

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

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

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

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

В-КЛЕТОЧНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовлено канд. мед. наук А. Б. Федоровым

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

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

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

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

Множество прогностических факторов было апробировано в течение 1970–1980-х годов. Как прогностические факторы рассматривались некое пороговое количество лимфоцитов, морфология, размер и фенотип лимфоцитов, уровень β_2 -микроглобулина, уровень CD23 и активность тимидинкиназы. Однако надежность и реальная ценность этих факторов оказалась невысокой. В последнее время теряют свою значимость и такие прогностические маркеры-«долгожители», как характер лимфоидной инфильтрации костного мозга — диффузная или очаговая, а также время удвоения лимфоцитов. Этот фактор, введенный в клиническую практику еще в 1966 г., в течение длительного времени оставался одним из основных способов, как считалось, предсказать агрессивность течения заболевания. Однако имеются обоснованные данные, свидетельствующие против этого. Выявленные в течение 1990-х годов новые молекулярные и цитогенетические маркеры

оказались более достоверными и надежными.

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

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

блюдается в 15 % случаев у пациентов в IV стадии заболевания. Это генетическое событие развивается в течение опухолевого процесса, т. к. мутация гена *p53* редко наблюдается у пациентов на ранних стадиях заболевания.

Последние результаты изучения ХЛЛ свидетельствуют о том, что он не является однородным заболеванием, а представлен как минимум двумя формами, существенно отличающимися клиническим течением и прогнозом и характеризующимися отсутствием или наличием в лейкоцитарных клетках соматических мутаций генов, кодирующих варибельные участки тяжелых цепей иммуноглобулинов. Однако на сегодняшний день не выяснено, происходят ли эти две формы ХЛЛ из различных клеточных линий или клетки имеют одно происхождение, но какие-то биологические события вынуждают их развиваться различными путями. Форма ХЛЛ с немутированными генами характеризуется быстрым прогрессированием и короткой выживаемостью. В то же время исследование мутационного статуса с технической точки зрения — трудная задача даже для крупных лечебных учреждений, что делает его малоприменимым для широкой практики. К тому же к настоящему времени еще не решен вопрос стандартизации теста. Нет пока ответа на вопрос, какой процент мутации лучшим образом коррелирует с прогнозом. Кроме того, есть данные, что использование редкого гена *VH3.21* может обуславливать плохой прогноз вне зависимости от мутационного статуса. Важно заметить, что в настоящее время мутационный статус пока не является стратифицирующим фактором, поскольку никак не влияет ни на выбор первоначальной терапии, ни на тактику в период наблюдения.

Учитывая сложность определения мутационного статуса, ведется поиск суррогатных маркеров, которые коррелируют с ним. В настоящее время наиболее подходит на эту роль протеин тирозинкиназа ZAP-70. Этот белок экспрессируется нормальными Т-лимфоцитами и является составной частью Т-клеточного рецептора. ZAP-70 не экспрессируется нормальными В-клетками, но обнаруживается на мембране лейкоцитарных клеток ХЛЛ в комплексе с рецепторами иммуноглобулинов. Он имеет важную функцию по передаче сигнала с клеточной мембраны к генам, отвечающим за клеточную пролиферацию и деление. В настоящее время показано, что экспрессия ZAP-70 наблюдается практически всегда у больных с немутированным состояни-

ем варибельного участка гена тяжелых цепей иммуноглобулинов. Однако такой полезный суррогатный маркер мутационного статуса пока также не может получить широкого распространения в клинике по причине того, что существующие методы оценки экспрессии ZAP-70 — ПЦР, блоттинг и проточная цитофлюориметрия — пока еще недостаточно стандартизованы для рутинной практики. Отсутствие совпадения между экспрессией ZAP-70 и мутационным статусом колеблется у различных исследователей от 5 до 25 %, нет пока и единого стандарта, какой процент позитивных клеток считать определяющим. Так же как и мутационный статус, ZAP-70 в настоящее время не рассматривается как стратифицирующий фактор в отношении выбора лечебной тактики.

Еще один важный претендент на звание суррогатного маркера мутационного статуса — CD38. Это один из видов трансмембранных гликопротеинов, который функционирует как энзим. Он не является маркером принадлежности к определенной клеточной линии, а экспрессируется в процессе В- и Т-клеточной дифференцировки. Этот протеин обнаруживается на всех гемопоэтических клетках на ранних стадиях созревания. В течение последних нескольких лет опубликовано множество работ, касающихся взаимоотношения экспрессии CD38 и мутации генов иммуноглобулинов. Первые полученные данные показали корреляцию между высокой экспрессией CD38 и отсутствием мутаций генов иммуноглобулинов. Учитывая относительную легкость оценки с помощью проточной цитометрии, CD38 некоторое время позиционировали как суррогатный маркер немутированной формы ХЛЛ. Однако накопление данных в этом направлении вынудило отказаться от однозначной интерпретации экспрессии CD38. Кроме того, экспрессия этого протеина, в отличие от мутационного статуса, может меняться в течение заболевания. Этот маркер сохранил свое значение как независимый от мутационного статуса прогностический фактор, свидетельствующий о плохом прогнозе у пациентов на ранних стадиях заболевания. Однако пока нет четкого общепринятого представления, насколько этот фактор важен для выбора терапевтической тактики.

Таким образом, делает вывод М. Hallek, изучение описанных прогностических маркеров, за исключением цитогенетических (с помощью FISH), в настоящее время не может быть рекомендовано для рутинной практики, т. к.

они не являются значимыми для принятия терапевтического решения. Однако они должны изучаться в клинических исследованиях и в том случае, когда важно лучше знать прогноз в конкретном клиническом случае.

Наиболее содержательные доклады были представлены на симпозиуме под красноречивым девизом «Путеводный свет: освещая современные концепции в лечении ХЛЛ и Т-клеточных неходжкинских лимфом», организованном одним из главных спонсоров конференции компаний Bayer Schering Pharma, которая наиболее активно работает именно в сфере терапии ХЛЛ. Симпозиум был всецело посвящен успехам применения препарата Кэмпас в лечении лимфолиферативных заболеваний — ХЛЛ и Т-клеточных лимфом. Профессор М. J. Keating из M. D. Anderson Cancer Center представил обобщение под заголовком «Терапия анти-CD52 антителами: путеводный свет к улучшению результатов лечения больных». Безусловно, алемтузумаб оказался очень полезным препаратом при лечении первичных или рецидивирующих случаев ХЛЛ, не отвечающих на лечение флударабином. Еще достаточно недавно прогноз у этих пациентов был крайне плох из-за отсутствия реальных эффективных альтернатив флударабину. По собственным данным из M. D. Anderson Cancer Center, медиана общей выживаемости больных, первично резистентных к флударабину, составляет 10 мес. и только 40 % живут более одного года. Прежде всего, это группа пациентов, имеющих фактор риска — делецию 17p. Кэмпас в настоящее время позиционируется как пока единственный способ лечения этой категории больных. Однако имеющиеся данные пока представлены единичными, не всегда крупными исследованиями.

По данным М. J. Keating, общий ответ при лечении Кэмпасом резистентных к флударабину больных, первичных и рецидивировавших, составляет 31 %, преимущественно на уровне частичной ремиссии, только 2 % больных достигли полной ремиссии, медиана общей выживаемости при этом составила 16 мес. Комбинация флударабина и Кэмпаса — FluCam — позволяет еще повысить уровень ответа у больных, получивших несколько линий терапии: общий ответ достигает 83 % с частотой полных ремиссий порядка 30 %. Однако такие хорошие результаты этого исследования можно объяснить тем, что во всей исследуемой группе из 36 пациентов только 9 были рефрактерны к флударабину. В насто-

ящее время Германской группой по изучению ХЛЛ проводится исследование CLL2L, в котором для лечения рецидивирующих и резистентных пациентов (резистентность к флударабину не является обязательной) применяется комбинация флударабина, циклофосфана и Кэмпаса. По предварительным данным, общий ответ констатируется у 70 % больных и 25 % пациентов достигают полной ремиссии.

Особо отмечается, что режимы лечения Кэмпасом имеют «приемлемую токсичность», однако в целом процент пациентов, у которых зарегистрирована токсичность III–IV степени, прежде всего инфекции различной этиологии, достаточно высок. Очевидно, отсутствие других более эффективных методов лечения для рефрактерных и сильно «предлеченных» больных делают эту токсичность «приемлемой». В любом случае абсолютно ясно, что повышение роли сопроводительной терапии — один из основных вызовов в наступившую эпоху терапии лимфотоксичными антителами.

М. J. Keating, признанный эксперт, давно и активно внедряет антитела в лечение ХЛЛ. С 1999 г. он в своем

медицинском центре Хьюстонского университета ведет изучение эффективности комбинации мабтеры, флударабина и циклофосфана у первичных больных вне зависимости от наличия прогностических факторов. Особенностью данной схемы R-FC является то, что, начиная со 2-го курса применяется более высокая доза мабтеры — 500 мг/м². Исследование не является сравнительным и рандомизированным, проводится в одном центре, однако публикуемые результаты привлекают огромное внимание. К настоящему времени в исследование включено более 300 пациентов. Уровень общего ответа достигает 95 %, при этом полная ремиссия констатирована у 72 % пациентов, частичная, в т. ч. «нодулярная», — у 22 %, а медиана выживаемости к настоящему времени пока не достигнута. Эти результаты явно превосходят результаты всех флударабинсодержащих режимов, изученных в других клинических исследованиях. Благодаря таким результатам, а также высокому авторитету М. D. Anderson Cancer Center схема R-FC, не прошедшая пока сравнительных рандомизированных многоцентровых исследований, в настоящее время является главным претен-

дентом на звание «золотого стандарта» в первой линии лечения ХЛЛ.

М. J. Keating не позиционирует свою схему R-FC как стратифицирующую: все пациенты получают одинаковое лечение вне зависимости от факторов прогноза — мутационного статуса генов иммуноглобулинов, экспрессии ZAP-70 и цитогенетических нарушений. Однако 4 % пациентов в этом исследовании не отвечают на первичную терапию R-FC — это преимущественно пациенты, у которых выявляется делеция 17p. Это еще один веский аргумент в пользу того, что эта группа пациентов не должна в первой линии терапии получать терапию флударабинсодержащими схемами. Именно в этой нише Кэмпас имеет наилучшие перспективы, однако его эффективность (общий ответ менее чем у 1/3 пациентов, единичные полные ремиссии и короткая медиана общей выживаемости) не вызывает, очевидно, большого оптимизма, в т. ч. и у М. J. Keating, который в своем продолжающемся исследовании пока не проводит стратификацию первичных пациентов, сразу выделяя перспективную группу для применения Кэмпаса.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Подготовлено д-ром мед. наук Г. С. Тумян

Классификация

Хорошо известно, что классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001) представляет собой перечень или список различных вариантов лимфом с указанием их клинических, иммуноморфологических, цитогенетических и молекулярно-биологических характеристик. Однако за последние 6–7 лет были получены новые научные данные, которые послужили основанием для некоторого пересмотра существующих ранее взглядов. Был создан международный комитет, в который вошло более 75 гематопатологов и онкогематологов, и в сентябре 2008 г. планируется выпуск 2-го, переработанного издания классификации ВОЗ, основные положения и нововведения которой были доложены на конгрессе.

В-зрелоклеточные лимфомы.

Предложены новые критерии диагностики, стадирования и определения прогноза при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). В новом издании классификации будет дано описание моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (MBL), характеризующегося монокло-

нальной экспансией В-клеток с типичным фенотипом ХЛЛ у здоровых лиц. Четко очерчены различия между лимфоплазмочитарной лимфомой и макроглобулинемией Вальденстрема. Признано нецелесообразным разделение фолликулярной лимфомы (ФЛ) на цитологические степени: объединены в одну I, II и IIIa типы, а IIIb включена в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ). Определены такие понятия, как ФЛ тонкой кишки (имеет индолентное течение), кожный вариант ФЛ (CD10+, BCL2-негативная опухоль с благоприятным прогнозом) и ФЛ *in situ* (в реактивном фолликуле определяется интрафолликулярная опухоль с t(14;18)(q32;q21) и экспрессией BCL2). Выделена лимфома маргинальной зоны у детей, сходная по течению и морфоиммунологической характеристике с таковой у взрослых. Четко ограничены различные морфологические варианты ДВКЛ, отдельно представлены экстранодальные формы (первичная медиастинальная, первичная лимфома ЦНС, кожный leg-типе, интраваскулярная, первичная выпотная лимфома). Очерчены новые варианты ДВКЛ: неспецифицированная (DLBCL not otherwise specified), ви-

рус Эпштейна—Барр-позитивная лимфома пожилых (EBV + DLBCL of the elderly), лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением (DLBCL associated with chronic inflammation) и ALK-позитивная ДВКЛ лимфома (ALK positive DLBCL). Несмотря на современные возможности диагностики лимфом, существуют пограничные (borderline cases) ситуации, которые формируют так называемую серую зону: с одной стороны, лимфома Беркитта и ДВКЛ, с другой — классическая лимфома Ходжкина и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

Т-зрелоклеточные лимфомы условно разделены на 4 категории: лейкозные, нодальные, экстранодальные, кожные. Наиболее распространенными являются нодальные лимфомы, в состав которых входят периферическая неспецифицированная (23 %), ангиоиммунобластная (18 %), анапластическая CD30+ ALK-позитивная (7 %) и анапластическая CD30+ ALK-негативная (6 %) лимфомы (последние два рассматриваются как отдельные варианты Т-клеточных лимфом). Необходимо отметить, что среди кожных лимфом отдельно определена анапластиче-