

Материалы 51-го ежегодного конгресса Американского гематологического общества (Новый Орлеан, декабрь 2009 г.)

С 5 по 8 декабря 2009 г. состоялся 51-й конгресс Американского гематологического общества (ASH), самого большого гематологического общества мира. Конгресс состоялся в г. Новом Орлеане (шт. Луизиана, США). Новый Орлеан — столица южных штатов страны, он расположен в дельте реки Миссисипи. В августе 2005 г. в Новом Орлеане в результате урагана «Катрина» произошло грандиозное наводнение, самое разрушительное в истории США. Под водой тогда оказалось 80 % территории города, погибло 1836 жителей. Вот как описывает д-р Евгений Александрович Никитин, участник 51-го конгресса, свои впечатления о пребывании в Новом Орлеане.

В Новом Орлеане было дождливо. Холодный ветер гнал рваные облака над желтыми водами Миссисипи и задувал в оконные проемы заброшенных домов, так и не восстановленных после потопа, вызванного ураганом «Катрина». 4,5 года назад большая часть территории Нового Орлеана была затоплена из-за прорывов дамбы, в т. ч. было затоплено 9 больниц, причем шесть из них не восстановлены и закрыты до сих пор. На специальной сессии ASH, названной «Готовность к неотложным ситуациям», д-р Cindy A. Leissingер, непосредственный очевидец событий, рассказывала, как в течение 2 нед. врачи больниц Нового Орлеана, в которых в т. ч. находились пациенты с лейкозами на разных этапах терапии и трансплантации, пациенты в отделениях интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких, продолжали работу, оставшись без электричества, воды, еды и связи. Основным способом связи стал мобильный телефон. Работать приходилось в кромешной тьме, без лифтов, без вентиляции, без лабораторного обеспечения, без кислорода, без диализа, без операционных. В госпитале Тулан осталось 160 пациентов, требовавших экстренной эвакуации. Первый пациент был эвакуирован только через 48 ч, последняя группа была отправлена через 5 дней. Д-р Cindy A. Leissingер сделала несколько выводов. Она отметила, что во время стихийных бедствий не всегда следует полагаться на правительство, а также на службы спасения, поскольку их работа была парализована уже в первые часы наводнения. Необходимо иметь контактную информацию всех сотрудников. Во время катастрофы каждый член команды должен информировать других сотрудников о своем местонахождении и маршруте передвижения. Во время эвакуации нужно спасать только существенное, причем план должен быть продуман заранее, поскольку работа клиник впоследствии не могла быть возобновлена еще полгода из-за отсутствия баз данных и информационных систем, в т. ч. банковских и социальных систем.

Печальные последствия наводнения видны до сих пор, но город сохранял и сохраняет свой веселый нрав. Особенное оживление царило по вечерам, в т. ч. благодаря 20 000 гематологов, прибывших на ежегодный конгресс ASH. Французский квартал, этот американский Амстердам, знаменитая улица Бурбон наполнены джазовой музыкой самых разных направлений. Когда-то на этих улицах пел, а затем играл Луис Армстронг. Четыре подростка на углу Бурбон и Канал-стрит до сих пор поют, импровизируя и подбирая гармонии по слуху, аплодируя каждому новому удачному аккорду. Именно здесь, в атмосфере укоренившегося на века французского вольнодумства и стремления к удовольствиям, в атмосфере терпимости к порокам, слияние европейских и африканских музыкальных культур породило джаз, который лег в основу множества форм музыкального искусства XX в.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Подготовил д-р мед. наук А. В. Попа

В работе представлены некоторые выступления, посвященные лечению больных острыми лейкозами, представленные на заседаниях 51-го конгресса Американской ассоциации гематологов.

Группа MRC (Antony V. Moorman и соавт.) на основании результатов исследования кариотипа детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), данных безрецидивной выживаемости (БРВ) и многовариантного анализа вероятности развития рецидива выделили три группы прогноза заболевания. В прогностически благоприятную группу были включены дети с $t(12;21)$ и высоким уровнем гиперплоидии. К абсолютно неблагоприятной группе были отнесены пациенты с $t(9;22)$, $t(4;11)$, с другими аномалиями *MLL*, $t(17;19)$, гаплоидностью, гипоплоидностью, *iAMP21*, $del(17p)$. В группу стандартного риска были включены все остальные больные с другими хромосомными аномалиями. Более того, была отмечена сильная корреляция между BFM-классификацией рецидивных групп риска, основанной на результатах иммунофенотипирования, времени и месте развития рецидива, и цитогенетической классификацией. Таким образом, был сделан вывод, что данные цитогенетического исследования являются независимыми признаками вероятности развития рецидива у детей, страдающих ОЛЛ.

Группа COG из США (Brenet Wood и соавт.) исследовала минимальную остаточную болезнь (МОБ) у детей с ОЛЛ, развившимся из ранних Т-клеточных предшественников. Основной целью исследования было выявление новых критериев прогноза, т. е. возраст и количество лейкоцитов на момент установления диагноза считаются недостаточными у этой группы пациентов. Из 416 детей с Т-клеточным ОЛЛ только у 25 (6 %) был диагностирован ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников. МОБ определялась на 29-й день от начала лечения с помощью флуориметрии. Больных старше 10 лет было значительно больше в группе ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (76 vs 45 %; $p = 0,0032$), при этом уровень лейкоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ чаще встречался в группе Т-клеточного ОЛЛ из более зрелых клеток (63 vs 33 %; $p = 0,0002$). Ответ на терапию по данным пункта костного мозга на 15-й и 29-й дни,

а также по результатам исследования МОБ на 29-й день терапии был значительно хуже в группе больных ОЛЛ из ранних предшественников Т-клеток, чем из более зрелых клеток. У всех пациентов с ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников уровень бластов был 0,01 % и более, в то время как в группе из более зрелых Т-клеток — лишь у 46 % ($p < 0,0001$); 1 % бластов — у 74 и 21 % соответственно ($p < 0,0001$); 10 % и более — у 21 и 7 % ($p = 0,043$) соответственно. Оценивая эти результаты с учетом неудовлетворительной элиминации бластных клеток у детей с ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников, авторы пришли к выводу, что эта группа больных требует новой стратегии лечения.

Исследователи из Германии (Nikola Goeckbuget и соавт.) представили сообщение о новых подходах в терапии взрослых больных ОЛЛ в зависимости от ответа на лечение, используя результаты МОБ. В исследование было включено 1489 пациентов в возрасте от 15 до 55 лет. Как и предполагалось, несмотря на довольно хороший ответ при цитологическом исследовании пунктата костного мозга (89 % полных ремиссий), только у 479 (69 %) пациентов была достигнута молекулярная ремиссия после индукционного курса химиотерапии. После первой фазы индукции молекулярная ремиссия была достигнута у 34 % больных, после второй фазы — у 69 %. После курса консолидации всего на 3 % увеличилось количество больных, достигших молекулярной ремиссии. Среди больных со стандартным риском общая выживаемость (ОВ) была существенно выше у пациентов с молекулярной ремиссией после индукционного курса терапии, чем у пациентов без молекулярной ремиссии — 67 и 38 % соответственно ($p < 0,0001$), а количество рецидивов у больных с молекулярной ремиссией было меньше — 26 и 59 % соответственно ($p < 0,0001$). Все пациенты, включенные в группу высокого риска, были подвергнуты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Так же, как и у больных со стандартным риском, более высокая ОВ была у пациентов, достигших молекулярной ремиссии, — 66 и 42 % соответственно ($p = 0,003$). Таким образом, пациенты, не достигшие молекулярной ремиссии, должны продолжать лечение с помощью новых таргетных (це-

ленаправленных) препаратов, а ТГСК должна проводиться во время первой ремиссии, не дожидаясь цитологического рецидива заболевания.

В докладе Valentino Conter и соавт. были представлены результаты лечения детей с высоким риском ОЛЛ, получавших лечение по протоколу AIEOP-BFM 2000. Так, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ составили соответственно $58,7 \pm 2,9$ и $70,1 \pm 2,7$ %. Была отмечена одинаковая БСВ и ОВ у больных, получавших дексаметазон или преднизолон во время индукции ремиссии. В группе пациентов с позитивной МОБ 5-летняя БСВ была $44,4 \pm 4,5$ %; с $t(4; 11)$ — $36,4 \pm 14,5$ %; $41,2 \pm 11,9$ % — у больных, не достигших полного ответа к 33-му дню от начала лечения, и $74,6 \pm 3,7$ % — у больных с плохим ответом на кортикостероидную терапию. У детей с отсутствием МОБ к 78-му дню 5-летняя БСВ была $63,4 \pm 7,3$ %. Из 80 пациентов, которым была проведена аллогенная ТГСК, у 68 сохранялась МОБ, или была $t(4;11)$, или не была достигнута полная ремиссия к 33-му дню. 5-летняя БСВ у этой группы больных была незначительно выше, чем у больных с такими же характеристиками, но не подвергшихся алло-ТГСК, — соответственно $51,7 \pm 6,6$ и $44,6 \pm 5,8$ % ($p = 0,72$). Таким образом, лечение больных с высоким риском ОЛЛ по протоколу AIEOP-BFM 2000 оказалось эффективным, особенно для пациентов с плохим ответом на преднизолон, что требует уменьшения токсичности терапии, возможно, за счет прекращения облучения ЦНС. Несмотря на интенсивную химиотерапию и алло-ТГСК, БСВ у детей с сохраняющейся МОБ остается низкой и эти пациенты нуждаются в инновационной терапии.

В сообщении Lynda M. Vrooman и соавт. из США были представлены результаты лечения детей, больных ОЛЛ, по протоколу DFCI-ALL Consortium Protocol 00-01. Основной задачей данного протокола было сравнить лечение групп пациентов, получавших различные кортикостероидные препараты: дексаметазон и преднизолон во время индукции ремиссии, а также различные дозы L-аспарагиназы: фиксированная доза $25\ 000 \text{ ЕД}/\text{м}^2$ и индивидуальная доза в зависимости от фармакокинетики препарата. БСВ

детей, получавших дексаметазон, была достоверно выше, чем у больных, лечившихся преднизолоном, и составила соответственно 90 ± 2 и 81 ± 3 %. Следует упомянуть, что у пациентов, лечившихся дексаметазоном, было достоверно больше случаев асептического некроза головки бедренной кости, особенно в группе детей более старшего возраста (10–18 лет). Введение L-аспарагиназы в индивидуальных дозах было выполнимо, хорошо переносилось и было связано с более высокой БСВ — 90 ± 2 vs 82 ± 3 % ($p = 0,04$).

Не очень удовлетворительные результаты лечения взрослых больных ОЛЛ молодого возраста (от 17 до 40 лет) заставляют применять более интенсивную терапию в этой группе пациентов. Европейские ученые из Голландии и Бельгии для лечения больных ОЛЛ в возрасте до 40 лет применили французский педиатрический протокол FRALLE-2000. В исследование было включено 44 пациента, средний возраст составил 26 лет (диапазон 17–39 лет). Полная ремиссия была достигнута у 91 % пациентов, 2-летняя БСВ и БРВ — 68 и 74 % соответственно. 15 (28 %) пациентов умерли, из них 8 вследствие рефрактерности и раннего рецидива ОЛЛ, 3 — вследствие инфекции, 3 — токсичности и один — из-за реакции «трансплантат против хозяина». Печеночная и почечная токсичность, а также периферическая нейропатия IV–V степени отмечались у 15 % пациентов во время индукции и у 13 % — во время консолидации ремиссии. Тяжелые инфекционные осложнения были у 41 % больных во время индукции и у 39 % — во время консолидации. Таким образом, эти данные показали, что более интенсивный педиатрический протокол хорошо переносился взрослыми больными ОЛЛ молодого возраста. Эти данные могут быть основой для проведения рандомизированного исследования.

Исследование МОБ при ОМЛ так же, как и у больных ОЛЛ, оказалось необходимой процедурой для оценки непосредственного эффекта индукции ремиссии и прогноза заболевания. В докладе Jeffrey Rubnits и соавт. был представлен анализ лечения 212 детей с ОМЛ, получавших два курса индукционной терапии. Терапия состояла из высоких или низких доз цитозина-арабинозида в сочетании с даунорубицином и этопозидом (HD-ADE и LD-ADE соответственно) с дальнейшим применением гемтузамаба озогамцина (ГО) у пациентов с МОБ > 25 %. В процессе исследования ГО назначался и пациентам с МОБ > 1 %. Из

30 детей с сохранявшейся МОБ после LD-ADE в сочетании с ГО у 27 (90 %) была отмечена существенная редукция МОБ и у 13 (43 %) МОБ не определялась. Из 212 детей у 80 % МОБ перестала определяться, а у 95 % была достигнута полная ремиссия после второго курса индукции. Количество полных ремиссий, МОБ, БСВ и ОВ было одинаковым после первого и второго курсов индукции независимо от дозы цитозина-арабинозида. МОБ после первого курса терапии достоверно чаще была негативной у пациентов с core binding factor (CBF) или t(8;21) и inv(16) ($p < 0,0001$) и существенно чаще была позитивной при наличии мутантного гена *FLT3-ITD* ($p = 0,0007$). Несмотря на интенсификацию химиотерапии, 3-летняя БСВ была значительно ниже в группе больных МОБ+, чем МОБ–, после первого курса индукции — 41 и 72 % соответственно ($p < 0,0001$). Также независимым неблагоприятным фактором прогноза оказался ген *FLT3-ITD*, а благоприятным — CBF. Следует отметить, что лечение обладало довольно низкой токсичностью: 8 больных погибли (1 — во время индукционной терапии, 4 — во время полной ремиссии и 3 — после ТГСК). Профилактика инфекционных осложнений проводилась ванкомицином, ципрофлоксацином и вориконазолом. Таким образом, добавление ГО к терапии детей, больных ОМЛ, с МОБ после индукции ремиссии позволило снизить выраженность МОБ и повысить выживаемость пациентов без увеличения токсичности лечения.

Группа AIEOP из Италии (Andrea Pession и соавт.) представила результаты лечения детей, больных ОМЛ, по протоколу AIEOP AML 2002/01. Больные были стратифицированы на группы стандартного (с химерными генами *AML-ETO*, *CBF-b*, достигшие ремиссии после первого курса индукции) и высокого риска (все остальные пациенты). Лечение состояло из 4 курсов химиотерапии: два курса ICE (идарубицин, цитозин-арабинозид, этопозид), AVE (цитозин-арабинозид и этопозид) и HAM (цитозин-арабинозид и митоксантрон). Больные со стандартным риском получили дополнительный курс химиотерапии, состоявший из цитозина-арабинозида в высокой дозе. Пациенты, включенные в группу высокого риска, подверглись аутологичной или алло-ТГСК в зависимости от наличия полностью совместимого родственного донора. Следует отметить, что детям в возрасте менее 1 года или с мегакариоцитарным лейкозом (M7 по FAB) проводилась алло-ТГСК от аль-

тернативного донора — неродственного или не полностью совместимого родственного донора. Полная ремиссия была достигнута у 82 % пациентов (смерть в индукции — 4,3 %, рефрактерность — 11,7 %). 5-летняя ОВ, БСВ и БРВ были соответственно 70, 55 и 63 %. У больных со стандартным риском 5-летняя ОВ, БСВ и БРВ составляли 97, 78 и 78 %, а с высоким риском — 64, 50 и 60 % соответственно. У детей до года 5-летняя БСВ составила 62 %, а у пациентов с M7-вариантом — 54 %. Была также проанализирована БСВ у больных с наличием и отсутствием мутантного *FLT3-ITD*, которая равнялась 31 и 51 % соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с геном *MLL* 5-летняя БСВ составила 47 %, при этом была выявлена разница БСВ у детей с различными химерными генами, в состав которых входил *MLL*. В группе пациентов с химерными генами *MLL-AF9*, *MLL-AF10*, *MLL-AF6* 5-летняя БСВ была соответственно 51, 30 и 14 %. БСВ у больных, подвергшихся ауто-ТГСК, была 62 %, а алло-ТГСК — 77 %. Практически одинаковая БСВ была у детей, подвергшихся алло-ТГСК от полностью совместимых родственного и неродственного доноров, — 80 и 83 % соответственно. Несколько ниже была 5-летняя БСВ в группе детей, которым была проведена алло-ТГСК от родственного не полностью совместимого донора, — 75 %. Таким образом, на основании результатов использования протокола AIEOP AML 2002/01 доказана необходимость стратификации детей, больных ОМЛ, на группы риска, а также эффективность алло-ТГСК, особенно для больных очень высокого риска, независимо от источника ГСК.

G. J. L. Kaspers и соавт. представили сообщение, посвященное результатам многоцентрового исследования Relapsed AML 2001/01 по лечению детей с рецидивами ОМЛ. В исследовании было включено 360 пациентов с рецидивами ОМЛ. С целью достижения повторной ремиссии больные получали 2 курса FLAG (флударабин, цитозин-арабинозид, Г-КСФ). Более 80 % включенных в исследование пациентов были рандомизированы на две группы: 1) применение липосомного даунорубицина (DaunoXome®, DNX), вводимого в дозе 60 мг/м² внутривенно в 1, 3 и 5-й дни; 2) без DNX. Полная ремиссия была достигнута у 62 % пациентов, 4-летняя ОВ составила 35 ± 2 %. Достоверно более высокая 4-летняя ОВ была у детей, достигших ремиссии после первого курса терапии, чем после второго, — 45 ± 3

и 10 ± 3 % соответственно ($p < 0,0001$). Такая же значимость в различиях ОВ была в группе больных с ранним (36 ± 5 vs 5 ± 3 %; $p < 0,0001$) и поздним (53 ± 4 vs 17 ± 7 %; $p < 0,0001$) рецидивами. На 12 % чаще достигалась полная ремиссия после первого курса терапии в группе пациентов, лечившихся FLAG/DNX, чем в группе только FLAG, — 81 vs 69 % ($p = 0,009$). 4-летняя ОВ была несколько выше у больных, получавших DNX, чем не получавших его, — 40 ± 4 и 35 ± 4 % соответственно. Добавление DNX к FLAG способствовало более раннему достижению ремиссии, хотя 4-летняя ОВ не была достоверно выше.

Лечение больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) остается большой проблемой, несмотря на довольно удовлетворительные результаты БСВ и ОВ. Последнее время

в медицинской литературе все больше и больше появляется данных о применении триоксида мышьяка во время рецидива ОПЛ для достижения повторной ремиссии. Исследователи из Ирана представили результаты лечения больных с впервые выявленным ОПЛ без полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA) и химиопрепаратов. С 1999 по 2009 г. триоксидом мышьяка $0,15$ мг/кг в режиме монотерапии было пролечено 190 больных ОПЛ (средний возраст 29 лет). Все пациенты, достигшие ремиссии, получили еще четыре 28-дневных курса терапии триоксидом мышьяка. Полная ремиссия была достигнута у $84,7$ % больных, среднее время достижения ремиссии составило 30 дней. 3-летняя БСВ и ОВ были соответственно $71,3$ и 83 % (средняя продолжительность наблюдения — 37 мес.), а 5-летняя — $67,6$ и 72 %. Ранняя

смертность была существенно выше у пациентов с уровнем лейкоцитов более 10×10^9 /л. Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали эффективность триоксида мышьяка у больных с впервые выявленным ОПЛ. Обращает на себя внимание развитие поздних рецидивов и снижение БРВ и ОВ при более длительном наблюдении. Эти данные доказывают необходимость сочетания триоксида мышьяка с химиотерапией, а применение триоксида мышьяка как единственного препарата для лечения больных ОПЛ рекомендуется только у пациентов, которые не смогут перенести химиотерапию. Возможно, использование триоксида мышьяка в сочетании с химиопрепаратами позволит снизить суммарную дозу антрациклинов, а следовательно, и кардиотоксичность.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовили проф. А.Ю. Зарицкий, канд. мед. наук Е.Г. Ломаиа

Данные исследований, посвященных хроническому миелолейкозу (ХМЛ), на ежегодном декабрьском конгрессе ASH в 2009 г. в Новом Орлеане были представлены многочисленными научными трудами в виде докладов, постеров и рефератов (abstract). Они заслуживают пристального внимания.

Для практикующих врачей особый интерес представляли результаты терапии иматинибом (ИМ) и ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) II поколения — нилотинибом и дазатинибом — в разных фазах ХМЛ.

Исследование IRIS, результаты которого были представлены М. Deininger и соавт., продолжает демонстрировать высокую эффективность ИМ у пациентов в ранней хронической фазе (ХФ). К 8 годам наблюдения общая выживаемость (ОВ) остается очень высокой и составляет 85 и 93 % соответственно при учете случаев смерти от любых причин и смерти только от ХМЛ. Между 7 и 8 годами наблюдения у пациентов, продолжавших принимать ИМ, было отмечено всего 3 события: 1 прогрессия в фазу акселерации (ФА) или бластный криз (БК) и 2 случая смерти, не связанных с ХМЛ или приемом препарата. Исследование доказало важное прогностическое значение полного цитогенетического (ПЦО) и большого молекулярного (БМО) ответов: в ФА и/или БК прогрессировали всего 15 (3 %) пациентов, когда-либо достиг-

ших ПЦО, и вообще никто из пациентов, получивших БМО к 12 мес. терапии. Среди пациентов с ПЦО из года в год частота БМО увеличивалась, и к 8 годам терапии ИМ (Гливек) этот показатель достиг почти 90 %. Хотя за время наблюдения терапию прекратило 45 % больных, только в 22 % случаев из-за резистентности к препарату или его непереносимости. Поводом для отмены препарата в остальных случаях были выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (3 %), смерть пациентов, не связанная с ХМЛ (3 %), а также выход больных из-под наблюдения или отзыв ими информированного согласия (17 %) (Deininger M. et al., abstract No. 1126).

В докладе М. Vassagani широко обсуждались новые рекомендации European LeukemiaNet. Внимание было уделено важности достижения цитогенетического ответа к 3 мес. лечения и стабильности достигнутого БМО. Было отмечено, что негативное прогностическое значение делеции 9q- не было доказано, и она была удалена из перечня факторов риска, а появление клональной эволюции в лейкозных клетках на фоне лечения ИМ было рекомендовано трактовать как неэффективность ИМ. В рутинной клинической практике представляется важным следовать предложенной М. Vassagani и соавт. тактике веде-

ния пациентов в зависимости от ответа на лечение ИМ (оптимальный, субоптимальный или неэффективный) и с учетом фазы ХМЛ. Хотя на фоне терапии ИМ или новыми ИТК в ФА и БК возможно получение не только полного гематологического ответа (ПГО), но и ПЦО, тем не менее в этой группе пациентов (больные в ФА или БК) оправдана более агрессивная тактика ведения — включение алло-ТГСК в план ведения больного.

Своевременная смена терапии в группах пациентов с субоптимальным ответом или неэффективностью ИМ крайне важна. Если для лечения последней группы пациентов предпочтительнее отдается новым ИТК, при наличии субоптимального ответа по-прежнему нет четких доказательств преимущества новых ИТК перед увеличением дозы ИМ. Повышение дозы ИМ было эффективно при цитогенетическом, но не молекулярном субоптимальном ответе, а также у больных с отсутствием ПГО (Pagnano K. et al., abstract No. 3289; Breccia M. et al., abstract No. 3301; Rajappa S. et al., abstract No. 2203). Продолжаются исследования по сравнению эффективности новых ИТК с ИМ при субоптимальном ответе. Хотя применение нилотиниба у больных с молекулярным субоптимальным ответом на ИМ было эффективным (Yang A. et al., abstract No. 2206), смена терапии у пациентов с ПЦО только на основа-

нии отсутствия БМО все еще считается экспериментальной и в рутинной клинической практике представляется нецелесообразной.

Эффективность ИТК II поколения у больных в ХФ с резистентностью к ИМ или его непереносимостью также остается высокой. В этой группе пациентов частота ПЦО достигает 35–55 % в зависимости от разных факторов риска, среди которых наибольшее значение имеет ответ на предшествующее лечение ИМ (Jabbour E. et al., abstract No. 3296; Koren-Michowitz M. et al., abstract No. 3298; Kantarjian H. et al., abstract No. 3298; Kantarjian H. et al., abstract No. 1129). Вероятность получения ПЦО на фоне терапии как нилотинибом, так дазатинибом оказалась выше у пациентов, достигших какого-либо цитогенетического ответа или хотя бы ПГО при предшествующем лечении ИМ. Еще одним фактором, влияющим на эффективность новых ИТК, могут быть мутации гена *BCR-ABL*. Исследования по-прежнему подтверждают негативное воздействие определенных видов мутаций гена *BCR-ABL*, в первую очередь мутации *BCR-ABL*^{T315I}, на результаты терапии нилотинибом и дазатинибом. Кроме того, на фоне терапии нилотинибом или дазатинибом новые мутации возникают чаще у больных, имеющих до начала лечения резистентные к получаемому препарату мутации, по сравнению с теми, у кого мутаций не было или были нерезистентные мутации (Kantarjian H. et al., abstract No. 3298; Branford S. et al., abstract No. 3282; Shah N. et al., abstract No. 1122; Radich J. et al., abstract No. 1130). Возможно, появление мутации *BCR-ABL*^{T315I} не ухудшает результаты алло-ТГСК. Так, в работе F. Nicolini и соавт. в этой группе пациентов результаты алло-ТГСК в основном зависели от фазы ХМЛ (Nicolini F. et al., abstract No. 645). Важно, что возраст не влияет на эффективность

терапии нилотинибом или дазатинибом. По-видимому, при использовании новых ИТК (нилотиниба и дазатиниба) токсичность также не была существенно выше в группе пациентов старше 60 лет по сравнению с более молодыми больными (Latagliata R. et al., abstract No. 2211; Le Coutre Ph. et al., abstract No. 3286).

Попытка терапии ИМ у больных в ХФ исходно в высоких дозах или в сочетании с препаратами интерферона-альфа (ИФН- α) не привела к существенному повышению результатов лечения по сравнению с монотерапией ИМ в стандартной дозе. По-видимому, это связано с высокой частотой осложнений и необходимостью снижения дозы ИМ или отмены препаратов ИФН- α . Так, при возможности длительного приема ИМ в высокой дозе или терапии ИФН- α результаты были достоверно выше по сравнению с лечением ИМ в дозе 400 мг (Hehlmann R. et al., abstract No. 339; Vaccarani M. et al., abstract No. 337; Osborn M. et al., abstract No. 1125; Palandri F. et al., abstract No. 2192; Guilhot F. et al., abstract No. 340).

Обсуждались и другие подходы к терапии пациентов с резистентностью к ИМ — применение омацетаксина (Cortes-Franco J. et al., abstract No. 861; Cortes-Franco J. et al., abstract No. 644; Ayoubi M. et al., abstract No. 2193), данусертиба гидрохлорида (Cortes-Franco J. et al., abstract No. 864), эверолимуса (Minami Y. et al., abstract No. 3277), AP24534 (Cortes J. et al., abstract No. 643). Поиск новых консервативных способов терапии особенно важен для пациентов с резистентностью к ИТК и при наличии мутации *BCR-ABL*^{T315I}, а также при невозможности проведения алло-ТГСК.

Известно, что ИТК не ингибируют ранние гемопоэтические стволовые лейкозные клетки. Поэтому крайне важным представляется изучение способов элиминации остаточных лейко-

зных клеток. Предпринимаются попытки воздействия на резидуальные клетки ХМЛ с помощью вакцин (Bocchia M. et al., abstract No. 648; Abruzzese E. et al., abstract No. 2185) или ИФН- α (Burchert A. et al., abstract No. 647).

Крайне интересной представляется терапия нилотинибом или дазатинибом в качестве первой линии больных ХМЛ в ХФ. Результаты лечения нилотинибом в дозе 600–800 мг/сут и дазатинибом 100 мг/сут оказались достоверно выше по сравнению с ИМ как в стандартной, так и в высокой дозе (O'Dwyer M. et al., abstract No. 3294; Rosti G. et al., abstract No. 2205; Cortes J. et al., abstract No. 338; Cortes J. et al., abstract No. 341). Кроме того, уже получены первые результаты многоцентрового рандомизированного исследования по сравнению нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в день и 400 мг 2 раза в день с ИМ в стандартной дозе 400 мг/сут. ПЦО и БМО были выше, а частота прогрессии в ФА/БК — ниже на фоне терапии нилотинибом по сравнению с иматинибом. Так, у больных, получавших нилотиниб по 300 мг 2 раза в день, 400 мг 2 раза в день и ИМ 400 мг в день, частота ПЦО составила 80, 78 и 65 % ($p = 0,0005$), БМО — 44, 43 и 22 % ($p < 0,0001$), а прогрессия в ФА/БК — < 1 , < 1 и 4 % соответственно. Несмотря на высокие результаты лечения новыми ИТК в качестве первой линии у больных ХМЛ в ХФ, данная терапия остается экспериментальной и в рутинной клинической практике не должна применяться.

Таким образом, представленные на конгрессе данные продемонстрировали дальнейший прогресс в терапии ХМЛ, особенно в хронической фазе болезни. Новые ИТК, сочетанная терапия ИМ с другими противоопухолевыми препаратами и новые экспериментальные средства увеличивают надежду на эрадикацию лейкозных клеток с помощью малотоксичной консервативной терапии.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Подготовил канд. мед. наук Е. А. Никитин

Терапия первой линии

18 февраля 2010 г. FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) официально одобрено применение ритуксимаба в сочетании с флударабином и циклофосфаном в терапии первой

и второй линий больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Зарегистрированный режим предусматривает назначение флударабина в дозе 25 мг/м² и циклофосана в дозе 250 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни. Ритуксимаб назначается в 1-й день цикла. В первом цикле использу-

ется доза 375 мг/м², во всех последующих циклах — 500 мг/м². Всего проводится 6 циклов терапии.

В течение двух десятилетий стандартом терапии соматически сохраненных больных ХЛЛ был флударабин и флударабин-содержащие режимы,

из которых наибольшее распространение получила комбинация флударабина и циклофосфана. Эффективность ритуксимаба в виде монотерапии в режиме, который считался стандартом в начале 2000 г., оказалась не очень высокой: общий ответ у ранее леченных больных, по данным трех исследований, колебался в пределах 13–35 %, полных ремиссий не было. Впрочем, эскалация дозы позволяла добиться ответа у 75 % больных. Но ритуксимаб обладает синергизмом с флударабином, и этому есть подтверждение в клиническом испытании. В 2003 г. J. Byrd и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования, в котором ритуксимаб назначался одновременно с флударабином или после него (CLB-9712). Сочетанное применение ритуксимаба оказалось более эффективным: число полных ремиссий при сочетанном назначении составило 47 %, при последовательном — 28 %. Режим FCR был разработан M. Keating и соавт. в начале 2000 г. в M.D. Anderson Cancer Center. Он оказался чрезвычайно эффективным и нетоксичным. В связи с этим германской группой по изучению ХЛЛ было проведено исследование CLL8, в котором сравнивались режимы FC и FCR (ML17102 Roche). В этом рандомизированном многоцентровом исследовании впервые в истории ХЛЛ продемонстрировано увеличение общей выживаемости. И этот факт был впервые представлен на конгрессе ASH в 2009 г. Результаты исследования CLL8 подробно представлены в обзоре, освещавшем 13-ю Международную рабочую конференцию по хроническому лимфолейкозу. Обновленные данные этого исследования представлены в табл. 1.

Флударабин увеличивает общую выживаемость больных ХЛЛ

С момента появления флударабина в конце 1980-х годов «гематологический мир» разделился на консерваторов, предпочитающих лейкеран, и либералов, обсуждающих с пациентом оптимальный выбор терапии и широко

использующих флударабин. Флударабин — первый препарат, который позволил получать полные ремиссии при ХЛЛ. Лечение флударабином проводится с понятной целью и хорошо определенным моментом окончания лечения: 6 циклов, или полная ремиссия, или тяжелая токсичность. В отношении лейкерана этого сказать нельзя, длительность терапии неопределенна. При всех клинических преимуществах флударабина дискуссия не могла быть разрешена, поскольку до CLL8 ни в одном рандомизированном исследовании не было показано увеличения продолжительности жизни больных. Но так ли это на самом деле?

Cancer and Leukemia Group В (CALGB) представлены отдаленные результаты сравнения флударабина, лейкерана и их комбинации (межгрупповое исследование C9011). В исследование было включено 509 пациентов. Исследование «Флударабин + лейкеран» было закрыто из-за токсичности, и больше эту комбинацию никто не испытывал, поэтому сравнение проводилось между флударабином и лейкераном. Спустя почти 20 лет после того, как было начато это легендарное исследование, д-р K. Rai сообщил, что монотерапия (!) флударабином увеличивала продолжительность жизни больных ХЛЛ. Медиана общей выживаемости у больных, получавших флударабин, составила 63 мес., у получавших лейкеран — 59 мес. ($p = 0,04$). Цифры не впечатляют, но кривые начинают расходиться только после 6-го года наблюдения, и с годами это различие не пропадает. В оригинальной работе, опубликованной при медиане срока наблюдения 5 лет, различий в общей выживаемости нет. Это несколько странно, поскольку различия в выживаемости на столь поздних сроках могут отражать эффективность других вариантов лечения, которые проводились пациентам. В исследовании приведена частота вторичных опухолей и синдрома Рихтера. Флударабин не приводит к увеличению частоты развития синдрома Рихтера. Радикальное отличие получено по частоте вторичных миело-

идных лейкозов, которые наблюдались чаще всего у больных, получавших флударабин в сочетании с лейкераном. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение частоты вторичных опухолей и синдрома Рихтера у больных, получавших терапию в исследовании C9011

Показатель	Препарат		
	F	Chl	F + Chl
Число больных	179	193	137
Вторичные эпителиальные опухоли, л	9	11	7
Вторичные миелоидные лейкозы, л	1	0	6
Синдром Рихтера, лимфома Ходжкина, миелома, волосатоклеточный лейкоз, л*	18	18	17

* Данные по отдельности не приводятся.

Последнее наблюдение объясняет, почему в США чрезвычайно активно дискутируется вопрос о необходимости циклофосфана в режиме FCR. Наличие алкилирующего препарата в схеме увеличивает токсичность и потенциально увеличивает риск вторичных миелоидных лейкозов. Синергизм ритуксимаба показан только в отношении флударабина. Зачем нужен циклофосфан? Сравнений режимов FCR и FR нет, и едва ли они появятся с учетом динамики развития клинических испытаний при ХЛЛ. Следует отметить, что режим FC значительно превосходит по эффективности монотерапию флударабином по результатам трех клинических испытаний.

CALGB также представлены отдаленные результаты уже упоминавшегося исследования CLB-9712, в котором сравнивалось одновременное и последовательное назначение флударабина с ритуксимабом. Различий в общей выживаемости при медиане срока наблюдения 7 лет не получено.

Бендамустин + ритуксимаб у первичных больных (исследование CLL2M)

Интересно, что в группе больных, получавших FCR в рамках исследования CLL8, редукция доз была проведена в 49 % случаев (!). Очевидно, что выдерживать сроки проведения режима FCR непросто. Возможно ли применение менее токсичных, но сопоставимых по эффективности комбинаций? Исследователями из Германии проводится многоцентровое исследование II фазы комбинации бендамустин + ритуксимаб (CLL2M). Бендамустин — гибридный препарат, сочетающий в себе свойства алкилирующего препарата за счет мехлорэтаминовой группы (мустарген) и ан-

Таблица 1. Ключевые результаты исследования CLL8

Показатель	Режим		p
	FCR	FC	
Число больных	404	396	
Полная ремиссия	44,1 %	21,8 %	< 0,001
Общий ответ	95,1 %	88,4 %	
Медиана беспрогрессивной выживаемости	32,8 мес.	51,8 мес.	< 0,001
Общая выживаемость при сроке наблюдения 37,7 мес.	84,1 %	79 %	
Летальные исходы	65 (16,1 %)	86 (21,7 %)	
Нейтропения	33,7 %	21 %	< 0,001

тиметаболита за счет бензимидазольного кольца. Препарат был разработан в Восточной Германии еще в 1960-е годы.

Обоснованием к сочетанному использованию ритуксимаба и бендамустина послужил синергизм этих препаратов *in vitro*, продемонстрированный в экспериментах с первичными культурами клеток В-ХЛЛ. Комбинация BR оказалась эффективной и у ранее леченных больных ХЛЛ, о чем пойдет речь далее. С марта 2007 г. по сентябрь 2008 г. в исследование было включено 117 первичных больных. Бендамустин назначали в дозе 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни, ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в первом цикле и 500 мг/м² в последующих циклах. Циклы повторяли каждые 28 дней, всего проводилось 6 циклов. К моменту публикации в декабре 2009 г. доступны данные по всем 117 больным (медиана возраста 64 года), данные по токсичности доступны для 583 циклов. Медиана срока наблюдения за больными составила 15,4 мес. 11,1 % имели стадию А по Binet, 41 % — стадию В и 47,9 % — стадию С. В среднем пациенты получили по 5 циклов терапии. Анемия III–IV степени наблюдалась в 4,9 % циклов, лейкопения III–IV степени — в 14,6 %, нейтропения III–IV степени — в 6,5 % и тромбоцитопения — в 6,1 % циклов. Инфекционные осложнения III степени тяжести и выше наблюдались в 5,1 % циклов. Смертность, связанная с лечением, составила 2,6 %: 1 больной умер от пневмонии, 1 — от сепсиса и 1 — от печеночной недостаточности после суицидальной попытки антигистаминным препаратом. Общий ответ на терапию составил 90,9 %, полные ремиссии были получены у 36 (32,7 %) больных. Нодулярные частичные ремиссии зарегистрированы у 3 (2,7 %) пациентов, частичные ремиссии — у 61 (55,5 %), стабилизация — у 9,1 % пациентов, прогрессии не было ни у кого. При медиане срока наблюдения 18 мес. 75,8 % больных остаются в полной ремиссии, медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) не достигнута. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) в крови не определялась после завершения терапии у 29 из 50 пациентов, у которых исследование было проведено. Эрадикация МОБ в костном мозге достигнута у 7 из 25 больных. Общий ответ у пациентов с делецией 11q и трисомией 12 составил около 90 %, в то время как у больных с делецией 17p — 42,9 %.

Таким образом, режим BR обладает сопоставимой эффективностью, но существенно менее токсичен по сравнению с FCR. В CLL8 нейтро-

пения III–IV степени наблюдалась в 33,7 % случаев (см. табл. 1). В исследовании GOELAMS, сравнивающим FCR и FCCAM, частота нейтропении в группе FCR составила 79 %, поскольку не было эффективной схемы редукции доз (исследование представлено в обзоре, посвященном 13-й Международной конференции). Режим BR вызывает нейтропению всего у 6,5 % больных (!). В настоящее время германской группой проводится масштабное исследование CLL10, в котором сравниваются режимы FCR и BR у соматически сохранных больных.

Существует ли альтернатива ритуксимабу в комбинации с FC?

Офатумумаб — новое моноклональное антитело к CD20, которое связывается с другим по сравнению с ритуксимабом эпитопом CD20. W. Wierda и соавт. представлены результаты рандомизированного сравнения двух разных доз офатумумаба — 500 и 1000 мг — в сочетании с режимом FC у первичных больных. В исследование включен 61 пациент. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сравнение эффективности офатумумаба в дозе 500 и 1000 мг в сочетании с FC (FCO) при ХЛЛ

Характеристика	Офатумумаб 500 мг	Офатумумаб 1000 мг
Число больных	31	30
Возраст, лет (диапазон)	56 (38–73)	56 (38–72)
Стадия С	26 %	40 %
Полная ремиссия	32 %	50 %
Общий ответ	77 %	73 %

Общий ответ одинаков, но число полных ремиссий у больных, получавших офатумумаб в дозе 1000 мг, выше. Частота нейтропении III–IV степени также была выше: 60 % при дозе 1000 мг и 35 % при дозе 500 мг. Интересно, окажется ли режим FCO эффективнее режима FCR и будет ли проведено непосредственное сравнение такого рода. Проблема в том, что офатумумаб и ритуксимаб используются в разных дозах. Частота полных ремиссий при использовании FCR составляет 44 %, при FCO — 50 %, но число участников слишком мало, чтобы делать выводы. Самый важный результат в том, что FCO не токсичнее FCR. По-видимому, по результатам данного исследования FCO будет активно тестироваться в рамках больших международных исследований.

Терапия рефрактерности

Офатумумаб был зарегистрирован FDA по показанию «лечение больных

ХЛЛ с рефрактерностью к флударабину и алемтузумабу», поскольку общий ответ на монотерапию (!) офатумумабом в этой группе больных составил 58 %. Офатумумаб в этом исследовании назначался в дозе 2 г на введение, еженедельно. Показано, что чем выше сывороточная концентрация офатумумаба, тем больше вероятность достижения хорошего ответа и более длительной ремиссии.

Терапия рецидивов

Д-р Thomas Elter представил результаты исследования SAM314, в котором сравнивалась монотерапия флударабином и комбинация флударабина и алемтузумаба у больных с рецидивами. Это исследование отличается от множества других, посвященных алемтузумабу, тем, что в нем обсуждалась не токсичность препарата, а его положительное влияние на результаты лечения. По-видимому, это объясняется умеренным и очень удачным дизайном. В исследовании несколько изменен способ назначения алемтузумаба: после эскалации он назначался в дозе 30 мг подкожно в 1, 2 и 3-й дни, сразу после введения флударабина в дозе 30 мг/м². В другой группе пациенты получали флударабин по 25 мг/м² 5 дней. Циклы проводились каждые 28 дней, всего 6 циклов. Всего было включено 335 пациентов (FluCam *n* = 168 и Flu *n* = 167); 37 % больных имели стадии III–IV, медиана возраста — 60 лет. Медиана числа вариантов терапии в анамнезе — 1.

6 циклов FluCam получило 60 % больных, 6 циклов флударабина — 64 %. Медиана БПВ в группе FluCam составила 29,6 мес., в группе флударабина — 20,7 мес. (*p* = 0,005). Максимальные отличия были получены у больных с цитопениями (в стадии заболевания III–IV): 26,1 мес. в группе FluCam и 12,1 мес. в группе флударабина (*p* = 0,003). Здесь уместно вспомнить, что этот факт приходит в противоречие с тем, что мы обычно наблюдаем: результаты у пациентов с цитопениями, как правило, хуже. Так, в исследовании CLL8 предполагалось, что максимальные различия будут получены именно в стадии С, но все оказалось в точности наоборот: у больных в стадии С различия между FC и FCR были минимальны. Причины этого неясны. Возможно, кэмпас особенно эффективен в ситуации цитопении. Возможно, что в группе с цитопениями оказалось больше больных с неблагоприятными цитогенетическими аберрациями. Основные результаты SAM314 представлены в табл. 4.

Таблица 4. Основные результаты исследования CAM314

Показатель	FluCam	Флударабин
Число больных	168	167
Общий ответ	84,8 %	67,9 %
Полная ремиссия	30,4 %	16,4 %
Число смертей при медиане срока наблюдения 17 мес.	37	41
Тромбоцитопения III–IV степени	18 %	22 %
Нейтропения III–IV степени	60 %	66 %
Анемия III–IV степени	13 %	22 %
Фебрильная нейтропения III–IV степени	3,7 %	3,6 %
Инфекции (все)	47 %	35 %
Клинически манифестная CMV-инфекция	8 %	0 %

Частота цитомегаловирусной (CMV) инфекции невысока. Это может объясняться тем, что все пациенты получали профилактику триметопримом/сульфаметоксазолом и фамцикловиrom, пока число кле-

ток CD4+ не стало более 200/мкл, а также под мониторингом CMV-инфекции.

Это исследование опять возвращает нас к теме алкилирующего препарата в схеме. Режим FC-Cam, который испытывался в исследовании GOELAMS, оказался слишком токсичным, исследование было завершено раньше срока из-за токсичности, как не раз бывало с алемтузумабом. Устранение циклофосфана во FluCam привело к снижению токсичности до приемлемого уровня, причем в период рецидива. Частота ремиссий при использовании схемы FluCam сопоставима с таковой в исследовании REACH (FCR vs FC у больных с рецидивами). Оптимальное время применения кэмпаса при ХЛЛ — рецидив, в особенности рефрактерный рецидив. Возможно, что FluCam — один из удачных способов назначения кэмпаса при рецидивах ХЛЛ.

Таким образом, сегодня появляется все больше и больше препаратов, демонстрирующих активность при ХЛЛ. В 2007 г. на Российском онкологическом конгрессе проф. М.А. Волкова представила концептуальную лекцию: «Терапия хронического лимфолейкоза: как не утонуть в море современных возможностей». И действительно, за последние 10 лет арсенал лекарственных препаратов радикально увеличился. Помимо бендамустина, ревлимида, офатумумаба и люмиликсимаба при ХЛЛ испытывается более двух десятков новых соединений. Установление эффективности и токсичности и поиск оптимального способа применения этих препаратов требуют кооперированного взаимодействия исследовательских групп. Чем более упорядочен и лаконичен будет научный поиск, тем быстрее мы научимся излечивать хронический лимфолейкоз.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

Образовательная программа 51-го конгресса ASH по неходжкинским лимфомам открывалась лекцией Elaine S. Jaffe (Национальный институт рака, США) под названием «Классификация лимфом ВОЗ 2008 г.: значение для клинической практики и будущих исследований».

В 2008 г. Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) выпустило 4-е издание классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, в создании которой участвовало 138 авторов и два клинических консультативных комитета, состоявших из 62 клинических специалистов. Как и в 3-м издании, работа координировалась Европейской ассоциацией гематопатологов и Обществом гематопатологов. Лекция посвящена изменениям в классификации лимфом, ставшим результатом новых идей по совершенствованию определения гетерогенных или неоднозначных категорий болезней. Области изменения связаны с несколькими дискретными темами: 1) более широкое признание ранних или *in situ* поражений, которые заставляют нас определить самые ранние ступени опухолевой трансформации; 2) признание возраста как определяюще-

го признака некоторых заболеваний и у молодых, и у пожилых лиц; 3) дальнейшее признание местносpezifического воздействия на определение болезни; 4) признание пограничных категорий, при которых современные морфологические, иммунофенотипические и генетические критерии не дают четкого разграничения между существующими нозологическими единицами.

4-е издание классификации содержит некоторые предварительные единицы, для которых отсутствуют достаточные клинические или биологические данные, что ведет к неопределенности в диагностических критериях. Остаются проблемы в стратификации и субклассификации основных групп болезней, включая фолликулярную лимфому (follicular lymphoma, FL) и диффузную В-крупноклеточную лимфому (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). Геномные и генетические исследования заставили существенно пересмотреть идентификацию биологических и клинических подгрупп. Тем не менее авторы пришли к выводу, что применение этих данных в клинической практике на постоянной основе было преждевременным, т. к. многие из ответствующих методов пока еще не всегда доступны. Тематический подход к периферическим Т-клеточным лим-

фомам (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) остается неизменным. Некоторые заболевания определяются на основании клинических, патологических, иммунофенотипических или генетических параметров, а остальные предварительно сосредоточены в PTCL без дополнительного уточнения (not otherwise specified, NOS). В классификации 2008 г. имеются незначительные изменения в терминологии, отражающие наше лучшее понимание нозологических форм и их взаимосвязь с иммунной системой. Например, авторы пришли к выводу о том, что определение «В-клеточная» уже не требуется для нодальной, экстра nodальной или селезеночной лимфомы маргинальной зоны (marginal zone lymphoma, MZL), т. к. не существует Т-клеточных новообразований маргинальной зоны. Аналогично этому определение «В-клеточный» ранее было исключено из названия хронического лимфолейкоза (chronic lymphocytic leukemia, CLL). Названия для лимфоидных новообразований из клеток предшественников также были упрощены для устранения избыточности. Определение «из предшественников» больше не требуется ни для В-, ни для Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы, поскольку термин «лимфобластная» сам несет этот смысл.

Ранние события в лимфоидной неоплазии — пограничный этап злокачественности

Многоступенчатый путь онкогенеза имеет параллели в большинстве систем и органов, лучше всего он документирован в эволюции аденокарциномы толстой кишки. Гистологическая прогрессия служит хорошо распознаваемым признаком многих лимфоидных новообразований, но ранние события в лимфоидной неоплазии трудно распознать. Лимфоидная система исторически не признает «доброкачественных новообразований» — факт, который может быть связан с циркуляцией лимфоидных клеток. Классификация ВОЗ 2008 г. касается проблемы клональной экспансии В- и Т-клеток, которые проявляют ограниченный потенциал гистологической или клинической прогрессии.

Использование проточной цитометрии на регулярной основе привело к признанию того, что популяция моноклональных CD5+ В-клеток может быть выявлена у здоровых родственников пациентов с CLL и у 3 % здоровых лиц в возрасте старше 40 лет. Многие из этих клонов имеют генетические отклонения, связанные с CLL, включая делецию 13q14 и трисомию 12, аналогичные изменениям при спорадическом CLL. Тем не менее лишь небольшой процент из этих пациентов (менее 2 % в год) прогрессирует до клинически значимого CLL. Это состояние было названо моноклональным В-клеточным лимфоцитозом (monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL), и его следует отличать от CLL. Минимальные диагностические критерии для диагноза CLL были изменены: требуется не менее 5×10^9 /л моноклональных В-клеток в периферической крови или доказательство вовлечения экстрамедуллярной ткани. Уровень ниже этого порога считается MBL. Установлено, что большинство пациентов, у которых в конечном итоге был диагностирован CLL, проходят через длительный продромальный этап с подтвержденным циркулирующим клоном, обнаруженным за много лет до диагноза. Таким образом, отличие MBL от CLL является одним из основных практических выводов, т. к. мы нуждаемся в любых проверенных биологических параметрах, которые могут отличить MBL от CLL или определить, какие пациенты будут прогрессировать до клинически значимого заболевания более быстрыми темпами. Чтобы сократить пересечение между MBL и CLL, отдельные авторы предлагают увеличить диагностический критерий до 11×10^9 /л В-клеток.

Другой проблемой в определении лимфомы служат ранние события при FL. До 70 % нормальных здоровых взрослых лиц имеют циркулирующие клональные В-клетки памяти с t(14;18) (q32;q21), однако предполагается, что эти клетки не имеют других генетических изменений, необходимых для развития злокачественного процесса. Есть мнение, что тканевым эквивалентом этого процесса является FL *in situ*, также называемая интрафолликулярной неоплазией в классификации ВОЗ. Эти очаги часто обнаруживаются случайно. Они включают в себя изолированные рассеянные фолликулы, колонизированные моноклональными с t(14;18) В-клетками с гиперэкспрессией BCL2 и CD10 в остальном не пораженном лимфоузле. В редких случаях очаг FL *in situ* может быть обнаружен в лимфоузлах, вовлеченных клональным независимым процессом. Дальнейшие исследования находят признаки FL в другом месте примерно у 50 % пациентов, но у остальных 50 % прогрессии до FL не происходит. Задача состоит в том, чтобы отличить случай истинной FL *in situ* от лимфоузлов с частичным вовлечением FL в связи с естественным распространением этого заболевания. В случаях частичного вовлечения FL многие или большинство фолликулов вовлечены, но определяющие критерии для этого различия отсутствуют.

Подобным состоянием считается и локализованная FL, представленная малыми полипами в двенадцатиперстной кишке. Эти дуоденальные FL редко, если вообще когда-либо, прогрессируют до нодальной или системной болезни. Клетки дуоденальной FL экспрессируют кишечные homing-рецепторы, которые могут сохранять клональные В-клетки в пределах слизистой оболочки кишечника. Аналогичная *in situ* форма лимфомы из клеток мантии была описана в нескольких отдельных случаях, хотя очень мало известно о клиническом исходе этого состояния. Существуют и другие ситуации, при которых встречается клональная пролиферация с ограниченным потенциалом клинической агрессивности. Этот феномен иллюстрируется запускаемой вирусом Эпштейна—Барр (Epstein-Barr virus, EBV) В-клеточной пролиферацией, возникающей в случаях иммунодефицита, но также относится к ранним экстранодальным лимфомам маргинальной зоны (MALT) желудка, не имеющим вторичных генетических повреждений. Появление этих лимфом зависит от продолжающейся антигенной стимуляции *Helicobacter pylori*, и они могут регрессировать от одной только антибиотикотерапии. При Т-клеточном

системном лимфоматозном папулезе (lymphomatoid papulosis, LYP) часть первичных кожных CD30+ Т-клеточных лимфопролиферативных расстройств является клональной Т-клеточной пролиферацией, которая также имеет ограниченный злокачественный потенциал.

3-е издание классификации ВОЗ включало категорию В-клеточной или Т-клеточной пролиферации неопределенного злокачественного потенциала. Эта категория охватывала такие состояния, как LYP или лимфоматозный гранулематоз, при которых может наблюдаться спонтанная регрессия. Однако было принято решение о ликвидации этой категории, т. к. более широкий взгляд на лимфоидные злокачественные новообразования показывает, что при многих хорошо распознаваемых нозологических формах встречаются пролиферации неопределенного злокачественного потенциала. Это особенно актуально для некоторых лимфом детского возраста, о чем будет сказано ниже. Долг патологоанатома и клинициста — быть в курсе спектра болезни и вести каждый случай надлежащим образом, принимая во внимание биологические и клинические факторы.

Возраст как ключевая черта при определении болезни

Классификация ВОЗ 2008 г. использует возраст пациента как определяющую черту в числе вновь включенных характеристик болезни. Например, в категориях FL и узловых MZL есть отдельные варианты, которые представлены почти исключительно в детской возрастной группе и отличаются от взрослых вариантов клинически и биологически. Детский вариант FL обычно представлен локализованным заболеванием и высокой гистологической степенью дифференцировки. При этих лимфомах отсутствуют транслокации BCL2/IGH и не экспрессируется протеин BCL2. Они могут локализоваться в лимфоузлах или экстранодальных тканях (яичко, ЖКТ, кольцо Вальдейера). Детская FL имеет хороший прогноз, оптимальное ведение еще не определено. Сложной областью диагностики являются редкие случаи реактивной фолликулярной гиперплазии у детей, которые содержат клональные популяции CD10+ В-клеток зародышевого центра и еще не прогрессировали в явную лимфому.

Узловые MZL у детей, моноклональные на иммунофенотипическом и генетическом уровнях, также имеют низкий риск прогрессии. Большинство пациентов выявляются в I стадии болезни и имеют низкий риск рецидива после неагрессивной терапии. Дет-

ские узловые MZL зачастую связаны с выраженной фолликулярной гиперплазией и изменениями, напоминающими прогрессивную трансформацию зародышевых центров, отличие от детской FL порой проблематично. Поскольку не существует молекулярного маркера для узловых MZL взрослых, сведения о биологических основах этого заболевания недостаточны. Детская MZL относительно чаще встречается у мальчиков в отличие от MZL взрослых, преобладающей у женщин.

Классификация 2008 г. признает две редкие EBV-ассоциированные Т-клеточные болезни, которые встречаются почти исключительно у детей, прежде всего азиатского происхождения, но также наблюдаются в этнических популяциях Мексики, Центральной и Южной Америки. Это системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детей и лимфома, подобная изменениям после вакцинации от оспы. Оба типа поражения были включены под воздействием широко обсуждаемой хронической активной EBV-инфекции в японской литературе и происходят из EBV+ клональных Т-клеток. Лимфома, подобная вакцинации от оспы (Hudra vacciniiforme-like lymphoma), имеет хроническое и длительное клиническое течение с ремиссиями, часто в зимние месяцы. Она может разрешиться самостоятельно в зрелом возрасте или переходить в более системные и агрессивные заболевания. Системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детей весьма агрессивно, выживаемость измеряется неделями или месяцами и обычно связана с гемофагоцитарным синдромом.

В противоположность этому некоторые заболевания наиболее часто возникают в пожилом возрасте, такие как EBV+ DLBCL пожилых лиц, которые, скорее всего, возникают из-за ослабления иммунного контроля. Эти лимфомы клинически агрессивные и чаще имеют экстранодальную, а не узловую локализацию. Опухолевые клетки могут имитировать клетки Ходжкина/Рид—Штернберга и отличаются плеоморфизмом, с более широкими изменениями в морфологии, чем обычно наблюдаемые при классической лимфоме Ходжкина (classical Hodgkin lymphoma, CHL). Для них характерен некроз и воспалительный фон. EBV+ DLBCL пожилого возраста следует отличать от реактивной гиперплазии, связанной с EBV, также встречающейся у пожилых лиц, которая обычно имеет благоприятный исход со спонтанной регрессией у большинства пациентов.

Агрессивные В-клеточные лимфомы и пограничные злокачественные новообразования

В течение последних 20 лет наблюдается более широкое признание морфологического и иммунофенотипического перекрытия между CHL и некоторыми В-крупноклеточными лимфомами — как правило, первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBL) и нодулярным склерозом медиастиальной классической лимфомы Ходжкина (NSCHL). Использование профиля экспрессии генов подтвердило биологическую взаимосвязь. Описаны случаи PMBL, следующие за CHL, и наоборот, а также другие случаи, при которых обе лимфомы присутствовали в одной и той же опухолевой массе. Примечательно, что оба новообразования встречаются у молодых взрослых и вовлекают средостение. В большинстве биопсий тот или иной диагноз может быть установлен, но в некоторых случаях лимфома демонстрирует переходные черты, которые не укладываются в традиционные диагностические наборы, эти опухоли были названы лимфомами серой зоны. Классификация ВОЗ 2008 г. признает предварительную категорию В-клеточных новообразований с чертами, промежуточными между DLBCL и CHL. Эти опухоли встречаются преимущественно у молодых мужчин и протекают более агрессивно, чем PMBL или NSCHL. Существуют и другие случаи, в которых диагноз между DLBCL и CHL является сложной задачей. Например, некоторые EBV-ассоциированные В-клеточные лимфомы могут иметь черты, которые очень похожи или имитируют CHL. Пограничную категорию следует использовать с осторожностью, она уместна лишь в тех случаях, когда дифференциация между CHL и DLBCL не представляется возможной.

Классификация ВОЗ 2008 г. выделяет группу В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности, которые не всегда легко классифицировать как лимфому Беркитта (Burkitt lymphoma, BL) или DLBCL. Эта предварительная категория называется В-клеточной лимфомой неклассифицированной, с чертами, промежуточными между DLBCL и BL. Эти редкие лимфомы встречаются преимущественно у взрослых и имеют фенотип зародышевого центра, который напоминает BL, но демонстрирует атипичные для BL цитологические особенности. В эту категорию включены также случаи с транслокациями *MYC* и *BCL2* («двойной удар»). Хотя профиль экспрессии

генов может показать сходство с классической BL, другие данные, в т. ч. очень агрессивное клиническое течение, поддерживают разделение с BL.

В классификации ВОЗ 2008 г. удалена вариантная категория «атипичная BL», которая была в классификации 2001 г. Так, случай с типичным фенотипом BL (CD20+, BCL6+, CD10+, BCL2-) и генотипом (так называемый *MYC*-simple при отсутствии других крупных цитогенетических аномалий) может быть классифицирован как BL, даже если есть некоторая цитологическая изменчивость в морфологии опухолевых клеток. Кроме того, некоторые типичные случаи DLBCL с очень высокой ростовой фракцией не должны включаться в эту промежуточную группу. Следует отметить, что транслокация *MYC* не обязывает диагностировать BL или пограничную категорию и что она может быть найдена в некоторых типичных случаях DLBCL. Таким образом, окончательный диагноз основывается на интеграции морфологических, иммунофенотипических и молекулярных данных.

Другие изменения в классификации агрессивных В-клеточных лимфом признают важность места развития или клинических факторов в определении вариантов DLBCL. Это касается подтипа EBV+ DLBCL пожилых. DLBCL, связанная с хроническим воспалением, является иной EBV+ DLBCL, возникающей в отдельных клинических условиях, чаще всего в связи с длительным пиотораксом, а также в других случаях длительного хронического воспаления, таких как хронический остеомиелит или реакция на металлические имплантаты в суставе или кости. Другие местно-специфические категории — первичная DLBCL центральной нервной системы (CNS) и первичная кожная DLBCL, ножной тип. Интересно, что ножной тип первичной кожной DLBCL в большинстве случаев демонстрирует профиль экспрессии генов активированных В-клеток. Можно ожидать, что в будущем биологические и генетические параметры, а не клинические признаки могут составить подробную классификацию DLBCL. Однако клинические признаки остаются важными в клиническом ведении. Кроме того, первичная DLBCL CNS имеет отличительный профиль экспрессии генов, который оправдывает ее как отдельную единицу.

После разделения конкретных новых подтипов DLBCL все еще остается большая группа DLBCL, для которых отсутствуют патологические характеристики для дальнейшей их стратифи-

кации по прогнозу и ответу на терапию. Они обозначаются как DLBCL без дополнительного уточнения (not otherwise specified, NOS). Стратификация согласно профилю экспрессии генов на тип из В-клеток зародышевого центра (GCB) по сравнению с типом из активированных В-клеток (ABC) доказала прогностическое значение. Однако подтипы GCB и ABC не были официально включены в классификацию по причине 1) недоступности профиля экспрессии генов в качестве обычных диагностических тестов и 2) несовершенной корреляции иммуногистохимических суррогатных маркеров с генетическими исследованиями. Более того, эти обозначения еще не влияют прямо на терапию, хотя недавние исследования показывают, что ABC- vs GCB-лимфомы будут демонстрировать разную чувствительность к определенным лекарственным средствам. Дальнейшая разработка целенаправленной терапии и признание дополнительных маркеров клинического течения, скорее всего, приведет к изменениям этой категории.

Несколько агрессивных В-клеточных лимфом имеет иммунофенотип, напоминающий стадии дифференцировки плазматической клетки. К ним относятся плазмобластная лимфома, ALK+ В-крупноклеточная лимфома и HHV-8 ассоциированные злокачественные новообразования (первичная лимфома, связанная с выпотом, и В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с мультицентрической болезнью Castleman). Большинство случаев плазмобластной лимфомы связано с EBV и возникают при наличии иммунодефицита, обычно при ВИЧ-инфекции, а также в пожилом возрасте.

Фолликулярная лимфома: сколько степеней? сколько единиц?

Классификация FL была предметом оживленных дискуссий как среди авторов, так и среди участников клинического консультативного комитета. FL традиционно классифицировались в зависимости от доли центробластов и разбиты на три степени. Однако большинство исследований показывает плохую воспроизводимость. Кроме того, клиническое значение разделения степеней 1 и 2 было поставлено под сомнение из-за минимальных различий в исходах при длительном сроке наблюдения. Классификация ВОЗ 2008 г. обозначает случаи с несколькими центробластами как «FL степени 1–2 (низкая степень злокачественности)», не требует и не рекомендует дальнейшее разделение.

FL степени 3 делится на категории 3A и 3B на основании отсутствия центроцитов в последней категории. Несколько исследований выявило биологические различия между этими двумя подтипами, при этом большинство случаев FL степени 3B было более тесно связано с DLBCL на молекулярном уровне. Однако в клинической практике разделение степеней 3A и 3B может быть сложной и до сих пор несовершенной дифференциацией двух вариантов. Диффузные районы в любой FL степени 3 должны быть обозначены как DLBCL (из FL) и чаще всего наблюдаются при степени 3B. Дальнейшие исследования могут привести к более точному разграничению случаев степени 3 на действительно принадлежащие к FL и те, которые представлены интрафолликулярным вариантом DLBCL типа GCB (зародышевого центра).

Детская и кишечная FL уже были упомянуты в качестве особых вариантов. При детской FL отсутствует связь с t(14;18). Первичная кожная лимфома из фолликулярного центра (primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL) теперь выделена в качестве отдельной нозологической единицы, в то время как она считалась вариантом FL в издании 2001 г. Примечательно, что PCFCL может содержать большую долю крупных В-клеток, включая большие центроциты и центробласты. Транслокация (14;18) встречается редко, и большинство случаев BCL2-негативные. Распространение за пределы кожи наблюдается редко, и прогноз, как правило, благоприятный.

Периферические Т-клеточные лимфомы: проблемы остаются

PTCL NOS остается категорией «мусорной корзины», аналогичной DLBCL NOS. В большинстве случаев отсутствуют отличительные генетические или биологические изменения и прогностические модели, полагаются в основном на клинические признаки или производные факторы, такие как пролиферация. Тем не менее был достигнут прогресс в понимании ряда подразделений PTCL. Было показано, что ангиоиммуннобластная Т-клеточная лимфома имеет тесную взаимосвязь с T_{H1}-клеткой зародышевого центра, а фолликулярный вариант PTCL NOS имеет аналогичный фенотип, хотя отличается генетически и клинически. Большинство узловых PTCL выявляются связанными с эффекторными Т-клетками.

Классификация ВОЗ 2008 г. применяет более строгие критерии к диагностике Т-клеточной лимфомы, связанной

с энтеропатией (enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL). Различные PTCL могут проявляться энтеропатией и не все из них связаны с целиакией. Например, вовлечение кишечника может наблюдаться при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме и некоторых γ/δ Т-клеточных лимфомах. Чтобы диагностировать EATL, нужно иметь свидетельство целиакии, будь то на генетическом уровне с соответствующим HLA-фенотипом или гистологически в прилегающей невовлеченной слизистой оболочке кишечника. В классификацию введен также вариант EATL, который называется мономорфным вариантом EATL или типом II. Эти случаи имеют некоторые отличительные иммунофенотипические и генотипические особенности. Опухолевые клетки CD8+, CD56+ и MYC-амплификация были показаны в части случаев. Мономорфный вариант встречается при целиакии, но также случается спорадически.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (anaplastic large cell lymphoma, ALCL), ALK-положительная считается отдельным заболеванием, которое следует отличать от предварительной единицы ALCL, ALK-отрицательной. Более серьезные дебаты проводились вокруг решения разделить случаи ALK- ALCL от PTCL NOS. Жесткие морфологические и иммунофенотипические критерии необходимы для диагноза ALK- ALCL, т. к. CD30 может быть выражен в различных подтипах PTCL, а CD15 может быть отрицательным в CHL.

Были представлены три новых варианта первичных кожных PTCL: первичная кожная γ/δ Т-клеточная лимфома, а также предварительные категории: первичная кожная CD4+ Т-клеточная лимфома из малых/средних клеток и первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ цитотоксическая Т-клеточная лимфома. Кожные γ/δ Т-клеточные лимфомы имеют различный гистологический и клинический спектр и могут демонстрировать панникулитоподобный характер. Однако эта болезнь имеет гораздо худший прогноз, чем подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома, которая определяется как лимфома исключительно фенотипа α/β в классификации ВОЗ 2008 г.

Заключение

Классификация ВОЗ 2008 г. является продолжением успешного международного сотрудничества между патологами, биологами и клиницистами, работающими в области онкогематоло-

гии. Классификация 2001 г. была быстро принята для клинических испытаний и успешно служила в качестве общего языка для ученых, сравнивающих генетические и функциональные данные. Изменения, внесенные в клас-

сификацию 2008 г., явились результатом этого успешного партнерства, но это лишь ступенька на пути к будущим достижениям. Совершенно очевидно, что многие области будут по-прежнему предметом интенсивного исследова-

ния, включая, по общему признанию, гетерогенные группы DLBCL NOS и PTCL NOS. Включение пограничных категорий является промежуточным шагом, ожидаются дальнейшие изменения в этих областях.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю. М. Кучма

Образовательная программа 51-го конгресса ASH по множественной миеломе включала 4 лекции.

Первая лекция под названием «Как лечить молодых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой?» была представлена Jesus F. San-Miguel и Maria-Victoria Mateos из Университетского госпиталя Саламанки в Испании.

Выживаемость молодых пациентов с множественной миеломой (ММ) заметно увеличилась в последнее десятилетие за счет применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и новых высокоэффективных лечебных режимов. Авторы полагают, что для решения поставленного в заглавии вопроса необходимо сосредоточить внимание на повышении активности режимов первой линии, улучшении эффективности ауто-ТГСК, а также увеличении продолжительности ответов за счет более эффективной поддерживающей или консолидирующей терапии. В последнее время этому подходу брошен вызов благоприятными результатами, полученными долгосрочным лечением новыми препаратами, и возможностью отсрочки ауто-ТГСК до рецидива. Термин «молодой пациент с миеломой» подразумевает не только лиц моложе 65 или 70 лет, но и тех, кто не имеет серьезной сопутствующей патологии и в состоянии выдержать интенсивное лечение. Целью лечения этих пациентов в идеале должно быть излечение или, по крайней мере, выживание более 10 или 20 лет с хорошим качеством жизни. Достижение такой цели подразумевает эрадикацию или хотя бы значительное сокращение клона опухолевых клеток у большинства пациентов. Обсуждению этой цели посвящено три раздела лекции, каждый из которых имеет свой конкретный вопрос: 1) фаза индукции: какова оптимальная схема индукции? 2) фаза интенсификации: следует ли использовать ауто-ТГСК в первой линии или в момент рецидива? и 3) поддерживающее лечение или консолида-

ция: имеются ли надежные данные для общих рекомендаций?

Также обсуждается роль аллогенной трансплантации и лечение пациентов высокого риска. Остается спорным вопрос о значении полного ответа (ПО) как конечной цели лечения.

Должен ли полный ответ быть конечной целью лечения?

Существует большое количество доказательств связи между ответом на ауто-ТГСК и долгосрочными результатами, такими как выживаемость без прогрессии (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Однако в настоящее время определение ПО при ММ далеко от оптимального, поскольку оно основывается только на исчезновении моноклонального компонента при иммунофиксации и присутствии менее 5 % плазматических клеток в костном мозге (КМ). Включение новых критериев, таких как нормальное соотношение легких цепей и отсутствие клональных плазматических клеток при иммуногистохимии (строгий ПО), хотя и представляет собой шаг вперед, не гарантирует оптимальных долгосрочных результатов.

С целью совершенствования оценки эффективности лечения на уровне КМ в настоящее время ведется исследование более чувствительных инструментов. К ним относятся многопараметрическая проточная цитометрия и методы молекулярной генетики, которые определяют иммунофенотипическую и молекулярную ремиссию. Эти методы могут обнаружить одну клональную клетку среди 10^{-4} – 10^{-5} нормальных клеток, чувствительность их на два порядка выше, чем чувствительность иммуногистохимии. Однако, в отличие от острого лейкоза, инфильтрация КМ при ММ не является однородной, и поэтому отрицательные результаты иммунофенотипирования или молекулярных методов не исключают присутствия опухолевых клеток в другой локализации. Несмотря на этот недостаток, эти новые инструменты являются более чувствительными и обеспечивают бо-

лее точную прогностическую информацию, чем обычное определение ПО.

Другим ограничением этих исследований КМ служат экстрамедуллярные рецидивы, которые представляют собой новую проблему, вероятно связанную с длительным выживанием пациентов и способностью плазматических клеток избегать костномозгового окружения. Для выявления очагов болезни вне КМ должны быть использованы методы визуализации, такие как МРТ и ПЭТ-КТ. Продолжительность ПО является лучшим предсказателем общей выживаемости. Важно подчеркнуть, что прогностическое значение ПО должно быть оценено лишь в рамках одинаково леченной когорты пациентов, поскольку различия в продолжительности лечения, использование консолидации или поддерживающей терапии могут значительно изменить значение ПО. В рамках стандартного диагноза ММ $2/3$ всех пациентов составляют те, чье выживание связано с качеством ответов. Однако, исходя из ответа, могут быть выделены еще три другие подгруппы: 1) пациенты с быстрым реагированием, но ранним рецидивом; 2) пациенты, которые не отвечают на лечение, но и не прогрессируют; 3) пациенты, которые после лечения вернутся к состоянию моноклональной гаммапатии неясного значения (monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS). Для этих подгрупп пациентов должна быть разработана «риск-адаптированная» стратегия лечения. Быстро реагирующие, но рано рецидивирующие пациенты могут иметь преимущество от интенсивной последовательной терапии, а переходящие к MGUS и не отвечающие на терапию, не прогрессирующие пациенты, вероятно, не должны лечиться далее. При определении конечной цели лечения следует уделять больше внимания тому, какой индивидуальный ответ получен на каждой линии терапии, чтобы избежать использования консолидации или поддерживающей терапии препаратами, которые имели низкую эффективность на предыдущих этапах лечения.

Индукционная терапия: заменят ли комбинации новых препаратов режим VAD?

Для того чтобы ответ на этот вопрос был утвердительным, комбинации новых препаратов должны продемонстрировать более высокую эффективность, чем VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон), в плане частоты ответов как до, так и после ауто-ТГСК, а также привести к продлению выживаемости без прогрессирования. Однако авторы не считают, что будет легко оценить воздействие на общую выживаемость, т. к. неоднородность лечения при рецидиве исключает статистически достоверный анализ. Комбинация VAD давно стала «золотым стандартом» в качестве подготовительного режима для молодых пациентов, которые являются кандидатами на ауто-ТГСК. Эффективность режима VAD: частичный ответ (ЧО) — от 52 до 63 %, ПО — от 3 до 13 %. Новые альтернативные индукционные лечебные стратегии основаны на сочетании новых препаратов (талидомид, леналидомид и бортезомиб) с хорошо известными (дексаметазон, адриамицин и циклофосфамид) или даже комбинации из двух новых препаратов плюс кортикостерониды.

Далее подробно обсуждаются результаты, полученные при применении этих схем в рандомизированных исследованиях. Анализ этих данных приводит к выводу, что VAD больше не является «золотым стандартом» среди индукционных режимов. Режим TD (талидомид и дексаметазон), вероятно, субоптимальный, более высокий уровень ответа может быть достигнут, если к TD добавить адриамицин или циклофосфамид. Подобные возможности могут существовать для индукционных режимов на основе леналидомида. Режим бортезомиб и дексаметазон ± талидомид оказался весьма эффективным для уменьшения опухолевой массы и значительно превосходил VAD и TD до и после ауто-ТГСК. Аналогичная картина ожидается от режима бортезомиб + леналидомид + дексаметазон.

Обоснование для аутологичной трансплантации стволовых клеток

Высокочастотная терапия (ВДТ), обычно на основе мелфалана 200 мг/м², с последующей ауто-ТГСК удлиняет ОВ по сравнению с полученной при химиотерапии в стандартных дозах в проспективных рандомизированных исследованиях, проведенных французской (IFM) и английской (MRC) группами. Представлены доказательства более чем 10-летней выживаемости.

Тем не менее американское (SWOG 9321), французское (MAG91) и испанское (PETHEMA-94) исследования, хотя и подтверждают преимущество ауто-ТГСК с точки зрения уровня ответа и бессобытийной выживаемости (БСВ), не обнаружили увеличения ОВ по сравнению с полученной при химиотерапии в стандартных дозах. Эти расхождения, по меньшей мере, частично объясняются различиями в: 1) дизайне исследований (испанское исследование рандомизировало только пациентов, которые ответили на начальную терапию, в то время как в других исследованиях рандомизация проводилась перед началом лечения), 2) режимах кондиционирования и, особенно, 3) интенсивности и продолжительности химиотерапии в стандартных дозах (дозы алкилирующих агентов и кортикостероидов были выше в SWOG и испанском исследовании, что может объяснить, почему ОВ для пациентов, леченных стандартными дозами, была больше в этих двух исследованиях, чем в IFM и MRC). Несмотря на эти расхождения, в настоящее время ауто-ТГСК считается стандартным методом лечения для молодых пациентов с ММ, учитывая низкую смертность от лечения (1–2 %), преимущества в уровне ответа (БСВ колеблется между 25 и 42 мес., что на 9–12 мес. дольше по сравнению с химиотерапией в стандартных дозах). Кроме того, вскоре после ауто-ТГСК пациенты имеют отличное качество жизни при длительном отрезке времени, свободного от лечения, что делает ауто-ТГСК экономически эффективной терапией. По сравнению со стоимостью новых препаратов ауто-ТГСК больше не является дорогим лечением.

К сожалению, усилия, направленные на повышение эффективности режимов кондиционирования, были очень ограничены и мелфалан 200 мг/м² (Mel200) продолжает оставаться «золотым стандартом». Тем не менее непубликованные данные испанской группы предполагают, что комбинация мелфалан и бусульфан (особенно при в/в введении) может быть эффективнее Mel200. Кроме того, возможность добавления новых агентов (таких, как бортезомиб) в режим кондиционирования также исследуется. Группа IFM провела экспериментальное исследование с кондиционированием Mel200 + бортезомиб (1 мг/м² в дни –6, –3, +1, +4). Через 3 мес. после ауто-ТГСК 70 % больных достигли очень хорошего частичного ответа (оХЧО) или более, в т. ч. 34 % ПО. Кауфман и соавт. провели еще одно экспериментальное исследование с конди-

ционированием Mel200 + бортезомиб, который вводился в виде разовой дозы за 24 ч до или после Mel200. Частота оХЧО составила 53 %, а ЧО — 94 %.

При рассмотрении новых препаратов важно определить, повышает ли ауто-ТГСК высокий уровень ответа, уже полученный на эти новые режимы индукции. Как упоминалось выше, исследования комбинаций на основе бортезомиба, в т. ч. четыре рандомизированных исследования, а также данные по талидомиду (TAD) и, вероятно, леналидомиду показали улучшение уровня ПО последующей ауто-ТГСК, который выражается в увеличении ВВП. Эти данные означают, что индукция с новыми препаратами и ауто-ТГСК являются взаимодополняющими, а не альтернативными подходами к лечению.

Использование двойной ауто-ТГСК будет снижаться по двум причинам. Во-первых, в соответствии с опытом IFM и итальянской группы только пациенты, достигшие менее чем оХЧО после первой трансплантации, имеют выгоду от второй. Во-вторых, аналогичная выгода появляется при использовании талидомида как консолидирующей/поддерживающей терапии. Кроме того, вторая пересадка при рецидиве может выполняться все чаще, при условии, что продолжительность ответа на первую трансплантацию была более 2 лет.

Аутологичная трансплантация стволовых клеток: в первой линии или в момент рецидива?

Благоприятные результаты, полученные при длительном лечении новыми комбинациями (например, 79 % 3-летней ОВ для пациентов, леченных комбинацией леналидомид + дексаметазон, 4 цикла), поставили под сомнение роль ауто-ТГСК в первой линии. В действительности один из основных нынешних споров вокруг лечения молодых пациентов с ММ заключается в том, использовать ли ВДТ с последующей ауто-ТГСК в первой линии или оставлять это лечение до рецидива. Иными словами, ведется дискуссия между более интенсивным подходом с индукционной схемой, уменьшающей опухолевую массу (3–6 циклов), и последующей ауто-ТГСК + возможная консолидирующая терапия и более мягким подходом, основанным на оптимизированном лечении новыми агентами до рецидива или прогрессии болезни, при которых будет выполняться ауто-ТГСК. Несколько групп в настоящее время оценивают эти два подхода, и есть надежда, что эти рандомизированные исследования уточнят полезность ауто-ТГСК.

Программы тотальной терапии (total therapy, TT) являются противоположностью мягкого подхода. В TT2 добавление талидомида к индукционной терапии и ее использование в консолидации и поддерживающей терапии привели к значительному повышению уровня ПО по сравнению с таковым у пациентов, не получающих талидомид (62 vs 43 %) и значительно большей 5-летней БСВ (56 vs 45 %). Несмотря на отсутствие существенных различий в 8-летней ОВ, значительное преимущество выживания было очевидно в группе больных с хромосомными аномалиями (46 vs 27 %). ОВ после рецидива была значительно меньше в группе пациентов, которые были рандомизированы для получения талидомида, чем в контрольной группе, в то же время среди больных не было пациентов с цитогенетическими аномалиями. В программе TT3 добавление бортезомиба к предыдущему подходу TT2 дало более высокий уровень ПО (63 %), сохранявшийся 4 года от начала ответа в 87 % случаев, 4-летняя ОВ и БСВ — 78 и 71 % соответственно. Превосходство программы TT3 по сравнению со своим предшественником TT2 было также отмечено в подгруппе пациентов с низкой степенью риска. В группе высокого риска результаты при TT3 также остаются плохими. Основываясь на этих данных, группа Арканзаса разработала риск-алгоритм, основанный на профиле экспрессии генов для выбора методов лечения больных ММ с хорошим (TT4) и плохим (TT5) прогнозом.

Поддерживающая или консолидирующая терапия?

Поддерживающая терапия интерфероном и/или кортикостероидами применялась после ауто-ТГСК в течение многих лет. Два обширных метаанализа показали, что медиана продления ВБП и ОВ для пациентов, получавших поддержку интерфероном, составляла от 4 до 8 мес. Однако этот подход был оставлен из-за его побочных эффектов и, как считается, лишь скромных преимуществ выживания. Наличие новых препаратов (особенно в пероральной форме: талидомид и леналидомид) обновило концепцию поддержки в попытке продлить длительность ответов после трансплантации. Группой IFM было впервые показано, что поддерживающее лечение талидомидом после тандемной ауто-ТГСК было эффективнее, чем ауто-ТГСК без поддерживающей терапии или при поддерживающей терапии памидронатом. Австралийская группа получила аналогичные резуль-

таты при сопоставлении талидомида (на протяжении 12 мес.) в сочетании с преднизолом до прогрессии с монотерапией преднизолом. В целом 3 из 5 рандомизированных исследований показали пользу в ВБП и ОВ при добавлении талидомида. Несмотря на эти положительные результаты, есть несколько предостережений, которые в настоящее время препятствуют общей рекомендации о поддержке талидомидом вне клинических испытаний.

Так, хотя австралийское исследование показало, что поддержка только в течение года не сказывается негативно на результатах после рецидива, два исследования предполагают, что долгосрочное использование талидомида может вызывать более устойчивые рецидивы. Кроме того, преимущества поддержки талидомидом для пациентов с плохими цитогенетическими маркерами недостаточно хорошо установлены. В то время как французская группа не обнаружила никаких преимуществ для пациентов с del(13q), а MMRC показала негативное влияние талидомида на лечение пациентов с 17p, программа TT2 выявила преимущество для выживания больных с цитогенетическими нарушениями. Наконец, нет консенсуса о пользе для пациентов, которые уже находятся в ПО. Учитывая всю эту информацию, поддержка талидомидом в настоящее время может быть рекомендована только до 12 мес., а также для пациентов, которые не достигают ПО после ауто-ТГСК. Более благоприятный профиль токсичности леналидомида делает его идеальным поддерживающим агентом, и это инициировало несколько текущих исследований, направленных на сравнение непрерывного лечения до рецидива с отсутствием поддержки или поддержкой только в течение короткого периода после ауто-ТГСК.

Альтернативой этому было бы использовать 3 или 4 курса консолидирующей терапии после ауто-ТГСК. Итальянская группа показала, что сочетание бортезомиба + талидомид + дексаметазон повысило ответы, полученные после ауто-ТГСК (36 % пациентов переходят из оХЧО в ПО и 22 % стали ПЦР-отрицательными). Группа NOVON в настоящее время исследует роль бортезомиба, назначаемого каждые 15 дней после ауто-ТГСК, предварительные результаты предполагают улучшение в ПО от 23 до 37 %.

Аллогенная трансплантация

Аллогенная трансплантация (алло-ТГСК) дает возможность излечения больных ММ. Однако она связана

с высокой смертностью от трансплантации (30–50 %) и осложнений (в основном из-за хронической болезни «трансплантат против хозяина»). Соответственно, она должна быть использована только в четко определенных ситуациях и в рамках клинических испытаний. С целью уменьшения смертности от алло-ТГСК были разработаны различные режимы редуцированной интенсивности кондиционирования (РИК), в основном на основе флударабина и мелфалана или флударабина + лучевая терапия (2 Гр). При таком подходе смертность от алло-РИК сократилась с 25 до 12 %, но при этом была более высокая частота рецидивов. Для решения этой проблемы было задействовано несколько двойных программ «ауто-алло».

В проспективном рандомизированном исследовании французская группа сравнила двойную ауто-ТГСК и ауто-ТГСК с последующей алло-РИК среди пациентов с неблагоприятными прогностическими признаками (высокий β_2 -микроглобулин и del13q). К сожалению, нет данных о БСВ за 5 лет как после двойной ауто-ТГСК так и после ауто-ТГСК с последующей алло-РИК. Итальянская группа показала улучшение ОВ среди пациентов, получивших ауто-ТГСК и последующую алло-РИК, по сравнению с двойной ауто-ТГСК. Испанская группа недавно сообщила о подобном сравнении среди больных, у которых не удалось добиться, по крайней мере, почти полной ремиссии после первой ауто-ТГСК. При алло-РИК наблюдались увеличение частоты ПО и тенденция к более длительной ВБП, отмечалась тенденция к повышению ранней смертности (16 vs 5 %) и не было статистически значимых различий в БСВ и ОВ. Группа NOVON находит эти два подхода эквивалентными, а последние результаты исследований Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT) показали значительное преимущество алло-РИК, при которой 6-летняя ВБП составила 36 и 15 %, ОВ была 65 и 50 % для алло-РИК и двойной ауто-ТГСК соответственно.

Различия в характеристиках пациентов, профилактике болезни «трансплантат против хозяина» и режимах кондиционирования, возможно, помогут объяснить эти противоречивые результаты. Неожиданной проблемой алло-РИК стала большая доля пациентов, у которых развились экстрамедуллярные рецидивы без вовлечения КМ. Что касается использования алло-ТГСК как терапии «спасения», ПО или оХЧО служат необходимым условием

для трансплантации, поскольку в противном случае у больных с активной формой будет мало пользы от этой процедуры. Аллогенные пересадки должны выполняться опытными группами и в рамках клинических испытаний. Инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) при рецидивирующей миеломе после аллогенной трансплантации вызывают ответ у 30–50 % пациентов, но, к сожалению, долгосрочная эффективность ограничена. Интересно, что комбинация ИДЛ с талидомидом, леналидомидом или бортезомибом может улучшить уровень ответа и способствовать модулированию иммунного ответа, хотя требуются дальнейшие исследования, чтобы подтвердить это.

Таким образом, из-за высокой смертности и частоты осложнений алло-ТГСК по-прежнему следует рассматривать в качестве исследовательского подхода и выполнять в хорошо контролируемых исследованиях. Нынешние рекомендации состоят в том, чтобы не использовать ее в первой линии, а только в рецидиве у пациентов с высоким риском (в т. ч. при ранних рецидивах после ауто-ТГСК).

Могут ли новые препараты преодолеть негативный прогноз у больных из группы высокого риска?

Можно включить несколько когорт пациентов в категорию высокого риска: 1) с неблагоприятными цитогенетическими изменениями (p53, 17p13, t(4;14), t(14;16) или сложный кариотип), 2) с ранним прогрессированием заболевания после индукционной терапии и 3) с манифестацией с плазмоклеточного лейкоза. Последние данные показывают, что комбинации на основе бортезомиба могут преодолеть негативные прогнозы указанных выше цитогенетических нарушений. Однако как число пациентов с этими нарушениями небольшое, так и время наблюдения за ними до сих пор очень короткое. Что касается талидомида, как ранее обсуждалось в разделе поддержки, результаты носят противоречивый характер. Программа TТ2, разработанная группой Арканзаса, предполагает, что его использование на протяжении всего лечения в основном способствует улучшению у пациентов с хромосомными аномалиями, а данные IFM и MMRC не показывают никакой выгоды от лечения талидомидом. В исследовании HOVON пациенты с del(13q), выявляемой методом FISH или стандартным кариотипированием, не имеют различий в результатах. Леналидомид, по-видимому, также преодолевает прогностическое влияние del(13q), t(4;14),

но не del(17p). На основании этих данных не предлагается в настоящее время риск-стратифицированная программа для этих пациентов, но следовало бы включить их в большие клинические испытания, которые используют один или два новых препарата плюс кортикостероиды и/или один алкилирующий агент. Комбинации бортезомиб + талидомид + дексаметазон или бортезомиб + леналидомид + дексаметазон ± циклофосфамид очень привлекательны.

Второй возможностью для пациентов со специфическими генетическими повреждениями является включение их в экспериментальные пилотные исследования, в которых таргетные препараты (например, ингибитор киназы FGFR (Fibroblast Growth Factors Receptor) при t(4;14) или ингибиторы циклин-зависимых киназ добавляются к такой схеме, как бортезомиб + леналидомид + дексаметазон. Третьей возможностью для этих пациентов, особенно с первично резистентной болезнью, может быть добавление новых препаратов с комплементарным механизмом действия (например, ингибиторов протеасом и/или иммуномодуляторов). Если будет достигнут ПО или охЧО, пациенты должны подвергаться ауто-ТГСК или экспериментальной терапии тандема ауто-ТГСК + алло-РИК. Однако авторы подчеркивают, что выбор варианта должен быть сделан в рамках контролируемых клинических исследований.

Вторая лекция под названием «Как лечить пожилых пациентов с множественной миеломой: комбинированная или последовательная терапия?» была представлена Antonio Palumbo и Francesca Gay из Университета Турина в Италии.

Пациенты с ММ в возрасте старше 65 лет традиционно получали пероральный комбинированный режим мелфалан и преднизон (МР). Внедрение новых препаратов, таких как иммуномодулирующие препараты и ингибиторы протеасом, значительно изменило парадигму лечения этого заболевания. Пять рандомизированных исследований III фазы, сравнивая МР + талидомид (МРТ) и МР, показали, что режим МРТ увеличивал время до прогрессирования (ВДП), однако только 2 из этих 5 исследований наблюдали улучшение ОВ. Одно рандомизированное исследование показало, что схема МР + бортезомиб (МРV) увеличивала как ВДП, так и ОВ по сравнению с МР. Режимы МРТ и МРV сейчас рассматриваются в качестве новых стандартов лечения пожилых пациентов.

Другие обнадеживающие результаты опубликованы при использовании схемы МР + леналидомид или леналидомид + дексаметазон либо комбинации циклофосфамида, талидомида и дексаметазона. алло-РИК может быть одним из вариантов для некоторых пациентов, особенно когда новые препараты включены в режимы индукции перед трансплантацией и консолидации после трансплантации. Для пациентов в возрасте старше 75 лет следует использовать мягкий подход, а стандартные дозы МРТ или МРV должны быть редуцированы. Внимательное отношение к осложнениям лечения, своевременное снижение дозы могут значительно снизить частоту раннего прекращения и существенно повысить эффективность терапии. Выбор лечения должен соответствовать биологическому возрасту пациента, учитывать сопутствующую патологию и ожидаемый профиль токсичности режима.

Третью лекцию «Новые методы лечения рецидивирующей миеломы» представил A. Keith Stewart из клиники Мейо в США.

Лечение рецидивов миеломы должно быть индивидуальным с учетом эффективности и токсичности предшествующего лечения, а также таких прагматических вопросов, как время до рецидива, возраст пациента, доступность препаратов и предпочтения пациента. В целом комбинированные методы лечения приводят к более высокому уровню ответов, улучшают ВВП и могут быть предпочтительными, когда требуется быстрый ответ. Тем не менее при медленном темпе рецидива на данном этапе остается неясным, приводит к увеличению ОВ последовательное применение препаратов или комбинации из нескольких препаратов. К счастью, новые активные препараты, которые предполагают дополнительные возможности для некоторых пациентов с миеломой, стали доступны в клинических испытаниях. Лекция знакомит читателя с различными классами новых препаратов, которые подвергаются тестированию, обсуждаются их достоинства и недостатки в доклинических испытаниях. Уделено особое внимание двум препаратам с синергической активностью при миеломе: ингибитор протеасом карфилзомиб (carfilzomib) и иммуномодулирующий препарат помалидомид (pomalidomide).

Четвертая лекция «Руководящие принципы ASH, основанные на фактических данных: какова роль поддерживающей терапии в лечении множественной миеломы?» представлена Irene M. Ghobrial из Института

рака Dana-Farber и А. Keith Stewart из клиники Мейо в США.

Поддерживающая терапия обсуждается на конкретном примере. У 51-летнего мужчины с болью в спине был установлен диагноз IgA-ММ. В КМ плазматические клетки составляли 30 %, цитогенетическое исследование показало наличие t(4;14). На момент постановки диагноза β_2 -микроглобулин был 6,5 мг/дл, отмечалось несколько литических очагов в костях, креатинин 2,3 мг/дл, выраженная

анемия. Была проведена индукционная терапия леналидомидом, бортезомибом и дексаметазоном, в результате которой удалось получить полную ремиссию после 4 курсов. Затем больной получил высокодозную химиотерапию с одной ауто-ТГСК.

Авторы провели поиск всех клинических исследований, которые включали поддерживающую терапию при ММ. На основе обзора они рекомендуют использовать поддержку талидомидом для пациентов, которые не достиг-

ли ПО после индукционной терапии. Однако из-за опасений по поводу токсичности талидомида авторы указывают на необходимость дальнейших клинических испытаний с использованием леналидомида и бортезомиба для более точного определения эффективности, токсичности и качества жизни во время поддерживающей терапии у пациентов с ММ.

Полные тексты лекций доступны онлайн: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/current.dtl>

