

к применяемым в настоящее время ИТК. INNO 406 — двойной ингибитор ABL/LYN-киназ, в 55 раз более активно, чем иматиниб, воздействует на *BCR-ABL*-позитивные клеточные линии, в т. ч. с мутациями F317L, но не с мутацией T315I. В отличие от других ИТК II поколения INNO 406 ингибирует LYN-киназу, однако он не активен в отношении остальных SFK. Результаты исследования I фазы вселяют надежду на эффективность INNO 406 при резистентности к иматинибу. Преодоление резистентности к иматинибу, которая у 4–19 % пациентов обусловлена мутацией T315I, является сложной терапевтической задачей. В настоящее время, поскольку мутация T315I не поддается лечению современными ИТК, в случае ее обнаружения там, где это возможно по клинической ситуации, следует заняться поисками донора для аллогенной трансплантации. Препараты, воздействующие на мутацию T315I, представлены ингибиторами Авроракиназы МК-0457, РНА-739358, производным азаиндола SGX393 и рядом других молекул, которые, по данным предварительных результатов исследований I и II фазы, имеют перспективу терапевтической эффективности. Предстоит дальнейшая разработка этой проблемы.

Комбинация триоксида мышьяка (As_2O_3 , Trisenox) с иматинибом синергически ингибирует рост *BCR-ABL*-позитивных клеточных линий и индуцирует клеточную смерть в иматиниб-резистентных клеточных линиях, в т. ч. с мутациями Y253F и M351T, но не с мутацией T315I. Гомохаррингтонин (ННТ, Omacetaxine, Chemgenex) вызывает редукцию или исчезновение мутации T315I у резистентных к иматинибу пациентов. У пациентов с БЦО, достигнутым с помощью иматиниба, добавление к терапии гомохаррингтонина приводит к

редукции на 1 log уровня транскрипта *BCR-ABL* у 50 % пациентов. Ингибитор протеасом бортезомиб (PS-341, Велкейд, Millenium Pharmaceuticals) ингибирует пролиферацию и индуцирует блок клеточного цикла в фазе G_2/M и способствует апоптозу чувствительных и резистентных к иматинибу клеточных линий ХМЛ. Положительные результаты получены при последовательном воздействии на клеточные линии иматиниба и малых доз бортезомиба, а также при сочетании бортезомиба с флавопиридолом или с HDI SAHA.

Исследование *in vitro* комбинации иматиниба с ингибитором ДНК-метилтрансферазы децитабином (5-aza-2-deoxycytidine, SuperGen) выявило синергизм ингибиции *BCR-ABL*-позитивных клеточных линий, в т. ч. с мутациями Y253F и M351T. К сожалению, воздействие данной комбинации на мутацию T315I гораздо менее результативно, чем при применении только децитабина.

Пилотные исследования ингибиторов фарнезилтрансферазы типа фарниба (Tipifarnib, R115777, Johnson & Johnson Pharmaceutical), лонафарниба (Lonafarnib, SCH66336, Shering-Plough) и BMS-214662 не дали обнадеживающих результатов, однако показана способность лонафарниба повышать чувствительность примитивных покоящихся *BCR-ABL*-позитивных предшественников к иматинибу.

Терапия, направленная против лейкозных стволовых клеток

На основании результатов исследований возникло понимание того, что воздействие на *BCR-ABL*-тирозинкиназу не приводит к излечению ХМЛ, т. к. не способствует эрадикации покоящихся стволовых клеток.

Менее 5 % пациентов в ХФ ХМЛ достигают БМО с помощью ИТК. У

пациентов в продвинутых фазах ХМЛ, изначально ответивших на монотерапию ИТК, неизбежно возникает рефрактерный к терапии рецидив, обусловленный амплификацией *BCR-ABL* или мутациями. Это обстоятельство побуждает к поиску методов раннего выявления генетических и эпигенетических событий, которые вызывают прогрессию и могут подвергаться таргетной терапии. Последовательность молекулярных событий, приводящих к невосприимчивости терапии ингибиторами, так же как и клеточная структура, в которой они происходят, окончательно не определена. Исследования демонстрируют персистенцию покоящихся стволовых клеток, которые невосприимчивы к терапии ИТК и способствуют прогрессированию ХМЛ. Однако диагностическая, прогностическая и терапевтическая значимость эпигенетических и генетических механизмов самоподдержания, выживания и aberrантной дифференциации лейкозных стволовых клеток у пациентов в развернутых стадиях ХМЛ требует дальнейшего проспективного изучения в рамках клинических исследований.

Необходимы клинические исследования высокоактивной терапии, направленной против лейкозных стволовых клеток в комбинации с ингибиторами *BCR-ABL*, ингибиторами пути самоподдержания, а также, возможно, в сочетании с антагонистами пути выживаемости. Предполагается, что такие подходы смогут остановить прогрессию ХМЛ путем эрадикации популяции лейкозных стволовых клеток, являющейся резервуаром для рецидива и трансформации в бластный криз. В настоящее время в случае дальнейшего прогрессирования болезни по-прежнему там, где это возможно, рекомендуется аллогенная трансплантация стволовых клеток.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовил Е. А. Никитин

Терапия первой линии: новый стандарт, режим FCR

На юбилейной конференции были впервые представлены результаты сравнительного рандомизированного исследования CLL8 германской группы по изучению лимфом. В этом исследовании сравнивались режимы FC и

FCR в терапии первой линии больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ). Дозы флударабина и циклофосфана были стандартны — 25 и 250 мг/м² соответственно. Доза ритуксимаба в первом цикле 375 мг/м², на последующих — 500 мг/м². Проводилось по 6 циклов терапии (каждые

28 дней). Профилактическое назначение антибиотиков и ростовых факторов не предусматривалось.

С июля 2003 г. по март 2006 г. было включено 817 больных. В этом исследовании много нового. Прежде всего, важнейшим критерием включения стала оценка индекса коморбидности

и уровня креатинина. Ранее германскими исследователями в нескольких работах показано, что переносимость химиотерапии и прогноз определяются не хронологическим, а биологическим возрастом больного и сопутствующими заболеваниями. Однако в нашем распоряжении не было объективного способа такой оценки. Эта задача непросто в реальной клинической практике. В 1990-е годы Mark Miller, а затем Martine Extermann разработана кумулятивная шкала коморбидности (CIRS — cumulative illness score), учитывающая те сопутствующие заболевания, которые существенно предопределяют продолжительность жизни и переносимость противоопухолевой терапии. В исследование CLL8 включались пациенты, у которых индекс коморбидности был менее 6, а клиренс креатинина более 70 мл/мин. Всех первичных больных ХЛЛ можно разделить на две группы: подходит по соматическому статусу для проведения терапии по схеме FCR или нет, возраст не важен. Безопасность проведения FCR определяется прежде всего клиренсом креатинина и сопутствующими заболеваниями, поэтому в этой работе ограничений по возрасту не было. Медиана возраста 61 год, разброс от 30 до 81 года. Пациенты были в прекрасной форме: медиана CIRS 1, разброс от 0 до 8. Иными словами, большая часть больных не имела сопутствующих заболеваний.

Распределение больных по стадиям демонстрирует крайне жесткий отбор по наличию реальных показаний к началу терапии. У 64 % больных была стадия В, у 32 % — стадия С и у 5 % — стадия А. Для сравнения, в первом исследовании M. Keating (2005) (FCR у первичных больных В-ХЛЛ) распределение было следующим: стадия А — 27 % пациентов, стадия В — 48 %, стадия С — 24 %. В большинстве опубликованных до сих пор исследований больных в стадии А более 20 %. Следует понимать, что чем больше больных в стадии А, тем лучше результат. Возможно, у некоторых из этих пациентов с началом терапии можно повременить.

Больные в группе FCR получили в среднем 5,2 цикла терапии (6 циклов проведено у 74 % больных). Больные в группе FC получили в среднем 4,8 цикла терапии (6 циклов удалось провести у 67 % больных). Редукция доз препаратов более чем на 10 %, по крайней мере, в одном цикле была проведена у 43 % больных, получавших FCR, и у 30 % получавших FC. Если сравнивать число циклов, то редукция

доз осуществлялась в 21 % циклов FCR и в 17 % — FC.

Общий ответ на терапию в группе FCR — 95 % (370/390), в группе FC — 88 % (328/371; $p = 0,001$). Частота полных ремиссий (ПР) в группе FCR — 52 %, в группе FC — 27 % ($p < 0,0001$). При медиане срока наблюдения 25,5 мес. анализ выживаемости был доступен у 787 больных (FCR — 400, FC — 387). 2-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) — 76,6 % в группе FCR и 62,3 % в группе FC ($p < 0,0001$). Медиана БПВ в группе FCR составила 42,8 мес., в группе FC — 32,3 мес. Ранее в германском исследовании CLL4 (флударабин vs FC) медиана выживаемости у больных, получавших FC, равнялась 42 мес. Сходные данные получены и в английском исследовании UK CLL4. Снижение БПВ в исследовании CLL8, а также снижение числа ПР по сравнению с ранее проводившимися исследованиями, вероятнее всего, отражают выборку больных (больше больных с неблагоприятным течением В-ХЛЛ) и применение более жестких критериев ремиссии.

Различия в общей выживаемости (ОВ) не достигли статистической значимости, хотя на кривых видна четкая тенденция увеличения общей выживаемости у больных, получавших FCR (2-летняя ОВ 91 % в группе FCR и 88 % в группе FC; $p = 0,18$). Если в других работах отсутствие различий в ОВ отражает отсутствие значительного прогресса, то в данном случае оно, по-видимому, связано с небольшим сроком наблюдения.

Любопытно отметить, что при сравнении ответа в зависимости от стадий максимальное преимущество получено у больных в стадиях А и В, но не в стадии С, т. е. стадия С остается фактором отрицательного прогноза, даже если в терапии используется ритуксимаб.

Режим FCR был более токсичен. Гематологическая токсичность наблюдалась у 55 % больных, получавших FCR, и у 39 %, получавших FC. Получены достоверные различия по частоте нейтропении (FCR 33,6 %, FC 20,9 %; $p = 0,0001$) и лейкопении (FCR 24 %, FC 12,1 %; $p < 0,0001$), но не тромбоцитопении (FCR 7,4 %, FC 10,8 %; $p = 0,09$) и анемии (FCR 5,4 %, FC 6,8 %; $p = 0,42$). Различий в частоте инфекций III–IV степени не было (18,8 % в группе FCR и 14,8 % в группе FC; $p = 0,68$). Смертность от лечения составила 2 % в группе FCR и 1,5 % в группе FC.

Основной вывод германских исследователей в том, что FCR может стать стандартом терапии первой линии для больных с хорошим соматическим статусом.

В исследовании CLL8 предусматривалась многократная оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) и были получены чрезвычайно интересные данные. МОБ определялась с помощью 4-цветной проточной цитофлюориметрии, а также аллель-специфической ПЦР. МОБ оценивали после 3 циклов, через 1 мес. после завершения терапии (первая оценка эффекта) и через 3 мес. после завершения терапии (финальная оценка эффекта). Остаточная популяция опухолевых клеток в крови у больных в группе FCR была существенно меньше после 3-го цикла и по завершении терапии. Те же данные получены и при оценке МОБ в костном мозге. Опухолевая популяция не выявлялась в костном мозге у 47,6 % больных, получивших FCR, и у 27,3 % получивших FC ($p = 0,005$). Однако наиболее важный результат в том, что у больных, у которых после 3-го цикла наблюдалась существенная (более чем в 100 раз) редукция опухолевых клеток в крови, выживаемость была значительно лучше, чем у больных, у которых такого снижения не происходило. Это важно и примечательно, поскольку может непосредственно направлять терапию в будущих исследованиях.

Хромосомные нарушения и мутационный статус в исследовании CLL8 анализировался в одной лаборатории, куда поступили образцы 648 (79 %) больных. Эта выборка репрезентативно отражала общую совокупность. Распределение по цитогенетическим нарушениям обычное, характерное для многих клинических испытаний. Частота трисомии 12 — 12 %, del13q — 56,7 %, del13q как единственной аномалии — 36,4 %, del11q23 — 24,6 %, del17p13 — 8,2 %. Никаких генетических нарушений не выявлено у 22,4 % пациентов. Вариант В-ХЛЛ без мутаций варибельного региона был констатирован у 63,4 % больных, ген V3-21 — у 4,9 %. Распределение этих генетических маркеров между ветками FC и FCR было одинаковым.

Режим FCR существенно поменял значение маркеров прогноза. В частности, делеция 11q больше не является маркером неблагоприятного прогноза: ответ на терапию у пациентов с делецией 11q такой же, как у больных с благоприятными маркерами. Во всех генетически идентифицируемых группах выживаемость была примерно

одинаковой. Главным и единственным среди цитогенетических aberrаций маркером неблагоприятного прогноза была делеция 17p. Частота ПР у больных с этой делецией составила 4,5 % в группе FC и 19 % в группе FCR; общий ответ — 45,5 и 71,4 % соответственно. 2-летняя БПВ у больных с del17p была 0 % в группе FC и 29,6 % в группе FCR, 2-летняя ОВ — 41 и 53,3 % соответственно. Отсутствие мутаций генов иммуноглобулинов ассоциировалось с меньшей продолжительностью БПВ в обеих ветках (это было показано и ранее: мутационный статус предсказывает продолжительность ремиссии). У больных в группе FC мутационный статус предсказывал общую выживаемость; в группе FCR различия не достигли достоверности.

В многовариантном анализе независимое прогностическое (по БПВ) значение имели делеция 17p- (отношение рисков [ОР] 6,76; $p < 0,001$), вариант без мутаций *IgVH* (ОР 1,97; $p < 0,001$), режим FCR (ОР 0,51; $p < 0,001$) и трисомия 12 (ОР 0,58; $p = 0,020$). Если в качестве показателя эффективности использовалась ОВ, независимыми факторами были del17p (ОР 7,47; $p < 0,001$) и мутационный статус (ОР 2,09; $p = 0,018$).

Есть ли предикторы успеха или неуспеха режима FCR? Приведенные выше данные получены с использованием БПВ как показателя эффективности, т. е. все факторы имеют не безусловное, а относительное значение. Делеция 17p не объясняет всего, поскольку ее нет у 50 % больных, рефрактерных к флударабинсодержащим режимам. Значительно интереснее другая постановка вопроса: каковы отличия в генетическом экспрессионном профиле у больных с ремиссией и рефрактерностью? Такое исследование уже начато германской группой. Авторы обследовали 20 пациентов и смогли идентифицировать активацию многих сигнальных путей у больных с рефрактерностью к режиму FCR. Это очень важно: учитывая наличие доступных уже сейчас ингибиторов многих молекул сигнальных путей, в будущем соответствующие препараты могут быть добавлены к режиму FCR. Группой из MD Anderson показано, что уровень экспрессии гена *TCL1* (T-Cell Lymphoma Breakpoint 1), определяемый с помощью иммуногистохимического исследования в клетках костного мозга, коррелирует с успехом терапии FCR (высокий уровень ассоциируется с рефрактерностью).

Таким образом, режим FCR — новый стандарт терапии первой линии.

Комбинация из трех препаратов подобра из многих вариантов (флударабин испытывался в сочетании с антрациклинами, преднизолоном и дексаметазоном, лейкераном, кэмпасом). Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, говорят о синергическом действии флударабина, циклофосфана и ритуксимаба. Насколько важен в этой комбинации циклофосфан? Прямых сравнений у нас нет. На конференции была представлена работа Neil E. Kay, в которой сравнивались (нерандомизированное сравнение) режимы PR (пентостатин + ритуксимаб) и PCR (пентостатин, циклофосфан и ритуксимаб). Нет веских оснований полагать, что три аналога пуринов — флударабин, пентостатин и кладрибин — радикально отличаются по эффективности при ХЛЛ (сравнение флударабина и кладрибина проведено польской группой: препараты одинаково эффективны). Поэтому в известной степени результаты сравнения PR и PCR можно экстраполировать на флударабинсодержащие режимы. Режим PR оказался менее эффективным, чем PCR (общий ответ — 91 и 79 %, ПР — 41 и 30 % соответственно). В ретроспективном сравнении режимов FCR и FR, представленном годом ранее M. Keating, также выявлены существенные отличия в пользу FCR. Поэтому можно полагать, что циклофосфан является важным компонентом схемы.

Жизнь после FCR

Исследователи из MD Anderson Cancer Center приводят анализ долгосрочной выживаемости больных, получавших FCR в первой линии. По их данным, режим FCR позволяет получить ремиссии у 72 % больных, которые делятся в среднем 7 (!) лет. Однако рецидивы наблюдаются почти у всех больных. Из 300 пациентов, получавших терапию FCR в первой линии, при медиане срока наблюдения 6 лет рецидивировали 116 (39 %) больных. У 103 из них рецидивы возникли после ПР или частичной ремиссии (ЧР). Сравнение пациентов, у которых все еще сохранялась ремиссия, и пациентов, у которых уже случился рецидив, позволило выявить существенные различия в исходных параметрах. В частности, у больных с рецидивом был чаще повышен β_2 -микроглобулин (54 vs 36 %; $p = 0,002$), чаще наблюдался гиперлейкоцитоз 150 000/мкл и более (25 vs 12 %; $p = 0,003$), было хуже общее состояние ECOG ≥ 1 (71 vs 53 %; $p = 0,002$). В этой группе преобладали больные с вариантом В-ХЛЛ без мутаций варибельного региона (81 vs

44 %; $p < 0,001$) и с высоким уровнем ZAP-70 (78 vs 49 %; $p < 0,001$).

97 больных получили терапию второй линии (выбор оставался за лечащим врачом). Варианты терапии и частота ПР были следующие: FCR ($n = 30$) 17 %; ритуксимаб ($n = 25$) 4 %; алемтузумаб ± ритуксимаб ($n = 16$) 31 %; FCR + алемтузумаб (CFAR, $n = 9$) 56 %; СНОР-подобные режимы ($n = 5$) 0 %; другие варианты терапии ($n = 12$) 0 %. Таким образом, больше всего ПР было отмечено у больных, получавших CFAR. Однако по сравнению с CFR ремиссии были не дольше (30 vs 20 мес.) и ОВ не лучше (44 vs 32 мес.). Ни один режим не продемонстрировал значительного преимущества. Трансплантация аллогенного костного мозга была выполнена у 27 (28 %) больных в среднем через 15 мес. после терапии второй линии. ОВ (от момента рецидива) у больных, которым была проведена трансплантация, значительно больше, чем у больных, у которых ее не было (медиана не достигнута против 30 мес.; $p = 0,03$). Из 14 больных, переживших 4 года от момента рецидива, у 11 (79 %) была проведена трансплантация.

Какие исходные показатели ассоциировались с большей продолжительностью жизни после рецидива?

1. Хорошая ремиссия (ПР + ЧР) после FCR длительностью более 18 мес. (если рецидив наступал раньше этого срока, медиана выживаемости после рецидива — 13 мес., если позже — 47 мес.).
2. Уровень β_2 -микроглобулина менее 3 мг/л (медиана ОВ не достигнута против 17 мес.; $p = 0,0003$). Цитогенетические нарушения (делеции 17p и 11q) имели значение, однако различие в выживаемости касалось только тех больных, которые наряду с плохими цитогенетическими данными имели еще повышенный уровень β_2 -микроглобулина.
3. Число тромбоцитов 100 000/мкл и более (медиана ОВ — 47 vs 15 мес.; $p = 0,004$).

Важный результат этого исследования и в том, что выживаемость больных в рецидиве не зависит от продолжительности ремиссии (кроме больных с ранним рецидивом). ОВ одинакова у больных с длительной ремиссией (более 5 лет), у больных с медленно прогрессирующим рецидивом (когда развернутый рецидив формируется более чем за 12 мес.) и у больных, у которых рецидив наступал менее чем через 5 лет. ОВ после рецидива предсказывал уровень β_2 -микроглобулина и тромбоцитов (по

этим показателям можно было выделить три группы риска — низкий, промежуточный, высокий — с медианой выживаемости более 45, 32 и 13 мес. соответственно). Синдром Рихтера и вторичные опухоли в работе не рассматривались.

Ритуксимаб + высокие дозы метипреда

Группа исследователей из США, работающих в рамках консорциума по В-ХЛЛ, испытывают другой, несколько необычный подход к терапии В-ХЛЛ — ритуксимаб и болюсная терапия солиумедролом (речь идет о первичных больных В-ХЛЛ). Обосновывая такую тактику, авторы отмечают, что миелосупрессия радикально влияет на смертность больных В-ХЛЛ. Миелосупрессия вызывается самой болезнью и усиливается цитостатиками. Из-за миелосупрессии вынужденно снижают дозы препаратов, увеличивают межкурсовые промежутки, приостанавливают лечение, исключают пожилых больных. Оба препарата, как метилпреднизолон в высоких дозах (HDMP), так и ритуксимаб (R), не вызывают миелотоксичности и довольно эффективны при В-ХЛЛ, хотя ПР не бывает.

Ранее эта группа авторов сообщала о хорошей эффективности болюс-терапии метипредом в сочетании с ритуксимабом у больных с рефрактерностью к флударабину (CastroLeukemia, 2008). Авторы, вероятно, вдохновлялись результатами D. Catovsky и соавт., продемонстрировавшими высокую эффективность алектумумаба в сочетании с высокими дозами метипреда в ситуации рефрактерности к флударабину.

В данной работе HDMP-R применяли у первичных больных. В связи с токсичностью высоких доз метипреда доза его была снижена на 40 %, вместо 5-дневного курса проводили 3-дневный. Схема: солиумедрол 1 г/м² в 1, 2 и 3-й дни каждые 4 нед.; ритуксимаб 12 введений в дозе 375 мг/м² за 12 нед. (1 раз в неделю) или 9 введений в дозе 750 мг/м² за 12 нед.

Включено 28 больных в возрасте от 48 до 80 лет, медиана возраста 65 лет. Из них 29 % были старше 70 лет. У 39 % больных имелись неблагоприятные цитогенетические признаки, у 64 % — вариант без мутаций или высокий уровень ZAP-70. Все больные прошли полный цикл лечения без задержек и редукций доз. Общий ответ — 96 %, частота ПР — 32 %, причем у 22 % пациентов достигнута эрадикация МОБ, оцененная с помощью 4-цветной проточной цитоф-

люориметрии (уровень менее 0,01 %). У больных старше 70 лет общий ответ составил 100 %, ПР — 38 %, эрадикация МОБ — 11 %. У больных, получавших ритуксимаб в более высоких дозах (750 мг/м²), вероятность достижения ремиссии была достоверно выше (ОР 4,3; $p = 0,09$). ПР не удавалось получить у больных с высоким уровнем β_2 -микроглобулина и значительной спленомегалией (селезенка выступала ниже 5 см из-под реберной дуги). Достоверное прогностическое значение имела только большая селезенка.

Тяжелых гематологических осложнений не было: все осложнения были I–II степени тяжести. Наоборот, было характерно разрешение имевшихся до лечения цитопений. Уровень сывороточных иммуноглобулинов снижался значительно. При низких цифрах и рецидивирующих инфекциях назначали внутривенно иммуноглобулин. Число клеток CD4+ у всех больных восстановилось до 200/мкл через 2 нед. после завершения терапии.

6 больных получили консолидацию алектумумабом через 4 мес., у 5 из них достигнута эрадикация МОБ. При медиане срока наблюдения 36,3 мес. медиана БПВ не достигнута, ОВ — 96 %.

Конечно, эти результаты выгодно отличаются от тех, что можно получить при использовании кэмпаса. Действительно, в САМ307 (хлорбутин vs кэмпас) у первичных больных, получавших кэмпас, было получено 24 % ПР (сопоставимо). У 44 % больных, получавших алектумумаб, были зарегистрированы серьезные побочные эффекты; у 56 % пациентов приходилось временно приостанавливать терапию. У 16 % больных развилась клинически манифестная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, ганцикловир получали 41 % пациентов.

Таким образом, комбинация HDMP-R эффективна не менее многих других режимов. Она не вызывает миелосупрессии, и последующие варианты терапии никак не ограничены. По мнению авторов, это прекрасный выбор терапии у больных с глубокой исходной цитопенией.

Поддерживающая терапия алектумумабом

Исследователями из MD Anderson Cancer Center приведены результаты консолидирующей терапии кэмпасом после фазы индукционной терапии. Кэмпас вводили подкожно по 30 мг 3 раза в неделю, всего 12 нед. (включая эскалацию: 3, 10 и 30 мг в 1, 2 и 3-й дни). Если эрадикация МОБ после 12-й недели не было достигнуто, паци-

енты могли получить еще 12 введений. Включено 26 больных с ЧР и 5 — с ПР. Дополнительные 12 введений кэмпаса получили 7 больных. МОБ оценивали методом 4-цветной проточной цитофлюориметрии. Эрадикация МОБ была достигнута всего у 18 % больных. Уровень алектумумаба в плазме коррелировал с ответом: он был выше у больных, у которых МОБ не определялась. Примечательная сторона этого исследования в том, что для оценки плазменного уровня алектумумаба авторы использовали метод, основанный на проточной цитофлюориметрии (P. Rebello, J. Hale, 2002). Все больше данных о том, что ответ на терапию моноклональными антителами тем лучше, чем выше плазменная концентрация антитела. В свое время обсуждалась методика поддерживающей терапии ритуксимабом у больных с вялотекущими лимфомами в зависимости от плазменного уровня препарата. К сожалению, измерение сывороточной концентрации антител чрезвычайно дорого. Предложенная еще в 2002 г. альтернативная методика, по-видимому, может более широко применяться в медицине.

Что касается самого результата консолидирующей терапии кэмпасом, по данным авторов, она оказалась не слишком эффективной. Возможно, оптимальный способ применения кэмпаса должен учитывать его плазменную концентрацию.

Терапия при рефрактерности к флударабину

Германской группой представлены окончательные данные исследования CLL2H (подкожное введение алектумумаба по 30 мг 3 раза в неделю у больных с рефрактерностью к флударабину). С сентября 2002 г. по февраль 2006 г. было включено 103 больных. Медиана возраста 63 года (35–81 год), 72 % мужчин, у 74 % больных была стадия С. Пациенты ранее получали от 1 до 10 вариантов терапии (медиана — 3). 29 % больных имели делецию 17p, 19 % — делецию 11q.

Лечение проводилось амбулаторно. Временные перерывы в терапии пришлось сделать у 65 больных из-за нейтропении (27 %), анемии (3 %), тромбоцитопении (8 %), инфекций (36 %). Лечение было прекращено раньше срока в 65 случаях из-за недостаточного ответа (43 %), гематотоксичности (14 %) и инфекций (29 %). Медиана дозы алектумумаба 722 мг (3–2203 мг).

Нейтропения, тромбоцитопения и анемия III–IV степени развились у 56, 57 и 50 % больных соответственно. Инфекции (кроме ЦМВ) III–IV

степени наблюдались у 29 % больных. Реактивация ЦМВ выявлена в 15 % случаев, тяжелая ЦМВ-инфекция — в 8 %. Летальных исходов от ЦМВ-инфекции не было.

При медиане срока наблюдения 37,9 мес. 75 (73 %) больных умерли: 56 % — от прогрессии, 31 % — от инфекций и 13 % — от причин, не связанных с В-ХЛЛ. Общий ответ на лечение — 34 % (ПР 4 %, ЧР 30 %), медиана БПВ — 7,7 мес., медиана ОВ — 19,1 мес.

Выбор последующей терапии существенно влиял на выживаемость. 74 больным сразу после алемтузумаба была проведена аллогенная трансплантация. Медиана ОВ у этих пациентов составила 11,5 мес. (считая от начала кондиционирования). 2-летняя ОВ (считая от первого введения кэмпаса) у больных, которым была проведена трансплантация, составила 86 %; у остальных пациентов — 27 %.

Новые варианты терапии

На конференции было представлено много работ, посвященных новым таргетным лекарственным препаратам, действующим на многочисленные идентифицированные к настоящему времени внутриклеточные сигнальные пути, имеющие патогенетическое значение при В-ХЛЛ — *NF-κB*, *BCR*, *WNT*, *PI3K/AKT*. Испытываются ингибиторы апоптоза (ВНЗ-миметики), ингибиторы циклинзависимых киназ. Много работ посвящено леналидому и бендамустину, пока еще не получившим широкого распространения в России.

В-ХЛЛ — опухоль, происхождение и развитие которой зависят от В-клеточного рецептора (BCR). Жизнеспособность клеток многих лимфом (например, некоторые случаи диффузной В-крупноклеточной лимфомы — ДВККЛ) сильно зависит от постоянной стимуляции В-клеточного рецептора. По крайней мере, часть случаев В-ХЛЛ относится к таким BCR-зависимым опухолям: прекращение передачи сигнала через В-клеточный рецептор будет приводить к гибели этих клеток. Таким образом, воздействие на любые компоненты пути BCR может быть токсично для клеток В-ХЛЛ. В этой связи интересны первые клинические испытания ингибиторов тирозинкиназ при В-ХЛЛ. Сигнал от BCR передается тирозинкиназам FYN, LYN и BLK, которые, в свою очередь, фосфорилируют и активируют тирозинкиназу SYK. Тирозинкиназа LYN гиперэкспрессирована в клетках В-ХЛЛ. Подавление этой киназы *in vitro* приводит к апоптозу клеток В-ХЛЛ (Conti, 2005). Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу LYN в концентрациях, которые легко достигаются у больных.

Группой из США проведена II фаза клинического испытания дазатиниба у больных В-ХЛЛ. Всего включено 15 больных, все пациенты ранее лечились, 5 пациентов имели делецию 17p, 6 — делецию 11q. Дазатиниб назначали в дозе 140 мг в сутки. При токсических осложнениях дозу снижали до 100 или 80 мг. Дазатиниб вызывал миелосупрессивный эффект: нейтропения III–IV степени наблюдалась у 10 больных, тромбоцитопения III–IV степени — у

4. Планировалось проводить терапию в течение 10 мес., однако у 5 пациентов лечение продолжалось 9 мес. Результат: ЧР была получена у 2 (13 %) из 15 больных. Еще у 2 больных ЧР можно было констатировать по клиническим данным. Из оставшихся 11 больных у 6 наблюдалось сокращение размеров лимфоузлов (2 ПР и 4 ЧР), но лимфоциты не снизились более чем на 50 %. Дазатиниб обладает умеренной эффективностью при В-ХЛЛ. Однако ясно, что его необходимо исследовать дальше.

Другой препарат этого класса — фосфаматиниб ингибирует тирозинкиназу SYK — ключевой элемент сигнального пути В-клеточного рецептора. В исследовании эффективности фосфаматиниба было включено 68 больных с рецидивами и рефрактерными формами лимфом: 23 пациента с ДВККЛ, 21 — с фолликулярной лимфомой (ФЛ), 11 — с В-ХЛЛ (11), 9 — с лимфомой мантийной зоны, 3 — с лимфомой маргинальной зоны (ЛМК) и 1 пациент — с лимфоплазмочитарной лимфомой. Все больные ранее получали лечение многократно. Лечение проводилось до 200 дней, фосфаматиниб назначался по 200–250 мг 2 раза в день. Лучший ответ на терапию: ДВККЛ — 21 % (4 ЧР, 1 ПР), В-ХЛЛ — 54 % (6 ЧР), ФЛ — 10 % (2 ЧР), ЛМК — 11 % (1 ЧР). Серьезных токсических эффектов не было. Таким образом, наибольшее число ремиссий было получено у больных В-ХЛЛ. 50 % ЧР у ранее много леченных больных — серьезный результат, требующий интенсивных дальнейших исследований.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Подготовила Г. С. Тумян

На ежегодном конгрессе Американской ассоциации гематологов (ASH, 2008) неходжкинские лимфомы (НХЛ) обсуждались на двух секциях. В первый день рассматривались основные вопросы патогенеза, клиники и лечения периферических Т-клеточных лимфом; вторая секция была посвящена обсуждению отдельных вариантов В-клеточных опухолей, в частности лимфомы Беркитта, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны.

Лимфома Беркитта (ЛБ) на сегодняшний день признана высококурабельной опухолью, однако результаты, полученные при современных

интенсивных программах лечения у детей (длительная выживаемость до 90 %), не всегда воспроизводимы у взрослой популяции. Согласно данным Национального института рака США 2007 г., среди всех взрослых больных ЛБ 59 % составляют лица в возрасте старше 40 лет. С определенными трудностями приходится сталкиваться при сопоставлении результатов лечения ЛБ по разным протоколам. Это связано с включением в исследование смешанной по возрасту и гетерогенной по гистологическим вариантам популяции больных (во всех протоколах имеется большое число больных с другими вариантами агрессивных лимфом).

Возможно, это объясняется тем, что основное число клинических исследований проводилось в конце 1990-х годов, когда диагностические критерии ЛБ были далеки от совершенства.

В настоящее время кроме стандартного морфологического и иммунологического исследований обязательным является цитогенетический анализ опухолевой ткани на предмет обнаружения специфических транслокаций с вовлечением гена *c-MYC*, расположенного на хромосоме 8q24. Протоонкоген *MYC* играет ключевую роль в процессах роста, деления, метаболизма и гибели клеток, и изменение его экспрессии, вызванное трансло-