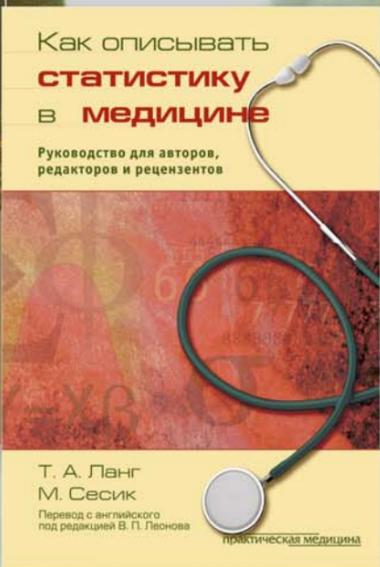
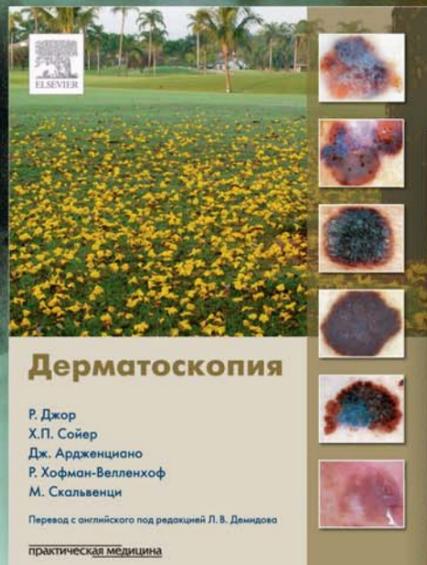
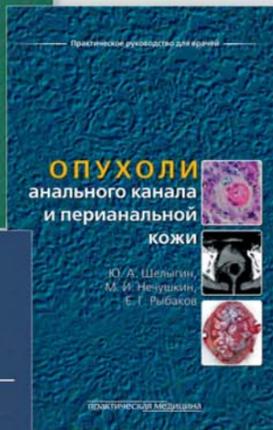


НОВЫЕ КНИГИ

практическая медицина



заказать книги по издательской цене можно на сайте издательского дома www.medprint.ru



Чем дальше вы смотрите в прошлое, тем дальше вы сможете увидеть в будущем.

Уинстон Черчилль

Хронический миелолейкоз: вчера, сегодня, завтра. К 165-летию первого описания

М.А. Волкова

РЕФЕРАТ

Chronic myeloid leukemia: yesterday, today, tomorrow. 165 years from the first description

M.A. Volkova

SUMMARY

This review presents the history of the nosological recognition of chronic myeloid leukemia, its clinical peculiarities, pathogenesis and development of therapeutic approaches. Results of radiotherapy and treatment with busulfan, hydrourea, alfa-interferon, and ABL-tyrosine kinase inhibitors (imatinib, nilotinib, dasatinib) are described. Some new approaches to the elimination of leukemic stem cells are presented.

Keywords: chronic myeloid leukemia, CML, pathogenesis of chronic myeloid leukemia, therapy of chronic myeloid leukemia.

N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: volkova@orc.ru

Принято в печать: 6 декабря 2010 г.

В работе представлена история описания хронического миелолейкоза, изучения его клинических особенностей, патогенеза и развития терапии. Приводятся результаты применения рентгенотерапии, миелосана, гидроксимочевины, интерферона- α и ингибиторов ABL-тирозинкиназы — иматиниба, nilotiniba и dasatiniba. Излагаются некоторые сведения о направлении поиска возможностей уничтожения стволовых лейкозных клеток.

Ключевые слова

хронический миелолейкоз, ХМЛ, патогенез хронического миелолейкоза, лечение хронического миелолейкоза.

ВВЕДЕНИЕ

В этом году исполнилось 165 лет со времени описания хронического миелолейкоза (ХМЛ) — заболевания, для обозначения которого впервые был применен термин «лейкемия». Это был первый лейкоз, описанный у человека, первое онкологическое заболевание, при котором у человека была обнаружена специфическая хромосомная аномалия, и первый хронический лейкоз, для лечения которого разработана патогенетическая терапия.

В 1845 г. в Эдинбургском медицинском журнале появились одна за другой две статьи патолога Королевского колледжа г. Эдинбурга Джона Беннетта (J.N. Bennett), представлявшие анатомические данные, которые были обнаружены при вскрытии двух умерших, страдавших при жизни увеличением селезенки и печени и погибших, как полагал автор, от «заражения крови» [1, 2].

Д. Беннетт описал микроскопическую картину болезни, снабдив свое сообщение рисунками клеток, обнаруженных в крови больных, и назвал картину крови «лейкоцитемией», однако рассматривал эти изменения

как результат сепсиса. Через 6 нед. после первой статьи Д. Беннетта появилась работа 24-летнего патолога берлинского госпиталя Шарите Рудольфа Вирхова (Rudolf Karl Virchow), который, детально описывая патологическую картину у умершего больного, впервые высказал мнение, что клетки в крови больного изменены не под влиянием гнойной инфекции, а характерны для ранее не известной болезни [3].

Двумя годами позже, в 1847 г., Р. Вирхов снова описал аналогичную патологоанатомическую картину умершего больного и для обозначения заболевания впервые использовал термин «лейкемия», назвав заболевание «селезеночной лейкемией» [4]. Это было первое употребление термина «лейкемия»; таким образом, хронический миелолейкоз стал первым заболеванием, для обозначения которого этот термин был использован. Позже Р. Вирхов выделил другую форму болезни, характеризующуюся увеличением не только селезенки, но и лимфоузлов, которую он назвал «лимфатической лейкемией» [5]. Это описание способствовало разграничению и более пристальному изучению различных вариантов лейкоза.



Рис. 1. Джон Беннетт



Рис. 2. Рудольф Вирхов

Несмотря на детальное описание, медицинское сообщество не сразу согласилось с существованием «новой» болезни, в печати даже появилась статья одного из известных немецких врачей, который писал: «...нам не нужны новые болезни, у нас достаточно болезней». В то же время уже в 1846 г. было опубликовано первое прижизненное описание лейкемии [6]. Постепенно, по мере того как появлялись все новые сообщения, диагноз лейкемии стал употребляться все шире.

В течение нескольких лет после первых сообщений в печати продолжался спор между английскими и немецкими врачами о приоритете в открытии лейкемии. Конечному спору был положен выступлением Р. Вирхова, который публично заявил, что Д. Беннетт описал несомненный случай лейкемии на несколько недель раньше, чем он, Р. Вирхов, сделал свое первое сообщение. Тем не менее в последующем приоритет в открытии лейкемии, как правило, приписывается Р. Вирхову в связи с сделанным им более детальным описанием заболевания, предложенным названием, которое употребляется до настоящего времени, а главное — оценкой изменений крови как важнейшего признака, присущего данной болезни.

Для того чтобы со всей полнотой оценить сделанное Д. Беннетом и Р. Вирховым открытие, следует иметь в виду, что в то время, когда появились первые описания лейкозов, еще не было возможности окрашивать клетки крови и под микроскопом рассматривались неокрашенные мазки. Лишь в 1880 г. Пауль Эрлих предложил метод окраски клеток крови, позволивший детально рассмотреть клетки под микроскопом и выделить различные формы лейкоза [7].

НАЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ТЕРАПИИ

Первые попытки лечения ХМЛ были предприняты только через 20 лет после его описания. В 1865 г. на заседании Берлинского терапевтического общества д-р Х. Лиссаур сообщил о двух своих пациентах, имевших характерную для ХМЛ клиническую картину, у которых ему удалось добиться улучшения самочувствия и сокращения размеров селезенки с помощью мышьяка в виде фовлерова раствора [8]. До начала XX в. фовлеров раствор оставался единственным средством лечения ХМЛ, несколько уменьшая размеры селезенки и тем самым давая небольшое и кратковременное облегчение больным. Продолжительность жизни больных оставалась короткой — не более 2–3 лет; к тому же из-за часто резко выраженной спленомегалии, анемии и кахексии, вызванной невозможностью принимать достаточное количество пищи из-за сдавления желудка огромной селезенкой, как правило, последние 1–1,5 года больной был тяжелым инвалидом, вынужденным большую часть времени проводить в постели.

В 1895 г. были открыты рентгеновские лучи. Когда в 1901 г. К. Рентгену была присуждена первая в истории Нобелевская премия по физике, Нобелевский комитет особо подчеркнул практическое значение этого открытия. Вскоре оно было применено в медицине не только с диагностической, но и с лечебной целью: в 1903 г. американский врач Н. Сени впервые использовал рентгеновские лучи для облучения селезенки при ХМЛ [9]. Значительное уменьшение органа, которое достигалось в результате облучения, одновременное снижение числа лейкоцитов и хорошая переносимость лучевой терапии привели к быстрому распространению этого метода лечения. Вскоре, однако, стало очевидным, что продолжительность достигаемого эффекта составляла, как правило, не более 5–6 мес., а при повторном облучении с каждым разом как

выраженность, так и длительность достигнутого уменьшения селезенки становились все меньше. Больные ХМЛ большую часть жизни были пациентами стационаров, где им проводилось лучевое лечение.

Попытки применить другие средства терапии не были успешными: бензол, уретан, радиоактивный фосфор, эмбихин, допан оказались не более эффективными, но более токсичными и хуже переносимыми лечебными средствами, чем облучение селезенки. Это было причиной того, что до середины XX в. рентгенотерапия оставалась по сути единственным методом лечения ХМЛ. Средняя продолжительность ремиссий при ХМЛ составляла в то время 4–6 мес., средняя продолжительность жизни — 35–42 мес. [10]. Лишь 15 % больных доживали до 5-летнего срока [11].

МИЕЛОСАН В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Важнейшим событием в терапии ХМЛ стало применение синтезированного в 1953 г. двумя английскими учеными препарата алкилирующего действия 1,4-диметилсульфонилосибутана, известного в разных странах под разными названиями: в Англии — милеран, во Франции — мизульбан, в США — бусульфан, в России — миелосан [12].

В клинической практике для лечения больных ХМЛ миелосан был впервые использован известным английским химиотерапевтом Д. Голтоном [13]. Д. Голтон прожил долгую жизнь (он умер в 2006 г.) и мог видеть, какое блестящее развитие химиотерапия ХМЛ, у истоков которой он стоял, получила в начале XXI в.

Врачи, начавшие свою практическую деятельность в XXI в., когда появление в терапии ХМЛ ингибиторов АВЛ-тирозинкиназы совершенно изменило клиническое течение ХМЛ и поставило вопрос о возможности его излечения, мало знают о том, какую огромную роль в XX в. в лечении ХМЛ сыграл миелосан.

Уже в первых публикациях отмечалась прекрасная переносимость и высокая эффективность препарата. По мере накопления опыта стало очевидным, что миелосан эффективен практически у всех ранее не леченных больных и нередко вызывает ремиссии у больных, ставших резистентными к рентгенотерапии. Применение миелосана радикально улучшило качество жизни больных ХМЛ, поскольку появилась возможность с помощью этого препарата, применяя поддерживающую терапию, на протяжении всей хронической стадии болезни контролировать количество лейкоцитов, удерживая его на нормальном или незначительно повышенном уровне, и сохранять нормальные размеры селезенки. Большинство больных на протяжении всей хронической стадии болезни сохраняли соматическую компенсацию и трудоспособность. Ранее уже на первом году болезни становившиеся нетрудоспособными инвалидами, больные получили возможность вести образ жизни здорового человека и работать, оставаясь полноценными членами общества и своей семьи. Средняя продолжительность жизни, однако, увеличилась незначительно: при симптоматическом лечении она составляла, по данным большинства авторов, 25–30 мес. [14], при рентгенотерапии — 30–42 мес. [15, 16], при терапии миелосаном — 42–55 мес. [10, 17]; до 5-летнего срока доживало не более 30–40 % больных [10, 18].

При использовании рентгенотерапии больные ХМЛ умирали чаще всего от истощения, анемии, присоединяющихся инфекций. При лечении миелосаном эти причины смерти практически исчезли и больные в большинстве случаев стали доживать до развития патогенетически

детерминированной терминальной стадии болезни — бластного криза.

В «эру миелосана» врачи впервые столкнулись со всем разнообразием клинических проявлений терминальной стадии ХМЛ. В большинстве случаев за несколько недель до развития клинической картины бластного криза у больного начинала меняться картина крови: появлялась тенденция к увеличению количества лейкоцитов при прежней дозе миелосана, менялась формула крови, при этом сумма незрелых клеток (миелоцитов, метамиелоцитов, отдельных промиелоцитов и единичных бластных клеток) начинала постепенно превышать сумму зрелых, увеличение дозы миелосана приводило лишь к снижению числа лейкоцитов, но не к улучшению формулы крови, а через некоторое время, обычно через 2–4 нед., разворачивалась картина бластного криза. Трудно описать всю горечь, которую испытывал врач, несколько лет лечивший больного, наблюдавший развитие симптомов бластного криза и не имевший возможности помочь своему пациенту, зная, что того ожидает близкая и мучительная смерть. Средства, применяемые в терапии острых лейкозов, при бластном кризе ХМЛ в подавляющем большинстве случаев давали лишь неполный и кратковременный эффект. Продолжительность жизни с момента развития бластного криза редко превышала полгода.

Картина терминальной стадии болезни всегда была очень тяжелой: высокие подъемы температуры с ознобами и проливными потоми, быстрая потеря массы тела, обычно быстро нарастающее увеличение селезенки, а иногда и печени, резкая слабость и самый тяжелый нередкий симптом — мучительная боль, вызванная инфильтрацией бластными клетками надкостницы, плевры, нервных стволов.

Учащение случаев развития бластного криза при использовании миелосана привело к бурной дискуссии на страницах медицинской печати. Был поставлен вопрос, не является ли миелосан причиной развития бластного криза при ХМЛ. Эти сомнения инициировали прямое сравнительное рандомизированное исследование эффективности миелосана и рентгенотерапии, которое началось в Англии в сентябре 1959 г. Всего было включено 102 больных. Через 3 года от начала исследования оставалось в живых 62,5 % больных, получавших миелосан, и лишь 33,3 % получавших рентгенотерапию. Средняя продолжительность жизни леченных миелосаном составила 3,5 года, облучением селезенки — 2,5 года [19]. После публикации данных этого исследования рентгенотерапия практически перестала применяться как ведущий метод лечения ХМЛ, и на протяжении 40 лет миелосан оставался основным средством терапии этого заболевания.

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В XX ВЕКЕ

В XX в. было сделано важнейшее открытие, которое определило дальнейшее направление изучения патогенеза и поисков терапии ХМЛ и привело к разработке препаратов патогенетического действия, применяемых в настоящее время.

В 1950-е годы сотрудник патологоанатомической лаборатории медицинской школы Университета Пенсильвании Питер Ноуэлл (Peter Nowell) изучал влияние гипотонии на состояние хромосом в клеточной культуре. В то время цитогенетика находилась на самом начальном этапе своего развития. Лишь в 1956 г. было установлено, что у человека имеется 46 хромосом. Поскольку П. Ноуэлл ранее работал в радиологической лаборатории и изучал



Рис. 3. Питер Ноуэлл и Дэвид Хангерфорд (слева направо)

радиационный канцерогенез, ему показалось интересным оценить влияние радиации на хромосомы человека. Он пригласил для совместной работы молодого выпускника медицинской школы Дэвида Хангерфорда (David Hungerford), который в это время готовил диссертацию о человеческих хромосомах и нуждался в материале для изучения. П. Ноуэлл выращивал в культуре человеческие клетки, Д. Хангерфорд изучал хромосомы в них.

Сначала обследовали несколько больных с острыми миелобластными лейкозами, у которых не было обнаружено каких-либо изменений хромосом, затем были взяты клетки крови у двух мужчин, больных ХМЛ, и в обоих случаях Д. Хангерфорд обнаружил укорочение одной из хромосом. Нужно иметь в виду, что в это время еще не была разработана техника дифференциальной окраски хромосом, поэтому неудивительно, что первым было предположение об укорочении Y-хромосомы, как это встречается в определенном проценте случаев у мужчин. Однако, исследовав затем хромосомы нескольких женщин, больных ХМЛ, П. Ноуэлл и Д. Хангерфорд обнаружили укорочение одной из хромосом у всех обследованных. Им стало ясно, что речь идет об изменениях одной из маленьких аутосом. Авторы сделали два вывода из своего открытия, обесмертившего их имена: во-первых, что укорочение одной из хромосом характерно для ХМЛ; во-вторых, и это было не менее важным, что поскольку у всех больных ХМЛ измененная хромосома обнаруживается во всех клетках крови, значит, болезнь происходит из одной клетки, которая в связи с произошедшей в ней мутацией получает преимущества в своем росте, что и ведет к распространению больного клона клеток и, следовательно, имеет непосредственное отношение к патогенезу ХМЛ. Сделанное открытие очень скоро было подтверждено другими лабораториями, и на I Международной конференции по номенклатуре хромосом в 1960 г. было решено назвать укороченную хромосому при ХМЛ филадельфийской по названию города, в котором открытие было сделано [20].

Происхождение ХМЛ из одной мутировавшей клетки, иными словами, клоновый характер заболевания, вскоре было подтверждено работами П. Фиалкова (P. Fialkow) и его коллег [21]. Таким образом, ХМЛ стал первым заболеванием человека с доказанным клоновым происхождением и первым заболеванием, при котором у человека обнаружен специфический цитогенетический признак.

Значение этого открытия невозможно переоценить, оно стало базой и отправной точкой всех последующих исследований, приведших к созданию патогенетической терапии ХМЛ.

Следующий важнейший шаг в понимании патогенеза ХМЛ был связан с развитием техники дифференциальной



Рис. 4. Джанет Д. Роули

окраски хромосом и работами Джанет Д. Роули (Janet D. Rowley), которая показала, что, во-первых, при ХМЛ укорочена хромосома не 21, как полагали ранее, а хромосома 22 и, во-вторых, что одновременно с укорочением одной из хромосом 22-й пары имеется удлинение одной из хромосом 9-й пары, что могло возникнуть в результате реципрокной транслокации, взаимного обмена участков хромосом 9 и 22 [22]. Эта и последующие работы Дж. Роули, в которых она описала t(15;17) при остром промиелоцитарном лейкозе [23] и t(8;21) при одном из вариантов острого миелобластного лейкоза [24], внесли огромный вклад в понимание того, что каждой опухоли присущи определенные цитогенетические изменения и, следовательно, именно они играют основную роль в патогенезе заболевания. Значение работ Дж. Роули было высоко оценено, ей были присуждены многие научные награды, а в 2009 г. она получила Президентскую медаль Свободы — высшую гражданскую награду США.

Следующим шагом в изучении патогенеза ХМЛ были работы группы исследователей из Роттердама, которые показали, что при обнаруженной у больных ХМЛ транслокации происходит перенос с хромосомы 9 на хромосому 22 того участка, где у мышей располагается онкоген *ABL*, способный при трансфекции здоровым мышам инициировать у них заболевание, аналогичное мышному лейкозу, вызываемому вирусом Абельсона [25]. Было высказано предположение, что описанная транслокация у человека обуславливает активацию гена *ABL* и что эта активация имеет значение для развития заболевания. Это предположение было подтверждено многими работами 80–90-х годов XX в., в которых было показано, что трансфекция гена *BCR-ABL* в мышные стволовые клетки вызывает у мышей заболевание, напоминающее человеческий ХМЛ [26, 27]. Эти исследования были первые в огромной серии работ, приведших к расшифровке патогенеза ХМЛ и механизма постепенного вытеснения нормального кроветворения патологическим клеточным клоном. В результате этих работ было установлено, что располагающийся на длинном плече хромосомы 9 ген *ABL* кодирует образование ключевого для регуляции кроветворения белка p145^{ABL}. Этот белок имеет три важных домена: SH1 с функцией тирозинкиназы, катализирующей фосфорилирование тирозина в процессе передачи в клетке сигнала пролиферации, SH2 и SH3, ответственные за взаимодействие белка p145^{ABL} с другими белками, в частности с интегрином и актином, через

которые клетка получает сигналы от микроокружения. Домен SH3, кроме того, имеет функцию естественного блокатора активности *ABL*-тирозинкиназы в нормальных условиях. Было доказано, что удаление этого домена из клетки или перемещение его, как это происходит при транслокации 9;22, в другую позицию приводят к активации *ABL*-тирозинкиназы [28]. В результате t(9;22) часть гена *ABL* оказывается перемещенной с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22, в то место, где находится ген *BCR*, кодирующий образование белка p160^{BCR}. Это ведет к активации ряда ферментов, в частности серин-треонинкиназы, участвующей в клеточном цикле и определяющей пролиферативную активность клетки. В результате указанных перемещений образуется слитный ген *BCR-ABL*, который служит диагностическим маркером ХМЛ. В настоящее время доказано, что ХМЛ без наличия гена *BCR-ABL* не существует.

Клиническое изучение ХМЛ в тот период, когда практически все больные получали одинаковую терапию миелосаном, привело к пониманию того, что, несмотря на единый патогенетический механизм развития заболевания и одинаковую терапию, клиническое течение и продолжительность ХМЛ могут значительно отличаться у разных больных. Были предприняты многочисленные попытки создания прогностической модели течения ХМЛ. В результате анализа течения и продолжительности заболевания у 1635 больных из разных стран члены международной группы по изучению ХМЛ предложили формулу определения прогноза заболевания для больных в хронической стадии ХМЛ, которая получила название индекса Sokal [29]. Эта прогностическая формула дала возможность объективно сравнивать результаты лечения, получаемые различными авторами. Она применяется в научных исследованиях до настоящего времени.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ XX ВЕКА

Уже с 60-х годов XX в. стали появляться отдельные сообщения о хорошем эффекте при ХМЛ гидроксимочевина — ингибитора рибонуклеотидазы, фермента, необходимого для синтеза ДНК. В отдельных работах отмечались хорошая переносимость препарата, малое количество побочных эффектов, иногда даже кратковременное уменьшение процента Ph-позитивных клеток в костном мозге. В 1993 г. были опубликованы результаты рандомизированного сравнительного исследования эффективности миелосана и гидроксимочевина, включившего 458 ранее не леченных больных в хронической стадии ХМЛ. В группе леченных миелосаном медиана продолжительности жизни составила 44 мес., среди леченных гидроксимочевиной — 56 мес. ($p = 0,01$). Важно отметить, что статистически значимое увеличение продолжительности жизни достигалось за счет более длительной хронической стадии болезни: 37 мес. при лечении миелосаном, 47 — гидроксимочевиной ($p = 0,04$) [30]. После этого сообщения гидроксимочевина быстро стала препаратом выбора в терапии ХМЛ и оставалась таковой до внедрения в терапию злокачественных новообразований интерферонов.

ИНТЕРФЕРОН-АЛЬФА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

В 1957 г. произошло одно из важнейших событий в биологической науке XX в.: двумя английскими учеными А. Isaacs и J. Lindenmapp были открыты интерфероны [31]. Приме-

нение интерферона- α ознаменовало принципиально новый этап в терапии ХМЛ.

Уже в первых публикациях отмечалось, что с помощью интерферона в течение 2–3 мес. у подавляющего большинства больных удается получить полные гематологические ремиссии, а вскоре было опубликовано сообщение о том, что у ряда больных при лечении интерфероном- α уменьшается количество Ph-позитивных клеток [32]. В последующих за этим работах было показано статистически значимое увеличение продолжительности жизни больных, у которых удавалось добиться этого уменьшения [33, 34]. По мере накопления числа наблюдений стало очевидным, что с помощью интерферона- α действительно удается продлить жизнь значительному числу больных ХМЛ. Если до появления интерферонов 10-летняя продолжительность жизни отмечалась лишь у 1–5 % больных, то при лечении интерфероном- α в сочетании с малыми дозами цитарабина она достигалась в зависимости от прогностических факторов к началу лечения у 27–53 % больных. В группе больных, которые начинали лечение интерфероном в ранней хронической стадии заболевания, у 50 % достигших полной цитогенетической ремиссии она сохранялась на протяжении 10 лет, а расчетная 10-летняя выживаемость в этой группе составила 70 %, а в группе с низким риском прогрессирования — 81–89 % [35, 36]. Возможность реального продления жизни большинству больных стала веским основанием для постепенного вытеснения цитостатических препаратов в терапии ХМЛ и замены их интерфероном- α . Однако по мере накопления опыта стало очевидным, что с помощью интерферонотерапии не удается добиться излечения ХМЛ, т. к. даже при полной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии с помощью полимеразной цепной реакции удавалось обнаружить клон *BCR-ABL*-позитивных клеток у всех больных, получавших интерферон- α [37].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

Несмотря на успехи химиотерапии ХМЛ, достигнутые в XX в., единственным методом лечения, с помощью которого могло быть достигнуто излечение, оставалась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Накопление опыта и улучшение режимов кондиционирования к этому времени значительно снизили смертность, связанную с посттрансплантационными осложнениями. По данным, опубликованным к настоящему времени, у 50 % перенесших трансплантацию в первой ремиссии продолжительность жизни составляет 10 лет [38]. По данным международной группы Transplant Research, за период с 1978 по 1997 г. в Европе трансплантацию получили 4513 больных ХМЛ, средний возраст которых составил 35 лет. Общая выживаемость, оцененная за 18-летний период, равнялась 50 % у тех, у кого трансплантация была выполнена в первой полной ремиссии, и 20 % у тех, кто перенес ее не в первой полной ремиссии [39]. Высокие результаты получены как при родственной, так и неродственной трансплантациях. Так, по данным J.M. Goldman и соавт., проанализировавших результаты трансплантации у 2444 больных ХМЛ за 20 лет, у тех, кто пережил 5-летний срок наблюдения, общая выживаемость за 15-летний период составила 88 % при родственной трансплантации и 87 % — при неродственной, рецидивы возникли соответственно у 7 и 8 % больных, наиболее поздний рецидив констатирован через 18 лет после трансплантации. Смертность в течение 15 лет составила 2,3 %

[40]. Несколько менее оптимистичные результаты опубликовала европейская группа по трансплантации (ЕВМТ): за 10-летний период с 1980 по 1990 г. трансплантацию получило 2628 больных ХМЛ. Общая 20-летняя выживаемость составила 34 % для всей группы, 42 % — для получивших трансплантацию в первой полной ремиссии [41]. Обсуждая место трансплантации в терапии ХМЛ, следует иметь в виду, что только примерно у 20–25 % больных имеется совместимый родственный донор и далеко не для всех удается найти совместимого неродственного донора, а это значительно ограничивает круг пациентов, которым данная процедура может быть выполнена.

XXI ВЕК — СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Современный этап терапии ХМЛ связан с достигнутым в результате многочисленных работ пониманием конкретных молекулярных изменений как причины злокачественных заболеваний. Следствием этого стала разработка средств терапии, способных взаимодействовать с ключевыми молекулярными механизмами, которые определяют злокачественный фенотип опухоли. Основным молекулярным механизмом, ответственным за пролиферативную активность миелоидных клеток при ХМЛ, служит транслокация 9;22 и возникающая вследствие этой транслокации активация *ABL*-тирозинкиназы. Основная функция *ABL*-тирозинкиназы — фосфорилирование тирозиновых остатков белков. Последовательное фосфорилирование тирозиновых остатков — основной механизм передачи сигналов пролиферации и отмены апоптоза в клетке. Фосфорилирование происходит путем связывания *ABL*-тирозинкиназой аденозинтрифосфата (АТФ), который встраивается в определенный участок *ABL*-тирозинкиназы, так называемый тирозиновый карман. Далее происходит последовательная передача АТФ белкам системы JAK-STAT. Активация этого пути ведет к усилению пролиферативной активности клетки и отмене апоптоза. Имеет значение и увеличение количества белка *BCR*, поскольку он служит субстратом для образования тирозинкиназы c-Fes, участвующей в стимуляции роста и дифференцировки миелоидных клеток [42, 43].

В течение нескольких лет продолжались поиски способов блокирования активности *ABL*-тирозинкиназы, в результате чего был создан первый препарат патогенетического действия для терапии ХМЛ — иматиниба мезилат (иматиниб, Гливек). Его разработка и внедрение в клиническую практику связаны с именами трех ученых: д-ра Брайана Друкера (Brian J. Druker) из Орегонского института медицинских исследований, научного исследователя фирмы «Новартис» Николаса Лайдона (Nicolas Lydon) и руководителя клинических испытаний препарата Чарльза Соьера (Charles Sawyers).

В 2009 г. они были награждены премией имени Ласкера—Дебеки (Lasker—DeBakey), присуждаемой за клинические исследования и разработки. В меморандуме было сказано: «За разработку направленного на молекулярную мишень лечения ХМЛ, превратившего фатальный рак в управляемое хроническое заболевание». Имаматиниб представляет собой маленькую молекулу, которая встраивается в тирозиновый карман молекулы *ABL*-тирозинкиназы, блокируя тем самым процесс ее фосфорилирования и далее всю цепь последовательной передачи сигналов пролиферации. Первые же клинические испытания, начавшиеся в июне 1998 г., показали, что эффективность иматиниба превосходит таковую у всех ра-



Рис. 5. Брайан Друкер

нее применявшихся для лечения ХМЛ средств. Результаты этих исследований были настолько убедительными, что в невиданно короткие сроки, уже в мае 2001 г., Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) зарегистрировало препарат и разрешило его лечебное использование. С июня 1998 по январь 2001 г. было проведено международное исследование International Randomized Interferon versus STI571 (IRIS; STI — signal transduction inhibitor — ингибитор передачи сигнала пролиферации, первоначальное название иматиниба) — рандомизированное сравнительное исследование эффективности интерферона и иматиниба в сочетании с малыми дозами цитозина-арабинозида, включившее 1106 больных ХМЛ, по 553 в каждой группе. Подведение итогов этого исследования показало не только неоспоримые преимущества иматиниба по сравнению с интерфероном, но и возможность с помощью иматиниба получить невиданные прежде результаты: при лечении иматинибом ранее не леченных больных клиничко-гематологические ремиссии констатированы в 95 % случаев и только у 55 % получавших интерферон, полные цитогенетические ремиссии — у 76 % получавших иматиниб и у 15 % получавших интерферон, молекулярные ремиссии (исчезновение или значительное снижение уровня транскрипта BCR-ABL) — у 40 % больных, получавших иматиниб, и лишь у 2 % больных, леченных интерфероном. После 54 мес. наблюдения выживаемость больных, начавших лечение иматинибом в хронической фазе ХМЛ, составила 90 %, у 93 % из них не было отмечено никаких признаков прогрессирования заболевания [44].

Тем не менее проблема лечения ХМЛ с появлением иматиниба не оказалась решенной. У ряда больных с течением времени снижается чувствительность к иматинибу или развивается резистентность, а увеличение дозы препарата нередко ведет к появлению признаков его токсичности.

Исследование причин резистентности к иматинибу показало, что наиболее частой из них служат мутации в разных участках гена *BCR-ABL*, кодирующих различные структуры BCR-ABL-тирозинкиназы: каталитический домен, АТФ-связывающую Р-петлю, активирующую фосфорилирование А-петлю. В результате мутаций происходит замена, как правило, одной из аминокислот в молекуле BCR-ABL-тирозинкиназы. Это нередко меняет ее пространственную конфигурацию таким образом, что становятся невозможны связь лекарственного средства с тирозиновым карманом и, следовательно, блокирование захвата АТФ BCR-ABL-тирозинкиназой. К настоящему времени описано около 90 различных мутаций [45]. Существовавшие до начала лечения или появившиеся при терапии иматинибом мутации ответственны за резистентность

к терапии в 90 % случаев [46]. Наиболее значимы мутации в области Р-петли, поскольку именно здесь расположен связывающий АТФ карман [47, 48]. Среди таких мутаций есть одна (мутация Т3151 — замена цитидина на тимин в положении 315 молекулы тирозинкиназы), в результате которой происходит замещение аминокислот: треонина на изолейцин. Это замещение ведет к появлению в области тирозинового кармана большей по размеру и более гидрофобной молекулы изолейцина и к нарушению необходимых для взаимодействия с иматинибом кислородных связей, в результате чего препарат не может проникнуть в тирозиновый карман BCR-ABL-тирозинкиназы и блокировать фосфорилирование [49].

Имеются и другие, помимо мутаций, причины развивающейся со временем резистентности к иматинибу. Примерно у 18–20 % больных обнаруживается повышенная экспрессия гена *BCR-ABL*, обусловленная либо появлением добавочных Ph-хромосом, либо (чаще) увеличением транскрипта BCR-ABL, иногда в 10–15 раз вследствие амплификации гена *BCR-ABL* и появления множества его копий [50]. Известны и другие причины резистентности: наличие в плазме больного α_2 -кислого гликопротеида, который связывается с иматинибом и уменьшает тем самым его концентрацию в крови [51], повышение экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1*, ведущее к значительному, иногда в 20 раз, уменьшению концентрации иматиниба в клетке [52], снижение активности транспортера иматиниба в клетку hOCT1 [53].

Поиски путей преодоления развивающейся со временем у ряда больных сниженной чувствительности к иматинибу привели к созданию ингибиторов тирозинкиназы II поколения: нилотиниб (Тасигна) — структурный аналог иматиниба, но связывающийся с BCR-ABL-тирозинкиназой в большем количестве участков, что значительно повышает его активность по сравнению с иматинибом, и структурно отличающийся от двух первых препаратов дазатиниб (Спрайсел), который блокирует активность BCR-ABL-тирозинкиназы не только в неактивной, как два первых препарата, но и в активной конформации. При исследовании в клеточной культуре нилотиниб оказался в 16 раз активнее иматиниба, а дазатиниб в 325 раз. Кроме того, нилотиниб и дазатиниб способны подавлять рост лейкозных клеток, имеющих все виды мутаций, за исключением Т3151 [54]. В клинических исследованиях оба препарата прежде всего были применены и показали свою активность в случаях снижения или потери чувствительности к иматинибу. В исследованиях нилотиниба препарат был использован для лечения 321 больного в хронической стадии ХМЛ: 71 % пациентов с резистентностью к иматинибу в дозе 600 мг в сутки и 29 % — с непереносимостью иматиниба. Нилотиниб назначали по 400 мг 2 раза в сутки. У 77 % больных были достигнуты полные гематологические ремиссии, у 57 % получен большой цитогенетический ответ и у 41 % — полный. Длительность ответов сохранялась до 18 мес., через 18 мес. были живы 91 % больных [55].

В 2010 г. на конгрессе ЕНА были доложены результаты использования нилотиниба для лечения больных ХМЛ с резистентным к терапии бластным кризом ХМЛ. Всего в исследование было включено 136 больных, из них 82 % с резистентностью к иматинибу и химиотерапии, 18 % с переносимостью иматиниба. Полный гематологический ответ был достигнут у 10 % больных, большой цитогенетический — у 11 % [56]. Аналогичные результаты были получены при использовании дазатиниба; в хронической стадии ХМЛ в исследование было включено 387 больных:

288 — с резистентностью к иматинибу в дозе 600 мг в сутки и 99 — с непереносимостью иматиниба. У 50,4 % в группе резистентных к иматинибу больных были обнаружены различные мутации. В результате применения дазатиниба в течение 18 мес. полные гематологические ремиссии были достигнуты в 91 % случаев, у 52 % пациентов получен большой цитогенетический ответ, в т. ч. у 40 % — полный (Ph-позитивные клетки перестали определяться). Расчетная беспрогрессивная выживаемость за время наблюдения составила 90 % [57]. При исследовании эффективности дазатиниба у 174 больных в стадии акселерации полная гематологическая ремиссия получена в 45 % случаев, полная цитогенетическая — в 32 %. Безрецидивная выживаемость в течение 12 мес. составила 66 % [58].

Важным преимуществом ингибиторов тирозинкиназы II поколения служит их способность подавлять активность клеток, имеющих мутации, в т. ч. мутации в Р-петле тирозинкиназы. Оба препарата эффективны, хотя и в разной степени, при всех известных мутациях, за исключением Т3151 [59, 60].

Эффективность ингибиторов тирозинкиназы II поколения при потере чувствительности к иматинибу поставила вопрос о своевременной смене терапии. В 2006 г. на основании анализа результатов исследования IRIS о выживаемости больных, имевших различный ответ на терапию иматинибом, международная организация ELN (European LeukemiaNet), созданная за несколько лет до этого для координации усилий мирового сообщества исследователей и клиницистов, занимающихся одной проблемой, опубликовала признаки, по которым должен квалифицироваться результат лечения, полученный к определенному времени терапии иматинибом. Были определены признаки оптимального, недостаточного ответа и неэффективности терапии иматинибом [61].

Оптимальным ответом признано: наличие полной гематологической ремиссии и хотя бы малого цитогенетического ответа (≤ 65 % Ph-позитивных клеток) через 3 мес. терапии иматинибом, достижение не менее чем частичного цитогенетического ответа (≤ 35 % Ph-позитивных клеток) через 6 мес., наличие полного цитогенетического ответа (Ph-позитивные клетки не обнаруживаются) после 12 мес. и наличие большого молекулярного ответа ($\leq 0,1$ % от первоначального уровня транскрипта BCR-ABL) после 18 мес. терапии. При таких результатах ожидаемая бессобытийная 6-летняя выживаемость составляет 98 %, без перехода в стадию акселерации или бластный криз — 100 %.

Недостаточным ответом, по критериям ELN, считается: отсутствие цитогенетического ответа (> 95 % Ph-позитивных клеток) после 3 мес. терапии, менее чем частичный цитогенетический ответ (> 35 % Ph-позитивных клеток) после 6 мес. терапии, менее чем большой молекулярный ответ или потеря большого молекулярного ответа после 18 мес. терапии. При таком уровне ответа на терапию ожидаемая бессобытийная выживаемость составляет через 6 лет 89 %, без перехода в стадию акселерации или развития бластного криза — 96 %. Неэффективным лечение иматинибом должно быть признано при отсутствии полной гематологической ремиссии после 3 мес. терапии, отсутствии какого-либо цитогенетического ответа после 6 мес., отсутствии полного цитогенетического ответа после 18 мес., а также потеря бывшего ранее полного гематологического или цитогенетического ответа. При таких показателях в зависимости от уровня транскрипта BCR-ABL (> 1 , но < 10 % или более 10 % от первоначального уровня) 6-летняя бессобытийная выживаемость при терапии иматинибом составляет 67 и 47 % соответ-

ственно, без перехода в стадию акселерации или бластный криз — 83–82 % [62].

В настоящее время считается, что отсутствие полной гематологической ремиссии после 3 мес. терапии иматинибом, частичной цитогенетической ремиссии после 6 мес. и полной после 12 мес., а также наличие менее чем большого молекулярного ответа после 18 мес. терапии служат показанием для перевода больного на терапию ингибиторами тирозинкиназы II поколения.

Однако чаще, чем первичная резистентность, наблюдается потеря полного молекулярного, цитогенетического и даже гематологического ответов при терапии иматинибом в течение длительного времени. На основании анализа литературных данных J.M. Goldman указывает, что только около 60 % больных, начавших лечение этим препаратом в хронической стадии болезни, продолжают получать его в прежней дозе после 6 лет терапии, остальным 40–45 % требуется увеличение дозы или перевод на терапию ингибиторами тирозинкиназы II поколения [63]. Аналогичные данные приводят и другие авторы на основании собственных наблюдений. Так, J.E. Cortes указывает, что в течение 5 лет наблюдения 26 % больных перестали принимать иматиниб из-за резистентности или плохой переносимости [64].

H. de Lavallade и соавт. сообщают, что у 62,7 % из 204 больных, начавших под их наблюдением лечение иматинибом в хронической стадии ХМЛ, через 5 лет сохранялась большая цитогенетическая ремиссия, 37,3 % — ее утратили, через 7 лет лишь 60 % больных продолжают получать прежнюю дозу иматиниба, 40 % — пришлось ее увеличить из-за недостаточной эффективности [65].

Проведенные международные исследования эффективности комбинации иматиниба с цитозин-арабинозидом и пегилированным интерфероном показали небольшие, но достоверные преимущества комбинаций в частоте цитогенетических и молекулярных ремиссий перед применением только иматиниба, но обе комбинации оказались практически непереносимыми из-за выраженной токсичности [66]. Так же плохо переносилась доза 800 мг иматиниба по сравнению с обычной дозой 400 мг/сут, хотя у больных, которые смогли принимать 800 мг препарата ежедневно в течение 12 мес., достижение молекулярных ремиссий было статистически более частым [67]. В то же время в международном исследовании TOPS (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimisation and Selectivity) участвовало 476 больных и было показано, что назначение иматиниба ранее не леченным больным в дозе 800 мг вызывало молекулярные ремиссии статистически значимо чаще, чем в дозе 400 мг, однако этот эффект проявлялся только в первые 6 мес. лечения, затем начинал снижаться, а к 12 мес. разница в частоте молекулярных ремиссий между пациентами, получавшими ежедневно 400 и 800 мг иматиниба, становилась статистически незначимой [68]. Через 24 мес. авторы вновь обследовали всех 476 больных и показали, что у тех, кто постоянно принимал иматиниб в дозе более 600 мг/сут, число цитогенетических и молекулярных ремиссий было статистически значимо больше и они достигались быстрее, чем у тех, кто принимал дазатиниб в дозе менее 600 мг/сут [69]. В большом рандомизированном германском исследовании, включившем 1026 больных в хронической фазе ХМЛ, изучена эффективность иматиниба в дозе 400 и 800 мг/сут и сочетания иматиниба 400 мг/сут с интерфероном. Через 2 года наблюдения было показано, что число и скорость достижения молекулярных ремиссий в группе, принимавшей иматиниб в дозе 800 мг/сут, были статистически значимо выше, чем в двух других группах, однако эти преимущества

в достижении молекулярного ответа не сказались на показателях общей и безрецидивной выживаемости, которые были одинаковы во всех трех группах [70].

Эффективность ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения при снижении чувствительности к иматинибу закономерно поставила вопрос о том, возможно ли улучшение достигнутых с помощью иматиниба результатов при использовании ингибиторов II поколения у ранее не леченных больных. В 2009 г. были опубликованы первые результаты таких исследований и показано, что оба препарата статистически значимо превосходят иматиниб по частоте полных гематологических, цитогенетических и молекулярных ремиссий и что это преимущество сочетается с более редким прогрессированием в фазу акселерации и бластный криз. Через год, в 2010 г., были опубликованы результаты международных рандомизированных сравнительных исследований эффективности нилотиниба и дазатиниба в качестве препаратов первой линии терапии в сравнении с эффективностью иматиниба у значительно большего числа пациентов.

Сравнение эффективности нилотиниба (Тасигна) и иматиниба (Гливек) было проведено на основании результатов терапии 846 больных. Иматиниб назначали в дозе 400 мг/сут, нилотиниб — по 300 или 400 мг 2 раза в сутки. Оценка результатов через 12 мес. показала, что полная цитогенетическая ремиссия достигнута у 80 % больных, получавших нилотиниб, и у 65 % — иматиниб ($p < 0,001$), большой молекулярный ответ — у 43 % получавших нилотиниб и у 22 % — иматиниб ($p < 0,001$). При терапии нилотинибом за время наблюдения статистически значимо реже наступал переход в фазу акселерации ($p = 0,01$) или бластный криз ($p = 0,004$). Ни у кого из пациентов с молекулярной ремиссией не было такого перехода [71]. Аналогичные результаты получены при сравнении эффективности дазатиниба и иматиниба у ранее не леченных больных. Рандомизированное международное исследование включило 519 больных. Иматиниб назначали в стандартной дозе 400 мг/сут, дазатиниб — 100 мг/сут. Через 12 мес. терапии полная гематологическая ремиссия была констатирована у 77 % больных, получавших дазатиниб, и у 66 % — иматиниб ($p = 0,007$), полные цитогенетические ремиссии — у 83 и 72 % пациентов соответственно ($p = 0,001$), большой молекулярный ответ — у 46 и 28 % соответственно ($p = 0,0001$), причем у получавших дазатиниб молекулярный ответ достигался статистически значимо быстрее ($p = 0,0001$). Переход в фазу акселерации или развитие бластного криза отмечены у 1,9 % больных, получавших дазатиниб, и у 3,5 % — иматиниб [72].

На основании полученных данных ELN рекомендует продолжать лечение иматинибом только при сохранении оптимального ответа на терапию по критериям ELN и переходить на лечение ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы второй линии при любом снижении эффекта или невозможности достичь оптимального ответа при лечении иматинибом в течение указанных сроков.

Успехи в терапии ХМЛ, достигнутые в результате применения ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы, сузили показания к трансплантации стволовых кровяных клеток при этом заболевании до показаний у больных с мутацией T315I, а также редких случаев невозможности получить оптимальный ответ на терапию при использовании всех современных ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы.

Современная терапия значительно увеличила продолжительность жизни больных ХМЛ: если при рентгенотерапии она составляла в среднем 3–3,5 года, а в «эру миелосана» — 4–5 лет, то со времени появления в тера-

пии интерферона- α 10-летняя выживаемость отмечается в 53 % случаев [73], среди больных с полной цитогенетической ремиссией — в 70 %, а у тех в этой группе, кто имел хороший прогноз по Sokal, — в 90 % случаев [74]. Анализ результатов применения иматиниба показал, что 7-летняя выживаемость без прогрессирования составила 93 %, общая — 86 % [75]. Очевидно, что современная терапия принципиально изменила течение ХМЛ.

ВЗГЛЯД В БУДУЩЕ: ВОЗМОЖНО ЛИ ИЗЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА?

Достижение длительных молекулярных ремиссий у ряда больных ХМЛ поставило вопрос о том, возможно ли с помощью ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы излечение ХМЛ. В июле 2007 г. было начато исследование STIM (stop imatinib). Больные, получавшие иматиниб не менее 3 лет, у которых было достигнуто уменьшение транскрипта BCR-ABL не менее чем на 5 log и полная молекулярная ремиссия продолжалась не менее 2 лет, прекратили принимать иматиниб. Результаты оказались следующими: у 37 из 69 включенных в исследование пациентов в течение первых 6 мес. после отмены иматиниба развился молекулярный или цитогенетический рецидив заболевания, еще у 5 — после 6 мес. Все рецидивы были легко купированы при новом назначении иматиниба, тем не менее это исследование, казалось бы, подчеркнуло необходимость длительной, а может быть, пожизненной терапии иматинибом для большинства больных ХМЛ [76]. Продолжение исследования, однако, показало, что дальнейших рецидивов не было и из 100 пациентов, у которых ко времени публикации иматиниб был отменен, у 41 % в течение года, а у 38 % в течение 2 лет сохраняется полная молекулярная ремиссия. Закономерно встает вопрос: означает ли это, что часть больных ХМЛ может быть излечена с помощью иматиниба или других ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы. В недавно опубликованной работе с оценкой длительных результатов исследования IRIS, включившей 476 пациентов, показано, что основными факторами, определяющими прогноз, служат скорость получения большого молекулярного ответа и его величина: больные, у которых сохранялся более 10 % от первоначального уровня BCR-ABL-позитивных клеток после 6 мес. приема иматиниба и более 1 % — после 12 мес. с отсутствием дальнейшего их уменьшения, имели худший прогноз, чем те, у кого после 18 мес. лечения сохранялось не более 0,1 % патологических клеток от первоначального уровня. В группе с низким уровнем BCR-ABL-позитивных клеток бессобытийная выживаемость через 7 лет составила 95 %. При достижении большого молекулярного ответа к 18 мес. терапии опасность потери большого цитогенетического ответа составляет только 3 %, в то время как у больных с полным цитогенетическим ответом к этому сроку, но без большого молекулярного ответа она равна 26 % ($p < 0,001$) [77].

Так, возможно ли излечение ХМЛ средствами современной терапии? Приходится признать, что убедительного ответа на этот вопрос в настоящее время нет. Еще недавно подчеркивалось, что излечение невозможно, поскольку при самой активной терапии в организме сохраняются Ph-позитивные стволовые клетки, находящиеся в состоянии покоя и потому недоступные действию ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы. Серией работ было показано, что при ХМЛ имеется популяция Ph-позитивных примитивных кровяных клеток-предшественниц [78] и что именно эта популяция сохраняется в качестве минимальной резидуальной болезни после лечения ин-

гибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы [79–81]. Основное направление исследований в настоящее время сосредоточено на детальной характеристике этих клеток с целью выработать такую терапевтическую стратегию, которая позволит уничтожить как пролиферирующую популяцию, так и покоящиеся стволовые клетки. Исследования проводятся многими лабораториями, и уже получены некоторые данные, позволяющие глубже понять весь комплекс молекулярных изменений, которые возникают в клетках в результате мутации, ведущей к возникновению ХМЛ. Так, например, открыт новый онкоген *AHL-1* (Abelson helper integration site 1), который при ХМЛ взаимодействует с геном *BCR-ABL*, вызывая усиленную, независимую от ростовых факторов клеточную пролиферацию. Инактивация этого онкогена приводит в лабораторных условиях к уменьшению роста стволовых клеток при ХМЛ [82]. Недавно также показано, что белок PML участвует в стабилизации количества стволовых клеток при ХМЛ, предотвращая их выход в пролиферацию. Добавление в культуру триоксида мышьяка ведет к деградации белка PML и значительному уменьшению количества стволовых клеток. Отмечается, что низкий уровень белка PML у больных ХМЛ связан с хорошим ответом на терапию и длительной выживаемостью [83]. Было также показано, что распространение стволовых клеток при ХМЛ зависит от активации Hedgehog (ряд активных протеинкиназ) пролиферативного пути и что прогрессирование болезни от хронической стадии к стадии акселерации сопровождается значительной активацией этого пути [84]. Установлено участие и ряда других молекул в сохранении стволовых клеток при ХМЛ. Возможно, так же, как открытие роли транслокации 9;22 и образования гена *BCR-ABL* в конечном итоге привело к созданию лекарственных средств, существенно изменивших прогноз ХМЛ, в ближайшем будущем будут созданы препараты, позволяющие уничтожить стволовые лейкозные клетки и ХМЛ станет излечимым.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор сердечно благодарит компанию Bristol-Myers Squibb за помощь в сборе информационного материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett J.H. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med. Surg. J.* 1845; 64: 413–23.
2. Bennett J.H. Two cases of disease and enlargement of the spleen in which death took place from the presence of purulent material in the blood. *CA Cancer J. Clin.* 1980; 30: 59–69.
3. Virchow R. Weisses Blut Froriep's Notizen. 1845; 36: 151–6.
4. Virchow R. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. II, 1847. *Weisses Blut. Arch. Pathol. Anat. Physiol.* 1847; I: 563–72.
5. Virchow R. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. IV, 1849. *Farblose, pigmentierte und geschwante nicht spezifische Zellen im Blut. Arch. Pathol. Anat. Physiol.* 1849; 2: 587–98.
6. Fuller H.W. Particulars of a case in which enormous enlargement of the spleen and liver, together with dilatation of all vessels in the body were found coincident with a peculiarly altered condition of the blood. *Lancet* 1846; 2: 43–4.
7. Erlich P. *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes.* Berlin: Hirschwald, 1891.
8. Lissauer H. Zwei Falle von Leucaemia. *Berlin Klinik Wschr.* 1865; 2: 403–4.
9. Senn N. The therapeutical value of the Rontgen ray in the treatment of pseudoleucaemia. *New York J.* 1903; 77: 665–8.
10. Волкова М.А. Клинико-патогенетические основы современной терапии хронических лейкозов: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1975.
11. Shimkin M.B., Metter S.R., Bierman H.R. Myelocytic leukemia: an analysis of incidence distribution and fatality, 1910–1948. *Ann. Int. Med.* 1951; 35: 194–212.
12. Haddow A., Timmis G.M. Myleran in Chronic Myeloid Leukemia. *Chemical constitution and Biological Action.* *Lancet* 1953; 264: 207–8.

13. Galton D.A.G. Myleran in chronic myeloid leukemia. Results of treatment. *Lancet* 1953; 264: 208–13.
14. Minot G., Buckman T., Isaacs R. Chronic Myelogenous Leukemia. *JAMA* 1924; 82: 1489–94.
15. Musshoff K. Die Strahlentherapie der Leukosen. *Internist* 1968; 9: 484–8.
16. Osgood E.E. Treatment of Chronic Leukemias. *J. Nucl. Med.* 1964; 5: 139–53.
17. Woodliff H.J. Leukaemia and Allied Disorders Epidemiological Data Based on 200 Personal Cases. *Med. J. Austr.* 1972; 2: 17–23.
18. Haut A., Abbot W.S., Wintrobe M.M., Cartwright G.E. Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of the long-term intermittent therapy. *Blood* 1961; 17: 1–19.
19. Chronic Granulocytic Leukemia Report by MRC Working Party. *Brit. Med. J.* 1968, 27 January.
20. Nowell P.C. Progress with Chronic Myelogenous Leukemia: a personal perspective over four decades *Annu Rev. Med.* 2002; 53: 1–13.
21. Fialkow P.J., Gartler S.M., Yoshida A. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man. *Proc. Natl. Akad. Sci. USA* 1967; 58: 1468–71.
22. Rowley J.D. A new consistent chromosome abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa banding. *Nature* 1973; 243: 290–3.
23. Rowley J.D., Golomb H.M., Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. *Lancet* 1977; 1: 549–50.
24. Erikson P.F., Gao J., Chang K.S. et al. Identification of breakpoints in t(8;21) acute myelogenous leukemia and isolation of a fusion transcript AML/ETO with similarity to Drosophila segmentation gene, runt. *Blood* 1992; 80: 1825–31.
25. de Klein A., van Kessel A., Grosveld G. et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1982; 300: 765–7.
26. Heisterkamp N., Stephenson J.R., Groffen J. et al. Localisation of the c-abl oncogene adjacent to a translocation point in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1983; 306: 239–42.
27. Daley G.Q., van Etten R.A., Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 BCR/ABL gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824–30.
28. Mayer B.J., Baltimore D. Mutagenic analysis of the roles of SH2 and SH3 domains regulation of the Abl tyrosine kinase. *Mol. Cell Biol.* 1994; 14: 2883–94.
29. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M. et al. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789–99.
30. Hellmann R., Heimpele H., Hasford J. et al. Randomised comparison of busulfan and Hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood* 1993; 82: 398–406.
31. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference 1. The interferon. *Proc. Roy Soc.* 1957; 147: 258–73.
32. Talpaz M., Kanrajan H.M., Mc Geedie K.B. et al. Clinical investigation of human alfa interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 72: 1280–8.
33. Kloke O., Niederle N., Qin J.Y. et al. Impact of interferon alfa-induced cytogenetic improvement on survival in chronic myelogenous leukemia. *Br. J. Haematol.* 1993; 83: 399–403.
34. Kanrajan H.M., Smith T.L., O'Brien S. et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon alfa. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 254–61.
35. Bonifazi F., de Vovo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alfa: a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074–81.
36. Baccarani M., Russo D., Rosti G. et al. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. *Semin. Hematol.* 2003; 40: 22–33.
37. Cortes J.E., Talpaz M., Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Arch. Int. Med.* 1996; 100: 555–70.
38. Simonson B., Oberg G., Bjornman M. et al. Intensive treatment and stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: long term follow-up. *Acta Hematol.* 2005; 113: 155–62.
39. Goldman J.M., Rizzo J.D., Jabosinski K.A. et al. Long-term outcome after allogeneic stem cell transplantation for CML. *Hematol. J.* 2004; 598: Abstr. 266.
40. Goldman J.M., Majhail N.S., Klein J.P. et al. Relapse and Late Mortality in 5-year survivors of Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia in First Chronic Phase. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1888–95.
41. Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Chronic myeloid leukemia in Europe 2006. *Hematologica* 2006; 91: 513–21.
42. Butcherini A., Arlinghaus R.B., Gale R.P. BCR-ABL and leukemia. *Leuk. Res.* 1996; 20: 523–9.
43. Maru Y., Witte O.N. The BCR gene encodes a novel serine-threonine kinase activity within a single exon. *Cell* 1991; 69: 459–68.
44. Hochhaus A., Druker B., Larson R. et al. IRIS 6-years follow-up: sustained survival, and dealing annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2007; 110: 15a, abstr. 25.

45. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working party on chronic myeloid leukemia. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 7374–9.
46. Melo J.V., Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. Cancer Lett. 2007; 249: 121–32.
47. Roumiantsev S., Shah N.P., Gorre M.E. et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor STI-571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99(16): 10700–5.
48. Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate — binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. Blood 2003; 102: 276–83.
49. Soverini S., Gnani A., Calarossi S. et al. Philadelphia-positive leukemia patients already harboring ABL kinase domain mutations have a higher likelihood of developing further mutations under the selective pressure of novel tyrosine kinase inhibitors. Haematologica 2008; 1: 40, abstr. 0101.
50. Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI 571) therapy. Leukemia 2002; 16: 2190–6.
51. Larghero J., Mahon F.X., Madeleine-Champlin I. et al. Elevated levels of the plasma protein alpha 1 acid glycoprotein in chronic myelogenous leukemia in blast crisis mediate pharmacological resistance to Gleevec (STI 571, imatinib) in vitro and are associated with primary resistance in vivo. Blood 2001; 2582–6.
52. Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V., Cholle C. Functional consequence of NDR1 expression on imatinib concentrations. Blood 2003; 102: 1142–62.
53. Khorashad S., Wagner S., Marin D. et al. Expression of hOCT1 predicts for achievement of CcyR in imatinib treated patients while the level of phospho-CRKL inhibition in CD34 positive cells seems to be of little prognostic value. Haematologica 2008; 1: 50, abstr. 0127.
54. O'Hare T., Walters D., Stoffregen E. et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN107 and BMS 354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 2005; 65: 4500–5.
55. Kantarjian H.M., Giles F.Y., Hochhaus A. et al. Nilotinib in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP) updates phase II result. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 7010–6.
56. Powers J., Giles F. Nilotinib induces rapid and durable response with 24 month minimum follow-up in Patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in blast crises. 15 Congress EHA, 2010: abstr. 1138.
57. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia 2008; 22: 1200–6.
58. Hochhaus A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib failure. Expert Opin. Pharmacother. 2007; 18: 1–8.
59. Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W. Characterisation of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL. Cancer Cell 2005; 7: 129–41.
60. Shundong G., Delong L. P-loop mutations and novel therapeutic approaches for imatinib failures in chronic myeloid leukemia. J. Hematol. Oncol. 2008; 1: 15–24.
61. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006; 108: 1809–20.
62. Hughes T.P., Hochhaus A., Branford S. et al. Reduction of BCR-ABL transcript levels at 6, 12, and 18 months correlates with long-term outcomes on imatinib at 72 mo: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI 571 (IRIS) in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP). Blood 2008; 112: 129–130, abstr. 334.
63. Goldman J.M. Chronic Myeloid Leukemia: reversing the chronic phase. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 1–3.
64. Cortes J.E. Imatinib therapy for chronic myeloid leukemia: where do we go now? J. Clin. Oncol. 2008; 26(20): 3308–9.
65. de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al. Imatinib newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: incidence

- of sustained responses in an intention to treat analysis. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3358–63.
66. Guilhot F., Mahon F.-X., Guilhot J. et al. Randomized comparison of imatinib versus imatinib combination therapies in newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase (CP): first results of the phase III (SPIRIT) trial from the French CML Group. Blood 2008; 112: 74, abstr. 183.
67. Baccarani M., Castagnetti F., Simonsson B. et al. Cytogenetic and molecular response to imatinib in high risk (Sokal) chronic myeloid leukemia (CML): results of an European LeukemiaNet prospective study comparing 400mg and 800mg front-line. Blood 2008; 112: 75, abstr. 185.
68. Cortes J., Baccarani M., Guilhot F. et al. A phase III randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints: 1-year results of tops. Blood 2008; 112: 130–1, abstr. 335.
69. Baccarani M., Druker B.J., Cortes-Franko J. et al. 24 months update of the TOPS study: a phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 2009; 114: 142, abstr. 337.
70. Hehlmann R., Jung-Munkwitz S., Lausker M. et al. Randomized comparison of Imatinib 800 mg vs Imatinib 400 mg ± INF in newly diagnosed BCR/ABL positive chronic phase CML: analysis of molecular remission at 12 months; the German CML-study IV. Blood 2009; 114: 143, abstr. 339.
71. Salio G., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 2251–9.
72. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 2260–70.
73. Baccarani M., Russo D., Rosti G. et al. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. Semin. Hematol. 2003; 40: 22–33.
74. Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. Blood 2001; 98: 3074–81.
75. O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Blood 2008; 112: 76, abstr. 186.
76. Mahon F.-X., Rea D., Guilhot F. Discontinuation of Imatinib Therapy after achieving a Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia Patients. Blood 2009; 114: 22, abstr. 859.
77. Hughes T.P., Hochhaus A., Branford S. et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomised of interferon and STI571 (IRIS). Blood 2010; 116: 3758–65.
78. Wang J.C., Lapidot T., Cashman J.D. et al. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 1998; 91: 2406–14.
79. Graham S.M., Jorgensen H.G., Allan E. et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. Blood 2002; 99: 319–25.
80. Copland M., Hamilton A., Erick L.J. et al. Dastinib targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML, but does not eliminate the quiescent fraction. Blood 2006; 107: 4532–9.
81. Jorgensen H.G., Allan E.K., Jordanides N.E. et al. Nilotinib exerts equipotent anti-proliferative effects to imatinib and does not induce apoptosis in CD34+ CML cells. Blood 2007; 109: 4016–9.
82. Zhou L.L., Zhao Y., Ringrose A. et al. AHI-1 interacts with BCR-ABL transforming activity and imatinib response of CML stem/progenitor cells. J. Exp. Med. 2008; 205: 2657–71.
83. Ito K., Bernardi R., Morotti A. et al. PML targeting eradicates quiescent leukemia-initiating cells. Nature 2008; 453: 1072–8.
84. Dierks C., Beigi R., Guo G.R. et al. Expansion of BCR-ABL-positive leukemic stem cells is dependent on Hedgehog pathway activation. Cancer Cell 2008; 14: 238–49.

Алемтузумаб в терапии хронического лимфолейкоза

Т.П. Загоскина

РЕФЕРАТ

В настоящем обзоре обобщены сведения о результатах лечения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) алемтузумабом. Представлены данные о пилотных и рандомизированных клинических исследованиях эффективности и безопасности применения алемтузумаба у больных ХЛЛ, рефрактерном к терапии алкилирующими агентами и флударабином, при рецидивах заболевания, а также у пациентов с впервые установленным диагнозом. Суммированы сообщения о наиболее часто встречающихся осложнениях у больных в процессе лечения алемтузумабом при внутривенном и подкожном путях введения препарата. Описаны материалы консенсуса экспертов, имеющих опыт применения алемтузумаба при ХЛЛ, опубликованные в 2009 г.

Ключевые слова

хронический лимфолейкоз, алемтузумаб (Кэмпас), эффективность и безопасность применения.

ВВЕДЕНИЕ

Одна из актуальных проблем современной онкогематологии — лечение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Несмотря на значительные успехи в понимании биологии опухоли и расшифровке патогенеза, ХЛЛ до сих пор остается неизлечимым заболеванием, причем более 70 % пациентов погибают в течение ближайших 10 лет от момента постановки диагноза.

Длительное время, начиная с середины прошлого века, в качестве традиционной терапии ХЛЛ преимущественно использовали алкилирующие препараты и их сочетания с антрациклинами и глюкокортикоидными гормонами, которые лишь сдерживали прогрессирование опухолевого процесса. Полученные ремиссии, даже полные, были кратковременными и не влияли на общую выживаемость (ОВ) больных.

В последние годы подходы к лечению ХЛЛ радикально изменились,

что связано с широким применением структурных аналогов пурина, в частности флударабина фосфата. С помощью флударабина и его комбинаций с другими цитостатиками удалось значительно увеличить число и продолжительность полных ремиссий, что сделало флударабинсодержащие режимы наиболее оправданными в терапии ХЛЛ. Наряду с этим благодаря развитию генно-инженерных методов появился авангардный класс противоопухолевых средств молекулярно-нацеленного действия — моноклональные антитела, терапия которыми направлена на уникальный фенотип опухолевой клетки. Моноклональные антитела способны распознавать и блокировать специфические антигены поверхности клеток и оказывать на них приемлемое цитотоксическое действие. К таким препаратам относится гуманизированное мышиное антитело к поверхностному антигену CD20 В-лимфоцитов — ритуксимаб, широко применяемое при