

Материалы 52-го конгресса Американского гематологического общества

С 4 по 7 декабря 2010 г. состоялся 52-й конгресс Американского гематологического общества (ASH) в г. Орlando (США). Ниже представлены некоторые доложенные на заседаниях ASH материалы, касающиеся гемобластозов.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовила д-р мед. наук Е.Н. Паровичникова

На конгрессе было представлено более 5000 рефератов, поэтому очевидно, что выбор для обзора тех либо иных презентаций и/или постеров очень субъективен и крайне ограничен, тем не менее общий вывод может быть сделан, и он, к сожалению, таков: качественных изменений в области терапии острых лейкозов и понимания механизмов лейкогенеза не произошло. При этом совершенно очевидно, что объем накапливаемой, исследуемой и анализируемой информации настолько велик, что время прорывов, сопоставимых с внедрением полностью транс-ретиноевой кислоты и иматиниба, настанет в обозримом будущем.

Первым доказательством этому может служить работа из Кливленда (США), которой был присвоен № 1 на этом конгрессе. В первой презентации на пленарном симпозиуме было представлено исследование, посвященное определению функции *TET2* при миелопролиферативных заболеваниях, в частности при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), миелодиспластическом синдроме (МДС) (Abstr. 1). В нормальном состоянии *TET2* конвертирует 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин на геномной ДНК. При обнаружении мутации в туморсупрессирующем гене *TET2*, расположенном на 4q24, происходит увеличение концентрации 5-метилцитозина и снижение 5-гидроксиметилцитозина, что существенно изменяет статус метилирования ДНК

(появляется 2510 сайтов гипометилирования и 2 сайта гиперметилирования, что значимо отличается от нормальных клеток), указывая на тот факт, что в лейкогенезе при миелоидных опухолях существенная роль принадлежит эпигенетическим процессам.

Исследовательской группой из Амстердама были приведены доказательства тому, что при ОМЛ на момент диагностики уже существуют олигоклоны, которые становятся источником будущего рецидива. Это исследование было выполнено с помощью выделения клеток (сортига) всей бластной популяции (CD45+, CD34+) и самых ранних предшественников (CD45dim, CD34+, CD38dim) на момент диагностики и в момент рецидива у 6 больных ОМЛ и оценки мутационного статуса по генам *FLT3/ITD*, *WT1*, *RAS*, *NPM1*. Оказалось, что измененный мутационный профиль в момент рецидива был выявлен в самых ранних предшественниках уже на момент диагностики ОМЛ в очень малой популяции клеток-предшественниц (Abstr. 751).

Исследователями из Сиэтла было показано, что при ОМЛ в процессе дифференцировки ранние миелоидные клетки-предшественницы приобретают дополнительные соматические мутации. Это исследование также основывалось на клеточном сортинге (выделялись две популяции бластных клеток: более ранние CD34+/CD33- и более дифференцированные CD34+/CD33+) и

определении двух каких-либо характерных для ОМЛ мутаций/маркеров (*FLT3/ITD*, *NPM1*, транслокации генов *CBF*, мутации гена *KIT*). В 20 (71,2 %) из 28 анализируемых случаев выявлены обе характерные мутации как в ранней, так и более зрелой популяции клеток; при этом у 6 (21,4 %) больных в ранней популяции обнаружена только одна из двух мутаций, а у 2 (7,1 %) больных — ни одной. Эти результаты позволяют сделать вывод, что в рамках лейкозного клона по ходу сохранившихся этапов дифференцировки в клетках происходят новые мутации, доказывая тот факт, что лейкогенез — процесс пошагового накопления изменений (Abstr. 755).

Если молекулярно-биологические исследования в лейкологии постепенно открывают новые факты о лейкогенезе, то лечение ОМЛ, особенно у больных в возрасте старше 60 лет, остается самой пессимистичной и фактически неизменной в течение последних 30 или даже 40 лет проблемой. Создается впечатление, что развитие терапевтических подходов происходит методом перебора. Вот лишь некоторые цитаты из устных выступлений.

1. Бортезомиб в сочетании с цитарабином и антрациклинами. CALGB 10502 приводит результаты лечения 98 больных ОМЛ в возрасте 60–75 лет. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 69 % больных, ранняя летальность отмечена у 16 %. При этом медиана

общей выживаемости (ОВ) составила 14,1 мес., безрецидивной (БРВ) — 11,2 мес. (Abstr. 331).

2. Леналидомид в качестве монотерапии у пожилых больных ОМЛ с наличием 5q- (\pm другие аберрации) и невозможностью проводить агрессивную индукционную терапию. В исследование вошел 41 больной, анализ проведен у 37 участников, только 14 больных завершили индукцию. Общий ответ составил 14 % (всего 2 ПР), ОВ — 2 мес. (Abstr. 332).
3. Сорафениб (ингибитор FLT3). Сорафениб или плацебо применяли в сочетании с программой «7+3», начиная с +3-го дня после курса до -3-го дня перед следующим курсом. Процент достижения ПР в группе плацебо был выше, чем в группе сорафениба (60 vs 48 %). ОВ (15 и 13 мес. соответственно) была почти одинакова. (Abstr. 333).
4. Гемтузумаб (Го) в сочетании с «7+3». В германском исследовании 119 больных были рандомизированы в группы либо «7+3», либо «7+3+Го». Число ПР (53,5 vs 61,1 %), ОВ (9 vs 15 мес.) статистически не отличались. Однако токсичность была выше при сочетанном протоколе (Abstr. 335).
5. Гемтузумаб в сочетании с 14-дневным курсом малых доз цитарабина (МДЦ). MRC-16-е исследование представило анализ 374 больных, более половины из которых отнесены к неблагоприятной группе прогноза по данным цитогенетики. Сравнивали эффективность МДЦ и МДЦ + Го. Число ПР (11 vs 22 %), летальность (16 vs 18 %) не отличались в исследуемых группах. ОВ в течение года равнялась 27 и 26 %, а 3-летняя — 5 %. Отмечено, что при использовании гемтузумаба статистически значимо ухудшилась 1-летняя БРВ — 26 vs 33 % (Abstr. 18).
6. Клофарабин в сочетании с цитарабином в малых дозах как индукция и консолидация с последующей поддерживающей терапией децитабином (18 курсов). Цитарабин применяли в дозе 20 мг подкожно в течение 10 дней, клофарабин — 20 мг/м² в течение 5 дней. Анализ проведен у 60 больных, медиана возраста 70 лет (диапазон 60–81 год), показатель достижения ПР составил 58 %, ранняя летальность — 7 % (в течение 2 мес.). ОВ в течение 30 мес. составила 40 % (Abstr. 336).

Постерная сессия по лечению ОМЛ продолжила демонстрацию очередных исследований со сходными результатами по применению азациитидина, децитабина, бортезомиба, леналидомида и их сочетаний (Abstr. 2180: медиана ОВ 8,1 мес. при использовании «7+3+AZA»; Abstr. 2181: ОВ 5,7 мес. при монотерапии AZA; Abstr. 2375: ОВ 22 мес. при монотерапии AZA; Abstr. 3288: AZA + леналидомид — 24 % ПР и 53 % пациентов живы в течение 0,5 года; Abstr. 3293: децитабин + бортезомиб — общий ответ у 6 из 19 больных продолжительностью 3–12 мес.).

К несколько более новым и необычным исследованиям в этой области можно отнести применение mTOR (от англ. *mammalian target of rapamycin* — мишень рапамицина млекопитающих) ингибиторов в сочетании с давно известными препаратами и схемами (малые дозы цитарабина или азациитидин). Вообще, пожалуй, именно широкое изучение механизмов действия и применения ингибиторов mTOR при острых лейкозах, да и не только, обратило на себя внимание. mTOR — важный регулятор пролиферации и самоподдержания стволовых, в т. ч. и лейкозных, клеток. Сиролимус (Рапамицин) — продукт бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus*. В ходе исследований выявились его иммунодепрессантные и антипролиферативные качества. Многие его дериваты объединены в так называемую группу ингибиторов mTOR. Так, английское и австралийское совместное исследование показало, что при сочетанном применении эверолимуса (2,5, 5 или 10 мг ежедневно) и цитарабина в малых дозах (20 мг подкожно 2 раза в сутки в 1–10-й день) у пожилых больных ОМЛ, которым не представлялось возможным выполнить интенсивное лечение, после двух 28-дневных курсов было получено 17 % ПР и 17 % частичных ремиссий (ЧР). Более того, оказалось, что у больных из группы плохого прогноза эта комбинация значимо увеличила продолжительность жизни в сравнении с монотерапией малыми дозами цитарабина (175 vs 44 дня), которая не отличалась в сравнении с интенсивным курсом химиотерапии — 175 дней (Abstr. 3299). Эта же группа исследователей привела предварительные результаты по использованию эверолимуса в сочетании с азациитидином у больных с рефрактерными формами ОМЛ (медиана возраста 64 года). В группе из 14 включенных в анализ больных

получены 2 ПР и 3 ЧР при 0 % ранней летальности (Abstr. 3301). Итальянская исследовательская группа приводит результаты применения темсиролимуса (Торисел) (25 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни) в сочетании с малыми дозами клофарабина (20 мг/м² 5 дней) в лечении пожилых больных с рецидивами или рефрактерными формами ОМЛ (Abstr. 510). Указанное сочетание позволило получить ПР у 26 % больных с первым рецидивом и у 12 % — с первично-резистентным течением. Летальность в первые 30 дней составила 13 %, ОВ для всех больных — 4,3 мес.

Исследования этой группы препаратов заслуживают пристального внимания, поскольку указывают на:

- 1) синергизм ингибиторов mTOR с полностью транс-ретиноевой кислотой при индукции апоптоза в клеточных линиях ОМЛ (Abstr. 2152);
- 2) синергизм с даунорубицином и кортикостероидами при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ), причем описано уже их клиническое применение с сиролимусом при рецидивах ОЛЛ (Abstr. 3244 и 3256), а не только лабораторные исследования, свидетельствующие о значительном цитостатическом потенциале как самого сиролимуса, так и его селективных аналогов (Abstr. 3225, 3228 и 3242);
- 3) эффективность новых молекул этого происхождения (INK128, AZD8055) при множественной миеломе, демонстрирующих их ключевое влияние на опухолевое микроокружение (Abstr. 133 и 791);
- 4) прямое влияние новых ингибиторов mTOR (молекул, которые блокируют два активных комплекса: mTORC1 и mTORC2) на костно-мозговое микроокружение, на мезенхимные клетки-предшественницы при ОМЛ, что приводит к уменьшению жизнеспособности опухолевых клеток, представляя собой новый опосредованный механизм действия на лейкозный клон при ОМЛ (Abstr. 778).

В качестве любопытного и неожиданного наблюдения обратило на себя внимание исследование из Балтимора (США), в котором показано, что широко используемые в терапевтической практике статины (препараты для лечения гиперхолестеролемии), в частности флувастатин, эффективно ингибируют фосфорилирование FLT3 за счет предотвращения гликозилирования этого тирозинкиназного

рецептора, что приводит к его нестабильности и далее к клеточной гибели. Активность флувастатина распространяется и на мутантные варианты рецептора. Авторы делают заключение, что статины могут быть использованы в составе программ лечения FLT3+/mut ОМЛ.

Давно доказано, что обнаружение FLT3-тандемных повторов или мутаций при ОМЛ определяет худший прогноз. Американские исследователи (Abstr. 753) уточнили значение этих аномалий для острых промиелоцитарных лейкозов (ОПЛ). US intergroup приводит результаты лечения 119 больных ОПЛ в зависимости от обнаружения у них FLT3-мутаций. Они выявлены у 46 % больных. Авторы приходят к выводу, что обнаружение этого маркера при ОПЛ служит фактором высокого риска ранней летальности. У больных с FLT3-мутациями показатель ранней летальности составил 33 % (причем у половины — от кровоизлияния в головной мозг). От момента достижения ПР выживаемость больных с и без мутаций не отличалась. Объяснением такого факта служит работа Magasca (Leukemia, 2006), в которой указывается, что при FLT3+ ОПЛ помимо более высокого числа лейкоцитов в дебюте болезни выявляется повышенная экспрессия генов прокоагуляционных факторов.

К заслуживающим внимание потерным выступлениям можно отнести большое когортное исследование из США (VITAL) по применению нестероидных противовоспалительных средств, показавшее увеличение на 100 % риска заболеть миелопролиферативными заболеваниями, в т. ч. и ОМЛ, у больных, принимавших ацетаминофен хотя бы 4 раза в неделю в течение 4 лет (Abstr. 2153).

Интересный анализ представлен исследователями из Германии по оценке выживаемости больных ОМЛ в отделении реанимации. Приведена информация по 256 больным и 366 поступлениям в блок интенсивной терапии. Выживаемость составила 64,8 %; искусственная вентиляция легких требовалась 42,6 % больных, почечная заместительная терапия — 52,3 %. Важным для определения прогноза оказалась фаза заболевания (первичный ОМЛ — самый благоприятный прогноз). Худший прогноз оказался у больных, переведенных в блок интенсивной терапии после трансплантации костного мозга. Но в многовариантном анализе единствен-

ным прогностическим фактором стала доза и длительность применения вазопрессоров (Abstr. 2166).

К ключевым классически построенным исследованиям в области лечения ОМЛ хотелось бы отнести исследование объединенной германской исследовательской группы (5 исследовательских групп), которое представило долгосрочные результаты лечения ОМЛ по пяти разным химиотерапевтическим программам в сравнении с классической группой («7+3» — 2 курса индукции, 3 — консолидации, 3 — консолидация высокими дозами цитарабина) (Abstr. 2175). В исследование включено 3171 больной в возрасте 16–60 лет. Не было получено никаких различий ни в проценте достижения ПР, ни в их продолжительности, ни в ОБ и БРВ ни в одной из 5 участвующих исследовательских групп, несмотря на разный набор цитостатических препаратов, их дозировок и интенсивности, от стандартной группы, основанной на программе «7+3» и 3 высокодозных курсах консолидации одним цитарабином. Доля больных после трансплантации была сопоставима во всех исследованиях. Частота достижения ПР составила 66,7 %, ОБ в течение 5 лет — 44,3 %, БРВ — 44,9 %. Это фундаментальное исследование подводит итоговую черту под длительными многолетними дебатами, какая программа лечения ОМЛ лучше. Вывод очевиден: ни одно исследование не изменило результаты классического протокола. Поэтому необходимы совершенно новые методы лечения ОМЛ, абсолютно отличные от применяемых в настоящее время, ведь даже трансплантация аллогенного костного мозга принципиально не изменяет результаты лечения ОМЛ.

Переходя к обзору исследований, посвященных лечению ОЛЛ, хотелось бы отметить, что приводимые работы также очень выборочны и рассматривают исключительно практические и лечебные аспекты.

Парадоксальные результаты анализа американской исследовательской группы детской онкологической группы заставляют пересмотреть некоторые, казалось бы устоявшиеся, позиции. Исследователи посчитали время от начала терапии до начала поддерживающего лечения у 2354 детей с ОЛЛ из группы высокого риска, которым проводили лечение по разным протоколам с 1996 по 2003 г., и оценили влияние отсрочек в лечении на долгосрочные результаты. Оказа-

лось, что более длительный период до начала поддерживающего лечения при выполнении любого протокола за исследуемый отрезок времени определяет значительно более высокие показатели 5-летней выживаемости (например, на фоне протокола std VFM DI при более длительном интервале до поддерживающего лечения 5-летняя выживаемость составила 83 % в сравнении с 71,9 % при более коротком; $p = 0,036$). Полагают, что более длительная и глубокая аплазия, заставляющая делать перерывы в лечении, может быть связана с большей чувствительностью опухолевых клеток к цитостатическим препаратам; развивающиеся вследствие нейтропении инфекции могут индуцировать неспецифический иммунный ответ, который «работает» и против лейкозного клона (Abstr. 3223).

По-другому оценить некоторые известные факты заставили также педиатры из Dana-Farber Cancer Institute (Бостон, США). Исследователи показали, что несмотря на устоявшееся мнение, что L-аспарагиназа не обладает миелотоксическим свойством, у детей, которым проводили консолидирующие курсы 6-меркаптопурина (6-МР) и метотрексата (МТХ) в сочетании с L-аспарагиназой, значительно чаще прерывали лечение и уменьшали дозировки 6-МР и МТХ из-за более низких показателей лейкоцитов в сравнении с такими же курсами, но без L-аспарагиназы (Abstr. 3249).

L-аспарагиназа продолжает оставаться одним из самых обсуждаемых препаратов, и своего рода маленькую сенсацию произвело выступление германской исследовательской группы по лечению ОЛЛ, которая продемонстрировала статистически значимое увеличение ОБ взрослых больных ОЛЛ при применении 7 введений ПЭГ-аспарагиназы в высокой дозе (2000 МЕ/м², $n = 400$) в сравнении со стандартной (1000 МЕ/м², $n = 826$) в рамках исследования GMALL-2003. Так, для В-ОЛЛ 3-летняя выживаемость составила 84 vs 56 %, для больных из группы стандартного риска — 80 vs 68 %, для больных в возрасте 15–25 лет — 86 vs 77 % соответственно. Для больных с Т-ОЛЛ в возрасте старше 45 лет статистически значимых отличий не выявлено. Следует отметить, что признаки печеночной токсичности (повышение показателей билирубина у 16 vs 10 % больных) были незначительно выше при использовании высокой дозы и преимущественно в период индукци-

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 Нурег-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-