

или NupercVAD/MA ± R) не имеет никакого значения в том случае, если ВДХТ проводилась в качестве консолидации ремиссии: 5-летняя ОВ составляет 86 и 78 % соответственно; если же ВДХТ не проводилась, то этот показатель равен 28 и 47 % соответственно. Однако следует помнить, что более половины больных МКЛ — пожилые люди, у которых интенсивные режимы лечения часто неприемлемы. Для этой категории пациентов выходом могут стать новые комбинации лекарственных средств. В частности, A. Rule и соавт. [P0247] опубли-

ковали данные 46 пожилых больных МКЛ, которые получали СНОР или VСНОР (Велкейд 1,6 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни). Общая эффективность лечения составила 43 и 82 % соответственно. При медиане наблюдения 24,2 мес. медиана ОВ равна 16,4 и 36,1 мес. ( $p = 0,026$ ). Таким образом, при допустимой дополнительной гематологической токсичности добавление бортезомиба к стандартной схеме СНОР статистически значимо улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных МКЛ.

## ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовила канд. мед. наук О.Ю. Баранова

### Острые лимфобластные лейкозы

Особое внимание на ежегодном конгрессе ЕНА 2012 г. было уделено проблеме терапии рецидивов и первично-резистентных форм острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). В лекции R. Bassan подробно освещены новые лечебные подходы в этой прогностически неблагоприятной группе ОЛЛ.

При проведении современных программ терапии частота первично-резистентных форм ОЛЛ не превышает 3–7 %, основной проблемой становятся рецидивы заболевания, которые регистрируются у 20 % детей и 40 % пациентов старших возрастных групп.

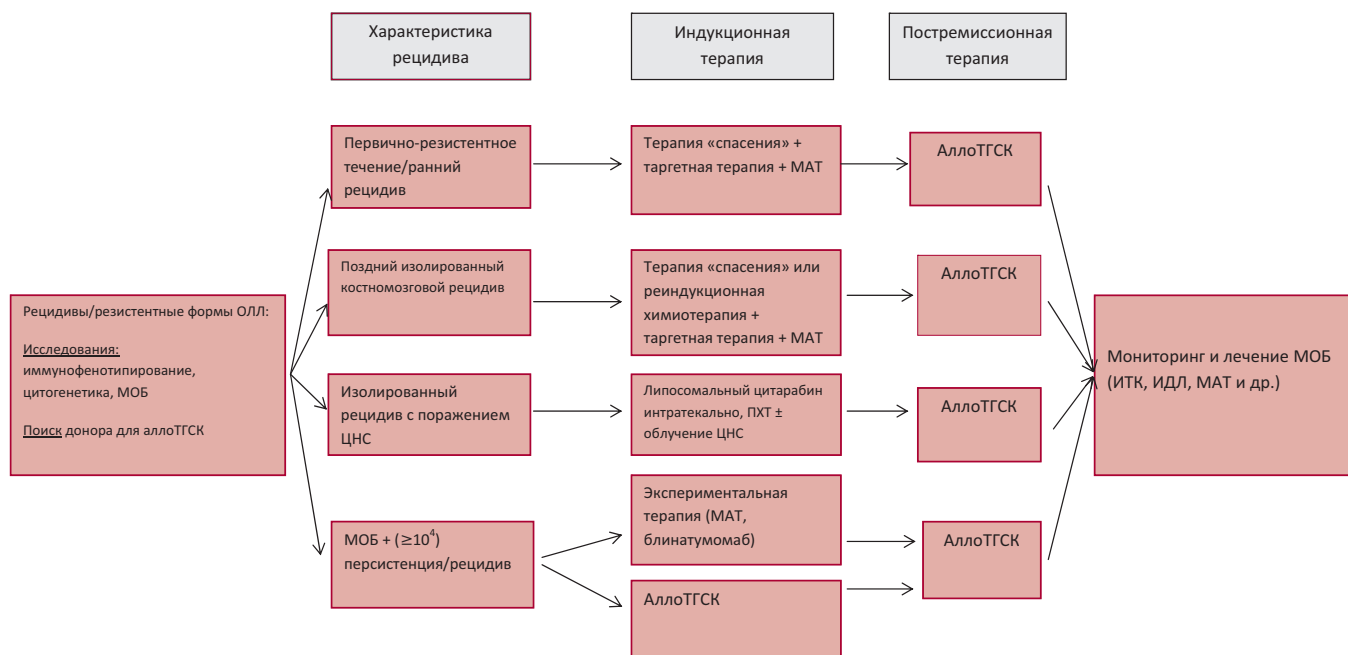
В настоящее время при ОЛЛ выделяют **следующие факторы риска**: возраст старше 35 лет, число лейкоцитов более 30 000/мкл при В-линейных иммуновариантах ОЛЛ, более 100 000/мкл при Т-линейных иммуновариантах; про-В-иммуноподвариант с транслокацией t(4;11) и его молекулярным эквивалентом, химерным геном MLL-AF4; пре-В ОЛЛ с t(9;22) и химерным геном BCR-ABL (Ph+ ОЛЛ); пре-В ОЛЛ с t(1;19) и химерным геном PBX1-E2A; ОЛЛ с экспрессией антигена CD20, особенно при обнаружении остаточной лейкозной популяции клеток (минимальная остаточная болезнь, МОБ); про/пре-Т-иммуноподварианты, негативные по маркеру CD1. К прогностически неблагоприятным хромосомным изменениям в настоящее время относят моносомию хромосомы 7, трисомию хромосомы 8, del(6q)/(7p)/(17p), хромосомные aberrации с вовлечением 11q23 и 14q32, t(8;14), аномалии набора хромосом — гипоплоидия/триплоидия (30–39/60–78 хромосом), а также множественные изменения кариотипа (5 аномалий и более). Кроме того, немаловажную роль для прогноза играет время достижения ремиссии. Неудовлетворительные результаты терапии отмечаются при позднем достижении полной ремиссии (ПР) после 4–5 нед. индукционной терапии, при плохом ответе на предфазу преднизолоном, недостаточном снижении числа бластных клеток в костном мозге на 10–14-й день от начала лечения. Также для прогноза и выработки лечебной тактики имеет значение определение и мониторинг минимальной остаточной популяции опухолевых клеток.

**Основные лечебные подходы при рецидивах и резистентных формах ОЛЛ.** Стандартов терапии первично-

резистентных форм ОЛЛ нет. При проведении различных режимов «спасения», по данным исследований Онкологического центра M.D. Anderson, ПР удается получить лишь у 37 % пациентов, при этом шанс прожить 1 год имеет лишь 15 % больных. При развитии рецидива стандартным лечебным подходом считается проведение реиндукционной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). По данным 4 крупных исследований (M.D. Anderson,  $n = 314$ ; LALA,  $n = 421$ ; MRC/ECOG,  $n = 609$ ; PETHEMA,  $n = 198$ ) и исследования германской группы GMALL ( $n = 547$ ), частота вторых ПР составляет 31–50 %. Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) в первых 4 исследованиях составили 3–7 %, а в исследовании GMALL — 24 %.

Рандомизированных исследований при рецидивах ОЛЛ у взрослых к настоящему времени нет. Они проводятся лишь педиатрическими исследовательскими группами. Интересные результаты получены в рандомизированном исследовании из Великобритании, включившем 216 больных с рецидивами ОЛЛ. Сравнивалась эффективность двух препаратов на этапах реиндукции/консолидации: митоксантрона и идарубицина. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составили 65 и 36 % соответственно, что послужило серьезным основанием для дальнейших исследований митоксантрона при рецидивах ОЛЛ.

**Рецидивы с поражением ЦНС** встречаются менее чем у 5 % больных, а при проведении адекватной профилактики нейролейкоза — менее чем у 2 % пациентов. К факторам риска нейролейкоза относятся высокая активность ЛДГ, В-зрелоклеточный и Т-линейные иммуноподварианты, гиперлейкоцитоз, высокий пролиферативный индекс опухолевых клеток, хромосомные аномалии неблагоприятного прогноза. Важно подчеркнуть, что прогноз заболевания при развитии рецидивов с поражением ЦНС — неблагоприятный. Исключением могут быть случаи поздних рецидивов с изолированным вовлечением ЦНС у детей. Шанс на долговременную выживаемость в таких случаях возможен только при проведении адекватной интракраниальной терапии в комбинации с обязательной общей системной химиотерапией и последующим краниоспинальным облучением. У взрослых



**Рис. 1.** Алгоритм лечебных подходов при рецидивах или резистентном течении острых лимфобластных лейкозов, предложенный R. Bassan (материалы ЕНА-2012) ИДЛ — инфузии донорских лимфоцитов; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; МАТ — моноклональные антитела; ПХТ — полихимиотерапия.

пациентов при развитии рецидива с поражением ЦНС прогноз остается крайне неудовлетворительным. В этих ситуациях требуется проведение интратекальной терапии тремя препаратами (метотрексат, цитарабин, кортикостероиды), системной полихимиотерапии с последующей аллоТГСК. Алгоритм терапии рецидивов ОЛЛ, предложенный R. Bassan, представлен на рис. 1.

**Новые противоопухолевые препараты в лечении рецидивных и резистентных форм ОЛЛ.** Результаты терапии ОЛЛ у взрослых хуже, чем у детей, и остаются неудовлетворительными у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами. Токсичность, связанная с лечением, является тем барьером, который препятствует дальнейшей интенсификации стандартной химиотерапии, особенно у пациентов старших возрастных групп. В этих условиях становится очевидной необходимость поиска новых препаратов в лечении ОЛЛ, а также индивидуализация терапии у этой категории больных.

Клофарабин (Клолар™, Genzyme Corporation) — структурный аналог пуринов из группы антиметаболитов II поколения, был создан с целью снизить дозозависимую нейротоксичность, сохраняя положительные свойства своих предшественников — флударабина и кладрибина. В настоящее время клофарабин одобрен для использования в США и странах Европы только для пациентов в возрасте от 1 до 21 года с рецидивирующим или рефрактерным течением ОЛЛ после проведения по крайней мере двух линий терапии. Рекомендуемая доза препарата составляет 52 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в течение 5 дней (у детей). Препарат, как правило, используется в комбинации с циклофосфамидом, этопозидом или другими цитостатическими агентами. Наиболее широкое распространение в клинической практике с учетом эффективности и спектра токсичности нашла комбинация клофарабина в дозе 30–40 мг/м<sup>2</sup>/сут с циклофосфамидом в дозе 300–400 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 3–5 дней. Возможно добавление к этой схеме других цитостатических препаратов (митоксантрон, этопозид, ПЭГ-аспарагиназа), а также дексаметазона. При использовании этих режимов

ПР удается получить у 47–67 % больных с рецидивами ОЛЛ.

Неларабин (Атрианс) — противоопухолевый препарат, аналог нуклеозидов из группы антиметаболитов, является пролекарством Ара-Г. Одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для использования при Т-лимфобластных лейкозах/лимфомах из клеток-предшественниц. Основанием для этого стали результаты 2 исследований, предпринятых онкологической группой по изучению опухолевых заболеваний у детей (Childrens Oncology Group) и группой CALGB у взрослых пациентов с рецидивирующим течением ОЛЛ или резистентностью к двум и более линиям индукционной терапии. В обоих исследованиях частота достижения ПР составила 18–23 %. В РФ неларабин зарегистрирован для лечения Т-линейных ОЛЛ у пациентов с рефрактерным к химиотерапии или рецидивирующим течением заболевания. Рекомендуемая разовая доза для взрослых составляет 1500 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в 1, 3 и 5-й дни. Курс повторяется каждые 21 день. В самом крупном исследовании, предпринятом германской группой GMALL у 126 пациентов с рецидивирующим или резистентным течением Т-линейных ОЛЛ, неларабин использовался в стандартном дозовом режиме. У 36 % больных были достигнуты ПР; шанс прожить 1 год имело 24 % больных. Показатель 3-летней ОВ у пациентов, которым удалось выполнить аллоТГСК, составил 36 %. Эффективность терапии была статистически значимо лучше при обнаружении экспрессии CD1a.

Перспективным направлением в терапии рецидивов ОЛЛ считается использование липосомальных форм препаратов, что позволяет увеличить время действия лекарственного вещества и снизить его токсичность. Липосомальная форма защищает действующее вещество от химического и ферментативного разрушения в сосудистом русле, значительно уменьшает его связывание с белками плазмы и т. д. В настоящее время в клинической

практике уже нашла применение липосомальная форма даунорубицина.

Американская биофармацевтическая компания Talon Therapeutics в августе 2012 г. по ускоренному рассмотрению получила одобрение FDA на препарат Марквибо, представляющий собой липосомальную форму винкристина. Препарат предназначен для применения у пациентов с ОЛЛ без Ph-хромосомы при втором или последующих рецидивах, а также при первично-резистентном течении заболевания. В единственном проведенном клиническом исследовании препарата Марквибо оценивалось его применение у взрослых пациентов, у которых развилось не менее двух рецидивов после стандартной терапии, а ответ хотя бы на один предыдущий курс противоопухолевого лечения был длительностью не менее 3 мес. Из 65 пациентов, включенных в исследование, у 15,4 % была достигнута полная или частичная ремиссия. Статус «орфанного» препарата для лечения ОЛЛ был присвоен Марквибо как FDA, так и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА).

Высокую эффективность в терапии рецидивов с вовлечением ЦНС продемонстрировал липосомальный цитарабин (Депозит®) для интратекального введения. Более медленное высвобождение действующего вещества приводит к пролонгации цитотоксического эффекта (до 14 дней). Препарат используется в дозе 50 мг интратекально 1 раз в 14 дней. Для снижения частоты и тяжести лекарственного арахноидита совместно с липосомальным цитарабином интратекально вводится дексаметазон. Так, в проспективном исследовании у взрослых больных ОЛЛ у 8 (57 %) и 11 (79 %) из 14 пациентов с нейролейкозом санация ликвора достигалась после одной и двух инъекций Депозита соответственно. При медиане наблюдения 7 мес. рецидив нейролейкоза не был зарегистрирован ни у одного из 14 больных.

**Таргетные препараты.** При рецидивах В-ОЛЛ (Ph-негативные варианты), аналогично В-клеточным агрессивным неходжкинским лимфомам (В-НХЛ), проводится изучение следующих препаратов: ингибиторы В-клеточных сигнальных путей или тирозинкиназ (SYK [фостаматиниб]), Btk [PCI-32765], JAK2/STAT [SB1518]), PI3K/AKT/mTOR (CAL-101, перифозин, рапамидин, темсиролимус, эверолимус), PTEFb (флавопиридол), Ras/MAPK (типифарниб, сорафениб), ингибитор протеасом (бортезомиб), ингибиторы гистондеацетилазы (панобиностат, вориностат). Сведения об эффективности и профиле токсичности многих из перечисленных выше препаратов в большей степени получены из доклинических исследований, клинических исследований I–II фазы или из опыта их применения при В-НХЛ. Роль этих препаратов в лечении ОЛЛ еще предстоит изучать.

При Т-ОЛЛ в 50 % случаев наблюдается конститутивная активация трансмембранного рецепторного белка NOTCH1, участвующего в процессах дифференцировки клеток-предшественниц. Notch-регулируемые сигнальные каскады имеют важное значение в развитии злокачественных новообразований, в т. ч. Т-ОЛЛ. В настоящее время разрабатываются препараты, направленные на подавление NOTCH1, это так называемые ингибиторы  $\gamma$ -секретазы (GSI). Ингибиторы  $\gamma$ -секретазы вызывают «арест» клеточного цикла в фазе G<sub>1</sub>. Кроме того, возможно непосредственное воздействие на NOTCH с помощью моноклональных

антител. Эти новые лечебные подходы находятся на стадии разработки.

**Аллогенная ТГСК.** Попытки повышения эффективности этого метода у пациентов во второй и последующих ремиссиях в настоящее время проводятся по нескольким направлениям. Одним из них служит интенсификация режимов кондиционирования, в частности, за счет увеличения дозы тотального облучения тела (ТОТ). У пациентов молодого возраста исследуются режимы кондиционирования с дозами ТОТ  $\geq 13$  Гр. Кроме того, изучаются режимы кондиционирования, содержащие высокие дозы клофарабина (30–60 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней) в комбинации с бусульфаном.

В целом при рецидивах ОЛЛ летальность, обусловленная аллоТГСК, остается высокой, а основной причиной неудач этого метода служит прогрессирование заболевания. При развитии рецидивов после аллоТГСК возможны следующие лечебные подходы: проведение инфузий донорских лимфоцитов совместно с химиотерапией или без нее, а также реинфузии активированных *ex vivo* к опухоль-ассоциированным антигенам аутологичных Т/НК-клеток, прекращение иммуносупрессивной терапии, использование моноклональных антител или таргетных препаратов в рамках клинических исследований, выполнение второй аллоТГСК. Важно отметить, что наибольший противоопухолевый эффект указанных выше методов наблюдается в случаях их использования при МОБ (персистенции или рецидиве), чем в период развернутого рецидива.

Перспективным направлением в лечении ОЛЛ, которое было освещено на ЕНА-2012 в выступлении D. Hoelzer, представляется использование **моноклональных антител (МАТ)**.

Лейкозные клетки при ОЛЛ экспрессируют ряд антигенов (CD19, CD20, CD22, CD33 и CD52), которые могут использоваться как терапевтические мишени для МАТ. В настоящее время наиболее изученными являются МАТ к CD20 (ритуксимаб), которые в клинической практике в большинстве случаев используются в комбинации с цитостатическими агентами при В-зрелоклеточном иммуноподваринте ОЛЛ и лимфоме Беркитта. Также проводятся исследования ритуксимаба и при других, более ранних В-линейных иммуноподвариантах ОЛЛ: про-В, пре-пре-В, пре-В. Другой перспективной терапевтической мишенью для МАТ при ОЛЛ служит антиген CD19 — наиболее универсальный маркер всех клеток В-лимфоцитарного ряда (так называемый пан-В-клеточный антиген). Маркер CD19 представлен на опухолевых клетках при всех В-линейных иммуноподвариантах ОЛЛ. Он служит мишенью для действия биспецифических МАТ — блинатумаба, действие которого направлено главным образом на два антигена: В-линейный антиген CD19 и Т-линейный CD3. Небольшое число исследований посвящено использованию при ОЛЛ других МАТ: анти-CD52 (алемтузумаб), анти-CD22 (эпратузумаб) и анти-CD33 (гемтузумаб).

В терапии онкогематологических заболеваний используют два типа МАТ. Это простые, или неконъюгированные антитела, т. е. не связанные ни с какими цитотоксическими веществами (ритуксимаб, алемтузумаб, эпратузумаб). Механизм действия таких антител состоит в следующем. Варибельный регион МАТ соединяется с антигеном-мишенью на поверхности лимфоцитов

и опухолевых клеток, а константный регион — с Fc-рецепторами на поверхности цитотоксических клеток, которые уничтожают мишень (ADCC — антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность). Кроме того, МАТ активируют систему комплемента, что приводит к образованию комплекса, разрушающего мембрану злокачественной клетки (CDC — комплементзависимая цитотоксичность). Именно эти два механизма, а также индукция апоптоза считаются основными в действии МАТ. Помимо простых используются конъюгированные МАТ, лечебный эффект которых обусловлен присоединенными к антителу веществами (радиоактивными частицами, цитостатическими агентами или иммунотоксинами). МАТ в этом случае выступают в роли носителей активных веществ.

Необходимым условием успешной терапии МАТ считается экспрессия антигена-мишени на более чем 20 % опухолевых клеток (хотя это условие соблюдается не всеми исследователями). Кроме того, эффективность действия МАТ может иметь зависимость от степени (плотности) экспрессии антигена на поверхности опухолевой клетки. Так, антиген CD52 экспрессируется на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов с очень высокой плотностью — примерно 500 000 молекул на клетку (по сравнению с антигеном CD20, плотность экспрессии которого составляет около 8000 молекул на клетку). Этим объясняется отсутствие необходимости определять уровень экспрессии CD52 перед началом терапии.

Антиген CD20 представлен на мембране 30–40 % лейкозных клеток при ранних В-линейных иммуноподвариантах ОЛЛ (этот показатель увеличивается до 40–50 % у пациентов старших возрастных групп) и на мембране 80–100 % клеток при ОЛЛ с В-зрелоклеточным иммунофенотипом и при лимфоме Беркитта. Прогностическая значимость экспрессии CD20 при ранних В-линейных иммуноподвариантах ОЛЛ противоречива. Влияние экспрессии CD20 на прогноз коррелирует с возрастом: отсутствует у детей, но значительно снижает эффективность противоопухолевой терапии у пациентов старших возрастных групп. В то же время более интенсивный подход (например, аллоТГСК) может нивелировать прогностическую значимость этого фактора, что было подтверждено в недавно завершеном исследовании.

Также стоит упомянуть о недавно открытом М. Dworzak и соавт. феномене стероид-индуцированной модуляции мембранного антигена CD20 при ранних иммуноподвариантах В-ОЛЛ у детей, что приводит к более высокой чувствительности к ритуксимабу.

Эффективность добавления ритуксимаба к стандартной химиотерапии на этапах индукции и консолидации у молодых пациентов с ранними В-линейными иммуноподвариантами ОЛЛ и экспрессией CD20 (Ph-негативные варианты) изучалась в нескольких крупных исследованиях. В исследовании 07/2003 германской группы GMALL, включившем пациентов в возрасте 15–55 лет, экспрессия CD20 выявлена у 41 % больных. Данные этих пациентов были проанализированы отдельно. Ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> применялся перед каждой фазой индукции и всеми курсами консолидации, всего 8 введений. Пациенты из группы высокого риска в период первой ПР были кандидатами для проведения аллоТГСК. Всего в исследование было включено

185 больных ОЛЛ с экспрессией CD20 ≥ 20 % лейкозных клеток (группа стандартного риска,  $n = 133$ ; группа высокого риска,  $n = 52$ ). Лечение ритуксимабом получило 117 больных (группа R+). Группу сравнения (R–) составили 70 пациентов, получавшие аналогичную химиотерапию, но без ритуксимаба. В группе стандартного риска добавление ритуксимаба не оказывало значимого влияния на непосредственную эффективность терапии. Однако при использовании ритуксимаба элиминация остаточной лейкозной популяции (для определения МОБ использовалась проточная цитометрия) к 21-му дню терапии наблюдалась у 60 % больных в группе R+ и у 19 % — в группе R–, на 16-й неделе терапии — у 89 и 57 % больных соответственно ( $p < 0,05$ ). При использовании ритуксимаба были также получены значимые преимущества по показателям 3-летней БРВ. Аналогичные тенденции отмечались и у пациентов с высоким риском. На основании полученных результатов были сделаны выводы о безусловной эффективности ритуксимаба у молодых пациентов (в возрасте до 50 лет) с ранними В-линейными вариантами ОЛЛ и экспрессией CD20 в группах промежуточного и высокого риска. Совместное использование ритуксимаба с химиотерапией позволяет статистически значимо увеличить частоту молекулярных ответов, их более быстрое достижение, а также улучшить показатели БРВ и ОВ.

**Антиген CD19** появляется на самых ранних этапах дифференцировки и развития В-клеточных предшественников, определяется практически при всех В-линейных иммуноподвариантах ОЛЛ. К настоящему времени было создано несколько МАТ к антигену CD19. Большинство из них использовались в виде конъюгатов с иммунотоксинами и продемонстрировали противоопухолевую активность в доклинических исследованиях и исследованиях I фазы. Наибольшую активность продемонстрировал блинатумомаб, представляющий собой рекомбинантный МАТ. Впервые блинатумомаб был исследован у взрослых больных В-ОЛЛ в период гематологической ремиссии при обнаружении минимальной остаточной популяции лейкозных клеток, выявляемых с помощью ПЦР. Блинатумомаб использовался в дозе 50 мкг/м<sup>2</sup>/сут в виде непрерывной инфузии на протяжении 4 нед. Перерыв между курсами составлял 2 нед. После достижения молекулярной ремиссии больным проводили еще 3 аналогичных по дозовому режиму курса консолидации. Первоначальной задачей исследования была оценка частоты достижения МОБ-негативности, дополнительными задачами — оценка времени до развития гематологического рецидива, а также изучение спектра токсичности исследуемого препарата (результаты не опубликованы). Дальнейшие исследования препарата также проводились у пациентов в период гематологической ремиссии. В исследовании GMALL МОБ перестала определяться у 12 из 14 пациентов с VCR-ABL–. При этом отрицательный статус МОБ был достигнут даже в группе пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом: у 1 из 2 пациентов с t(4;11), а также у 3 из 5 пациентов с VCR-ABL+, включая 1 больного с мутацией T315I в киназном домене химерного гена VCR-ABL. В настоящее время имеется опыт по использованию данного препарата при молекулярных рецидивах ОЛЛ. Успешный опыт применения блинатумомаба продемонстрирован у 3 детей в третьей ПР, а также при рецидивах после не-

родственной аллоТГСК. У всех больных удалось достичь элиминации МОБ.

Экспрессия **антигена CD22** при В-линейных ОЛЛ определяется в 90 % случаев. Он служит мишенью для нового препарата эспратузумаба, который представляет собой гуманизированные антитела к антигену CD22. Опыт клинического использования эспратузумаба ограничивается рамками одного небольшого пилотного исследования у детей с рецидивами ОЛЛ, предпринятого Children's Oncology Group. Иммунохимиотерапия проводилась на этапе реиндукции ремиссии и включала в себя 4 дозы эспратузумаба по 360 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю на протяжении 14-дневной фазы реиндукции ремиссии с последующим введением препарата в аналогичной дозе 1 раз в месяц на фоне химиотерапии. Два пациента умерли от инфекционных осложнений. У 9 пациентов была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. При этом у 7 из этих пациентов перестала определяться МОБ. Высокий уровень элиминации МОБ в этом исследовании позволяет предположить, что использование эспратузумаба может потенцировать противоопухолевую активность химиотерапии.

Единственным иммунотоксином, зарегистрированным в настоящее время для лечения онкогематологических заболеваний, является гемтузумаб озогамин (Милотарг). Милотарг представляет собой гуманизированные антитела к миелоидному **антигену CD33** в комбинации с токсином калихимидином. Антиген CD33 в ряде случаев может определяться при ОЛЛ: в случае aberrантной (аномальной) коэкспрессии миелоидных антигенов на поверхности лимфобластов, при бифенотипических и билинейных вариантах острых лейкозов. Опубликовано несколько случаев успешного применения гемтузумаба при рецидивах ОЛЛ у детей и взрослых, при этом отмечался очень высокий (> 90 %) уровень экспрессии CD33. Перспективным направлением может быть использование Милотарга у пациентов с про-В и ранними Т-иммуноподвариантами ОЛЛ, при которых нередко встречается коэкспрессия этого миелоидного антигена.

Исследования по использованию МАТ в лечении Т-ОЛЛ имеют менее широкое распространение. Это можно объяснить тем, что первоначально иммунотерапия создавалась для лечения В-клеточных НХЛ, встречающихся с более высокой частотой по сравнению с Т-клеточными НХЛ. В настоящее время проводятся клинические исследования целого ряда новых иммунотоксинов в лечении некоторых вариантов периферических Т-клеточных НХЛ, а также реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Мишенями для них стали такие антигены, как CD25, CD7, CD5 и CD3/CD7. Возможно, этот ряд новых препаратов найдет свое место и в лечении Т-клеточных ОЛЛ.

### **Острые миелоидные лейкозы**

В 2010 г. экспертами Европейского общества по лечению лейкозов (European LeukemiaNet — ELN) были предложены рекомендации по диагностике, лечению, классификации групп прогноза при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ). За последние 2 года завершены и опубликованы результаты целого ряда исследований по изучению молекулярно-генетических аспектов этих заболеваний и оптимизации терапевтических подходов в

разных группах ОМЛ. Это позволило внести ряд уточнений в уже существующие рекомендации. В данном обзоре представлен современный взгляд на терапию ОМЛ в 2012 г. Обзор составлен по материалам лекции проф. А. Dombrea.

На протяжении вот уже 40 лет комбинация стандартных доз цитарабина с одним из препаратов антрациклинового ряда остается наиболее часто используемой в терапии ОМЛ. Согласно рекомендациям ELN (2010), стандартом для проведения индукции ремиссии считается схема «3+7» (даунорубин в дозе не менее 60 мг/м<sup>2</sup>, или идарубин в дозе 10–12 мг/м<sup>2</sup>, или митоксантрон в дозе 10–12 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней; цитарабин в суточной дозе 100–200 мг/м<sup>2</sup> в течение 7 дней). В настоящее время продолжают исследования оптимальных доз указанных выше препаратов, в большинстве случаев они проводятся по пути их интенсификации. В сентябре 2009 г. были опубликованы результаты нескольких крупных рандомизированных исследований по сравнению двух доз даунорубина: 45 и 90 мг/м<sup>2</sup>. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что доза даунорубина 45 мг/м<sup>2</sup> неадекватна для пациентов моложе 65 лет. Для этой возрастной группы пациентов она должна быть не менее 60 мг/м<sup>2</sup>. Эскалация дозы даунорубина до 90 мг/м<sup>2</sup> не сопровождается увеличением токсичности, при этом отмечается статистически значимое улучшение показателей ОБ у больных ОМЛ в группах благоприятного и промежуточного цитогенетического прогноза, а также у пациентов моложе 50 лет. Значимых преимуществ от использования высокой дозы даунорубина при ОМЛ с мутациями генов FLT3 и MLL не получено. У пациентов старше 60 лет улучшение показателей ОБ наблюдается только в группе CBF ОМЛ (Core binding factor), характеризующихся хромосомными aberrациями t(8;21)(q22;q22) и inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22), а также у лиц в возрасте до 65 лет.

Высокие дозы цитарабина, согласно ELN-2010, на этапе индукции рекомендованы для использования в рамках клинических исследований, но не в рутинной практике. Исследования интенсифицированных доз цитарабина на этапе индукции продолжают. При этом они проводятся по двум основным направлениям: увеличение суммарной дозы препарата в первом курсе индукции (исследования групп HOVON, SAKK, EORTC + GIMEMA) и метод «двойной индукции», впервые предложенный группой Johns Hopkins в Балтиморе. Последний метод заключается в более раннем начале второго курса индукции (как правило, на 7-й или 14-й день от окончания первого курса), в котором цитарабин используется либо в стандартных дозах (исследование группы ALFA), либо в высоких дозах (группа AMLCG). В целом убедительных доказательств преимущества высоких доз цитарабина перед стандартными дозами на этапе индукции в настоящее время не получено.

**Роль аллоТГСК в период первой полной ремиссии** остается предметом исследований. Помимо уже хорошо известных прогностических факторов при выборе данного лечебного подхода следует учитывать молекулярно-генетические характеристики заболевания, результаты мониторинга МОБ, а также возможность выполнения режимов кондиционирования пониженной интенсивности. Бесспорными кандидатами для проведения аллоТГСК при ОМЛ в первой полной ремиссии

являются пациенты молодого возраста из групп неблагоприятного и промежуточного цитогенетического риска. У пациентов из группы благоприятного прогноза, в которую, согласно ELN-2010, были включены больные с CBF ОМЛ, проведение аллоТГСК в настоящее время считается неоправданным. Недавно в группу благоприятного прогноза были также отнесены больные ОМЛ с нормальным кариотипом и благоприятными для прогноза молекулярно-генетическими изменениями — мутациями гена NPM1 (без сопутствующей мутации FLT3-ITD) и гена CEPBA. В настоящее время выделен ряд мутаций, ухудшающих результаты терапии ОМЛ в группе благоприятного прогноза. К ним относятся мутации генов KIT и FLT3 при CBF ОМЛ или ASXL1, IDH1, DNMT3A у больных ОМЛ с нормальным кариотипом. Оптимальная лечебная тактика, в т. ч. роль аллоТГСК, в этой группе больных продолжает изучаться.

**Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первой полной ремиссии.** Эффективность аутоТГСК сопоставима со стандартной консолидационной химиотерапией. Несомненным преимуществом аутоТГСК можно считать сокращение общей продолжительности терапии. Согласно ELN-2010, этот терапевтический подход может найти свое место в лечении определенных групп ОМЛ. Так, интересные данные были получены германским сообществом по изучению лейкозов (German Study Alliance Leukaemia). Группой ученых из Германии была создана прогностическая шкала, включающая следующие факторы: возраст пациента, экспрессия CD34, наличие мутаций FLT3-ITD, цитогенетические характеристики заболевания, первичный или вторичный характер ОМЛ. С учетом этих факторов риска были выделены благоприятная, промежуточная и неблагоприятная прогностические группы. В этом исследовании аутоТГСК по сравнению с аллоТГСК и только химиотерапией позволила статистически значимо улучшить отдаленные результаты терапии только в группе промежуточного риска.

**Современные подходы к лечению больных ОМЛ старших возрастных групп.** Лечение больных ОМЛ старших возрастных групп продолжает оставаться одной из наиболее сложных и нерешенных задач. Хорошо известно, что совокупность факторов, связанных с отягощенным соматическим статусом пациента, а также с биологией острого лейкоза, зачастую делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным. Так, по данным ретроспективного анализа у 998 больных ОМЛ в старших возрастных группах (> 65 лет), получавших лечение в Онкологическом центре M.D. Anderson, при наличии трех и более независимых факторов неблагоприятного прогноза, выделенных при многофакторном анализе, шанс прожить 1 год имело лишь 10% больных. К факторам неблагоприятного прогноза относились возраст старше 75 лет, прогностически неблагоприятные изменения кариотипа, уровень креатинина более 1,3 мг/дл, предшествующая длительность онкогематологического заболевания более 6 мес., вероятность достижения ПР не превышала 20%, ранняя летальность (в течение первых 8 нед.) 50%. В то же время важно подчеркнуть, что пожилой возраст как таковой не должен становиться единственным фактором, определяющим выбор лечебной тактики у пациентов старших возрастных групп, и причиной отказа от проведения стандартной индукционной

химиотерапии. В ряде исследований показано, что стандартная индукционная химиотерапия позволяет обеспечить лучшее качество и продолжительность жизни по сравнению с проведением только сопроводительной терапии. Таким образом, несмотря на весьма печальную статистику результатов лечения больных ОМЛ пожилого возраста в целом, становится очевидным, что ряд из них «выиграют» от стандартной химиотерапии, поэтому задача специалистов — своевременно и точно выявить эту группу пациентов.

Стандартная схема «3+7» (даунорубин 60 мг/м<sup>2</sup> или идарубин 12 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день), согласно рекомендациям ELN-2010, должна рассматриваться как приоритетный лечебный подход у пациентов старших возрастных групп без тяжелой сопутствующей патологии.

Выбор оптимальной постремиссионной тактики лечения больных ОМЛ старших возрастных групп также остается нерешенной проблемой. Консолидация высокими дозами цитарабина у пациентов старше 60 лет сопряжена с высокой токсичностью. Проведение более интенсивной химиотерапии может быть оправдано в группе пациентов с прогностически благоприятным кариотипом или молекулярно-генетическими характеристиками заболевания, позволяя улучшить отдаленные результаты терапии. Другой вариант постремиссионной терапии — повторяющиеся менее интенсивные курсы, которые более удобны для большинства пациентов, требуют более короткого периода пребывания в стационаре и меньшего числа трансфузий компонентов крови. В настоящее время проводится рандомизированное исследование французской группой ALFA-9803 у пациентов старше 65 лет в первой полной ремиссии ОМЛ. Изучаются два варианта консолидации ремиссии: первый — амбулаторные курсы цитарабина в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> подкожно каждые 12 ч в течение 5 дней в сочетании с препаратом антрациклинового ряда общей продолжительностью терапии 6 мес.; второй — один курс консолидации, включающей цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> в виде непрерывной инфузии в течение 7 дней в сочетании с даунорубицином 45 мг/м<sup>2</sup> или идарубицином 9 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й день. По предварительным данным, показатели 2-летней БРВ (28 vs 17%) и ОВ (56 vs 37%) оказались лучше при проведении амбулаторного лечения, равно как и по длительности повторной госпитализации и потребности в переливаниях компонентов крови [Blood 2007; 109: 5129–35]. В то же время в другом европейском исследовании AML HD98-B было показано, что проведение второго курса консолидации «3+7» статистически значимо лучше по сравнению с длительной (на протяжении 12 мес.) низкодозной терапией идарубицином и этопозидом для приема внутрь у пожилых пациентов, которые уже получили один курс консолидации. Поддерживающая терапия малыми дозами цитарабина, а также длительная комбинированная химиотерапия в низких дозах улучшают БРВ, но не ОВ.

При невозможности проведения стандартного противоопухолевого лечения терапией выбора остаются схемы с использованием цитостатиков в низких дозах. Моделью такой низкодозной терапии на протяжении последних нескольких десятилетий является монотерапия цитарабином в малых дозах, которая позволяет получить ремиссии у 18% пациентов и улучшить показатели выживаемости по сравнению с гидроксимочевинной или только сопроводительной терапией. Вместе с тем

нельзя забывать, что монотерапия цитарабином в малых дозах практически неэффективна у пациентов с хромосомными аномалиями, имеющими неблагоприятное прогностическое значение.

В настоящее время в лечении больных ОМЛ используется целый ряд новых лекарственных средств, однако остается неясным, будет ли способен какой-либо из них при применении в монорежиме или в комбинации с другими противоопухолевыми агентами значимо улучшить прогноз больных старших возрастных групп.

Препарат 5-азациитидин (Вайдаза) одобрен в США, странах Европы, а также РФ для лечения взрослых больных, которым не может быть выполнена ТГСК или имеющих миелодиспластический синдром (МДС) с высоким или промежуточным-2 риском в соответствии с международной прогностической шкалой IPSS, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоноцитарный лейкоз без признаков МДС. Решение о регистрации препарата было принято на основании результатов международного многоцентрового исследования III фазы AZA-001. В этом исследовании азациитидин продемонстрировал статистически значимые преимущества по сравнению с терапией цитарабином в малых дозах или только сопроводительной терапией, в т. ч. у больных ОМЛ с числом бластных клеток 20–30 %. Азациитидин в 2,5 раза увеличивал ОВ (24,5 и 16 мес. соответственно;  $p = 0,005$ ), в т. ч. при обнаружении прогностически неблагоприятных аномалий кариотипа (2-летняя ОВ составила 38 и 0 % соответственно;  $p = 0,01$ ). Профиль безопасности 5-азациитидина позволяет применять его у пожилых больных с сопутствующей патологией. В настоящее время инициировано проспективное исследование по использованию 5-азациитидина у больных ОМЛ старше 65 лет. Результаты пока не опубликованы.

Другой гипометилирующий агент децитабин (Дакоген) одобрен для применения в РФ при всех типах МДС у первичных и ранее леченных больных. При ОМЛ децитабин используется в рамках клинических исследований. Режимы с 5- и 10-дневным применением децитабина позволяют получить ПР у 24 и 47 % пожилых больных ОМЛ соответственно. Препарат демонстрирует удовлетворительный профиль токсичности. Он оказался эффективным даже в прогностически неблагоприятной группе больных ОМЛ старше 65 лет. В 2011 г. были опубликованы предварительные результаты исследования III фазы у пациентов старше 65 лет с *de novo* и вторичными ОМЛ. Все больные имели хромосомные изменения неблагоприятного и промежуточного прогноза. Проводилось сравнение эффективности децитабина с традиционной терапией: малые дозы цитарабина или только сопроводительная терапия (контрольная группа). Цитарабин вводился подкожно в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> однократно в течение 10 последовательных дней каждые 4 нед. или по 20 мг/м<sup>2</sup> 1-часовая инфузия на протяжении 5 последовательных дней каждые 4 нед. Медиана ОВ при использовании децитабина и в контрольной группе составила 7,7 и 5 мес. соответственно ( $p < 0,05$ ). На основании результатов этого исследования к окончанию 2012 г. ожидается решение FDA и ЕМА по одобрению децитабина для использования у больных ОМЛ старших возрастных групп.

Обнадеживающие результаты у пожилых пациентов с ОМЛ получены при использовании клофарабина в качестве терапии первой линии. Как правило, клофа-

рабин применяется в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>/сут 1-часовая инфузия в 1–5-й день в индукции и по 20 мг/м<sup>2</sup>/сут на этапах реиндукции/консолидации (до 6 курсов). В германском исследовании AML14 частота ПР при использовании клофарабина оказалась статистически значимо выше по сравнению с цитарабином в малых дозах (48 и 17 % соответственно;  $p = 0,0001$ ). Интересно, что показатели частоты ПР при применении клофарабина оказались статистически сопоставимыми у пациентов с хромосомными аберрациями неблагоприятного и промежуточного прогноза (44 и 54 % соответственно). В то же время при использовании цитарабина в малых дозах ПР не были достигнуты ни у одного из пациентов с изменениями кариотипа неблагоприятного прогноза. Аналогичные данные получены в завершившемся в США многоцентровом исследовании CLO-243. Медиана возраста включенных в исследование больных была 70 лет. Частота непосредственного общего ответа на терапию клофарабином составила 46 % (38 % ПР, 8 % ПР с неполным гематологическим восстановлением), а при обнаружении неблагоприятных цитогенетических аберраций — 39 %. Медиана бессобытийной выживаемости составила 37 нед., медиана длительности ПР — 56 нед., медиана ОВ — 41 нед. в общей группе больных. Показатель 30-дневной летальности равнялся 9,8 %. В настоящее время инициирован целый ряд новых исследований. Так, группой ECOG проводится рандомизированное исследование III фазы у пациентов старше 60 лет по сравнению монотерапии клофарабином со стандартной химиотерапией, включающей индукцию по схеме «3+7» (доза даунорубицина 60 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день) с последующей консолидацией высокими дозами цитарабина.

В клинической практике также используется клофарабин в форме для приема внутрь. В представленной на ЕНА-2012 работе итальянских исследователей клофарабин применялся ежедневно по 20 мг внутрь в 1–5-й день в комбинации с малыми дозами цитарабина (по 20 мг п/к 2 раза в сутки в 1–10-й день). В это исследование были включены пациенты с крайне неблагоприятным прогнозом: возраст старше 60 лет, первично-резистентные формы ОМЛ или МДС высокого риска. Важно подчеркнуть, что лечение проводилось амбулаторно. Показатели непосредственной эффективности были обнадеживающими, ПР были достигнуты у 24 % больных, однако показатели выживаемости оказались неудовлетворительными.

#### **Новые препараты и препараты таргетного действия**

**Нуклеозидные аналоги.** Клофарабин одобрен FDA для использования при рецидивах и резистентных формах ОЛЛ. При ОМЛ препарат применяется в рамках клинических исследований, демонстрируя весьма обнадеживающие результаты особенно у ранее не леченных больных. У взрослых в отличие от детей клофарабин используется в дозе, не превышающей 40 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–5-й день.

**Гипометилирующие агенты** (децитабин, 5-азациитидин). Как уже отмечалось выше, в 2012 г. ожидается решение FDA и ЕМА по одобрению децитабина для использования у больных ОМЛ старших возрастных групп.

Новым интересным направлением представляется применение гипометилирующих агентов в качестве поддерживающей терапии после аллоТГСК с целью

снизить риск развития острой и хронической РТПХ, а также рецидива заболевания. Так, на ЕНА-2012 были представлены результаты проспективного исследования в группе пациентов с ОМЛ высокого риска, которым проводилась аллоТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования. На посттрансплантационном этапе поддерживающая терапия осуществлялась 5-азациитидином в дозе 36 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней. Курс повторялся каждые 28 дней, общая продолжительность лечения составила 1 год. Авторы исследования сделали выводы о том, что 5-азациитидин снижает риск развития как острой и хронической РТПХ, так и рецидивов ОМЛ.

Аналогичные результаты были получены при использовании на посттрансплантационном этапе у больных ОМЛ и МДС высокого риска другого гипометилирующего агента — децитабина. Препарат вводили в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней 1 раз в 5–6 нед. Кроме того, недавно начато рандомизированное исследование III фазы по использованию децитабина на этапе поддерживающей терапии в группе больных ОМЛ в возрасте старше 18 лет с хромосомными aberrациями неблагоприятного прогноза в период второй или последующих ПР. Согласно дизайну исследования, децитабин вводят в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней, суммарно 12 курсов. Результаты не опубликованы.

**Новый селективный ингибитор топоизомеразы II возароксин** (Sunesis Pharmaceuticals) эффективен при ОМЛ как в монорежиме, так и в комбинации с цитарабином. В клиническом исследовании II фазы у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ОМЛ использование возароксина (80–90 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й и 4-й дни) в комбинации с цитарабином (400 мг/м<sup>2</sup>/сут в виде суточной непрерывной инфузии в 1–5-й день или 1 г/м<sup>2</sup>/сут 2-часовая инфузия в 1–5-й день) позволило получить ПР у 25 % больных, ранняя летальность составила 3 %, медиана ОВ — 7,1 мес. В декабре 2012 г. было начато многоцентровое рандомизированное исследование возароксина в комбинации с цитарабином у пациентов при первом рецидиве или с первично-резистентным течением заболевания. В настоящее время комбинация возароксин + цитарабин может быть использована в качестве «мостика» к трансплантации у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением заболевания.

**Новый алкилирующий агент ларомустин** в клинических исследованиях I–II фазы продемонстрировал хорошую непосредственную эффективность. У пациентов с ОМЛ и МДС высокого риска старше 60 лет показатель частоты ПР составил 38 %, однако медиана ОВ оказалась лишь 3,4 мес. Исследования препарата были остановлены в апреле 2011 г. из-за высокой летальности, превысившей 40 %. Ларомустин вызывал прямое повреждение легких. В январе 2011 г. также было приостановлено исследование III фазы нового ингибитора топоизомеразы амонафида при вторичных ОМЛ. В этом исследовании при промежуточном анализе амонафида в комбинации с цитарабином не продемонстрировал никаких преимуществ по сравнению со стандартной схемой «3+7».

В последние годы с помощью молекулярного анализа открыт целый ряд дополнительных генетических изменений при ОМЛ с различными аномалиями кариотипа. Проводится изучение их прогностического значения и разработка новых терапевтических подходов. Наиболее часто определяемые мутации затрагивают гены c-KIT,

FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3), RAS, кодирующие тирозинкиназы — одно из важнейших звеньев в системе передачи сигналов в клетке. Эти мутации, по данным большинства исследований, ухудшают прогноз заболевания. В настоящее время особое внимание уделяется исследованиям ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) — противолейкозных цитостатических препаратов, представителей класса таргетных цитостатических агентов с избирательным воздействием на клетки, имеющих те или иные характерные генетические дефекты.

**Дазатиниб при ОМЛ с мутациями гена c-KIT.** Мутации гена c-KIT, приводящие к гиперэкспрессии рецепторной тирозинкиназы KIT, сравнительно редки у больных ОМЛ (до 6 % всех ОМЛ). Они связаны главным образом с группой CBF ОМЛ, характеризующихся хромосомными aberrациями t(8;21)(q22;q22) и inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q22), молекулярными эквивалентами которых служат химерные гены RUNX1-RUNX1T1 (CBF $\alpha$ ) (ранее назывался AML1-ETO) и CBF $\beta$ -MYH11 (CBF $\beta$ ) соответственно (до 30 % больных). Напомним, что CBF — это гетеродимерный транскрипционный фактор, состоящий из субъединиц  $\alpha$  (AML1) и  $\beta$ . CBF регулирует экспрессию ряда генов, участвующих в гемопоэзе. В группу CBF ОМЛ входят лейкозы, характеризующиеся мутациями в генах, которые кодируют субъединицы этого комплекса.

Наиболее часто встречающаяся мутация гена c-KIT — замена аспарагиновой кислоты в положении 816 киназного домена KIT (экзон 17). Мутация этой аминокислоты приводит к конститутивной активации рецептора. Также часто выявляются мутации, приводящие к делециям и вставкам в экзоне 8 гена c-KIT, затрагивающие иммуноглобулиновые домены рецептора, что выражается в гиперактивации рецептора в ответ на действие фактора стволовых клеток (SCF). Активированные в результате этих мутаций тирозинкиназы могут служить потенциальными мишенями для ИТК. Наиболее обнадеживающие результаты были получены при использовании дазатиниба. В исследовании иматиниба заметного терапевтического эффекта в отношении ОМЛ с мутациями гена KIT получено не было.

Дазатиниб — специфический ингибитор киназ Src и BCR-ABL. На примере клеточных линий было показано, что дазатиниб ингибирует лигандзависимое фосфорилирование KIT и пролиферацию клеток. В настоящее время двумя исследовательскими группами (AMLSG и CALGB) проводится совместное исследование в группе CBF ОМЛ по применению дазатиниба вместе со стандартной индукционной и консолидационной терапией и последующим проведением поддерживающего лечения дазатинибом в течение 1 года.

В 2011 г. были опубликованы результаты французского исследования DASA-CBF II фазы по использованию дазатиниба в монорежиме при CBF ОМЛ у МОБ-положительных больных или пациентов с ранним молекулярным рецидивом. В исследование были включены пациенты в первой полной ремиссии, но при обнаружении МОБ перед началом 2-го курса консолидации (снижение уровня транскрипта менее чем на 3 log), а также в случае развития молекулярного рецидива (увеличение уровня транскрипта более чем на 1 log при двух последовательных измерениях). Пациенты — кандидаты для проведения аллоТГСК были исключены из исследования. Дазатиниб



использовался в дозе 140 мг 1 раз в сутки на протяжении 12 мес. При увеличении уровня транскрипта или при отсутствии динамики в его уровне после 2 мес. терапии дозу препарата увеличивали до 90 мг 2 раза в сутки. В этом исследовании не было показано статистически значимого влияния дазатиниба на снижение риска гематологического рецидива у пациентов с СBF ОМЛ в период первой полной ремиссии. Преимущества отсутствовали как в общей группе больных, так и при обнаружении мутации гена КИТ.

**Ингибиторы FLT3-тирозинкиназы.** Мутации гена FLT3 приводят к независимой от лиганда димеризации и неконтролируемой активации FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) — рецепторной тирозинкиназы. Результатом этих молекулярных событий становится неконтролируемая пролиферация лейкозных клеток. Мутации могут происходить по типу внутреннего tandemного удвоения нуклеотидов в ДНК юкстамембранного домена гена FLT3 (FLT3/ITD — internal tandem duplication). Этот вид мутаций у больных ОМЛ наиболее частый (обнаруживается у 13,2–32 % у взрослых больных), в т. ч. у пациентов с нормальным кариотипом. Поскольку данная мутация не всегда оказывается простым tandemным удвоением, а часто сопровождается добавочными включениями нуклеотидов, нередко вместо термина «внутреннее tandemное удвоение FLT3» (FLT3/ITD) в настоящее время применяется термин «мутация длины FLT3» (FLT3 length mutation — FLT3-LM). Более редко (3–7 % больных ОМЛ) мутации протекают в виде точечных нуклеотидных замен, затрагивающих киназный домен гена FLT3 (FLT3/TKD), при этом они вызывают такой же, хотя и менее выраженный, пролиферативный эффект, как FLT3/ITD.

В большинстве сравнительных исследований продемонстрировано негативное влияние мутации FLT3/ITD на течение и результаты терапии ОМЛ. Кроме того, на прогноз влияет не только наличие FLT3/ITD, но и соотношение мутировавших и нормальных рецепторов. Под нормальными подразумеваются рецепторы «дикого» типа FLT3/WT. Утрата нормального аллеля, по всей вероятности, играет роль в прогрессировании заболевания. Больные ОМЛ с FLT3/ITD и утратой нормального аллеля имеют исключительно плохой прогноз. В то же время данные по прогностической значимости мутации FLT3/TKD противоречивы.

Вопрос оптимальной терапии FLT3-ITD ОМЛ остается открытым. Разработка новых ингибиторов конститутивно активированной в результате мутаций FLT3-тирозинкиназы представляет большой интерес. В то же время роль и место этих препаратов в современных программах терапии ОМЛ, оптимальные лечебные режимы и выбор наиболее эффективного лекарственного средства остаются неясными. Говоря о клиническом применении этой группы препаратов, необходимо отметить два важных момента. При использовании FLT3-ИТК I поколения в монорежиме эффективность оказывается недостаточной, ограничиваясь лишь снижением числа бластных клеток крови и, в меньшей степени, костного мозга. Более целесообразным представляется применение комбинации FLT3-ИТК с цитостатическими агентами. Кроме того, нельзя забывать и о другом весьма перспективном методе лечения в этой группе неблагоприятного молекулярно-генетического прогноза,

которым, как показали результаты недавно прошедших исследований, служит аллоТГСК.

В настоящее время проходят исследования несколько FLT3-ИТК: мидостаурин (PKC412), лестауртиниб (CEP-701), сунитиниб (SU-11248), сорафениб (BAY-43-9006), а также II поколения — квизартиниб (AC220). Результаты клинического применения перечисленных препаратов противоречивы. Так, недавно опубликованы данные 2 завершившихся исследований по оценке эффективности комбинации интенсивной химиотерапии с лестауртинибом у больных с рецидивами ОМЛ и с сорафенибом у пожилых пациентов с *de novo* ОМЛ. Добавление ИТК к интенсивной химиотерапии, однако, не улучшило результатов лечения. В конце 2011 г. было завершено исследование II фазы по изучению монотерапии квизартинибом у пациентов с рецидивами ОМЛ. Результаты оказались весьма обнадеживающими.

**Моноклональные антитела.** Гемтузумаба озогаминин (Милотарг) — гуманизированные анти-CD33-антитела, которые конъюгированы с противоопухолевым антибиотиком калихимидином. В 2004 г. препарат был одобрен для использования в США, но не странах Европы для лечения пациентов старших возрастных групп при рецидивах ОМЛ. В течение последних 2 лет были завершены и получены результаты нескольких крупных рандомизированных исследований III фазы по изучению Милотарга. При этом результаты исследования AML SWOG S0106 стали основанием для отзыва одобрения FDA по использованию этого препарата в США. В указанном исследовании Милотарг применялся в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> на 4-й день от начала проведения схемы «3+7», при этом доза даунорубицина составила 45 мг/м<sup>2</sup>. Исследование было приостановлено ранее намеченного срока из-за статистически значимо более высокого показателя летальности на этапе индукции ремиссии при использовании Милотарга по сравнению со стандартной схемой «3+7» (5,4 vs 1,4 %;  $p < 0,05$ ), а также отсутствия преимуществ в показателях непосредственной эффективности и отдаленных результатах терапии. В то же время в других 3 крупных рандомизированных исследованиях III фазы (MRC AML15, MRC AML16 и ALFA-0701) добавление к стандартной схеме «3+7» Милотарга в дозе 3 мг/м<sup>2</sup> на этапе индукции или индукции и консолидации позволило статистически значимо улучшить отдаленные результаты терапии, БРВ и ОВ. Однако использование Милотарга даже в дозе, не превышающей 3 мг/м<sup>2</sup>, у 1/3 пациентов сопровождалось развитием печеночной токсичности и длительной тромбоцитопенией. Интересно отметить, что наиболее значимые преимущества Милотарг продемонстрировал у пациентов старше 60 лет (исследования MRC AML16 и ALFA-0701), а также при ОМЛ с благоприятным прогнозом, в частности СBF ОМЛ.

Прайминг с использованием ростовых колониестимулирующих факторов (гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального), выступающих в качестве химиосенсибилизирующих агентов, продолжает оставаться предметом изучения на протяжении вот уже 15 лет, не потеряв свою актуальность и по сей день. В соответствии с ELN-2010 он рекомендован для использования в рамках клинических исследований, но не в рутинной практике. По всей видимости, методика прайминга может играть определенную роль в лечении

отдельных вариантов ОМЛ, которые еще предстоит определить.

**Полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА)**, будучи базисной неотъемлемой частью современной терапии острого промиелоцитарного лейкоза, продолжает исследоваться и при других вариантах ОМЛ. Результаты противоречивы. В нескольких исследованиях были

показаны преимущества АТРА в терапии ОМЛ с изолированной мутацией гена NPM1 в отсутствие мутации FLT3-ITD по частоте достижения ПР и бессобытийной выживаемости. Противоположные результаты были получены в крупном исследовании британской группы MRC. Таким образом, АТРА, по всей видимости, может иметь свое место в терапии отдельных вариантах ОМЛ.

## МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

Образовательная программа 17-го конгресса ЕНА по множественной миеломе включала три лекции.

**Первая лекция «Биологическая характеристика множественной миеломы»** была представлена F.E. Davies из отдела молекулярной патологии Института исследования рака в Саттоне (Великобритания).

В течение последнего десятилетия имеется огромный прогресс в понимании молекулярной биологии множественной миеломы (ММ). Генетические исследования показали, что гипердиплоидность и транслокации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов представляют собой первичные генетические повреждения при ММ. Далее происходит ряд других генетических нарушений: делеции и удлинения хромосом, мутации генов и эпигенетические модификации, которые приводят клетку к миеломному фенотипу. Эти молекулярные перестройки изменяют ключевые сигнальные пути роста и выживания плазматических клеток. В молекулярной генетике эти сигнальные пути имеют устоявшиеся названия JAK/STAT, RAS/RAF/MAPK, NFκB, MYC и PI3K и др. В начале патологического процесса существует сложная взаимосвязь между миеломной клеткой и поддерживающим ее микроокружением. Во время прогрессирования заболевания приобретение дальнейших перестроек позволяет клеткам стать независимыми от стромальных взаимодействий и развивать резистентность к лечению. Некоторые генетические повреждения влияют на клинический исход или представляют собой потенциальные терапевтические мишени. Автор делает вывод, что миелома развивается как следствие многоступенчатого процесса, при котором клетки накапливают генетические перестройки, обеспечивающие выборочное преимущество роста. С точки зрения молекулярной генетики ММ — это не одна болезнь, а ряд связанных болезней, каждая из которых имеет отдельный молекулярный патогенез. Было показано, что ингибирование ключевых сигнальных путей на молекулярном уровне вызывает гибель миеломных клеток в лабораторных условиях. В настоящее время биологическая информация используется в клинике в основном для определения прогноза. Однако, по мнению автора, в недалеком будущем терапия ММ будет основываться на полной индивидуальной характеристике опухоли у каждого пациента, позволяющей проводить лечение, направленное на аномальные сигнальные пути этой конкретной опухоли. Уже становится очевидным, что потребуются несколько терапевтических средств, которые будут нацелены как на опухолевые клетки, так и на костномозговое микроокружение.

**Вторая лекция «Старые и новые стратегии лечения вновь выявленных пожилых пациентов с множественной миеломой, не кандидатов на трансплантацию»** была представлена M.V. Mateos и J.F. San Miguel из Института биомедицинских исследований и Университета Саламанки (Испания).

ММ составляет 1 % всех злокачественных опухолей и 10 % гематологических злокачественных новообразований. Медиана возраста на момент выявления заболевания составляет 70 лет, а  $\frac{2}{3}$  больных старше 65 лет. Результаты лечения больных ММ значительно улучшились за последнее десятилетие. Основные достижения касаются молодых пациентов в связи с применением высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и новых препаратов в начале лечения. Применение новых режимов лечения на основе талидомида, бортезомида и леналидомида расширило возможности и для больных старше 65 лет, не подходящих для трансплантации. В то время как увеличение показателей общей выживаемости (overall survival, OS) и выживаемости без прогрессирования (progressive free survival, PFS) остается конечной целью, продление периода без лечения и хорошее качество жизни стали целями, не менее важными. В эпоху лечения мелфаланом и преднизолоном (МР) задача заключалась в достижении частичного ответа (partial response, PR). В настоящее время, благодаря новым препаратам, полный ответ (complete response, CR) стал новой целью и у пожилых пациентов. Важность CR была подчеркнута в ряде исследований, которые показали, что пациенты, достигшие CR, имели лучшую выживаемость по сравнению с теми, у кого получен PR или менее выраженный эффект.

В ретроспективном анализе объединенных данных 1175 пациентов с вновь диагностированной ММ, получавших МР и новые препараты, достижение CR было связано с улучшением PFS и OS: 3-летняя PFS составила 67 % у пациентов, которые достигли CR vs 27 % у пациентов с очень хорошим частичным ответом (very good partial response, VGPR) или PR. 3-летняя OS была 91 % у пациентов, которые достигли CR, и 67–70 % у пациентов с VGPR или PR.

**Таким образом, для контроля эффективности лечения методы с высокой чувствительностью также должны применяться у пациентов пожилого возраста, т. к. это может помочь врачам определить оптимальный уровень ответа, индивидуализировать интенсивность и продолжительность лечения с приемлемым уровнем**