

Материалы 53-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2011 г., Сан-Диего)

С 10 по 13 декабря 2011 г. состоялся 53-й конгресс Американского гематологического общества (ASH) в г. Сан-Диего (штат Калифорния, США). Ниже представлены некоторые доложенные на заседаниях ASH материалы, касающиеся гемобластозов.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовила канд. мед. наук Е.Ю. Чельшева

На 53-м конгрессе ASH в Сан-Диего (США) было представлено довольно много материалов, посвященных хроническому миелолейкозу (ХМЛ).

Учитывая большой спектр возможностей лечения ХМЛ в настоящее время, тематика научных сессий включала данные по терапии различными ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) и новыми экспериментальными средствами. Настоящий обзор охватывает ключевые моменты докладов по применению нилотиниба, дазатиниба, бозутиниба, понатиниба, комбинации иматиниб + интерферон, а также результаты «стоп-исследований» (прекращение приема ИТК) и некоторых других работ, касающихся ХМЛ.

Основной вопрос, который звучал во многих сообщениях: можно ли добиться эрадикации опухолевого клона при современной терапии ХМЛ? Также были представлены данные по новым возможностям терапии резистентного ХМЛ и по отсроченным эффектам при длительной терапии ХМЛ.

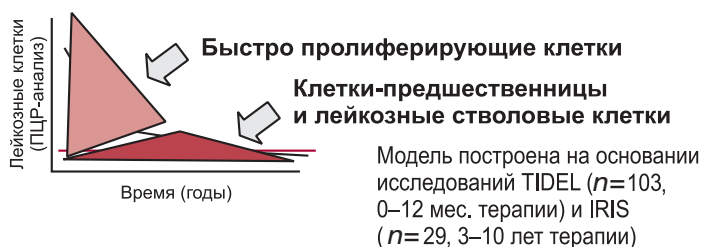
На образовательной сессии в докладе **J. Melo** (Австралия) затрагивались вопросы достижения «опе-

ративного» и «реального» излечения при длительной терапии ИТК. Созданная на основании исследований TIDEL (срок терапии иматинибом до 12 мес.) и IRIS (срок терапии 3–10 лет) математическая модель позволила выявить быстрое уменьшение остаточного лейкозного клона в первый год лечения и дальнейшее медленное его снижение при многолетнем наблюдении за больными по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) (**Tang et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 1622**).

Такая «двухфазная» кинетика остаточного лейкозного клона, по всей видимости, отражает две стадии элиминации опухолевых клеток: пролиферативного клеточного компонента, чувствительного к ИТК, и персистирование остаточных опухолевых элементов — минимальной остаточной болезни (МОБ), связанной с длительным существованием клеток-предшественниц и лейкозных стволовых клеток (ЛСК), нечувствительных к воздействию ИТК (рис. 1).

Согласно этой модели, «реальное» излечение при ХМЛ вряд ли возможно, даже при многолетней терапии. Однако соотношение этих двух компонентов (пролифе-

Кинетика МОБ при терапии ХМЛ



J.Melo. Educational session ASH 2011

Min Tang, et al., Blood, 2011; 118: 1622-31

Возможно ли истощение ЛСК? Возможен ли контроль МОБ без ИТК?

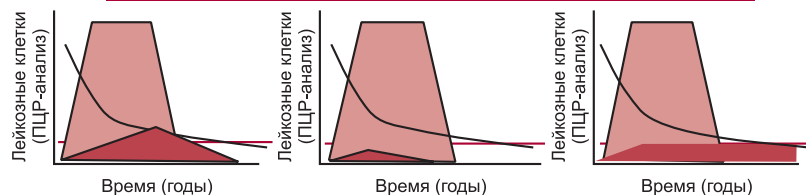


Рис. 1. Двухфазная модель минимальной остаточной болезни при хроническом миелолейкозе

ративного и «покоящегося») ко времени диагноза может быть различным. Такая биологическая гетерогенность служит основой разной кинетики лейкозных клеток МОБ при ХМЛ. Вопрос о возможности истощения ЛСК, хотя бы у части пациентов, или каких-либо способов воздействия на «покоящиеся» ЛСК остается открытым.

Именно поэтому особый интерес представляют исследования типа «стоп-ИТК», в которых оценивается безрецидивная выживаемость больных после прекращения приема ИТК. При этом рецидивом в такого рода исследованиях считается потеря полного молекулярного ответа (ПМО), которая возникает задолго до всех других проявлений (потери цитогенетического, гематологического ответов).

Наиболее известное исследование из группы «стоп-ИТК» — это работа французских авторов STIM (stop imatinib), в которое включено 100 пациентов со стабильным и длительным ПМО (более 2 лет отсутствия транскрипта BCR-ABL по результатам ПЦР). По данным этого исследования, у 39 % больных после прекращения терапии иматинибом сохраняется ПМО в течение 24–36 мес. наблюдения (F.X. Mahon et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 603). Молекулярные рецидивы, развивающиеся после отмены иматиниба, отмечались в основном в срок до 7 мес. После этого срока рецидивы были редки (в 19, 20 и 22 мес.). Важен тот факт, что во всех случаях молекулярного рецидива при возобновлении терапии иматинибом удалось вновь получить ПМО. В качестве благоприятных факторов сохранения ПМО авторы отмечают: 1) срок терапии иматинибом более 5 лет; 2) группу благоприятного риска по Sokal. Ранее сообщалось, что сохранение ПМО чаще отмечалось у пациентов-мужчин, однако при анализе в группе большего числа пациентов это наблюдение не подтвердилось.

Аналогичные данные по частоте сохранения ПМО после прекращения терапии ИТК были получены японской исследовательской группой: у 14 (47 %) больных из 30 включенных в исследование с длительным ПМО (средний срок 55 мес.) он сохраняется после 6 мес. наблюдения. Однако общий срок наблюдения еще небольшой (8 мес.) (N. Takahashi et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 3759).

Исследование корейских ученых повторяет французское исследование STIM, за исключением того, что длительность ПМО до прекращения лечения была больше — до 60 мес. Получен следующий результат: у 20 пациентов при медиане наблюдения 10 мес. отмечено только 3 рецидива (E. Matsuki et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 3765). Были также представлены данные исследования по прекращению приема ИТК второго поколения (ИТК2) дазатиниба и нилотиниба с учетом их большей эффективности по частоте достижения ПМО по сравнению с иматинибом. Из 33 пациентов, которые принимали участие в исследовании, ПМО в течение 6 мес. был потерян у 8 (27 %). Молекулярные рецидивы наступали в среднем через 2 мес. после прекращения терапии. Медиана наблюдения составляла 11 мес. (D. Rea et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 604).

Авторы работ типа «стоп-ИТК» подчеркивают, что рекомендовать проводить подобного рода эксперименты по прекращению лечения при ХМЛ в настоящее время следует **только** в рамках клинических исследований и **только** при постоянном молекулярном мониторинге.

Кроме клинических и биологических аспектов немаловажными при этом представляются также и экономические. По данным французских исследователей, стоимость неизрасходованных ИТК в ходе исследования STIM для системы здравоохранения составила 4 млн евро.

Интересные данные по поиску новых прогностически значимых факторов для предсказания возможности эрадикации лейкозного клона при ХМЛ были представлены в устном докладе S. Mustjoki. Целью исследовательского протокола Nord CML Stem cell было изучить взаимосвязь количества Ph⁺ клеток в разных фракциях ЛСК (CD34⁺CD38⁻ и CD34⁺CD38⁺) на момент диагноза, а также при достижении цитогенетического и молекулярного ответа на терапию ИТК (иматиниб, дазатиниб) при сроке наблюдения 1, 3, 6, 12 и 18 мес. По результатам исследования: 1) процент Ph⁺ ЛСК на момент диагноза коррелировал с клиническими признаками неблагоприятного прогноза (бласти, спленомегалия, уровень гемоглобина); 2) «нагрузка» ЛСК коррелировала с дальнейшим получением полного цитогенетического ответа (БЦО), большого молекулярного ответа (БМО) и ПМО: при уровне Ph⁺ ЛСК > 80 % на момент диагноза ни один пациент не достиг БМО к 18 мес.; 3) отмечена быстрая (в течение 1–3 мес.) кинетика снижения Ph⁺ клеток в фракциях CD34⁺CD38⁻ и CD34⁺CD38⁺ независимо от вида терапии; 4) частота ПМО к 12 мес. была закономерно выше при терапии дазатинибом (44 %), чем при терапии иматинибом (7 %), однако в фракции CD34⁺CD38⁻ статистически значимых различий не было (S. Mustjoki et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 3765). Может ли процент Ph⁺ ЛСК на момент диагноза ХМЛ стать впоследствии прогностически значимым фактором, в т. ч. определяющим возможность отмены терапии, или это будет дополнительная характеристика биологической гетерогенности заболевания, покажут дальнейшие запланированные авторами исследования.

Вопросы о возможности воздействия на «покоящиеся» ЛСК как на основу возникновения рецидива при ХМЛ продолжают оставаться актуальными. Учитывая тот факт, что ЛСК нечувствительны к ИТК, идет поиск дополнительных мишеней воздействия на опухолевые стволовые клетки. Так, например, в постерных докладах были представлены данные по применению FTY720 (fingolimod). Оказалось, что иммуномодулирующий агент, зарегистрированный для терапии рассеянного склероза, обладающий способностью к реактивации опухолевого супрессора PP2A, демонстрирует ингибирующую активность по отношению к ЛСК при ХМЛ (P.W. Manley et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 2746). Также были сообщения о том, что SCL362, антитела к CD123, α -цепи рецептора интерлейкина-3 имеют синергизм с дазатинибом, эффект которого выражается в значительном уменьшении формирования колоний (E. Nievergall et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 3745). Ингибитор JAK2 — BMS911543 имеет синергизм с иматинибом и также ингибирует ЛСК при ХМЛ (H. Lin et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 2743). Изучение BCR-ABL-независимых механизмов, вероятно, может стать основой для разработки новых путей для воздействия на ЛСК.

Учитывая имеющийся на сегодня выбор высокоэффективных ИТК, важная цель лечения при ХМЛ заключается не только в увеличении общей и безрецидивной выживаемости (эти цели уже достигнуты), но

и в возможности увеличения доли пациентов с максимальным подавлением опухолевого клона, достигающих последовательно БМО и ПМО, особенно при впервые диагностированных ХМЛ. Это позволило бы вплотную подойти к возможности прекращения лечения хотя бы у части пациентов. Именно поэтому много работ было посвящено анализу эффективности ИТК2 в качестве первой линии лечения при ХМЛ в хронической фазе (ХФ) в сравнении с результатами существующего стандарта терапии иматинибом.

Так, например, по данным многоцентрового исследования ENESTnd, в которое было включено 846 пациентов, к 36 мес. терапии отмечена более высокая кумулятивная частота достижения ПМО^{4,5} (полный молекулярный ответ, при котором уровень транскрипта BCR-ABL < 0,0032 IS, что соответствует 4,5 lg снижения экспрессии BCR-ABL) при лечении nilотинибом в дозе 600 и 800 мг по сравнению с иматинибом 400 мг — 32, 28 и 15 % соответственно (**G. Saglio et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 452**). Данные из американского центра M.D. Anderson Center, в котором пациенты получают nilотиниб 800 мг/сут в качестве первой линии уже в течение длительного срока наблюдения, также подтверждают высокие показатели достижения ПМО^{4,5} к 12 (45 %, $n = 66$) и 48 мес. лечения (75 %, $n = 19$) (**A. Quintas-Cardama et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 454**). В многоцентровом исследовании DASISION ($n = 519$) также представлены более высокие показатели по достижению БМО к 24 мес. терапии дазатинибом 100 мг по сравнению с иматинибом 400 мг — 65 и 47 % соответственно, а показатели ПМО^{4,5} при этом сроке наблюдения составили 17 и 9 % соответственно (**A. Hochhaus et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 2767**). Что касается еще одного ИТК2 бозутиниба, по результатам многоцентрового исследования BELA ($n = 502$) отмечено, что к 24 мес. лечения бозутинибом в дозе 500 мг БМО получен у 41 % больных по сравнению с 27 % при терапии иматинибом 400 мг (**J. Cortes et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 455**). Все эти данные показывают преимущество ИТК2 по сравнению с иматинибом в отношении максимально быстрого и полного получения БМО и ПМО.

Несколько сообщений было посвящено возможностям комбинированной терапии иматинибом + интерферон- α и комбинации ИТК между собой. В исследовании SPIRIT ($n = 789$) уже к 6 мес. терапии 36 % больных с впервые выявленным ХФ-ХМЛ достигали БМО при применении комбинации иматиниб + пегилированный интерферон- α по сравнению с 19 % при лечении иматинибом 400 мг (**H. Johnson-Ansah et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 456**).

Однако серьезной проблемой комбинированной терапии иматиниб + интерферон- α была токсичность лечения, послужившая причиной снижения доз и перерывов в терапии интерфероном- α у большинства пациентов. Другая попытка комбинированного лечения была описана группой итальянских исследователей GIMEMA ($n = 123$). Схема лечения больных с впервые выявленным ХФ-ХМЛ представляла собой интермиттирующий прием nilотиниба 800 мг и иматиниба 400 мг со сменой ИТК каждые 3 мес. Показатели БМО к 12 мес. терапии составили 60 %; авторы не отмечают увеличения токсичности терапии (**F. Castagnetti et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 453**).

Таким образом, возможности терапии впервые выявленного ХМЛ довольно широкие. Дальнейшие наблюдения могут показать преимущества или недостатки разных схем лечения.

Сходные данные получены в австралийском исследовании TIDEL-II, в котором было предусмотрено переключение с иматиниба в первой линии на высокие дозы иматиниба или nilотиниб в случае, если BCR-ABL/ABL к 3 мес. было выше 10 %. Частота прогрессии при этом была низкой и сопоставимой с таковой в исследованиях ENESTnd и DASISION, а молекулярный ответ к 3 мес. также был явно прогностически значимым.

Важным аспектом, которому было уделено много внимания в докладах, была переносимость лечения ИТК. В многолетней терапии, проводимой с применением пероральных препаратов, важную роль играет соблюдение режима пациентами, которое зачастую связано с выраженностью побочных эффектов. Вынужденные перерывы из-за токсичности терапии способны снизить ее эффективность. Некоторые побочные явления и так называемые off-target эффекты ИТК требуют дополнительного изучения. В публикациях и докладах были представлены данные по миелосупрессии, вызванной ингибированием сигнальных путей BCR-ABL/KIT/SRC (**T. Liu-Dumlao et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 2761**), сердечно-сосудистым нарушениям и дерматологическим проявлениям (**E. Hadzijušufovic et al. Blood 2011, vol. 118, № 21, abstr. 2753**), гипергликемии при применении nilотиниба (**M. Shoukier et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 2764**), воздействию на костную ткань (**J.T. Tauer et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 2743**), иммуноопосредованным эффектам, особенно при применении дазатиниба (**H. Tanaka et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 2752**) и другим побочным эффектам терапии. Информация о частоте проявления и понимание механизмов, лежащих в их основе, ценны для оптимизации длительной терапии ИТК.

Нерешенной проблемой остается разработка лечения у больных ХМЛ, резистентным к иматинибу и ИТК2. У пациентов с мутацией T315I, которая лежит в основе развития резистентности ко всем известным ИТК (иматиниб, nilотиниб, дазатиниб, бозутиниб) и встречается в 15–30 % случаев резистентного ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, до последнего времени единственным эффективным подходом считалась только аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Поэтому большой интерес вызвало сообщение о результатах II фазы клинических испытаний нового пан-BCR-ABL-ингибитора понатиниба (AP24534), активного в отношении мутации T315I и других мутантных клонов. Среди мишеней воздействия понатиниба также указаны FLT3, FGFR, VEGFR, PDGFR, c-KIT.

В исследование PACE было включено 449 пациентов с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ: 271 пациент с ХФ-ХМЛ, 79 — с ХМЛ в фазе акселерации (ФА) и 94 — с бластным кризом (БК) ХМЛ или с Ph+ ОЛЛ. Критериями включения были резистентность или непереносимость предыдущей терапии nilотинибом и дазатинибом либо обнаружение мутации T315I, диагностированной при терапии любым ИТК (**J. Cortes et al. Blood 2011, vol. 118, abstr. 109**). Длительность заболевания от момента диагноза составляла в среднем 7 лет (диапазон 0,5–28 лет) для ХФ/ФА и 2 года (диапазон 0,5–27 лет) для БК-ХМЛ

и Ph+ ОЛЛ. До включения в исследование 416 (94 %) пациентов получали более 2 ИТК, при этом 262 (59 %) — более 3 ИТК. Медиана наблюдения больных ХФ-ХМЛ составила 5,6 мес. (диапазон 0,1–3,8 мес.), а в случаях ФА/БК — 4,7 мес. (диапазон 0,1–11,5 мес.). Таким образом, в исследование была включена довольно непростая и прогностически крайне неблагоприятная когорта больных с длительной предшествующей терапией, продвинутыми фазами ХМЛ и резистентными к действию иматиниба и ИТК2 мутациями. Однако даже у такой категории пациентов удалось получить клинически значимый ответ; причем у больных с Т315I процент достижения ПЦО был выше, чем у пациентов без Т315I (табл. 1 и 2).

Самыми частыми нежелательными явлениями, связанными с использованием понатиниба, были сыпь (38 % больных), тромбоцитопения (37 %), сухость кожи (29 %), боль в животе (22 %), головная боль (20 %), усталость (17 %), миалгия (15 %), артралгия (16 %), повышение активности липазы (16 %), запор (15 %) и тошнота (10 %). Эти эффекты были в основном I или II степени тяжести. У 7 % больных отмечен панкреатит, но ни один пациент не прекратил лечения из-за этого побочного эффекта. Срок наблюдения за пациентами пока не очень длительный, но сама возможность редукции Ph+ опухолевого клона после неудачи терапии несколькими ИТК действительно впечатляет. Авторы исследования планируют оценить стабильность сохранения достигнутого ответа. Наблюдение за пациентами будет продолжено.

Сообщений по применению аллоТГСК было крайне мало. Учитывая высокую эффективность терапии ИТК, аллоТГСК в настоящее время используется в основном у больных с резистентностью к иматинибу и ИТК2, а также рекомендована всем пациентам с продвинутыми фазами заболевания (ФА и БК). По данным европейских регистров EUTOS-out-study и EUTOS-in-study, аллоТГСК выполнена у 151 (5 %) из 3040 больных ХМЛ (S. Sauselle et al. *Blood* 2011, vol. 118, abstr. 1688). Сообщается, что 2-летняя общая выживаемость составила 84,1 % для ХФ-ХМЛ и 30,3 % для ФА/БК.

В заключение можно отметить, что успехи в терапии ХМЛ служат залогом длительной общей и безрецидивной выживаемости больных. Случаи прогрессии при своевременной оптимизации терапии ИТК стали крайне редкими. Новыми шагами в изменении подходов к лечению при ХМЛ могут быть протоколы «стоп-терапии», которые, возможно, позволят хотя бы для части больных ХМЛ открыть перспективы прекращения лечения. Последние «бастионы» резистентности к ИТК в виде мутации Т315I также, возможно, будут преодолены. Можно отметить, что складывается цельная картина по стратегии терапии ХМЛ в эру ИТК, однако остается ряд неясных вопросов и проблем, связанных с преодолением множественной резистентности к терапии ИТК, необходимостью учета и понимания основ нежелательных явлений при многолетнем приеме ИТК, а также изучением BCR-ABL-независимых механизмов персистенции остаточного лейкозного клона.

Таблица 1. Результаты терапии понатинибом в хронической фазе хронического миелолейкоза (исследование PACE)

Предыдущая терапия	Число ответов/пациентов (%)		
	БЦО	ПЦО	БМО
2 ИТК (иматиниб + дазатиниб или нилотиниб)	33/72 (46)	28/72 (39)	13/75 (17)
3 ИТК (иматиниб + дазатиниб + нилотиниб)	44/113 (39)	36/113 (32)	18/123 (15)
С мутацией Т315I			
Только иматиниб	8/9 (89)	6/9 (67)	2/10 (20)
После 2 ИТК (иматиниб + дазатиниб или нилотиниб)	18/28 (64)	17/28 (61)	8/29 (28)
После 3 ИТК (иматиниб + дазатиниб + нилотиниб)	11/29 (58)	10/12 (53)	9/19 (47)

Таблица 2. Результаты терапии понатинибом в фазе акселерации и бластного криза хронического миелолейкоза или Ph+ острого лимфобластного лейкоза (исследование PACE)

Фаза и наличие Т315I	Число ответов/пациентов (%)		
	БЦО	ПЦО	БМО
ФА-ХМЛ без Т315I	17/54 (32)	6/54 (11)	4/59 (7)
ФА-ХМЛ + Т315I	9/17 (53)	4/17 (24)	1/15 (7)
БК-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ без Т315I	14/41 (34)	11/41 (27)	9/41 (22)
БК-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ + Т315I	15/41 (37)	11/41 (27)	2/29 (7)

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовила канд. мед. наук Е.А. Стадник

На ASH-2011 уделялось большое внимание появившимся в последние годы новым представлениям о биологии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Поскольку с этим связано формирование новых терапевтических подходов, в данном обзоре хотелось бы подробно остановиться на некоторых патофизиологических аспектах самого распространенного лейкоза в Западном полушарии.

Прежде всего, опровергнута точка зрения, согласно которой ХЛЛ — заболевание, характеризующееся накоплением «покоящихся» лимфоцитов, которые не подверглись апоптозу. В современном представлении ХЛЛ — это лимфопролиферативное заболевание, при котором в определенных участках костного мозга и/или лимфоидной ткани постоянно образуются новые