

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовили д-р мед. наук проф. А.Ю. Зарицкий, канд. мед. наук Е.Г. Ломаца

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) как модель гемобластоза с наиболее успешно изученным патогенезом и высокоэффективной патогенетически направленной терапией продолжает привлекать большое внимание ученых всего мира. Доказательством этому является огромное количество представленных абстрактов, постеров, образовательных программ и сессий, посвященных проблемам ХМЛ, в декабре 2007 г. на конгрессе Американской ассоциации гематологов.

Статус иматиниба как первой линии терапии хронической фазы (ХФ) ХМЛ прочно укрепили результаты клинического исследования IRIS. В данном исследовании к шести годам наблюдения большинство больных (65,8%) продолжают терапию иматинибом. Общая выживаемость (ОВ) на фоне терапии иматинибом остается высокой — 88% в общей группе и 91% при исключении больных, получивших аллотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК). Крайне важным является то, что частота трансформации в фазу акселерации (ФА) и бластный криз (БК) с годами постепенно уменьшалась и между 5 и 6 годами наблюдения составила 0%. Частота достижения полного гематологического ответа (ПГО), большого цитогенетического ответа (БЦГО) и полного цитогенетического ответа (ПЦГО) составила 97, 89 и 83% соответственно. Важно, что ПЦГО сохраняется стабильным у 91,5% пациентов. Кроме того, при цитогенетическом рецидиве у части больных сохраняется возможность восстановления ПЦГО (Abstract #25). В данном исследовании частота полного и большого молекулярного ответов (ПМО и БМО) к шести годам терапии иматинибом достигла 41 и 80% соответственно. Высокая эффективность иматиниба у больных в ранней хронической фазе ХМЛ была показана и в других исследованиях (Abstracts #1045; 4554; 4558).

F. Guilhot et al подтвердили важность достижения ПЦГО. Было показано, что ОВ, бессобытийная выживаемость (БВ) и выживаемость без прогрессии в ФА или БК (ВБП) достоверно выше у больных с ПЦГО по сравнению с пациентами, никогда его не достигшими (Abstract #27). Хотя в данном исследовании выявить четкую связь между этими показателями и временем достижения ПЦГО не удалось, в опубликованных ранее, а также пред-

ставленных на данном конгрессе работах была показана значимость своевременного получения ПЦГО, как одного из наиболее важных маркеров скорости элиминации опухолевых клеток.

Время достижения ПЦГО, так же как и ПГО, БЦГО и БМО, лежит в основе деления больных на группы «оптимального», «субоптимального» и «недостаточного» ответов на терапию иматинибом. Актуальность выделения данных групп еще раз подтвердили результаты проведенного исследования J.Cortes et al. Было показано, что к 24 мес лечения частота достижения ПЦГО и БМО наиболее высокая, а вероятность трансформации в ФА или БК наиболее низкая в группе больных с «оптимальным» ответом, которая определяется как достижение ПГО к 3 мес, БЦГО к 6 мес, ПЦГО к 12 мес и БМО к 18 мес. Самой неблагоприятной оказалась группа больных с «недостаточным» ответом, определенным как отсутствие ПГО к 3 мес, БЦГО к 12 мес и ПЦГО к 18 мес терапии иматинибом или утрата ранее достигнутых ответов. Хотя эффективность терапии больных с «субоптимальным» ответом была выше, чем в этой последней группе, она оказалась достоверно хуже по сравнению с группой больных с «оптимальным» ответом (Abstract #1932).

В качестве преодоления резистентности по-прежнему широко обсуждалась целесообразность повышения дозы иматиниба. Улучшение результатов терапии (достижение ПЦГО, БМО и их стабильность) при применении иматиниба в суточной дозе 600–800 мг в группах пациентов как «субоптимальным», так и с «недостаточным» ответом было показано во многих работах (Abstracts #1035; 1047; 2967). При этом в работе D. Rea et al было показано, что если повышение дозы иматиниба в группе больных с «субоптимальным» цитогенетическим ответом (минимальный или малый ЦГ ответ к 6 мес, БЦГО к 12 мес) было достоверно эффективным, улучшение результатов при применении более высоких доз препарата у пациентов с «субоптимальным» молекулярным ответом (отсутствие БМО к 18 мес) выявлено не было (Abstract #1052).

Одним из способов предотвращения резистентности к терапии иматинибом может быть исходное применение препарата в высоких дозах. Проведенные работы подтверждают целесоо-

бразность такого подхода (Abstracts #26; 1048). При этом в докладах, посвященных этому вопросу, говорилось об очень высокой эффективности стандартных доз иматиниба в ХФ ХМЛ в общей группе пациентов. В связи с этим отмечалось, что нецелесообразно исходное применение препарата в высоких дозах у всех больных, подвергая их более высокому риску осложнений. Приоритетной задачей остается определение группы больных в ХФ ХМЛ с высоким риском резистентности к иматинибу и оценка эффекта применения высоких доз препарата в данной группе пациентов. В этом отношении интересными могут оказаться результаты исследования по применению иматиниба в дозе 800 мг в группе больных с высоким риском прогрессии ХМЛ по критериям Sokal (Abstract #26).

В контексте преодоления резистентности к иматинибу широко обсуждалось и применение новых ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы — нилотиниба и дасатиниба.

Нилотиниб доказал как высокую эффективность, так и низкую токсичность у больных, резистентных к гливеку (Abstracts #735; 1029; 2960). Кроме того, повышение дозы нилотиниба до 1200 мг/день у больных, резистентных к стандартной дозе препарата (800 мг/день), приводило к достижению ПГО и ПЦГО в этой группе пациентов (Abstract #1038).

Еще более привлекательным является терапия нилотинибом у больных в ХФ в качестве первой линии. В этой группе пациентов уже к 3 мес терапии 95%, а к 6 мес 100% больных достигают ПЦГО и сохраняют его к 12 мес терапии. Эти результаты выше по сравнению с ранее полученными данными на фоне лечения иматинибом в суточной дозе как 400 мг, так и 800 мг (Abstract #29). Кроме того, показана высокая частота достижения БМО и ПМО на фоне терапии нилотинибом как в качестве первой линии, так и у больных, резистентных к иматинибу (Abstract #2961).

Эффективность дасатиниба сравнима с результатами терапии нилотинибом как у больных в поздней, так и в ранней ХФ ХМЛ (Abstracts #29; 30; 734; 735). Частота ПЦГО к 3, 6 и 12 мес терапии дасатинибом в качестве первой линии, так же как и у нилотиниба, оказалась очень высокой и составила, соответственно, 79, 94 и 100% (Abstract #30).

Эффективность нилотиниба и дасатиниба у больных в ФА с резистентностью или непереносимостью к иматинибу была показана в работах F. Guilhot et al и P. Coutre et al (Abstracts #470; 471). При медиане наблюдения 14 мес частота ПГО, БЦГО и ПЦГО на фоне терапии дасатинибом, составила 45, 39 и 32% соответственно. Эти же показатели на фоне терапии нилотинибом (в исследование включены больные, получающие терапию в течение не менее 6 мес) составили 26,1, 29,4 и 16% соответственно.

Терапия дасатинибом в наиболее неблагоприятной группе больных — у больных в фазе БК с резистентностью или непереносимостью к иматинибу — оказалась достаточно эффективной. При наблюдении не менее 12 мес на фоне терапии дасатинибом большой гематологический ответ, БЦГО и ПЦГО достигли 34, 33 и 26% соответственно в группе больных с миелоидным БК и 35, 52 и 46% у больных с лимфоидным БК. Однако ответы были нестабильными. Так, медианы ВБП и ОВ у больных с миелоидным и лимфоидным БК составили, соответственно, 6,7 и 11,8 мес, 3 и 5,3 мес. Переносимость терапии в целом была неплохой, хотя задержка жидкости с выпотом в плевральную полость III–IV степени достигала 15 и 6% при миелоидном и лимфоидном БК соответственно. Требуются дальнейшие наблюдения для подтверждения эффективности дасатиниба в этой группе пациентов как в качестве монотерапии, так и в сочетании со стандартной полхимиотерапией.

Нилотиниб и дасатиниб зарегистрированы в США и во многих странах Европы. При этом применение дасатиниба рекомендовано во всех фазах, а нилотиниба — в ХФ и ФА ХМЛ. Препараты разрешены для применения в качестве второй или последующей линии терапии у больных с резистентностью к иматинибу или ее непереносимостью. Сравнительная оценка эффективности и безопасности этих препаратов не проводилась и вопрос о выборе между ними остается открытым. По всей вероятности, частота как гематологической, так и негематологической токсичности на фоне терапии дасатинибом выше по сравнению с нилотинибом. Однако при применении препарата в дозе 100 мг/день заметно улучшается его переносимость без снижения результатов терапии по сравнению с дозой 140 мг/день (Abstract #736). Кроме того, было отмечено, что выбор между нилотинибом и дасатинибом у резистентных к иматинибу пациентов может основываться на ха-

рактере выявленных у больного мутаций гена BCR-ABL.

В клинических и доклинических исследованиях продолжается оценка эффективности и безопасности новой генерации ингибиторов тирозинкиназ, как не подавляющих (босутиниб, INNO-406), так и подавляющих (ингибиторы аврора киназы, PHA 739358, XL228 и др.) T3151 мутантные клетки, а также препаратов, блокирующих образование BCR-ABL белка (ингибиторы «белков теплового шока», гомохаррингтонин, ингибиторы гистондеацетилаз-LBH589) (N.P. Shah. Education Book, p. 371–375; Abstract #733; 1030; 1032; 1050; 1051).

Интересно, что обсуждались вопросы возможности отмены иматиниба у больных с ПЦГО и/или БМО. Известно, что отмена иматиниба даже у больных с длительным ПМО приводит к молекулярному и цитогенетическому рецидиву. В связи с этим рекомендована продолжительная терапия иматинибом, а его отмена — только при отсутствии эффекта или развитии тяжелых не корригируемых симптоматической терапией побочных реакций. Интересной является работа A. Hochhaus et al: пациенты в ХФ в качестве первой линии получали сочетанную терапию иматинибом с препаратами ИНФ- α и монотерапию последними после достижения ПЦГО и/или БМО. Примечательно, что после отмены иматиниба у большинства больных при медиане наблюдения 1,2 года не только сохранялась ПЦГО и/или БМО, но часть из них впервые достигли ПМО на фоне поддерживающей монотерапии препаратами ИНФ- α . При этом глубина снижения BCR-ABL транскрипта на фоне монотерапии ИНФ- α коррелировала с экспрессией м-РНК миелобластина (протеиназа 3)-мишени для цитотоксических Т-лимфоцитов, через которых опосредован иммунный антилейкемический эффект препаратов данной группы (Abstract #28). В другом исследовании было показано, что иматиниб резко подавляет экспрессию протеиназы 3, и хотя при сочетанной терапии с ИНФ- α была достигнута высокая частота ПЦГО и БМО, высказаны сомнения в целесообразности такой сочетанной терапии, учитывая способность иматиниба подавлять иммунный ответ на ИНФ- α , а также вероятность усиления токсических эффектов лечения (Abstract #1027).

Несмотря на несомненно более высокую курабельность больных с помощью аллоТГСК по сравнению с иматинибом, роль данного метода лечения в ХФ ХМЛ остается неясной (Abstract

#1009). Иматиниб в качестве первой линии терапии у взрослых признан практически всеми учеными. В настоящее время спорным является роль аллоТГСК уже в качестве второй линии терапии. Успехи лечения больных второй генерацией ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназ (нилотиниб, дасатиниб) постепенно расширяют круг приверженцев консервативной терапии и для больных, резистентных к иматинибу. Тем не менее несомненно, что отсутствие эффекта на иматиниб является неблагоприятным фактором и, хотя на фоне новых ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы можно получить ПЦГО и БМО, их стабильность еще недостаточно изучена. С другой стороны, более широкое применение немиелоаблативных режимов кондиционирования, снижающих риск развития ранних посттрансплантационных осложнений, может повысить привлекательность аллоТГСК в группе пациентов, резистентных к иматинибу. В работе R.E. Champlin et al показана высокая эффективность и низкая смертность от осложнений аллоТГСК у больных в ХФ ХМЛ. Возможно, применение данного вида аллоТГСК является оправданным не только у больных, не достигших ПЦГО на фоне терапии иматинибом, но и у больных с ПЦГО, но без молекулярной ремиссии с целью индукции ПМО. В данном исследовании при сохранении лейкоэмических клеток после аллоТГСК с целью их элиминации использовали терапию иматинибом или донорскими лимфоцитами (Abstract #1028). Целесообразность применения иматиниба после аллоТГСК является несколько спорной. В работе D.Vund et al показано, что у больных, получивших аллоТГСК, *in vitro* под воздействием иматиниба резко снижается активность донорских Т-лимфоцитов (Abstract #2956). Подавление антилейкемического иммунного ответа, преимущественно опосредованного Т-лимфоцитами, может перевесить значимость циторедуктивного эффекта иматиниба. Требуется дальнейшее наблюдение для выяснения целесообразности применения иматиниба после аллоТГСК.

Несмотря на эффективность нилотиниба и дасатиниба у больных в продвинутых фазах ХМЛ, всеми учеными было признано, что аллоТГСК по-прежнему является терапией выбора в этой группе пациентов. Консервативная терапия должна использоваться как этап подготовки к аллоТГСК. У больных, не подлежащих аллоТГСК, необходимы дальнейшие поиски сочетанной терапии ингибиторов тиро-

зинкиназ со стандартными режимами полихимиотерапии или экспериментальными препаратами.

Недостаточная эффективность монотерапии как иматинибом, так и новыми ингибиторами тирозинкиназ, вероятно, обусловлена, BCR-ABL-независимой активацией многих сигнальных путей, обеспечивающих устойчивость лейкоэмической клетки к этой группе препаратов.

Доклад J.P. Radich на конгрессе был посвящен патогенезу БК ХМЛ. Было подчеркнуто, что ХМЛ на этапе БК перестает быть моногенным, т. е. контролируемым только сигналами, активированными геном BCR-ABL. Возникновение новых хромосомных aberrаций (изохромосома 17 со снижением экспрессии p53, трисомия 8 хромосомы с последующей гиперэкспрессией гена *bcl-2*, дополнительная Ph-хромосома), точечных мутаций в генах-супрессорах онкогенной трансформации (p53) или в генах, регулирующих процессы транскрипции и трансляции (SEBPA, PP2A, GATA2 и др.) характерно для лейкоэмических клеток в бластном кризе (J.P. Radich. Education Book, p.384–391; Abstract #1022).

В настоящее время в стандарты обследования больных ХМЛ для оценки эффекта терапии наряду с цитогенетическим исследованием, прочно вошли и молекулярные методы детекции количества гена BCR-ABL и его мутаций. Хотя проблемы стандартизации методик количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) по-прежнему существуют, целесообразность и значимость регулярного молекулярного мониторинга, особенно после достижения ПЦГО не вызывает сомнений. Прогностическое значение БМО и ПМО на фоне терапии ингибиторами тирозин-

киназ, а также после аллоТГСК несомненно. В докладе S.Branford еще раз было подчеркнуто, что увеличение количества BCR-ABL транскрипта даже при сохранении ПЦГО может быть сигналом возникновения резистентных клонов клеток и дальнейшего цитогенетического или гематологического рецидива. Была показана также значимость молекулярных методов исследования для определения мутантных клонов клеток у резистентных больных.

В кооперированном исследовании T.Ernst et al изучали чувствительность разных методик для детекции мутаций гена BCR-ABL у больных, получающих терапию нилотинибом или дасатинибом. Высокоразрешающая денатурирующая жидкая хроматография (denaturing high-performance liquid chromatography-DHPLC) и количественная аллельспецифичная ПЦР признаны наиболее оптимальными методами для выявления мутаций гена BCR-ABL, особенно в незначительном количестве. Было показано, что при появлении или исходном присутствии небольшого количества T315I мутантных клонов клеток на фоне терапии нилотинибом или дасатинибом даже при сохранении клинического эффекта отмечалось постепенное увеличение данного патологического мутантного клона (Abstract #321). Вероятно, при появлении мутаций гена BCR-ABL, вызывающих резистентность к применяемому ингибитору тирозинкиназы, независимо от наблюдаемого клинического эффекта, препарат должен быть отменен с целью предотвращения дальнейшей селекции резистентных клеток и прогрессии заболевания. Если основным механизмом резистентности к иматинибу у больных в поздней ХФ, вероятно, является появление мутаций в гене

BCR-ABL, у пациентов в ранней ХФ, получающих препарат в качестве первой линии, по-видимому, этот механизм не является значимым. Мутации гена BCR-ABL были выявлены только у небольшого количества больных данной группы (Abstract #1934). Требуется дальнейший поиск истинных причин недостаточного эффекта терапии иматинибом в этой группе пациентов.

Если исследование BCR-ABL транскрипта в динамике может способствовать раннему выявлению резистентных к терапии клонов клеток, то определение вида мутации гена BCR-ABL в этих клетках, безусловно, поможет в подборе оптимальной терапии в этой группе пациентов. S.Branford в своем докладе подчеркнула важность широкого исследования обоих методик при рутинном ведении больных ХМЛ (S. Branford. Education Book, p. 376–383).

Таким образом, усовершенствование методов терапии ХМЛ, оценка их эффективности и поиск причин резистентности к ним остается в центре внимания ученых всего мира. Большинство больных на фоне терапии иматинибом в стандартных дозах своевременно получают цитогенетическую, а часть из них и молекулярную ремиссию. Для остальных пациентов методами выбора терапии остаются увеличение дозы иматиниба, применение ингибиторов тирозинкиназ второй генерации (нилотиниб, дасатиниб), а также широкое использование аллоТГСК. Результаты терапии новыми ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы, а также другими экспериментальными препаратами также оптимистичны, но требуется дальнейшее подтверждение их эффективности при хроническом миелолейкозе.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовили канд. мед. наук Ю.А. Алексеева, д-р мед. наук проф. М.А. Волкова

Хроническому лимфолейкозу (ХЛЛ) были посвящены несколько заседаний, на которых обсуждались вопросы патогенеза и терапии. Еще до официального открытия конференции 7 декабря был проведен симпозиум, который назывался «Great Debates in CLL» — большие дебаты по ХЛЛ. На этом симпозиуме доклады были посвящены факторам прогноза при ХЛЛ, определению оптимальной тактики лечения, стандартам лечения и перспективам. В

первом докладе, который был сделан на симпозиуме и посвящен лечению ХЛЛ, председательствующая профессор MD Anderson Cancer Center Susan O'Brien представила данные в пользу использования сочетания флударабина, циклофосфана и мабтеры (режим РФЦ) в качестве первой линии терапии для всех больных, которым показано лечение. Проанализирована группа, состоящая из 93 пациентов. Не менее 50% из них имели III–IV стадию ХЛЛ по Rai. Ме-

диана возраста в исследованных группах составила 74 года. В качестве первой линии терапии были использованы программы флударабин + циклофосфан (ФЦ), эти же препараты в сочетании с ритуксимабом (мабтерой) — схема РФЦ и лечение сочетанием мабтеры и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора — схема Р-ГМ-КСФ. Преимущество имели группы, где были использованы флударабинсодержащие схемы, ча-