

Материалы международного симпозиума «Острые лейкозы XIII. Биология и стратегия лечения» (февраль - март 2011 г., Мюнхен)

Подготовила д-р мед. наук М.А. Волкова

С 27 февраля по 2 марта 2011 г. в г. Мюнхене (Германия) состоялся очередной, XIII симпозиум, посвященный биологии, клинике и лечению острых лейкозов. Эти симпозиумы проводятся регулярно каждые 2 года уже более 25 лет, в качестве докладчиков выступают самые известные специалисты из разных стран, занимающиеся изучением биологии острых лейкозов и их лечением. На симпозиумах нет параллельных сессий, поэтому все участники могут присутствовать на всех заседаниях, которые их интересуют.

Обычно в течение 4 дней работы представляется 40-50 устных докладов и столько же постерных.

БИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

В этом разделе наибольшее внимание привлек доклад С. Bloomfeld «Молекулярные маркеры при цитогенетически нормальном остром миелоидном лейкозе у пожилых».

Известно, что около $\frac{2}{3}$ больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) на момент диагностики заболевания достигли возраста 60 лет и старше. Прогноз у этой группы больных плохой: при современной терапии только у 5-15 % из них удается получить стойкие полные ремиссии с 5-летней выживаемостью. Автор доклада подчеркнула, что в то время как молекулярные маркеры у молодых пациентов с ОМЛ интенсивно изучаются в последние годы, работ, посвященных такому изучению у пожилых, мало. Анализ имеющихся публикаций показывает, что у 56 % больных старше 60 лет с нормальным кариотипом обнаруживается мутация гена нуклеофосмина (*NPM1*). При многофакторном анализе обнаружено, что при мутации этого гена статистически значимо чаще достигаются полные ремиссии ($p < 0,001$), длительная безрецидивная ($p < 0,004$) и общая выживаемость ($p < 0,001$). В исследованиях, предпринятых автором доклада и руководимой ею группой, по неизвестным причинам положительное влияние мутации гена *NPM1* на частоту и продолжительность

ремиссий проявлялось у больных старше 70 лет, но не у больных 60-69 лет. Профиль экспрессии других генов и микро-РНК в указанных возрастных группах не различался.

У 30 % больных ОМЛ старше 60 лет с нормальным кариотипом обнаруживаются мутации гена *FLT3-ITD*. Не будучи прогностическим фактором достижения ремиссии при современной терапии, эта мутация связана с короткой безрецидивной ($p < 0,001$) и общей выживаемостью ($p < 0,001$). В отличие от мутации гена *NPM1* прогностическое влияние мутации *FLT3-ITD* проявляется у больных 60-69 лет, но не у больных 70 лет и старше. Причины этого пока неизвестны. Мутация *FLT3-ITD* в исследованиях автора сочеталась с повышенной экспрессией микросателлита *miR155* и сниженной - *miR144* и *miR451*.

У 12 % больных рассматриваемой группы были обнаружены различные мутации гена *CEBPA*, у 3,7 % - биаллельные. Ни у кого из пациентов с этой мутацией не было одновременной мутации гена нуклеофосмина. Мутация одного аллеля гена *CEBPA* не оказывала влияния на прогноз ОМЛ, при биаллельной мутации отмечалась более продолжительная общая и безрецидивная выживаемость.

Отчетливое прогностическое влияние на прогноз у больных ОМЛ

старше 60 лет оказывала экспрессия гена *BAALC* (Brain and Acute Leukemia Cytoplasmic). Этот ген развивается из эктодермы, он появляется только у млекопитающих и не обнаружен у низших организмов, его экспрессия у человека ассоциируется с ОМЛ. Отрицательное прогностическое значение экспрессии этого гена при ОМЛ было показано группой С. Bloomfeld ранее. У больных старше 60 лет низкая экспрессия этого гена статистически значимо ($p < 0,001$) была связана с большей частотой ремиссий, более продолжительной безрецидивной ($p < 0,03$) и общей выживаемостью ($p < 0,001$).

Автор доклада полагает, что накопленные к настоящему времени знания о молекулярных изменениях при острых лейкозах должны быть положены в основу создания дифференцированной терапии для больных с различным профилем генной экспрессии.

Группа М. Rossi из Италии изучала значение мутации FLT3-ITD при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПЛ). Известно, что эта мутация наиболее часто встречается именно при данном варианте острого лейкоза: она обнаруживается примерно у 30 % больных ОПЛ. За 10 лет авторы доклада наблюдали 48 больных ОПЛ в возрасте от 16 до 83 лет. Наличие мутации *FLT3-ITD* статистически

значимо коррелировало с более высоким лейкоцитозом (среднее число лейкоцитов у больных с мутацией составило $12,1 \times 10^9/\text{л}$, у больных без мутации - $1,6 \times 10^9/\text{л}$) и низким количеством тромбоцитов ($190 \times 10^9/\text{л}$ у больных без мутации, $29 \times 10^9/\text{л}$ с мутацией). Распределение пациентов по группам риска в соответствии с прогностической моделью Sanz показало, что среди больных с мутацией *FLT3-ITD* 40 % относились к группе промежуточного риска и 60 % - к группе высокого, в то время как среди больных без этой мутации 29 % относились к группе низкого риска, 46 % - промежуточного и 25 % - высокого. Ранняя смертность от кровотечений зарегистрирована у 30 % больных с мутацией *FLT3-ITD* и у 7 % - без мутации. При достижении ремиссии дальнейшего влияния указанной мутации не отмечено: бессобытийная выживаемость была одинаковой в обеих группах.

Известный своими работами по значению различных хромосомных aberrаций при разных видах лейкозов профессор К. Dohner из университетской клиники Ульма в своем докладе остановился на значении определения минимальной остаточной болезни (МОБ) для улучшения результатов терапии при ОМЛ. Поскольку мутация гена нуклеофосмина (*NPM1*) - самая частая мутация, обнаруживаемая при ОМЛ (25-35 % больных), она служит прекрасным маркером для определения МОБ при терапии ОМЛ. В представленной работе мазки от 212 больных анализировались при установлении диагноза, после каждого цикла терапии, в период наблюдения в состоянии полной ремиссии и в случае рецидива при его развитии.

Установлено, что уровень транскрипта гена нуклеофосмина не за-

висел от клинических характеристик пациента до начала лечения (пол, возраст, число лейкоцитов, число бластов в костномозговом пунктате) и не влиял на длительность безрецидивной и общей выживаемости. В момент установления диагноза уровень экспрессии гена нуклеофосмина колебался у разных пациентов от $1,1 \times 10^4$ до $10,4 \times 10^6$, составляя в среднем $6,9 \times 10^5$. После первого курса терапии уровень экспрессии исследуемого гена снизился до $4,21 \times 10^{-3}$ независимо от наличия или отсутствия мутации гена *FLT3-ITD*, часто сочетающейся с мутацией гена нуклеофосмина. После 2-го цикла терапии дальнейшее снижение уровня транскрипта гена нуклеофосмина четко ассоциировалось с наличием *FLT3-ITD*: в *FLT3-ITD*-положительной группе он составил $4,19 \times 10^{-4}$, в *FLT3-ITD*-негативной - $6,75 \times 10^{-5}$ ($p = 0,003$).

У 27 больных с неопределяемым уровнем транскрипта гена нуклеофосмина после курса двойной индукции в течение 4 лет наблюдения не зарегистрировано ни одного рецидива, в то время как в группе из 105 больных с сохранившимся после циклов индукции транскриптом было 48 % рецидивов ($p < 0,00001$).

Оценка роли МОБ после окончания консолидирующей терапии показала, что в отрицательной группе было всего 11 % рецидивов за 4-летний период наблюдения, в то время как в группе с обнаружением любого уровня транскрипта - 51 % ($p < 0,00001$), что и определило статистически значительно лучшую выживаемость в первой группе.

Чрезвычайно интересный доклад сделал доктор С. Buske из университетской клиники Мюнхена. Доклад подготовлен совместно с врачами из

университетской клиники Ульма, он назывался «Promiscuity of Leukemic Stem Cells» - разнородность лейкозных стволовых клеток.

Существование лейкозных стволовых клеток (идентифицированных иммунологически как *CD34+*, *CD38-*) в настоящее время не вызывает сомнений. В своей работе автор доклада и его коллеги показали, что лейкозные стволовые клетки с лимфоидными характеристиками при трансплантации мышам вызывают у животных ОМЛ. При этом основная популяция клеток развившегося ОМЛ имела только миелоидные характеристики, т. е. экспрессировала на поверхности только миелоидные маркеры, небольшая субпопуляция содержала клетки с миелоидными и лимфоидными характеристиками, а маленькая популяция экспрессировала только лимфоидный маркер (B220).

Авторами доклада показано, что у больных с M2-вариантом ОМЛ, с *t(8;21)(AML1-ETO)* в большинстве случаев удается обнаружить и лимфоидные антигены на лейкозных клетках: в наблюдениях авторов эти антигены выявлены в 9 из 10 случаев ОМЛ.

Другой пример ОМЛ с лимфоидными антигенами на поверхности лейкозных клеток - это вариант ОМЛ с ингибцией функции гена *CEBPA*. Этот ген участвует в поддержании гомеостаза организма. В некоторых случаях ОМЛ этот ген не функционирует (молчащий *CEBPA*). При ОМЛ с молчащим *CEBPA*, как правило, на лейкозных клетках одновременно с миелоидными экспрессируются и лимфоидные маркеры, характерные для Т-клеток: *CD3* и *CD7*. Экспрессия Т-клеточных маркеров была обнаружена и на лейкозных клетках при остром промиелоцитарном лейкозе.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Основная часть докладов была посвящена лечению острых лейкозов.

С большим докладом, посвященным поддерживающей терапии при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ), выступил проф. J.M. Rowe из Израиля.

Как известно, от поддерживающей химиотерапии при ОМЛ отказались в связи с ее доказанной неэффективностью. Несколько исследований было проведено с использованием интерлейкина-2 (ИЛ-2), всего в них было включено 1500 пациентов, которым в качестве поддерживающей иммуно-

терапии назначались различные дозы ИЛ-2. Не было показано какого-либо эффекта увеличения общей и беспрогрессивной выживаемости.

В 2006 г. группа исследователей, в которую входил и автор данного доклада, опубликовали работу по изучению эффективности в качестве поддерживающей терапии при ОМЛ сочетания гистамина дигидрохлорида и ИЛ-2. 320 больных в возрасте 18-84 года, получивших лечение по поводу ОМЛ и находившихся в состоянии полной ремиссии, были рандомизированы для наблюдения или получения под-

держивающей иммунотерапии ИЛ-2 и гистамина дигидрохлоридом. Всего пациенты в группе иммунотерапии получили 10 циклов по 21 дню введения препаратов. По истечении этого срока оказалось, что 3-летняя выживаемость в группе иммунотерапии составила 40 %, в группе наблюдения - 26 % ($p < 0,01$) (Blood 2006; 108: 88-96).

Докладчик пояснил, что ИЛ-2 активирует Т- и NK-клетки, которые и подавляют возможное размножение сохранившихся после химиотерапии лейкозных клеток у больного. Однако миелоидные клетки продуцируют ради-

калы кислорода, которые инактивируют Т- и NK-клетки. Добавление гистамина дигидрохлорида нужно для того, чтобы предотвратить эту инактивацию.

Большое внимание во время симпозиума было привлечено к докладам, излагающим результаты терапии ОМЛ в разных клиниках. Докладчики подчеркивали, что за последние 30 лет результаты лечения ОМЛ стабильно улучшились, полные ремиссии достигаются в 60-70 % случаев с длительной безрецидивной выживаемостью и потенциальной возможностью излечения 25-40 % больных (объединенные данные германских клиник). Однако это касается только пациентов моложе 60 лет, результаты терапии пожилых больных за это время улучшились незначительно.

Анализ вопроса, за счет чего достигнуты успехи за последние годы, показывает, что в их основе лежат два фактора: интенсификация противолейкозной терапии и улучшение терапии, поддерживающей жизненно важные функции организма (supportive care) (доклад проф. J. Graess, данные 16 германских клиник).

Интенсификация касается прежде всего использования даунорубина в полных дозах. Было показано, что применение полных доз даунорубина улучшает выживаемость больных не только моложе 60 лет, но и, хотя и в меньшей степени, больных старше 60 лет.

Как показали результаты германской кооперированной группы, использование двойной индукции (НАМ-НАМ vs TAD-НАМ) позволяет получить 71 vs 65 % полных ремиссий, 35 vs 29 % 5-летней безрецидивной выживаемости и 32 vs 30 % общей выживаемости.

Применение протокола S-НАМ с интервалом между циклами 11-12 дней вместо 25-29 дней при использовании схемы НАМ-НАМ привело к улучшению результатов: при лечении по этому протоколу 254 ранее не леченных больных (исключая больных острым промиелоцитарным лейкозом) получено 65 % полных ремиссий и 16 % полных ремиссий без полного восстановления кроветворения, 2-летняя выживаемость составила 75 %, ранняя смертность - 11 % в течение первых 65 дней. Авторы доклада особо подчеркивали, что при интенсивной терапии (S-НАМ, НАМ-НАМ) у 90 % больных на 18-19-й день лечения остается менее 10 % бластных клеток в костномозговом пунктате, в то время как в историческом контроле такой эффект достигался только у 65 % больных.

Необходимость применения полных доз антрациклиновых антибиотиков у больных старше 60 лет отмечали все докладчики, при этом наблюдалась интересная закономерность: чем больше был возраст докладчика, тем более активно он подчеркивал необходимость применения полных доз антрациклинов для лечения пожилых пациентов.

Доклад проф. Т. Бюхнера (T. Buchner), хорошо известного в нашей стране благодаря его активному сотрудничеству с российскими гематологами, был целиком посвящен результатам терапии ОМЛ у пожилых пациентов. Он представил анализ сводных результатов 56 германских центров, занимающихся лечением ОМЛ. Для сравнения были представлены и результаты терапии молодых пациентов в этих же центрах.

Всего проанализированы результаты лечения 1223 больных 16-60 лет и 1470 больных 60-85 лет. Сравнение показывает значительные различия в основополагающих для достижения лечебного эффекта характеристиках болезни в этих группах: у молодых первичный ОМЛ диагностирован в 81 % случаев, у пожилых - в 68 %, вторичный - в 16 и 29 % случаев соответственно, миелодиспластический синдром высокого риска - в 3 и 4 % соответственно; благоприятный кариотип обнаружен у 12 % молодых пациентов и лишь у 4 % пожилых (разница статистически значима: $p < 0,001$), неблагоприятный - у 22 и 29 % пациентов соответственно. Статистически значимой ($p < 0,001$) была и разница в числе лейкоцитов к началу терапии: $13,35 \times 10^9/\text{л}$ в среднем у молодых, $7,565 \times 10^9/\text{л}$ - у пожилых. Различия в исходных характеристиках болезни, а возможно, и различная переносимость лечения отразились на достигнутых результатах: получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) в частоте полных ремиссий (70 % у молодых, 54 % у пожилых), общей 5-летней выживаемости (41 и 13 % соответственно) и частоте рецидивов в течение 5 лет наблюдения (49 и 72 % соответственно). Приведенные данные подтверждают тот факт, что возраст служит прогностическим фактором при ОМЛ.

Большой доклад, посвященный ОМЛ у пожилых, представил проф. А.К. Burnett из Великобритании. Он подчеркнул, что только 30-40 % больных старше 60 лет получают обычную для ОМЛ терапию, только 10 % включаются в рандомизированные исследования новых программ и препаратов, остальные расцениваются как

не подходящие для такой терапии, хотя критерии этой оценки слишком размыты и субъективны. У больных, которые расцениваются как не подходящие для интенсивной терапии, применяются малые дозы цитарабина или другие препараты, однако их эффективность неудовлетворительна. В исследовании AML-14 217 пациентов получали либо малые дозы цитарабина, либо гидроксимочевину с или без добавления полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA). В группе больных, получавших малые дозы цитарабина, достигнуто 18 % полных ремиссий, в группе леченных гидроксимочевиной - 1 % ($p = 0,00006$). Продолжительность жизни у пациентов с ремиссией составила 80 нед., у пациентов без ремиссии - 1 нед. Добавление ATRA какого-либо значения не имело.

В группе интенсивной терапии сравнивались дозы даунорубина 50 и 35 мг на курс, цитарабина 200 и 400 мг в сутки в течение недели и эффективность 3 таких курсов по сравнению с 4. Никаких статистически значимых различий получено не было, результаты во все группах были низкими: 54 % полных ремиссий, 5-летняя выживаемость - 12 %.

В исследовании AML-16 для лечения пациентов старше 60 лет сравнивались малые дозы цитарабина, клофарабина и цитарабина в сочетании с триоксидом мышьяка. Каких-либо преимуществ одного из этих видов терапии по продолжительности жизни больных показано не было. По мнению автора доклада, остается неясным, лучше ли для пожилого больного подвергнуться интенсивной терапии с возможностью получить хороший эффект, но с равной возможностью смерти от осложнений лечения или проходить терапию с малым шансом на успех, но не связанную с госпитализацией и возможными осложнениями лечения. Очевидно, что нужны новые препараты, которые были бы эффективными и в то же время не обладали бы выраженным иммуносупрессивным свойством, что дало бы пациентам возможность пережить период миелосупрессии без инфекционных осложнений.

Лечение острого промиелоцитарного лейкоза

Несколько докладов было посвящено современной терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Как известно, в последние годы отказались от использования цитарабина в лечении ОПЛ в группах благоприятного (число лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов более

40 X 10⁹/л) и промежуточного прогноза (число лейкоцитов менее 10 X 10⁹/л, число тромбоцитов менее 40 X 10⁹/л), оставив использование цитарабина только для группы неблагоприятного прогноза (число лейкоцитов более 10 X 10⁹/л, число тромбоцитов менее 40 X 10⁹/л). Кроме того, в группе благоприятного прогноза уменьшена доза антрациклинового антибиотика в консолидирующем курсе.

В докладе М. Sanz было показано, что современная терапия дает возможность получать хорошие результаты при ОПЛ. Так, полные ремиссии получены у 92,5 % из 533 больных ОПЛ, вошедших в кооперированные европейские исследования, ранняя смертность отмечена в 7,3 % случаев, резистентными к терапии оказалось всего 0,2 % больных. Следует особо отметить, что в группе пациентов старше 65 лет полные ремиссии достигнуты в 87,3 % случаев. Через 121 мес. (более 10 лет!) наблюдения 329 (61,7 %) больных остаются в полной ремиссии, иными словами, могут считаться излеченными от ОПЛ, в 142 (26,6 %) случаях за время наблюдения наступили рецидивы, 59 (11 %) больных умерли в полной ремиссии от причин, не связанных с ОПЛ.

В докладе D. Grimwade подчеркивалось, что мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) дает наиболее достоверные прогностические данные для оценки возможности рецидива. Эти данные должны быть использованы для назначения лечения, не дожидаясь гематологической картины рецидива. Автор особо подчеркнул важность определения МОБ в тех случаях, когда решается вопрос о применении трансплантации в качестве консолидирующей терапии. При обнаружении МОБ должна использоваться только аллогенная, но не аутологичная трансплантация. Несколькими годами ранее автором доклада было показано,

что в случаях, когда после проведения индукционной терапии у больного продолжает определяться МОБ, неизбежно наступит рецидив заболевания. Исходя из этих данных, следует считать целью проводимой терапии при ОПЛ достижение молекулярной ремиссии, при этом она должна констатироваться только при использовании техники, позволяющей обнаружить 1 патологическую клетку на 10 000 исследованных. В 2009 г. это зафиксировано в рекомендациях EuropeanLeukemiaNet-Management of acute promyelocytic leukemia (Blood 2009; 113: 1875-91).

На основании обследования 406 больных ОПЛ автор пришел к выводу, что только исследование костного мозга, но не периферической крови дает ранние сведения о сохранении молекулярной ремиссии. Признаки молекулярного рецидива в крови, по данным автора, появляются не ранее чем через месяц после их появления в костном мозге, а проведенные исследования показали, что при появлении признаков МОБ нарастание уровня транскрипта PML-RARA происходит на 1 log в месяц. На основании этих данных автор считает наиболее правильными рекомендации исследовать костномозговой пунктат у больных ОПЛ в состоянии ремиссии каждые 3 мес. В исследовании MRC AML15 при появлении молекулярного рецидива по данным анализа костного мозга всем больным назначалось лечение триоксидом мышьяка и у 73 % из них на протяжении года не наступило гематологического рецидива. При этом назначение при молекулярном рецидиве триоксида мышьяка ни у кого из больных не вызвало гиперлейкоцитоза и синдрома дифференцировки (известного больше как ATRA-синдром). В то же время при использовании триоксида мышьяка при лечении развернутого гематологического рецидива этот

синдром наблюдался у 21 % больных. В заключение автор отметил, что при применении указанного подхода - лечение больных немедленно при определении молекулярного рецидива - за 3 года клинические рецидивы наблюдались лишь у 5 % пациентов, в то время как в предыдущем исследовании, где не было молекулярного мониторинга, рецидивы наблюдались у 12 % пациентов (p = 0,02).

Одно из сообщений на симпозиуме было посвящено использованию в терапии ОПЛ триоксида мышьяка (АТО). Приведены кооперированные данные исследований австралийско-азиатской группы (ALLG), в которых 124 больных ОПЛ получали ATRA, АТО и идарубицин для индукции ремиссии, 2 курса консолидации только ATRA и АТО и поддерживающую терапию ATRA, метотрексатом и 6-меркаптопурином в течение 2 лет. В этом исследовании ранняя смертность составила только 3 % (что ниже, чем во всех известных исследованиях), 3-летняя общая выживаемость - 93 %, а безрецидивная - 87 %.

В приводимом автором доклада сообщении из M.D. Anderson Cancer Center применение комбинации ATRA и АТО без химиотерапии позволило получить полные ремиссии у 39 из 44 больных. Несмотря на то что консолидация и поддерживающая терапия проводились без химиотерапии, в течение года наблюдалось только 3 рецидива, все из группы больных с высоким риском.

Очевидно, что АТО - препарат, уже занявший важное место в терапии ОПЛ, и остается надеяться, что он будет зарегистрирован и появится в России в ближайшее время.

В целом симпозиум был очень интересным и прекрасно организованным. С удовлетворением можно отметить, что на нем присутствовало немало гематологов из России.