

зинкиназ со стандартными режимами полихимиотерапии или экспериментальными препаратами.

Недостаточная эффективность монотерапии как иматинибом, так и новыми ингибиторами тирозинкиназ, вероятно, обусловлена, BCR-ABL-независимой активацией многих сигнальных путей, обеспечивающих устойчивость лейкоэмической клетки к этой группе препаратов.

Доклад J.P. Radich на конгрессе был посвящен патогенезу БК ХМЛ. Было подчеркнуто, что ХМЛ на этапе БК перестает быть моногенным, т. е. контролируемым только сигналами, активированными геном BCR-ABL. Возникновение новых хромосомных aberrаций (изохромосома 17 со снижением экспрессии p53, трисомия 8 хромосомы с последующей гиперэкспрессией гена pтс, дополнительная Ph-хромосома), точечных мутаций в генах-супрессорах онкогенной трансформации (p53) или в генах, регулирующих процессы транскрипции и трансляции (SEBPA, PP2A, GATA2 и др.) характерно для лейкоэмических клеток в бластном кризе (J.P. Radich. Education Book, p.384–391; Abstract #1022).

В настоящее время в стандарты обследования больных ХМЛ для оценки эффекта терапии наряду с цитогенетическим исследованием, прочно вошли и молекулярные методы детекции количества гена BCR-ABL и его мутаций. Хотя проблемы стандартизации методик количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) по-прежнему существуют, целесообразность и значимость регулярного молекулярного мониторинга, особенно после достижения ПЦГО не вызывает сомнений. Прогностическое значение БМО и ПМО на фоне терапии ингибиторами тирозин-

киназ, а также после аллоТГСК несомненно. В докладе S.Branford еще раз было подчеркнуто, что увеличение количества BCR-ABL транскрипта даже при сохранении ПЦГО может быть сигналом возникновения резистентных клонов клеток и дальнейшего цитогенетического или гематологического рецидива. Была показана также значимость молекулярных методик исследования для определения мутантных клонов клеток у резистентных больных.

В кооперированном исследовании T.Ernst et al изучали чувствительность разных методик для детекции мутаций гена BCR-ABL у больных, получающих терапию нилотинибом или дасатинибом. Высокоразрешающая денатурирующая жидкая хроматография (denaturing high-performance liquid chromatography-DHPLC) и количественная аллельспецифичная ПЦР признаны наиболее оптимальными методами для выявления мутаций гена BCR-ABL, особенно в незначительном количестве. Было показано, что при появлении или исходном присутствии небольшого количества T315I мутантных клонов клеток на фоне терапии нилотинибом или дасатинибом даже при сохранении клинического эффекта отмечалось постепенное увеличение данного патологического мутантного клона (Abstract #321). Вероятно, при появлении мутаций гена BCR-ABL, вызывающих резистентность к применяемому ингибитору тирозинкиназы, независимо от наблюдаемого клинического эффекта, препарат должен быть отменен с целью предотвращения дальнейшей селекции резистентных клеток и прогрессии заболевания. Если основным механизмом резистентности к иматинибу у больных в поздней ХФ, вероятно, является появление мутаций в гене

BCR-ABL, у пациентов в ранней ХФ, получающих препарат в качестве первой линии, по-видимому, этот механизм не является значимым. Мутации гена BCR-ABL были выявлены только у небольшого количества больных данной группы (Abstract #1934). Требуется дальнейший поиск истинных причин недостаточного эффекта терапии иматинибом в этой группе пациентов.

Если исследование BCR-ABL транскрипта в динамике может способствовать раннему выявлению резистентных к терапии клонов клеток, то определение вида мутации гена BCR-ABL в этих клетках, безусловно, поможет в подборе оптимальной терапии в этой группе пациентов. S.Branford в своем докладе подчеркнула важность широкого исследования обоих методик при рутинном ведении больных ХМЛ (S. Branford. Education Book, p. 376–383).

Таким образом, усовершенствование методов терапии ХМЛ, оценка их эффективности и поиск причин резистентности к ним остается в центре внимания ученых всего мира. Большинство больных на фоне терапии иматинибом в стандартных дозах своевременно получают цитогенетическую, а часть из них и молекулярную ремиссии. Для остальных пациентов методами выбора терапии остаются увеличение дозы иматиниба, применение ингибиторов тирозинкиназ второй генерации (нилотиниб, дасатиниб), а также широкое использование аллоТГСК. Результаты терапии новыми ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы, а также другими экспериментальными препаратами также оптимистичны, но требуется дальнейшее подтверждение их эффективности при хроническом миелолейкозе.

## ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовили канд. мед. наук Ю.А. Алексеева, д-р мед. наук проф. М.А. Волкова

Хроническому лимфолейкозу (ХЛЛ) были посвящены несколько заседаний, на которых обсуждались вопросы патогенеза и терапии. Еще до официального открытия конференции 7 декабря был проведен симпозиум, который назывался «Great Debates in CLL» — большие дебаты по ХЛЛ. На этом симпозиуме доклады были посвящены факторам прогноза при ХЛЛ, определению оптимальной тактики лечения, стандартам лечения и перспективам. В

первом докладе, который был сделан на симпозиуме и посвящен лечению ХЛЛ, председательствующая профессор MD Anderson Cancer Center Susan O'Brien представила данные в пользу использования сочетания флударабина, циклофосфана и мабтеры (режим РФЦ) в качестве первой линии терапии для всех больных, которым показано лечение. Проанализирована группа, состоящая из 93 пациентов. Не менее 50% из них имели III–IV стадию ХЛЛ по Rai. Ме-

диана возраста в исследованных группах составила 74 года. В качестве первой линии терапии были использованы программы флударабин + циклофосфан (ФЦ), эти же препараты в сочетании с ритуксимабом (мабтерой) — схема РФЦ и лечение сочетанием мабтеры и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора — схема Р-ГМ-КСФ. Преимущество имели группы, где были использованы флударабинсодержащие схемы, ча-

стога общего ответа на лечение в них составила 88–89%. Наилучший показатель частоты полных ремиссий был достигнут при назначении режима РФЦ — 52%, в то время как при сочетании флударабина и циклофосфана, но без мабтеры — только 18%, а в группе, получавшей лечение сочетанием мабтеры и колоннестимулирующего фактора, всего 6%. Беспрогрессивная выживаемость также была наилучшей в группе, получавшей все три препарата. Попытка замены флударабина пентостатином привела к снижению частоты полных ремиссий до 40%. В 49% наблюдений после курсов с флударабином отмечена миелосупрессия III–IV степени. Ее длительность удается сократить назначением колоннестимулирующих факторов.

Martin Dyer из University of Leicester (Великобритания) возражал Susan O'Brien. С его точки зрения, более оправданным является дифференцированный подход к назначению препаратов первой линии, а выбор должен делаться с учетом возраста и факторов риска. Он считает, что больным с серьезной сопутствующей патологией следует назначать хлорбутин. В наблюдениях из клиники, которую он представляет, этот вариант лечения позволял контролировать симптомы заболевания, но не влиял на продолжительность жизни пациентов. При выборе лечения для больных без серьезной сопутствующей патологии учитывались данные цитогенетического исследования. Больные, не имеющие делеции короткого плеча 17 хромосомы (17p-), получали лечение комбинацией флударабина с циклофосфаном или флударабина, циклофосфана и мабтеры. Больным с делецией 17p- назначался алемтузумаб (кэмпас) в сочетании с метилпреднизолоном. Алемтузумаб — гуманизированное моноклональное антитело против антигена CD52. В настоящее время известно, что больные с делецией 17p- практически нечувствительны к терапии, не включающей кэмпас, ремиссии, получаемые при использовании других препаратов (например, флударабина), оказываются кратковременными. Алемтузумаб и метилпреднизолон обладают способностью индуцировать апоптоз лимфоидных клеток r53-независимым путем, что важно при наличии делеции 17p-, при которой этот путь в значительной степени блокирован. Важно использовать терапию кэмпасом у таких больных рано, с самого начала лечения, чтобы избежать селекции агрессивного клона с 17p- под влиянием другой терапии, к которой клетки этого клона не чувствительны.

В то же время профессор Martin Dyer подтвердил, что в общей группе наилучшие показатели по частоте ремиссий, в том числе полных, достигаются при использовании схемы РФЦ; в их наблюдениях общих ответов и полных ремиссий при назначении РФЦ получено 90 и 70% соответственно, при назначении алемтузумаба (кэмпаса) — 83 и 24%.

В докладах Stephan Stilgenbauer (University of Ulm, Германия) и Mark A. Weiss (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, США) обсуждался вопрос о роли прогностических факторов при выборе тактики лечения пациента с ХЛЛ. Продемонстрирована наибольшая общая выживаемость пациентов с делецией 13 хромосомы, средние показатели выживаемости при трисомии 12 хромосомы, крайне неблагоприятно влияют делеции 11 и 17 хромосом (рис. 1).

Однако в настоящее время отсутствуют большие клинические исследования внутри каждой из цитогенетических прогностических групп, позволяющие оценить эффективность различных методов терапии в зависимости от наличия или отсутствия других прогностических признаков: таких, как экспрессия ZAP 70 или CD 38.

Особое внимание было уделено вопросу, который при ХЛЛ привлек внимание лишь в последние годы: эрадикация минимальной резидуальной болезни (получение полной молекулярной ремиссии). Можем ли мы сегодня считать целью терапии достижение эрадикации минимальной резидуальной болезни и таким образом излечить ХЛЛ? Да, считает профессор Martin Dyer. Это делает оправданной консолидирующую и поддерживающую терапию алемтузумабом, поскольку у 20% больных с ремиссией после терапии

алемтузумабом достигается эрадикация минимальной остаточной болезни. В настоящее время план лечения больного ХЛЛ должен включать максимальное уменьшение объема опухоли с помощью флударабин-содержащего режима (предпочтительно РФЦ) и консолидацию алемтузумабом с достижением эрадикации минимальной остаточной болезни. Молодым пациентам следует проводить аутологичную или аллогенную, в том числе от неродственного донора, трансплантацию гемопоэтических клеток.

В то же время прозвучали и возражения против столь активной терапии ХЛЛ. Alessandra Ferrajoli (MD Anderson Cancer Center, США) обратила внимание на высокую частоту инфекционных осложнений при проведении подобного рода режимов и считает возможным их внедрение в широкую клиническую практику только при появлении более надежных методов профилактики цитомегаловирусной инфекции. Высокая частота инфекционных осложнений при ХЛЛ обусловлена гипогаммаглобулинемией, нейтропенией, изменением функции компонента и Т-клеточной активности, а также ассоциируется с определенными видами терапии. Внедрение флударабин-содержащих программ и алемтузумаба сопряжено с возрастанием частоты оппортунистических инфекций. Использование терапии с высоким риском осложнений в каждодневной практике для лечения резидуальной болезни, по мнению Alessandra Ferrajoli, нецелесообразно.

O. John Byrd (The Ohio State University, США) выступил с докладом о возможностях новых лекарственных средств в лечении ХЛЛ. Лумиликсимаб — химерное моноклональное ан-

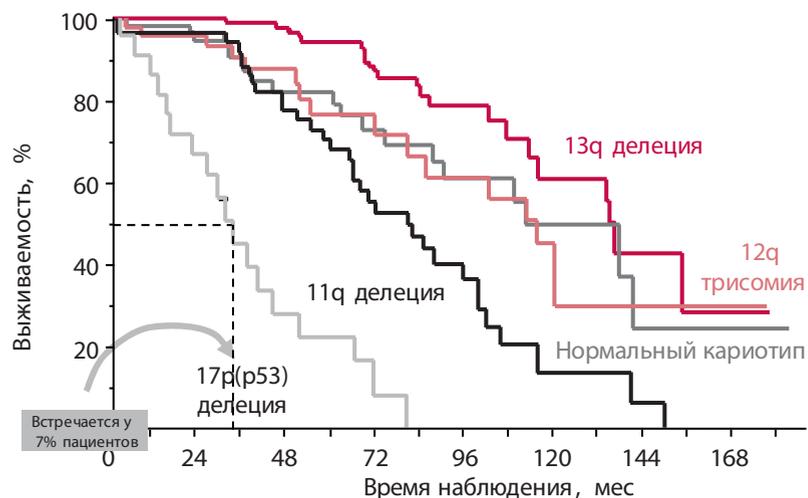


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с ХЛЛ при выявлении цитогенетических нарушений (H.Dohner et al. N Eng J Med. 2000; 343:1910–6)

титело против CD23 антигена, высоко экспрессированного на клетках ХЛЛ. Предварительные результаты III фазы клинического исследования сравнения комбинаций РФЦ и РФЦ с лумиликсимабом у больных с рецидивом ХЛЛ показали сравнимую частоту общего ответа (72 и 73%) и преимущество в частоте полных ремиссий при добавлении лумиликсимаба 25 и 52% соответственно. Синтезированные новые анти-CD-20 молекулы — ofatumumab и veltusumab — обладают, по предварительным данным, большой эффективностью. Активно изучаются препараты из группы ингибиторов ацетилирования гистонов, цитокины (IL-21).

Сегодня на выбор варианта лечения влияет оценка состояния пациента, персональный опыт врача, биология конкретного варианта опухоли (иммунологические, молекулярно-биологические прогностические факторы) и существующие стандарты терапии. Эти стандарты определяются результатами клинических исследований, но в клинические исследования включаются пациенты с лучшим соматическим статусом и предпочтение при их наборе отдается не самой старшей возрастной группе. Однако следует помнить, что ХЛЛ — заболевание, для которого средний возраст составляет 65 лет. Это не позволяет однозначно проецировать данные клинических исследований в широкую клиническую практику и заставляет спорить: для всех ли больных оптимально то, что представляется лучшим?

В нескольких докладах на основных сессиях подчеркивалось, что качество жизни больных ХЛЛ не всегда прямо коррелирует с проявлениями болезни, и нередко больные с минимальными проявлениями ХЛЛ, не нуждающиеся в лечении, испытывают депрессию, связанную с сознанием болезни и вызывающую резкое снижение качества их жизни. Вопреки существующему мнению, чаще депрессия развивается у больных, которым не назначается лечения. Она вызвана беспокойством о возможности «упустить время» для достижения наилучшего результата. Как указывают T.D. Shanafelt и N.E. Kay (Education Book, p. 324–332), наибольшее беспокойство у больного вызывает то, что у него обнаружена болезнь, но «ничего не делается». Авторы подчеркивают, что при возможности современной терапии ее целью является достижение полной или хотя бы выраженной частичной ремиссии и максимальное продление полученного эффекта. Препаратами выбора даже для больных старше 70 лет во

всех случаях, когда соматический статус больного позволяет надеяться, что его продолжительность жизни превысит 2 года, должны быть схемы РФЦ или РФ, или ФЦ. Хлорамбуцил может быть рекомендован реже, преимущественно тогда, когда больной фактически не нуждается в лечении, но беспокоится, что «ничего не делается».

Преимущества современного «золотого стандарта» терапии ХЛЛ — схемы РФЦ продемонстрировано в совместном исследовании из MD Anderson Cancer Center и University of California. Исследовано 190 больных ХЛЛ и показано, что мутационный статус лейкоэмических лимфоцитов, являющийся наиболее значимым фактором прогноза, при терапии РФЦ не влияет на частоту получаемых ремиссий: независимо от мутационного статуса удается получить 74–75% полных ремиссий. Мутационный статус влиял лишь на длительность получаемых ремиссий, которая была высокой в обеих группах, но продолжительней в группе с мутировавшими генами иммуноглобулинов лейкоэмических лимфоцитов: в группе с мутировавшими генами у 93% больных после терапии РФЦ ремиссия сохранялась на протяжении 5 лет, в то время как в группе с немутировавшими генами лишь у 46% больных. Тем не менее в обеих группах сохранялась высокая продолжительность жизни: 5-летняя общая выживаемость составила 83 и 77% (Abstract # 753).

Эффективность включения мабтеры в схемы терапии ХЛЛ продемонстрирована в пока небольшом кооперированном рандомизированном многоцентровом исследовании NCRI CLL201 из Великобритании. Больные получали либо флударабин, циклофосфан и митоксантрон (ФЦМ), либо те же препараты и мабтеру (ФЦМ-Р). Как частота общего эффекта, так и число полных ремиссий были выше в группе, получавшей мабтеру: общий эффект 57% в группе ФЦМ и 70% в группе ФЦМ-Р, полных ремиссий 13 и 43% соответственно, молекулярных ремиссий 9 и 22% соответственно (Abstract #752).

На конгрессе подчеркивалось, что современная терапия ХЛЛ, будучи высокоэффективной, в то же время является причиной углубления свойственного ХЛЛ дефицита иммунитета и вызванного этим учащения и утяжеления инфекционных осложнений (V.A Morrison. Education Book, p. 332–338). Однако при проведении профилактики инфекционных осложнений (особенно вирусных инфекций и пневмоцистных пневмоний) исполь-

зование наиболее эффективной терапии РФЦ сопровождается тяжелыми инфекциями только в 2,6% случаев. Инфекции возникают чаще у больных, ранее уже получавших терапию и реже — у первичных больных. Особенно часто наблюдаются инфекции у рефрактерных к флударабину и поэтому леченных кладрибином больных: у 26% первичных больных ХЛЛ, получавших кладрибин, и у 45% больных, которым кладрибин назначался как терапия второй линии при рефрактерности к флударабину.

В нескольких докладах было продемонстрировано, что при проведении консолидирующей терапии кампасом (алемтузумабом) необходима профилактика герпетических и бактериальных инфекций, особенно после терапии, включающей флударабин (Abstracts # 755,756).

В совместном исследовании из Швеции и Австралии было проведено сравнение эффективности относительно высоких доз хлорамбуцила (по 10 мг/м<sup>2</sup> в течение 10 дней), флударабина (по 25 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней) и кладрибина (по 5 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней). Всего больные получали по 6 курсов терапии. В исследование был включен 221 больной. Общая эффективность терапии была ниже у получавших хлорамбуцил и практически одинаковой в двух других группах: 62, 70 и 75% соответственно. Среднее время до прогрессирования составило 9 мес при лечении хлорамбуцилом, 10 мес — флударабином и 25 мес при терапии кладрибином. Однако длительность цитопении и частота инфекционных осложнений, в том числе послуживших причиной смерти, были больше среди получавших кладрибин (Abstract # 630).

Одним из вопросов, рассматривавшихся на конгрессе и освещенных в обзоре L.R. Goldin и S.L. Slager (Education Book, p. 339–345) является вопрос о семейном ХЛЛ. По последним опубликованным в США данным, в период 2000–2004 гг. частота ХЛЛ в США составила 3,9 на 100 000 населения со средним возрастом при установлении диагноза 72 года. Из них у 5% имеются кровные родственники, больные ХЛЛ. Наиболее часто ХЛЛ болеют белые (4,14 на 100 000), на втором месте — черные (3,03 на 100 000), за ними следуют выходцы из стран Латинской Америки (1,94 на 100 000), на предпоследнем месте по частоте ХЛЛ находятся коренные жители Америки (американские индейцы — 1,44 на 100 000) и на последнем — выходцы из азиатских стран — 0,84 на 100 000 населения. В отличие от солидных опухо-

лей риск ХЛЛ не возрос у эмигрантов, переселившихся в США из стран с низкой заболеваемостью ХЛЛ. Это подчеркивает роль генетических факторов в возникновении ХЛЛ. Цитогенетические исследования методом FISH показали, что у 12 из 14 больных, имевших больных ХЛЛ родственников, имелась делеция 13q, что значительно превышает частоту этой аберрации среди всей популяции больных ХЛЛ — 50–60% в больших сериях наблюдений. У 3,5% здоровых людей старше 40 лет и у 5,5% старше 65 лет обнаруживается моноклоновый В-лимфоцитоз, иммунологически соответствующий иммунологическому профилю В-ХЛЛ, однако, с числом лимфоцитов, меньше необходимого для диагноза ХЛЛ. У части носителей моноклонового лимфоцитоза обнаружена делеция 13q14. Многолетнее наблюдение за 111 такими индивидуумами показало, что у 42% из них количество лимфоцитов с иммунофенотипом В-ХЛЛ возросло до уровня, необходимого для диагноза ХЛЛ, в среднем за 3,7 года, а 5% этих пациентов потребовалось лечение. Несмотря на настойчивые исследования семейного ХЛЛ, все попытки идентифицировать гены, ответственные за его возникновение, пока не увенчались успехом.

Дополняет представление о моноклоновом лимфоцитозе как об очень ранней стадии ХЛЛ и исследование, проведенное в клинике Мауо в Рочестере (США). В этом исследовании было показано, что время до прогрессирования и необходимости в лечении было достоверно короче при экспрессии на лимфоцитах CD38 (Abstract # 748).

Среди докладов, посвященных биологии ХЛЛ, был интересный доклад о прогностическом значении числа разрушенных клеток (тени Боткина—Гумпрехта) в мазке. Как известно, эти клетки появляются при приготовлении мазка и считаются не имеющими прогностического значения, поскольку отражают свойственную ХЛЛ неустойчивость лейкоэмических лимфоцитов к механическим воздействиям. Однако при исследовании мазков 337 больных оказалось, что число разрушенных клеток коррелировало с выживаемостью больных: выживаемость оказалась достоверно более высокой у больных с более чем 30% разрушенных клеток в мазках (Abstract # 745).

В докладе из MD Anderson Cancer Center на большом числе наблюдений (473 больных) было показано, что наличие комплексных хромосомных

аббераций при стандартном цитогенетическом исследовании является более важным прогностическим фактором для результатов терапии и выживаемости больных, чем данные FISH, иммунный статус и экспрессия ZAP 70 (Abstract # 2065). В наблюдениях из этого же госпиталя показано, что наличие делеции 11q при современной терапии не является больше неблагоприятным прогностическим признаком. У 69 больных из 708 обследованных была обнаружена 11q— без сочетания с 17p—, но нередко в сочетании с другими хромосомными абберациями (делеция 13q— или трисомия 12). Больные получали лечение РФЦ и Р+ГМ-КСФ или РФЦ+кэмпас. Общий эффект получен у 100% больных, получавших РФЦ и РФЦ+кэмпас, и лишь у 33% в группе, получавшей мабтеру в сочетании с колониестимулирующим фактором. Частота полных ремиссий составила 88% в группе леченных РФЦ 100% в группе получавших РФЦ и кэмпас и 0 среди леченных без цитостатических препаратов (группа получавших мабтеру и Г-КСФ). Авторы делают вывод, что при лечении больных с 11q— схема РФЦ в чистом виде или в сочетании с консолидацией кэмпасом должна использоваться обязательно.

## НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Подготовил В.А. Доронин

### В-клеточные лимфомы

#### Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — второй (после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, ДВККЛ) наиболее часто встречающийся вариант неходжкинской лимфомы (НХЛ), который составляет 20–25% всех случаев НХЛ в США и Европе. За последние два десятилетия было предложено несколько прогностических моделей заболевания. Наиболее распространены специально разработанный для ФЛ прогностический индекс, получивший название FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Он включает пять независимых прогностических факторов (уровень гемоглобина, ЛДГ, стадию по Ann Arbor, количество вовлеченных нодальных зон, возраст) и позволяет разделить больных в зависимости от выживаемости на три категории: низкого, промежуточного и высокого риска. К его недостат-

кам можно отнести то, что он не всегда позволяет определить необходимость начала терапии. Так, например, молодые пациенты с I–II стадиями, большой локализованной ретроперитонеальной массой опухоли и со временем (но не на момент диагностики) повышенным уровнем ЛДГ будут отнесены к группе низкого риска, хотя для большинства клиницистов такая ситуация является основанием для начала терапии. И наоборот, у некоторых пожилых больных с диссеминированной ФЛ без клинических и биологических признаков активности заболевания оправдана выжидательная тактика, несмотря на то что многие из них попадают в группу высокого риска. Тем не менее FLIPI прост для клинического использования и является основой для статистического анализа в подавляющем большинстве клинических исследований.

В последнее десятилетие активно изучаются различные биологические факторы прогноза. Международным

консорциумом LLMPP (Leukemia Lymphoma Molecular Profiling Project) было исследовано 286 образцов ФЛ с целью определения профиля экспрессии генов. Исследователями были выделены две основные геномные характеристики, которые независимо влияли на выживаемость больных с ФЛ. Первая, ассоциирующаяся с благоприятным прогнозом, получила название «иммунный ответ 1» и включала экспрессию генов, кодирующих Т-клеточные маркеры, некоторые из которых четко определены на Т-лимфоцитах различных субпопуляций. Вторая — «иммунный ответ 2», где преобладали гены, преимущественно экспрессирующиеся в макрофагах. Она позволила выделить группу пациентов (25%), где медиана выживаемости составляла только 3,9 года. Эти данные позволили различным исследовательским группам изучить иммуногистохимические особенности клеточного микроокружения при ФЛ. Так, группой из Ванкувера было