

Материалы XIII Международного рабочего совещания по хроническому лимфолейкозу, Барселона, 16–18 октября 2009 г. (XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)

Подготовил Е.А. Никитин

ПУТЬ TP53 И РЕФРАКТЕРНОСТЬ К ТЕРАПИИ

Профессор, основатель и научный директор биотехнологической компании Cleveland BioLabs Андрей Владимирович Гудков написал о гене *TP53* и кодируемом им белке p53 коротко и исчерпывающе ясно: «*TP53* — опухолюсупрессорный ген, инактивируемый при многих опухолях человека. *TP53* называют стражем генома, который защищает взрослых от опухолей, а детей от пороков развития в эмбриональном периоде. *TP53* определяет чувствительность опухолевых клеток к облучению и действию цитостатиков и одновременно опосредует побочные эффекты химиотерапии. *TP53* контролирует клеточный цикл, репарацию ДНК, подвижность клеток, взаимодействует с десятками белков, обнаруживается в цитоплазме, в ядре, в ядрышке, в микротрубочках и в центросомах. В зависимости от обстоятельств и типа ткани он вызывает либо апоптоз, либо блок роста клеток».¹

TP53 локализуется на коротком плече хромосомы 17. Многими исследователями показано, что делеция 17р ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. По данным исследования CLL8 германской группы, режим FCR стирает все различия в выживаемости у больных с разными цитогенетическими aberrациями. Только больные с делецией 17р характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. Наряду с этим существует категория пациентов с делецией 17р, у которых хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) протекает спокойно и отчетливых показаний к терапии в течение ряда лет у них нет. Как правило, в таких случаях делеция выявляется в небольшом проценте клеток. Тем не менее, когда дело доходит до лечения, у этих больных ответ на терапию плохой. Это объясняется тем, что p53 включается при стрессорном воздействии на клетки, которым является химиотерапия. С этой точки зрения стандартные

режимы химиотерапии могут навредить пациенту с делецией 17р, поскольку приводят к селекции p53-негативных клонов и опухоль становится рефрактерной к терапии. Факт селекции p53-негативных клонов хорошо доказан. По этой причине германская группа по изучению ХЛЛ предлагает пациентам с делецией 17р альтернативные протоколы. Так, наличие делеции 17р служит критерием исключения в исследовании CLL10, которое проводится в настоящее время и в котором сравниваются режимы FCR и BR (бендамустин + ритуксимаб). Сходной тактики придерживаются французские исследователи — GOELAMS и французская группа по изучению ХЛЛ и макроглобулинемии Вальденстрема. Больные с делецией 17р не включались в рандомизированное исследование по сравнению режимов FCR и FCSam французской группы, о котором речь пойдет ниже.

Делеция 17р характеризует группу больных, у которых, как правило, наблюдается первичная рефрактерность к терапии. Однако группа больных с рефрактерностью гораздо обширнее. Причиной рефрактерности к флударабин-содержащим режимам в последние годы уделяется большое внимание.

До последнего времени не было ясно значение мутаций *TP53*. У ряда больных ХЛЛ выявляются только мутации *TP53*, без делеции. Согласно работам T. Zenz,² D. Rossi,³ мутации *TP53* также ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Более того, в представленной на конференции работе чешских авторов (J. Malcikova et al.) показано, что мутации выявляются не реже делеций: авторы обнаружили только мутации у 20 (5%) из 400 больных. В случаях с делецией в большинстве случаев повреждены оба аллеля гена (один — за счет мутации, другой — за счет делеции). У больных без делеции второй аллель сохранен. Почему только мутации

имеют значение? Это происходит оттого, что поврежденный *TP53* приобретает новые свойства и экспрессируется в значительном избытке по сравнению с нормальным «диким» аллелем. За счет преобладания дефектной формы *TP53* мутантный аллель оказывает доминирующее отрицательное действие.

Несмотря на то что в рекомендациях по проведению клинических испытаний и обследованию больных ХЛЛ 2008 г. указывается, что все пациенты, которым показана терапия, должны проходить скрининг на делецию 17р, уже сегодня ясно, что этого недостаточно. Необходим рутинный скрининг на мутации p53. Прямое секвенирование гена чрезвычайно трудоемко — это значительно труднее, чем определять мутационный статус генов иммуноглобулинов. Однако разработано множество методов скрининга дефектов p53. В их числе молекулярные методы, такие как FASAY (функциональный анализ в дрожжах). Любопытны методы, основанные на проточной цитофлуориметрии. Клетки ХЛЛ культивируют с этопозидом и затем измеряют содержание в них p53 и p21. Разным методам скрининга p53 и результатам была посвящена целая серия работ на конференции.

По-видимому, немаловажное значение в рефрактерности к флударабину играет и семейство микро-РНК miR-34. miR-34 является непосредственной мишенью p53 и опосредует некоторые эффекты p53. В своей лекции профессор S. Stilgenbauer привел результаты исследования экспрессии miR-34a и miR-34b/c в клетках ХЛЛ. Экспрессия miR-34b/c не выявлялась, в то время как уровень miR-34a был разным. Уровень miR-34a повышается после повреждения ДНК в присутствии функционального p53, но не в случаях с делецией 17р. Усиление экспрессии miR-34a после облучения клеток приводило к ин-

дукции экспрессии Вах и р21. Слабая экспрессия miR-34a может объяснять часть случаев рефрактерности ХЛЛ.

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Отдаленная токсичность режима FCR

Сегодня наиболее предпочтительным химиотерапевтическим режимом в терапии первой линии ХЛЛ является режим FCR (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб). В исследовании германской группы CLL8 показано, что FCR увеличивает продолжительность жизни больных.⁴ В истории ХЛЛ это впервые: до 2009 г. ни в одном рандомизированном клиническом испытании не было показано, что какой бы то ни было режим терапии увеличивал продолжительность жизни больных. При сравнении токсичности FCR чаще вызывает нейтропению. В отношении всех других показателей он не превосходит по токсичности FC. Более того, исследование CLL8 германской группы, исследование REACH (сравнение FC и FCR у больных с рецидивами), ретроспективные сравнения российских и чешской групп говорят о том, что пациенты лучше переносят FCR. Так, в исследовании REACH все 6 циклов FCR получили 67% больных, в то время как все 6 циклов FC — 61%. Клинический опыт показывает, что это объясняется большей эффективностью режима FCR.

Данных по отдаленной токсичности режима FCR пока немного. Между тем уже много лет высказываются опасения, что флударабинсодержащие режимы могут провоцировать развитие синдрома Рихтера. Вторая тема, вызывающая активную дискуссию, — эффективность терапии рецидивов после FCR. Профессором M. Keating и соавт. были представлены результаты 10-летнего наблюдения за больными, получавшими режим FCR в первой линии терапии. Из 300 больных первичная рефрактерность наблюдалась у 15. Медиана общей выживаемости в этой группе составила 13 мес.; 94% больных достигли полной или частичной ремиссии. Из них 16 пациентов умерли в ремиссии: 7 — от инфекций, 7 — от вторичных опухолей, 2 — от сердечно-сосудистых заболеваний. В группе оставшихся больных медиана времени от констатации ремиссии до повторного лечения составила 43 мес. Наиболее важными факторами, предсказывающими успешный ответ на терапию второй линии, оказались качество ответа на терапию первой линии, ранние стадии (не III–IV), низкий уровень $\beta 2$ -микроглобулина. Развитие трансформации было зарегистрировано у 18 (6%) больных. В «дофлудара-

биновую» эру синдром Рихтера развивался у 5% пациентов на протяжении болезни. Таким образом, FCR не увеличивает частоту трансформации. Пациенты получали по поводу рецидива разные режимы. Наиболее эффективными были комбинация ритуксимаба и алемтузумаба (общий ответ — 82%), CFAR (FCR + алемтузумаб) — 77%, FCR ± люмиликсимаб — 72%. Общий ответ при использовании режимов, не содержащих моноклональных антител, составил 29%.

Схема FCCam

Французской кооперативной группой по исследованию ХЛЛ и GOELAMS представлены результаты сравнительного клинического испытания режимов FCR и FCCam (FC + кэмпас) в терапии первой линии (S. Leprete et al.). В исследование вошло 178 больных моложе 65 лет с индексом коморбидности менее 6. Наличие делеции 17p служило критерием исключения. FC назначался в стандартном режиме (флудара перорально 40 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни, циклофосфан 250 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни). Кэмпас в режиме FCCam вводился в дозе 30 мг подкожно с 1-го по 3-й день каждого цикла. Все больные получали бисептол и валацикловир для профилактики инфекций во время и после лечения до повышения уровня CD4+ более 200 клеток. В группе FCCam еженедельно проводился мониторинг цитомегаловирусной (CMV) инфекции. Ключевые результаты промежуточного анализа представлены в табл. 1.

Число больных, получивших все 6 циклов терапии, составило 76,5% в группе FCR и 71,4% в группе FCCam. Основной причиной прекращения терапии была нейтропения. Очень интересны данные по частоте нейтропении после 1-го и после 6-го циклов: у больных, получавших FCR, она оставалась неизменной; у больных, получавших FCCam, она выросла вдвое, и это показывает кумулятивную токсичность. Причина этого феномена неясна. CD52 не экспрессируется на стволовых клетках и теоретически кэмпас не должен содействовать развитию кумулятивной токсичности. Необходимо отметить, что,

по данным российского исследования, кумулятивная токсичность наблюдается у многих больных, получающих FCR.

В группе FCCam было зарегистрировано 7 смертей, тогда как в группе FCR летальных исходов не было вообще. Это послужило причиной закрытия исследования раньше срока. Среди причин смерти: 3 случая диффузной В-крупноклеточной лимфомы (в т.ч. 1 позитивный случай по вирусу Эпштейна—Барр), 1 — мукомикоза, 1 — синегнойного сепсиса, 2 — сердечной недостаточности, развившейся во время нейтропении.

Авторы сделали вывод о том, что алемтузумаб не должен сочетаться с режимом FC из-за неприемлемой токсичности. Возможно кэмпас безопасно комбинировать с другими режимами или только с флударабином, без циклофосфана. Результаты сравнительного исследования режима FluCam и монотерапии флударабином в первой линии терапии еще не опубликованы.

ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВОВ

Схема FCCam

На конференции были доложены результаты наблюдения Marco Montillo (M. Montillo et al.), в котором режим FCCam применялся у больных с рецидивами. F и C использовались в стандартных дозировках, однако доза алемтузумаба была меньше — по 10 мг в 1, 2 и 3-й дни. В исследовании подразумевалась эскалация дозы при отсутствии серьезной токсичности. После включения 10 пациентов авторы увеличили дозу кэмпаса до 20 мг в 1, 2 и 3-й дни. На момент публикации анализу были доступны данные, касающиеся 31 больного. В этом исследовании не было такой миелотоксичности: нейтропении III–IV степени наблюдалась у 37% больных, тромбоцитопения — у 9%. Однако было зарегистрировано 6 тяжелых инфекций: у 4 больных — сепсис, у 1 — туберкулез, у 1 — нокардиоз. Бессимптомная реактивация CMV наблюдалась у 6 пациентов, клинически манифестной CMV-инфекции не было. У 1 больного развилась реактивация вируса гепатита В, несмотря

Таблица 1. Сравнение результатов применения схем FCR и FCCam

Показатель	FCR	FCCam
Общий ответ	96%	85%
Полные ремиссии	78%	58%
Осложнения III–IV степени	87,8%	90,2%
Нейтропения III–IV степени	79,6%	74,6%
Нейтропения после 1-го цикла	17,6%	28,4%
Нейтропения после 6-го цикла	17,9%	45,5%
Фебрильная нейтропения	13 больных	27 больных
Летальный исход	0 больных	7 больных

на профилактику ламивудином. Эффективность оказалась высокой, особенно если принять во внимание тот факт, что у 10 (32%) пациентов имела делеция 17p. Общий ответ составил 71%, 11 (35%) больных достигли полной ремиссии. Медиана беспрогрессивной выживаемости — 14 мес. При сопоставлении исследований М. Montillo и GOELAMS можно прийти к выводу, что частота нейтропении зависит от дозы кэмпаса. При сочетании FC с кэмпасом в дозе 10–20 мг, по данным М. Montillo, столь выраженной миелосупрессии нет. По-видимому, если использовать в терапии рецидива режим FCCam, то курсовая доза кэмпаса должна быть меньше 90 мг. Тем не менее частота инфекций остается высокой. Кроме того, уменьшение дозы приводит к снижению эффективности.

Схема FCR

Большинство рецидивов ХЛЛ, с которыми мы сталкиваемся сегодня, наблюдается у больных, не получавших ранее ритуксимаб. Для этих пациентов, особенно при поздних рецидивах, режимы с ритуксимабом предпочтительны. Группой исследователей из MD Anderson Cancer Center (X. Vadoux et al.) представлены окончательные данные по эффективности режима FCR у больных с рецидивами. С 1999 по 2008 г. 280 пациентов получали режим FCR в MD Anderson Cancer Center, из них 46% имели стадию С, 31% — неблагоприятные цитогенетические аберрации, 60% — высокий уровень $\beta 2$ -микроглобулина, 35% — ранее получали ритуксимаб. Все запланированные 6 циклов FCR получили только 36% больных, причем среди пациентов старше 70 лет подавляющее большинство не смогли получить 6 циклов (17 vs 43%). Частота полных ремиссий составила 31%, полных неподтвержденных ремиссий — 15% и частичных ремиссий — 30%. В многовариантном анализе отрицательное значение имели делеция 17p и число линий терапии в анамнезе. Эффективность в зависимости от предшествующей терапии представлена в табл. 2. FCR был наиболее эффективен у больных, получавших ранее моноклональные антитела в сочетании с кортикостероидами или без них. Наименьшая эффективность наблюдалась у больных, получавших ранее высокодозную терапию и трансплантацию. Важно, что назначение ритуксимаба в анамнезе никак не влияло на эффективность FCR. Авторы сделали вывод, что при рецидиве наибольшую выгоду от FCR получают пациенты с хорошим соматическим

статусом, с чувствительностью к флударабину, получившие 3 и менее вариантов терапии ранее. Для больных, получавших 4 варианта терапии и более, а также для больных с делецией 17p необходимо искать альтернативные варианты лечения.

ТЕРАПИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ФЛУДАРАБИНУ

Высокие дозы

глюкокортикостероидов + ритуксимаб

Чешские исследователи приводят результаты комбинации ритуксимаб + высокие дозы метипреда (R-HDMP) или дексаметазона (R-Dex) у больных с рефрактерностью к флударабину.

Режим R-HDMP: ритуксимаб 375–500 мг/м² в 1-й день + солумедрол 1 г с 1-го по 5-й день 1 раз в 4 нед.

Режим R-Dex: ритуксимаб 500 мг/м² в 1, 8, 15 и 22-й дни, дексаметазон 40 мг с 1-го по 4-й и с 15-го по 18-й дни.

В исследование включено 22 больных. Рефрактерность к флударабину была обязательным условием. 4 пациента имели делецию 17p, 7 — del11q. R-HDMP получили 8 больных, R-Dex — 14. Результаты представлены в табл. 3.

Ни у кого из больных с делецией 17p ответа не было. 4 больных умерли во время лечения: 2 — от инфекций, 1 — от прогрессии, 1 — внезапная смерть. Тяжелые инфекции развились у 7 (32%) больных, стероидный диабет — у 4.

Авторы сделали вывод, что комбинация ритуксимаба с высокими дозами кортикостероидов приемлема. Однако эффективность монотерапии кэмпасом и режима CamPred у этой категории пациентов выше. Так, по данным S. Stilgenbauer, общий ответ на монотерапию кэмпасом составил 35%, полной ремиссии достигло 5% больных (S. Stilgenbauer et al., 2007). Режим CamPred, по данным английских исследователей, позволяет добиваться даже молекулярных ремиссий (A.R. Pettitt et al., 2007). Следует отметить, что и в ис-

следовании S. Stilgenbauer, и в исследовании A. Pettitt группа больных была смешанной: в нее входили не только больные с рефрактерностью к флударабину. Трудно сказать, почему моноклональные антитела, механизм действия которых не связан с воздействием на ДНК и не предполагает участия p53, вызывают столь разный эффект. Одно из возможных объяснений в том, что эффект ритуксимаба зависит от bcl-2, в то время как эффект кэмпаса меньше зависит от внутриклеточных сигнальных путей вообще.

Монотерапия офатумумабом

Офатумумаб — новое антитело к CD20. Эффективность офатумумаба у больных с рефрактерностью к флударабину изучалась в большом межгрупповом исследовании. В рамках исследования проводилось 8 введений офатумумаба 1 раз в неделю, далее поддерживающая терапия — 4 ежемесячных введения. Разовая доза на инъекцию — 2 г. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили больные с рефрактерностью к флударабину (59 человек), вторую — больные с рефрактерностью к флударабину и большим размером лимфоузлов (79 человек). Общий ответ в первой группе составил 58%, во второй — 47%. Офатумумаб в виде монотерапии не вызывал существенной токсичности. Из наиболее значимых осложнений отмечались инфекции 12 vs 8% и нейтропения 14 vs 6% в первой и второй группах соответственно. Препарат был эффективен, в т.ч. у больных, получавших ранее ритуксимаб.

ЛЕНАЛИДОМИД

Леналидомид зарегистрирован для лечения больных с миеломой, а также пациентов с синдромом 5q-. Препарат выпускается в капсулах 5, 10 и 25 мг. В экспериментах *in vitro* показано, что леналидомид восстанавливает способность Т-клеток формировать иммунологические синапсы с другими

Таблица 2. Эффективность FCR при рецидиве в зависимости от исходной терапии

Исходная терапия	ОО, %	ПР, %	БПВ, мес.	ОВ, мес.
Ритуксимаб ± кортикостероиды	92	52	47	НД
Алкилирующий препарат ± ритуксимаб	78	28	20	44
Аналоги пуринов ± ритуксимаб	80	48	37	90
Алкилирующий препарат, затем флударабин	76	25	17	45
FC, FCR, FND, FM	74	25	19	42
ВДХТ/трансплантация	46	4	6	20
Ранее не получали ритуксимаб	76	30	21	48
Ранее получали ритуксимаб	73	32	20	45

ОО — общий ответ; ПР — полная ремиссия; БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; НД — нет данных; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Таблица 3. Результаты терапии R-Dex и R-HDMP при рефрактерности к флударабину

	R-Dex	R-HDMP
Полная ремиссия	0%	0%
Частичная ремиссия	57%	33%
Стабилизация	43%	17%
Прогрессия	—	50%

клетками иммунной системы и обладает иммуномодулирующим свойством. Механизм действия его до конца неясен, однако он, вероятно, неодинаков и специфичен для определенных опухолей. То же самое можно сказать и в отношении токсичности: при разных опухолях токсичность различается как по проявлениям, так и по выраженности. Максимально переносимая доза леналидомида — 25 мг в сутки. В таких дозах он применялся при миеломе. При миелодиспластическом синдроме (МДС) с делецией 5q высокоэффективна и не вызывает выраженной токсичности дозе 10 мг/сут. В последние годы леналидомид стал активно испытываться при ХЛЛ.

А. Чапан-Кхан и соавт.⁵ назначали леналидомид больным с рецидивами ХЛЛ в дозе 25 мг/сут с 1-го по 21-й день. Следующий цикл начинали на 28-й день. В исследование включено 45 больных. Общий ответ составил 47%, частота полных ремиссий — 9%. Гематологическая токсичность была значительной, синдром лизиса опухоли развился у 2 больных. Более того, у 58% пациентов наблюдался специфический для леналидомида синдром «пламенеющей» опухоли (tumour flare syndrome). Судя по немногочисленным описаниям, он характеризуется тем, что через 24 ч после первого приема препарата у больного появляется резкая болезненность увеличенных лимфоузлов, повышение температуры тела. Указанное состояние длится около 2 нед. и медленно купируется преднизолоном. Инфекции исключены. У больных МДС таких осложнений не наблюдалось.

А. Фергаджи и соавт.⁶ провели эскалационное исследование леналидомида у больных с рецидивами ХЛЛ. В исследование включено 44 пациента. Стартовая доза леналидомида была 10 мг. Дозу планировалось повышать каждые 28 дней на 5 мг при отсутствии осложнений. Гематологическая токсичность была выраженной, поэтому подавляющее большинство больных получали препарат в дозе 10 мг. Общий ответ составил 32%, полные ремиссии — 7%. Более того, при дозе 5 мг/сут ответ на лечение был получен у 3 из 11 больных; многие пациенты достигали полной ремиссии при дозе 10 мг/сут. В отличие от стандартных режимов леналидо-

мид не различался по эффективности в подгруппах больных с разными цитогенетическими aberrациями. Эффект терапии реализуется в полной мере через 6–9 мес. лечения. В отличие от флудары и эмпаза препарат не снижает число Т-клеток. Зарегистрированы смерти от инфекционных осложнений: 1 пациент умер от пневмонии, 1 — от мукормикоза; эти больные ранее получали различные виды терапии и имели глубокий иммунодефицит. Синдром «пламенеющей» опухоли развился у 13 (30%) больных. Эти пациенты получали 6-дневную постоянную инфузию солумедрола. Единственным идентифицированным фактором риска по развитию синдрома «пламенеющей» опухоли была массивная лимфаденопатия (размер лимфоузлов более 5 см). Эффективность лечения никак не была связана с развитием и тяжестью этого синдрома. При миеломе леналидомид подавляет продукцию миеломными клетками интерлейкина-6 (ИЛ-6). Возможно, именно этот эффект определяет эффективность леналидомида при миеломе. При ХЛЛ уровень ИЛ-6 не снижался у больных, достигших ремиссии. Интересно, что у пациентов, у которых препарат был неэффективен, происходило значительное повышение ИЛ-6. По-видимому, леналидомид оказывает иммуномодулирующее действие при ХЛЛ, но точный механизм неясен.

В работе исследователей из США (В. Браун и др.) леналидомид комбинировали с флударабином и ритуксимабом. Леналидомид назначали в дозе 2,5 мг/сут с 1-го по 21-й день, флударабин — в течение 3 дней, ритуксимаб — в обычной дозе. Режим оказался слишком токсичным. В исследование было включено 9 пациентов, и только двое получили запланированные 6 циклов. Большинство больных были сняты с протокола до 3-го цикла.

В другом исследовании, проведенном группой из Канады и США (С. Чен и др.), леналидомид назначался в возрастающих дозах в качестве терапии первой линии. Планировалось начинать со стартовой дозы 10 мг с 1-го по 21-й день и повышать ее на 5 мг в каждом цикле максимально до 25 мг. Однако из первых двух включенных больных у одного развился синдром лизиса опухоли и острая почечная недостаточность, у второго — септический шок. В связи с этим схема была изменена: стартовая доза составила 2,5 мг. В каждом курсе дозу повышали на 2,5 мг максимально до 10 мг. Всего было включено 25 больных. Пациенты получили от 2 до 28 циклов терапии (медиана 13 циклов). Нейтропения III–IV степени наблюдалась у 72%

больных, глубокая тромбоцитопения — у 28%. Частичная ремиссия была получена в 56% случаев, стабилизация — в 40%, прогрессия — в 4%. Полных ремиссий не было. Авторы отмечают, что у большинства больных происходит быстрое снижение лимфоцитов, но добиться более существенного эффекта при низких дозах невозможно. Повышение дозы увеличивает токсичность. Возможно, препарат будет легче переноситься при сочетании с гормонами.

Наконец, исследователи из MD Anderson (X. Badoux et al.) применяли леналидомид у пожилых пациентов, поскольку препарат не вызывает иммунодефицита и даже оказывает иммуномодулирующее действие. В исследование включено 60 пациентов в возрасте старше 65 лет. Стартовая доза была 5 мг. Доза могла повышаться на 5 мг в каждом цикле при отсутствии выраженной токсичности максимально до 25 мг. Ограничений по срокам терапии не было, лечение продолжали до прогрессии или до тяжелой токсичности. Ответ оценивали через 3 мес. и далее каждые 6 мес. Общий ответ на лечение составил 53%, частота полных ремиссий — 5%, нодулярных полных ремиссий — 12%, частичных ремиссий — 36%. Из тяжелых гематологических осложнений нейтропения наблюдалась в 31% циклов, тромбоцитопения — в 4,7%, анемия — в 1%. Синдромы «пламенеющей» опухоли и лизиса опухоли наблюдались у 50% больных. Авторы заключили, что леналидомид позволяет получать полные и частичные ремиссии у пожилых больных ХЛЛ. Ответ на терапию развивается медленно, максимального эффекта следует ожидать между 9-м и 15-м месяцем терапии. Препарат миелосупрессивен, однако тяжелых инфекций не было. Более того, в отдельной работе эти авторы (X. Badoux et al.) показали, что во время лечения леналидомидом у пожилых больных происходит нормализация уровня Т-лимфоцитов в крови и костном мозге, а также повышение (!) уровня иммуноглобулинов.

По-видимому, леналидомид в небольших дозах претендует на место препарата поддерживающей терапии при ХЛЛ после достижения ремиссии. Это связано с тем, что он: 1) эффективен при назначении в виде монотерапии; 2) не входит в стандартные режимы химиотерапии и не совпадает по механизму действия ни с одним из препаратов, используемых в терапии индукции ремиссии ХЛЛ; 3) не относится к алкилирующим препаратам, провоцирующим вторичные опухоли. В настоящее время в США проводится регистрационное исследование леналидомида по показа-

нию «поддерживающая терапия после успешной индукции ремиссии у больных ХЛЛ».

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Арсенал новых низкомолекулярных соединений, испытываемых сегодня при ХЛЛ, впечатляет. Основные исследования направлены на подавление передачи сигнала через В-клеточный рецептор в клетках ХЛЛ (мишени — протеинкиназа С, тирозинкиназы SYK, SRC, c-ABL, mTOR). Кроме того, исследуются ингибиторы деацетилазы гистонов, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В табл. 4 представлен перечень новых соединений, а также основные эффекты, которые они вызывают в клетках ХЛЛ.

ФОРМАТ КОНФЕРЕНЦИИ

Основной тенденцией развития клинических исследований в последние десятилетия является глобализация — слияние мелких исследовательских групп в крупные международные научные объединения, привлечение к участию в клинических испытаниях сотен центров, решение в рамках испытания множества различных прикладных и фундаментальных задач, тщательный мониторинг клинических испытаний,

внедрение целого ряда регуляторных норм, обеспечивающих безопасность пациентов и достоверность полученных результатов. Все это способствует тому, что выяснение эффективности и безопасности нового метода лечения или диагностики решается на десятилетия быстрее. Это приводит к существенному изменению формата проведения научных встреч. Он становится все более ориентирован на эффективное и упорядоченное проведение клинических и фундаментальных исследований. ХІІІ Международная конференция по ХЛЛ ярко проявила эти тенденции. Во-первых, изменен формат проведения постерных сессий. Если раньше обсуждение постерных докладов проходило непосредственно у стендов, на этой конференции постерным сессиям было отведено специальное время. Не менее 50% постеров обсуждались непосредственно в зале. Во-вторых, ведущий каждой научной сессии суммировал состояние проблемы и обозначал наиболее важные перспективные исследования будущего. В-третьих, образовательная часть целиком передана организаторам спутных симпозиумов. Собственно на конференции образовательных или обзорных лекций не было вообще. В-четвертых, в рамках конференции было отведено достаточное вре-

мя для живого общения. И безусловно, необходимо отметить возросшее качество научных исследований. Сегодня эффективная клиническая работа возможна только при кооперативном взаимодействии многих центров и многих лабораторий. Для этого в России сейчас есть все возможности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gudkov A. Microarray analysis of p53-mediated transcription: multi-thousand piece puzzle or invitation to collective thinking. *Cancer Biol. Ther.* 2003; 2(4): 444–5.
2. Zenz T., Denzel T., Habe S. et al. Analysis of TP53 mutation in a large cohort of CLL patients before first-line treatment: analysis of the genetic profile within the CLL4 trial (F vs FC) of the GCLLSG. *Haematologica* 2008; 93(Suppl. 1):216 (abstr. 0535).
3. Rossi D., Cerri M., Deambrogi C. et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(3): 995–1004.
4. Hallek et al. Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), GCLLSG, abstr. 325.
5. Chanan-Khan A., Miller K.C., Musial L. et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5343–9.
6. Ferrajoli A., Lee B.N., Schlette E.J. et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 111(11): 5291–7.

Таблица 4. Новые лекарственные препараты, испытываемые в терапии хронического лимфолейкоза

Препарат	Класс	Эффект в клетках ХЛЛ
Вальпроевая кислота	Ингибитор гистон деацетилазы	Подавляет экспрессию антиапоптозных генов
Вориностат (SAHA)	Ингибитор гистон деацетилазы	Активирует внешний путь апоптоза, усиливает экспрессию CXCR4, что мешает миграции клеток
SNX7081	Ингибитор HSP-90	HSP-90 — молекулярный шаперон, белок теплового шока. HSP-90 стабилизирует несколько белков (Akt, Raf, ZAP-70), от которых зависит жизнеспособность клеток ХЛЛ
17-DMAG	Ингибитор HSP-90	
Энзастаурин	Ингибитор протеинкиназы C β	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор, подавляет апоптоз
Эверолимус	Ингибитор mTOR	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор, подавляет апоптоз
Дазатиниб	Ингибитор SRC/ABL	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор
CAL-101	Ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор
R788	Ингибитор тирозинкиназы SYK	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор
NVP-BEZ235	Ингибитор PI3K/mTOR	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор
S-Allyl-6MP	Химерное соединение из 6-меркаптопурина и аллицина	Аллицин — высокоактивное вещество, выделяемое из свежего чеснока. Вызывает апоптоз в клетках ХЛЛ
4-HPR (гидроксифенил ретинамид)	Синтетический аналог ретиноевой кислоты	Вызывает апоптоз по р53-независимому пути благодаря индукции свободных радикалов кислорода
BL22 + бриостатин	BL22 — рекомбинантный фрагмент антитела к CD22, соединенный с псевдомонадным эндотоксином Бриостатин — активатор протеинкиназы C	Бриостатин усиливает экспрессию CD22 в клетках ХЛЛ, BL22 связывается с CD22 и вызывает активацию внутреннего пути апоптоза
Сорафениб	Ингибитор VEGF	Вызывает апоптоз, блокирует клеточный цикл

