

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовила канд. мед. наук Е.А. Стадник

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — потенциально неизлечимое онкогематологическое заболевание, наиболее часто встречающееся в США, Европе и России. За последние 10 лет произошли революционные изменения, касающиеся подходов к терапии ХЛЛ, появились препараты и комбинации, позволяющие достичь максимальной элиминации опухолевого клона, тем самым существенно увеличивая как продолжительность клинико-гематологических ремиссий, так и выживаемость пациентов.

Несмотря на то что впервые заболевание было описано более 150 лет назад, оно до сих пор вызывает много вопросов. Остается неизвестной его этиология, неясно, из каких клеток оно происходит, поэтому в настоящее время уделяется большое внимание изучению биологии опухолевых лимфоцитов. ХЛЛ — идеальная модель для исследования зрелоклеточных В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, что связано с высокой частотой его встречаемости в популяции, легкой доступностью получения опухолевых клеток из периферической крови, достаточно длительным течением заболевания, в т. ч. наличием периода до начала терапии, который протекает практически бессимптомно и у некоторой части пациентов составляет более 10 лет.

Наиболее важные направления, касающиеся биологических особенностей ХЛЛ, которые изучались и докладывались на ASH в последние 5 лет, — это врожденные и приобретенные генетические мутации, роль в патогенезе нарушений проведения сигнала с В-клеточного рецептора и особенности взаимодействия между злокачественными лимфоцитами и микроокружением.

Поскольку заболевание до настоящего времени считается все же потенциально неизлечимым, хотелось бы остановиться на обзоре основных клинических исследований, в которых описывается действие новых препаратов, на основе которых в дальнейшем будут разрабатываться химиотерапевтические комбинации. Это различные классы препаратов, блокирующие проведение сигнала с В-клеточного рецептора, — бендамустин, леналидомид. Также приводятся данные нескольких наиболее интересных исследований по поддерживающей терапии ХЛЛ.

Новые препараты и подходы к терапии Ингибиторы сигнальных путей

1. Одно из интересных исследований было проведено группой американских авторов (R. Richard et al.) по изучению CAL101 — селективного ингибитора одной из изоформ фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K α у пациентов с рецидивным/рефрактерным ХЛЛ.

Первый класс фосфатидилинозитол 3-киназ регулирует клеточные функции, связанные с онкогенезом. Известно, что их изоформа PI3K α экспрессируется в гемопоэтических клетках и играет ключевую роль в пролиферации и выживании опухолевых В-лимфоцитов. При ХЛЛ сигнальный путь фосфатидилинозитол 3-киназы постоянно активирован и включает в себя изофермент PI3K γ . CAL101 ингибирует PI3K α и вызывает апоптоз клеток ХЛЛ *in vitro*.

Это исследование I фазы, в котором изучалась переносимость, фармакокинетика, фармакодинамика и клиническая активность CAL101. Препарат принимался внутрь 1 или 2 раза в сутки в течение 28-дневного цикла. Всего было запланировано 12 циклов с потенциальной возможностью продления терапии в случае хорошего эффекта и переносимости. Клинический ответ оценивался по стандартным критериям.

В исследование вошло 37 пациентов, из которых 31 мужчина. Средний возраст составил 65 лет (диапазон 37–82 года). Из них 24 (65 %) были рефрактерными к проводимой перед этим терапии, у 6 (16 %) развился рецидив заболевания. У подавляющего большинства пациентов (29, или 81 %) отмечались выраженная лимфаденопатия (bulky disease) и неблагоприятные хромосомные аберрации: у 22 — del(17p) или del(11q). Больные в прошлом получили в среднем 5 курсов (диапазон 2–14 курсов) химиотерапии, все пациенты получали ритуксимаб, пуриновые аналоги, алкилирующие агенты; 12 больных лечились алемтузумабом. Доза принимаемого CAL101 была 50 мг у 1 пациента, 100 мг — у 4, 150 мг — у 11, 200 мг — у 10, 300 мг — у 7 и 350 мг — у 4 пациентов. Медиана количества проведенных курсов составила 9 (диапазон 1–13), после чего 21 (57 %) больной продолжил лечение (11 — в рамках исследования и 10 — после окончания 12-го цикла).

Из побочных эффектов у 9 (24 %) пациентов развилась пневмония, у 9 (24 %) — гематологическая токсичность в виде нейтропении III степени, у 4 (11 %) — тромбоцитопения III степени, у 3 (8 %) — анемия III степени. Все эти осложнения не были связаны с исследуемым препаратом. При исследовании методом проточной цитофлуориметрии экспрессии фосфо-Акт на клетках ХЛЛ отмечалось существенное ее снижение после 1-й недели терапии CAL101, что характеризует фармакодинамику ингибирования активации сигнального пути, в котором принимает участие PI3K α .

Плазменная концентрация хемокинов CCL3, CCL4 и CXCL13 существенно снизилась после первого курса лечения. Что касается клинической эффективности, то, прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что у 100 % пациентов отмечалось уменьшение лимфоузлов, причем у 91 % — более чем на 50 %. У 60 % пациентов снизилось абсолютное число лимфоцитов более чем на 50 %, что происходило после 2-го курса терапии и продолжалось на протяжении всего времени лечения. По суммарному количеству случаев регресса лимфаденопатии и уменьшения лимфоцитоза частичный ответ получен у 33 % пациентов. Медиана продолжительности ответа не достигнута, 7 пациентов находятся в частичной ремиссии более 6 мес. Из 20 больных с тромбоцитопенией, связанной с основным заболеванием (IV стадия по Rai), у 15 (75 %) отмечалось повышение числа тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ или на 50 % от исходного уровня.

Таким образом, исследование с применением CAL101, перорального ингибитора PI3K α , продемонстрировало допустимую токсичность и хорошую переносимость препарата, в то время как его клиническая активность несомненна, причем у категории «залеченных» пациентов, у которых были выраженная лимфаденопатия и неблагоприятные цитогенетические аберрации. Высокий уровень регрессии лимфоузлов и пролонгированный контроль над клинической симптоматикой указывают на перспективы применения препарата как в монотерапии, так и в различных комбинациях, о чем мы узнаем из будущих исследований.

2. Другой инновационный препарат — ингибитор брутоновской

тирозинкиназы (Btk) PCI-32765. На ASH были опубликованы обновленные данные I фазы клинических исследований, проводимых в США в M.D. Anderson Cancer Center (Jan A. Burger et al.).

Как известно, Btk — это молекула, участвующая в передаче сигнала с В-клеточного рецептора, она не экспрессируется на Т-лимфоцитах и НК-клетках. Таким образом, Btk представляет собой идеальную мишень для терапии при В-клеточных лимфопрролиферативных заболеваниях, тем более что при ХЛЛ пути проведения сигнала с В-клеточного рецептора находятся в постоянно активном состоянии. PCI-32765 — это пероральный препарат, после приема которого происходит селективное и необратимое ингибирование Btk. Препаративная эффективность уже была показана, поэтому в данном исследовании II фазы изучалась фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность и эффективность препарата у пациентов с рефрактерным/рецидивным ХЛЛ, которые получили более одной линии предшествующей терапии. В исследовании также была включена небольшая группа не леченных ранее пожилых пациентов (старше 65 лет). Таким образом, в исследовании приняло участие 30 больных, из которых 4 не получали ранее терапии. У получавших лечение медиана количества курсов полихимиотерапии составила 3 (диапазон 1–4 курса). Лечение хорошо переносилось, осложнения отмечались у 30 % пациентов. Два наиболее серьезных неблагоприятных события, связанных с исследуемым препаратом, были обусловлены развитием вирусной инфекции, и 2 пациента прекратили лечение из-за причин, не связанных с терапией PCI-32765 (обтурационная кишечная непроходимость и обострение хронической обструктивной болезни легких). Сообщений о летальных исходах не было. При лабораторном исследовании изменения числа Т-лимфоцитов и НК-клеток не отмечалось. При оценке ответа (по критериям IWCLL) у первых 14 пациентов общий ответ составил 64 %, из них 1 — ПР, 8 — ЧР и 4 случая стабилизации заболевания.

Таким образом, PCI-32765 — это новый, впервые применяемый у людей пероральный препарат, селективно ингибирующий молекулу Btk. Как показали результаты данного исследования, применение препарата в монотерапии позволяет достигать не только ЧР, но и ПР у больных ХЛЛ,

причем препарат достаточно безопасен. Будут продолжаться дальнейшие исследования как по монотерапии PCI-32765, так и по использованию его в различных химиотерапевтических комбинациях.

3. Препарат флавопиридол (Альвоцидид) интересен тем, что он ингибирует широкий спектр циклин-зависимых киназ (CDK). В результате его действия происходит апоптоз клеток, независимый от функции белка p53. Данные, полученные ранее в одноцентровых исследованиях, продемонстрировали, что флавопиридол достаточно эффективен у пациентов с резистентностью к флударабину, в т. ч. имеющих массивную лимфаденопатию (bulky) и del(17p). При этом необходимо отметить, что резистентность к флударабину считается серьезной проблемой при лечении больных ХЛЛ, т. к. они имеют исключительно плохой прогноз и выживаемость их колеблется между 12 и 18 мес. Эта группа пациентов нуждается в разработке новых подходов к терапии.

На конгрессе ASH были представлены промежуточные данные II фазы международного многоцентрового исследования EFC 6663 по изучению эффективности и безопасности флавопиридола у пациентов с флударабин-резистентным ХЛЛ, а также пролимфоцитарным лейкозом, трансформировавшимся из ХЛЛ.

Данные доложены после того, как 40 % из запланированных 165 пациентов завершили минимум 2 цикла терапии.

Препарат применялся в болюсной дозе 30 мг/м² в течение 30 мин, затем такая же доза вводилась в виде пролонгированной инфузии в течение 4 ч. Если на фоне введения первой дозы не развивался синдром лизиса опухоли, то доза в последующих циклах введения повышалась до 50 мг/м². Препарат вводили 1 раз в неделю в течение 4 нед. с 2-недельным перерывом между циклами. Всего должно было быть проведено 6 циклов терапии (24 дозы препарата). В настоящий момент подписано информированное согласие 113 пациентов, начали лечение 108, но для анализа доступны данные по результатам терапии только 65 больных. Примечательно, что 94 % пациентов, включенных в исследование, были флударабин-рефрактерными. Неожиданным оказалось то, что 40 пациентам пришлось прервать лечение до завершения второго цикла терапии как из-за побочных эффектов (43 %), так и из-за прогрессирования заболевания (28 %). Частота

общего ответа по критериям NCI 1996 составила 31 % (21 пациент), все достигнутые ремиссии были частичными. Медиана бессобытийной выживаемости составила 12,2 мес. Среди пациентов с del(17p) ($n = 16$) на лечение ответило 25 % (4 больных), с del(11q) ($n = 20$) — 30 %, с массивной лимфаденопатией ($n = 44$) — 39 %. При анализе всех осложнений наиболее часто встречались инфекции III степени (32 %), синдром лизиса опухоли (19 %), диарея (17 %) и фебрильная нейтропения (15 %). У 8 пациентов синдром лизиса опухоли потребовал гемодиализа. Среди всех подписавших информированное согласие пациентов зафиксировано 46 летальных исходов, 8 из них наступили в течение месяца после последнего введения препарата. Но только 3 летальных исхода были связаны с исследуемым препаратом (синдром лизиса опухоли).

Авторы делают вывод, что несмотря на небольшое количество пациентов с флударабин-резистентным ХЛЛ, ответивших на лечение флавопиридолом, полученный у них эффект достаточно стойкий, даже в случае наличия массивной лимфаденопатии и неблагоприятных цитогенетических aberrаций. Целью дальнейших исследований должен стать поиск оптимального режима дозирования препарата во избежание такого грозного осложнения, как синдром лизиса опухоли, а также подбор рациональных химиотерапевтических комбинаций. Кроме того, изучение новых биологических маркеров прогноза может помочь более тщательно отбирать пациентов, у которых действие препарата будет оптимальным.

4. Бендамустин. Мы знаем, что беспрецедентно высокие показатели эффективности при лечении ХЛЛ были достигнуты при использовании комбинации алкилирующего препарата, пуринового аналога и моноклонального антитела (FCR). Последнее время широко изучается бендамустин — алкилирующий препарат со свойствами аналога пуринов, используемый для лечения онкологических заболеваний в Европе на протяжении уже 30 лет. В онкогематологии первый хороший ответ был зафиксирован при лечении им множественной миеломы в конце 1960-х годов. Клиническое применение бендамустина с 1971 по 1992 г. было ограничено пределами Германии. В США этот препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и

лекарственных средств США (FDA) 20 марта 2008 г. для лечения ХЛЛ на основании данных рандомизированного многоцентрового исследования по применению бендамустина в первой линии терапии ХЛЛ у пожилых пациентов, в котором доказаны его статистически значимые преимущества при оценке показателей беспрогрессивной выживаемости и частоты ответа по сравнению с хлорамбуцилом (W. Knauf et al., ASH, 2007, 2008, 2009). 31 октября 2008 г. бендамустин одобрен FDA для лечения индолентных В-клеточных лимфом, резистентных к терапии ритуксимабом. В последнее время проводятся международные исследования по применению его комбинаций с другими противоопухолевыми препаратами и моноклональными антителами в терапии ХЛЛ. Недавно подведены итоги II фазы исследования CLL2M, в котором 117 пациентов с ранее не леченным ХЛЛ получали терапию бендамустином + ритуксимаб (BR). Общий ответ составил 91 %, из них — 33 % ПР. Частота нейтропений была всего 23 %, клинически значимые инфекции зарегистрированы у 22 % пациентов.

Результаты проводимого в Германии исследования CLL10, в котором сравнивают эффективность и токсичность комбинации BR и FCR, еще не опубликованы.

Из представленных на ASH 2010 данных крупных исследований по применению этого препарата при ХЛЛ были обновлены лишь результаты, полученные W. Knauf и соавт. Поскольку эти пациенты наблюдаются в рамках исследования уже более 5 лет, особое внимание уделялось оценке ОВ, времени до рецидива или прогрессии и эффективности второй линии терапии.

Из небольших сообщений привлекли внимание данные, представленные A. Egle и соавт. о 7 пациентах, включенных в исследование BendaLem CLL6 AGMT.

Это исследование проводилось по аналогии с исследованием Flusalem (использование комбинации флударабин + алемтузумаб в качестве противорецидивной схемы при ХЛЛ, которая была достаточно эффективна, но отличалась существенной токсичностью). Известно, что токсичность бендамустина меньше, чем флударабина, а также, учитывая особенности действия этого препарата, при его применении не должно отмечаться перекрестной резистентности с химиотерапевтическими агентами, использованными в предыдущих

линиях терапии, причем это касается как алкилирующих препаратов, так и пуриновых аналогов.

Медиана возраста пациентов, вошедших в исследование, составляла 70 лет (диапазон 54–80 лет), у 3 была III–IV стадия по Rai, средний лейкоцитоз — $120 \times 10^9/\text{л}$. Медиана линий предшествующей терапии равнялась 2 (диапазон 1–7 линий). У всех пациентов был хотя бы один неблагоприятный прогностический признак либо по данным FISH (у 2 — del(17p), у 1 — del(11q), у 1 — комплексные нарушения кариотипа), либо иммунофенотипирования (высокий уровень экспрессии CD38 или ZAP70), либо по мутационному статусу генов *IgVH*.

Пациентам проведено 4 курса терапии с введением бендамустина в дозе $70 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й и 2-й дни каждые 4 нед. и алемтузумаба 30 мг п/к 3 раза в неделю в течение 16 нед. ЦМВ-положительным пациентам проводилась профилактика валганцикловиром, ЦМВ-отрицательным — валацикловиром.

Получены отличные показатели эффективности: 4 из 7 пациентов достигли полной клинико-гематологической ремиссии, у 2 — частичный ответ, у 1 — стабилизация заболевания. В 1 случае терапия оказалась неэффективной, но у этого пациента отмечались комплексные нарушения кариотипа, а также он получил до этого 7 линий терапии.

К сожалению, показатели токсичности были значительными. У всех пациентов развилась лейкопения III–IV степени, потребовавшая введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), у 2 — тромбоцитопения III–IV степени, 3 больных нуждались в гемотрансфузиях. Отмечалось глубокое и длительное снижение числа лимфоцитов CD4. У 3 пациентов — бессимптомная реактивация ЦМВ-инфекции, клинических проявлений инфекции ни у кого не было. Но самыми существенными были другие инфекционные осложнения, в связи с которыми зарегистрировано пять серьезных нежелательных явлений.

Иммунomodулирующие препараты

5. Леналидомид — новый иммуномодулирующий препарат, широко применяемый в клинической практике при множественной миеломе и МДС. Недавние исследования показывают, что он также может быть эффективен при ХЛЛ. В настоящий момент проводится множество клинических исследований, изучающих действие

леналидомида у пациентов с рецидивной и рефрактерной формой этого заболевания, а также в первой линии терапии. Несмотря на клиническую эффективность леналидомида, вызывает беспокойство его токсичность, включающая некоторые уникальные эффекты, такие как синдром лизиса опухоли и синдром «опухоловой вспышки» («tumor flare reaction»), которые отмечаются только у пациентов с ХЛЛ. Хотелось бы привести результаты нескольких исследований по применению этого препарата, которые были доложены на AHS 2010.

M.D. Anderson Cancer Center (A. Ferrajoli et al.) докладывает результаты II фазы клинического исследования по использованию леналидомида в комбинации с ритуксимабом у пациентов с рецидивом ХЛЛ, имеющих показания к началу лечения и получавших ранее флударабинсодержащие режимы полихимиотерапии. Доказано, что леналидомид может потенцировать активность ритуксимаба через усиление активности NK- и цитотоксических Т-клеток, усиливая антителозависимую цитотоксичность.

Критерии включения пациентов в протокол были стандартными. Цикл лечения длился 28 дней. Ритуксимаб в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение первого и второго циклов терапии вводился 1 раз в неделю, а с 3-го по 12-й цикл — в той же дозировке 1 раз в 4 нед. Доза леналидомида составляла $10 \text{ мг}/\text{сут}$, препарат принимался постоянно начиная с 9-го дня первого цикла. Редукция доз проводилась в случае развития леналидомид-обусловленной токсичности III–IV степени. Для профилактики синдрома лизиса опухоли в течение первых 2 нед. назначали аллопуринол 300 мг в сутки ежедневно. Оценка ответа проводилась по критериям IWCLL после 3, 6 и 12 циклов. Данные по всем вошедшим в исследование 59 пациентам были доступны. Все больные ранее получали терапию ритуксимабом, причем 88 % из них по схеме FCR. Общая частота ответа составила 64 %, из них 8 (13 %) ПР, 30 (51 %) — ЧР. Больше число ответов на лечение наступило после 3 циклов (84 %), однако большинство ПР (88 %) было достигнуто после 6 циклов. При средней продолжительности наблюдения 14 мес. ОВ составила 90 %. Значимого различия в ответе не было у пациентов в разных цитогенетических подгруппах, что чрезвычайно важно, учитывая тот факт, что у 15 (25 %) пациентов была del(17p). За время исследования зарегистрировано 2 летальных исхода (причины —

ишемический инсульт и обострение хронической обструктивной болезни легких). Из серьезных осложнений отмечались тяжелые нейтропении (68 %), тромбоцитопении (22 %), анемии (10 %). Инфекции III–IV степени наблюдались у 18 (31 %) пациентов, наиболее часто поражались нижние дыхательные пути. 73 % пациентов потребовалась редукция дозы леналидомида; медиана переносимой дозы составила 5 мг (диапазон 2,5–10 мг). У 1 пациента развился синдром лизиса опухоли III степени, а у 22 — синдром «опухоловой вспышки» I–II степени.

Таким образом, комбинация леналидомид + ритуксимаб приводит к достижению как полных, так и частичных ответов при терапии ХЛЛ. Добавление ритуксимаба к леналидомиду увеличивает количество ремиссий по сравнению с монотерапией леналидомидом (Ferrajoli, 2008; Chanap-Khan, 2006), несмотря на то что пациенты до этого получали ритуксимаб. Данное лечение хорошо переносится. Наиболее часто встречающимся видом токсичности была миелосупрессия.

Интересно привести данные другого исследования II фазы, проведенного CLL Research Consortium (США), в котором леналидомид в комбинации с ритуксимабом использовался у пациентов с не леченным ранее ХЛЛ, имеющих показания к началу терапии. В этом исследовании придавалось большое значение изучению молекулярных механизмов воздействия препарата на клетки иммунной системы, поэтому в него была включена популяция нелеченных пациентов, представляющая довольно однородную группу, оптимальную для изучения иммуномодулирующих эффектов препарата. Данные о результатах терапии, полученных в рамках этого исследования, будут представлены позже.

Ранее уже отмечалось, что использование иммунных механизмов терапии ХЛЛ — новый перспективный подход к лечению этого заболевания. Об этом косвенно свидетельствуют результаты долгосрочных наблюдений за пациентами, перенесшими аллоТКМ, а также отличные результаты, достигаемые при использовании комбинированных иммунохимиотерапевтических режимов. Клиническая эффективность леналидомида при ХЛЛ несомненна, однако непосредственный механизм его действия при этой патологии окончательно неясен. Есть данные о том, что под воздействием леналидомида увеличивается экспрессия костимулирующих молекул

на лейкозных клетках. Таким образом, после воздействия леналидомида улучшается способность клеток ХЛЛ формировать иммунные синапсы с Т-лимфоцитами. Взаимодействие леналидомида с клетками ХЛЛ приводило к изменению их фенотипа в сторону активации. Эти изменения сходны с таковыми после проведения генной терапии геном, кодирующим CD154.

В исследование включено 53 пациента, у 38 из них перед назначением ритуксимаба и леналидомида выполнялось иммунофенотипирование мононуклеаров периферической крови, затем контрольное исследование через 21 день для оценки субпопуляционного состава лимфоцитов и исследования изменений иммунофенотипа клеток ХЛЛ. Начальная доза леналидомида составляла 2,5 мг с постепенным наращиванием с 8-го дня терапии до 5 мг (при условии отсутствия проявлений токсичности). У 35 из 38 пациентов снизилось абсолютное число клеток CD5+/CD19+, в то время как число NK-клеток возросло. Абсолютное число Т-лимфоцитов увеличилось у 11 из 38 пациентов. Примечательно, что на 21-й день терапии на лейкозных клетках статистически значимо увеличился уровень экспрессии CD40, а также CD80 и CD86. Экспрессия CD54 увеличилась вдвое. Сходным образом изменялась экспрессия CD95, HLA-DR, причем была выявлена статистически значимая корреляция между увеличением уровня экспрессии этих молекул и уменьшением численности клеток лейкозного клона. Значимой связи между изменением экспрессии CD40 и ранним ответом на леналидомид не выявлено. Уровень экспрессии CD20 на опухолевых клетках не изменялся. Повышение числа NK-клеток может быть связано со стимуляцией иммунной системы, что показывает синергизм действия леналидомида и ритуксимаба. В настоящий момент проведен только промежуточный анализ результатов исследования, но уже выявлено как минимум 4 клинических ответа. Именно у этих ответивших пациентов отмечались существенное повышение уровня экспрессии CD95, HLA-DR на опухолевых клетках и быстрая элиминация опухолевого клона в течение первых 3 нед. терапии леналидомидом. Таким образом, можно предположить, что ответ на леналидомид связан с индуцируемой препаратом *in vivo* иммунной активацией клеток ХЛЛ, а также со стимулирующим его действием на Т-лимфоциты и NK-клетки.

Также были опубликованы чрезвычайно интересные данные небольшого исследования, проведенного в Италии (A. De Crescenzo et al.). В нем приводится анализ 3 клинических случаев, когда леналидомид применялся у пациентов в первой полной клинико-гематологической ремиссии для контроля минимальной остаточной болезни (МОБ). Это пациенты 38, 53 и 59 лет, получавшие в первой линии терапии флударабин и ритуксимаб с достижением полного ответа, который сохранялся у них 6, 2 и 5 лет соответственно. Однако по данным проточной цитофлуориметрии у всех наблюдалось медленное, но неуклонное нарастание клоновой В-клеточной экспансии в костном мозге. Основываясь на этом, пациентам был назначен леналидомид в дозе 15 мг/сут в течение 3 нед. каждого месяца. В настоящее время все 3 пациента получают исследуемый препарат уже на протяжении 12 мес. в соответствии с планом лечения. Не было зафиксировано тяжелых проявлений токсичности, включая синдром лизиса опухоли и синдром «опухоловой вспышки». Клинически ни у одного пациента не отмечается признаков прогрессии ХЛЛ. По данным иммунофенотипирования костного мозга и периферической крови у 2 пациентов уменьшилась клоновая популяция, у 3-й пациентки (у нее одной из трех отсутствуют признаки соматической мутации генов *IgVH*), количество опухолевых клеток остается прежним. У всех 3 пациентов наблюдается значительное увеличение количества активированных Т-лимфоцитов.

Таким образом, это небольшое исследование показывает, что леналидомид может применяться абсолютно безопасно и, с большой вероятностью, эффективно в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХЛЛ для контроля МОБ. Для окончательных выводов необходимо провести такое исследование на большой популяции пациентов.

Есть ли альтернативы первой линии терапии?

В настоящий момент нет никаких сомнений в том, что режим иммунохимиотерапии FCR служит «золотым стандартом» в первой линии терапии ХЛЛ. Однако ХЛЛ — это заболевание, встречающееся во второй половине жизни, поэтому есть определенное число пациентов, которым проводить интенсивную химиотерапию опасно из-за большого

числа сопутствующих заболеваний. Традиционно в первой линии терапии у таких пациентов используется хлорамбуцил, но при этом общая частота ответа на лечение, особенно количество достигнутых полных клинико-гематологических ремиссий, крайне мало.

Английской группой (P. Hillmen et al.) было проведено многоцентровое исследование II фазы по использованию комбинации хлорамбуцил + ритуксимаб в первой линии терапии у пациентов с ХЛЛ старшей возрастной группы. На ASH был представлен окончательный анализ данных.

100 ранее не леченных пациентов, имеющих показания к терапии по критериям IWCLL, получали ритуксимаб в стандартном режиме (375 мг/м² в 1-й день первого цикла и 500 мг/м² в 1-й день 2–6-го цикла) и хлорамбуцил (10 мг/м² в 1–7-й день каждые 28 дней в течение 6 циклов). Если на момент окончания лечения достигалась ремиссия заболевания, то пациенты получали еще 6 циклов хлорамбуцила. Показатели эффективности сравнивались с историческим контролем (данными исследования UK LRF CLL4).

Медиана возраста пациентов составила 70 лет (диапазон 43–86 лет), 65 % — мужчины. К настоящему моменту умерло 12 пациентов. Побочные эффекты наблюдались у 92 % пациентов, наиболее частыми из которых были тошнота (47 %), рвота (19 %), нейтропения III–IV степени (39 %), лихорадка (26 %), диарея (20 %), анемия I–II степени (18 %), тромбоцитопения I–II степени (18 %). Из серьезных нежелательных явлений наиболее часто встречались фебрильная нейтропения (5 случаев) и сепсис (4 случая). Общая частота ответа составила 82 %, причем 9 пациентов достигли ПР, 73 — ЧР, в 11 случаях отмечалась стабилизация заболевания. Медиана бессобытийной выживаемости равнялась 23,5 мес.

В этом исследовании возраст пациентов был значительно старше, чем в CLL4 и других больших рандомизированных исследованиях, т. е. в него вошли наиболее типичные для клинической практики пациенты. Данные говорят о том, что для больных, которые не могут перенести интенсивную химиотерапию, имеют много сопутствующих заболеваний, комбинация ритуксимаб + хлорамбуцил — эффективная и безопасная альтернатива традиционной монотерапии хлорамбуцилом. Дальнейшая оценка эффективности и безопас-

ности этой комбинации будет проводиться в рамках рандомизированного исследования III фазы.

Как закрепить достигнутый эффект?

Как уже было сказано, ХЛЛ — потенциально неизлечимое заболевание. Даже в случае отсутствия определяемой доступными современными методиками МОБ, в организме пациента сохраняется какое-то количество опухолевых клеток. Продолжительность достигаемых ремиссий и, как следствие, ОВ пациентов зависят от полноты и качества ответа. Поэтому проблема проведения поддерживающей терапии для контроля МОБ при ХЛЛ достаточно актуальна. Обнадеживающие результаты были показаны при применении леналидомида у пациентов, достигших первой клинико-гематологической ремиссии (что описано выше).

На конгрессе ASH также были представлены работы по проведению консолидирующей терапии с помощью моноклональных антител.

Английская группа исследователей опубликовала окончательные результаты исследования II фазы NCRN CLL207 по проведению поддерживающей терапии алемтузумабом у пациентов с ХЛЛ.

Ранее были попытки провести небольшие исследования по использованию алемтузумаба в качестве консолидирующей терапии после основного курса лечения больных ХЛЛ, достигших ремиссии, но все они были прерваны из-за большого количества осложнений, связанных с выраженной иммуносупрессией и присоединением многих инфекционных осложнений.

В настоящем исследовании алемтузумаб назначался через 6–24 мес. с момента окончания основного курса лечения после определения уровня МОБ в периферической крови. Включались только пациенты с наличием МОБ. Алемтузумаб вводился подкожно по 30 мг 3 раза в неделю в течение 6 нед., после чего повторяли исследование костного мозга на предмет наличия МОБ. Если у пациентов исчезали признаки МОБ или же, наоборот, количество клеток опухолевого клона оставалось без динамики, то терапию прекращали, в случае если редукция количества опухолевых клеток происходила хотя бы на 1 log, то лечение продолжали еще 6 нед. Все пациенты получали профилактику триметопримом/сульфаметоксазолом (Бисептол), ацикловиром. Проводился еженедельный мониторинг репликации

ЦМВ методом ПЦР. В исследование включено 47 пациентов, достигших ремиссии, но с признаками МОБ, определяемой в периферической крови с помощью 4-цветной цитофлуориметрии. Авторы ожидали, что хотя бы у 26 % больных будет эрадикация МОБ, что послужило бы основанием для проведения дальнейшего исследования такого метода терапии. Медиана возраста участников составила 58 лет (диапазон 40–77 лет), 74 % из них — мужчины. Медиана предшествующих курсов терапии равнялась 2 (диапазон 1–4 курса). Почти у всех (46) пациентов в последней линии терапии использовались флударабинсодержащие режимы. За время исследования зарегистрировано 21 серьезное нежелательное явление у 17 (36,2 %) пациентов. Наступило 2 летальных исхода, связанных с терапией (парагрипп и лимфопролиферативное заболевание, связанное с вирусом Эпштейна—Барр). У 6 пациентов терапия была закончена ранее 6 нед. из-за выраженных проявлений токсичности, 32 пациента лечились 6–8 нед., в 9 случаях терапия продолжалась до 12 нед. 27 (58 %) пациентам потребовалось назначение Г-КСФ во время лечения или после его окончания. Тест на репликацию ЦМВ был положительным у 21 (45 %) пациента, всем им был проведен курс превентивной противовирусной терапии. До начала терапии алемтузумабом 23 пациента были в ЧР, а 24 — в ПР. Необходимо отметить, что одним из критериев исключения из исследования было наличие лимфаденопатии более 2 см (это касалось пациентов в ЧР).

При подведении итогов оказалось, что через 3 мес. после окончания терапии алемтузумабом у 13 (56 %) из 23 пациентов с ЧР был достигнут полный ответ. У 39 (83 %) из 47 пациентов в костном мозге не выявлялось признаков МОБ. 7 (15 %) больных остались МОБ-положительными, и данные 1 (2 %) больного были недоступны для анализа. При контрольной оценке через 6 мес. после окончания лечения в крови у 15 (48 %) пациентов, ранее бывших МОБ-отрицательными, появились признаки МОБ, хотя количество определяемых у них опухолевых клеток было минимальным. У остальных 16 (41 %) пациентов по-прежнему не было признаков МОБ. При контрольном исследовании этой группы через 12 мес. у 89 % пациентов сохранялся отрицательный МОБ-статус.

Таким образом, отсутствие признаков МОБ в крови через 6 мес. после окончания консолидирующей терапии алемтузумабом с большой вероятно-

стью может служить гарантией того, что в дальнейшем у этих пациентов отрицательный МОБ-статус будет сохраняться. Это статистически более значимый признак, чем оценка костного мозга после окончания лечения, и он может быть качественным критерием для оценки эффективности консолидации. Как правило, у этих пациентов ремиссии стойкие. У 6 из 9 пациентов, которые получали лечение в течение 12 нед., по окончании терапии было достигнуто отсутствие признаков МОБ. Но только один из них сохранил этот эффект спустя 6 мес. Напротив, у 33 из 38 пациентов, получавших лечение лишь 6–8 нед. (что означает, что у них произошла эрадикация опухолевого клона гораздо раньше), МОБ отсутствовала после окончания лечения и 15 (39 %) сохраняли этот эффект спустя 6 мес. Это свидетельствует о том, что консолидирующая терапия наиболее эффективна у тех пациентов, у которых признаки МОБ исчезают раньше.

В заключение можно сделать вывод, что консолидирующая терапия алемтузумабом приводит к эрадикации значимой МОБ у 83 % пациентов, а у 41 % отрицательный МОБ-статус сохраняется на протяжении 6 мес. Этот вид терапии опасен развитием инфекционных осложнений, но при проведении профилактики и адекватном мониторинге они вполне курабельны. Данное исследование будет продолжаться. Планируется проведение III фазы рандомизированного исследования CLARET, в котором будут сравнивать результаты лечения пациентов, получающих консолидирующую терапию алемтузумабом, с контрольной группой.

Группа испанских исследователей предоставила промежуточные результаты II фазы многоцентрового исследования GELLC по поддерживающей терапии ритуксимабом у ра-

нее не леченных больных ХЛЛ после первой линии иммунохимиотерапии по протоколу FCR.

Известно, что схема FCR наиболее эффективна в первой линии терапии ХЛЛ, однако примерно у 30 % пациентов отмечаются признаки рецидива или прогрессирования заболевания в течение 3–4 лет после окончания лечения, что послужило поводом для проведения данного исследования.

С октября 2007 г. по июнь 2009 г. в него было включено 84 пациента, получивших 6 курсов иммунохимиотерапии FCR в стандартных дозах. В случае достижения клинко-гематологической ремиссии и сохраняющегося стойкого клинического ответа спустя 3 мес. после окончания лечения пациенты получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² каждые 2 мес. в течение 3 лет. Все это время они получали профилактически ацикловир и триметоприм/сульфаметоксазол.

Медиана возраста составила 59,9 года (диапазон 37–70 лет), 63 % — мужчины. У 64 % пациентов были немутированные *IgVH*-гены, у 47,6 % — высокий уровень экспрессии CD38, у 57,3 % — высокий уровень экспрессии *ZAP70*, у 26 % — *del(11q)*, у 50 % — *del(13q)*, у 4,7 % — *del(17p)*. МОБ определялась с помощью 4-цветной цитофлюориметрии (чувствительность — 1 клетка ХЛЛ на 10 000 лейкоцитов). Среднее количество проведенных циклов равнялось 5,3. Полностью лечение получило 80 % пациентов.

Представлены результаты, полученные из 29 испанских центров, по которым проведен промежуточный анализ после 1 года (6 циклов) поддерживающей терапии ритуксимабом. При анализе всех пациентов, вошедших в исследование, после первой линии терапии частота общего ответа,

полного ответа, частичного ответа, отсутствия ответа и прогрессии заболевания составила 95,2, 73,8, 21,4, 3,6 и 1,2 % соответственно. Таким образом, из 84 пациентов только 75 были кандидатами на поддерживающую терапию ритуксимабом. У них была установлена МОБ, которая у пациентов в ПР определялась в 27 % случаев, не определялась — в 57 %. Основными осложнениями после первой линии терапии были миелотоксичность (29 пациентов, 33,7 %) и инфекции (34 % пациентов). Из 75 больных, начавших получать поддерживающую терапию, 9 были исключены из исследования из-за прогрессии (1), токсичности (5) и по решению исследователя (3). К июню 2010 г. 37 (49 %) пациентов завершили первый год поддержки и были доступны для оценки ответа. Из них 24 (64,8 %) не имели признаков МОБ. 8 пациентов с признаками МОБ после первой линии терапии на фоне поддерживающего лечения были разделены на две группы: у 3 исчезли признаки МОБ, у остальных 5 она сохранялась, но число лейкозных клеток существенно снизилось. У 4 из 5 пациентов с частичным ответом после первой линии на фоне поддерживающей терапии эффект от лечения стойко сохранялся, а у одного заболевание прогрессировало. В целом на фоне поддерживающей терапии 70,2 % пациентов достигли полного ответа без признаков МОБ и 97,3 % пациентов сохранили ответ, достигнутый после первой линии терапии.

Таким образом, по предварительным данным, поддерживающее лечение ритуксимабом после иммунохимиотерапевтического воздействия по протоколу FCR в первой линии терапии способно улучшать качество достигнутых ремиссий, не увеличивая токсичность и не ухудшая качество жизни пациентов.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

В образовательной программе ASH 2010 по разделу «Множественная миелома» были представлены две лекции, в которых дан подробный анализ проблем системного амилоидоза и моноклональной гаммапатии неопределенного значения.

Первая лекция называлась «Системный амилоидоз легких цепей: достижения в области диагностики, прогнозирования и терапии», авторы Adam D. Cohen и Raymond L. Comenzo (Филадельфия и Бостон, США).

Системный амилоидоз легких цепей (systemic light-chain amyloidosis, AL) вызывается патологическими белками легких цепей иммуноглобулинов, которые соединяются и откладываются в виде особых фибрилл, приводя к нарушению функций органов и смерти, чаще всего от сердечной недостаточности. Авторы называют его «протеотоксической клональной плазмоклеточной болезнью», вызванной аномальными молекулами-предшественницами, которые имеют

неправильную пространственную конфигурацию. Заболеваемость AL составляет 8–10 случаев на 1 000 000 населения в год, средний возраст на момент постановки диагноза — 63 года, средняя продолжительность жизни в отсутствие лечения — 12 мес. Другой, наиболее распространенный, вид системного амилоидоза — транстретин тип (amyloidosis transthyretin, ATTR), вызванный мутантными (наследственными) вариантами или диким (старческим) типом транс-