

## 10-я Международная конференция по злокачественным лимфомам, конгресс Европейской гематологической ассоциации

Начало лета 2008 г. было богато важнейшими для онкогематологического сообщества научными событиями: 4–7 июня проходила 10-я Международная конференция по злокачествен-

ным лимфомам (Лугано, Швейцария); 12–15 июня состоялся 13-й ежегодный конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) (Копенгаген, Дания). Программы двух конференций

были крайне насыщенными и охватывали практически все основные разделы современной гематологии. Представим вниманию читателей некоторые материалы.

### ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовлено О. Д. Захаровым

#### Острые нелимфобластные лейкозы

Большая часть представленных докладов, посвященных острым нелимфобластным лейкозам (ОНЛЛ), касалась выявления генетических механизмов развития заболевания, а также прогностического значения генетических аномалий.

Большое внимание уделено мутации гена *FLT3*-тирозинкиназы. Во многих работах подтверждено неблагоприятное влияние на прогноз мутации во внутреннем тандеме *FLT3*, в то время как роль мутации в тирозинкиназном домене ряду исследователей представляется спорной.

Мутации гена транскрипционного фактора *SEBP1* не столь часты, однако в ряде работ показана благоприятная роль этого фактора. Высказывалось суждение о наличии нового подварианта острого лейкоза, обладающего признаками миелоидной и Т-клеточной дифференцировки и характеризующегося наличием мутантного гена *SEBP1* и гена Т-клеточных лейкозов *NOTCH1*.

Исследуется значение гена опухоли Вильмса (*WT1*) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), мутации которого приводят к блоку дифференцировки миеломоноцитарного роста и к неконтролируемой пролиферации. Мутации гена выявляются у 10–15 % больных ОНЛЛ. Продемонстрировано неблагоприятное влияние на прогноз сочетания мутаций *WT1* и внутреннего тандема *FLT3*.

Активно ведется изучение мутации *KIT*, которая, возможно, обуславливает неудачи лечения у больных с такими благоприятными генетическими аномалиями, как *t(8;21)*, *inv(16)/t(16;16)*. Сообщается о способности дазати-

ба улучшить результаты терапии этих больных.

Из работ по терапии ОНЛЛ следует отметить исследование R. I. Capizzi и соавт., посвященное новому ингибитору топоизомеразы II — амонафиду, обладающего уникальным механизмом действия, позволяющим преодолевать множественную лекарственную устойчивость, обусловленную гиперэкспрессией белка PGP. *In vitro* показана высокая активность препарата в отношении клеточных линий, резистентных к доксорубину, не зависящая от концентрации и активности PGP. В клиническое исследование II фазы было включено 88 пациентов с вторичными ОНЛЛ (трансформация из миелодиспластического синдрома — 45,5 % случаев, неблагоприятная цитогенетика — 47 %). Комбинация амонафида (600 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней) и цитарабина (200 мг/м<sup>2</sup> в течение 7 дней) позволила достичь полных ремиссий (ПР) у 42 % больных, на настоящий момент медиана продолжительности ПР у прослеженных больных составляет более 10 мес. Столь хорошие результаты, полученные в когорте больных с крайне неблагоприятным прогнозом, позволяют надеяться, что препарат займет достойное место в терапии ОНЛЛ. В настоящее время идет исследование III фазы (сравнение амонафида и цитарабина).

Н. Erba и соавт. доложили результаты исследования II фазы по применению клофарабина в монорежиме у пожилых больных ОМЛ (M1 и M2 по ФАБ-классификации). В исследование были включены больные старше 60 лет с хотя бы одним неблагоприятным фак-

тором (возраст более 70 лет, неблагоприятная цитогенетика и др.). Назначение клофарабина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> в ежедневно в течение 5 дней с последующими реиндукционными курсами (до 6 курсов) позволило получить ПР у 43 % больных при удовлетворительном профиле токсичности. Результаты этого исследования подтверждают уже имеющиеся данные о высокой эффективности препарата при ОНЛЛ.

Наконец, весьма интересным является один из первых опытов применения противоопухолевых вакцин при ОНЛЛ. Группа исследователей из Германии (A. L. Letsch et al.) сообщила о попытке лечения 26 больных WT1-позитивным ОНЛЛ. Больным назначалась комбинация в составе GM-CSF и белка WT1 в 3-дневном режиме с последующей ревакцинацией. ПР достигнута у 1 больного (продолжительность 514 дней), стабилизация — у 14 больных. Несмотря на столь скромные результаты, исследования в этой области будут продолжены.

Активно продолжаются исследования роли моноклональных антител к CD33 — гемтузумаба озогомицина (Милотарг®) — в терапии ОНЛЛ. Представлены весьма противоречивые результаты. Так, в исследовании GOELAMS LAMRO4 не выявлено преимуществ добавления Милотарга к стандартной индукционной комбинации «3 + 7» с идарубицином у пожилых больных с неблагоприятной цитогенетикой. В то же время ряд авторов предлагают различные эффективные режимы поддерживающей терапии Милотаргом у молодых больных.

Ведется поиск эффективных безопасных комбинаций новых лекарственных препаратов. Так, опубликованы данные исследования I фазы итальянской исследовательской группы, изучавшей безопасность комбинации бортезомиба (Велкейд®) и типифарниба (Зарнестра®). Отмечен удовлетворительный профиль безопасности, планируется исследование II фазы.

Идет активный поиск препаратов, способных воздействовать на продукты мутантных генов. Например, создан ряд ингибиторов FLT3 (мидостаурин, лестауртиниб, сунитиниб), показавших удовлетворительную переносимость в ходе исследований I–II фазы. Однако их эффективность в монорежиме *in vivo* оказалась весьма незначительной и сводится лишь к временному уменьшению числа бластных клеток в периферической крови. Тем не менее предварительные данные исследований II фазы по комбинированному применению этого класса препаратов вселяют определенный оптимизм.

В целом все авторы признают, что не один из исследуемых препаратов не превосходит по эффективности и универсальности комбинацию цитарабина и антрациклинов. Тем не менее новые препараты и терапевтические подходы могут найти свое место в лечении больных с традиционно неблагоприятными прогностическими факторами, когда стандартная терапия не дает желаемого результата.

### Острые лимфобластные лейкозы

Основное внимание участников конгресса было обращено на проблему лечения Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у взрослых, где благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ произошли значительные изменения.

Итальянская исследовательская группа (R. Bassan et al.) представила результаты исследования NIGL-09. 68 больных с Ph-позитивным ОЛЛ были разделены на две группы. Первая группа получала стандартную химиотерапию, во второй группе к терапии добавлен иматиниб в дозе 600 мг в течение 7 дней каждого курса. Исследователи делают вывод о том, что добавление иматиниба улучшает непосредственные результаты лечения (ПР достигнута у 91 % больных против 80 % в контрольной группе). Благодаря отсутствию ранних рецидивов в течение 6 мес. в группе иматиниба большему числу больных проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (67 vs 43 %). Тем

не менее в работе показано, что положительный клинический эффект применения иматиниба не ассоциируется с увеличением частоты достижения большого молекулярного ответа (32 vs 50 % в контрольной группе, разница статистически недостоверна). Кроме того, авторы делают вывод о том, что, несмотря на улучшение непосредственных результатов терапии, долгосрочные результаты лечения не изменились (медиана выживаемости составила 17 и 15 мес. соответственно).

Представлены обнадеживающие результаты по применению новых ингибиторов тирозинкиназ — дазатиниба и нилотиниба.

Доложены результаты исследования итальянской группы GIMEMA LAL1205. Первичным больным с Ph-позитивным ОЛЛ назначался дазатиниб в монорежиме по 70 мг 2 раза в день в течение 12 нед. В качестве предфазы за 7 дней до начала терапии применялись кортикостероиды. Эффект оценен у 28 больных, частота достижения ПР составила 100 %. Лишь у 1 больного отмечены серьезные побочные эффекты. Медиана времени достижения ПР — 24 дня. На настоящий момент среднее время наблюдения составляет 8,3 мес. У 7 больных развился рецидив (в среднем через 72 дня после окончания приема дазатиниба), 4 больных умерло. Данные исследования весьма обнадеживают, однако требуется дальнейший поиск эффективной консолидационной терапии.

Интересные данные получены в ходе международного многоцентрового исследования START-L, в котором изучалась эффективность дазатиниба по 70 мг 2 раза в день у больных с Ph-позитивным ОЛЛ, ранее получавших терапию иматинибом. В исследование включено 46 больных, полные клинико-гематологические ремиссии достигнуты у 35 % пациентов, у 54 % из которых получен полный цитогенетический ответ. При сроке наблюдения 24 мес. общая выживаемость в группе составила 31 %, средняя продолжительность ремиссии — 5,7 мес. Важным является тот факт, что результаты терапии не зависели от наличия мутаций гена *BCR-ABL*, ограничивающих эффективность иматиниба.

На основании представленных работ можно сделать вывод об отсутствии какого-либо значимого прогресса в лечении Ph-негативного ОЛЛ у взрослых.

Это подтверждает обзор испанской группы PETHEMA, проанализировавшей результаты терапии второй линии и выживаемость 198 больных с рециди-

вами ОЛЛ после интенсивной терапии первой линии по программам ALL89, ALL93HR, ALL03HR и ряда других. Медиана продолжительности первой ремиссии составила 0,9 года. Вторая ПР достигнута у 42 % больных, 43 % пациентов оказались резистентны к терапии. Общая 5-летняя выживаемость от момента рецидива в группе составила лишь 5 %, при этом лучшие результаты достигнуты у молодых больных с длительностью первой ПР > 1 года (5-летняя общая выживаемость — 13 %), что, возможно, связано с произведенной у ряда больных данной группы аллогенной трансплантацией ГСК.

Американская группа (P. Srivastava et al.) сообщила об обнадеживающих результатах применения детских терапевтических программ для лечения ОЛЛ у взрослых. По мнению исследователей, хорошие результаты (3-летняя бессобытийная выживаемость — 65 %) достигнуты во многом благодаря использованию высоких доз ПЭГ-аспарагиназы — 6 введений в дозе 2000 МЕ/м<sup>2</sup> на протяжении всего курса лечения. Отмечен удовлетворительный профиль токсичности, из серьезных побочных эффектов у 11 % пациентов развился панкреатит легкой и средней степени тяжести, у 30 % — обратимая гипергликемия. На данный момент пролечено 37 больных, в процессе терапии умерло 2 больных.

До настоящего времени остается неоднозначной роль трансплантации костного мозга при ОЛЛ.

Работа чешских авторов (F. Folber et al.) посвящена роли аутологичной трансплантации ГСК в качестве консолидационной терапии при ОЛЛ у взрослых. Проанализированы данные 60 больных, 30 % из которых после достижения ПР проведена высокодозная химиотерапия с последующей аутотрансплантацией ПСК и поддерживающей терапией. Остальным больным с достигнутой ПР (58 %) назначалась только поддерживающая терапия. В группе аутотрансплантации костного мозга отмечена значительно более высокая безрецидивная выживаемость — 46,8 vs 8,4 мес. у больных, получавших только поддерживающую терапию ( $p = 0,017$ ). Столь же значима и разница в общей выживаемости (13 и 46,8 мес. соответственно).

Французская работа посвящена анализу эффективности миелоаблативных и немиелоаблативных режимов кондиционирования перед аллогенной трансплантацией ГСК. Исследователи наблюдали хорошие результаты немиелоаблативного кондиционирования у больных старше 45 лет ввиду меньшего

количества смертей, связанных с лечением. Тем не менее отмечено, что отдаленные результаты столь агрессивного метода лечения нельзя признать удовлетворительными: в обеих группах

2-летняя безрецидивная выживаемость составила 38 и 37 % соответственно.

Несмотря на признание всеми авторами необходимости поиска новых терапевтических подходов для лече-

ния Rh-негативных ОЛЛ у взрослых, убедительных данных об эффективности новых лекарственных агентов при данном заболевании представлено не было.

## В-КЛЕТочный хронический лимфолейкоз

Подготовлено канд. мед. наук А. Б. Федоровым

В настоящее время сложилось общее понимание того, что отсутствие явного прогресса в улучшении общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) обусловлено тем, что имеется достаточно значимая группа больных, у которых заболевание течет быстро и агрессивно и достигается крайне слабый ответ на современную терапию. Определение и клиническая адаптация биологических маркеров, позволяющих надежно выявлять таких больных, а также поиск методов их эффективного лечения — вот актуальное направление развития науки о ХЛЛ, что четко прозвучало в докладах, представленных на 10-ICML. Весьма показательно то, что на профильной сессии, посвященной ХЛЛ, на которой председательствовал М. J. Keating и которая проходила в первый, наиболее активный день работы конференции, из шести докладов пять были посвящены новым молекулярным и генетическим маркерам прогноза и только в одном, последнем, сообщении речь шла о клиническом испытании нового лекарственного препарата, получаемого из плодов цитрусовых. Таким образом, общая тематика сообщений и постеров, акцент на факторах прогноза и их клиническом применении свидетельствуют о том, что в настоящее время активно развивается концепция рискадаптированной терапии ХЛЛ.

Как всегда, наибольший интерес вызывают доклады известных экспертов. Общий обзор прогностических факторов при ХЛЛ представил М. Hallek от имени Германской группы по изучению ХЛЛ. Он отметил, что в настоящее время достигнут огромный прогресс в выявлении молекулярных и клеточных маркеров, которые позволяют предсказывать тенденцию прогрессирования заболевания и определять минимальную резидуальную болезнь после терапии. Однако чрезмерно бурное накопление информации в этом направлении вызвало некоторую настороженность и нерешительность у клиницистов в отношении внедрения и использования новых данных в клинической практике. М. Hallek представил

обобщающий обзор маркеров прогноза, которые Международным симпозиумом по ХЛЛ (IWCLL) рекомендованы для внесения в руководство Национального института рака и Международной рабочей группы по ХЛЛ (NCI-WG) по диагностике и лечению этого заболевания.

Полностью сохраняют свою актуальность для рутинной практики и клинических исследований две системы стадирования — Rai и Binet. Система Rai модифицирована: количество прогностических групп сокращено до трех. Таким образом, обе системы выделяют три четко очерченные прогностические группы. Что очень важно, клиническое применение этих систем не требует сложных инструментальных и лабораторных методов — в этом залог универсальности. Однако вполне очевидны недостатки и ограниченность этих систем: они хорошо работают в когортных исследованиях, но не способны надежно предсказывать активность опухолевой прогрессии у конкретного пациента, особенно на ранних стадиях заболевания.

Множество прогностических факторов было апробировано в течение 1970–1980-х годов. Как прогностические факторы рассматривались некое пороговое количество лимфоцитов, морфология, размер и фенотип лимфоцитов, уровень  $\beta_2$ -микроглобулина, уровень CD23 и активность тимидинкиназы. Однако надежность и реальная ценность этих факторов оказалась невысокой. В последнее время теряют свою значимость и такие прогностические маркеры-«долгожители», как характер лимфоидной инфильтрации костного мозга — диффузная или очаговая, а также время удвоения лимфоцитов. Этот фактор, введенный в клиническую практику еще в 1966 г., в течение длительного времени оставался одним из основных способов, как считалось, предсказать агрессивность течения заболевания. Однако имеются обоснованные данные, свидетельствующие против этого. Выявленные в течение 1990-х годов новые молекулярные и цитогенетические маркеры

оказались более достоверными и надежными.

Используя флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), удается выявить различные хромосомные нарушения более чем в 80 % случаев ХЛЛ. В крупном исследовании немецких авторов делеция длинного плеча хромосомы 13 выявлялась наиболее часто — в 55 % случаев, делеция 11q — в 18 %, трисомия 12q — в 16 %, делеция 17p — в 7 %, делеция 6q — в 6 % случаев. Статистический анализ показал, что наименьшая медиана общей выживаемости наблюдалась у пациентов с делецией 17p — только 32 мес., с делецией 11q — 79 мес., а наиболее продолжительная — у пациентов, которые имели только делецию 13q (113 мес.) или трисомию 12q (114 мес.), что оказалось даже больше, чем в группе пациентов без хромосомных нарушений, в которой медиана выживаемости составила 111 мес. Многочисленные исследования подтвердили высокое прогностическое значение обнаружения делеции 13q как позитивного фактора и делеции 17p как важнейшего негативного фактора прогноза.

Дальнейшая оценка клинической значимости цитогенетических aberrаций при ХЛЛ позволила сделать вывод, что реальное практическое применение с точки зрения выбора терапевтической тактики имеет только делеция 17p, т. к. у этих пациентов отмечается крайне слабый ответ на терапию алкилирующими цитостатиками и пуриновыми аналогами, но удается получить ответ при использовании Кэмпаса в монотерапии или в комбинации с другими цитостатиками. Учитывая это обстоятельство, цитогенетическое исследование в настоящее время настоятельно рекомендуется выполнять как в начале лечения, так и перед последующими линиями терапии, т. к. в процессе химиотерапии возможно появление новых генетических дефектов. Возникающие в процессе развития болезни вторичные генетические aberrации поддерживают прогрессию опухоли. Примером того является та же делеция 17p, вовлекающая область гена *p53*, которая на-