

онной фазы лечения. В консолидации отличий в токсичности не получено. Это первое столь большое исследование по применению ПЭГ-аспарагиназы у взрослых больных ОЛЛ и столь оптимистичное, поскольку для всех взрослых больных 3-летняя ОВ 67 % представляется почти фантастической цифрой (Abstr. 494).

Еще одно провокационное заключение сделали американские исследователи из Университета Пенсильвании. Они показали, что для пожилых больных ОЛЛ (старше 60 лет) самая простая программа DVP (даунорубицин, винкристин, преднизолон) оказалась наиболее эффективной. Это, конечно, исследование из одного гематологического центра, но нередко именно такие исследования заставляют пересматривать некоторые позиции. При использовании программы Nupreg-CVAD 5-летняя ОВ составила 4 %, а программы DVP — 36 % ($p = 0,019$). Наверное, многие гематологи согласятся с результатами этого сообщения (Abstr. 3252).

К такому же выводу пришла и английская исследовательская кооперативная группа, представившая результаты лечения 1814 больных ОЛЛ в возрасте моложе 55 лет и 100 больных старше 55 лет (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Уже в многоцентровом варианте было доказано, что интенсивная индукция и консолидация у пожилых больных сопровождаются статистически значимо более частым развитием инфекционных осложнений (67 vs 45 %) с более высокой ранней летальностью (18 vs 4 %), у большего числа больных приходится уменьшать дозы цитостатических препаратов в индукции (47 vs 27 %). Помимо более частой встречаемости неблагоприятных хромосомных aberrаций у пожилых больных эти факты транслируются в значительно худшую 5-летнюю ОВ больных — 25 и 38 % соответственно (Abstr. 493).

Продолжаются публикации работ, посвященных использованию так называемого педиатрического подхода к терапии ОЛЛ в работе взрослых

гематологических отделений. Французская исследовательская группа привела 5-летние долгосрочные результаты применения педиатрического протокола (FRALLE-2000), свидетельствующие о том, что у подростков (15–19 лет) и молодых взрослых (20–29 лет) ОВ составила 56 и 82 % соответственно. Прогностически значимым оказались возраст (осталось неясным, почему у подростков выживаемость существенно хуже), число лейкоцитов в дебюте, низкая чувствительность к преднизолону (Abstr. 2125). Американские исследователи из M.D. Anderson Cancer Center применяли модифицированную педиатрическую программу VFM у взрослых больных в возрасте до 40 лет. 2-летняя ОВ составила для больных моложе 25 лет 91 %, старше 25 лет — 55 %, БРВ — 85 и 61 % соответственно (Abstr. 3250). Педиатрический подход использовала и северо-итальянская группа для лечения больных в возрасте до 65 лет. Для всех больных 1,5-летняя ОВ составила 73 % (для больных моложе 55 лет — 79 %). Результаты оцениваются как высокие (Abstr. 2131). Конечно, как использование термина «педиатрический протокол», так и собственно применение педиатрических программ многими исследовательскими группами не изменили позиции крупнейшей взрослой исследовательской группы из Германии: вопрос не в том, детский или не детский протокол, а в том, какой он по «идеологии» и как он выполняется. И те долгосрочные показатели германской исследовательской группы (3-летняя ОВ 86 % у больных моложе 25 лет и 67 % у всех больных в возрасте до 55 лет), которая всегда жестко подчеркивала свои «взрослые позиции», никто из применявших «педиатрические» протоколы не превысил (Abstr. 494).

В заключение этого очень краткого обзора по ОЛЛ хотелось бы привести еще две работы, в одной из которых представлены новые объяснения механизмов действия длительной поддерживающей терапии двумя препаратами (6-МП и МТХ)

у больных ОЛЛ. Оказалось, что после обработки этими препаратами в субцитотоксической дозе (20 % от должной) культуры лейкозных клеток цитолитическая активность естественных киллеров (NK) усиливалась на 25 %. Авторы работы полагают, что помимо прямого цитотоксического эффекта 6-МП и МТХ эти препараты так модифицируют лимфоциты, что они становятся мишенью для NK-клеток как представителей системы врожденного иммунного ответа (Abstr. 2128). И последняя работа, доказывающая кооперативные взаимодействия генетических и эпигенетических механизмов в лейкогенезе при ОЛЛ, дает основания полагать, что в скором времени при ОЛЛ будут пытаться использовать препараты, характеризующиеся эпигенетическими эффектами. На основании изучения профиля метилирования ДНК при разных вариантах ОЛЛ в сравнении с клетками-предшественницами разного уровня дифференцировки от 6 здоровых доноров (про-В-, пре-В-, зрелые В-предшественники, полученные методом клеточного сортирования) были выявлены значимые отличия в профиле метилирования ДНК лейкозных клеток от нормальных клеток определенного уровня дифференцировки, а также корреляции между характером, степенью и локализацией сайтов метилирования и характерными генетическими поломками (aberrации, гиперплоидия, делеции и т. д.), что свидетельствует об эпигенетической регуляции генетических изменений (Abstr. 537).

Таким образом, подытоживая обзор тех исследовательских работ в области лейкологии и лечения острых лейкозов, того малого числа, которое удалось услышать и увидеть среди всего огромного количества представленных на ASH, приходишь к банальному выводу, что только научные исследования любого толка — клинические или фундаментальные, лабораторные или прикладные — могут стать и непременно станут основой будущих успехов практической гематологии.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

Подготовили канд. мед. наук. Е.Г. Ломаца, д-р мед. наук А.Ю. Зарицкий

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) для исследователей всего мира по-прежнему остается интересным для изучения заболеванием. Наблюдаемое за последнее десятилетие резкое увеличение длительности жизни пациен-

тов с ХМЛ, конечно, обусловлено применением ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), в первую очередь иматиниба (ИМ). На 52-м конгрессе ASH доклады, постеры и абстракты, посвященные ХМЛ в основном сводились к об-

суждению результатов длительного наблюдения за пациентами, получающими ИМ, изучению эффективности новых ИТК в качестве первой или последующих линий терапии, изучению прогностических факторов эффектив-

ности ИТК, исследованию механизмов резистентности к ИТК и поиску способов их преодоления.

Отдаленные результаты терапии иматинибом в хронической фазе хронического миелолейкоза

Впервые за много лет на конгрессе ASH не были представлены результаты терапии ИМ, полученные в ходе широкомасштабного исследования IRIS (International Randomized Study of Interferon vs STI571).

Однако свои данные длительного наблюдения за пациентами в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, получающими лечение ИМ в качестве первой линии, представили исследователи из Японии (Abstr. 3417). Медиана наблюдения за 488 пациентами составила 66 мес. (набор пациентов с 2002 по 2006 г.). Кумулятивная частота большого цитогенетического (БЦО), полного цитогенетического (ПЦО) и большого молекулярного (БМО) ответов составила 99, 98 и 81 % соответственно. К 66 мес. наблюдения вероятность общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в фазу акселерации и бластного криза составила 93 и 97 % соответственно.

В работе итальянских авторов (Abstr. 1229) эффективность ИМ изучалась в группе 156 пациентов пожилого возраста (старше 75 лет). При медиане наблюдения 34 мес. умерло 36 пациентов, при этом всего 5 (14 %) из них — от прогрессии ХМЛ, остальные — от причин, не связанных с ХМЛ или терапией ИМ.

В другой работе (Abstr. 3411) в группе пожилых пациентов (старше 65 лет) выявлена хорошая переносимость ИМ как в стандартной (400 мг), так и высокой (800 мг) суточных дозах.

Известно, что ИМ ингибирует не только BCR-ABL, но и другие тирозинкиназы (c-Kit, PDGFR, Fms). Данные белки выявляются и участвуют в процессах жизнедеятельности разных клеток. Можно предположить, что ингибирование данных белков с помощью ИТК может повлиять на функциональную активность клетки и вызвать те или иные побочные реакции у пациентов, получающих ИМ. Известно, что тирозинкиназа PDGFR- α/β влияет на функцию остеобластов и остеокластов. В исследовании (Abstr. 2276) было включено 19 пациентов с медианой возраста 52 года (диапазон 24–73 года) при медиане терапии ИМ 31 мес. Почти у всех 19 пациентов выявлялось значительное снижение уровня остеокальцина в плазме. При этом другие показатели обмена костного вещества

были в норме или лишь слегка снижены (щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон и др.). Уменьшение плотности костной ткани отмечено почти у половины (47 %) обследованных пациентов. При этом медиана лечения ИМ в этой группе больных до момента включения в исследование составила 24 мес. К сожалению, нет сведений о возрасте пациентов со сниженной плотностью костной ткани и, соответственно, о соотношении полученных результатов с данными в общей популяции.

С учетом мультикиназной активности ИТК, в т. ч. и ИМ, существуют опасения о развитии вторичных опухолей у больных ХМЛ. В исследовании (Abstr. 2281) при длительном наблюдении частота вторичных опухолей не превышала частоту онкозаболеваний, зарегистрированных в общей популяции.

Результаты данных исследований еще раз подтверждают высокую эффективность ИМ и хорошую переносимость препарата даже у очень пожилых пациентов, а также безопасность препарата в отношении развития других онкологических заболеваний.

Факторы, влияющие на эффективность терапии иматинибом

Несмотря на то что ИМ эффективен у большинства пациентов, нередки случаи первичной или вторичной резистентности к нему. Многие авторы в своих работах делали попытки ответить на вопрос, можно ли прогнозировать эффективность ИМ.

Особенное внимание уделялось изучению роли разных генетических маркеров в эффективности терапии ИМ.

Ранее проведенные исследования показали, что результаты терапии во многом зависят от адекватной концентрации ИМ в плазме крови. При этом методы определения внутриклеточной концентрации препарата еще недостаточно надежны. Известно, что транспорт ИМ в клетку и из клетки — активный процесс. Следовательно, концентрация ИМ в клетке будет зависеть от функционирования белков-транспортеров, таких как h-ОСТ (транспорт ИМ в клетку), и белков семейства множественной лекарственной устойчивости (транспорт ИМ из клетки), поэтому определение роли белков-транспортеров в эффективности терапии ИМ весьма актуально.

Исследования показали, что значение имеет не только уровень экспрессии генов, кодирующих данные

белки (Abstr. 671), но и их полиморфизм (Abstr. 670 и 2272). У пациентов с высоким уровнем и/или определенным видом гена *MDR1* результаты терапии снижались. Низкая экспрессия гена *h-OCT1* также отрицательно влияла на результаты терапии ИМ.

Известно, что ген *bcr-abl* имеет разные варианты. Наиболее частые виды гена *bcr-abl* при ХМЛ — b2a2 и b3a2. По-видимому, вариант гена *bcr-abl* (b2a2 или b3a2) не влияет на результаты терапии ИМ (Abstr. 1240), однако нельзя исключить, что редкие варианты, особенно e1a2, все же снижают эффективность препарата (Abstr. 1230 и 3378).

Наряду с этими конституциональными генетическими маркерами значение также имеют факторы, возникшие уже в ходе терапии ИМ. Многочисленные исследования показали, что ранний молекулярный ответ служит сильным предиктором эффективности терапии ИМ при ХМЛ. Результаты терапии ИМ (достижение ПЦО, ОВ, ВБП) были статистически значимо выше у пациентов с быстрой редукцией лейкозных клеток, выявленной по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), по сравнению с теми, у кого этот процесс протекал медленнее (Abstr. 3426, 360 и 3407).

По-прежнему активно изучается роль мутационного статуса гена *bcr-abl* в развитии резистентности к ИМ и другим ИТК. В исследовании (Abstr. 2279) было включено 1139 пациентов, в т. ч. 1005 больных ХМЛ и 134 пациентов с острым Ph-положительным лимфобластным лейкозом. Только у 1 (2 %) из 44 больных в ХФ ХМЛ была выявлена мутация гена *bcr-abl* при постановке диагноза до начала терапии ИМ. Среди пациентов в ХФ ХМЛ с первичной резистентностью к ИМ мутации гена *bcr-abl* выявлялись у 32 (31 %) из 102 больных. Незначительная частота мутаций отмечена у пациентов со вторичной молекулярной резистентностью. Так, мутации были обнаружены всего у 3 % больных при росте транскрипта гена *bcr-abl*, но с сохранением БМО. Мутации выявлялись чаще (12 %) в группе больных, у которых при сохранении ПЦО рост транскрипта гена *bcr-abl* привел к утрате БМО. Частота детекции мутаций была существенно выше (77 %) у пациентов в разных фазах ХМЛ и с острым Ph-положительным лимфобластным лейкозом, которым исследование выполнялось в связи с резистентностью к нилотинибу или дазатинибу в качестве второй или последующей линии терапии.

Разные лаборатории используют различные методы детекции мутаций гена *bcr-abl*. Проведена первая попытка по гармонизации методов определения мутационного статуса гена *bcr-abl* в 28 странах Европы. Данное исследование показало, что для этой цели почти во всех (96 %) лабораториях используется метод сенгерского секвенирования. Результаты были правильно интерпретированы в 86 % проб с высокой частотой мутаций (≥ 20 % мутантных аллелей). И наоборот, при низком содержании мутантных аллелей (≤ 10 %) мутации правильно были распознаны всего в 13 % проб. Наряду с ложноотрицательными были случаи и ложноположительных результатов. Это исследование показало, что для большинства референтных лабораторий Европы выявление пациентов с низким уровнем мутантного гена *bcr-abl* остается сложным. В связи с этим требуется оптимизация методик определения мутационного статуса гена *bcr-abl*.

Сообщается, однако, что даже наиболее чувствительные тесты не выявляют мутации почти у половины пациентов с резистентностью к ИМ и другим ИТК. Продолжается поиск других механизмов неэффективности препаратов данной группы. В этом отношении интересным представляется работа (Abstr. 885), посвященная исследованию транскриптомов больных ХМЛ в динамике: в момент диагностики болезни, при достижении ремиссии и в случае прогрессирования заболевания. Интересно, что в момент прогрессии заболевания было выявлено статистически значимое повышение экспрессии 134 генов и снижение — 88. Требуется дальнейшие наблюдения для уточнения роли данных изменений в целом и каждого из этих генов в отдельности в патогенезе ХМЛ и прогрессии болезни.

Лечение пациентов с резистентностью к иматинибу

Продолжаются поиски способов достижения ремиссии у пациентов с резистентностью к ИМ. Эффективность новых ИТК после ИМ довольно высока, и около 50 % больных в ХФ ХМЛ имеют шанс получить стабильную цитогенетическую ремиссию. Для остальных пациентов необходимы другие способы терапии, включая аллотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Продолжается изучение эффективности новых лекарственных средств у пациентов с резистентностью к уже известным ИТК.

На конгрессе были представлены данные по применению бозутиниба в качестве третьей линии терапии после неэффективности ИМ и одного из новых ИТК (нилотиниба или дазатиниба) (Abstr. 892). При медиане наблюдения 23 мес. БЦО и ПЦО получены у 34 и 22 % пациентов соответственно. При этом БЦО стабильно сохранялся у 81 % больных данной группы. Наиболее частыми негематологическими осложнениями (любой степени) были диарея (83 %), тошнота (45 %), рвота (36 %) и кожная сыпь (26 %). При этом среди осложнений III–IV степени, встречающихся с частотой более 5 %, была только диарея (всего 8 % случаев). Гематологическая токсичность III–IV степени была нечастой. Нейтропения, тромбоцитопения и анемия III–IV степени были выявлены у 16, 23 и 8 % пациентов соответственно.

Из других новых препаратов, представленных на данном конгрессе, обнадеживают результаты, полученные при исследовании омацетаксина и понатиниба.

В исследовании по омацетаксину было включено 73 пациента с резистентностью к двум и более ИТК. Медиана времени от постановки диагноза до включения в исследование составила 74,4 мес. Почти у половины пациентов (48 %) обнаружены разные виды мутаций гена *bcr-abl*. Еще у 29 % больных мутации выявить не удалось. Мутационный анализ не был выполнен у остальных 23 % пациентов. Медиана наблюдения составила 7,5 мес. Полный гематологический ответ (ПГО), БЦО и ПЦО были получены у 48/73 (65 %), 17/73 (23 %) и 9/73 (12 %) больных соответственно. За время наблюдения медиана ОВ не была достигнута. Таким образом, омацетаксин оказался эффективным у пациентов, ранее резистентных к нескольким ИТК (Abstr. 2290). Обнадеживают также результаты, полученные в ходе исследования I фазы, по использованию мультикиназного ингибитора понатиниба (AP24534) у больных ХМЛ, ранее резистентных к нескольким ИТК (Abstr. 210). На фоне проводимой терапии даже в этой прогностически неблагоприятной группе пациентов удалось получить не только гематологические, но и цитогенетические ремиссии. Особенно впечатляет эффективность препарата у пациентов в ХФ ХМЛ с мутацией *T315I* ($n = 11$). В этой группе ПГО, БЦО и ПЦО были достигнуты у 11/11 (100 %), 9/11 (82 %) и 8/11 (72 %) пациентов соответственно. Более того, у 6 (40 %) из 15 больных с мутацией *T315I* в разных

фазах ХМЛ получен и БМО. В случае подтверждения этих данных в ходе последующих клинических исследований появится реальный шанс на улучшение прогноза у пациентов с резистентностью к уже существующим ИТК и с определяющей панрезистентностью мутацией *T315I*.

Как улучшить результаты первой линии терапии?

Роль ИМ в терапии ХМЛ невозможно переоценить. Подавляющее большинство пациентов многие годы живы и чувствуют себя хорошо благодаря препарату. В исследовании IRIS 8-летняя ОВ на фоне терапии ИМ в первой линии достигла почти 90 %. С появлением новых ИТК (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб), более активных по сравнению с ИМ в исследованиях *in vitro*, улучшение и этого результата кажется довольно реальным. Данные исследований новых ИТК в качестве первой линии впечатляют и дают надежду нам и нашим пациентам. Обзор данных, полученных в рамках международных исследований по использованию nilотиниба и дазатиниба, в т. ч. представленных на конгрессе, будут опубликованы отдельно.

На конгрессе также были доложены результаты исследования по сравнительной оценке эффективности бозутиниба в дозе 500 мг и ИМ в стандартной дозе в качестве первой линии терапии в ХФ ХМЛ (Abstr. 208). В исследование было включено 502 пациента с медианой возраста 48 лет (диапазон 18–91 год). Медиана наблюдения составила 11,1 мес. К 48-й неделе лечения (примерно 11 мес.) ПЦО и ПГО были получены соответственно у 71,5 и 74,8 % пациентов в общей группе. К сожалению, данные как по эффективности, так и безопасности в отдельных лечебных группах не представлены. Авторы сообщают, что эти результаты будут скоро опубликованы.

С получением данных об очень высокой эффективности новых ИТК в качестве первой линии снизилась активность в отношении поиска способов повышения результатов терапии ИМ (высокие дозы препарата, сочетание с интерфероном или другими препаратами). В настоящее время дазатиниб зарегистрирован, nilотиниб готовится к регистрации в качестве первой линии терапии в США и во многих странах Европы.

Долгосрочные наблюдения покажут, достижимо ли улучшение результатов терапии ИМ с помощью новых ИТК — nilотиниба и дазатиниба.