

## 50-й ежегодный конгресс Американского гематологического общества

**50<sup>th</sup> Annual meeting of the American Society of Hematology, December 6-9, San Francisco**

С 6 по 9 декабря 2008 г. в г. Сан-Франциско (США) состоялся ежегодный, и в этом году юбилейный, 50-й конгресс Американского гематологического общества (ASH). Никакой другой конгресс не привлекает столько участников из разных стран мира, как конгресс ASH. На этом, самом мощном гематологическом форуме были подведены итоги 50-летнего пути. Вниманию участников была представлена история ярких прозрений и удивительных открытий, совершенных иммунологами, гематологами и трансфузиологами за последние 50 лет. Прогресс в гематологии, действительно, колоссален: открытие схемы кроветворения, дифференцировки лимфоцитов, механизмов регулируемой элиминации клеток, развитие радикально новых взглядов на лимфомы и опухоли кроветворной системы, нашедшие отражение в новой классификации ВОЗ, разработка технологий трансплантации, появление ингибиторов тирозинкиназ, разработка терапии острых лейкозов, детальное изучение ферментативных дефектов эритроцитов, дефектов синтеза глобина и гема, детальное изучение метаболизма железа и его дефектов, фундаментальное изучение механизмов гемостаза и разработка нескольких классов новых препаратов — вот лишь некоторые ярчайшие страницы этого пути. Несомненно, разработка технологии получения терапевтических моноклональных антител также относится к выдающимся достижениям.

Четверть века назад 25-й конгресс ASH тоже состоялся в Сан-Франциско. За прошедшие между двумя конгрессами 25 лет количество членов ASH возросло с 3000 до 15 000, а число участников конгресса — с 3500 в 1983 г. до 23 000 в 2008 г. Количество принятых рефератов увеличилось с 1000 до 6300. Более 500 устных и около 2500 постерных докладов было представлено в 2008 г. На страницах нашего журнала мы сможем кратко изложить лишь некоторые, самые основные вопросы, рассматривавшиеся на прошедших заседаниях конгресса.

## ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовила М. А. Волкова

Основные направления исследований, касающиеся острых лейкозов (ОЛ), — это изучение биологии различных вариантов ОЛ, оценка возможности использования обнаруженных особенностей в качестве прогностических факторов в течении болезни и реакции на терапию, изучение различных лечебных подходов для разных вариантов и разных возрастных групп больных.

### Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

#### Кариотип и прогноз

Полученные в последние годы данные, основанные на длительном наблюдении течения ОЛЛ и ответа

на терапию у больших групп больных, строго подтверждают первостепенное прогностическое значение хромосомных изменений.

На основании данных, полученных в результате наблюдения 706 детей с В-клеточным ОЛЛ (В-ОЛЛ) с 1991 по 2006 г. в St. Jude Children's Research Hospital (США) и 1522 взрослых с В-ОЛЛ в исследовании ECOG 2993, которое проводилось с 1993 по 2007 г., подтверждено, что наиболее благоприятный прогноз как у детей, так и взрослых с В-ОЛЛ при современной терапии наблюдается при  $t(12;21)/TEL-AML1$ ,  $t(1;19)/E2A-PBX1$ , трисомии 4, 10, 17, у больных с  $del(9p)$  и больных с

гиперплоидией (более 50 хромосом). Наихудший прогноз как по частоте полученных ремиссий, так и, особенно, по их продолжительности — у больных с  $t(9;22)/BCR-ABL$ ,  $t(4;11)/MLL-AF4$  и при гиподиплоидии (менее 44 хромосом в лейкозных клетках). Особенно плохой прогноз у младенцев (до года) в значительной степени связан с высокой частотой у них мутации гена *MLL*.

При мутациях гена *MLL*, вовлекающих других партнеров (не ген *AF4*), прогноз значительно лучше.

Интересен тот факт, что у взрослых больных с  $t(8;14)$  прогноз плохой. В то же время у больных ОЛЛ детей с синдромом Дауна часто имеется  $t(8;14)$ ,

и в этих случаях отмечается исключительно хороший прогноз.

Показано, что частота неблагоприятных хромосомных aberrаций у взрослых нарастает с возрастом. Так, наиболее неблагоприятная до последнего времени  $t(9;22)/BCR-ABL$  встречается у 25 % больных до 55 лет и у 50 % — старше 55 лет, с дальнейшим нарастанием частоты при увеличении возраста.

При Т-клеточном ОЛЛ (Т-ОЛЛ) доказано, что активирующая мутация гена *NOTCH1*, которая обнаруживается примерно у 50 % больных, ассоциируется с благоприятным прогнозом у детей, но с неблагоприятным — у взрослых. Обнаружено также 30 генов, которые высоко экспрессированы в лимфобластах взрослых больных Т-ОЛЛ, у которых получена полная ремиссия. В этой группе было идентифицировано 19 генов с различным уровнем экспрессии у больных с длительной ремиссией и у больных с быстро развившимся рецидивом. Была даже построена модель, учитывавшая уровень экспрессии трех из этих генов (*AHNAC*, *TTK* и *CD2*), которая позволяет предсказать продолжительность полученной ремиссии.

В одном из исследований в группе, включавшей 153 взрослых больных Т-ОЛЛ, показано, что наиболее благоприятный прогноз наблюдался при одновременно низкой экспрессии двух генов — *ERG* и *BAALC*, что в данном исследовании встретилось у 41 % больных.

Имеющиеся данные в очередной раз свидетельствуют, что плохой прогноз у пожилых больных в значительной степени связан с высокой частотой неблагоприятных хромосомных aberrаций в этой группе.

#### **Генотип и чувствительность к терапии**

К настоящему времени получены доказательства связи чувствительности к терапии с деятельностью многих генов, определяющих различные функции клетки. Так, было показано, что повышенная экспрессия проапоптотического гена *HRK* совпадает с увеличенной чувствительностью к аспарагиназе, а антиапоптотического гена *MCL1* — с резистентностью к преднизолону. В работах с изучением генома на больших группах больных идентифицированы 45 генов, экспрессия которых связана с чувствительностью клеток к преднизолону, винкристину, аспарагиназе и даунорубину, и 48 генов, экспрессия которых совпадает с чувствительностью к метотрексату. Дальнейшие исследования на независимой группе

больных показали длительное безрецидивное течение В-ОЛЛ у больных с экспрессией генов, связанных с высокой чувствительностью к метотрексату.

Недавно было показано, что при ОЛЛ нередко имеется делеция гена транскрипционного фактора *IKZF1* (икарос). Он участвует в регуляции ранних фаз развития лимфоидных клеток. Его делеция обнаружена при Ph-позитивном ОЛЛ и при лимфоидном бластном кризе хронического миелолейкоза, но никогда не обнаруживается при миелоидном бластном кризе. Оказалось, что делеция икарос является независимым плохим прогностическим признаком при лечении ОЛЛ. Эти данные подтверждены в исследовании GIMEMA (Италия), включавшем 97 ранее нелеченных больных Ph-позитивным ОЛЛ. В этом исследовании показано, что беспрогрессивная выживаемость составила 32 мес. у больных без делеции гена икарос и лишь 10 мес. у больных с делецией ( $p = 0,02$ ).

При оценке результатов протокола VFM ALL-2000 обнаружено, что у детей, больных В-ОЛЛ, при отсутствии хромосомных aberrаций уровень сохранившихся после лечения лейкозных клеток (уровень минимальной резидуальной болезни) строго совпадает с экспрессией нескольких генов.

В последние годы установлено, что вариации в экспрессии и активности генов, участвующих в метаболизме применяемых лекарственных средств, в значительной степени определяют как лечебный эффект терапии, так и возникновение и тяжесть побочных явлений, обусловленных действием используемых препаратов. Так, при лечении тиопуринами имеет значение полиморфизм активности гена тиопурин-метилтрансферазы — фермента, инактивирующего пурины. Примерно у 10 % лиц имеется дефицит этого фермента, обусловленный природной инактивацией одного аллеля гена, у 0,03 % — отсутствие фермента, обусловленное инактивацией обоих аллелей. Пациенты с частичным дефицитом тиопурин-метилтрансферазы и, особенно, больные с ее отсутствием подвержены риску развития тяжелых побочных токсических осложнений. У этих больных также наблюдается повышенная частота вторых опухолей, особенно острого миелобластного лейкоза, а у тех, кто получал облучение головного мозга, — опухолей мозга. С другой стороны, у больных с повышенной активностью данного фермента увеличен риск рецидива в результате более быстрой и значительной инак-

тивации пуринов и их сниженного воздействия на лейкозные клетки.

Не менее значимым является полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*), которая регулирует обмен фолатов, в т.ч. метотрексата. Установлено, что около 40 % представителей коренного населения европейских и азиатских стран имеют мутацию одного аллеля *MTHFR* (дикий тип С677С заменяется в результате мутации на С677Т), в результате чего кодируемая мутантным геном метилентетрагидрофолат-редуктаза сохраняет лишь около 60 % своей первоначальной активности. Более значимая потеря активности фермента происходит в случае мутации обоих аллелей гена *MTHFR* (образование вместо С677С на обоих аллелях С677Т). Такая мутация встречается у 10–12 % представителей европейских и азиатских народов. В этих случаях метилентетрагидрофолат-редуктаза имеет лишь около 30 % своей природной активности. У больных с такой мутацией при лечении метотрексатом нередко наблюдаются тяжелые токсические осложнения, связанные с нарушением и замедлением обмена препарата. Кроме того, показано, что носители гомозиготной мутации более других подвержены риску развития ОЛЛ, что связывают с низким уровнем фолатов в их организме.

Интересным является сообщение из Греции, авторы которого опубликовали уже несколько работ, показавших, что гипергликемия, в т.ч. и вызванная лечебным применением кортикостероидных гормонов, способствует резистентности бластных клеток к лекарственной терапии. Это следует учитывать при использовании аспарагиназы и кортикостероидов.

Исследованиями последних лет доказано наличие при ОЛЛ мутаций и изменение экспрессии многих генов, однако прогностическое значение этих изменений не всегда очевидно. Так, недавно появились сообщения о значении уровня экспрессии гена аспарагинсинтегазы (*ASNS*) в исходах терапии ОЛЛ: у больных с более высоким, чем обычно, уровнем экспрессии *ASNS* наблюдаются резистентность к терапии аспарагиназой. Эти результаты кажутся вполне логичными, однако они не подтвердились последующими исследованиями, включавшими большие группы больных ОЛЛ.

#### **Лечение ОЛЛ**

Основные вопросы терапии ОЛЛ, изучавшиеся в последние годы многоцентровыми исследованиями, — это

вопрос о преимуществах использования для лечения молодых взрослых протокола, применяемого для терапии детей, сравнительная оценка результатов применения преднизолона и дексаметазона, применение обычной аспарагиназы и ее пегелированной формы (онкаспар), результаты лечения Rh-позитивного ОЛЛ и исследование эффективности моноклональных антител к CD19 (SAR 3419, ХМАб5574), CD20 (ритуксимаб), CD22 (эпратузумаб), CD33 (гемтузумаб), CD52 (алемтузумаб).

Опубликованные в последние годы исследования в США и Европе показали преимущества использования для лечения больных ОЛЛ в возрасте 15–21 год протоколов, применяемых для лечения детей. В детских протоколах больше суммарные дозы кортикостероидов и аспарагиназы, чем в протоколах для взрослых.

За 10 лет, с 1998 по 2007 г., проведено 17 исследований, в которые в общей сложности включено 7262 больных в возрасте 15–55 лет. Частота ремиссий составила 84 %, 5-летняя общая выживаемость — 35 %. Несколько опубликованных исследований, включавших в общей сложности более 700 больных, показали, что при использовании протоколов для взрослых в терапии больных в возрасте 16–21 год 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 34 до 49 мес., при использовании «детских» протоколов — от 63 до 74 мес. В то же время, как показано в израильском исследовании, включавшем более 1800 детей и подростков с ОЛЛ, независимо от использованных протоколов лечения у подростков с В-ОЛЛ результаты хуже, чем у детей: 7-летняя безрецидивная выживаемость больных старше 15 лет (до 21 года) составляла 67,1 %, до 10 лет — 77,3 %, общая — соответственно 66,4 и 83,4 % ( $p = 0,008$ ). В то же время при Т-ОЛЛ различия в результатах лечения в разных возрастных группах не было.

В нескольких международных исследованиях показано, что применение дексаметазона вместо преднизолона увеличивало частоту и длительность ремиссий. Так, протокол ALEOP-BFM ALL 2000 (участвовали Германия, Австрия, Швейцария и Италия) с июля 2000 г. по июнь 2006 г. включил 4741 больного в возрасте 1–17 лет. Сравнивалась эффективность дексаметазона в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в день и преднизолона в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в день на протяжении одинакового времени лечения. Обе группы получали винкристин, даунорубин и аспарагиназу в одинаковых режиме и дозах. В обеих группах

только у 0,2 % больных не достигнута ремиссия после курса интенсивной консолидации. При медиане наблюдения 4,4 года 6-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 84 % в группе, получавшей дексаметазон, и 79 % — преднизолон ( $p = 0,0083$ ); кумулятивный риск рецидива составил соответственно 11 и 18 % ( $p < 0,001$ ). Эти результаты были получены как при В-ОЛЛ, так и при Т-ОЛЛ (при Т-ОЛЛ риск рецидива составил 6 % при лечении дексаметазоном и 20 % — преднизолоном ( $p = 0,003$ )). Частота инфекций в период лечения была больше среди получавших дексаметазон. За время лечения умерло 4 больных, получавших дексаметазон, и 3 — преднизолон.

Меньшая разница в результатах получена в исследовании EORTC, включавшем 1853 больных до 18 лет из Франции и Бельгии, что, возможно, объясняется тем, что в этом исследовании дексаметазон назначался в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> в день. Отмечена меньшая частота рецидивов с вовлечением ЦНС в группе, получавшей дексаметазон.

Неприятным осложнением применения дексаметазона оказалась увеличенная частота остеонекроза. При лечении кортикостероидными гормонами у 30–40 % больных ОЛЛ развивается остеопороз, у 10–15 % — остеонекроз с переломами костей, требующими хирургического вмешательства, как правило эндопротезирования. Наиболее часто поражаются головки бедренных костей и кости колена, нередко мультифокальные поражения. На больших группах больных показано, что это осложнение отмечается почти в 2 раза чаще при лечении дексаметазоном по сравнению с преднизолоном. Эта разница, однако, наблюдается только у детей старше 10 лет, особенно она заметна у девочек. У детей до 10 лет частота остеонекроза при приеме преднизолона и дексаметазона одинакова.

Большое внимание в исследованиях последних лет уделено аспарагиназе. Этими исследованиями доказано, что с увеличением суммарной дозы аспарагиназы, полученной больным, растет число достигаемых ремиссий.

В последние годы опубликованы 2 рандомизированных исследования, которые показали преимущества *Escherichia coli*-L-аспарагиназы по сравнению с *Egwinia*-L-аспарагиназой по количеству достигаемых ремиссий и длительности безрецидивной выживаемости.

Основная проблема при лечении аспарагиназой — развитие антител к ней, что ведет к значительной или

полной ее инактивации. Показано, что на 10-й день терапии аспарагиназой в зависимости от вводимой дозы сохраняется от 80 до 42 % первоначальной активности препарата, поэтому необходимо мониторирование активности аспарагиназы в процессе лечения.

В последние годы стала все чаще применяться пролонгированная форма L-аспарагиназы — ПЭГ-аспарагиназа (онкаспар). Применение одной дозы ПЭГ-аспарагиназы равноценно по активности и токсичности 9 дозам обычной *Escherichia coli*-L-аспарагиназы. ПЭГ-аспарагиназа значительно реже вызывает образование антител и гораздо быстрее приводит к исчезновению бластных клеток из крови и костного мозга. Ранняя заметная инактивация активности наблюдается менее чем у 10 % больных.

В английском исследовании (MRC), включавшем 1542 больных ОЛЛ в возрасте от 1 до 21 года, показано, что результаты протокола с применением ПЭГ-аспарагиназы оказались достоверно лучше, чем при использовании обычной аспарагиназы: при одинаковой частоте достигнутых ремиссий 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 87 % при лечении обычной и 92 % при лечении ПЭГ-аспарагиназой ( $p = 0,005$ ).

Главная проблема у пожилых больных при лечении аспарагиназой — развитие токсических осложнений. Не существует признаков, позволяющих предсказать появление токсических осложнений, кроме возраста: чем больше возраст больного, тем вероятнее развитие осложнений. В германском исследовании наблюдали 4 случая развития комы у больных 39–55 лет, в одном случае — с летальным исходом.

При лечении аспарагиназой необходимо часто исследовать не только активность печеночных ферментов и амилазы, но и коагулограмму, поскольку примерно у 3 % больных развиваются тромбозы вен, изредка наблюдаются кровотечения.

Лечение взрослых больных ОЛЛ показывает, что частота достигаемых у взрослых ремиссий в последние годы почти такая же, как у детей, однако смертность, связанная с лечением, и частота рецидивов значительно выше: у детей смертность составляет менее 1 %, у взрослых — от 5 до 10 %.

Более частые рецидивы у пожилых больных в какой-то степени связаны с невозможностью у них полноценной профилактики нейтролейкоза интраклеточным введением препаратов из-за нередко развивающихся осложнений, в т. ч. деменции.



Необходимо иметь в виду, что для профилактики ЦНС-рецидивов очень важно применение в общей схеме терапии высоких доз метотрексата: в исследованиях германской кооперированной группы по лечению ОЛЛ показано, что при использовании высоких доз метотрексата частота ЦНС-рецидивов составляет 2 %, без высоких доз метотрексата — 8–9 %.

Расхождения в результатах лечения в первую очередь связаны с биологическими различиями заболевания у детей и взрослых, в т. ч. с частотой Ph-позитивного ОЛЛ: всего 3 % этого варианта у детей и 25 % у взрослых до 55 лет с увеличением до 54 % в возрасте старше 65 лет.

Очень немногие исследовательские протоколы включают больных старше 65 лет, это привело к тому, что не разработаны специальные протоколы для этой группы больных. Долгая госпитализация при ОЛЛ обуславливает повышенную частоту инфекционных осложнений, что значительно увеличивает смертность пожилых больных. Очень часты грибковые инфекции, однако азоловые препараты не могут

применяться профилактически в связи с их нейротоксическим эффектом, особенно у пожилых больных.

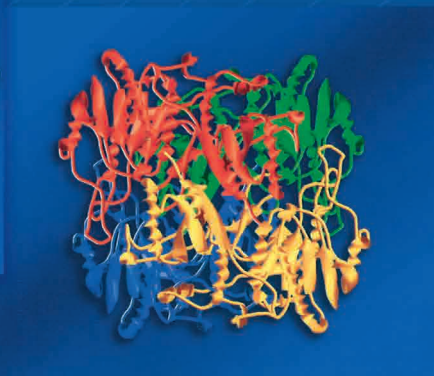
Большое внимание в последние годы уделяется Ph-позитивному ОЛЛ. Появление ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы принципиально улучшило результаты лечения. Так, японская группа по изучению лейкозов взрослых (A Japanese Adult Leukemia Study Group) получила 96 % ремиссий при использовании иматиниба (гливек) в монорежиме. Германская исследовательская группа сравнила результаты назначения иматиниба у больных старше 55 лет (медиана 68 лет) одновременно с химиотерапией в период индукции или позже, в период консолидации. Частота полученных полных ремиссий была значительно выше в группе, получавшей иматиниб в индукции: 96 % при назначении в индукции против 50 % в группе, где иматиниб назначался впервые в период консолидации. Общая выживаемость в обеих группах оказалась одинаковой, у 43 % больных после лечения не определялся BCR-ABL-транскрипт,

их выживаемость была значительно лучше, чем у остальных больных.

В исследовании германской кооперативной группы показано, что лечение гливекком в течение 4 нед. без применения другой химиотерапии вызывает полные ремиссии у 96 % больных Ph-позитивным ОЛЛ. Такие же данные опубликованы и другими исследовательскими группами.

Появление другого ингибитора BCR-ABL-тирозинкиназы — дазатиниба (спрайсел) значительно и принципиально увеличило возможности лечения Ph-позитивного ОЛЛ. Это связано главным образом со способностью дазатиниба действовать на лейкозные клетки почти со всеми мутациями BCR-ABL-тирозинкиназы (за исключением T315I), препятствующими связыванию тирозинкиназы с гливекком. В германском исследовании показано, что при Ph-позитивном ОЛЛ в отличие от хронического миелолейкоза у 30–40 % больных, в т. ч. у молодых, уже в момент диагноза до лечения иматинибом обнаруживаются мутации BCR-ABL-тирозинкиназы, обуславливающие резистентность к иматинибу.

medac  
hematology



Онкаспар  
Аспарагиназа  
медак

## Базовые компоненты в терапии ОЛЛ у детей и взрослых

121352, Нежинская ул, д. 1-В, оф. 205  
Тел. +7 (495) 926 69 82  
Тел/факс +7 (495) 926 69 83, 411 64 39

www.tirupharm.ru

TIRUPHARM

эксклюзивный представитель medac, Германия

Именно это обстоятельство, скорее всего, является причиной частых и рано развивающихся рецидивов при лечении Ph-позитивного ОЛЛ сочетанием химиопрепаратов и иматиниба. Уже показана эффективность дазатиниба почти у 50 % больных Ph-позитивным ОЛЛ, резистентных к иматинибу. Кроме того, для лечения ОЛЛ чрезвычайно важно, что в отличие от гливека и сходного с гливексом по структуре нилотиниба дазатиниб проникает через гематоэнцефалический барьер. Показана возможность успешного лечения нейрорлейкоза дазатинибом даже без интратекального введения цитостатических препаратов, однако в большинстве случаев эти препараты применяются одновременно с дазатинибом.

Важнейшим вопросом в терапии ОЛ является достижение молекулярной ремиссии, отсутствие минимальной резидуальной болезни (МРБ). Наилучший прогноз имеют больные, у которых на 11-й день терапии МРБ составляет менее  $10^{-4}$  клеток. Такой результат чрезвычайно редко достигается у взрослых. В одном из исследований показано, что в тех случаях, когда МРБ определяется после 16 нед. терапии, вероятность рецидива составляет 94 %, а когда МРБ не обнаруживается на 11-й и 24-й дни терапии, рецидивов не наблюдается.

Поддерживающая терапия остается обязательной для тех больных ОЛЛ, кому не проведена аллогенная трансплантация. Аутогенная трансплантация, судя по имеющимся данным, не может заменить поддерживающую терапию. Рандомизированное исследование (UKALLXII/ECOG2993), включившее 456 взрослых больных, показало явные преимущества поддерживающей терапии: при одинаковой смертности, связанной с лечением, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 41 % при поддерживающей терапии и 32 % — после аутогенной трансплантации ( $p = 0,02$ ), общая выживаемость — 46 и 37 % соответственно ( $p = 0,03$ ).

В большом международном исследовании, подводившем итоги аллогенной трансплантации при ОЛЛ за последние 12 лет, показано, что, хотя в последние годы аллогенная трансплантация предпринимается и в более старшем возрасте и все чаще от неродственного донора, ее результаты в последнее время значительно улучшились, что выражается в сокращении смертности. За 12 лет смертность, связанная с трансплантацией, снизилась с 19,9 до 11,5 % ( $p = 0,006$ ). При трансплантации от неродственного донора смертность снизилась с 13,6 до 6,7 %, от не

полностью совместимого родственного донора — с 23 до 13,6 %.

Испанское исследование, включившее 149 больных ОЛЛ в рецидиве или с медленным ответом на терапию, получивших трансплантацию от неродственного донора, показало, что смертность, связанная с процедурой, ниже в случаях применения пуповинной крови.

В многоцентровом германском исследовании трансплантация проведена 31 больному старше 55 лет (медиана 61 год). Аутологичную трансплантацию получили 5 больных, остальные — аллогенную, в т. ч. 17 — от неродственного донора. После аллогенной трансплантации от родственного донора 44 % больных и 46 % больных — от неродственного донора живы в течение от 1 мес. до 6 лет.

В израильском исследовании оценены результаты трансплантации у 81 больного ОЛЛ в возрасте от 17 до 65 лет. У 29 больных были неблагоприятные цитогенетические изменения: у 24 — Ph-позитивный ОЛЛ, у 4 —  $t(4;11)$ , у 1 —  $t(1;19)$ . Трансплантацию от совместимого сиблинга получило 50 % больных, остальные — от полностью или не полностью совместимых неродственных доноров либо пуповинную кровь. Общая 3-летняя выживаемость составила 33 %, безрецидивная — 26 %. Показатели оказались равными при Ph-позитивном и Ph-негативном ОЛЛ. Авторы сделали вывод, что возраст, пол, неблагоприятные цитогенетические данные при трансплантации не являлись факторами риска неудачи. Лучшие результаты достигаются только при двух условиях: если трансплантация проводится в первой ремиссии и если используется миелоаблативный режим кондиционирования.

В настоящее время считается, что во второй полной ремиссии трансплантация от сиблинга или совместимого неродственного донора показана всем взрослым больным. Больным с Ph-позитивным ОЛЛ после трансплантации рекомендуется прием гливека на протяжении 2 лет.

### Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ)

#### Кариотипические и молекулярные изменения и прогноз

Исследования последнего десятилетия показали, что ОНЛЛ — чрезвычайно гетерогенная группа. Цитогенетические aberrации, вовлекающие различные гены, обнаруживаются примерно у 55 % больных. В последние годы доказано, что у большинства больных ОНЛЛ, в т. ч. без цитогенетически

определяемых изменений, в подавляющем большинстве случаев имеются молекулярные aberrации, причем у пациентов с нормальным кариотипом они обнаруживаются даже чаще, чем при наличии цитогенетических aberrаций. Скорее всего, наличие неблагоприятных молекулярных мутаций ответственно за случаи неполучения ремиссий у больных с благоприятными цитогенетическими изменениями. К настоящему времени лишь менее чем у 7 % больных с нормальным кариотипом не обнаружено молекулярных изменений. Это говорит о том, что, по всей вероятности, цитогенетические и/или молекулярные поломки являются обязательным условием развития ОНЛЛ. Чаще всего одновременно определяются изменения нескольких генов, нередко сочетания цитогенетических и молекулярных aberrаций. Различные по своей цитогенетической и молекулярной характеристике варианты ОНЛЛ при современной терапии имеют разный прогноз.

Все известные мутации при ОНЛЛ можно разделить на три группы или класса.

Мутации I класса — это мутации, при которых нарушается работа транскрипционных факторов, что ведет к остановке дифференцировки клеток. Нарушение транскрипции происходит либо в результате образования слитных генов —  $t(8;21)RUNX1/RUNX1T1$ ,  $t(16;16)CBFB-MYH11$ ,  $t(15;17)PML-RARA$ , либо в результате реаранжировки генов, например при мутациях гена *MLL* (ген смешанной лейкозной линии), локализованного на хромосоме 11 в локусе 11q23. Мутации *MLL* встречаются при различных транслокациях, вовлекающих локус 11q23, и при ОНЛЛ с нормальным кариотипом, предвещающей плохой прогноз. Исследования на больших группах больных показали, что мутации *MLL* никогда не встречаются при транслокациях, ассоциированных с хорошим прогнозом, —  $t(8;21)$ ,  $inv16$ ,  $t(15;17)$ .

Мутации гена *RUNX1*, транскрипционного фактора, регулирующего развитие стволовых клеток, были выявлены у 9 % из 349 взрослых больных ОНЛЛ в исследовании германской кооперативной группы. Эти мутации обнаружены с примерно равной частотой у больных с нормальным кариотипом, с  $t(8;21)$ ,  $t(16;16)$  и ни у кого из 29 больных с  $t(15;17)$ . Не было связи частоты мутаций с полом и возрастом пациента и с числом лейкоцитов.

У больных с мутациями достоверно реже достигались ремиссии (20 против 38 % у больных без мутаций;  $p = 0,03$ )

и была достоверно меньше безрецидивная выживаемость ( $p = 0,004$ ). Мутации гена *RUNX1* наиболее часто обнаружены в сочетании с мутациями генов *MLL* и *FLT3-ITD* и никогда не сочетались с мутациями генов *CEBPA* и *Yak 2* (мутация, характерная для хронических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний, встречающаяся и при вторичных ОНЛЛ).

К мутациям I класса относятся также мутации гена транскрипционного фактора *CEBPA*, регулирующего дифференцировку гранулоцитов. Эти мутации встречаются у 5–10 % больных ОНЛЛ, у взрослых чаще, чем у детей. При ОНЛЛ с нормальным кариотипом мутации *CEBPA* предвещают хороший прогноз, особенно при мутации обоих аллелей. При исследовании 598 больных в работе из Нидерландов показано, что у больных с мутациями обоих аллелей гена *CEBPA* общая и безрецидивная выживаемость оказались достоверно выше, чем у больных без мутаций или с мутацией одного аллеля. Аналогичные данные получены кооперативной педиатрической группой из США, обследовавшей 847 детей, больных ОНЛЛ: расчетная 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 69 % у больных с мутациями *CEBPA* и 38 % — у больных без мутаций ( $p = 0,017$ ); частота рецидивов — 13 и 44 % ( $p = 0,007$ ), общая выживаемость — 78 и 74 % соответственно.

Мутации II класса — это активирующие мутации, результатом которых является стимуляция тирозинкиназ, приводящая к усилению пролиферации клеток. Примером таких мутаций при ОНЛЛ являются мутации в тирозинкиназном домене гена *FLT3* — *FLT3-ITD*. Эти мутации активируют тирозинкиназу, кодируемую геном *FLT3*. Наличие всего одной точечной мутации в этом домене приводит к изменению конфигурации активационной петли тирозинкиназы, делая ее доступной для воздействия ряда белков, что ведет к резкому усилению пролиферативной активности клеток с такой мутацией. Мутации *FLT3-ITD* у взрослых чаще всего встречаются при остром промиелоцитарном лейкозе — М3, особенно часто при его вариантной форме — М3v; на 2-м месте по частоте стоит острый монобластный лейкоз — М5b. Почти так же часто эта мутация выявляется у больных с нормальным кариотипом, крайне редко — при ОНЛЛ с t(8;21). Не только при мутациях *FLT3-ITD*, но и при высокой экспрессии белка FLT3 дикого типа прогноз хуже, чем у больных без мутаций *FLT3*.

Мутации III класса — мутации генов, регулирующих клеточный цикл и апоптоз клеток. Пример таких мутаций — мутации гена нуклеофозмина *NPM1*. Нуклеофозмин — многофункциональный белок, но основная его функция — транспорт белков из ядра в цитоплазму и участие в образовании рибосомного комплекса. Мутации гена нуклеофозмина встречаются более чем у 50 % больных ОНЛЛ с нормальным кариотипом и являются, таким образом, самой частой генной аномалией при ОНЛЛ. Мутации этого гена встречаются и у больных с хромосомными aberrациями, но никогда при t(8;21), inv16, t(15;17). ОНЛЛ с мутацией гена нуклеофозмина характеризуются благоприятным прогнозом.

Помимо указанных существуют и другие мутации, роль которых в лейкемогенезе в настоящее время еще не вполне понятна, но их прогностическая значимость уже установлена. К мутациям такого рода относятся мутации гена *Wilms* (ген *WT1*). Этот ген может выступать и как онкоген, и как супрессор опухолевого роста. У ряда больных ОНЛЛ обнаруживается высокая экспрессия этого гена. Примерно у 10 % пациентов с ОНЛЛ имеются мутации *WT1*. Кооперативная педиатрическая группа из США в трех исследованиях, включавших в общей сложности 842 больных ОНЛЛ, показала, что у 31 % пациентов с мутациями *WT1* одновременно имеется inv16 или t(8;21) и у 29 % — одновременно мутации *WT1* и *FLT3-ITD*. Прогностическое значение мутации гена *WT1* остается не вполне ясным из-за частого сочетания с другими мутациями.

Исследования последних лет внесли существенный вклад в понимание прогностического значения мультилинейной дисплазии. Как известно, о ее прогностической значимости существуют противоречивые мнения. В кооперативном германско-итальянском исследовании был исследован прогноз 128 больных в зависимости от наличия мутации гена нуклеофозмина, гена *FLT3* и мультилинейной дисплазии. В многовариантном анализе было показано, что наличие мутации гена *FLT3* имеет отрицательное прогностическое значение для продолжительности общей ( $p = 0,003$ ) и бессобытийной ( $p = 0,007$ ) выживаемости, в т. ч. и у больных с мутацией гена нуклеофозмина. Наличие мультилинейной дисплазии самостоятельного прогностического значения не имеет.

В японском исследовании 144 больных ОНЛЛ показано, что мультилинейная дисплазия статисти-

чески высокодостоверно коррелирует с наличием комплексных хромосомных aberrаций (0,000) и мутациями гена *TP53* (0,000). Именно эти хромосомные aberrации — причина квалификации мультилинейной дисплазии как отрицательного прогностического признака.

### Возраст, вторичные ОНЛЛ и прогноз

Наиболее значимым прогностическим фактором при ОНЛЛ остается возраст. Как показали кооперативные исследования германской группы по изучению ОНЛЛ (AMLCG), из 2734 больных, включенных в исследование и получивших интенсивную терапию, 54 % составили больные 60 лет и старше. Все пациенты получали одинаковое лечение: TAD/НАМ или рандомизированно НАМ/НАМ для индукции, TAD для консолидации и редуцированный TAD ежемесячно для поддерживающей терапии. 5-летняя общая выживаемость в старшей возрастной группе составила 13 %, количество рецидивов — 82 %. В группе до 60 лет эти показатели составили соответственно 40 и 52 %. Вторичный ОНЛЛ, случаи с неблагоприятным кариотипом и неблагоприятными молекулярными aberrациями (например, с отсутствием мутации гена нуклеофозмина) достоверно чаще встречались в старшей возрастной группе, однако многофакторный анализ показал, что возраст старше 60 лет являлся независимым неблагоприятным прогностическим фактором. Даже в группе с благоприятным кариотипом (inv16 или t(8;21)) 5-летняя общая выживаемость составила 27,5 % в старшей возрастной группе и 69,4 % — в группе до 60 лет.

Аналогичные данные получены и в большом (583 больных) кооперативном исследовании французской группы ALFA: независимое отрицательное прогностическое значение во всех группах, сформированных на основании цитогенетических и молекулярных изменений, имели возраст ( $p = 0,02$ ) и, еще большее, число лейкоцитов в момент установления диагноза ( $p < 0,001$ ).

В кооперативном французском исследовании были оценены результаты терапии 211 больных старше 60 лет (медиана возраста 67 лет), получавших лечение по схеме 3 + 7 рандомизированно с даунорубицином или идарубицином. Оказалось, что вид антрациклина не имел значения для частоты полученной ремиссии, в то время как разница в медиане возраста в 1 год была значимой (не статистически) для полученных результатов: 70 % ремиссий в группе с медианой возраста



67 лет и 58 % — с медианой возраста 68 лет.

При исследовании вторичных лейкозов оказалось, что лучший прогноз имеют вторичные ОНЛЛ, развившиеся вследствие предшествующей терапии, чем как исход миелопролиферативных заболеваний или миелодиспластических синдромов. Не было статистически достоверной разницы в частоте полученных ремиссий: при лейкозах, индуцированных предшествующей терапией, — 60 %, после миелопролиферативных заболеваний — 62 %, с предшествующими миелодиспластическими синдромами — 38 % ( $p = 0,11$ ), но продолжительность достигнутых ремиссий была выше в группе вторичных лейкозов, развитие которых можно связать с предшествующей терапией: 15 vs 11 мес. в группе с предшествующими миелопролиферативными болезнями ( $p = 0,08$ ) и 8 мес. — с предшествующими миелодиспластическими синдромами ( $p = 0,01$ ).

### Лечение ОНЛЛ

Несмотря на многочисленные исследования и разработки новых лекарственных средств, краеугольным камнем терапии ОНЛЛ по-прежнему остается сочетание антрациклинов и цитозина-арабинозида.

Французская группа ALFA провела сравнительное исследование эффективности даунорубицина и идарубицина при лечении 884 пожилых больных (от 50 до 85 лет, медиана возраста 66 лет). Достигнуто 66 % полных ремиссий, медиана продолжительности ремиссий — 14 мес., общая расчетная 5-летняя выживаемость — 18 %, при этом она составила 24 % в группе леченных идарубицином и 11 % — среди леченных даунорубицином. Многофакторный анализ показал, что только два фактора имели значение для частоты и длительности ремиссий у пожилых больных: принадлежность к определенной прогностической цитогенетической группе и вид антрациклина, который, по полученным в этом исследовании данным, имел даже большее значение, чем доза цитозина-арабинозида в режимах консолидации.

В польском исследовании показано, что добавление кладрибина к сочетанию даунорубицина и цитозина-арабинозида улучшает результаты лечения: 68 % полных ремиссий в группе, получавшей 3 препарата, против 57 % в группе леченных только даунорубицином и цитозино-арабинозидом ( $p = 0,02$ ), общая выживаемость в течение 24 мес. — 51 и 39 % соответственно.

Многие лекарственные средства находятся в стадии исследования. Показано, что добавление зорафениба (мультикиназный и ангиогенезный ингибитор) к стандартной схеме 3 + 7 позволяет получить ремиссии у большинства больных при невысокой токсичности. В то же время добавление типифарниба (зарнестра, ингибитор фарнезилтрансферазы) к малым дозам цитозина-арабинозида не улучшило результаты лечения пожилых больных. К тому же в группе получавших типифарниб было больше летальных исходов.

Несколько сообщений посвящено клофарабину (антиметаболит пуриновых нуклеозидов). При терапии высокими дозами цитозина-арабинозида в сочетании с клофарabiном при рефрактерном ОНЛЛ или с рецидивом получены ремиссии у 40 % больных средней продолжительностью 119 дней.

Исследуются и многие другие препараты, как правило, с незначительным успехом.

Имеются данные о том, что для частоты и длительности ремиссий имеет значение скорость освобождения костного мозга от бластных клеток. В польском исследовании изучалась эффективность трех различных протоколов: DAF (даунорубицин, цитозин-арабинозид и флударабин), DAC (вместо флударабина кладрибин) и стандартный режим 3 + 7 с даунорубицином. Количество бластных клеток в костномозговом пунктате подсчитывалось на 6-й день терапии. В группе больных, у которых на 6-й день лечения было менее 5 % бластных клеток в костномозговом пунктате, в результате индукции получено 86 % полных ремиссий, среди пациентов с более чем 5 % бластов на 6-й день терапии — лишь 33 % ( $p = 0,00001$ ). В многофакторном анализе, включавшем цитогенетическую прогностическую группу (возраст, вид индукционной терапии, количество лейкоцитов до лечения), только процентное содержание бластных клеток на 6-й день лечения оказалось независимым прогностическим признаком, позволявшим предсказать возможность получения ремиссии и ее продолжительность.

Важнейший вопрос лечения ОНЛЛ — это вопрос о месте и времени трансплантации стволовых кровяных клеток в общей схеме терапии. Недавно опубликованный метаанализ включил сравнительные данные о результатах химиотерапии и аллогенной трансплантации с 1995 по 2003 г., в котором 1151 больному проведена аллогенная трансплантация в первой полной ремиссии, а 1949 больных полу-

чили консолидирующую химиотерапию или аутогенную трансплантацию. В группе с неблагоприятными цитогенетическими данными получены достоверные преимущества аллогенной трансплантации. В группе с цитогенетическими изменениями промежуточного прогностического значения также получены данные о преимуществе аллогенной трансплантации, хотя и не столь выраженные, как в первой группе. В группе с благоприятными цитогенетическими изменениями преимуществ от трансплантации не было. Однако, поскольку больные с благоприятными цитогенетическими изменениями, но с мутацией *c-kit* имеют столь же неблагоприятный прогноз при лечении только цитостатиками, как больные с неблагоприятными цитогенетическими абберациями, их также следует считать обязательными кандидатами для аллогенной трансплантации в первой полной ремиссии. Таким образом, можно считать, что трансплантация в первой полной ремиссии показана подавляющему большинству больных ОНЛЛ.

Поскольку не более 30 % больных имеют совместимого родственного донора, все чаще в последние годы применяется трансплантация от неродственного совместимого донора или трансплантация пуповинной крови.

В германском исследовании у 58 % из 234 больных получена полная ремиссия. Далее 34 больных получили аллогенную трансплантацию от совместимого сиблинга, 29 — от совместимого неродственного донора и 26 — аутологичную трансплантацию. Общая выживаемость в течение 4 лет составила 68 % при трансплантации от сиблинга, 56 % — от неродственного донора и 23 % — при аутогенной трансплантации ( $p = 0,01$ ). В американском исследовании 183 больных ОНЛЛ получили аллогенную трансплантацию в первой полной ремиссии. 5-летняя выживаемость составила 63 % при трансплантации от совместимого родственного донора и 61 % — от совместимого неродственного донора. В 2007 г. опубликованы результаты 3857 трансплантаций, выполненных в США с 1988 по 2003 г. Наилучшие результаты получены при трансплантации от полностью совместимого родственного донора. При трансплантации от несовместимого по одному антигену родственного донора результаты такие же, как при трансплантации от совместимого неродственного донора: они в обоих случаях хуже, чем при трансплантации от полностью совместимого родственного донора. Полученные к на-

стоящему времени результаты показывают, что при аллогенной трансплантации иерархия успешности и отсутствия связанных с процедурой осложнений следующая: наилучшие результаты, если донором является полностью совместимый родственник, затем в убывающем порядке — несовместимый по одному локусу родственный донор, совместимый неродственный донор, несовместимый по одному локусу родственный донор. Результаты трансплантации пуповинной крови хуже, чем результаты трансплантации от не полностью совместимого родственного донора и аналогичны результатам от не полностью совместимого неродственного донора: медленное приживление трансплантата, увеличение количества инфекций в ранние сроки и случаи отторжения трансплантата.

В доложенном на заседании ASH сообщении ECOG показано, что рецидив заболевания после аллогенной трансплантации наступил у 11,8 % больных с благоприятными цитогенетическими изменениями, у 20,5 % — с промежуточными и у 16,7 % — с неблагоприятными. После аутологичной трансплантации рецидив наступил соответственно у 10,5, 32,3 и 41,7 % больных, а после химиотерапии — у 60, 53,7 и 83,3 % больных соответственно. Это показывает, что ауто трансплантация в первой полной ремиссии может быть лучше, чем консолидирующая терапия. Однако следует учитывать, что смертность, связанная с лечением, составляет 15,3 % после аллогенной трансплантации, 11 % — после аутологичной и 2,7 % — после химиотерапии.

Германская кооперативная группа из г. Ульма доложила результаты трансплантации у больных с рецидивом ОНЛЛ. В этом исследовании у 719 из 825 больных в возрасте до 60 лет был первичный ОНЛЛ и у 106 — вторичный (больные с МЗ в исследование не включались). После индукционного курса терапии было достигнуто 75 % полных ремиссий. В течение в среднем 9 мес. у 278 больных развился рецидив. Из этих больных 135 проведена трансплантация от родственного (65 пациентов) или совместимого неродственного (70 пациентов) донора. У 55 % подвергшихся трансплантации больных перед операцией была достигнута вторая полная ремиссия. Медиана продолжительности ремиссии после трансплантации составила 12 мес., 5-летняя общая выживаемость — 30 %. Результаты не различались при трансплантации от совместимого родственного и неродственного доноров. Многофакторный анализ показал, что только два фактора

имели прогностическое значение: возраст менее 46 лет и ответ на терапию после развития рецидива. 5-летняя выживаемость составила 53 % в группе больных до 46 лет и 16 % — в более старшей возрастной группе. Остальные показатели — количество лейкоцитов и тромбоцитов, первичный или вторичный ОНЛЛ, наличие экстрамедуллярных очагов поражения — при установлении диагноза значения не имели.

Во французском исследовании трансплантацию с редуцированной интенсивностью режима кондиционирования (RIC) в первой полной ремиссии получили 378 больных с медианой возраста 55 лет (от 18 до 74 лет). Многовариантный анализ показал, что наибольшее влияние на результаты трансплантации и частоту рецидивов после нее оказывали цитогенетические особенности: 2-летнее безрецидивное течение после трансплантации отмечено у 64, 57 и 38 % больных в благоприятной, промежуточной и неблагоприятной цитогенетической группах соответственно. Кроме принадлежности к определенной цитогенетической прогностической группе ( $p = 0,004$ ) значение для результатов трансплантации имело только количество лейкоцитов ( $p = 0,006$ ).

### Острый промиелоцитарный лейкоз

Острому промиелоцитарному лейкозу (ОПЛ) на конгрессе было посвящено несколько заседаний.

Основной рассматривавшийся вопрос — это вопрос о необходимости и месте цитозина-арабинозида и триоксида мышьяка в терапии ОПЛ. В большинстве клиник для лечения ОПЛ применяется сочетание полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) с антрациклинами и цитозином-арабинозидом.

Однако уже в течение длительного времени дискутируется вопрос о том, нужен ли цитозин-арабинозид, играет ли он какую-то роль в получении тех высоких результатов, которые имеются в настоящее время в лечении ОПЛ.

Основным прогностическим фактором для результатов лечения при ОПЛ является количество лейкоцитов при первых проявлениях болезни. Две исследовательские группы, испанская кооперативная группа РЕТНЕМА и итальянская кооперативная группа GIMEMA, предложили классифицировать пациентов с ОПЛ на имеющих низкий, промежуточный и высокий риск рецидива в зависимости от числа лейкоцитов и тромбоцитов при первой манифестации болезни. В группу

низкого риска рецидива были отнесены пациенты с количеством лейкоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов более  $40 \times 10^9/\text{л}$ , промежуточного — пациенты с количеством лейкоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов менее  $40 \times 10^9/\text{л}$ , высокого — пациенты с количеством лейкоцитов более  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Выживаемость без рецидива в течение 5 лет составила 100 % в группе низкого риска, 90 % — в группе промежуточного и 75 % — в группе высокого риска. Результаты были практически одинаковыми при включении цитозина-арабинозида в режимы индукции и консолидации и при проведении терапии только сочетанием АТРА и антрациклинов. Однако германская кооперативная группа выступила с резкой критикой стратегии лечения больных ОПЛ без цитозина-арабинозида. Используя обычные дозы для индукции ремиссии и высокие дозы цитозина-арабинозида для консолидации ремиссии, германская группа получила 93 % полных ремиссий в группе из 73 больных и полное отсутствие рецидивов в течение 3,5 года. После этого срока наблюдалось два рецидива с локализацией в ЦНС. Европейская кооперативная группа провела рандомизированное исследование с применением цитозина-арабинозида и без него у больных ОПЛ с числом лейкоцитов в дебюте заболевания менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . В группе леченных цитозином-арабинозидом получено 94 % полных ремиссий, в группе, получавшей только АТРА и антрациклины, — 99 % (различия статистически незначимы). Однако исследование было вскоре закрыто в связи с большим количеством рецидивов в группе леченных без цитозина-арабинозида: в течение 2 лет рецидивы развились у 15,9 % больных, не получавших цитозин-арабинозид, и у 4,7 % получавших его ( $p = 0,011$ ). Общая выживаемость за 2 года составила 97,9 % в группе получавших цитозин-арабинозид и 89,6 % — в группе без него, безрецидивная выживаемость — 93,3 и 77,2 % соответственно ( $p = 0,006$ ).

Эти дискуссии, начало которых относится к 2000 г., продолжают до сих пор, в них участвуют кооперативные группы, изучающие результаты терапии ОПЛ, из разных стран Европы и из США. До сих пор единство достигнуто только в подходе к лечению больных с неблагоприятным прогнозом (количество лейкоцитов в дебюте заболевания более  $10 \times 10^9/\text{л}$ ): эти больные получают цитозин-арабинозид в период индукции и консолидации ремиссии. Один из доводов против стратегии лечения



ОПЛ без цитозина-арабинозида — использование ее приверженцами высоких доз антрациклинов, что может ухудшить в дальнейшем качество жизни больных. Последние данные, сравнивающие результаты объединенной франко-бельгийско-шведской группы и испанской группы РЕТНЕМА, показали преимущества включения высоких доз цитозина-арабинозида в терапию больных с количеством лейкоцитов более  $10 \times 10^9/\text{л}$ : 95,1 % полных ремиссий против 83,6 % в группе леченных без цитозина-арабинозида, меньшее количество рецидивов в течение 3 лет наблюдения (9,9 % по сравнению с 18,5 % в группе без цитозина-арабинозида) и лучшая выживаемость — 91,5 и 80,8 % соответственно. Был поднят вопрос и о необходимой дозе АТРА. Европейская группа по изучению ОПЛ опубликовала исследование, в котором сравнивалась эффективность дозы АТРА больше и меньше 1500 мг в течение курса. 5-летняя выживаемость составила 95,3 % в группе, получавшей более 1500 мг АТРА в периоде индукции, и 81,1 % — у получавших меньше этой дозы, а кумулятивный риск рецидива — 12,55 и 31,3 % соответственно.

Второй вопрос, который активно обсуждается, — это вопрос о месте триоксида мышьяка (АТО,  $\text{As}_2\text{S}_3$ ) в терапии ОПЛ. Первое сообщение о возможности получения длительных

ремиссий при ОПЛ в результате монотерапии мышьяком появилось еще в 1992 г. Вначале он был применен для лечения рефрактерных больных и больных с рецидивом ОПЛ. Результаты превосходили все ожидания: в американском исследовании у 50 % больных с рецидивом после лечения АТРА были получены полные молекулярные ремиссии в результате одного 5-недельного курса, а после двух курсов — у 86 % пациентов. Последующие исследования показали, что наиболее высокие результаты достигаются при сочетании АТРА и АТО: в течение месяца лечения получено от 88 до 93 % полных ремиссий, почти все — молекулярные, с 2–5-летней выживаемостью от 86 до 98 %. Исследовательская группа из Китая опубликовала данные лечения 50 больных ОПЛ с рецидивом. Для индукции повторной ремиссии применялся только АТО, ремиссии получены у 49 больных. В другом китайском исследовании показано, что АТО может с успехом применяться амбулаторно для поддерживающей терапии.

Механизм действия АТО активно изучается в последние годы. Далеко не все еще ясно, но уже известно, что АТО индуцирует апоптоз путем воздействия на сигнальные апоптотические пути, регулируемые митохондриями. То, что АТО селективно воздействует на ОПЛ, но не на другие варианты ОНЛЛ,

связано с действием АТО на ген *PML*. Среди многих установленных путей действия АТО (активация каспазы 10, гена *TP53*), возможно, наиболее значимым является то, что АТО усиливает активность протеосомы 11S, которая ответственна за деградацию протеина PML как дикого типа, так и в составе PML-RARA.

Наконец, существует и третий вопрос — о необходимости поддерживающей химиотерапии у больных с молекулярной ремиссией. Этот вопрос возник потому, что среди длительно леченных больных ОПЛ стали описываться случаи развития миелодиспластических синдромов и ОНЛЛ. Этот вопрос в настоящее время не может считаться разрешенным. Поэтому рекомендуется всем больным, достигшим молекулярной ремиссии, в течение 2 лет применять АТРА. Остается неясным, нужны ли даже небольшие дозы химиотерапии больным, имеющим молекулярную ремиссию.

Вопрос о трансплантации при ОПЛ возникает только у больных с рецидивом. При достижении ремиссии им может быть показана трансплантация. Сейчас некоторыми клиниками применяется следующая стратегия: при достижении молекулярной ремиссии проводится сбор собственных стволовых клеток, а в случае развития рецидива в ремиссии рецидива — ауто-трансплантация.

## ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовила Н. В. Медведева

Стандартом для лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) в настоящее время признана таргетная терапия иматинибом. Рекомендации по начальной терапии вновь диагностированного ХМЛ в хронической фазе (ХФ) базируются на результатах 72-месячного наблюдения за пациентами в исследовании IRIS. По результатам этого наблюдения, 82 % пациентов, получавших терапию иматинибом, достигли полного цитогенетического ответа (ПЦО), 76 % пациентов, у которых хоть раз получен ПЦО, сохраняли его к моменту последующего осмотра. Ответы на терапию были стойкими, общая 6-летняя выживаемость составила 88 %, а ежегодный риск прогрессии снижался со временем. К настоящему моменту 66 % пациентов продолжают получать иматиниб, 14 % — прогрессировали, 5 % — прервали прием

иматиниба из-за больших проявлений токсичности. Рецидивы чаще возникают у пациентов, которым потребовались снижение дозы или перерывы в терапии. Риск позднего рецидива минимален. Важно, что уровень неудач терапии достиг пика во второй год исследования и далее устойчиво снижался, что означало предопределенность неудачи у части пациентов, тогда как основная когорта осталась стабильной на довольно высоком уровне. С этим согласуются данные о том, что пациенты, достигшие ПЦО и сохраняющие его в течение 4 лет, имеют нулевой риск прогрессии в фазу акселерации и бластный криз.

Несмотря на то что большинство пациентов в хронической фазе ХМЛ с помощью иматиниба достигают длительной ремиссии с хорошим качеством жизни, 20–30 % вновь диагностиро-

ванных пациентов могут в дальнейшем нуждаться в альтернативном лечении. Кроме того, стало очевидным, что монотерапия иматинибом не у всех пациентов дает возможность получения долговременного результата.

**Рекомендации по выявлению пациентов высокого риска.** Важно четкое стадирование в момент постановки диагноза с учетом полного комплекса клинических и лабораторных данных, включающего оценку размера селезенки, клинический анализ крови и биопсию костного мозга с цитогенетическим исследованием. Использование при постановке диагноза методов FISH и качественной (низкочувствительной) ПЦР для *BCR-ABL* целесообразно только в том случае, когда при подзрении на миелопролиферативное заболевание цитогенетика Ph-негативна или технически неинформативна. Сле-