба, необходимой для подавления пролиферативной активности клеток, экспрессирующих как дикий, так и мутантные виды гена BCR-ABL, за исключением BCR-ABL^{T315I}. При применении препарата в дозе 600 мг и менее дозолимитирующая токсичность не была выявлена. Наиболее частыми осложнениями были цитопении. Тяжелая негематологическая токсичность встречалась крайне редко и быстро регрессировала после кратковременной отмены нилотиниба. Интересно, что была выявлена корреляция между повышением уровня непрямого билирубина и наличием у больных полиморфизма (TA)_n/(TA)_n гена, кодирующего фермент уридиндифосфоглюкуронатглюкуронозилтрансферазу 1A1, ассоциированного с синдромом Жильбера. Повышение уровня билирубина отмечалось у 7 (50%) из 14 больных с наличием и всего у 10 (10%) из 97 пациентов с отсутствием данного полиморфизма. В табл. 1 указаны осложнения III—IV степени, возникавшие в этом исследовании на фоне терапии нилотинибом. Наряду с низкой токсичностью была выявлена достаточно высокая активность препарата. Так, частота ПГО и боль-

Таблица 1. Частота осложнений III—IV степени (в %) на фоне терапии нилотинибом в разных дозах больных в ХФ ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба [20]

Токсичность	Доза нилотиниба, мг/сут		
	50—400	800	1200
<i>Негематологическая</i>			
Сыпь	0	0	6
Кожный зуд	0	3	6
Сухость кожи	0	0	0
Запоры	0	0	0
Тошнота/рвота	0	0	0
Слабость	0	0	0
Гипербилирубинемия	0	3	11
Повышение уровня непрямого билирубина	0	3	11
Алоpecia	0	0	0
Увеличение активности липазы	0	9	11
Увеличение активности АЛТ/АСТ	0	3	0
<i>Гематологическая</i>			
Тромбоцитопения	13—20	25	28
Нейтропения	8—10	9	22
Анемия	4—10	6	6

шого цитогенетического ответа (БЦО) у больных в ХФ, ФА и БК составила 92 и 35%, 74 и 27%, 39 и 18% соответственно. С учетом фармакокинетических данных, а также эффективности и токсичности препарата была определена оптимальная лечебная доза нилотиниба — 400 мг 2 раза в день с возможной эскалацией до 600 мг 2 раза в день. Данные дозы были рекомендованы для II фазы клинических исследований (20).

Высокая эффективность нилотиниба была подтверждена во II фазе клинических исследований. В исследование были включены 280 больных в ХФ ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба. Частота достижения ПГО, БЦО и ПЦО была высокой и почти не различалась в группах больных с резистентностью и непереносимостью к иматинибу. Мутации гена *BCR-ABL* (28 видов) были выявлены у 42% больных, резистентных к иматинибу. Эффективность терапии была выше при отсутствии мутантного гена *BCR-ABL* (табл. 2). В данной работе были подтверждены результаты исследований *in vitro*, свидетельствующие о разной чувствительности к нилотинибу клеток, экспрессирующих разные виды мутаций. Больные были подразделены на 4 группы в зависимости от уровня IC_{50} нилотиниба (1-я группа — IC_{50} менее 100 нмоль, 2-я — IC_{50} 101—200 нмоль, 3-я — IC_{50} 201—800 нмоль, 4-я — IC_{50} более 800 нмоль), требуемого для подавления клеток с данной мутацией в исследованиях *in vitro*. Частота ПГО и ПЦО оставалась достаточно высокой в 1-й и во 2-й группах и была очень низкой в 3-й. Ни один из пациентов 4-й группы, включающей только носителей мутантного гена *BCR-ABL*^{T315I}, не достиг БЦО и ПГО (табл. 3). В исследовании наряду с высокой эффективностью терапии была отмечена и низкая частота токсических реакций. Наиболее частыми осложнениями были нейтропения (29%) и тромбоцитопения (29%). Реже встречались изменения таких лабораторных показателей как активность АСТ (4%), уровень билирубина (9%) и липазы (14%). Частота других негематологических осложнений, таких как кожная сыпь, головные боли, диарея, панкреатит, миалгии, тошнота, рвота, задержка жидкости, выпот в плевральную полость, колебалась от 1 до 3%. Данные изменения спонтанно регрессировали после кратковременной отмены препарата и, как правило, не возобновлялись. Интересно, что несмотря на структурную схожесть и идентичность механизмов действия у больных с тяжелыми токсическими реакциями, возникавшими при приеме иматиниба, крайне редко наблюдалось повторное их возникновение на фоне терапии нилотинибом (21).

Еще более оптимистичные результаты были получены при лечении нилотинибом первичных больных ХМЛ в ХФ. Эффективность нилотиниба в этой группе пациентов была существенно выше по сравнению с историческим контролем — группой больных, получавших терапию иматинибом в дозе 400, 800 мг/сут (табл. 4). Кроме того, частота осложнений и длительность перерывов в терапии нилотинибом были невысокой. Наиболее частыми осложнениями III—IV степени были тромбоцитопения (7%), нейтропения (7%), повышение уровня липазы (14%), активности АЛТ/АСТ (14%), миалгии/артралгии (14%) (22).

Эпоха иматиниба поставила гематологов всего мира в затруднительное положение при выборе оптимального лечения для пациентов с ХМЛ, особенно в стабильной ХФ с низким риском прогрессии болезни. С одной стороны, иматиниб — препарат направленно-

го действия с очень высокой эффективностью и низкой токсичностью, но с вероятностью персистенции минимального количества стволовых лейкоэмических клеток и, соответственно, с сохранением риска прогрессии болезни. С другой стороны, аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) дает высокий шанс полной элиминации лейкоэмических клеток и, соответственно, полного выздоровления, но с возможностью фатальных осложнений в основном в течение первых месяцев терапии. Для больных в ХФ ХМЛ на одной чаше весов — вероятность почти 100% 5-летней общей выживаемости на фоне оптимальной консервативной терапии, а на другой — вероятность фатальных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде даже у больных с низким риском алло-ТГСК. Для больных в ХФ иматиниб был признан препаратом первой линии терапии, а применение алло-ТГСК было рекомендовано в случае развития резистентности или непереносимости препарата. Появление нового поколения ингибиторов *BCR-ABL*-тирозинкиназы (нилотиниб, дасатиниб), эффективных у резистентных к иматинибу пациентов и характеризующихся невысокой токсичностью, вновь поставил гематологов перед дилеммой — консервативная терапия или алло-ТГСК. Первая попытка

Таблица 2. Эффективность терапии нилотинибом у больных в ХФ ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба [21]

Вид ответа	Частота ответа к 6 мес, %		
	все больные	с мутацией	без мутации
ПГО	74	61	82
БЦО	48	42	51
ПЦО	31	23	35

Таблица 3. Эффективность (в %) терапии нилотинибом у больных с мутантным видом *BCR-ABL* [21]

Вид ответа	IC_{50} нилотиниба, нмоль			
	<100	101—200	201—800	>800
ПГО	77	50	18	0
БЦО	53	43	15	0

Таблица 4. Эффективность (в %) терапии нилотинибом и иматинибом у больных с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ [22]

Ответ	Иматиниб, мг/сут		Нилотиниб 800 мг/сут (n=14)	p
	400 (n=50)	800 (n=206)		
ПЦО				
3 мес	36	61	93	0,0002
6 мес	54	85	100	<0,0001
9 мес	67	92	100	<0,0001
БЦО				
9 мес	18	42	45	0,01

разрешения этого вопроса была сделана в работе Н. Kantarjian и соавт. (23), где оценивалась общая выживаемость больных после отмены иматиниба из-за резистентности или непереносимости, получающих разные виды терапии (алло-ТГСК, нилотиниб/дасатиниб, цитостатики, интерферон). Было показано, что для больных в ХФ при всех видах терапии 3-летняя общая выживаемость достигала 72%. При этом данный показатель у пациентов, получивших лечение нилотинибом/дасатинибом, алло-ТГСК и другими препаратами, составил 100, около 75 и 65% соответственно. В ФА и БК преимущество терапии новыми ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы над алло-ТГСК или другими видами лечения было не так очевидно. Так, 5-летняя общая выживаемость больных в ФА и БК составила 80 и 40% после алло-ТГСК и на фоне применения второй генерации ингибиторов тирозинкиназ соответственно. Вероятно, нилотиниб и дасатиниб являются препаратами выбора для иматинибрезистентных больных в ХФ и в меньшей степени — в более поздних стадиях болезни (23).

Вскоре перед гематологами России возникнет еще одна дилемма в отношении этой группы больных — вид оптимальной консервативной терапии. В скором будущем в нашей стране наряду с нилотинибом будет зарегистрирован дасатиниб (Sprycel; Bristol-Myers Squibb, США) — ингибитор BCR-ABL- и Src-киназ. Дасатиниб, как и нилотиниб, ингибирует большинство иматинибрезистентных клонов лейкоэмических клеток ХМЛ, кроме экспрессирующих BCR-ABL^{T315I}. Интересно, что больные, резистентные к иматинибу и нилотинибу, сохраняют чувствительность к дасатинибу, и наоборот, нилотиниб, хотя и в меньшей степени, но может быть эффективным у дасатинибрезистентных больных (24, 25). По всей вероятности, эффективность этих препаратов сопоставима в отношении как иматинибрезистентных пациентов, так и больных, ранее не леченных иматинибом. Однако по результатам разных клинических исследований, у данных препаратов различаются частота и профиль токсических осложнений. Цитопении и выпот в плевральную полость существенно чаще возникают у больных, получающих терапию дасатинибом, чем у леченных нилотинибом в стандартных дозах. Так, частота анемии, тромбоцитопении и нейтропении на фоне терапии нилотинибом и дасатинибом, по данным разных исследований, в разных фазах болезни достигает 5,3—30,4 и 9—80%, 19,9—39,4 и 35—83%, 13,1—43,8 и 36,4—81,8% соответственно. Частота выпота в плевральную полость III—IV степени у больных, получающих терапию дасатинибом, достигала 28%. При этом снижение дозы препарата до 100 мг и ниже или изменение режима его приема (однократный вместо двукратного в сутки) снижали частоту возникновения плеврального выпота III—IV степени до 0—23 и 8% соответственно без существенного уменьшения эффективности (26, 27).

Предполагается, что токсические эффекты иматиниба, нилотиниба и дасатиниба могут быть обусловлены подавлением данными препаратами тирозинкиназ c-kit и PDGFR. В различных исследованиях выявлено, что ингибирующая активность дасатиниба при воздействии на данные белки выше по сравнению с таковой иматиниба и нилотиниба. Кроме того, показано, что дасатиниб в отличие от этих препаратов подавляет активность большого количества белков (всего 16), как имеющих, так и не имеющих тирозинкиназную активность (28). Хотя роль этих белков в развитии

токсических эффектов дасатиниба до конца не установлена, можно предположить, что с ними могут быть связаны как более высокий риск осложнений, так и большая эффективность препарата в ФА и БК по сравнению с более селективными ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы.

Несмотря на высокий эффект нилотиниба, часть больных остаются резистентными к препарату или утрачивают достигнутый ранее ответ. Механизмы резистентности к нилотинибу еще недостаточно изучены. Как на фоне иматиниба, так и при лечении новыми ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы нилотинибом и дасатинибом возможно возникновение мутантных клеток, снижающих чувствительность лейкоэмических клеток к данным препаратам.

При использовании метода случайного мутагенеза для генерации мутации в гене BCR-ABL *in vitro* было выявлено возникновение 17 мутаций после экспозиции клеток с нилотинибом. IC₅₀ нилотиниба, необходимая для подавления пролиферативной активности мутировавших BCR-ABL-клеток, была в 2,5—800 раз выше данного показателя в культурах клеток, экспрессирующих дикий тип BCR-ABL. Среди этих мутаций было 6 ранее известных видов, в том числе T315I, выявляемых в иматинибрезистентных клетках. Все остальные мутации были обнаружены впервые. При этом большинство клеточных линий, экспрессирующих новые виды мутаций, резистентные к нилотинибу, были резистентны и к иматинибу. При этом IC₅₀ нилотиниба во всех этих клеточных культурах, кроме экспрессирующих мутантный BCR-ABL^{T315I}, была существенно ниже концентрации препарата, которая создается при применении его в лечебных дозах. Поэтому в клинической практике можно ожидать, что резистентность к нилотинибу в основном будет ассоциирована с возникновением мутантного по BCR-ABL^{T315I} клона клеток (29). Проблема появления уже известных или возникновения новых мутаций существует и для дасатиниба. Возможность образования мутантных клеток продемонстрирована в исследованиях *in vitro* с использованием метода сатурационного мутагенеза. Было отмечено возникновение новых видов (V299L, T315A, F317V, F317I, F317S), а также ранее определяемых в резистентных к иматинибу культурах клеток мутаций (всего 6 видов) при экспозиции BCR-ABL+ клеток с дасатинибом. Интересно, что комбинация иматиниба и дасатиниба снижала частоту возникновения резистентных мутантных клеток (30).

Еще одной проблемой является низкая чувствительность примитивных CD34+ клеток как к иматинибу, так и к нилотинибу. Известно, что после присоединения энергетической молекулы АТФ к BCR-ABL-тирозинкиназе начинается фосфорилирование разных белков, контролирующих пролиферативную, апоптотическую активность клетки и ее связь со стромой. Лейкемическая клетка становится автономной, активно пролиферирующей в отсутствие цитокинов, таких как интерлейкин-3, гранулоцитарно-моноцитарный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ), в норме запускающих процессы деления клеток путем активации Jak-2/STAT-5 сигнальных белков. Однако, вероятно, ранняя стволовая BCR-ABL^{CD34+/CD38-}-позитивная лейкоэмическая клетка сохраняет чувствительность к ГМ-КСФ. Более того, в BCR-ABL^{CD34+/CD38-}-позитивной лейкоэмической клетке выявлена паракринная продукция ГМ-КСФ. Предполагается, что это приводит к сохранению пролиферативной активности у ранних стволовых лей-

кемических клеток ХМЛ даже после блокирования белка BCR-ABL ингибиторами тирозинкиназы (31).

Известно, что транспорт иматиниба через клеточную мембрану осуществляется с помощью белков, контролирующих проникновение (OCT-1) веществ в клетку или их выкачивание (семейство белков ABCG2, MDR-1) из нее. Это ставит внутриклеточную концентрацию иматиниба в зависимость от уровня экспрессии данных белков на лейкоэмических клетках. В исследованиях на клеточных линиях стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST882 и GIST GDG1) было показано, что внутриклеточная концентрация AMN107 по сравнению с иматинибом выше в 7—10 раз. Это может быть следствием или повышенного всасывания препарата в клетку, или сниженного выкачивания его из клетки. Можно предположить, что нилотиниб в отличие от иматиниба не является субстратом для действия транспортных белков. Если это так, то резистентность к иматинибу, связанная с нарушением его транспорта, может быть легко преодолена нилотинибом (32). Это предположение нашло подтверждение в исследовании D. White и соавт. (33). Было показано, что если IC₅₀ иматиниба для подавления фосфорилирования адапторного белка Crkl в клеточных культурах, полученных от больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ, коррелировало с внутриклеточным захватом препарата, то такую взаимосвязь между этими показателями в отношении нилотиниба получить не удалось. При этом добавление празозина — ингибитора транспортного белка OCT-1, индуцирующего активное всасывание веществ в клетку, снижало внутриклеточный захват иматиниба, но не нилотиниба. По всей вероятности, нилотиниб в отличие от иматиниба не является субстратом для OCT-1 и его вход в клетку не контролируется данным белком. OCT-1 является переносчиком внутрь клетки органических катионов. В молекуле иматиниба этим свойством обладает N-метилпиперазиновая группа, которая как раз и заменена у нилотиниба. Как следствие, молекула нилотиниба является более слабым катионом и не распознается белком OCT-1 как субстрат для воздействия (33).

Исследование E. Weisberg и соавт. (34) выявило синергизм иматиниба и нилотиниба в BCR-ABL-позитивных клеточных линиях, экспрессирующих как дикий, так и мутантные гены. Кроме того, взаимное усиление эффективности терапии данными препаратами было подтверждено в экспериментах на животных. При монотерапии иматинибом или нилотинибом как скорость, так и степень редукции опухолевых клеток были ниже по сравнению с таковыми при сочетанном применении данных препаратов у животных. Данное исследование показало, что несмотря на схожесть механизма действия комбинация иматиниба и нилотиниба может существенно улучшить эффективность лечения больных ХМЛ и что сочетанная терапия этими двумя ингибиторами тирозинкиназы может быть рекомендована для начала клинических исследований (34). В исследовании D. White и соавт. (35) для выяснения механизма синергического действия иматиниба и нилотиниба были использованы С-меченные аналоги препаратов. При добавлении иматиниба к С-меченному нилотинибу внутриклеточная концентрация последнего достоверно повышалась. В отличие от этого, добавление нилотиниба к С-меченному иматинибу не оказывало влияния на его концентрацию (35). Ранее проведенные исследования показали, что транспорт-

ные белки семейства ABCG2 являются субстратом для иматиниба (36). Можно предположить, что подавление иматинибом активности белков этого семейства, выкачивающих разнообразные вещества из клетки, в том числе лекарственные препараты, является причиной повышения концентрации нилотиниба при одновременном его использовании с иматинибом. Хотя синергизм действия препаратов может привести к увеличению их эффективности у больных ХМЛ, можно ожидать и увеличения токсических осложнений. Тем не менее у больных группы высокого риска прогрессии такая сочетанная терапия может быть оправдана.

Выявлен синергизм также между нилотинибом и ингибитором гистондеацетилазы LBH589 (Novartis Pharmaceuticals, Швейцария). Существенное усиление апоптоза отмечалось при одновременной экспозиции нилотиниба и LBH589 в культурах BCR-ABL-позитивных клеток, экспрессирующих как дикий, так и мутантный вид тирозинкиназы, включая BCR-ABL^{T315I} (37).

Несмотря на то что исследования *in vitro* показывают усиление активности нилотиниба при комбинированной терапии, без проведения широкомасштабных клинических исследований она не может быть рекомендована для применения в клинической практике.

Роль иматиниба в качестве препарата первой линии терапии ХМЛ бесспорна. Для небольшой части больных с резистентностью к препарату или его непереносимостью с разработкой второй генерации ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы (нилотиниб, дасатиниб) появился еще один шанс на достижение ремиссии, вплоть до молекулярной. Требуются рандомизированные клинические исследования для сравнения эффективности и безопасности этих двух препаратов в качестве второй линии терапии. Однако представляется, что с учетом токсического профиля и эффективности препаратов терапия нилотинибом является оптимальной для больных в стабильной ХФ, а дасатинибом — в ФА и БК.

Опыт применения иматиниба у пациентов с ХМЛ позволяет сформулировать основные положения таргетной терапии ХМЛ.

1. Единственной доказанной мишенью для терапии при Ph+ ХМЛ является химерная тирозинкиназа BCR-ABL.

2. Потеря ответа на терапию или развитие вторичной резистентности к терапии — прямые следствия реактивации BCR-ABL.

3. Терапия для преодоления резистентности должна быть направлена на ингибирование реактивированного BCR-ABL.

4. Преимущественное ингибирование BCR-ABL может вести к уменьшению нежелательных эффектов терапии, т.е. предотвратить воздействие препарата на Ph-негативные гемопоэтические и негемопоэтические клетки.

Исходя из вышесказанного, можно сформулировать основные требования, предъявляемые к препаратам для лечения ХМЛ:

- эффективное подавление BCR-ABL;
- высокая аффинность к мишени — химерной тирозинкиназе (т.е. связывание с BCR-ABL независимо от ее конформации);
- максимально высокая специфичность связывания с BCR-ABL, что является основой предотвращения негематологической токсичности.

Именно такими свойствами обладает нилотиниб.

1. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al.; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408—17.
2. Matsuo E., Miyazaki Y., Tsutsumi C. et al. Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: a study in nagasaki prefecture, Japan. *Int J Hematol* 2007;85(2):132—9.
3. Зарицкий А.Ю., Ломаида Э.Г., Виноградова О.Ю. и др. Результаты многоцентрового исследования терапии гликемком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. *Гематол и трансфузиол* 2007;(2):13—7.
4. Xu Y., Wahner A.E., Nguyen P.L. Progression of chronic myeloid leukemia to blast crisis during treatment with imatinib mesylate. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(9):980—5.
5. Lahaye T., Riehm B., Berger U. et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer* 2005;103(8):1659—69.
6. Alimena G., Breccia M., Latagliata R. et al. Sudden blast crisis in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who achieved complete cytogenetic remission after imatinib therapy. *Cancer* 2006;107(5):1008—13.
7. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994—1004.
8. Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. et al.; International STI571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346(9):645—52.
9. Hochhaus A., La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004;18(8):1321—31.
10. Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002;16(11):2190—6.
11. Branford S., Hughes T. Detection of BCR-ABL mutations and resistance to imatinib mesylate. *Methods Mol Med* 2006;125:93—106.
12. Jiang X., Zhao Y., Smith C. et al. Chronic myeloid leukemia stem cells possess multiple unique features of resistance to BCR-ABL targeted therapies. *Leukemia* 2007;21:926—35.
13. Soverini S., Martinelli G., Rosti G. et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4100—9.
14. Nagar B., Bornmann W.G., Pellicena P. et al. Crystal structures of the kinase domain of c-abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571). *Cancer Res* 2002;62(15):4236—43.
15. Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W. et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of wild-type and mutant BCR-ABL. *Cancer Cell* 2005;7:129—41.
16. O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN-107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant ABL kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65(11):4500—5.
17. Golemiovich M., Verstovsek S., Giles F. et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of BCR-ABL, has an in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4941—7.
18. Stover E.H., Chen J., Lee B.H. et al. The small molecule tyrosine kinase inhibitor AMN107 inhibits TEL-PDGFR β and FIP1L1-PDGFR α in vitro and in vivo. *Blood* 2005;106(9):3206—13.
19. von Bubnoff N., Gorantla S.H.P., Kancha R.K. et al. The systemic mastocytosis - specific activating c-kit mutation D816V can be inhibited by the tyrosine kinase inhibitor AMN107. *Leukemia* 2005;19(9):1670—1.
20. Kantarjian H., Giles F., Wunderle L. et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542—51.
21. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007. Aug 22;(Epub ahead of print).
22. Jabbour E., Cortes J. et al. Preliminary activity of nilotinib, a novel selective potent oral BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, in newly diagnosed Philadelphia chromosome (Ph)-positive chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP). *Blood* 2006;108(11):abstr 2172.
23. Kantarjian H., O'Brien S., Talpaz M. et al. Outcome of patients with Philadelphia positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007;109:1556—60.
24. Giles F., le Coutre P. et al. A phase II study of nilotinib, a novel tyrosine kinase inhibitor administered to patients with imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP), accelerated phase (AP) and blast crisis (BC) who have also failed dasatinib therapy. *Blood* 2006;108(11):abstr 2170.
25. Jabbour E., Jones D. et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in patients with one, two or three tyrosine kinase inhibitors (TKI). *Blood* 2006;108(11):abstr 750.
26. Quintas-Cardama A., Kantarjian H. et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) treated with dasatinib after imatinib failure. *Blood* 2006;108(11):abstr 2164.
27. Quintas-Cardama A., Kantarjian H. et al. Cytopenias in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) treated with dasatinib(sprycel): clinical features and management, including outcome after hematopoietic growth factor therapy. *Blood* 2006;108(11):abstr 2163.
28. Rix U., Hantschel O., Dumberger G. et al. Chemical proteomic profile of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib revealed novel kinase and non-kinase targets. *Blood* 2007. Aug 24;(Epub ahead of print).
29. Ray A., Cowan-Jacob S.W., Manley P.W. et al. Identification of BCR-ABL point mutations conferring resistance to the abl kinase inhibitor AMN107(Nilotinib) by a random mutagenesis study. *Blood* 2007;109(11):5011—5.
30. Burges M.R., Skaggs B.J., Shah N.P. et al. Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation-specific binding in resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(9):3395—400.
31. Way Y., Cai D., Brendel C. et al. Adaptive secretion of granulocyte - macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mediates imatinib and nilotinib resistance in BCR-ABL+ progenitors via Jak-2/STAT-5 pathway activation. *Blood* 2007;109(5):2147—55.
32. Prenen H., Guetens G., de Boeck G. et al. Cellular uptake of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and AMN107 in gastrointestinal stromal tumor cell lines. *Pharmacology* 2006;77(1):11—6.
33. White D.L., Saunders V.A., Dang P. et al. OCT-1 mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib(AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood* 2006;106(2):697—704.
34. Weisberg E., Catley L., Wright R.D. et al. Beneficial effects of combining nilotinib and imatinib in preclinical models of BCR-ABL+ leukemias. *Blood* 2007;109(5):2112—20.
35. White D.L., Saunders V.A., Quinn S.R. et al. Imatinib increases the intracellular concentration of nilotinib, which may explain the observed synergy between these drugs. *Blood* 2007;109(8):3609—10.
36. Joridarides N.E., Jorgensen H.G., Holyoake T.L., Mountford J.C. Functional ABCG2 is overexpressed on primary CML CD34+ cells and is inhibited by imatinib mesylate. *Blood* 2006;108:1370—3.
37. Fiskus W., Prampat M., Bali M. et al. Combined effects of novel tyrosine kinase inhibitor AMN107 and histone deacetylase inhibitor LBH589 against BCR-ABL-expressing human leukemia cells. *Blood* 2006;108(2):645—52.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕРО-ФЛУДАРАБИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ И НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров

ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург

Целью исследования было изучение эффективности Веро-Флударабина при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и неходжкинских лимфомах. Использованы три комбинации Веро-Флударабина: с циклофосфамидом (Вер-ФЦ), с циклофосфамидом и рубидой (Вер-ФЦр), с циклофосфамидом и ритуксимабом (Вер-ФЦР). 11 больных получали Вер-ФЦ, 4 — Вер-ФЦр и 6 — Вер-ФЦР. У больных ХЛЛ, получавших Вер-ФЦ, ответ составил 66,6%. Из 9 больных, получавших Вер-ФЦ, у 33,3% была достигнута полная и у 33,3% частичная ремиссия. Программа Вер-ФЦр оказалась эффективной при фолликулярной лимфоме I — II типа. Общая эффективность программы Вер-ФЦР при ХЛЛ и фолликулярной лимфоме составила 100%. Лечение Веро-Флударабином больные перенесли хорошо. Гематологическая токсичность включала развитие нейтропении и тромбоцитопении. У 24% больных, получавших Вер-ФЦ, наблюдались инфекционные осложнения. Негематологическая токсичность была умеренной.

Веро-Флударабин эффективен как в качестве терапии I линии, так и при химиорезистентности или рецидиве ХЛЛ и фолликулярных лимфом.

Ключевые слова: Веро-Флударабин, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз

FIRST RESEARCH OF USE VERO-FLUDARABINE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

S.S. Bessmeltsev, K.M. Abdulkadyrov

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg

The aim of the investigation was to estimate Vero-Fludarabine in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma patients. We report the activity of three combinations of Vero-Fludarabine, one with cyclophosphamide (Vero-FluCy), the second with cyclophosphamide plus rubida (Vero-FLUCYr) and 3rd with rituximab (VeroFCR). For patients with chronic lymphocytic leukemia who received Vero-FluCy the overall response rate was 66.6%. Of the 9 patients, who received Vero-FluCy, 33.3% achieved complete remission and 33.3% partial remission. For patients with follicular lymphoma grades 1 and 2 who received Vero-FLUCYr or VeroFCR the overall response rate was 100%. The treatment was well tolerated. Hematologic toxicity included neutropenia and thrombocytopenia. 24% patients who received Vero-FluCy were complicated by infections. Nonhematologic toxicity was mild.

We conclude that Vero-Fludarabine is an effective treatment in previously untreated or in pretreated patients with chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphomas.

Key words: Vero-Fludarabine, non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia

В последние 10—15 лет существенно изменились подходы к лечению хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и неходжкинских лимфом (НХЛ) [1—5]. Это стало возможным благодаря лучшему пониманию биологии лимфоидных опухолей (в том числе в связи с установлением новых прогностических признаков), развитию современных технологий (иммуногистохимия, молекулярная биология и т.д.) и, как следствие, созданию принципиально новых лекарственных препаратов (аналоги пурина, моноклональные антитела, радиоиммуноконъюгаты и др.). Использование в клинической практике структурных аналогов пурина, в частности флударабина фосфата, оказалось особенно оправданным [6]. Именно применение флударабина позволило впервые реально улучшить результаты лечения больных ХЛЛ и некоторыми вариантами НХЛ [2, 7, 8]. Поэтому к настоящему времени флударабин уже нашел достаточно широкое применение в терапии этих заболеваний [9, 10].

Цель настоящего исследования — определить эффективность отечественного препарата Веро-Флударабина при ХЛЛ и НХЛ, оценить его безопасность, частоту

и характер неблагоприятных побочных явлений. Веро-Флударабин выпускается во флаконах по 50 мг. Препарат использовали в дозе 25 мг/м², которую вводили разведенной в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30 мин.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 21 больной. Распределение больных по морфологическим вариантам лимфоидных опухолей представлено в табл. 1. У 14 больных (в возрасте от 45 до 70 лет) установлен ХЛЛ (стадия В или С по Binet). Длительность заболевания составляла от 8 мес до 6 лет. У пяти больных заболевание диагностировано впервые. Остальные больные ранее получали лечение хлорбутином или программы СОР и СНОР (от 2 до 6 линий предшествующей терапии). У них выявлена химиорезистентность к предшествующей терапии или рецидив, в том числе у двух пациентов после успешной терапии ФЦД (флударабин, циклофосфан, дексаметазон) и длительной полной ремиссии (12 и 36 мес соответственно).

Исходно у больных ХЛЛ выявлялись лимфоцитоз (80—94%) в периферической крови при содержа-

Таблица 1. Распределение больных по морфологическим вариантам

Морфологический вариант	Число больных	
	с впервые выявленным заболеванием	с химиорезистентностью/ рецидивом
ХЛЛ	5	9
Фолликулярная лимфома (ФЛ) I—II типа	4	1
Лимфоплазмочитарная лимфома (ЛПЛ)	0	1
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (В-ДККЛ)	0	1
Всего	9	12

нии лейкоцитов в пределах $29,3\text{--}222,0 \times 10^9/\text{л}$ и соответствующая картина миелограммы (гиперклеточность костного мозга, более 80% клеток лимфоидного ряда). Обнаружены лимфаденопатия, увеличение размеров селезенки, печени, а у одного многократно леченного больного — специфическое поражение плевры (левосторонний выпотной плеврит). Среди семи больных НХЛ, вошедших в исследование, у пяти установлена ФЛ I—II типа, у одного — ЛПЛ и у одного — В-ДККЛ. У четырех пациентов с ФЛ заболевание диагностировано впервые, а один больной ранее уже лечился и получил несколько курсов химиотерапии по программам СОР и СНОР, которые оказались неэффективными. У пациентки с ЛПЛ заболевание было также выявлено впервые, а у больной В-ДККЛ наблюдалось развитие химиорезистентности к программе СНОР (проведено 5 курсов). У всех больных была развернутая клиническая картина (генерализованная лимфаденопатия, поражение селезенки, печени, структур Вальдейерова кольца; III—IV стадия по классификации Ann Arbor). У шести пациентов выявлялись В-симптомы. У одного больного с впервые выявленной ФЛ II типа обнаружено специфическое поражение плевры с развитием выпотного плеврита. В брюшной полости и забрюшинном пространстве обнаружены крупные лимфатические узлы, увеличение размеров селезенки и печени, асцит, отеки нижних конеч-

ностей. У всех больных имели место замещение костного мозга опухолевыми клетками (75,4—94,4% клеток лимфоидного ряда). Диагноз устанавливали на основании морфологических и иммуногистохимических исследований согласно критериям классификации опухолевых заболеваний гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ [11].

Девяти больным ХЛЛ назначена терапия по программе Вер-ФЦ (Веро-Флударабин, циклофосфан), четырем больным (в том числе двум больным с рецидивом после ФЦД) — Вер-ФЦР (Веро-Флударабин, циклофосфан, ритуксимаб)

и одному пациенту с рецидивом после ФЦД (длительность ремиссии составила 36 мес) — Вер-ФЦр (Веро-Флударабин, циклофосфан, рубида). Ранее мы сообщали о высокой эффективности комбинированной терапии флударабина с циклофосфаном и митоксантроном (FLU/CY/MITO) при ХЛЛ и ФЛ [8, 12]. В программе Вер-ФЦр митоксантрон был заменен на рубиду (идарубицин) — это также отечественный препарат для внутривенного введения во флаконах по 5 мг. Подробная характеристика терапии больных представлена в табл. 2. При оценке результатов терапии больных ХЛЛ ориентировались на критерии, предложенные Международной рабочей группой по изучению ХЛЛ (International Working Group on CLL), а больных НХЛ — International Working Group to Standardize response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma с дополнениями Национального ракового института США и ведущих экспертов Европы [13].

Результаты и обсуждение

При лечении больных ХЛЛ по программе Вер-ФЦ отчетливый положительный ответ в целом по группе получен у 6 (66,6%) из 9 больных (см. рисунок). Продолжительность ответа (на момент подсчета результатов исследования) колебалась от 4 до 8 мес. При этом полную ремиссию (ПР) удалось получить у 3 (33,3%), частичную ремиссию (ЧР) — также у 3 (33,3%). Медиана полной ремиссии составила 6 мес, ЧР — 4 мес. В то

Таблица 2. Характеристика терапии больных ХЛЛ и НХЛ

Вид лечения	Число больных ХЛЛ		Число больных НХЛ	
	с впервые выявленным заболеванием	ранее леченных	с впервые выявленным заболеванием	ранее леченных
Вер-ФЦ: Веро-Флударабин (25 мг/м^2 1—3-й дни), циклофосфамид (350 мг/м^2 1—3-й дни). Интервал 28 дней (до 6 курсов)	3	6	1 (ЛПЛ)	1 (В-ДККЛ)
Вер-ФЦр: Веро-Флударабин (25 мг/м^2 1—3-й дни), циклофосфамид (300 мг/м^2 1—3-й дни), рубида (10 мг/м^2 1-й день). Интервал 28 дней (до 6 курсов)	0	1	2 (ФЛ)	1 (ФЛ)
Вер-ФЦР: ритуксимаб 375 мг/м^2 1-й день, Веро-Флударабин 25 мг/м^2 2—4-й дни, циклофосфамид 300 мг/м^2 2—4-й дни). Интервал 28 дней (до 6 курсов)	2	2	2 (ФЛ)	0

же время у больных с впервые выявленным заболеванием ответ был значительно выше — у двух из трех больных получена ПР. Не ответил лишь один больной ХЛЛ стадии С, состояние которого на момент диагностики расценивалось как тяжелое. У него при поступлении отмечались выраженная лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия (селезенка занимала всю левую половину брюшной полости). Кроме того, был выявлен левосторонний выпотной плеврит (специфический, при пункции плевральной полости получено 1,5 л жидкости). В гемограмме лейкоцитоз ($222 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (96% клеток лимфоидного ряда в периферической крови). Больной получил 6 курсов Вер-ФЦ в сочетании с внутривенным введением циклофосфана. Состояние его значительно улучшилось, нормализовалась картина периферической крови (лейкоцитов $8,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов 11%), в миелограмме содержание лимфоцитов снизилось до 4,2%, на 40% сократились размеры лимфатических узлов, но селезенка выступала из-под реберного края на 12 см.

При оценке эффективности лечения химиорезистентных больных программой Вер-ФЦ положительный ответ зарегистрирован у 4 (66,6%) из 6 больных (см. рисунок) длительностью от 3 до 7 мес. При этом ПР удалось получить у 1 (17%), ЧР — у 3 (50%) больных, у 2 (33,3%) пациентов ответ отсутствовал.

Лечение по программе Вер-ФЦ получил только один больной ХЛЛ. Обращало на себя внимание, что ранее этот больной успешно лечился по программе ФЦД. Достигнутая ПР при использовании данной программы продолжалась в течение 36 мес. Однако при очередном обследовании больного установлен рецидив заболевания, в связи с чем назначено лечение по программе Вер-ФЦ. На момент подсчета результатов исследования больной получил 4 курса этой комбинации, что привело к достижению ЧР. Этот больной лечение продолжает.

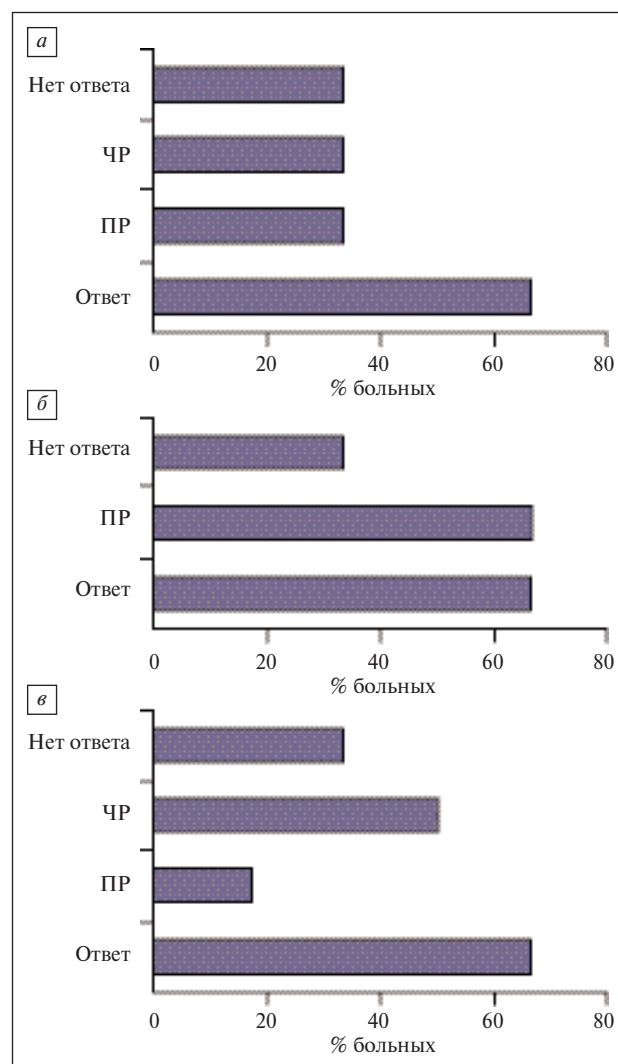
Общая эффективность программы Вер-ФЦ при ХЛЛ составила 100%. У двух больных с впервые выявленным заболеванием и у одного ранее леченного больного, получивших по 6 циклов схемы Вер-ФЦ, констатирована ПР. Еще у одного больного с рецидивом ХЛЛ (получившего 3 линии предшествующей химиотерапии, в том числе ФЦД в сочетании с локальной лучевой терапией) после проведения четырех циклов Вер-ФЦ достигнута частичная клинко-гематологическая ремиссия.

Три пациента с ФЛ получили лечение по программе Вер-ФЦ. Из двух больных с впервые выявленным заболеванием у одного достигнута ПР, у другого — ЧР. У ранее леченного больного также получена ЧР. Следует отметить, что состояние больного с впервые выявленной ФЛ II типа и с достигнутой с помощью указанной программы ЧР исходно было крайне тяжелым. При поступлении больной был крайне истощен. Обнаружены увеличение всех групп лимфатических узлов, селезенки и печени, выпотной плеврит, свободная жидкость в брюшной полости, отеки нижних конечностей. Анемия (гемоглобин 60 г/л), тромбоцитопения ($60 \times 10^9/\text{л}$), клеток лимфоидного ряда в гемограмме 92%, в пунктате костного мозга 84%. Начато лечение по схеме Вер-ФЦ в сочетании с удалением жидкости из плевральной и брюшной полостей и од-

новременным внутривенным и внутривенным введением блеомицина. Состояние больного улучшилось уже после проведения трех курсов терапии, а после шести зарегистрирована ЧР.

Двум больным с впервые диагностированной ФЛ назначена терапия по программе Вер-ФЦ. После пяти и шести циклов соответственно у них была установлена полная клинко-гематологическая ремиссия, длительность которой к настоящему времени составила 5 и 6 мес.

Не удалось добиться эффекта у двух больных НХЛ. У одного больного была диагностирована ЛПЛ IV стадии. Проведено 5 курсов лечения по программе Вер-ФЦ. Терапия сопровождалась глубокой цитопенией (лейко-, нейтро- и тромбоцитопения; более 4 нед), поэтому интервалы между циклами соблюдать не удавалось. В целом состояние его улучшилось, но объективного ответа не зарегистрировано. Больная 65 лет с В-ДККЛ ранее безуспешно лечилась программами СОР и СНОР. Развившуюся химиорезистентность попытались преодолеть при помощи программы Вер-ФЦ, которая также оказалась неэффективной.



Эффективность программы Вер-ФЦ при ХЛЛ в целом по группе (а), у больных с впервые установленным ХЛЛ (б) и у больных с химиорезистентным или рецидивирующим течением ХЛЛ (в)



Расчищая пути

- Быстрое очищение организма от клона опухолевых клеток
- Многоступенчатый механизм действия замещения аденозина в ДНК опухолевой клетки
- Частота всех ремиссий достигает 80-100% при комбинированной химиотерапии ХЛЛ, основанной на Веро-флударабине

veropharm 

Веро-флударабин

Флударабин 50 мг

105062 Россия, Москва
Барабанный переулок, 3

3, Barabanniy per
105062 Moscow, Russia

Tel: (495) 792-53-30
Fax: (495) 792-53-28

E-mail: info@veropharm.ru
www.veropharm.ru

В целом, как показало предпринятое исследование, Веро-Флударабин переносится вполне удовлетворительно. Наиболее часто наблюдалось развитие гранулоцитопении и инфекционных осложнений (табл. 3). Так, гранулоцитопения выявлена у 9 (43%) из 21 больного, в том числе III—IV степени у 6 (28%) больных. Тяжелая нейтропения возникала после трех—четырех курсов терапии, содержащих Веро-Флударабин. Снижение количества лейкоцитов/гранулоцитов начиналось на 6—7-й день после завершения терапии, а наибольшее снижение их числа в среднем наблюдалось на 13—14-й день. Однако в большинстве случаев содержание лейкоцитов и гранулоцитов восстанавливалось к началу очередного цикла терапии. Длительная цитопения, потребовавшая дополнительного назначения колониестимулирующих факторов (граноцит), наблюдалась у трех больных. У этих же больных интервалы между курсами были увеличены на 3—4 нед. У 5 (24%) больных наблюдались инфекционные (бактериальные, вирусные) осложнения.

Продвинутость заболевания и глубина ответа не определяли частоту возникновения инфекций. Так, острая пневмония развилась у двух больных с впервые выявленным ХЛЛ. При этом в одном случае острая пневмония возникла после проведения трех циклов терапии по программе Вер-ФЦ на фоне глубокой и длительной лимфопении (1—2%). Для лечения использованы антибиотики и колониестимулирующие факторы. После купирования пневмонии и восстановления показателей крови лечение по программе Вер-ФЦ было продолжено, что в конечном итоге привело к достижению ЧР. У другого больного ХЛЛ с большой опухолевой массой и распространенным опухолевым процессом (лейкоцитов $222 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов 93%, поражение плевры и брюшины) развитие острой пневмонии наблюдалось после 2 циклов Вер-ФЦ. У этого больного после разрешения пневмонии лечение по программе Вер-ФЦ также было продолжено (6 циклов), однако объективного ответа добиться не удалось.

Тромбоцитопения наблюдалась значительно реже. Снижение содержания тромбоцитов происходило к 16—20-му дню. Развития тяжелой тромбоцитопении

(IV степень) с геморрагическим синдромом мы не наблюдали. Изредка больные (причем преимущественно многократно леченные) предъявляли жалобы на тошноту, рвоту, диарею. Однако тошнота и рвота (не более одного—двух эпизодов в день) были вполне переносимыми, легко купировались назначением противорвотных препаратов (китрил) и не послужили причиной отмены специфической терапии либо удлинения интервала между циклами.

Таким образом, наш первый опыт применения отечественного препарата Веро-Флударабина позволяет заключить, что он обладает лечебным эффектом при ХЛЛ и ФЛ, причем как у больных с впервые выявленным заболеванием, так и у резистентных к стандартной химиотерапии или с рецидивом заболевания. Более того, Веро-Флударабин проявил эффективность у больных с рецидивом после ранее успешной терапии флударабином. В настоящем исследовании использованы известные схемы, включающие флударабин, циклофосфамид, митоксантрон, ритуксимаб (FC, FLU/CY/MITO, FCR). Эффективность этих режимов подтверждена результатами многочисленных исследований [10, 13—17]. Нами флударабин был заменен отечественным препаратом Веро-Флударабином, а митоксантрон — также отечественным препаратом рубидой. Программа Вер-ФЦ характеризовалась отчетливой противоопухолевой активностью. Положительный ответ в целом по группе больных ХЛЛ составил 66,6% с достижением в половине случаев полной клинико-гематологической ремиссии. Особенно эффективно оказалось использование данной комбинации у больных с впервые выявленным ХЛЛ. Обращало на себя внимание, что комбинация Веро-Флударабина с рубидой (идарубицином) прекрасно себя зарекомендовала в группе больных ФЛ I и II типов. Известно, что достижение первой ПР и ее сохранение на протяжении относительно долгого периода являлось одной из терапевтических проблем при ФЛ [5, 12, 16]. После внедрения в клиническую практику пуриновых аналогов и моноклональных антител результаты лечения этой категории больных стали значительно лучше. Хорошие результаты были отмечены при сочетании флударабина с митоксантроном. Хотя для окончательного вывода о возможностях применения Веро-Флударабина в ком-

Таблица 3. Токсичность Веро-Флударабина

Осложнения	Вер-ФЦ (n=11)	Вер-ФЦр (n=4)	Вер-ФЦР (n=6)
Лейкопения/гранулоцитопения	6 (I—II степень — 3, III—IV степень — 3)	1 (III степень)	2 (III степень — 1, IV степень — 1)
Тромбоцитопения	1 (II степень)	1 (III степень)	1 (II степень)
Лимфопения	0	1	1
Фебрильная нейтропения	1	0	1
Инфекционные осложнения	3 (аденовирусная инфекция, острый бронхит, острая пневмония)	0	2 (аденовирусная инфекция, herpes simplex)
Тошнота/рвота	2	1	1
Алоpecia	1	0	0
Диарея	1	1	0

бинации с рибидой при ФЛ настоящее исследование не дает достаточного материала, тем не менее полученные результаты обнадеживают. Что касается программы Веро-ФЦР, то она оказалась чрезвычайно эффективной и при ХЛЛ, и при ФЛ. В большинстве наблюдений удалось получить ПР.

Оценка частоты и характера побочных явлений, наблюдаемых при применении Веро-Флударабина, показала, что так же, как и при использовании флударабина, основными из них являются гранулоцитопения и инфекции (чаще инфекции органов дыхания). Гранулоцитопению III–IV степени мы наблюдали у 28% больных, у половины из них длительную, потребовав-

шую применения ростовых факторов. Тяжелые инфекции наблюдались редко. Только у двух больных ХЛЛ на фоне терапии Веро-ФЦ возникла острая пневмония. Из других побочных эффектов отмечались тошнота, рвота и диарея.

В заключение следует подчеркнуть, что сегодня мы располагаем достаточным опытом по применению флударабина у больных НХЛ и ХЛЛ. Между тем на российском рынке теперь появился отечественный препарат Веро-Флударабин. Высокие непосредственные результаты и сравнительно низкая токсичность позволяют рекомендовать Веро-Флударабин для более широкого использования при ХЛЛ и ФЛ.

Л и т е р а т у р а

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.; 2001.
2. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза. Гематол и трансфузиол 1998;(5):6—11.
3. Czuczman M.S., Fallon A., Mohr A. et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. Semin Oncol 2002;29 (Suppl 2):36—40.
4. Абдулкадыров К.М., Самусевич И.Г., Бессмельцев С.С. и др. Диагностика и лечение больных неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности. Пособие для врачей. С.-Пб.; 2000.
5. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах. Соврем онкол 2002;(1):3—7.
6. Vargo F., Demeter J. Progress in treatment of non-Hodgkin's lymphomas. Magy Onkol 2001;45:45—50.
7. Liso V., Molica S., Capalbo S. et al. Response to fludarabine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients previously treated with chlorambucil as up-front therapy and a CHOP-like regimen as second line therapy. Haematologica 2001;86:1165—71.
8. Бессмельцев С.С. Флударабин в терапии больных хроническим лимфолейкозом. Медицина 2006;(4):92—101.
9. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Самусевич И.Г. Медицинская технология: Современные методы лечения больных неходжкинскими злокачественными лимфомами. С.-Пб.; 2007.
10. Tothova E., Kafkova A., Fricova M. et al. Fludarabine combined with cyclophosphamid is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Neoplasma 2003;50:433—7.
11. Harris N., Jaffe E., Diebold J. et al. The World Health Organization Classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Commentary. Ann Oncol 1999;10:1419—32.
12. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Эффективность флударабина при неходжкинских лимфомах. Вестн гематол 2005;3:18—25.
13. Diehl V., Specht L., Pfistner B. et al. Response criteria in malignant lymphomas revisited - a proposal of the international harmonization project of the German competence network of malignant lymphomas. In: Hematology. Education program of the 11th congress of the European Hematology Association. Amsterdam, June 15—18 2006. p. 151—3.
14. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006;107:885—91.
15. Tsimberidou A.M., Keating M.J., Giles F.J. et al. Fludarabine and mitoxantrone for patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2004;100:2583—91.
16. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Возможности флударабина в терапии больных неходжкинскими лимфомами. Укр журн гематол та трансфузиол 2004;(4):5—14.
17. Wilder D.D., Ogden J.L., Jain V.K. Efficacy of fludarabine/mitoxantrone/dexamethasone alternating with CHOP in bulky follicular non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma 2002;2:229—37.

БИОАНАЛОГИ В ОНКОЛОГИИ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ, СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

В.В. Бредер

Отделение химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ключевые слова: биоаналог, эритропоэтин, анемия, рак

История клинического применения продуктов генной инженерии началась четверть века назад. Первые лекарственные формы рекомбинантных биологических молекул, полученные методами генной инженерии, начали использоваться врачами в 1980-х гг. Сегодня уже истекли сроки патентной защиты на первые биотехнологические препараты: рекомбинантный ин-

сулин, человеческий гормон роста, интерфероны α и β , эпозтин-альфа, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ). Как следствие, на фармацевтических рынках многих, в основном, развивающихся стран с либеральным законодательством появились и уже широко применяются во врачебной практике аналоги биопрепаратов-пионеров. Можно лишь приветствовать

торжество современной науки и технологий, открывающих широкий доступ к более дешевым лекарствам, аналогам или копиям исходных препаратов, без которых сегодня невозможно представить лечение во многих областях медицины. Используемые в онкологии гематогормоны (рекомбинантный эритропоэтин-альфа и КСФ) — неотъемлемые компоненты в лечении злокачественных заболеваний и профилактике осложнений противоопухолевой терапии. Лечение анемии с помощью эпоэтина-альфа улучшает качество жизни пациентов и позволяет отказаться от переливания эритроцитной массы в большинстве случаев [1].

Сформировался и быстро увеличивается новый класс лекарственных средств — биопрепараты. Биопрепарат представляет собой биологическое лекарственное средство; в его основе — биологическое вещество, производимое биотехнологическим методом или выделяемое из биологического источника. Биологические фармацевтические препараты — это лекарственные вещества, по структуре состоящие из гликопротеинов и/или нуклеиновых кислот [2]. По определению Европейского медицинского агентства (ЕМЕА), к биопрепаратам относятся:

- иммунобиологические лекарственные средства;
- лекарственные средства, производимые путем биотехнологических процессов:
 - технология рекомбинантной ДНК;
 - контролируемая экспрессия генов, кодирующих выработку биологически активных белков;
 - методы гибридом и моноклональных антител;
- генотерапевтические и соматотерапевтические лекарственные средства.

В странах Евросоюза применение биопрепаратов регулируется специальными законодательными актами Европейского Сообщества — Directive 2001/83/EC, Directive 2003/63/EC, Directive 2004/27/EC, Council regulation (EEC) No. 2309/93, национальными законами (France Law № 2007-248 from 26.02.2007) и подзаконными актами, обязательными для исполнения.

Разработка, производство и регистрация низкомолекулярных препаратов-генериков — простой и хорошо отработанный процесс. Если в исследовании генерик повторяет оригинальное вещество по физико-химическим свойствам, а фармакокинетические и фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах подтверждают его биоэквивалентность — дорога на фармацевтический рынок открыта [3].

Эта концепция неприменима к процессу введения в клиническую практику аналогов биопрепаратов — продуктов генной инженерии, поскольку очень сложно создать точную копию молекулы белка с учетом трехмерной структуры, обладающей идентичной биологической активностью и иммуногенностью, особенно при производстве в промышленном масштабе. Биопрепараты-аналоги проявляют свойства, подобные исходному препарату, но не могут быть его полными копиями [4]. Таким образом, под термином «биоаналог» скрывается не копия, а иной лекарственный препарат, сходный с оригиналом по биологической активности и на этом основании зарегистрированный регуляторными органами по аналогичным медицинским показаниям. Механистическое понимание процесса воспро-

изводства биопрепаратов под уверения генерических компаний в идентичности лекарству-эталону трансформировалось в неконтролируемое распространение биоаналогов на рынках лекарств. К сожалению, многообразие выбора создало дополнительные сложности и для врачей, и для пациентов.

По определению ЕМЕА, биоаналог — это «биотехнологический медицинский продукт, схожий с произведенным впервые (оригинальным) препаратом и представленный на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального препарата».

Большая молекулярная масса (тысячи кД), сложность структуры и ее влияние на свойства белка существенно затрудняют проведение сравнительного анализа биоаналогов [5]. Биологические, физиологические и лекарственные свойства биопрепаратов во многом определяются процессами получения рекомбинантного белка, его очисткой и получением лекарственной формы. Фирмы-производители биоаналогов в силу сложности и из-за отсутствия полного доступа к конфиденциальной информации о технологии производства препарата-оригинала могут получить вещества с аналогичными препарату-предшественнику свойствами. Различия в препаратах начинаются с оригинальных генно-модифицированных клеточных линий, продуцирующих биосубстанцию, усугубляются в процессе ее очистки от примесей (неактивные изоформы, продукты промежуточного синтеза, клеточные ферменты, бактериальные эндотоксины и др.) и при создании стабильной и стандартизированной лекарственной формы. В итоге полученный препарат будет похожим, но не эквивалентным оригинальному веществу по физико-химическим, биологическим свойствам, наличию примесей и т.д.

Первыми с проблемами оборота биоаналогов столкнулись фирмы-производители оригинального рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Эритропоэтин — гормон, стимулятор эритропоэза, по структуре представляет собой гликопротеин с большой углеводородной цепочкой. Углеводороды, входящие в состав эпоэтина-альфа, в частности сиаловые кислоты, влияют на стабильность вещества в организме и его метаболизм [6, 7]. Препарат эпоэтин-альфа гетерогенен по составу и представлен несколькими изоформами, различающимися между собой характером гликозилирования [8]. Изоформный состав лекарственной формы определяется целым рядом условий: морфологическими особенностями клеточных линий, условиями жизнедеятельности клеточной культуры, технологиями ее очистки и т.д. Он может отличаться как между различными клеточными линиями, так и между продуктами одной клеточной культуры. Несколько исследований показали, что изоформы эпоэтина различаются по биологической активности [9—11].

Наличие и массовая доля в составе препарата кислотных (Н+) или основных (ОН-) изоформ могут существенно влиять на специфическую активность препарата: некоторые изоформы (ОН-) характеризуются более коротким периодом полувыведения [10].

Чрезвычайно важной проблемой, которую должны решить производители биоаналогов, является обеспечение приемлемого профиля иммуногенности выпускаемого препарата. Иммуногенность биопрепаратов

определяется множеством факторов, среди которых варианты последовательностей в химической структуре белка, варианты гликозилирования, качественный и количественный состав примесей, особенности лекарственной формы, условия ее хранения и метод применения препарата [2, 12, 13].

Иммуногенность имеет особое значение для эпоэтина-альфа [14]. Изменение лекарственной формы Эпрекса в конце 1990-х гг. (замена стабилизатора — человеческого альбумина на Твин-80) сопровождалось значимым увеличением числа случаев парциальной аплазии красного кровяного ростка; при длительной (более 6 мес) терапии нефрогенной (хроническая почечная недостаточность) анемии Эпрексом у нескольких десятков пациентов выявлялись аутоантитела к эндогенному эритропоэтину [15].

Простое изменение лекарственной формы препарата существенно увеличило вероятность развития опасного осложнения, свойственного всем представителям класса эритропоэтинов, существующих на рынке. Фирме-производителю Эпрекса® (Johnson&Johnson) пришлось потратить несколько лет и много средств на выяснение причин аутоиммунного конфликта и его устранение.

В качестве возможной причины рассматривалась также вероятность нарушения условий хранения препарата и, следовательно, изменение стабильности биоло-

гической молекулы с изменением пространственной структуры. Исследуя иммуногенность интерферона-α, Н. Schellekens выявил 10-кратный разброс титра антител к препарату при изменении условий хранения лекарственной формы (холодильник/комнатная температура), стабилизатора (содержащая/не содержащая человеческий альбумин) и формы выпуска (лиофилизированная/жидкая) [2].

Технология получения рекомбинантного белка предполагает высокое содержание примесей в промежуточном продукте. Их состав и количество могут существенно влиять на качество, эффективность и безопасность препарата [16]. Необходимость тщательной очистки (не менее 99%) предполагает значительные технологические потери активного вещества в процессе производства, что увеличивает цену препарата.

На рынках США и стран Евросоюза пока нет разрешенных к применению биоаналогов. Регистрация биоаналогов в Европе и США регулируется новыми законами. ЕМЕА в 2006 г. утвердило требования к регистрации биоаналогов, включающие доклинические и клинические сравнительные исследования, а также дополнительный мониторинг нежелательных явлений в течение первого года применения в клинической практике.

По результатам тщательной проверки двух новых аналогов эпоэтина управление надзора ANVISA Брази-

Таблица 1. Основные физические, биохимические и биологические параметры биоаналогов эпоэтина-альфа в сравнении с препаратом Эпрекс®

Образец	Дата выпуска, страна	Концентрация МЕ/мл		Дополнительные изоформы, количество (Н ⁺ /ОН ⁻)	Общее содержание белка, мг/мл	Биологическая активность (vs Эпрекс®)	
		заявленная	реальная (РИА)			<i>in vitro</i> , ЕД/мл	<i>in vivo</i> , индекс
IA	04.2004, Южная Корея	2000	2427 <i>1800—2400</i>	2 ОН ⁻	1,1	3900 <i>1600—2500</i>	1,84
IB	04.2004, Южная Корея	4000	6303 <i>3600—4800</i>	2 ОН ⁻	1,2	7870 <i>3200—5000</i>	1,05
IIA	08.2003, Южная Корея	2000	2080 <i>1800—2400</i>		3,0	1890 <i>1600—2500</i>	1,19
IBB	11.2003, Южная Корея	10000	10145 <i>9000—12000</i>	1 Н ⁺	3,0	9080 <i>8000—12500</i>	1,37
IIIA	01.2004, Южная Корея	2000	2392 <i>1800—2400</i>		3,2	2190 <i>1600—2500</i>	1,89
IIIB	01.2004, Южная Корея	10000	12459 <i>9000—12000</i>	1 Н ⁺	3,2	9900 <i>8000—12500</i>	2,26
IV	04.2004, Аргентина	2000	2045 <i>1800—2400</i>	1 Н ⁺	1,3	2130 <i>1600—2500</i>	0,99
V	07.2003, Аргентина	10000	11607 <i>9000—12000</i>	2 ОН ⁻ 1 Н ⁺	2,9	11430 <i>8000—12500</i>	1,15
VI	03.2004, Индия	4000	5936 <i>3600—4800</i>	3 ОН ⁻	1,2	11580 <i>3200—5000</i>	0,98
VII	07.2004, Китай	10000	10237 <i>9000—12000</i>	2 ОН ⁻	2,5	13690 <i>8000—12500</i>	0,71
VIII	08.2003, Китай	6000	5966 <i>5400—7200</i>	2 ОН ⁻	3,2	6640 <i>4800—7500</i>	0,75

Примечание. Курсивом выделены референсные значения препарата Эпрекс. Н⁺/ОН⁻ — кислотные/основные изоформы эпоэтина-альфа; РИА — радиоиммунологический анализ.

лии воспрепятствовало их выходу на рынок [17, 18]. Анализируемые образцы препаратов разных фирм-производителей биоаналогов различались в пределах поставляемых партий и содержали неприемлемо высокий уровень бактериальных эндотоксинов [19].

Сравнительные исследования биоаналогов эритропоэтина

Группой ученых Утрехтского университета (Нидерланды) проведен сравнительный анализ образцов эритропоэтинов, доступных на рынках за пределами США и стран Евросоюза. Были выявлены значимые различия как между препаратами-аналогами, так и при их сравнении с оригинальным препаратом — эпоэтин-альфа [20].

Исследователи анализировали 11 образцов эпоэтина восьми различных фирм-производителей биоаналогов из Южной Кореи, Китая, Индии и Аргентины, взяв за эталон Эпрекс® (эпоэтин-альфа). Образцы сравнивали с контролем (Эпрекс®) согласно стандартам ВОЗ и на основании методических рекомендаций Европейской Фармакопеи [21].

Проведенное исследование выявило значимые различия по ряду ключевых параметров как между образцами одного производителя, разных производителей, так и в сравнении с эталоном — препаратом Эпрекс®. Основные результаты сравнительного анализа представлены в табл. 1.

Физические характеристики. Осмолярность в образцах II, III, V, VI и VII была выше заявленной в спецификации к препаратам. Общее содержание белка существенно превышало (эталон — 80—120%) требуемое в образцах III и VIII и оказалось ниже заявленного в I, IV и VI.

Идентичность эритропоэтину, биологические свойства. Анализ методом вестерн-блот подтвердил наличие эритропоэтина во всех образцах, однако в пробах IA, V и VI были обнаружены дополнительные, неизвестные агенты. РИА изучаемых эпоэтинов-альфа показал избыточно высокое содержание активного вещества во флаконах образцов IA (121%), IB (158%), IIВ (125%) и VI (148%). Остальные пробы содержали эритропоэтин (доза во флаконе) в пределах, заявленных фирмой-производителем. Ионноэлектрофорез показал во многих образцах присутствие дополнительных изоформ (см. табл. 1), помимо этого отмечена меньшая интенсивность следов, свойственных эпоэтину-альфа, в образцах IV, V, VI, VII и VIII.

Биологическая активность эпоэтинов изучена как *in vitro*, так и *in vivo*. Изучение активности образцов на клеточной модели *in vitro* проведено на эритропоэтинзависимой линии клеток B6SutA. Выше ожидаемой (требуется 80—125%) оказалась активность препаратов IA, IB, VI и VII (195, 197, 290 и 37% соответственно). По результатам

исследования *in vivo* биологическая активность была выше ожидаемой (80—125%) у образцов препарата IA (184%) и IIВ (137%), образцов IIIA и IIВ — очень высокой (189 и 226% соответственно), причем результаты подтверждались при повторном тестировании. Биоактивность *in vivo* образцов VII и VIII была меньше заявленной (71 и 75% соответственно).

Это исследование выявило значительные различия между эпоэтинами-альфа, выпускаемыми за пределами США и Европы. Хотя этот факт сам по себе еще не означает, что изученные биоаналоги клинически менее эффективны, чем Эпрекс®, некоторые образцы не подтвердили характеристики, заявленные в спецификации к препарату, что может указывать на отсутствие должного контроля над процессом производства. К тому же биологическая активность содержимого некоторых флаконов значительно превышала заявленные на этикетке параметры. Подобные отклонения от нормы не позволяют прогнозировать клиническую эффективность ввиду вероятности как передозировки, так и использования неоправданно малых доз.

Многие биоаналоги, как и эпоэтин, гетерогенны по качественному и количественному составу изоформ. Поскольку эффективность и токсичность белковых препаратов во многом зависят от этого параметра лекарственной формы, регуляторные органы требуют строгого соблюдения постоянства изоформ препарата [22]. Изученные образцы разных производителей часто различались не только между собой, но и между партиями одной фабрики. Можно сказать, что сравнивались разные препараты со схожими названиями и единым предшественником.

Выводы другого исследования, представленного на международном конгрессе нефрологов в апреле 2007 г., еще более категоричны [23]. Предметом исследования были препараты-биоаналоги эпоэтина-альфа, использу-

Таблица 2. Отклонения в характеристиках биоаналогов эпоэтина-альфа в сравнении с эталоном (Эпрекс®)

Параметр	Эталон	Результат	Число образцов, не соответствующих заявленному
pH	6,6—7,2	6,9—7,5	9 (pH>7,2)
Осмолярность, мосм/кг	215—260	225—325	21
Содержание эритропоэтина			Выше заявленного — 8, ниже заявленного — 1
Эффективность <i>in vitro</i> , %	80—125	76—170	1 — неэффективен 18 — высокая активность
Эффективность <i>in vivo</i> , %	80—125	48—163	Ниже заявленной — 9, выше заявленной — 6
Бактериальный эндотоксин		Нет	2
Агрегаты, %	<1	1—<2 2—4 > 4	7 4 18
Дополнительные изоформы	Нет	ОН-изоформы Н ⁺ -изоформы	34, из них 9 содержали 3 ОН-изоформы и более 29

емые в Аргентине, Бразилии, Колумбии, Индии, Индонезии, Иране, Иордании, Южной Корее, Ливане, Нигерии, на Филиппинах, в России, Таиланде, Венесуэле, во Вьетнаме и в Йемене. Проведен всесторонний анализ 47 образцов биоаналогов эпоэтина по следующим параметрам: физические характеристики (идентичность эритропоэтину, содержание, наличие изоформ и агрегатов), активность *in vitro* и *in vivo* (мышь), наличие бактериального эндотоксина. Исследования проводились в трех лабораториях Европы и США согласно требованиям качества Европейской Фармакопеи для эпоэтина-альфа. В качестве эталона сравнения использовался Эпрекс® (эпоэтин-альфа).

Полученные результаты обескураживают. В табл. 2 приведены выявленные отклонения.

Выводы исследования :

- 41 из 47 образцов не соответствуют европейским требованиям к препаратам эпоэтина-альфа;
- представленные на рынках ряда стран аналоги эпоэтина не идентичны оригинальному препарату (эпоэтин-альфа);
- разрешение регуляторных органов на использование биоаналогов взамен оригинального препарата на основании заявления производителя об их подобии не гарантирует пациентам и врачам предсказуемых эффективности и безопасности;
- врачи должны тщательно отслеживать эффективность используемых биоаналогов и безопасность пациентов.

Комментируя отклонения биологической активности изученных образцов биоаналогов эпоэтина-альфа как в меньшую, так и большую сторону, доктор A. Singh [23] подчеркнул особенную важность соблюдения стандартного дозового режима использования эпоэтина-альфа. Неожиданно более активный препарат может вызвать увеличение уровня гемоглобина крови выше «безопасной зоны» — 11—12 г/дл и тем самым увеличить вероятность развития возможных осложнений лечения нефрогенной анемии препаратами эритропоэтина.

Таблица 3. Требования ЕМЕА к биоаналогам эритропоэтина [24]

Фаза	Исследования
Доклиническая	Изучение <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> фармакодинамики препарата
Фармакокинетическая (в сравнении с препаратом-эталонем)	Хотя бы одно токсикологическое исследование. Местная переносимость. Перекрестное исследование на здоровых добровольцах (подкожно и внутривенно)
Клиническая (в сравнении с препаратом-эталонем)	Два качественных рандомизированных исследования в параллельных группах с двойным слепым контролем (отдельно для подкожного и внутривенного введения). Исследование коррекционной фазы (у пациентов, не получавших эритропоэтин, или через 3 мес после рекомбинантного человеческого эритропоэтина). Исследование фазы поддержки (через 3 мес после окончания использования препарата-эталона). Сравнительные данные по иммуногенности за период 12 мес. План фармаконадзора

ЕМЕА выпустило руководства, регулирующие процесс контроля качества биоаналогов рекомбинантного человеческого инсулина, рекомбинантного человеческого гранулоцитарного КСФ, рекомбинантного человеческого фактора роста и рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

В табл. 3 приведен список требований к биоаналогам эпоэтина.

Заключение

Число биопрепаратов постоянно увеличивается: к 2006 г. Комиссия по контролю над продуктами питания и медикаментами (FDA) США уже зарегистрировала более 200 медикаментов, несколько сотен веществ находятся в стадии клинических исследований. Патентная защита на «старые» препараты неизбежно закончится. Количество биоаналогов будет расти еще быстрее: каждый оригинальный препарат может «копироваться» десятки раз. Первые признаки «лавины» биоаналогов присутствуют уже сегодня.

Было бы неправильным считать биоаналог лекарством худшего качества. Это другой лекарственный препарат, эффективность которого должна быть доказана серией доклинических и клинических исследований, а безопасность поддерживаться эффективной системой контроля качества продукта. Так, в странах ЕС и США уже введены меры по изменению регулирования обращения биоаналогов, включающие необходимость проведения дополнительных лабораторных тестов, сравнительных клинических исследований активности/иммуногенности, а также фармакологического контроля в ходе применения биоаналогов. Данные меры абсолютно необходимы для обеспечения мониторинга иммуногенности, безопасности и эффективности биоаналогов после регистрации их на фармацевтическом рынке.

Характер клинических исследований определяется сложностью изучаемого продукта, механизмом его действия, профилем токсичности, изучением иммуногенности вещества и воспроизводимостью эффектов в различных популяциях. Для отслеживания редких побочных эффектов необходимы постмаркетинговые клинические исследования.

Эти факторы существенно увеличивают затраты на производство, дистрибуцию и поддержание позиции

препарата на фармацевтическом рынке. По мнению F. Pollano (2006), руководителя департамента развития бизнеса немецкой компании BioGeneriX, просто повторить биологический процесс практически невозможно, что затрудняет доказательство сходства или эквивалентности аналоговых биопрепаратов. F. Pollano отмечает, что по сравнению с дженериками на запуск биоаналогов требуется в 2 раза больше времени, а стоимость этого процесса в 8—100 раз выше.

Развитие фармацевтического бизнеса и расширение предложения сопровождается снижением цен на товар. Но себестоимость белковых препаратов, продуктов генной инженерии будет достаточно высокой вследствие значительной наукоемкости, ресурсоемкости и сложности

производства и дистрибуции. Это делает их привлекательными для производителей контрафактной продукции и для нелегальной торговли [25]. Пациенты и врачи должны быть уверены в эффективности и безопасности используемых медикаментов, в том числе и аналогов биопрепаратов.

Несомненно, появление высокотехнологичного производства позволяет уменьшить расходы на лечение

в стране при предоставлении адекватной замены оригинального биопрепарата клинически эффективным и безопасным лекарством. Ожидаемый переход системы здравоохранения Российской Федерации на правила Европейской Фармакопеи позволит улучшить качество предлагаемых на рынке медикаментов, увеличить степень доверия врачей и пациентов к отечественным препаратам, повысить качество лечения.

Л и т е р а т у р а

- Ross S.D., Fahrbach K., Frame D. et al. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: a systematic review. *Clin Ther* 2003;25:1786—805.
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nature Rev Drug Discov* 2002;1:457—62.
- Chen M.L., Shah V., Patnaik R. et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res* 2001;18:1645—50.
- Crommelin D., Bermejo T., Bissig M. et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Science* 2005; 11(1):11—7.
- Crommelin D. Differences between biopharmaceuticals and low-molecular weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm* 2003;8:74—6.
- Dube S., Fisher J.W., Powell J.S. Glycosylation at specific sites of erythropoietin is essential for biosynthesis, secretion, and biological function. *J Biol Chem* 1988;263:17516—21.
- Fukuda M.N., Sasaki H., Lopez L., Fukuda M. Survival of recombinant erythropoietin in the circulation: the role of carbohydrates. *Blood* 1989;73:84—9.
- Storring P.L., Gaines Das R.E. The International Standard for Recombinant DNA derived Erythropoietin: collaborative study of four recombinant DNA-derived erythropoietins and two highly purified human urinary erythropoietins. *J Endocrinol* 1992;134:459—84.
- Storring P.L., Tiplady R.J., Gaines Das R.E. et al. Lectin-binding assays for the isoforms of human erythropoietin: comparison of urinary and four recombinant erythropoietins. *J Endocrinol* 1996;150:401—12.
- Gokana A., Winchenne J.J., Ben Ghanem A. et al. Chromatographic separation of recombinant human erythropoietin isoforms. *J Chromatogr A* 1997;791:109—18.
- Yuen C.T., Storring P.L., Tiplady R.J. et al. Relationships between the N-glycan structures and biological activities of recombinant human erythropoietins produced using different culture conditions and purification procedures. *Br J Haematol* 2003;121:511—26.
- Haselbeck A. Epoetins: differences and their relevance to immunogenicity. *Curr Med Res Opin* 2003;19:430—2.
- Schellekens H. Relationship between biopharmaceutical immunogenicity of epoetin alfa and pure red cell aplasia. *Curr Med Res Opin* 2003;19: 433—4.
- Prabhakar S.S., Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol* 1997;47:331—5.
- Bennett C., Luminari S., Nissenson A. et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403—07.
- DiPaolo B., Pennetti A., Nugent L., Venkat K. Monitoring impurities in biopharmaceuticals produced by recombinant technology. *Pharm Sci Technol* 1999;2:70—82.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Resolution No. 1.174. July 22, 2003.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Resolution No. 1.250. August 1, 2003.
- Schmidt C.A., Ramos A.S., da Silva J.E.P. et al. Activity evaluation and characterization of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:183—9.
- Schellekens H. Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharm* 2004;3:43—7.
- Erythropoietin concentrated solutions. *Pharmeuropa* 14.1. Jan 2002;94—9.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP/ICH/365/96). Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. March 24, 1999.
- Singh A.K. Renal Division, Brigham and Women's hospital & Harvard Medical School, Boston, USA. World Congress of Nephrology. 21-25 April, 2007.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>
- World Health Organization (WHO). Substandard and counterfeit medicines. Fact Sheet No. 275. November, 2003.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА КЭМПАС ПРИ Т-КЛЕТОЧНОМ ПРОЛИМФОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ (клинический случай и обзор литературы)

В.А. Доронин¹, Ю.А. Криволапов², Н.В. Рыжикова³, О.А. Глинщикова³

¹ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, Москва; ²Областное патанатомическое бюро, Санкт-Петербург;

³Гематологический научный центр РАМН, Москва

В статье приведены обзор литературы и описание клинического случая применения препарата кэмпас при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе.

Ключевые слова: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, кэмпас

USE OF CAMPATH-1H IN T-CELL PROLYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE)

V.A. Doronin¹, Y.A. Krivolapov², N.V. Ryzhikova³, O.A. Glinshikova³

¹Central Railway Clinical Hospital №2 named N.A. Semashko, Moscow; ²Regional bureau of pathology, St.-Petersburg; ³Hematology Research Center of Russia, Moscow

This article demonstrates case report and review of literature of successful use Campath-1H in T-cell prolymphocytic leukemia.

Key words: T-cell prolymphocytic leukemia, Campath

Одной из форм зрелоклеточных Т-клеточных лимфопротрофических заболеваний является Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ), впервые описанный D. Catovsky и соавт. в 1973 г. [1]. Т-ПЛЛ с наибольшей частотой встречается в двух возрастных группах: у пожилых (средний возраст 69 лет) и у молодых пациентов с атаксией — телеангиэктазией (АТ) [2, 3]. Женщины болеют чаще, чем мужчины (соотношение 4:1). Т-ПЛЛ характеризуется агрессивным клиническим течением с медианой выживаемости 7,5 мес [2].

Основные клинические проявления заболевания — выраженная спленомегалия, наблюдающаяся в дебюте заболевания у 75% больных, а также гепатомегалия и лимфаденопатия, регистрируемые приблизительно у половины пациентов. Реже первой манифестацией заболевания является поражение кожи, отличающееся полиморфной картиной: от кожной сыпи, обычно пятнисто-папулезной, до генерализованной эритродермии [2, 4].

Органные поражения, например ЦНС и легких, встречаются редко и описаны лишь в нескольких случаях. Менее чем у 5% больных заболевание начинается бессимптомно и только в анализе крови обнаруживается медленно нарастающий абсолютный лимфоцитоз. Такие случаи, особенно мелкоклеточный вариант Т-ПЛЛ, ошибочно диагностируют как хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Однако в противоположность ХЛЛ, течение которого может оставаться стабильным длительное время, Т-ПЛЛ прогрессирует в течение нескольких месяцев.

Характерным лабораторным изменением Т-ПЛЛ является высокий лейкоцитоз, который может достигать $1000 \times 10^9/\text{л}$ [2, 4].

Этиологические причины Т-ПЛЛ не установлены. В сыворотке крови антитела к вирусам HTLV-I/II не обнаружены даже у пациентов из эндемичных регионов. С помощью анализа ДНК не удалось доказать наличие

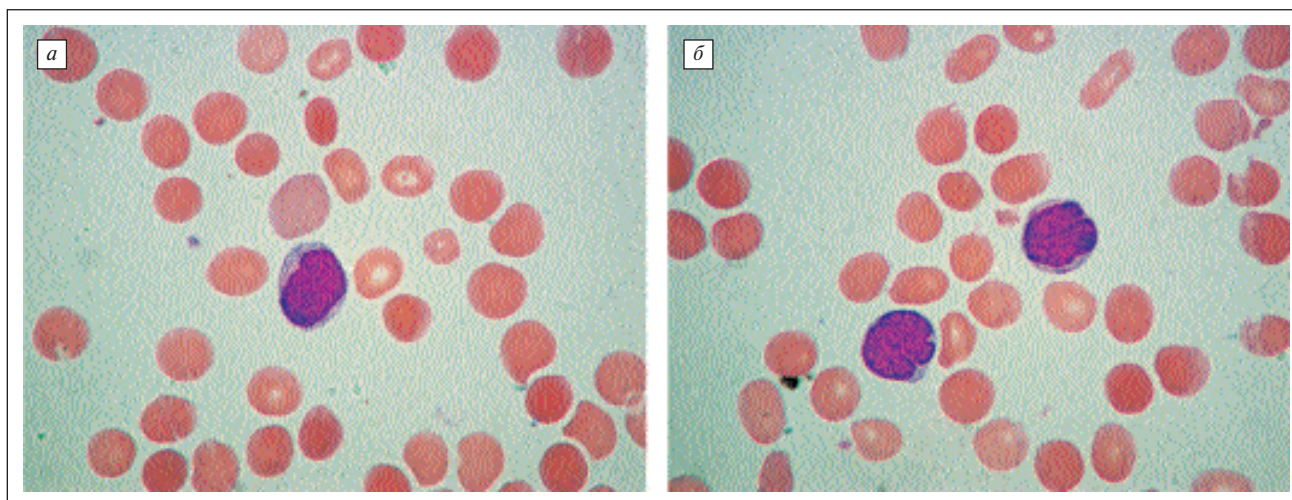


Рис. 1. Морфологическое исследование лимфоцитов при Т-ПЛЛ: а — опухолевая клетка с ободком слабобазофильной цитоплазмы и отчетливо видимой нуклеолой; б — опухолевые клетки с ядрами расщепленной и складчатой формы

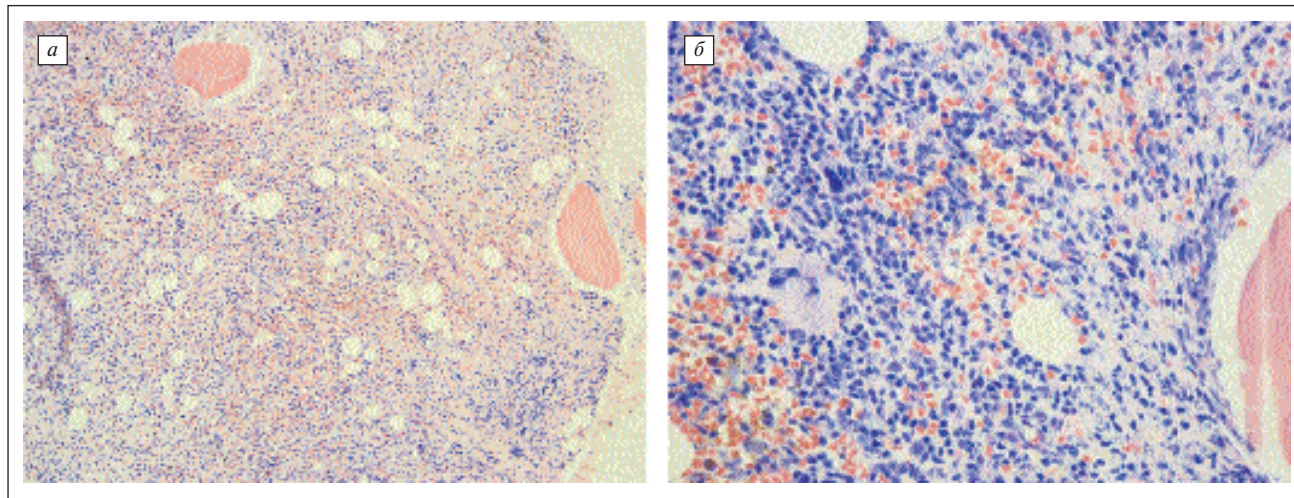


Рис. 2. Морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга при Т-ПЛЛ: а — диффузная инфильтрация костного мозга (малое увеличение); б — инфильтрат из лимфоидных клеток неправильной формы с компактными ядрами

геномной последовательности вируса HTLV-I в опухолевых клетках [2, 5, 6].

Морфологическим субстратом Т-ПЛЛ более чем в 2/3 случаев являются пролимфоциты. Они имеют несколько больший по сравнению с обычным лимфоцитом размер, ядро с конденсированным хроматином, часто с неровными очертаниями и нуклеолой. Цитоплазма опухолевых клеток базофильная и не содержит гранул [7]. Примерно у 25% больных опухолевые клетки представлены двумя другими морфологическими вариантами, выделяемыми в современной классификации ВОЗ (2001). К ним относятся Сезари-подобный вариант, где лимфоциты имеют схожие морфологические черты с таковыми при синдроме Сезари, и мелкоклеточный вариант. Последний характеризуется пролиферацией опухолевых клеток меньшего, в сравнении с классическим вариантом, размера. В большинстве из них при световой микроскопии нуклеола плохо видна, однако электронно-микроскопические исследования позволяют выявить ультраструктурные особенности, присущие пролимфоцитам [7].

При иммунологическом фенотипировании пролимфоциты, как правило, имеют иммунофенотип CD2⁺,

CD5⁺ и выражено экспрессируют CD7-антиген. Количество CD7-антигенных детерминант на поверхности опухолевых клеток Т-ПЛЛ значительно больше, чем на нормальных Т-лимфоцитах и лимфоцитах при других посттимических Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях [8]. В 20% случаев на мембране пролимфоцитов не экспрессируется CD3, однако этот маркер всегда обнаруживается в цитоплазме клеток [2]. Применительно к экспрессии CD4 и CD8 уникального фенотипа, присущего исключительно Т-ПЛЛ, не существует. Чаше всего (2/3 случаев) пролимфоциты CD4⁺, CD8⁺, редко фенотип клеток CD8⁺, CD4⁺ и приблизительно в 25% определяется коэкспрессия CD4 и CD8 [2].

Цитогенетические исследования, проведенные при Т-ПЛЛ, позволили выявить аномалии хромосом 14, 8 и 11. Перестройки хромосомы 14 составляют 2/3 всех цитогенетических изменений: инверсия хромосомы 14 — inv14(q11q32), тандемная транслокация между двумя хромосомами t(14;14). Инверсия хромосомы 14 крайне редко встречается при других зрелоклеточных лимфопролиферативных заболеваниях Т-клеточной природы и считается патогномоничной для Т-ПЛЛ [2]. Важно отметить сходст-

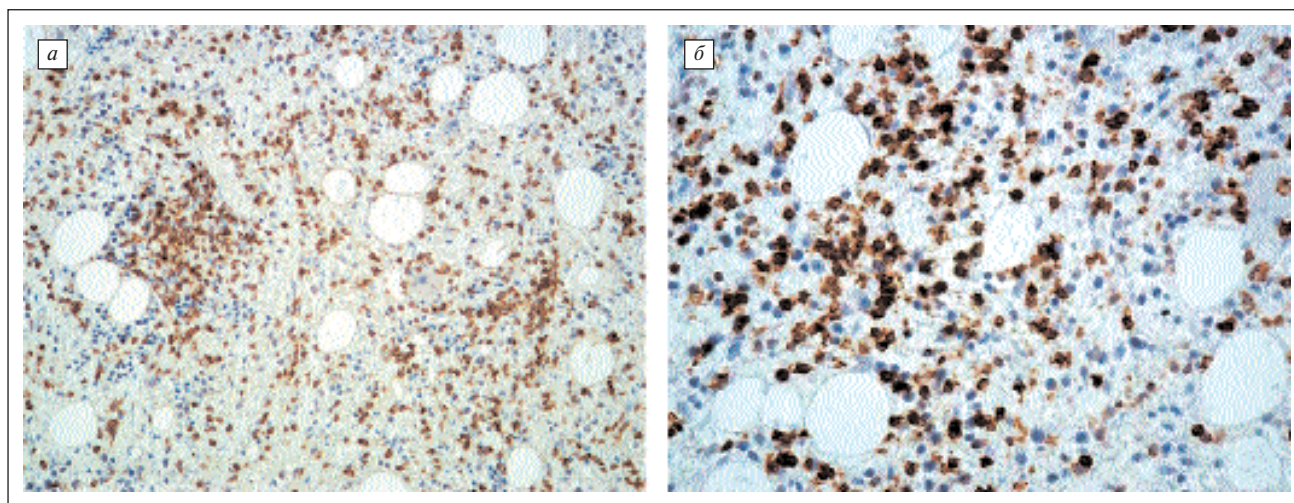


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование клеток инфильтрата костного мозга при Т-ПЛЛ: а — экспрессия Т-клеточного антигена CD3; б — экспрессия Т-клеточного антигена CD8

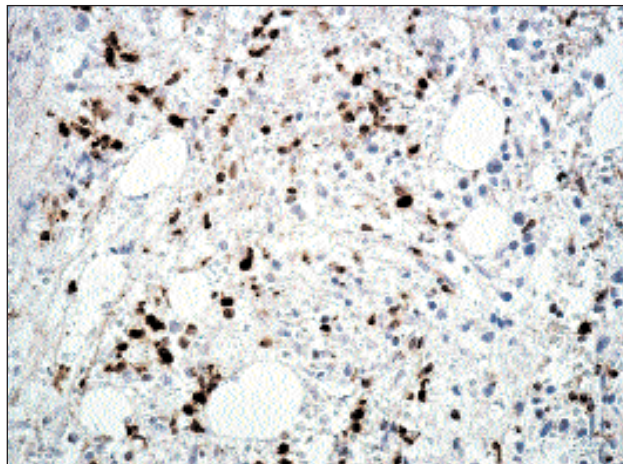


Рис. 4. Экспрессия клетками опухоли *TCL1*-антигена

во цитогенетических изменений в опухолевых клетках при Т-ПЛЛ и в Т-лимфоцитах больных, страдающих АТ. Описанные случаи развития Т-клеточных лейкозов у этих пациентов относятся к Т-ПЛЛ [3, 9]. q11 — место расположения α -цепи гена Т-клеточного рецептора (α -ТКР), а q32 — locus протоонкогена *TCL1* (T-cell leukemia/lymphoma 1). Расположение локуса *TCL1* в непосредственной близости к регуляторным элементам геномной последовательности α -ТКР приводит к гиперэкспрессии *TCL1*, результатом чего является избыточная продукция белка *TCL1* (коактиватора киназы) [10]. Иммуногистохимическое определение экспрессии белка *TCL1* возможно в парафиновых срезах. Экспрессия *TCL1* обнаруживается в 71% случаев Т-ПЛЛ и никогда при других Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. Примечательным является тот факт, что в 50% случаев *TCL1*+ Т-ПЛЛ не сопровождалось развернутой клинической картиной заболевания и уровень лимфоцитов был повышен незначительно. Однако при последующем наблюдении неизменно отмечалось экспоненциальное увеличение количества лимфоцитов в течение нескольких дней или недель [11]. В экспериментальных работах, проведенных на трансгенных мышах, показано, что у *TCL1*+ мышей Т-клеточные опухоли развиваются после достаточно длительного латентного периода [12, 13]. Таким образом, эти данные указывают на то, что

гиперэкспрессия *TCL1* является лишь начальным онкогенным событием, и для развития развернутой картины опухоли необходимы вторичные изменения, молекулярные механизмы которых только предстоит выяснить.

Как уже подчеркивалось, Т-ПЛЛ является заболеванием с агрессивным течением. Больные Т-ПЛЛ обычно резистентны к стандартным схемам лечения, включающим алкилирующие препараты (хлорамбуцил, циклофосфамид). Включение в схему терапии антрациклинов (СНОР) позволяет получить ответ, чаще всего частичный и непродолжительный, только у трети больных [2]. Одним из наиболее активных цитостатических препаратов в лечении Т-ПЛЛ является 2-деоксикоформин (пентостатин). Использование его в дозе 4 мг/м² еженедельно до достижения максимального эффекта позволяет получить общий ответ в 40%, и только в 12% случаев достигается полная ремиссия [2, 14].

Первые сообщения об успешном лечении Т-ПЛЛ моноклональными антителами относятся к 1988 г., когда впервые удалось добиться полной ремиссии с помощью крысиного антитела IgG2b CAMPATH-1G [15].

В работе R. Pawson и соавт. [16] терапия CAMPATH-1H проведена 15 пациентам, ранее получавшим пентостатин. У 9 (60%) получен полный ответ, у 2 (13%) — частичный. Продолжительность лечения в среднем составила 6 нед.

По данным С. Dearden и соавт. [17], лечение CAMPATH-1H проведено 39 пациентам, 30 из которых ранее получали пентостатин и не достигли полной ремиссии. Общий ответ составил 76%, полная ремиссия достигнута у 60% больных, частичная — у 16%. Медиана выживаемости без прогрессии (которая была значительно продолжительнее у больных в полной ремиссии) составила 7 мес (4—45 мес). Семи пациентам выполнена аутологичная трансплантация костного мозга, у трех из них полная ремиссия сохранялась через 5, 7, 15 мес наблюдения. Четверым больным выполнена аллогенная трансплантация костного мозга, из них трое были в полной ремиссии через 24 мес после трансплантации.

Ниже представлен клинический случай использования препарата кэмпас (алемтузумаб) при Т-ПЛЛ.

У больной 54 лет в марте 2006 г. впервые в анализе крови обнаружен лимфоцитоз (лейкоциты $5,0 \times 10^9$ /л, лимфо-

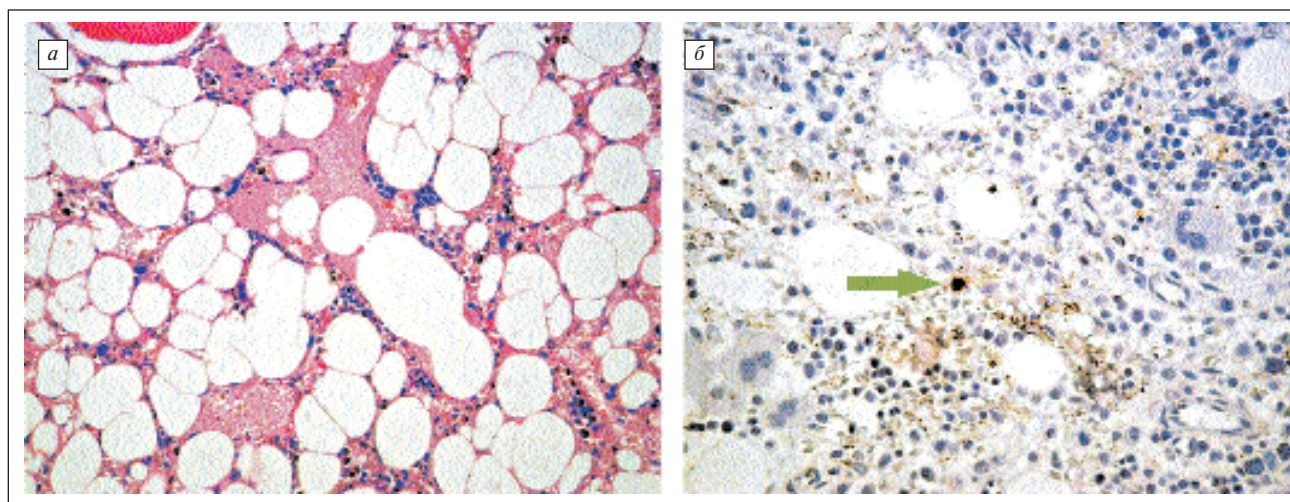


Рис. 5. Картина костного мозга после лечения: а — гистологический препарат, б — единичные *TCL1*-позитивные клетки

циты 54%). В августе того же года госпитализирована в стационар по поводу пневмонии. При обследовании выявлены увеличение селезенки +2 см, умеренная нормохромная анемия, тромбоцитопения, абсолютный лимфоцитоз. Общий клинический анализ крови от 08.2006: Hb — 110 г/л, эр. — $3,4 \times 10^{12}/л$, л. — $7,3 \times 10^9/л$, п/я — 5%, с/я — 19%, лимф. — 67%, мон. — 8%, эоз. — 1%, тр. — $117 \times 10^9/л$.

В ноябре 2006 г. госпитализирована в отделение гематологии ЦКБ №2 им. Н.А.Семашко ОАО РЖД. При физикальном обследовании увеличения периферических лимфоузлов не обнаружено. Выявлена гепатоспленомегалия. Селезенка выступала на 7 см из-под реберной дуги. По данным ультразвукового сканирования, размеры селезенки составили $178 \times 62,3$ мм, печени — 163×81 мм. Общий клинический анализ крови от 20.11.2006: Hb — 77 г/л, эр. — $2,9 \times 10^{12}/л$, л. — $13,1 \times 10^9/л$, п/я — 2%, с/я — 17%, лимф. — 78%, мон. — 2%, эоз. — 1%, тр. — $33 \times 10^9/л$. Морфология лимфоцитов крови представлена полиморфным клеточным спектром, характерным для Т-ПЛЛ (рис. 1). При иммунофенотипировании опухолевые клетки CD3⁺ — 88,7%, CD8⁺ — 86,7%, CD7⁺ — 93,3%, CD4⁺, CD16/CD56⁺.

При исследовании трепанобиоптата костного мозга выявлена гиперплазия кроветворной ткани, которая занимала 60–70% объема межбалочных пространств, за счет диффузной пролиферации лимфоидных клеток с компактными ядрами неправильной формы, с грубым глыбчатым хроматином и узким ободком цитоплазмы (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании клетки инфильтрата экспрессировали CD3- и CD8-антигены (рис. 3). В ядрах значительного количества клеток опухоли экспрессирован TCL1-антиген (рис. 4). С антителами к CD4, CD16, TIA-1, CD56, CD57, гранзиму-В и перфорину реакция отрицательная.

При вирусологическом исследовании антитела к вирусу HTLV-I в сыворотке крови не обнаружены. Для диагностики использована тест-система Serodia HTLV-I (Fujerebio Inc., Япония). Титры антител к вирусу Эпштейна — Барр (EBV) в пределах нормы (IgG — VCA 1:160, EA отрицательно; IgM — VCA отрицательно). Титры антител к вирусу герпеса 6-го типа в пределах нормы (IgG 1:20, IgM отрицательно). Антител к вирусу герпеса 8-го типа не обнаружено. Исследования на герпесвирусы проводились методом непрямой иммунофлюоресценции.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлена клональная перестройка генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора.

С 27.11.2006 начата терапия препаратом кэмпас по 30 мг 3 раза в неделю внутривенно со стандартной премедикацией и эскалацией дозы (первое введение — 3 мг, второе введение — 10 мг, третье введение и все последующие — 30 мг). Реакции первой дозы: лихорадка 38,5°C, озноб II степени. Профилактика инфекционных осложнений проводилась бисептолом 960 мг 2 раза в сутки через день и ацикловиром 400 мг 3 раза в сутки ежедневно в течение всего периода терапии и 2 мес после завершения лечения. С 20.12.2006 (4-я неделя терапии), после увеличе-

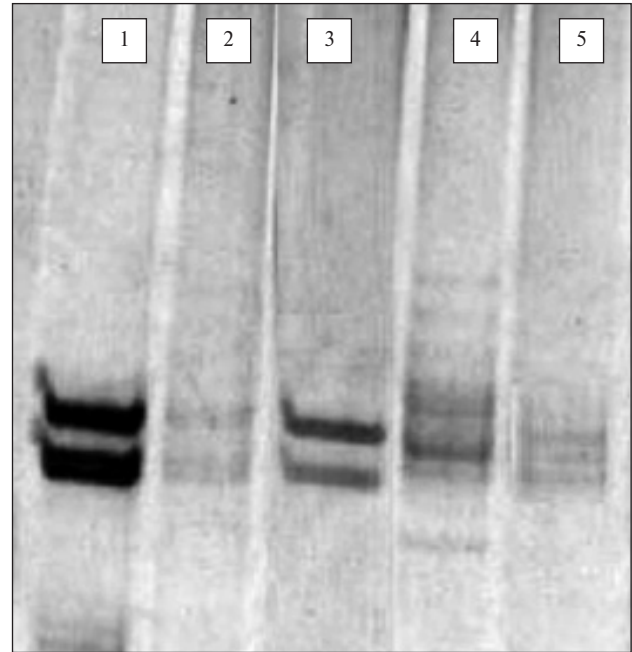


Рис. 6. Результаты определения Т-клеточной клональности: 1 — перед началом терапии, 2 — 8 нед терапии, 3 — 12 нед терапии, 4 — 2 мес после лечения, 5 — 3 мес после лечения

ния числа тромбоцитов, препарат вводился подкожно. На 5-й неделе лечения зарегистрирована реактивация цитомегаловируса (ЦМВ), подтвержденная количественным ПЦР-анализом (количество копий на 10^5 мононуклеаров крови, определяемое методом ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в режиме «реального времени»). Клиническим проявлением реактивации ЦМВ была фебрильная температура. В течение 2 нед проведена терапия валганцикловиром по 900 мг 2 раза в сутки до разрешения лихорадки и негативного ПЦР-теста.

Продолжительность терапии кэмпасом составила 12 нед. Лечение закончено 06.03.2007. Мониторинг ЦМВ проводился на протяжении всего периода терапии. Реактивации ЦМВ больше зафиксировано не было. Количество копий составляло менее 500 на 10^5 мононуклеаров крови, что является минимальным уровнем чувствительности метода (табл. 1).

Таблица 1. Мониторинг количества ЦМВ, CD4, CD8 и CD52⁺ клеток

Срок наблюдения	Количество копий ЦМВ на 10^5 мононуклеаров крови	CD4 $\times 10^9/л$ (норма 600–1600)	CD8 $\times 10^9/л$ (норма 300–800)	CD52 ⁺ , %
4-я неделя	<500	0,2	1,0	—
5-я неделя	4500	—	—	—
6-я неделя	<500	—	—	—
8-я неделя	<500	42	4	1,5
10-я неделя	<500	—	—	—
12-я неделя	<500	97	13	—
2 мес после лечения	—	165	118	0,7
3 мес после лечения	—	295	358	2,3

Таблица 2. Динамика показателей крови во время и после лечения

Срок наблюдения	Нб, г/л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	АЧН, 10 ⁹ /л	АЧЛ, 10 ⁹ /л	Тромбоциты, 10 ⁹ /л
2-я неделя	93	2,0	0,6	1,2	37
4-я неделя	85	1,6	1,5	0,0	90
8-я неделя	94	1,6	1,5	0,0	178
12-я неделя	97	1,9	1,3	0,4	202
2 мес после лечения	126	1,9	1,6	0,33	220
3 мес после лечения	133	3,3	2,1	0,59	225

Примечание. АЧН — абсолютное число нейтрофилов. АЧЛ — абсолютное число лимфоцитов.

Период наблюдения после завершения лечения составил 3 мес.

Динамика показателей крови представлена в табл. 2.

На протяжении периода терапии и после ее завершения мониторировали уровень CD4 и CD8 популяций лимфоцитов, а с 8-й недели лечения — процент CD52⁺ лимфоцитов. Данные мониторинга количества ПЦР-продукта ЦМВ, CD4, CD8 и процента CD52⁺ клеток представлены в табл. 1.

После завершения терапии нормализовались размеры печени и селезенки. В трепанобиоптате кроветворная ткань занимает 10—15% межбалочных пространств. В препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином и азу-эозином, лимфоидные клетки среди клеток кроветворной ткани неразличимы, клетки, экспрессирующие TCL1, единичны (рис. 5). Анализ перестроек генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора выявил доминирующий моноклон на нижней грани чувствительности метода, что может наблюдаться как при Т-клеточной опухоли с небольшой примесью опухолевых клеток, так и при реак-

тивном процессе. Результаты исследования Т-клеточной клональности перед началом терапии в период лечения и за последующий период наблюдения представлены на рис. 6.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует высокую эффективность кэмпаса при Т-ПЛЛ, который в настоящее время является наиболее эффективным препаратом в лечении данной формы Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Это объясняется большим количеством CD52 антигенных детерминант на опухолевых лимфоцитах при Т-ПЛЛ (более 500 000 молекул на клетку). Косвенным подтвержде-

нием этого факта является выраженная лимфопения в процессе терапии. У данной пациентки количество лимфоцитов достигло нулевого уровня уже на 4-й неделе лечения (см. табл. 2). Процесс восстановления количества лимфоцитов достаточно медленный, особенно CD4⁺ популяции, что требует профилактики и тщательного мониторинга возможных инфекционных осложнений. Интересным является тот факт, что рост лимфоидной популяции происходит за счет CD52-негативных клеток (см. табл. 1), которые в норме составляют не более 5% от всех лимфоцитов крови.

Несмотря на отсутствие морфологического субстрата Т-ПЛЛ после завершения терапии, утверждать, что достигнута молекулярная ремиссия, преждевременно, поскольку при ПЦР определяется моноклон на грани чувствительности метода. Однако этот феномен может наблюдаться в процессе восстановления лимфопоэза и не всегда свидетельствует о наличии резидуальной опухоли. Для подтверждения данного факта необходимо дальнейшее наблюдение.

Л и т е р а т у р а

1. Catovsky D., Galetto J., Okos A. et al. Polymorphic leukemia of B and T cell type. *Lancet* 1973;2:232—4.
2. Matutes E., Brito-Bapapulle V., Swansbury J. et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood* 1991;78:3269—74.
3. Taylor A.M., Metcalfe J.A., Thick J., Mak Y.F. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996;87:423—38.
4. Rosen P.J., Said J. In: Chronic leukemias and lymphomas. Biology, pathology and clinical management. G.J. Schiller (ed). Humana Press; 2003. p. 79—92.
5. Pawson R., Schulz T.F., Matutes E., Catovsky D. The human T-cell lymphotropic viruses types I/II are not involved in T-prolymphocytic leukemia and large granular lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997;11:1305—11.
6. Pombo de Oliveira M.S., Matutes E., Schulz T. et al. T-cell malignancies in Brazil. Clinico-pathological and molecular studies of HTLV-I-positive and-negative cases. *Int J Cancer* 1995;60:823—7.
7. Matutes E., Garcia Talavera J., O'Brien M., Catovsky D. The morphological spectrum of T-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1986;64: 111—24.
8. Ginaldi L., Matutes E., Farahat N. et al. Differential expression of CD3 and CD7 in T-cell malignancies: a quantitative study by flow cytometry. *Br J Haematol* 1996;93:921—7.
9. Thick J., Metcalfe J.A., Mak Y.F. et al. Expression of either the TCL1 oncogene, or transcripts from its homologue MTCP1/c6.1B, in leukaemic and non-leukaemic T cells from ataxia telangiectasia patients. *Oncogene* 1996;12:379—86.
10. Pekarsky Y., Hallas C., Croce C.M. The role of TCL1 in human T-cell leukemia. *Oncogene* 2001;20:5638—43.
11. Herling M., Khoury J.D., Washington L.T. et al. A systematic approach to diagnosis of mature T-cell leukemias reveals heterogeneity among WHO categories. *Blood* 2004;104:328—35.
12. Hoyer K.K., French S.W., Turner D.E. et al. Dysregulated TCL1 promotes multiple classes of mature B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:14392—7.
13. Virgilio L., Lazzeri C., Bichi R. et al. Deregulated expression of TCL1 causes T cell leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3885—9.
14. Mercieca J., Matutes E., Dearden C. et al. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol* 1994;12:2588—93.
15. Dyer M.J., Hale G., Hayhoe F.G., Waldmann H. Effects of CAMPATH-1 antibodies in vivo in patients with lymphoid malignancies: influence of antibody isotype. *Blood* 1989;73:1431—9.
16. Pawson R., Dyer M.J., Barge R. et al. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. *J Clin Oncol* 1997;15:2667—72.
17. Dearden C.E., Matutes E., Cazin B. et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001;98:1721—6.

НЕЙРОЛЕЙКЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

С.Н. Меньшакова¹, И.В. Медведева²

¹Областная клиническая больница, Тверь, ²Кафедра внутренних болезней ФПДО, ПК и ППС, Тверь

Несмотря на то что хронический лимфолейкоз является самым частым видом лейкозов и с момента первого подробного описания его клинической картины прошло более ста лет, вопрос о поражении нервной системы при этом заболевании остается открытым, так как данное осложнение встречается крайне редко. По данным литературы, имеется не более двух десятков наблюдений. За более чем тридцатилетний период в гематологическом отделении только у одного больного было диагностировано специфическое поражение оболочек головного мозга при хроническом лимфолейкозе. Клинические и цитологические проявления нейролейкемии были успешно купированы интратекальным введением химиопрепаратов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, нейролейкемия

MENINGEAL INVOLVEMENT IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

S.N. Menshakova¹, I.V. Medvedeva²

¹Regional clinical hospital, Tver; ²Tver State medical academy

Despite chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequent type of leukemia and more than hundred years has passed from the moment of the first description of its clinical picture, the problem on nervous system involvement remains unresolved because of this kind of lesion remains _ very rarely sign of disease. There are less than ten case reports according to literary data. We observed just a one patient with CLL and diagnosed meningeal involvement at the hematologic department of Regional clinical hospital for more than thirty-year period. Clinical and laboratory symptoms were successfully treated by intrathecal administration of cytostatic agents.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, neuroleukemia

Метастазирование опухолевых клеток в мозговые оболочки, вещество головного мозга и нервные стволы может осложнить течение любого гемобластоза. При острых лейкозах и неходжкинских злокачественных лимфомах преобладают церебральные нарушения, при хронических описаны поражения периферической нервной системы. Так, в терминальной стадии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) может развиваться инфильтрация VIII пары черепных нервов, приводящая к шуму в ушах и ослаблению слуха [1]. Кроме того, в терминальной стадии хронических лейкозов возможно развитие нейролейкемии [2–6], когда мозговые оболочки инфильтрируются либо бластными клетками (при миелолейкозе), либо лимфоцитами (при лимфолейкозе). Клинически картина нейролейкемии в этих случаях не отличается от таковой при острых лейкозах [1]. Используя проточную флуориметрию, можно подтвердить принадлежность лимфоцитов к опухолевому клону с наличием маркеров, характерных для В-ХЛЛ: CD5, CD19, CD20, CD25 [7]. По данным литературы, течение нейролейкемии при ХЛЛ при интратекальном введении лекарственных препаратов (метотрексат) и краниальном облучении благоприятное [8, 9]. Сообщается лишь о единичных случаях инкурабельного течения данного осложнения [10]. Располагая собственным опытом эффективного лечения, приводим описание клинического наблюдения.

Больной Н., 55 лет, поступил в гематологическое отделение 20.11.2005 с жалобами на распространенное увеличение периферических лимфатических узлов (ЛУ). Болен с октября 1999 г., когда после перенесенного острого респираторного заболевания впервые отметил увеличение шейных ЛУ до 3 см в диаметре. В ноябре при обследовании в гематологическом отделении на основании

лимфаденопатии (увеличение шейных и подчелюстных ЛУ было до 2 × 3 см в диаметре), гемограммы (лейкоциты — $18 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — 75%), миелограммы (костный мозг клеточный с достаточным содержанием мегакариоцитов и лимфоцитов до 70,6%), трепанобиопсии (диффузная инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами) установлен диагноз ХЛЛ. При первой госпитализации от биопсии ЛУ больной отказался, а иммуноцитологическое исследование не проводилось. С этого времени больному была назначена химиотерапия лейкограном, который он, однако, принимал не регулярно.

В июне 2005 г., после 2-месячного перерыва в приеме лейкограны было отмечено прогрессирование заболевания в виде генерализованной лимфаденопатии, спленомегалии, нарастания лейкоцитоза (увеличение количества лейкоцитов с 18×10^9 до $54 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов со 170×10^9 до $18 \times 10^9/\text{л}$), появления носовых кровотечений и геморрагических высыпаний на коже. В стационар госпитализирован в ноябре 2005 г. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов и видимых слизистых с единичными геморрагиями на коже. Пальпировались все группы периферических ЛУ размером до 2 см, плотно-эластичной консистенции, не спаянных с кожей и окружающими тканями, безболезненных. Печень нормальных размеров, селезенка ниже края реберной дуги на 2 см. В крови — нормохромная анемия (гемоглобин 107 г/л, эритроциты $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель — 0,9), выраженная тромбоцитопения (количество тромбоцитов $14 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз (количество лейкоцитов $14,4 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (91,5%), СОЭ 27 мм/ч. Массивное опухолевое поражение было подтверждено данными УЗИ органов брюшной полости (увеличение печени с диффузными из-

менениями в паренхиме, спленомегалия — 145×52 мм, увеличение ЛУ брюшной полости) и флюорографии (корни легких расширены за счет умеренно увеличенных трахеобронхиальных и бронхопупулмональных ЛУ). Учитывая выраженную тромбоцитопению и большую опухолевую массу, для исключения злокачественной трансформации заболевания была выполнена биопсия ЛУ. В гистологическом препарате подмышечного ЛУ рисунок полностью стерт за счет диффузной пролиферации лимфоидных элементов типа малых лимфоцитов. Крупные лимфоидные элементы и переходные клеточные формы не встречались, что позволило исключить опухолевую прогрессию. Больному был проведен курс химиотерапии по программе СОР (циклофосфан, винкристин, преднизолон), который он перенес удовлетворительно, но на следующий день после его окончания повысилась температура до 39°C без катаральных явлений, появились выраженная общая слабость, гипотония (АД $80/50$ мм рт. ст.), что потребовало проведения антибактериальной (ципролет, цефазолин, гентамицин), дезинтоксикационной и сосудистой (кордиамин, допамин) терапии.

Через 2 дня у пациента появилась интенсивная головная боль. Для исключения кровоизлияния в головной мозг была выполнена люмбальная пункция. В ликворе цитоз составил 143 в 1 мкл, белок — 1,65, эритроциты — 250, лимфоциты — 82%, нейтрофилы — 16,5%, гистиоциты — 2%. Субарахноидальное кровоизлияние было исключено. Получал симптоматическую терапию (пираретам, мексидол внутривенно и дексаметазон внутривенно капельно). Эффект от терапии был незначительным. При осмотре пациент беспокоен, дезориентирован. На основании клинических данных и анализа ликвора было высказано предположение о развитии менингита бактериальной или туберкулезной этиологии. Несмотря на проводимую терапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось и расценивалось как крайне тяжелое: он стал агрессивен, усилилось двигательное возбуждение и появились периоды апноэ, в связи с чем пациент был переведен в реанимационное отделение. При поступлении сознание угнетено — сопор, психоomotorное возбуждение, контакт невозможен. Появились ригидность затылочных мышц, поверхностное частое дыхание (30 в 1 мин), что потребовало проведения искусственной вентиляции легких. В отделении реанимации продолжалась антибактериальная (сульперазон, метрагил) и дезинтоксикационная терапия. В связи с анемией и тромбоцитопенией проводилась заместительная тера-

пия тромбоконцентратом и эритроцитарной массой. При компьютерной томографии головного мозга наличие интракраниального объемного образования, в том числе гематомы, выявлено не было; имеющиеся изменения в области моста расценены как проявления воспалительного процесса или нарушения мозгового кровообращения. При неоднократном исследовании ликвора сохранялся цитоз с лимфоцитозом до 100%, микобактерии туберкулеза не найдены. Несмотря на это больной был консультирован фтизиатром, который заключил, что клиническое течение заболевания и изменения в ликворе не противостоят диагнозу туберкулезного менингита. К лечению добавлены противотуберкулезные препараты (изониазид, пиразинамид, рифампицин).

На фоне проводимой терапии состояние больного оставалось тяжелым, однако уменьшились психоневрологические расстройства, восстановились сознание и возможность контакта, дыхание стало самостоятельным, что позволило на 4-й день перевести пациента в гематологическое отделение. Через 7 дней от начала противотуберкулезной терапии в ликворе сохранялись цитоз до 188 в 1 мкл и лимфоцитоз 100%, что явилось основанием для отмены лечения, назначенного фтизиатром. Было высказано предположение о специфическом поражении головного мозга при ХЛЛ, начата терапия метотрексатом и дексаметазоном интратекально. После третьей люмбальной пункции появилась положительная динамика в виде уменьшения цитоза до 40 в 1 мкл и лимфоцитоза до 52%. Ликвор был санирован после шестой пункции. На фоне лечения нейрорейкемии больному был проведен курс химиотерапии флударабином, циклофосфаном и дексаметазоном, в результате которого было достигнуто гематологическое и неврологическое улучшение и больной в удовлетворительном состоянии (гемоглобин 84 г/л, лейкоциты — 3×10^9 /л, тромбоциты 90×10^9 /л, СОЭ — 31 мм/ч) на 43-й день выписан из стационара.

В дальнейшем проводилось еще четыре курса химиотерапии по той же программе, перерыв между ними составлял 1 мес. При двух госпитализациях у больного вновь была диагностирована нейрорейкемия, что требовало интратекального введения цитостатических препаратов. При последующих госпитализациях изменений в ликворе обнаружено не было.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность благоприятного исхода нейрорейкемии, осложнившей течение хронического лимфолейкоза.

Л и т е р а т у р а

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М., Ньюдиамед; 2003. Т. 2. с. 69—82.
2. Lane P.K., Townsend R.M., Corash L. Central nervous system involvement in a patient with chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma (Richter's syndrome), with concordant cell surface immunoglobulin isotypic and immunophenotypic markers. *Am J Clin Pathol* 1988;89(2):254—9.
3. Wang M.L., Shih L.Y., Dunn P., Kuo M.C. Meningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. *J Formos Med Assoc* 2000;99(10):775—8.
4. Akinota-Ogunremi O., Whitney C., Mathur S.C., Finch C.N. Chronic lymphocytic leukemia presenting symptomatic central nervous system involvement. *Ann Hematol* 2002;81(7):402—4.
5. Brick W.G., Majumdar M., Hendricks L.K. et al. Leukemic leptomeningeal involvement in stage 0 and stage 1 chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):199—201.
6. Kaiser U. Cerebral involvement as the initial manifestation of chronic lymphocytic leukaemia. *Acta Haematol* 2003;109(4):193—5.
7. Watanabe N., Takahashi T., Sugimoto N. et al. Excellent response of chemotherapy-resistant B-cell-type chronic lymphocytic leukemia with meningeal involvement to rituximab. *Int J Clin Oncol* 2005;10(5):357—61.
8. Marmont A.M. Leukemic meningitis in B-cell chronic lymphocytic leukemia: resolution following intrathecal methotrexate. *Blood* 2000;96(2):776—7.
9. Vogt-Schaden M., Wildemann B., Stelljes M. et al. Leptomeningeal dissemination of chronic lymphocytic leukemia. Molecular genetic detection in cerebrospinal fluid. *Nervenarzt* 1999;70(4):363—7.
10. Cramer S.C., Glaspy J.A., Efrid J.T., Louis D.N. Chronic lymphocytic leukemia and central nervous system: a clinical and pathological study. *Neurology* 1996;46(1):19—25.

ЭТИОЛОГИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Т.В. Петрова

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Ключевые слова: апластическая анемия, стволовая клетка

Введение

Апластическая анемия (АА) — редкое заболевание крови, развивающееся вследствие остановки пролиферации и гибели стволовых кроветворных клеток (СКК). Оно характеризуется практически полным прекращением кроветворения, что морфологически проявляется в замещении функционально активного красного костного мозга (КМ) инертной жировой тканью и панцитопенией (уменьшением количества клеток всех ростков кроветворения) периферической крови. В 80% случаев АА является приобретенным заболеванием и только в 20% случаев возникает вследствие наследственных генетических нарушений. По данным крупномасштабных исследований, проведенных в Израиле, Европе (1980) и Таиланде (1990-е годы), а также ряда более мелких работ, частота возникновения АА как у детей, так и у взрослых составляет 2 человека на 1 млн в год на Западе [1], в Азии этот показатель в 2—3 раза выше [2].

Механизмы, ведущие к остановке пролиферации полипотентных стволовых клеток, до сих пор остаются во многом неясными, однако известны некоторые причины, приводящие к угнетению костномозгового кроветворения:

- лекарственные средства (хлорамфеникол, сульфаниламиды, фенилбутазон, фуросемид, аллопуринол и др.) [3];
- воздействие токсинов (пестициды, ароматические соединения и др.) [4];
- инфекционные агенты (вирусы гепатита, вирус Эпштейна — Барр и др.) [5];
- радиация.

В большинстве случаев, однако, установить фактор, приведший к развитию АА, невозможно. Для последних случаев принят термин идиопатические АА.

Патогенез

Несмотря на то что точные механизмы причин гибели СКК при АА до сих пор в большой степени остаются неясными, данные, полученные разными группами ученых за последние годы, позволили выдвинуть несколько гипотез о причинах гибели СКК.

Эксперименты, проведенные *in vitro*, а также клинический ответ на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) 70% больных позволили предположить, что АА является аутоиммунным заболеванием. Тем не менее доказательства роли аутоиммунитета в развитии АА являются большей частью косвенными, картина иммунного ответа остается неполной, а конкретные антигены, вызывающие эту иммунную реакцию, до сих пор не известны вследствие технических трудностей, возникающих у исследователей при проведении опытов, что непосредственно связано с гипоклеточностью КМ при данном заболевании. Известно, что некоторые антигены не только способны инициировать В-клеточный ответ иммунной системы, но и являются мишенями для CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток. На основании этого было выдвинуто предположение, что при АА аутоантигены также могут не только вызывать Т-клеточный ответ, но и способствовать выработке аутоантител. Такие аутоантитела могли бы служить сурrogатными маркерами аутоантигенов, присутствующих в организ-

ме больных АА. Используя этот принцип, разные группы ученых охарактеризовали несколько предположительно важных аутоантигенов, участвующих в развитии АА, таких как кинектин, диазепамсвязывающий белок-1 и миезин.

Кинектин — белок, который широко экспрессирован в различных клетках организма, таких как клетки печени, яичников, яичек, а также во всех гемопоэтических клетках, включая CD34⁺ клетки. В исследованиях, проведенных N. Higaи соавт. [6], было показано наличие аутоантител к кинектину у больных АА и их отсутствие у здоровых людей, а также у больных другими аутоиммунными заболеваниями. Число больных АА, у которых были обнаружены антитела к кинектину, в Японии было в 4 раза больше (40% от общего числа больных АА), чем в США (10%), что подтверждает популяционную гетерогенность в этиологии заболевания [6]. У разных больных аутоантитела вырабатывались на различные эпитопы кинектина. Проведенные *in vitro* опыты выявили, что CD8⁺ Т-клетки, которые взаимодействовали с дендритными клетками, несущими пептиды, полученные из кинектина, могли подавлять образование гранулоцитарно-моноцитарных колониеобразующих единиц (КОЕ-ГМ), однако *in vivo* таких цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) выявить не удалось [7]. Кинектин является достаточно большой молекулой, вследствие чего несколько разных пептидов, полученных из этой молекулы, могут быть представлены HLA-молекулами 1-го класса Т-клеткам. Возможность презентирования пептидных эпитопов кинектина многими аллелями HLA объясняет то, что кинектин может служить аутоантигеном для разных больных АА с различными типами HLA.

Другой предполагаемый аутоантиген — диазепамсвязывающий белок-1 — является ферментом, необходимым для окисления непредельных жирных кислот, он также широко распространен в тканях. В работе X. Feng и соавт. [8] возможный эпитоп для Т-клеток, полученный из этого белка, мог стимулировать Т-клетки больных АА.

В сыворотке 37% больных АА также встречаются антитела к миезину, мембранному белку, участвующему в сборке микротрубочек. Миезин экспрессирован в Т-клетках и моноцитах, но не в CD34⁺ клетках здоровых людей, а также в клеточных линиях миелоидного лейкоза. Н. Takamatsu и соавт. [9] показали, что добавление антител к миезину к линии миелоидного лейкоза вело к выделению клетками этой линии большого количества фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). Скорее всего, аналогичным образом в организме больных АА антитела к миезину могут вызывать супрессию гемопоэза, стимулируя продукцию ФНО-α моноцитами.

Среди других доказательств аутоиммунной природы АА можно назвать и то, что, как и для других аутоиммунных заболеваний, для АА описана корреляция с определенными аллелями HLA. Было показано, что у больных АА старше 40 лет частота встречаемости аллеля HLA-DR1501 составляла 52% и коррелировала с присутствием небольшого числа CD55-CD59-клеток, характерных для пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). Такие больные хорошо отвечали на ИСТ. В то же время

в нормальной популяции встречаемость HLA-DR1501 не превышала 28% [10]. У детей, больных АА, частота встречаемости HLA-DR1501 не отличалась от таковой в контрольной группе здоровых доноров и не была связана с хорошим или плохим ответом на ИСТ, что говорит о наличии различий в патофизиологии АА у взрослых и детей, больных АА [11].

Приведенные данные указывают на то, что в основе патогенеза АА лежит аутоиммунная реакция Т-лимфоцитов на антигены собственного организма. В работе А. Risitano и соавт. [12] у ряда больных АА наблюдалась олигоклональная экспансия Т-клеток. Присутствовавшая при этом высокая вариабельность последовательностей CDR3 мотивов в Т-клеточных рецепторах у разных больных говорила о большом разнообразии антиген-связывающих сайтов у больных АА. После успешной иммуносупрессивной терапии у больных возникали новые Т-клеточные клоны, что, скорее всего, было связано с появлением регуляторной популяции Т-клеток, отвечающих за восстановление гемопоэза [13]. У одного больного наблюдалось селективное уничтожение аутологичных гемопоэтических предшественников популяцией цитотоксических лимфоцитов, несущих на своей поверхности Т-клеточные рецепторы со специфичной V-β цепью.

В ранних лабораторных экспериментах удаление лимфоцитов из КМ больных АА способствовало увеличению числа кроветворных колоний в культуре, а их добавление к нормальному КМ, наоборот, уменьшало их число *in vitro* [14]. Было показано, что Т-клетки больных АА могут существовать в преактивированной форме. Такие Т-клетки содержат очень низкое количество мембранно-связанного и большое количество внутриклеточного FasL, который они могут быстро выбросить наружу и запустить процесс Fas/FasL опосредованного апоптоза в кроветворных клетках-предшественниках [15]. Т-лимфоциты больных АА, находящиеся в КМ, но не в периферической крови, производят в избытке такие цитокины, как интерферон-γ (ИФН-γ) и ФНО-α. Они стимулируют экспрессию Fas-антигена на поверхности CD34⁺ клеток костного мозга. На CD34⁺ гемопоэтических клетках у таких больных при этом повышена экспрессия рецептора к ФНО-α. В совокупности CD34⁺ клетки больных АА становятся более чувствительными к лизису в сравнении с клетками доноров. При удачном лечении АА ИСТ количество вышеописанных цитокинов в плазме крови достоверно снижается [16]. Неизвестно, один или разные сигнальные каскады активируются ФНО-α и ИФН-γ. Предполагают, что цитокины могут действовать через активацию p38/MapKpK-2 сигнального каскада, так как при подавлении экспрессии p38 снимается ингибирующий эффект ИФН-γ и ФНО-α на формирование колоний гемопоэтических предшественников, в том числе миелоидных и эритроидных, из КМ больных АА *in vitro* [17].

Как уже было отмечено, у больных АА наблюдается поляризация иммунного ответа в сторону 1-го типа, что ведет к активации цитотоксических CD8⁺ Т-клеток и последующему разрушению СКК [18]. При сравнении профилей генной экспрессии CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток больных АА и здоровых доноров оказалось, что у больных АА наблюдается нарушение в регуляции экспрессии генов, кодирующих цитокины, хемокины, генов, участвующих в формировании кальциевых и ионных каналов и регуляции иммунного ответа. При гематологической ремиссии уровень экспрессии некоторых из перечисленных генов имел тенденцию нормализоваться [19].

Причины, по которым активируются Т-лимфоциты при АА, в большой степени остаются неясными. Предполагают, что это может быть связано с полиморфизмом в генах цитокинов, ассоциированных с увеличенным иммунным ответом. У больных АА встречаются нуклеотидные полиморфизмы в промоторе

ФНО-α, динуклеотидные повторы в гене, кодирующем ИФН-γ, а также полиморфизмы в гене IL6 [20]. Скорее всего с активацией ЦТЛ связана и конститутивная экспрессия гена *T-bet*, транскрипционного регулятора, необходимого для поляризации иммунного ответа в сторону 1-го типа, встречающаяся у большинства больных. Т-клетки таких больных имеют повышенный уровень белка t-bet, который, взаимодействуя с промотором ИФН-γ, активирует транскрипцию этого гена, вследствие чего клетки начинают производить больше ИФН-γ [21]. При заболевании АА в ряде случаев наблюдаются мутации в гене перфорины PRF1, что приводит к практически полному отсутствию перфорины в Т-клетках, а следовательно, неконтролируемому накоплению активированных ЦТЛ [22]. Часто встречаются и мутации в гене *Sap*, кодирующем белок-супрессор SLAM-активации Т-клеток, что влечет избыточную продукцию ИФН-γ и конститутивную активацию лимфоцитов [23]. Уменьшенное по сравнению с донорами число регуляторных Т-клеток вследствие сниженной экспрессии генов *FOXP3* и *NF-AT*, необходимых для направления развития Т-лимфоцита по регуляторному пути, также вносит свой вклад в избыточную активацию ЦТЛ наряду с вышеперечисленными факторами. Известно, что после успешной иммуносупрессивной терапии число регуляторных Т-клеток увеличивается [24].

Несмотря на перечисленные выше доказательства участия иммунного ответа в патогенезе АА, было бы неверным считать, что только аутоиммунная реакция организма на собственные СКК ответственна за возникновение АА. Существует ряд фактов, указывающих на то, что в основе заболевания могут лежать нарушения взаимодействия СКК со стромой КМ, а также нарушения в самих СКК. Известно, что на ИСТ отвечают 70% больных, тогда как 30% остаются рефрактерными как к одному, так и к нескольким курсам лечения ИСТ, более того, ряд больных, у которых был достигнут ответ на ИСТ, через некоторое время возвращаются в состояние аплазии. В 1997 г. W. Hinterberger и соавт. [25] провели ретроспективное исследование, в котором обобщили сведения о результатах трансплантаций КМ больных АА от однояйцевых близнецов, проведенных в период с 1984 по 1992 г. Оказалось, что в 70% случаев больным требовалось предварительное кондиционирование перед трансплантацией КМ, однако в 30% случаев КМ был успешно пересажен без кондиционирования и последующей ИСТ. Следовательно, у этих 30% больных в патогенезе АА задействованы иные, чем аутоиммунные, механизмы [25].

Нарушения в СКК могут являться одной из причин возникновения АА. Так, *in vitro* при посадке СКК больных АА на облученные стромальные подслои доноров образуется меньше КОЕ, чем при посадке CD34⁺ клеток здоровых доноров на облученные подслои больных [26].

Анализ экспрессии генов CD34⁺ клеток больных АА выявил снижение уровня экспрессии генов, ответственных за прохождение стадий клеточного цикла, в частности, гена киназы CDK6, участвующей в регуляции прохождения G1-фазы клеточного цикла, и ассоциированного с ней циклина D1, а также гена киназы CDK2, ответственной за преодоление точки перехода G₁ — S и прохождение S-фазы, и ассоциированных с ней циклинов E и A. В то же время экспрессия генов, участвующих в процессе апоптоза, в том числе генов *Fas*, *Trail*, *Gadd45*, каспаз, была сильно увеличена [27].

Известно, что экспрессия трансмембранного транспортера гликопротеина-R, отвечающего за выведение посторонних веществ, в том числе лекарств, из СКК, существенно снижена у больных АА. Это может вести к накоплению лекарств внутри СКК и вызывать в итоге ее гибель [28]. Укорочение теломера, а следовательно, продолжительности жизни СКК, встречается у 30% больных. Причиной этого могут являться мутации и поли-

морфизмы в генах *TERT* [29] и *TERC* [30]. Из приведенных выше данных становится очевидно, что у ряда больных АА в СКК наблюдаются генетические и функциональные нарушения. Функциональные нарушения стромы, а следовательно, нарушение стромальной регуляции СКК, также может иметь место при АА.

Известно, что стромальные подслои из КМ некоторых больных АА не могут поддерживать клетки-предшественники, формирующие ГМ-КОЕ в длительной культуре костного мозга [31]. Более того, при тяжелой АА у клеток стромального микроокружения существенно снижается способность подавлять пролиферацию, способность первичной активации Т-лимфоцитов и продукцию такими лимфоцитами ИФН- γ [32].

Для нормального кроветворения необходимо взаимодействие СКК со стромой остеобластной и сосудистой ниш КМ. Основным компонентом стромы остеобластной ниши, регулирующей СКК, находящиеся в состоянии покоя, являются веретеновидные остеобласты. Регуляция самоподдержания СКК в этой нише происходит за счет взаимодействия молекул Notch-1 и Tie-2, находящихся на поверхности ранних кроветворных предшественников, и Jagged-1 и ангиопоэтин-1 (Ang-1), экспрессированных на остеобластах [33]. Сами веретеновидные остеобласты активируются и пролиферируют под действием паратиреоидного гормона (ПТГ) [34]. «Ниши» для пролиферирующих СКК располагаются в синусах костного мозга и связаны с эндотелиальными клетками, экспрессирующими, в частности, молекулу адгезии VCAM-1 [35] и фактор роста и регуляции клеток эндотелия VEGF [36]. При нормальном кроветворении гомеостаз ранних СКК поддерживают «ниши», основным компонентом которых являются остеобласты, а гомеостаз более зрелых, активно пролиферирующих и способных к миграции СКК — клетки сосудистых «ниш». Количество регуляторных молекул, экспрессируемых клетками ниш, связано с функциональным статусом СКК. Изменения экспрессии этих важных белков могут вести к возникновению различных заболеваний. Однако прямое определение количества регуляторных молекул чаще всего неосуществимо из-за невозможности получения чистой, функционально активной клеточной популяции. В то же время можно исследовать изменения уровня экспрессии молекул, участвующих в регуляции СКК в нишах, и таким образом прояснить патогенетические механизмы АА.

В нашей лаборатории был проведен сравнительный анализ экспрессии ряда генов, участвующих в регуляции ниш КМ, у больных АА и здоровых доноров на модели длительной культуры костного мозга (ДККМ) [37]. Полученные нами данные показали, что экспрессия отвечающего за поддержание СКК в состоянии покоя Ang-1 стромальными клетками в культурах больных АА была сильно снижена. Регуляция адгезии более зрелых СКК к сосудистой нише также, по-видимому, была нарушена, так как уровень VCAM-1 был сильно снижен в стромальных подслоях больных. Такое изменение в степени адгезии СКК к стромальным клеткам может вести к апоптозу СКК. Функционирование КМ и экспансия гемопоэтических клеток также зависят от целостности структуры микрососудов. Важнейшим регулятором ангиогенеза служит VEGF. У больных АА экспрессия VEGF значительно повышена по сравнению с нормальным КМ, что свидетельствует о возможной функциональной несостоятельности сосудистой ниши КМ у больных АА. Известно, что повышение экспрессии VEGF всегда связано с запросом и указывает на недостаточное количество сосудистого эндотелия в кроветворном микроокружении больных АА.

Исходя из совокупности данных о механизмах развития АА, имеющихся в настоящее время, можно заключить, что, скорее всего, каждый из приведенных выше механизмов принимает

участие в развитии заболевания, причем у разных больных могут в той или иной степени доминировать различные звенья патогенеза, что обуславливает крайнюю гетерогенность заболевания.

Клональная эволюция

АА со временем может эволюционировать в другие гематологические заболевания, характеризующиеся пролиферацией определенных клеточных клонов, такие как ПНГ или миелодиспластический синдром (МДС). Известно, что более чем у 50% больных АА встречается небольшое (менее 0,005%) количество клеток CD55-CD59-, хорошо определяемых с помощью проточной цитофлуориметрии [38]. Клетки данного фенотипа, называемые также ПНГ-клетками, характеризуются соматической мутацией в гене *Pig-A*, приводящей к элиминации гликозилфосфатидилинозитол-якорных белков, и свойственны больным ПНГ. Небольшое число таких клеток встречается в периферической крови даже у здоровых людей. Однако в этом случае ПНГ-клетки происходят из коммитированных предшественников, а не из СКК, как в случае заболевания ПНГ. К. Mochizuki и соавт. [39] в своем исследовании показали, что у больных АА, у которых число ПНГ-клеток превышает 0,1%, высок риск развития ПНГ и у 16% таких больных в течение 3–6 лет развивается гемолиз. Если же количество ПНГ-клеток не превышает 0,1%, то АА не эволюционирует в ПНГ [39]. Скорее всего, выживание таких мутантных клонов клеток связано с тем, что на их клеточной поверхности отсутствует большое количество белков, благодаря чему они, возможно, избегают иммунной атаки. Однако экспериментальных подтверждений этой гипотезы на данный момент нет [40].

Лечение

Тщательная постановка диагноза является необходимой перед выбором того или иного варианта лечения АА. Во-первых, проводится анализ причин цитопении у вновь диагностированных больных с целью исключения гипоклеточного МДС. Во-вторых, необходимо выяснить, не является ли заболевание наследственным. Больные должны быть проверены на наличие патологических цитогенетических клонов, которые могут присутствовать в крови 10% больных АА [41]. В частности, желательно проводить анализ на наличие клонов ПНГ. Подобные клоны в небольшом количестве присутствуют более чем у половины больных АА. Важным является и определение степени тяжести АА, необходимое для выбора соответствующего лечения, а также выступающее в качестве прогностического фактора [41, 42]. В данный момент общепринятое лечение АА основано на двух методах: ИСТ и трансплантации КМ. ИСТ более широко распространена, чем трансплантация, так как, во-первых, число идентичных по главному комплексу гистосовместимости (ГКГ) доноров ограничено, а во-вторых, для трансплантации существуют ограничения по возрасту. Чем старше больной, тем хуже у него идет приживление трансплантата и тем больше риск развития тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [43]. Доля больных, отвечающих на ИСТ в течение 6 мес, составляет около 60%. 4-летняя выживаемость больных АА, подвергавшихся ИСТ, составляет, по данным Немецкого исследования, 65–70% [44]. Стоит отметить, что даже у больных, которые отвечают на ИСТ, число клеток во всех ростках кроветворения остается меньше нормального уровня, хотя этого бывает достаточно, чтобы защитить организм больного от инфекций, чтобы он не нуждался в постоянных трансфузиях. Рецидив заболевания возникает у 30–40% больных, однако практика последних лет показывает, что риск рецидива можно уменьшить, если продлить курс циклоsporина А [45]. Длительное наблюдение за больными, прошедшими курс ИСТ, является необходимым, так как в 10% случаев у таких больных развиваются вторичные острые лейкозы и МДС. Основными лекарственными средствами, использу-

шимися на сегодняшний день при ИСТ, являются антииммунотарный иммуноглобулин (АТГ) и циклоспорин А. АТГ получают путем иммунизации животных человеческими тимоцитами. Дозы и режимы применения АТГ были подобраны экспериментально и являются стандартными. Действие циклоспорина А на Т-клетки заключается в подавлении их пролиферации и активации. Эффективность лечения с применением одного циклоспорина А заметно меньше, чем при использовании АТГ или АТГ и циклоспорина А вместе. Если у больных не наступает улучшение при проведении первого курса ИСТ, им назначают второй. Как правило, ответ на повторный курс ИСТ достигается у 50—60% пациентов. В случаях, когда больной не отвечает и на повторный курс ИСТ, имеет смысл применять третий курс ИСТ, но с использованием других, более мощных иммуносупрессирующих препаратов [46]. Трансплантация является предпочтительным методом лечения, если у больного есть идентичный по ГКГ родственник и возраст больного не превышает 40 лет. По данным международного реестра по учету больных АА, выживаемость больных в течение 5 лет после пересадки КМ от родственного донора составляет 77%, при этом у детей выживаемость достигает 80—90% [47]. На данный момент отторжение аллогенного, идентичного по ГКГ трансплантата происходит у 15% больных. Получены данные, что предшествующая пересадке КМ ИСТ увеличивает вероятность отторжения и ухудшает приживление трансплантата [48]. Частота случаев острой РТПХ уменьшилась с началом применения непосредственно перед трансплантацией режима кондиционирования, включающего использование циклофосфамида 200 мг/кг, АТГ, циклоспорина А и метотрексата вместо облучения [47]. Ранее было показано, что облучение усиливает РТПХ, способствует пневмонии, возникновению опухолей и нарушает рост и развитие молодых больных АА [46]. В то же время хроническая РТПХ до сих пор встречается у 40% пациентов, внося свой вклад в смертность больных [49]. Идентичного по ГКГ родственного донора удается найти только в 20—30% случаев. В связи с тем, что выживаемость больных, не отвечающих на 1-й курс ИСТ, обычно невысока, используют альтернативные источники СКК, в частности, совместимых по ГКГ доноров, не являющихся родственниками больного. Общая выживаемость больных АА при такой трансплантации на данный момент составляет более 60%, тогда как 5 лет назад она не превышала 40%. Значительных улучшений в приживлении трансплантата удалось достичь с началом использования облучения в низких дозах совместно с применением циклофосфамида и АТГ [46]. Отсутствие ГКГ-совместимых родственных доноров для 70% больных АА, а также более низкая выживаемость больных, которым пересаживают КМ от ГКГ совместимых неродственных доноров, побуждает к поиску новых источников СКК. В последнее время началось использование пуповинной крови в качестве источника СКК, однако число опубликованных данных о результатах применения этого вида трансплантации пока мало. Считается, что

в случае трансплантации пуповинной крови неполное совпадение по ГКГ донора и реципиента не вызывает сильного иммунного ответа по сравнению с пересадкой КМ, поэтому иногда для трансплантации используют кровь донора, не совпадающего по одной—двум молекулам ГКГ с реципиентом. В связи с тем, что количество СКК, содержащееся в пуповинной крови, невелико, трансплантации осуществлялись преимущественно маленьким детям [50], хотя есть несколько публикаций о результатах пересадки пуповинной крови взрослым больным АА [51]. В работе Р. Мао и соавт. [52] установлено, что у 7 из 9 больных АА, которым была трансплантирована пуповинная кровь от неродственного донора, в течение двух лет после трансплантации наблюдались стабильный смешанный химеризм и отсутствие признаков заболевания. В ретроспективном исследовании Н. Коок и соавт. [53], в котором были проанализированы результаты трансплантации пуповинной крови от неродственных доноров 19 детям, больным АА, было показано, что общая выживаемость больных в течение трех лет составляла 74,1%, а безрецидивная — 58,3%, что было сходно с данными по трансплантации КМ от неродственных доноров при рефрактерной АА.

В России в программе комбинированной терапии АА в сочетании с циклоспорином А применяется спленэктомия (СЭ). Эта терапия может рассматриваться в качестве альтернативного применению антилимфоцитарного иммуноглобулина метода лечения нетяжелой АА. При тяжелой АА спленэктомия может быть включена в программу лечения на первом этапе в случаях непереносимости АЛГ или временного отсутствия препарата и на втором этапе — с целью преодоления резистентности к проводимой терапии. Механизм положительного действия СЭ на течение АА до сих пор четко не определен. Известно, что селезенка участвует в гуморальном и клеточном иммунном ответе (образование антител, лимфокинов, макрофагальная реакция и др.), обладает гемопоэтической функцией (лимфоцитопоз), в ней происходят деструкция состарившихся или измененных клеток крови, депонирование эритроцитов и тромбоцитов. Считается, что удаление органа, в котором происходят повышенное разрушение клеток крови и их депонирование, увеличивает эффективность заместительной гемотрансфузионной терапии. Возможно, что механизм влияния СЭ на течение АА связан с тем, что в результате удаления селезенки удаляется большая масса активированных лимфоидных клеток, участвующих в патогенезе АА [54].

Заключение

За последние годы в связи с широким применением ИСТ и трансплантации КМ выживаемость больных АА сильно возросла. Особенно заметными оказались успехи в трансплантации КМ от неродственных доноров юным пациентам. В то же время основными показателями успешности лечения являются раннее вмешательство в течение болезни и возраст больных. Откладывание лечения тем или иным способом ведет к критическому снижению выживаемости больных.

Л и т е р а т у р а

1. Clausen N., Kreuger A., Salmi T. et al. Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation, course, and outcome. *Arch Dis Child* 1996;74:319—22.
2. Issaragrisil S., Kaufman D.W., Anderson T. et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood* 2006;107:1299—307.
3. Kaufman D.W., Kelly J.P., Jurgelson J.M. et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:23—30.
4. Smith M.T. Overview of benzene-induced aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:107—10.
5. Cariani E., Pelizzari A.M., Rodella A. et al. Immune-mediated hepatitis-associated aplastic anemia caused by the emergence of a mutant hepatitis B virus undetectable by standard assays. *J Hepatol* 2007;46:743—7.
6. Hirano N., Butler M.O., Guinan E.C. et al. Presence of anti-kinectin and anti-PMS1 antibodies in Japanese aplastic anaemia patients. *Br J Haematol* 2005;128:221—3.
7. Hirano N., Butler M.O., Bergwelt-Baildon M.S. et al. Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anaemia. *Blood* 2003;102:4567—75.
8. Feng X., Chuhjo T., Sugimori C. et al. Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anaemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 2004;104:2425—31.
9. Takamatsu H., Feng X., Chuhjo T. et al. Specific antibodies to moesin, a membrane-

- cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 2007;109:2514—20.
10. Sugimori C., Yamazaki H., Feng X. et al. Roles of DRB1 *1501 and DRB1 *1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. *Exp Hematol* 2007;35:13—20.
 11. Fuhrer M., Durner J., Brunnler G. et al. HLA association is different in children and adults with severe acquired aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:186—91.
 12. Risitano A.M., Maciejewski J.P., Green S. et al. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putative pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet* 2004;364:355—64.
 13. Piao W., Grosse J., Czwalinna A. et al. Antigen-recognition sites of micromanipulated T cells in patients with acquired aplastic anemia. *Exp Hematol* 2005;33:804—10.
 14. Young N.S. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37:3—14.
 15. Li W., Fu J., Wang, F. et al. Distinct overexpression of Fas ligand on T lymphocytes in aplastic anemia. *Cell Mol Immunol* 2004;1:142—7.
 16. Dubey S., Shukla P., Nityanand S. Expression of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in bone marrow T cells and their levels in bone marrow plasma in patients with aplastic anemia. *Ann Hematol* 2005;84:572—7.
 17. Verma A., Deb D.K., Sassano A. et al. Cutting edge: activation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway mediates cytokine-induced hemopoietic suppression in aplastic anemia. *J Immunol* 2002;168:5984—8.
 18. Giannakoulas N.C., Karakantza M., Theodorou G.L. et al. Clinical relevance of balance between type 1 and type 2 immune responses of lymphocyte subpopulations in aplastic anaemia patients. *Br J Haematol* 2004;124:97—105.
 19. Zeng W., Kajigaya S., Chen G. et al. Transcript profile of CD4+ and CD8+ T cells from the bone marrow of acquired aplastic anemia patients. *Exp Hematol* 2004;32:806—14.
 20. Gidvani V., Ramkissoon S., Sloan E.M., Young N.S. Cytokine gene polymorphisms in acquired bone marrow failure. *Am J Hematol* 2007;82(8):721—4.
 21. Solomou E.E., Keyvanfar K., Young N.S. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia. *Blood* 2006;107:3983—91.
 22. Solomou E.E., Gibellini F., Stewart B. et al. Perforin gene mutations in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 2007;109(12):5234—7.
 23. Solomou E.E., Visconte V., Gibellini F., Young N.S. SAP (SH2D1A), the Immunomodulator Deficient in X-Linked Lymphoproliferative Syndrome (XLP), Is Profoundly Decreased in Aplastic Anemia: An Immunologic Link between Constitutional and Acquired Bone Marrow Failure. *Blood* 2006;108:1141.
 24. Solomou E.E., Rezvani K., Mielke K. et al. FOXP3-positive regulatory T-cells in acquired aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2248.
 25. Hinterberger W., Rowlings P.A., Hinterberger-Fischer M. et al. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997;126:116—22.
 26. Marsh J.C., Chang J., Testa N.G. et al. In vitro assessment of marrow 'stem cell' and stromal cell function in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1991;78:258—67.
 27. Zeng W., Chen G., Kajigaya S. et al. Gene expression profiling in CD34 cells to identify differences between aplastic anemia patients and healthy volunteers. *Blood* 2004;103:325—32.
 28. Calado R.T., Garcia A.B., Gallo D.A., Falcao R.P. Reduced function of the multidrug resistance P-glycoprotein in CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;118:320—6.
 29. Yamaguchi H., Calado R.T., Ly H. et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2005;352:1413—24.
 30. Yamaguchi H., Baerlocher G.M., Lansdorp P.M. et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;102:916—8.
 31. Hotta T., Kato T., Maeda H. et al. Functional changes in marrow stromal cells in aplastic anaemia. *Acta Haematol* 1985;74:65—9.
 32. Bacigalupo A., Valle M., Podesta M. et al. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 2005;33:819—27.
 33. Taichman R.S. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood* 2005;105:2631—9.
 34. Calvi L.M., Adams G.B., Weibrecht K.W. et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003;425:841—6.
 35. Yin T., Li L. The stem cell niches in bone. *J Clin Invest* 2006;116:1195—201.
 36. Ng Y.S., Krilleke D., Shima D.T. VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312:527—37.
 37. Petrova N.V., Svinareva D.A., Nifontova I.N. et al. Stromal regulation of hemopoietic stem cells in long-term human bone marrow tissue cultures under the effect of parathyroid hormone. *Bull Exp Biol Med* 2006;142:527—30.
 38. Sugimori C., Chuhjo T., Feng X. et al. Minor population of CD55-. *Blood* 2006;107:1308—14.
 39. Mochizuki K., Sugimori S., Feng X. et al. Small populations of PNH-type cells in aplastic anemia patients are derived from PIG-A mutant stem cell clones without proliferative advantage. *Blood* 2006;108:974.
 40. Chen G., Zeng W., Maciejewski J.P. et al. Differential gene expression in hematopoietic progenitors from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients reveals an apoptosis/immune response in 'normal' phenotype cells. *Leukemia* 2005;19:862—8.
 41. Marsh J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;78—85.
 42. Marsh J.C., Ball S.E., Darbyshire P. et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003;123:782—801.
 43. Locasciulli A., Oneto R., Bacigalupo A. et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007;92:11—8.
 44. Frickhofen N., Heimpel H., Kaltwasser J.P., Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003;101:1236—42.
 45. Bacigalupo A., Bruno B., Saracco P. et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000;95:1931—4.
 46. Marsh J.C. Treatment of acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2007;92:2—5.
 47. Champlin R.E., Perez W.S., Passweg J.R. et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007;109(10):4582—5.
 48. Kobayashi R., Yabe H., Hara J. et al. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematol* 2006;135:693—6.
 49. Goerner M., Gooley T., Flowers M.E. et al. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:47—56.
 50. Ohga S., Ichino K., Goto K. et al. Unrelated donor cord blood transplantation for childhood severe aplastic anemia after a modified conditioning. *Pediatr Transplant* 2006;10:497—500.
 51. Miyazaki Y., Nakamichi N., Matsumoto N. et al. [Unrelated HLA-mismatched cord blood transplantation using nonmyeloablative conditioning in an adult patient with very severe aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki* 2003;44:965—7.
 52. Mao P., Zhu Z., Wang H. et al. Sustained and stable hematopoietic donor-recipient mixed chimerism after unrelated cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol* 2005;75:430—5.
 53. Kook H., Baek H.-J., Hwang, T.-J. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in children with acquired aplastic anemia. Korean Experience of 12 Cases. *Blood* 2006;108:5402.
 54. Mikhailova E.A., Savchenko V.G., Ustinova E.N. et al. [Splenectomy in programmed therapy of aplastic anemia]. *Ter Arkh* 2006;78:52—7.

К ВОПРОСУ О ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ОПУХОЛЬЮ

Л.Б. Филатов

Екатеринбургский клинико-диагностический центр

С большим интересом прочитал статью Н.В. Жукова, посвященную микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) у больных с диссеминированными опухолями (Онкогематология 2007;(2):40—6). Проблеме МАГА уделяется недостаточно внимания в отечественной медицинской литературе.

Хотелось бы остановиться на нескольких вопросах.

1. Автор указывает, что МАГА «представляет собой синдром, проявляющийся внутрисосудистой фрагментацией эритроцитов» и «наличие фрагментации эритроцитов может быть подтверждено обнаружением в мазках крови шистоцитов и обломков эритроцитов». На наш взгляд, необходимо уточнить ряд принципиальных моментов, сделав особый акцент на значении шистоцитов в диагностике МАГА — Кумбс-негативной гемолитической анемии с наличием шистоцитов. Обнаружение шистоцитоза — необходимое условие для постановки диагноза МАГА.

Шистоциты (синонимы: фрагментоциты, фрагменты эритроцитов) могут иметь форму полудиска с двумя—тремя острыми выступами (шлемообразный), треугольника, маленького неправильной формы фрагмента [1, 2]. В небольшом количестве шистоциты встречаются в норме (0—0,27% от общего количества эритроцитов [3—5]), легко выявляются в мазке крови, не требуют специальной подготовки врачей-лаборантов. Но, к сожалению, врачи-лаборанты не ориентированы на их выявление и редко делают соответствующую запись в заключении. В нашей практике был случай, когда в мазке крови врач-лаборант выявил 40% шистоцитов только после просьбы пересмотреть мазок, обратив внимание на наличие в нем фрагментов эритроцитов.

Шистоцитоз — превышение нормального уровня количества шистоцитов — может быть при различной патологии [6]: механической гемолитической анемии (заболевания сердечно-сосудистой системы: измененные/протезированные клапаны сердца, аортальный стеноз, артериовенозная фистула); сосудистых аномалиях (гемангиомы, гемангиосаркомы, плексиформные сосуды в легких при легочной гипертензии и в печени при циррозах); внутренних аномалиях эритроцитов, определяющих их склонность к фрагментации (наследственный пиропойкилоцитоз, гемоглобинопатия Н, врожденная дизэритропоэтическая анемия, мегалобластная анемия); маршевой гемоглобинурии; тромботических микроангиопатиях (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — ТТП, гемолитикоуремический синдром — ГУС, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — ДВС-синдром, злокачественная артериальная гипертензия, катастрофический антифосфолипидный синдром, а также возникающие во время беременности преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени).

Во всех случаях впервые выявленного неиммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении МАГА и проводить подсчет шистоцитов.

Обнаружению шистоцитов в мировой практике придается большое значение, и некоторые современные анализаторы крови способны их подсчитывать.

2. Автор статьи предупреждает, что речь пойдет о МАГА «в чистом виде». Но дело в том, что у описываемой больной

кроме анемии имела место тромбоцитопения, которую нельзя объяснить ни основной болезнью (метастазы в костный мозг не найдены), ни какой-либо другой причиной (выраженного ДВС-синдрома с потреблением при поступлении нет). Сочетание же МАГА и тромбоцитопении определяется как тромботическая МАГА или тромботическая микроангиопатия (термины ввел в 1952 г. W. Symmers).

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) — клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, МАГА, микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Патологически ТМА определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны, отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромботические тромбы и окклюзия сосудов [7].

В группу ТМА-ассоциированных заболеваний входят прежде всего ГУС и ТТП. ГУС характеризуется сочетанием ТМА с острой почечной недостаточностью. Первичными диагностическими критериями ТТП [8] являются тромбоцитопения и МАГА, сочетание которых, при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания (опухоль, сепсис, ВИЧ, злокачественная гипертензия), считается достаточным основанием для диагноза ТТП и немедленного начала плазмазамен. Уточнение формы ТМА, а также исключение болезней-имитаторов проводятся на фоне терапии.

Некоторые авторы [9—11] рассматривают сочетание МАГА и тромбоцитопении на фоне диссеминированных опухолей как форму вторичной ТТП. Один из ведущих специалистов, занимающихся проблемами ТМА, организатор Регистра ТТП—ГУС штата Оклахома G. George придерживается другой точки зрения на классификацию форм ТТП, утверждая, что некоторые заболевания способны имитировать клинические черты ТТП. К группе «имитаторов» ТТП он относит диссеминированные опухоли [12].

В Регистре ТТП Японии из 213 человек с приобретенной ТТП пациенты с ТТП, ассоциированной с опухолью, составили 9,85% [10], в группе пациентов из 137 человек с ТТП—ГУС (Сан-Франциско, США) доля ТТП—ГУС на фоне опухолей — 9% [13].

В Регистр ТТП—ГУС Оклахомы включаются все больные с подозрением на диагноз ТТП—ГУС (т.е. при наличии МАГА и тромбоцитопении), которым начата экстренная терапия плазмазаменой, ее необходимость обусловлена высоким риском гибели больного. По данным Регистра, злокачественная диссеминированная опухоль была диагностирована у 10 (2,8%) человек из 351 в течение 2—14 дней с момента начала плазмазамен. При сравнительном анализе двух групп — больных со злокачественными опухолями (10 человек) и пациентов с идиопатической ТТП (133 человека) — не были установлены различия в возрасте, клинике (за исключением чаще выявляемых в группе с опухолями кашля и одышки), лабораторной диагностике (уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, креатинин). Следует отметить более высокий уровень лактатдегидрогеназы в первой группе больных: средний уровень составил в 1-й группе — 2894

МЕ/л, во 2-й — 1260 МЕ/л. При опухолях период с момента появления признаков заболевания до постановки диагноза ТТП—ГУС был продолжительнее (21 и 8 дней соответственно). Выявлена существенная разница в ответе на плазмозаммену: в группе с онкологической патологией ответ был получен у 10% больных, в группе с идиопатической ТТП ремиссия достигнута у 80% пациентов. Все пациенты с онкологической патологией умерли в течение 3—75 дней после исходного диагноза ТТП, медиана составила 12 дней [14].

Быстрая диагностика диссеминированной опухоли важна для исключения риска, связанного с плазмозаменой (сепсис, венозный тромбоз, перикардальная тампонада) [14].

В Британском руководстве по диагностике и ведению ТМА больным ТТП, ассоциированной с опухолью, рекомендован метод экстракорпоральной иммуноадсорбции с помощью колонок, содержащих высокоочищенный стафилококковый протеин А [9]. Эффективность плазмозамены в качестве метода лечения ТТП при онкологических заболеваниях низкая.

Врачам-лаборантам следует обращать особое внимание на мазки крови с повышенным количеством шистоцитов. При обнаружении фрагментированных эритроцитов при просмотре мазка необходим их подсчет. Затянувшаяся диагностика ТМА может катастрофически сказаться на результатах лечения.

Врач-онкогематолог в своей практике может столкнуться с такими формами ТМА как:

- лекарственная ТТП — иммуноопосредованная, связанная с применением тиклопидина, клопидогреля, и дозозависимая, развивающаяся на фоне приема цитостатических и иммуносупрессивных препаратов (митоминин, циклоспорин, такролимус, циклофосфан, блеомицин, цитарабин, гемцитабин) [12];
- ТТП, ассоциированная с трансплантацией костного мозга [15, 16].

Для своевременной диагностики и адекватной терапии необходимы соответствующая информация и обсуждение этих вопросов на страницах медицинской литературы.

Л и т е р а т у р а

1. Bull Br.S., Breton-Gorius J. Morphology of the erythron. Williams Hematology 1995:349—63.
2. Lesesve J.-F., Salignac S., Lecompte T., Bordigoni P. Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2004;34(4):357—62.
3. Perelman S., Vilmer E., Bachelot C., Bourrillon A. Microangiopathic anaemia following thrombopenic purpura. Arch Fr Pediatr 1993;50(8):689—91.
4. Kanamori H., Takahashi Y., Takabayashi M. et al. Clinical significance of fragmented red cells after allogeneic bone marrow transplantation. Int J Hematol 2003;77(2):180—4.
5. Burns E.R., Lou Y., Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2004;75(1):18—21.
6. Bain B.J. Interactive haematology imagebank. CD. Blackwell Science; 1999.
7. Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A. et al.

- HIV-associated thrombotic microangiopathy. Postgrad Med J 2002;78(923):520—5.
8. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000;96(4):1223—9.
9. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol 2003;120:556—73.
10. Matsumoto M., Yagi H., Ishizashi H. et al. The Japanese experience of TTP/HUS: analysis of 290 patients. Blood 2003;102(11):abstr 2973.
11. Chang J.C., Naqvi T. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosis in cancer. Oncologist 2003;8(4):375—80.
12. George J.N. Evaluation and management of patients with clinical suspected thrombotic thrombocytopenic purpura or hemolytic-uraemic syndrome /in: Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology Am

- Soc Hematol Educ Program 2002;315—34.
13. Hofmann J.C. Costello G.C., Kiproff D.D. Postpartum TTP-HUS: better response to early plasma exchange. Available from <http://www.apheresis.org/~documents/Hofmann.pdf>
14. Francis K.K., Kalyanam N., Terrell D.R. et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. Oncologist 2007;12:11—19.
15. Elliott M.A., Nichols W.L., Plummoff E.A. et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. Mayo Clin Proc 2003;78(4):421—30.
16. Ruutu T. Hermans J. Niederwieser D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol 2002;118(4):1112—29.

ОТВЕТ НА ПИСЬМО

Н.В. Жуков

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Мне очень приятно, что наша статья, посвященная описанию клинического случая («Тяжелая анемия необычного генеза у больной диссеминированным раком желудка»; Онкогематология 2007;(2):45—6), нашла отклик у читателей журнала. Вдвойне приятно, что специалисты, прицельно занимающиеся данной патологией, подтверждают результаты проведенного нами диагностического и литературного поиска. Это еще раз показывает, что даже при неготовности диагностических служб (уровень шистоцитов так и не был определен в данном клиническом наблюдении) и отсутствии личного опыта (мы не являемся специалистами в области диагностики и лечения анемий и ранее никогда не сталкивались с микроангиопатической гемолитической анемией — МАГА) может быть правильно поставлен весьма редкий диагноз. Как оказалось, время, которое понадобилось нам для постановки диагноза МАГА, значительно меньше, чем в обзоре К. Francis и соавт., на который ссылается Л.Б. Филатов (5 дней в нашем случае против 21 дня в обзоре).

Это свидетельствует о том, что именно личное желание врача продолжать диагностический поиск в непонятных клинических ситуациях является ключевым моментом в постановке редкого диагноза. Доступность консультантов и диагностическая база (в отношении которых, без сомнения, имелись явные преимущества в случаях, описанных К. Francis и соавт.) работают на правильный диагноз лишь в том случае, если к их помощи обращается врач, наблюдающий пациента. Я очень признателен автору данного отзыва за исчерпывающий литературный обзор, уточняющий ряд деталей в области разновидностей, диагностики и лечения МАГА.

Еще раз хочется обратиться к своим коллегам, читающим этот журнал, с просьбой более вдумчиво относиться к анемии на фоне онкологических заболеваний и прибегать к литературному поиску в случае, если наблюдаемая клиническая симптоматика не полностью укладывается в «привычные» диагнозы, а рядом нет «узких» специалистов, хорошо знакомых с проблемой.

С 7 по 10 июня 2007 г. в Вене состоялся XII Международный конгресс Европейской гематологической ассоциации — ЕНА. Мы представляем сообщения о некоторых вопросах, рассматривавшихся на конгрессе на тех заседаниях, которые посетили наши коллеги.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовили А.Ю. Зарицкий, Л.Л. Гиршова, Э.Г. Ломаия

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.

На протяжении последних 20 лет общая выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) существенно не изменилась. По данным разных исследований, ремиссию удается получить у 60—80% пациентов, но большинство из них впоследствии умирают от рецидива болезни. Основными цитостатиками, применяемыми в терапии ОМЛ, по-прежнему остаются антрациклины и цитозин арабинозид. Добавление к ним других цитостатиков и увеличение дозы цитозин арабинозида на этапе консолидации существенно не повысили ни частоту ремиссии, ни общую выживаемость больных. В течение последних десятилетий, несмотря на отсутствие улучшения результатов терапии, в изучении патогенеза болезни и факторов риска сделан огромный скачок. Известно, что развитие острых лейкозов является следствием лейкоэмической трансформации наиболее ранней CD34⁺/CD38⁻ стволовой клетки. Можно предположить, что терапия цитостатиками, на фоне которой нередко удается получить полную морфологическую ремиссию, преимущественно повреждает более зрелые лейкоэмические клетки. Довольно часто рецидивы возникают после достижения не только морфологической, но и молекулярной ремиссии. Известно, что современные методы исследования способны определять остаточные лейкоэмические клетки лишь при их количестве более 10⁻⁴—10⁻⁶. Оставшиеся в организме сотни, а то и тысячи ранних предшественников лейкоэмических клеток, малочувствительных к терапии цитостатиками, впоследствии могут быть причиной рецидива болезни. В докладах было отмечено, что в настоящее время все больше внимания уделяется патогенетической терапии ОМЛ. По-видимому, в дальнейшем улучшение результатов лечения больных ОМЛ возможно при использовании препаратов, блокирующих те или иные сигнальные пути, вовлеченные в лейкоэмическую трансформацию клетки. Интенсивное изучение особенностей фенотипа лейкоэмических клеток и разработка моноклональных антител — также перспективное направление в терапии острых лейкозов. Яркими примерами патогенетически направленной терапии являются применение полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) при остром промиелоцитарном лейкозе, иматиниба при хроническом миелолейкозе и ритуксимаба при CD20⁺ лимфопролиферативных заболеваниях.

Несмотря на то что экспрессия CD34 и отсутствие CD38 характерны как для лейкоэмической, так и для нормальной стволовой клетки, отличие между ними по представленным на их поверхности антигенам, безусловно, существует. Фенотип нормальной клетки и миелоидной лейкоэмической клетки, соответственно, представлен lin⁺/CD34⁺/CD38⁻/CD90⁺/CD123^{-lo}/CD117⁺/CD71⁺/HLA-DR⁻ и lin⁺/CD34⁺/CD38⁻/CD90⁺/CD123⁺/CD117⁺/CD71⁺/HLA-DR⁻ мембранными антигенами. Известно также, что большинство стволовых клеток ОМЛ экспрессируют CD33-антиген, однако он не является специфическим только для лейкоэмической клетки и выявляется также на нормальных предшественниках. Этим можно объяснить тот факт, что при лечении больных ОМЛ гемтузумабом озогамацином, моноклональными антителами к CD33, наряду с высокой частотой ремиссии часто наблюдается и продолжительная цитопения.

Известно, что CD123, рецептор для интерлейкина 3α, экспрессируется на CD34⁺/CD38⁻ клетках ОМЛ. Экспрессия CD123 выявляется также на зрелых нормальных клетках. Соединение интерлейкина 3 с дифтерийным токсином (DT388IL3) показало высокую активность против лейкоэмических, но не против здоровых ранних предшественников гемопоэза в исследованиях *in vitro* и *ex vivo*. Предполагается, что препарат будет направлен на воздействие и элиминировать лейкоэмические клетки. Несмотря на возможность повреждения зрелой популяции здоровых клеток, вероятно, цитопения будет неглубокой и непродолжительной. Начаты первые клинические исследования препарата у резистентных больных ОМЛ.

Причина возникновения лейкоэмической клетки при ОМЛ неизвестна, но результатом лейкоэмической трансформации клетки является нарушение процессов дифференцировки, апоптоза, баланса между покоящимся и пролиферирующим пулом стволовых клеток, а также повышенная способность к самовоспроизведению.

В норме вход в клеточный цикл в стволовых клетках четко контролируется, что предотвращает постепенное уменьшение пула резервных покоящихся клеток. Центральное место в регуляции этого процесса, по всей вероятности, принадлежит белкам PI3K-AKT-FoxO. Повышенная активность PI3K выявлена в лейкоэмических клетках. Передача сигналов по PI3K-AKT путям на ДНК опосредуется белком mTOR. Использование ингибиторов данного белка рапамицина (sirolimus) и его дериватов (RAD001, temsirolimus, AP23573, CCI-779) в исследованиях *in vitro* приводило к восстановлению нормального клеточного цикла. Кроме того, лечение данными препаратами увеличивало продолжительность жизни мышей с ОМЛ. Важно также, что эти препараты практически не повреждали нормальные стволовые клетки.

Механизмы повышенной способности лейкоэмических клеток к самовоспроизведению недостаточно изучены. Предполагается, что значение имеют мутации генов *HOX*, *WNT/β-катенина*, *NOTCH*, *PTEN*, *Hedgehog* и *BMI-1*. Кроме того, в этот процесс могут быть вовлечены ассоциированные с некоторыми видами ОМЛ химерные гены *MOZ-TIF2*, *MLL-ENL* и *MLL-AF9*. Известно также, что AP-1 транскрипционные факторы JunB и c-Jun вовлечены в миелопоэз. JunB является супрессором роста опухолей и, вероятно, играет роль в регуляции самовоспроизведения лейкоэмических клеток. При ОМЛ выявлена гипокспрессия гена *JunB*. Модулирование JunB-опосредованных транскрипционных сигналов также является привлекательным в терапии ОМЛ.

Еще один представитель семейства транскрипционных факторов NF-κB контролирует экспрессию генов в ответ на воздействие цитокинов, ростовых факторов, стрессовых стимулов, а также вирусных и бактериальных агентов. Ингибция NF-κB приводит к усилению апоптоза в опухолевых клетках. Высокая активность NF-κB характерна для лейкоэмических клеток CD34⁺, но не нормальных клеток CD34⁺. Показано, что ингибитор протеасом MG-132 подавляет активность NF-κB в клетках ОМЛ и приводит к усилению апоптоза в лейкоэмических клетках CD34⁺, но не в нормальных клетках CD34⁺. Более того, совместное применение MG-132 и идарубицина предотвращало приживание лейкоэмических, но не здоровых клеток у мышей. Партенолид, ингибитор NF-κB, растительный препарат, ранее применяемый для лечения головных болей и ревматоидного артрита, показал свою противоопухолевую активность. Препарат также преимущественно воздействует на лейкоэмические и не действует на нормальные стволовые клетки. Наряду с подавлением активности NF-κB пар-

тенолид, вероятно, повышает активность ROS (reactive oxygen species). Предварительная экспозиция клеток ОМЛ с антиоксидантом N-ацетилцистеином полностью блокирует эффект партенолида. К сожалению, низкая растворимость партенолида не дает возможности для его широкого клинического использования, но ведутся работы по химической модификации препарата.

Восстановление процессов дифференцировки является еще одним широко изучаемым направлением. Применение дифференцирующей терапии ATRA при остром промиелоцитарном лейкозе привело к существенному улучшению результатов лечения больных. CD44-антиген является проводником внешних стимулов, регулирующих дифференцировку клетки. Он является гликопротеином и функционирует как молекула клеточной адгезии для связывания с лигандом матрикса — гиалуроном. В исследованиях *in vitro* показано, что его взаимодействие с H90 моноклональными антителами приводит к восстановлению дифференцировки в лейкоэмических клетках ОМЛ. Кроме того, применение H90 *in vivo* у мышей, которым трансплантировали клетки ОМЛ, приводило к элиминации опухолевых клеток.

Проведенные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования дали представления об ОМЛ как о генетически гетерогенной группе заболеваний. В настоящее время известно около 200 структурных и количественных цитогенетических перестроек, встречающихся при ОМЛ и являющихся важным прогностическим фактором достижения полной ремиссии, риска рецидива и длительности общей выживаемости.

В 45% случаев развитие ОМЛ сопровождается сохранением нормального кариотипа, что считается благоприятным прогностическим фактором. Тем не менее результаты терапии и в этой группе пациентов не очень высокие — при длительном наблюдении безрецидивная выживаемость достигает всего 20–40%. Использование современных молекулярно-генетических технологий позволяет выявлять молекулярные перестройки при нормальном кариотипе. Иными словами, группа ОМЛ без цитогенетических поломок тоже является гетерогенной и неоднозначной по прогностическим факторам.

Мутация FLT3-тирозинкиназного рецептора — достаточно частая находка при ОМЛ. Мутации *FLT3-ITD* и *FLT3-TDK* встречаются в 28–33 и 5–14% случаев ОМЛ с нормальным кариотипом соответственно. Известно, что мутация *FLT3-ITD* ассоциирована с плохим прогнозом. В то же время сохранение аллели *FLT3-WT* («дикого типа») значительно улучшает прогноз заболевания. Эффективность применения ингибиторов FLT3-мутации как в качестве монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками активно изучается.

Таким образом, большое количество препаратов находится на этапе исследований *in vitro*. Часть из них уже активно используется в клинических исследованиях. Знание биологии опухоли важно для успешной борьбы с ней. Изучение отличий лейкоэмических и здоровых стволовых клеток помогает в разработке препаратов, более специфических для опухолевых клеток и менее токсичных для нормального гемопоэза.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовили А.Ю. Зарицкий и Э.Г. Ломаия

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

Терапия иматинибом — ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы кардинально изменила прогноз больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), особенно в хронической фазе болезни. В докладах обсуждались результаты терапии иматинибом в качестве первой линии, представленные исследовательской группой IRIS. В данном исследовании полный цитогенетический ответ (ПЦО) к 12 и 60 мес терапии был достигнут у 69 и 87% больных соответственно. Частота достижения большого (БМО) и полного (ПМО) молекулярных ответов также увеличивалась с годами.

К 60 мес терапии вероятность трансформации в фазы акселерации и бластного криза составила всего 7%, при этом ежегодная вероятность прогрессии не превышала 3% и снижалась с годами. Было показано, что темп редукции лейкоэмических клеток существенно влияет на эффективность терапии иматинибом и прогноз ХМЛ. Так, риск прогрессии в фазе акселерации и бластного криза составил 7% в общей группе и всего 3% у больных, достигших ПЦО до 12 мес терапии иматинибом. Более того, в данной группе пациентов при достижении также и БМО риск прогрессии приближался к 0%. Этот показатель достигал 5% у больных с ПЦО, не получивших БМО к 12 мес лечения иматинибом. Важно также, что наличие БМО к 12 мес терапии повышало вероятность достижения ПМО к 60 мес наблюдения. Этот показатель составил 70% у больных, достигших БМО, и всего 10% у не достигших БМО до 12 мес лечения иматинибом.

Несмотря на высокий эффект иматиниба часть больных даже в ранней хронической фазе или исходно не достигают ПЦО или утрачивают его со временем. Большое внимание в докладах было уделено изучению механизмов резистентности к препарату и их преодолению.

Мутации в гене *BCR-ABL* меняют структуру тирозинкиназы p210^{BCR-ABL}. Изменение конформации белка препятствует доступу иматиниба к его АТФ-карману и, следовательно, снижает активность препарата. Например, замена треонина более крупным и гидрофобным изолейцином при возникновении мутации T315I полностью блокирует доступ препарата к белку. Клинические исследования доказывают абсолютную резистентность больных с данной мутацией к иматинибу. В настоящее время доказано негативное влияние на эффективность терапии иматинибом T315I и других мутаций, возникших в P-loop участке. Влияние других мутантных генов до конца не установлено. В ряде исследований показано, что увеличение дозы препарата сопровождается достижением ПЦО и БЦО у больных с мутациями, частично резистентными к иматинибу. Установлено, что мутации в гене *BCR-ABL*, как правило, не выявляются у первичных больных и у больных в ранней хронической фазе болезни, поэтому нет необходимости обследовать данную группу пациентов на наличие мутаций до начала терапии иматинибом. Кроме того, выявление мутантного гена *BCR-ABL* в небольшом количестве не обязательно приводит к развитию резистентности к терапии. Так, отмечено транзитное появление резистентных к иматинибу мутаций, в том числе и T315I, у больных со стабильным ПЦО, поэтому оценивать влияние того или иного мутантного белка на терапию иматинибом у конкретного больного рекомендовано с учетом степени его экспрессии и клинической эффективности препарата в динамике.

Известно, что адекватная концентрация препаратов в клетке важна для их эффективности. Показано, что иматиниб имеет дозозависимый эффект. Исходное назначение иматиниба в высоких дозах как у первичных, так и у предлеченных больных повышает частоту ПЦО и БЦО. Кроме того, у большинства больных при отсутствии полностью резистентных к иматинибу мутаций гена *BCR-ABL* после повышения дозы препарата удается получить как ПЦО, так и БМО, поэтому изучению факторов, влияющих на создание адекватной концентрации иматиниба в клетке, было уделено значительное внимание. Проведенные фармакокинетические исследования показали, что концентрация гливека не зависит от возраста, массы и площади поверхности тела больного. Выявлена четкая связь между уровнем концентрации препарата в плазме и вероятностью достижения ПЦО.

Создание адекватной концентрации иматиниба, возможно, зависит от белков, выступающих в качестве помп, вкачивающих или выкачивающих вещества из клетки.

Так, показано значение hOCT-опосредованного вкачивания препарата внутрь клетки на достижение молекулярного ответа на фоне терапии иматинибом. Низкая активность данного белка снижала вероятность достижения БМО. Увеличение дозы

иматиниба повышало вероятность достижения БМО у больных с низкой, но не с высокой активностью hOCT. Кроме того, вероятно, внутриклеточную концентрацию иматиниба наряду с белком hOCT контролируют и гены семейства множественной лекарственной устойчивости (BCRP, MRP1), активно выкачивающие вещества из клетки. Их гиперэкспрессия выявлена у большинства больных с резистентностью к иматинибу. Высказывается предположение о влиянии некоторых генов семейства множественной лекарственной устойчивости, экспрессирующихся на клетках кишечного эпителия, и на всасывание препарата из кишечника. Клинические данные, подтверждающие данный феномен, пока не получены.

Своевременное определение резистентности к терапии и ее механизмов крайне важно для определения тактики ведения данных пациентов: при выявлении чувствительных к иматинибу мутаций и/или сниженной экспрессии гена hOCT получение ПЦО и БМО возможно с увеличением дозы препарата. Появление высокоэффективных препаратов второй генерации ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы (нилотиниб, дасатиниб), экспериментальных препаратов, ингибирующих BCR-ABL-независимые сигнальные пути, ставит врача в еще более сложное положение при решении вопроса о проведении аллотрансплантации стволовых клеток (алло-ТСК) у резистентного к иматинибу пациента.

В исследовании немецкой группы по изучению ХМЛ 8- и 10-летняя общая выживаемость не различалась у больных, получивших аллоТСК в ранней хронической фазе (62 и 53%) и получивших консервативную терапию (препараты интерферона или иматиниб; 73 и 52%). Более того, у больных с низким риском прогрессии ХМЛ 8-летняя общая выживаемость на фоне лекарственной терапии была достоверно выше, чем после алло-ТСК (85 и 68%). Несмотря на совершенствование сопроводительной терапии, а также новых режимов кондиционирования, снижающих риск алло-ТСК, данный метод лечения является потенциально фатальным даже для больных с низким риском по шкале A. Gratwohl. Хотя частота достижения ПМО в этой группе пациентов выше, алло-ТСК все же не может гарантировать от рецидивов ХМЛ. С другой стороны, показано, что как иматиниб, так и новые поколения ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы, вероятно, не влияют на стволовые клетки и, следовательно, не лечат больного. При сохранении даже минимального пула лейкоэмических клеток сохраняется опасность быстрой прогрессии болезни в терминальную фазу — фазу бластного криза. Однако наблюдения показывают, что риск прогрессии крайне низок у больных с ПМО и БМО и не увеличивается с годами. Кроме того, начало терапии иматинибом в ранней хронической фазе снижает вероятность мутагенеза и появления как клональной эволюции, так и мутантного, резистентного к иматинибу, клона клеток. Эти аргументы, а также уже полученные данные о существенно более высокой 2-летней общей выживаемости на фоне терапии nilотинибом по сравнению с алло-ТСК, у больных, резистентных к иматинибу, должны приниматься во внимание для определения тактики ведения пациента в хронической фазе. Проведенный в зале опрос как до, так и после дискуссии между Н. Kantarjian (за консервативную терапию) и А. Gratwohl (за алло-ТСК) о тактике ведения больных, резистентных к иматинибу, показал, что большинство гематологов из разных стран мира предпочитают консервативное ведение больных в эру иматиниба и появления большого количества новых препаратов.

Один из этих препаратов — nilотиниб — показал высокую эффективность у больных в хронической фазе болезни, резистентных к иматинибу. У 74 и 34% пациентов данной группы были достигнуты полный гематологический ответ и ПЦО соответственно. Эффективность препарата, как и ожидалось, была существенно выше у пациентов с вновь диагностированным ХМЛ. Так, к 3, 6 и 9 мес терапии nilотинибом частота ПЦО составила 93, 100 и 100%, а частота БМО к 9 мес лечения достигла 45%. Эти показатели бы-

ли достоверно выше по сравнению с таковыми у больных, получавших терапию иматинибом в суточной дозе 400 и 800 мг. Кроме того, более высокая эффективность nilотиниба сочеталась и с более низкой токсичностью по сравнению с таковой иматиниба.

Высокая эффективность у больных ХМЛ продемонстрирована при терапии и другим новым ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы — дасатинибом. При сравнении высоких доз иматиниба и дасатиниба у больных, резистентных к стандартной дозе иматиниба, была показана преимущественная эффективность дасатиниба в этой группе пациентов. Очень высокую активность препарат показал и у пациентов с вновь диагностированным ХМЛ в хронической фазе. Хотя сравнительная оценка эффективности nilотиниба и дасатиниба не проводилась, по-видимому, эти препараты одинаково эффективны как у резистентных к иматинибу, так и у первичных больных. Выбор в качестве второй линии терапии, вероятно, должен быть сделан в зависимости от профиля токсичности и ее частоты, которые требуют дальнейшего изучения.

В клинических исследованиях подтверждают свою эффективность в качестве второй или третьей линии терапии большое количество новых препаратов — LBH589, ингибитор аврокиназы MK0457, SKY-606, ингибитор m-TOR everolimus.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовила Т.Е. Бялик

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

На конгрессе ЕНА вопросы, касающиеся хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), рассматривались с трех позиций:

- современные подходы к терапии;
- прогностические факторы;
- новые препараты для лечения ХЛЛ.

Современные подходы к терапии. Наиболее важным вопросом был стандарт первой линии терапии. Были доложены данные рандомизированного исследования английской группы CLL4. В этом исследовании проводилось сравнение трех режимов терапии у первичных больных: флударабина в монорежиме, флударабина в комбинации с циклофосфаном и лейкерана. Непосредственная эффективность и отдаленные результаты были значительно выше при применении флударабина с циклофосфаном: общая эффективность составила 94%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость — 33%. При монотерапии флударабином эффективность была 80% и 5-летняя выживаемость 14%, а при назначении лейкерана — 72 и 9% соответственно. Сходные данные были получены и Германской группой по изучению ХЛЛ (GCLLSG). Комбинация флударабина с циклофосфаном демонстрирует большую эффективность, чем монотерапия флударабином, составляющую 94 и 83% соответственно. Бессобытийная выживаемость также была выше при комбинативном режиме, но не было различий в общей выживаемости за период наблюдения 22 мес. Американское исследование III фазы сравнения флударабина и комбинации флударабина с циклофосфаном также показывает преимущества комбинации: общая эффективность составила 74,3 против 59,5% (флударабин), а безрецидивная выживаемость — 31,6 и 19,2 мес соответственно. Таким образом, флударабинсодержащие режимы, в частности комбинация с циклофосфаном, являются стандартом первой линии терапии для больных, нуждающихся в терапии и имеющих хороший соматический статус. При отсутствии неблагоприятных факторов и плохом соматическом состоянии пациентам предпочтительнее назначить лейкеран, но при наличии неблагоприятных факторов даже этой категории больных рекомендовано назначать флударабин. Наличие неблагоприятных хромосомных aberrаций, таких как 17p- и 11q-, предвещает рефрактерность к флударабину, и в этих случаях в качестве терапии первой линии целесообразно назначение кэмпаса.

Большое внимание уделялось возможности эрадикации минимальной остаточной болезни. Достижение молекулярной

ремиссии существенно увеличивает общую и безрецидивную выживаемость.

Широко обсуждалось применение кэмпаса для консолидирующего лечения после окончания химиотерапии. В исследовании кэмпаса немецкой кооперированной группой (GCLLSG) как консолидирующего режима показано увеличение безрецидивной выживаемости до 24,7 против 17,8 мес в тех случаях, когда консолидация не проводилась. В исследовании английских ученых при применении консолидирующей терапии и достижениях молекулярной ремиссии медиана общей выживаемости составила 79 и 30 мес при отсутствии молекулярной ремиссии.

Прогностические факторы. В настоящее время выделяют ряд биологических и молекулярно-генетических маркеров, наличие которых отрицательно сказывается на непосредственной эффективности и отдаленных результатах. Исследования, проведенные в последние годы, доказывают прогностическое значение следующих маркеров: экспрессия на лимфоцитах антигена CD38, наличие хромосомных аномалий (17p- и 11q-), отсутствие мутаций генов варибельных регионов иммуноглобулинов, экспрессия ZAP70.

На сегодняшний день наиболее важным прогностическим фактором, влияющим на выбор терапии, является наличие определенных цитогенетических aberrаций (17p- и 11q-), поэтому исследование хромосомных aberrаций методом FISH необходимо включать в план стандартного обследования больных ХЛЛ.

Неблагоприятная роль экспрессии CD38 известна давно и доказана большим количеством исследований. В настоящее время определение CD38 входит в стандартный план иммунологического исследования пациента с ХЛЛ.

Исследование мутационного статуса имеет очень важное прогностическое значение, но его использование в рутинной практике крайне затруднительно. ZAP70 вначале рассматривался как суррогатный маркер мутационного статуса, но дальнейшие исследования показали отсутствие корреляции между двумя факторами в 30% случаев. Прогностическое значение ZAP70 тем не менее исследовано во многих работах, но нуждается в более тщательной проверке для стандартного использования.

Такие маркеры как липопротеинлипаза, цитизиндезаминаза также рассматривались в качестве суррогатных маркеров мутационного статуса, но нет достаточного количества больших клинических исследований, доказывающих их прогностическое значение. Это маркеры, представляющие потенциальный интерес.

Новые препараты для лечения ХЛЛ. Леналидомид — синтетический аналог талидомида. Оба препарата с успехом применяются при множественной миеломе. При использовании препарата в качестве монотерапии для лечения рефрактерных форм и рецидивов ХЛЛ общий эффект составил 47%, из них полных ремиссий было 9%. Флавопиридол, используемый в монорежиме, оказался менее эффективным. При применении препарата у 42 больных, рефрактерных к предшествующей терапии, общий эффект составил 45%, полных ремиссий констатировано не было; препарат оказался неэффективным у пациентов с неблагоприятными хромосомными аномалиями (17p- и 11q-).

Были представлены предварительные результаты исследования II фазы нового моноклонального антитела против антигена CD23 — люмиксимаба. Эффективность препарата изучалась посредством сравнения двух режимов терапии: РФЦ (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан) и РФЦЛ (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан и люмиксимаб). Режим РФЦЛ имел две ветви: в одной доза люмиксимаба составляла 375 мг/м², в другой — 500 мг/м². Общая эффективность режимов РФЦ и РФЦЛ оказалась примерно одинаковой и составила 71 и 73% соответственно, но при добавлении люмиксимаба увеличилось количество полных ремиссий — 52 против 25%. Эффективность оказалась выше в обеих схемах с добавлением люмиксимаба. Отдаленные результаты не сообщались, так как исследование еще продолжается.

Проводится II/III фаза клинических испытаний бендамустина — препарата из группы алкилирующих агентов. При использовании в монорежиме общая эффективность составила 75%, в том числе 30% полных ремиссий. В настоящее время начата III фаза клинических испытаний, где бендамустин в комбинации с ритуксимабом сравнивается с режимом РФЦ у первичных больных ХЛЛ. Также проводится I/II фаза клинических испытаний нового препарата из группы пуриновых аналогов — флоридезина. Результаты еще не получены.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил Ю.М. Кучма

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

Образовательная программа XII конгресса ЕНА по множественной миеломе (ММ) включала 3 лекции.

Лекция «Достижения в биологии миеломы: базис для новой терапии» была прочитана Nikhil C. Munshi (Онкологический институт Dana-Farber, Бостон, США). Несмотря на достижения в обычной и высокодозной химиотерапии, ММ остается неизлечимой. Современные биологически обоснованные подходы к лечению исходят из целенаправленного воздействия на клетки ММ и ее костномозговое микроокружение. Изучены изменения генов и их экспрессии, которые характеризуют клетки ММ. Разработаны системы *in vitro* и животные модели *in vivo* для изучения роста, выживания и механизмов резистентности к препаратам, свойственные клеткам ММ. Эти системы моделирования стимулировали развитие перспективных методов лечения, включающих талидомид и его более мощный аналог леналидомид, а также ингибитор протеасом бортезомиб. Идентификация новых мишеней и разработка новых агентов теперь основаны на дальнейшем понимании геномных изменений при ММ и роли костномозгового микроокружения в ее развитии. Цитогенетические отклонения при ММ могут включать числовые нарушения (<30%) или кариотипы с транслокациями, вовлекающими ген иммуноглобулинов. Характерными являются транслокации, вовлекающие хромосому 14q32. У трети пациентов транслокации вовлекают хромосомный локус 11q13 (локализация циклина D1), приводят к гиперэкспрессии циклина D1 или косвенно, через другие транскрипционные факторы, к гиперэкспрессии циклинов D2 и D3. Активированные гены циклинов D могут побуждать плазматические клетки отвечать на пролиферативные стимулы, а также вызывать дальнейшие изменения генома, поэтому циклин D стал важной целью для прогностической классификации и терапии при ММ. Другим онкогеном, регуляция которого нарушается транслокацией t(4; 14), является ген рецептора 3 фактора роста фибробластов (FGFR3). Гиперэкспрессия FGFR3 вызывает пролиферацию клеток ММ и предотвращает апоптоз. FGFR3 стал центром интенсивного терапевтического интереса. Менее часто транслокации 14q32 сопутствуют транслокации 8q24 (c-myc), 18q21 (bcl-2), 11q23 (MLL-1), 16q23 (c-maf) и 6p25 (IRF) — все с потенциальным терапевтическим интересом. Клинические исследования показали, что больные ММ с транслокациями t(4; 14) и t(14; 16) или делециями хромосом 13 и 17 имеют плохой прогноз при обычной или высокодозной терапии. Однако исследования, в которых использовали бортезомиб и леналидомид, продемонстрировали способность этих препаратов преодолевать неблагоприятное воздействие данных генетических факторов. Генетические исследования показали, что профиль экспрессии моноклональной гамматии неопределенного значения (MGUS) и ММ подобен, но отличается от такового нормальных плазматических клеток. Определены изменения, связанные с прогрессией нормальных плазматических клеток к MGUS и затем к ММ. Профиль экспрессии генов также идентифицировал новые терапевтические цели на поверхности клетки для разработки моноклональных антител, внутриклеточные цели для разработки низкомолекулярных ингибиторов и цели

для иммунотерапии. Профиль экспрессии генов до и после терапевтического вмешательства учитывается для идентификации генного участка экспрессии, который может отвечать за резистентность к терапии. Предполагается, что профиль экспрессии генов и белков индивидуальных образцов опухоли пациента позволит выбрать наиболее эффективные агенты для терапии. Эти результаты, вероятно, проложат путь для индивидуализированной терапии на основе профиля экспрессии генов в будущем.

Вторую лекцию «Множественная миелома: диагноз, стадирование и критерии ответа» прочитал Joan Blade (Институт гематологии и онкологии, Барселона). Критерии классификации и диагностики моноклональных гаммапатий и ММ были пересмотрены Международной рабочей группой по миеломе (Br J Haematol 2003;121:749—57).

Классификация и диагноз

MGUS характеризуется содержанием сывороточного М-протеина ниже 30 г/л и менее 10% плазматических клеток в костном мозге без явных В-клеточных лимфопролиферативных расстройств и каких-либо симптомов, органных или тканевых повреждений, относящихся к моноклональной гаммапатии. Когда моноклональный белок и количество плазматических клеток костного мозга соответствуют MGUS, но пациент имеет нефротический синдром, застойную сердечную недостаточность, периферическую нейропатию, ортостатическую гипотонию или массивную гепатомегалию, наиболее вероятным диагнозом является первичный системный амилоидоз, являющийся результатом отложения амилоидогенных легких цепей в тканях и органах. У пациента с общими симптомами, литическими костными очагами, маленьким М-пиком и менее чем 10% плазматических клеток в костном мозге наиболее вероятный диагноз — метастатическая карцинома с сопутствующей MGUS.

Тлеющая ММ. Термин был определен Kyle и Greipp как присутствие сывороточного М-протеина выше 30 г/л и количество плазматических клеток костного мозга 10% или больше при отсутствии литических повреждений костей или клинических проявлений моноклональной гаммапатии. Международная рабочая группа по миеломе полагает, что термин «бессимптомная миелома» может быть более соответствующим, чем «тлеющая ММ». Этот термин был определен как содержание М-белка 30 г/л или выше и/или количество плазматических клеток костного мозга 10% или более при отсутствии симптомов и органных или тканевых повреждений, связанных с моноклональной гаммапатией. Приблизительно 10% пациентов с диагнозом ММ имеют тлеющую болезнь. Эта ситуация клинически и биологически очень близка к MGUS, однако масса плазматических клеток намного выше, и у всех пациентов в конечном счете развивается симптоматическая ММ.

Симптоматическая ММ. Диагноз требует присутствия М-протеина в сыворотке и/или моче, увеличения количества плазматических клеток в костном мозге или наличия плазмцитомы и связанного с ней повреждения органа или ткани (включая повреждения костей). Общими симптомами являются слабость и утомляемость, обусловленные анемией, и боли в костях из-за вовлечения скелета. Некоторые пациенты могут не иметь общих симптомов, но имеют повреждение органа или ткани: гиперкальциемию, почечную недостаточность, анемию, вовлечение скелета, которые обозначаются аббревиатурой CRAB (calcium, renal insufficiency, anemia, bone lesions). Клиническая картина может также включать гипервязкость (редко), амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (несколько эпизодов за 12 мес), экстрамедуллярные плазмцитомы. Важно, что в критерии диагноза симптоматической ММ не был включен уровень М-протеина сыворотки или мочи. Приблизительно 40% пациентов с симптоматической ММ имеют содержание сывороточного М-белка ниже 30 г/л и 3% имеют несекретирующую ММ. Кроме того, никакое минимальное число плазматических

клеток костного мозга не требуется, так как приблизительно 5% пациентов с симптоматической ММ имеют менее 10% плазматических клеток в костном мозге. Фактически самый важный критерий болезни, требующей цитостатической терапии, — наличие органного или тканевого повреждения, проявляющегося клиническими признаками, упомянутыми выше.

Несекретирующая миелома. Нет М-протеина в сыворотке и/или моче при негативной иммунофиксации, имеется костно-мозговой клональный плазмцитоз 10% или более или плазмцитомы и связанное с ней повреждение органа или ткани (включая повреждения костей).

Солитарная плазмцитомы кости. Нет М-протеина в сыворотке и/или моче, одиночный очаг костной деструкции, обусловленный плазматическими клетками, отсутствие их в других участках костного мозга, нет связанных с миеломой других повреждений органов или тканей.

Экстрамедуллярная плазмцитомы. Нет М-протеина в сыворотке и/или моче, экстрамедуллярная опухоль из клональных плазматических клеток, нормальные данные исследования скелета, нет связанных с миеломой других повреждений органов или тканей.

Плазмноклеточный лейкоз — агрессивный вариант ММ, определяемый абсолютным числом плазматических клеток в периферической крови $2 \times 10^9/\text{л}$ и более 20% при дифференциальном подсчете лейкоцитов. Плазмноклеточный лейкоз классифицируется как первичный, когда он обнаруживается в лейкоцитарной фазе (60% случаев), или как вторичный, когда он является результатом трансформации предварительно распознанной ММ.

Прогностические факторы и стадирующие системы

Медиана выживаемости пациентов с ММ составляет приблизительно 3 года, однако некоторые пациенты умирают в течение первых нескольких месяцев после постановки диагноза, а другие живут более пяти и даже 10 лет. Эта изменчивость в выживаемости зависит от прогностических факторов, связанных с особенностями и хозяина и опухоли.

Факторы хозяина. Возраст и соматический статус (СС) на момент диагноза. Пациенты с СС более 2 имеют значительно худшую выживаемость по сравнению с теми, у которых он 2 и ниже.

Факторы, связанные со злокачественным клоном. Проллиферативный статус плазматических клеток, измеренный индексом метки или проточной цитометрией, — один из самых надежных прогностических индикаторов у пациентов с ММ. Большое значение имеют плазмобластная морфология клеток и цитогенетический статус. Пациенты с гипердипloidностью имеют хороший прогноз в отличие от таковых с гиподипloidностью. Цитогенетически плохими прогностическими чертами являются транслокации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов t(4; 14) и t(14; 16), удлинение хромосомы 1. Гиперэкспрессия 1q генов, так же как гипоекспрессия генов 1p, — плохой прогностический признак. Высокая экспрессия гена *CKS1B*, расположенного на 1q21, — маркер очень короткой продолжительности жизни. Вместе с другими цитогенетическими отклонениями, исключая t(11; 14), она определяет плохой прогноз даже у пациентов, подвергающихся тандемной аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК).

Прогностические факторы, ассоциированные с массой плазматических клеток и осложнениями болезни. Самый важный прогностический маркер — β_2 -микроглобулин. Его уровень в сыворотке связан и с массой плазматических клеток, и с фильтрационной функцией почек. Его ценность была воспроизведена во многих исследованиях, и этот критерий был успешно включен во многие стадирующие системы. Подчеркнуто, что его измерение полезно только во время постановки диагноза, но не для мониторинга болезни. Важными неблагоприятными прогностическими факторами являются уровень гемоглобина и низкое количество тромбоцитов, присутствие циркулирующих плазматических клеток, почечная недостаточность. Медиана выживаемости пациен-

тов с почечной недостаточностью менее 1 года. Частота обратимости почечной недостаточности от 20 до 60%. Выживаемость пациентов с обратимой почечной недостаточностью подобна выживаемости пациентов с нормальной почечной функцией.

Стадирующие системы для ММ. На протяжении последних 30 лет было разработано множество прогностических систем. С 1975 г. наиболее широко использовалась классификация Durie и Salmon, которая выделяла 3 стадии болезни исходя из оценки опухолевой массы на основании четырех параметров (содержание М-белка, гемоглобин, кальций и степень костной вовлеченности). Каждая стадия подразделялась на А или В в зависимости от почечной функции. Несмотря на широкое использование системы стадирования Durie и Salmon, не было никакого универсального соглашения относительно ее прогностической ценности. Ни одна из других предложенных систем также не была полностью удовлетворительной. В поиске более полезной и воспроизводимой прогностической классификации Международная рабочая группа по миеломе разработала Международную систему стадирования (ISS), полученную в результате обследования более 11 000 пациентов. ISS основана на уровне сывороточного β_2 -микроглобулина и альбумина. Она определяет 3 группы риска с медианой выживаемости 62, 44 и 29 мес соответственно. Важно, что эта классификация была воспроизведена во всех возрастных группах, у пациентов различного географического происхождения и у больных как леченных стандартной терапией, так и подвергнутых АТСК.

Ответ на терапию как прогностический фактор

Перед введением новых препаратов немногие пациенты, получавшие обычную химиотерапию, достигали полной ремиссии (ПР), и корреляция между степенью ответа опухоли и выживанием была предметом дебатов. После высокодозной терапии с поддержкой стволовыми клетками от 35 до 50% пациентов достигают ПР. Показана корреляция между степенью ответа и выживаемостью после указанной терапии.

Критерии ответа

Критерии первого ответа. Критерии ответа были изначально разработаны Целевой группой по хронической лейкемии и миеломе (CLMTF) в 1968 г. и пересмотрены той же группой в 1973 г. Главным параметром ответа было как минимум 50% снижение содержания парапротеина. В 1972 г. Юго-Западная онкологическая группа (SWOG) определила частичный ответ как уменьшение по крайней мере на 75% содержания парапротеина сыворотки и/или уменьшение по крайней мере на 90% экскреции с мочой белка легких цепей, сохраняющееся в течение не менее двух месяцев. CLMTF или критерии SWOG использовались в большинстве клинических исследований. Исключением в использовании вышеупомянутых критериев были исследования Medical Research Council Myelomatosis, в которых ответ был оценен как доля пациентов, достигающих фазы плато. Фаза плато состоит из периода стабильности после химиотерапии, в которой прогрессии опухоли не происходит, несмотря на персистенцию измеримой болезни. Минимальный период стабильности, требуемый для определения плато, был 3 мес. Так как ПР редко наблюдались на обычной химиотерапии, ни CLMTF, ни критерии ответа SWOG не включали определение ПР. Не было никаких определений прогрессии болезни или рецидива.

ЕВМТ, ИВМТ и АВМТ критерии ответа, рецидива и прогрессии. С введением высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток М-протеин исчезает у существенного числа пациентов, что связано со значительным увеличением выживаемости. В этом контексте ЕВМТ разработаны новые критерии, определяющие ПР — отрицательная иммунофиксация в сыворотке и моче при отсутствии увеличения плазматических клеток в костном мозге; частичную ремиссию (ЧР), минимальный ответ (МО), критерии рецидива (появление М-белка у пациентов, которые достигли ПР)

и прогрессии от ЧР или МО. Любой тип ответа должен продолжаться не менее шести недель.

Международные стандартизованные критерии ответа для ММ. Международная рабочая группа по миеломе расширила критерии ЕВМТ и добавила категории строгой ПР и очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР). Кроме того, измерение сывороточных свободных легких цепей было включено для определения строгой ПР и для оценки ответа у пациентов с несекретирующей или олигосекретирующей ММ. Все категории ответа требуют двух последовательных оценок в любое время. В дополнение в качестве критических точек предложено использовать время до события, продолжительность ответа, клинический рецидив и время до альтернативного лечения.

Третья лекция «Новые лечебные подходы при множественной миеломе» была представлена Antonio Palumbo и соавт. из Италии.

Новые режимы индукции для молодых пациентов, кандидатов на АТСК

У пациентов моложе 65 лет мелфалан 200 мг/м² с поддержкой АТСК является терапией выбора. В рандомизированном исследовании тандемная АТСК увеличила частоту ПР, безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с этими показателями при единственной трансплантации. Эти результаты были особенно очевидны среди пациентов, которые не имели ОХЧР после первой трансплантации. 7-летняя ОВ была 11% в группе с единственной пересадкой и 43% в группе с двойной пересадкой. АТСК обычно предшествует химиотерапии с использованием режимов, уменьшающих опухолевую массу. Высокие дозы дексаметазона или винкристин+доксорубин+дексаметазон (VAD) были наиболее часто используемыми режимами индукции. Талидомид, леналидомид и бортезомиб использовались в комбинации с дексаметазоном как индукционное лечение для пациентов, ранее не получавших лечения. Включение талидомида в АТСК привело к более высокой частоте ПР (62 против 43%) и лучшей 5-летней БРВ (56 против 44%) по сравнению с высокодозной терапией без талидомида. Однако 5-летняя ОВ была одинаковой в обеих группах. Сообщается о более высокой частоте тромбозов (30 против 17%) и периферической нейропатии (27 против 17%) в группе получавших талидомид. Комбинация леналидомид+дексаметазон была оценена у 34 пациентов. Частота ответа была 91%, включая ПР плюс ОХЧР у 56%. 2-летняя БРВ была 83% в группе АТСК и 59% в группе, где использовали только леналидомид+дексаметазон. В рандомизированном исследовании комбинация бортезомиб+дексаметазон была сопоставлена с VAD как режим индукции перед АТСК. Комбинация бортезомиб+дексаметазон значительно увеличила как ЧР (82 против 67%), так и ОХЧР плюс ПР (43 против 26%). В группе бортезомиб+дексаметазон 78% пациентов не нуждались во второй АТСК.

Новые подходы в поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия показала удлинение ответа и БРВ у пациентов, которые получили индукционное лечение. Однако роль поддерживающего лечения остается спорной при миеломе. После обычной или высокодозной терапии поддержка α -интерфероном улучшила результаты. У пациентов, которые отвечали на обычную химиотерапию, поддерживающая терапия преднизолом 50 мг через день значительно улучшила и БРВ и ОВ по сравнению с таковой получавших преднизон 10 мг через день. В рандомизированном исследовании, проводимом французской группой, пациенты моложе 65 лет были рандомизированы на группы без поддержки, с поддержкой памидроналом или комбинацией памидронат + талидомид. Было достигнуто значительное увеличение 3-летней БРВ и 4-летней ОВ пациентов, которые получали талидомид. Частота тромбозов в группах значительно не различалась. Позже в рандомизированном исследовании сравнили комбинацию талидомид+преднизон с преднизолом в монорежиме как терапию

поддержки после АТСК. 1-летняя БРВ была 91 против 69% и 2-летняя ОВ — 90 против 81% соответственно.

Новые режимы индукции для пожилых пациентов

Режим МР считается стандартом лечения для пожилых пациентов. В рандомизированном исследовании были оценены 4 режима лечения: МР, мелфалан и дексаметазон (МД), высокие дозы дексаметазона и высокие дозы дексаметазона плюс α -интерферон. Частота ЧР была существенно выше среди пациентов, получавших МД. Медиана БРВ была 21 и 23 мес после МР и МД, но только 12 и 15 мес после дексаметазона и дексаметазона с α -интерфероном соответственно. Не было различий в ОВ между этими четырьмя группами. Эти данные ясно показывают, что мелфалан должен быть включен в режим индукции для пожилых пациентов, которым не предполагается АТСК. У пациентов старше 65 лет мелфалан 200 мг/м², сопровождаемый АТСК, слишком токсичен, в то время как промежуточная доза мелфалана (100—140 мг/м²) кажется более подходящей. Недавно к режиму МР был добавлен талидомид (МРТ). В итальянском рандомизированном исследовании пероральный МРТ сравнивался с МР у пациентов в возрасте 60—85 лет. Частота ЧР была 76% у пациентов в группе МРТ и 47,6% в группе МР. Частота ПР составила 27,9 и 7,2%, 2-летняя БРВ — 54 и 27%, 3-летняя ОВ — 80 и 64% соответственно. Однако режим МРТ был связан с более высоким риском неврологической токсичности III—IV степени по сравнению с режимом МР (10 против 1%), инфекций (10 против 2%), сердечной токсичности (7 против 4%) и тромбозов (12 против 2%). Аналогичные данные получены во французском исследовании III фазы. Эти данные поддерживают использование МРТ как стандарта лечения у пожилых пациентов с вновь диагностированной миеломой. Поскольку комбинация талидомида с химиотерапией увеличивает риск венозных тромбозов, который особенно высок в первые 4—6 мес терапии, рекомендуется антитромботическая профилактика. Предпочтение отдается гепарину с низкой молекулярной массой, терапевтическим дозам варфарина или аспирина ежедневно. Леналидомид является привлекательной альтернативой талидомиду. Безопасность и эффективность мелфалана в сочетании с преднизолоном и леналидомидом были оценены в I/II фазах исследования у пожилых пациентов с впервые диагностированной миеломой. В максимальной допустимой дозе (леналидомид 10 мг + мелфалан 0,18 мг/кг) 85% пациентов достигли по крайней мере ЧР и 23,8% — ПР. Предварительные результаты показали, что БРВ пациентов с делецией хромосомы 13 или транслокацией (4; 14) незначительно отличалась от таковой у больных, не имеющих таких отклонений.

Ингибитор протеасом бортезомиб увеличил химиочувствительность и преодолел резистентность в доклинических и клинических исследованиях. Использование бортезомиба представляется рациональным подходом в комбинированных режимах, включающих кортикостероиды и химиотерапевтические агенты. Испанская кооперативная группа провела большое исследование I/II фазы бортезомиба, мелфалана и преднизона (VMP). Комбинация продемонстрировала обнадеживающие результаты: частота ремиссий была 89%, включая 32% ПР. Бортезомиб может вызвать проходящую тромбоцитопению и периферическую нейропатию, а также увеличить частоту инфекций, особенно реактивацию *herpes zoster*, поэтому профилактическое антивирусное лечение настоятельно рекомендуется.

Новые комбинации «терапии спасения»

Большинство комбинированных подходов были изучены у пациентов с рецидивирующей — рефрактерной миеломой. Комбинация талидомид+дексаметазон индуцировала ЧР в 41—55% случаев, 1-годичная БРВ была около 50%. Комбинация талидомида с химиотерапией увеличила частоту ответа. Талидомид, дексаметазон и пегилированный липосомальный доксорубин индуцировали ПР у 26% больных; 22-месячная БРВ составила 50%. Леналидомид также комбинировался со стероидами

и химиотерапией. В двух независимых рандомизированных исследованиях III фазы комбинация леналидомид+дексаметазон значительно увеличила частоту ЧР (59 и 58%) по сравнению с дексаметазоном в монорежиме (21 и 22%). 1-годичная БРВ и ОВ также были значительно лучше в группах, получавших леналидомид+дексаметазон. Такие же результаты получены у пациентов старше 65 лет и у тех, кто получил предшествующее лечение талидомидом. Высокий уровень ответа также наблюдался при комбинации перорального леналидомида, циклофосфамида и дексаметазона. Бортезомиб эффективно используется в монорежиме или в комбинации со стероидами или химиотерапией для лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной миеломой. Jagannath и соавт. проанализировали воздействие хромосомных отклонений на частоту ответа и выживаемость после лечения бортезомибом. Анализ согласованных пар продемонстрировал, что бортезомиб преодолевает отрицательное воздействие делеции хромосомы 13 как независимого фактора прогноза. Ответ и выживаемость у пациентов с делецией хромосомы 13 или без, леченных бортезомибом, оказались сопоставимыми. Комбинация бортезомиб+доксорубин была сопоставима с бортезомибом в монорежиме. Другая комбинация, бортезомиб+циклофосфамид+преднизолон, оказалась очень эффективной с высокой частотой ремиссий (93%, включая 43% ПР).

Заключение

Высокие дозы мелфалана и АТСК у молодых пациентов и пероральный МР у пожилых являются стандартом начальной терапии ММ. Выживаемость после АТСК зависит от достижения ПР или ОХЧР. У молодых пациентов комбинации, включающие талидомид или леналидомид или бортезомиб с дексаметазоном или доксорубином, значительно увеличивают частоту пре-трансплантационной ПР. Эти комбинации могут в дальнейшем увеличить частоту ПР, достигнутую после пересадки. Комбинация талидомида и дексаметазона рекомендуется в качестве индукционного лечения у молодых пациентов. Дальнейшие рандомизированные проспективные исследования необходимы, чтобы окончательно оценить роль комбинации бортезомиба и леналидомида и их воздействие на продолжительность ремиссии у ранее не леченных пациентов. На основании результатов французского рандомизированного исследования талидомид может быть предложен как оптимальное поддерживающее лечение после АТСК. У пожилых пациентов комбинация МРТ показала достижение более быстрого и более высокого уровня ответа и, что наиболее существенно, улучшение БРВ по сравнению с обычным режимом МР в двух независимых рандомизированных исследованиях. Режим МРТ теперь рекомендуется как новый стандарт лечения для пожилых и для пациентов, которые не являются кандидатами на АТСК. Приведет ли последовательное лечение препаратами в монорежиме к увеличению выживаемости с меньшей токсичностью по сравнению с более сложным комбинированным режимом, значаемым с момента диагноза, остается неясным. Если комбинированный подход превосходит терапию в монорежиме, его нужно использовать в качестве терапии первой линии, что может увеличить шанс достижения длительной ремиссии. Комбинации бортезомиб+дексаметазон, бортезомиб+доксорубин и леналидомид+дексаметазон в настоящее время рекомендуются для лечения пациентов с рецидивом ММ. Выбор данных комбинаций зависит от предыдущего использования этих препаратов и сопутствующих заболеваний, которые могут служить противопоказанием для применения этих препаратов. Цитогенетические отклонения, такие как del 13 или t(4; 14), считаются отрицательными прогностическими факторами. У пациентов с del 13 или t(4; 14), леченных VMP и MPR, БРВ незначительно отличалась от таковой больных, не имеющих таких отклонений. Вполне возможно, что адаптированная с учетом цитогенетических изменений стратегия будет представлять наиболее рациональный молекулярно направленный подход к терапии ММ.