

Современные тенденции терапии
хронического лимфолейкоза

Подготовила канд. мед.
наук Ю.А. Алексеева

По материалам международного симпозиума «Открытия и инновации в лечении гемобластозов», Рим, Италия 11–12 мая 2007 г.

В работе представлен обзор материалов международного симпозиума «Открытия и инновации в лечении гемобластозов», проходившего 11–12 мая 2007 г. в Риме, Италия. Доклады были посвящены факторам прогноза при ХЛЛ, определению оптимальной тактики лечения, в том числе и в старшей возрастной группе, стандартам и перспективам.

Симпозиум «Открытия и инновации в лечении гемобластозов» проходил в Риме, Италия 11–12 мая 2007 г. В центре внимания была проблема лечения хронического лимфолейкоза: анализ предшествующего опыта и современные тенденции. Несмотря на то, что медиана выживаемости при ХЛЛ составляет 10 лет, индивидуальный прогноз вариабельный и определяется клиническими, иммунологическими и генетическими факторами. F. Bosch, Испания в своем докладе подчеркнул необходимость проведения риск-адаптированной терапии ХЛЛ. Совокупность ряда факторов позволяет выделить группы пациентов высокого и низкого риска раннего прогрессирования (таблица).



Фактор риска	Низкий риск (ОВ > 15 лет)	Высокий риск (ОВ < 5 лет)
Клиническая стадия	A по Binet; 0, I по Rai	B, C по Binet; II–IV по Rai
Уровень лимфоцитоза	Низкий	Высокий
Инфильтрация костного мозга	Лимфоцитарная инфильтрация костного мозга выражена умеренно, подавление других ростков кроветворения отсутствует	Диффузная инфильтрация костного мозга
Морфология	Типичная	Атипичная
Время удвоения абсолютного количества лимфоцитов	>12 мес	≤12 мес
Абдоминальные лимфоузлы при компьютерной томографии	Не увеличены	Увеличены
Цитогенетика	Нормальный кариотип, del13q	+12, del17p, del11q
ЛДГ, β2-микроглобулин	Нормальные уровни	Повышенные уровни
IgVH мутация	вариант с мутациями IgVH генов	вариант без мутаций IgVH генов
CD38 ZAP-70	<30% <20%	≥30% ≥20%

Примечание. ОВ – общая выживаемость.

Все большее значение при прогнозировании течения ХЛЛ приобретают молекулярно-генетические факторы (мутационный статус, цитогенетические нарушения). Стадия заболевания, тип инфильтрации костного мозга, время удвоения лейкоцитов, ЛДГ коррелируют с массой опухоли и меняются со временем, генетические же маркеры могут быть определены уже в дебюте болезни. Работами H. Dohner показана наибольшая общая выживаемость пациентов с делецией 13 хромосомы, средние показатели выживаемости опреде-

ляются при трисомии 12 хромосомы, крайне неблагоприятно влияют делеции 11 и 17 хромосом. Определение транслокаций del 13q, +12, del 17p, del 11q является крайне желательным перед началом лечения.

К настоящему времени доказана патогенетическая роль гена TP53 в развитии неблагоприятных форм хронического лимфолейкоза. Локализуясь на 17 хромосоме, ген выполняет функцию контроля клеточного цикла, запуска апоптоза в клетках с поврежденной ДНК. Блок этого механизма след-

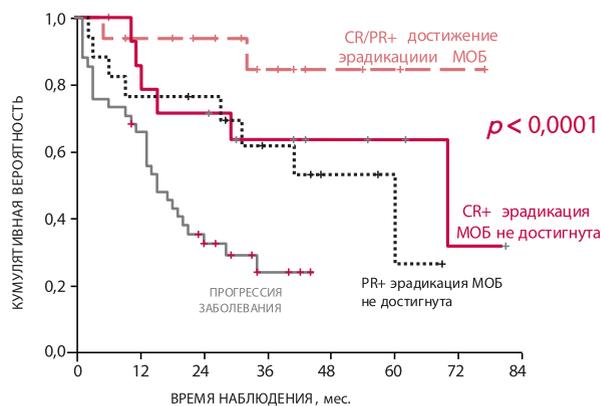
ствии делеции 17 хромосомы и подавление работы гена *TP53* способствует неконтролируемому делению клеток с поврежденным геномом. Выявление гиперэкспрессии белка p53 ассоциируется со снижением чувствительности клеток к действию цитостатиков (флударабин) и ритуксимаба.

Длительное время стандартом в лечении хронического лимфолейкоза было назначение хлорбутина. Применение этого вида терапии носило паллиативный характер и существенно не сказывалось на длительности жизни и главным образом, позволяло контролировать симптомы заболевания (лимфоцитоз, размеры лимфатических узлов). Даже появление флударабина на этапе применения его в виде монохимиотерапии не привело к росту общей выживаемости пациентов. Комбинация же флударабина с циклофосфаном (FC) или митоксантроном привела к увеличению частоты полных ответов и оказала влияние на длительность выживания пациентов. Очевидно, что на сегодняшний день доказана эффективность режима FC в первой линии терапии ХЛЛ. По данным исследования GCLLSG CLL4, общий ответ в этом случае наблюдается в 94,5%, полные ремиссии развиваются в 23,8% случаев.

Проведенные клинические исследования убедительно показывают улучшение показателей клинической эффективности (общая и бессобытийная выживаемость, частота полного и частичного ответов) при использовании в терапии хронического лимфолейкоза моноклональных антител — ритуксимаба (мабтера) и алемтузумаба (кэмпас).

Алемтузумаб — гуманизированное моноклональное антитело, направленное на CD-52 антиген. Этот антиген представлен на лимфоцитах различных стадий дифференцировки, исключая плазматические клетки, моноциты, макрофагах и эозинофилах. Высоко экспрессирован на лимфоцитах при ХЛЛ. Действие моноклонального антитела осуществляется с участием системы комплемента. Кэмпас является активно изучаемым препаратом. Клинические исследования препарата не ограничиваются применением при хроническом лимфолейкозе. Активно изучается роль алемтузумаба в лечении Т-клеточных лимфолипролиферативных заболеваний, при аллогенных трансплантациях стволовых клеток крови для контроля реакции трансплантат против хозяина, в терапии апластической анемии, иммунных цитопений, васкулитов. Персистирующая Т-клеточная деплеция, развивающаяся после применения алемтузумаба, приводит к повышенному риску вирусных инфекций. Возможность повышения частоты развития вторых опухолей требует изучения, особая осторожность существует относительно EBV (вирус Эпштейна—Барр)-ассоциированных лимфолипролиферативных заболеваний. Восстановление естественных киллеров происходит за 4–6 нед, а сниженное количество CD4-позитивных клеток может выявляться в течение нескольких месяцев. Механизм действия кэмпаса и вызываемая препаратом лимфопения заставляют предполагать эффективность препарата при лечении иммунной тромбоцитопении, анемии, синдроме Фишера—Эванса, антифосфолипидном синдроме, пароксизмальной ночной гемоглобинурии. На сегодняшний день имеется лишь единичный опыт применения кэмпаса при этих состояниях. Большинство наблюдений свидетельствуют о наступлении положительного эффекта в период от 1 нед до 9 мес, но высока и частота наблюдающихся рецидивов в сроки от 2 до 14 мес. Насколько оптимален этот терапевтический подход, покажет время.

При лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) применение алемтузумаба позволяет получать полные молекулярно-генетические ремиссии даже при наличии резистентности к флударабину, достижение ремиссии достоверно увеличивает общую выживаемость (рисунок).



Зависимость общей выживаемости от достижения эрадикации минимальной остаточной болезни (МОБ) после терапии кэмпас (Moreton et al. J Clin Oncol. 2005; 23:2971–9)

Клинические исследования, ранее проведенные группами M. Keating, A. Osterborg, показали высокую клиническую эффективность алемтузумаба при хроническом лимфолейкозе, рефрактерном к лечению флударабином и при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе. P. Hillmen представил на симпозиуме результаты исследования SAM 307. В исследовании проводилось сравнение использования монотерапии хлорбутином и алемтузумабом в двух группах у пациентов, которые не получали ранее лечения. Выживаемость без прогрессии оценивалась у 297 пациентов с медианой возраста 60 лет. Группы были сопоставимы по факторам риска. Алемтузумаб назначался в первой группе в дозе 30 мг внутривенно три раза в неделю в течение 12 нед, во второй группе применялся хлорбутин в дозе 40 мг/м² с интервалом 28 дней продолжительностью до 12 мес. Общий ответ в группе алемтузумаба составил 83% (полные ремиссии — 24%), в группе хлорбутина 55% (полные ремиссии — 2%). Достигнуты достоверные различия 3-летней беспрогрессивной выживаемости, наиболее выраженные у пациентов с делецией 11q или 17p. Исследование показало приемлемый профиль токсичности. При применении алемтузумаба чаще наблюдалась нейтропения — 46% против 28% в группе хлорбутина ($p=0,002$). Общая частота инфекций была сравнима, за исключением преобладания в группе алемтузумаба случаев активации цитомегаловирусной инфекции. Хотелось бы обратить внимание, что риск инфекционных осложнений при нейтропении, по-видимому, нивелируется снижением частоты инфекций у пациентов, достигших максимального противоопухолевого ответа 14).

По данным Moreton, эффективность алемтузумаба при ХЛЛ выше в случае отсутствия лимфоаденопатии. Полные ремиссии в этом случае достигаются у 71%, частичные — у 19% пациентов. При наличии лимфоаденопатии, превышающей 5 см в диаметре, полных ремиссий не наблюдается, а частичные достигаются только у 18%.

По мнению Robin Foà (Италия), следующим шагом вперед является включение алемтузумаба в режимы комбинированной терапии. Представляется, что Flu-CAM (флударабин 30 мг/м² 1–3-й день, алемтузумаб 30 мг/м² 3 раза в неделю) — одна из наиболее перспективных комбинаций в силу синергизма действия. В исследовании второй фазы были включены 36 пациентов с рецидивирующим и рефрактерным ХЛЛ. Средний возраст в изучаемой группе составил 61,5 года. У 53% пациентов достигнута частичная, а у 30% — полная ремиссии. Третья фаза данного исследования продолжается. Иницированы также исследования других комбинаций: Cam-Dexa (CLL20), FC-Cam (CLL-2L,

NIGUARDA). При комбинации FC с ритуксимабом и алемтузумабом у 44 пациентов, ранее получавших несколько линий терапии и признаками прогрессии заболевания, достигнуто 27% полных и 38% частичных ремиссий, причем среди полных ремиссий в 92% случаев наблюдалась эрадикация минимальной остаточной болезни. Пациенты, достигшие эрадикации минимальной остаточной болезни, имеют наилучшие показатели общей и бессобытийной выживаемости.

Вероятно, подобные режимы займут свое место в терапии ХЛЛ, особенно в группе пациентов молодого возраста, нуждающихся в ранней агрессивной терапии. Однако окончательные выводы о преимуществах и приемлемости токсичности не сделаны. Не подлежит сомнению необходимость адаптированной к возрасту терапии.

Выступление Valentin Goede (Германия) на симпозиуме было посвящено трудностям лечения пациентов старше 65 лет и имеющим сопутствующую патологию. Риск возникновения ХЛЛ увеличивается с возрастом, аналогичную динамику имеет ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, вторые опухоли. К 75 годам сопутствующие заболевания имеют 95% пациентов, причем, у 40% больных их не менее пяти. При этом процент включения пожилых пациентов в клинические исследования невелик (при лейкемии он не превышает 20%), что затрудняет перенесение оптимистичных результатов клинических исследований в эту возрастную группу на практике. Наличие более двух серьезных сопутствующих заболеваний является дополнительным фак-

тором риска смерти у больных ХЛЛ. Анализ летальности, связанной и не связанной с прогрессией ХЛЛ, позволяет оптимизировать терапевтический подход. Задача не из легких: минимизировать токсичность, стремясь получить наилучший противоопухолевый ответ. С этой целью предпринимаются попытки проведения возрастной коррекции дозы в режиме FC. Так, возможно снижение дозы флударабина до 15 мг/м² 1–4-й день и циклофосфана до 200 мг/м² 1–4-й день. При этом частота достижения положительного ответа составляет 85%. В 20% наблюдается развитие миелотоксичности III–IV степени и в 5% — инфекций III–IV степени. Органная токсичность не превышает 5%. К снижению токсичности приводит применение монотерапии флударабином по 30 мг/м² в 1, 3, 5-й дни, а также назначение эритропоэтина, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, оптимизация терапии сопутствующих заболеваний. Появление флударабина для перорального применения делает возможным амбулаторное проведение режима FC. Доказана его эквивалентность внутривенному способу введения, подчеркнул в докладе Bruno Cazin, Франция.

При подведении итогов симпозиума «Открытия и инновации в лечении гемобластозов» прозвучали вопросы, которые еще предстоит решить. Это и прогностическая стратификация, применение новых моноклональных антител, таргетных молекул, мониторинг минимальной резидуальной болезни, более ранние сроки начала лечения, определение места консолидирующей и поддерживающей терапии.

