

49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 8–11, 2007, Atlanta, Georgia, USA

С 8 по 11 декабря в Атланте проходил 49-й конгресс Американского гематологического общества. Первый конгресс этого общества состоялся в 1958 году, на нем присутствовало 300 гематологов. С тех пор ASH-конгресс стал важнейшим ежегодным событием в жизни мирового гематологического сообщества, на нем присутствует все больше гематологов из разных стран. В этом году в конгрессе участвовали 20 000 человек. Во время многочисленных заседаний на конгрессе обсуждаются ключевые вопросы различных гематологических заболеваний, помимо тезисов ежегодно выпускается том Education Book, содержащий лекции ведущих специалистов мира по различным проблемам гематологии. Мы публикуем лишь некоторые материалы, касающиеся только онкогематологических заболеваний. Насыщенность программы и параллельное проведение заседаний не дают возможности посетить все заседания, вызывающие интерес. Мы останавливаемся на вопросах, которые рассматривались во время тех заседаний, на которых присутствовали наши коллеги.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовила д-р мед. наук проф. М.А. Волкова

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

Основное внимание в терапии ОЛЛ в настоящее время сосредоточено на лечении Ph-позитивных форм заболевания. Это обусловлено плохими результатами их лечения при использовании как стандартных, так и усиленных (Hyper-CVAD) программ терапии в предыдущие годы и появлением ингибиторов тирозин-киназ (иматиниб, дасатиниб, нилотиниб), высокоэффективных в терапии ХМЛ и некоторых других заболеваний, патогенез которых обусловлен изменениями тирозин-киназной активности.

Лечение Ph-позитивных ОЛЛ до появления ингибиторов тирозин-киназ позволяло получить ремиссии более чем у половины пациентов, однако, средняя продолжительность жизни больных из-за быстро наступающих рецидивов колебалась, по данным разных клиник, от 8 до 16 мес. Только в тех случаях, когда в результате интенсивной терапии удавалось получить уменьшение количества Ph-позитивных клеток в 1000 раз (на 3 lg) или после проведения аллогенной трансплантации в период первой ремиссии, 2-летняя общая выживаемость составляла 48%. Никто из больных, у которых уменьшение количества Ph-позитивных клеток составило менее 3 lg, не прожил двух лет (D. Thomas, Education Book, p. 435). Результаты аллогенной трансплантации тоже нельзя признать хорошими: 5-летняя выживаемость составила 34% среди больных, которым

трансплантация сделана в первой ремиссии, 21% — во второй ремиссии и 9% в группе получивших трансплантацию вне ремиссии.

Появление ингибиторов тирозин-киназ изменило ситуацию. Вначале иматиниб (гливек) был применен в монорежиме в рецидиве и у рефрактерных к химиотерапии больных. Было получено до 29% полных, но кратковременных ремиссий. Поздней иматиниб стал применяться одновременно с такими интенсивными режимами, как Hyper-CVAD, в дозе 600 мг в день на протяжении всего периода лечения, а при хорошей переносимости и в периоде поддерживающего лечения — по 800 мг в день на протяжении 24 мес. В настоящее время еще отсутствуют большие исследования в связи с относительной редкостью этого варианта ОЛЛ, однако, исследования большинства международных кооперативных групп показали эффективность такого режима: частота полных ремиссий составляет от 72 до 96%, общая двухлетняя выживаемость — 43–59%. Во многих случаях после достижения ремиссии при таком режиме терапии удается успешно провести аллогенную трансплантацию. (D. Thomas, Education Book, p. 436–37). Применение иматиниба в дозе 400 мг в день для эрадикации минимальной остаточной болезни после трансплантации оказалось успешным в половине случаев.

Во многих клиниках в настоящее время перед назначением ингибиторов тирозинкиназ проводится

исследование на наличие мутаций ABL-тирозинкиназы. При обнаружении таких мутаций применяются не иматиниб, а другие ингибиторы: нилотиниб и дасатиниб, которые в 30–50 раз активнее иматиниба и оказываются активными при большинстве мутаций ABL-тирозинкиназы. В кооперированном исследовании из Италии дасатиниб назначался по 70 мг 2 раза в день в комбинации с преднизолоном по 60 мг/м² в день для лечения 23 больных с Ph-позитивным ОЛЛ. Медиана возраста больных составила 57 лет. Дасатиниб назначался на протяжении 84 дней, преднизолон за 7 дней до начала лечения дасатинибом (префаза, в течение которой делалось цитогенетическое исследование) и его прием продолжался в течение 31 дня. Больные получали профилактику нейтролейкемии. У всех 23 больных к концу лечения была достигнута полная ремиссия, однако у 1 больного после прекращения приема дасатиниба развился рецидив, в связи с которым он погиб, остальные больные остаются в полной ремиссии от 2 до 7 мес наблюдения (Abstract # 7).

Аналогичные высокие результаты получены в MD Anderson Cancer Center (США). Дасатиниб назначался одновременно с Hyper-CVAD или чередовавшимся с циклами Hyper-CVAD циклами высоких доз цитарабина и метотрексата, дасатиниб — по 50 мг 2 раза в день в течение первых 14 дней на протяжении всех 8 циклов лечения. В результате получено 93% полных ремиссий (Abstract # 2814).

Германская кооперативная группа использовала иматиниб для поддерживающего лечения у пожилых больных с Ph-позитивным ОЛЛ, которым по их состоянию невозможно было сделать трансплантацию. Медиана возраста больных 69,5 года, 42% больных остаются в ремиссии на протяжении 28 мес (Abstract # 2817).

В лечении Ph-негативного ОЛЛ новых подходов пока нет. Исследованиями французской кооперативной группы подтверждено, что при лечении взрослых больных (до 35 лет) с Ph-негативным ОЛЛ результаты значительно лучше при использовании детских протоколов лечения за счет более высоких доз L-аспарагиназы, кортикостероидов, метотрексата и 6-меркаптопурина: при использовании детского протокола общая 4-летняя выживаемость составила 90% и безрецидивная — 83%, при лечении по протоколам, принятым для взрослых, 47 и 35% соответственно ($p = 0,05$) (Abstract # 2822).

Вопрос о трансплантации при ОЛЛ остается окончательно не решенным. Аутологичная трансплантация у взрослых дает худшие результаты, чем химиотерапия, и поэтому не должна рекомендоваться взрослым больным. Аллогенная трансплантация от сиблинга должна быть рекомендована пациентам с высоким риском рецидива (неблагоприятными прогностическими признаками). Однако это касается только пациентов моложе 40 лет. У них результаты трансплантации, сделанной в первой ремиссии, оказываются значительно лучше, чем результаты химиотерапии: общая 5-летняя выживаемость при химиотерапии колеблется от 11 до 49 мес в разных сериях наблюдений, при аллогенной трансплантации в первой ремиссии — от 46 до 75 мес, будучи достоверно выше в большинстве наблюдений ($p = 0,04–0,007$) (H.M. Lazarus, S. Liger. Education Book, p. 444–452).

Из MDAnderson Cancer Center опубликованы интересные наблюдения развития вторичных острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и миелодиспластических синдромов (МДС) у больных с ОЛЛ, получавших Hyper-CVAD. С 1992 по 2007 г. в этом центре Hyper-CVAD получил 641 больной с ранее нелеченным ОЛЛ. У 6 больных развились ОМЛ и у 8 — МДС. Медиана возраста ко времени развития вторичных миелоидных заболеваний составила 52 года с колебаниями от 23 до 66 лет. Лишь у одного больного был Ph-позитивный ОЛЛ. Вторичные лейкозы развились через 11–74

мес (медиана 31 мес) со времени начала терапии ОЛЛ. Цитогенетические изменения в период развития второго заболевания были типичными для вторичных миелоидных лейкозов и МДС: у большинства больных — потери 5 и 7 хромосом. Лечение вторичных лейкозов проводилось в большинстве случаев цитозин-арабинозидом и антрациклинами. Были получены 2 полные и 6 частичных ремиссий. Средняя продолжительность жизни этих больных со времени развития вторичных лейкозов составила 8,3 мес. Пяти пациентам (все с МДС) была сделана аллогенная трансплантация стволовых клеток, 4 из них умерли в течение трех месяцев после процедуры, 1 жив в течение 14 мес. Таким образом, частота развития вторичных миелоидных заболеваний при лечении ОЛЛ Hyper-CVAD составила 2,18%, лечение вторичных лейкозов остается неудовлетворительным.

Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ)

На заседаниях, посвященных ОНЛЛ, и в опубликованных материалах рассматривались главным образом три проблемы: молекулярные изменения при ОНЛЛ, прогностические факторы и их учет при выборе терапии и вопросы терапии в целом.

1) Генетические аберрации при ОНЛЛ в основном являются мутациями. Изменения, возникающие в результате этих мутаций, можно разделить на 2 класса: мутации класса I, в результате которых активируются сигнальные пути, что ведет к увеличению пролиферации и/или выживаемости лейкоэмических предшественников, и мутации класса II, в результате которых активируются транскрипционные факторы или компоненты сопутствующих активационных комплексов, что ведет к нарушению дифференцировки миелоидных предшественников. Например, мутации FLT3 тирозинкиназы или RAS-сигнального пути можно отнести к мутациям класса I, мутации, ведущие к транслокациям (8;21), (16;16) или inv(16), t(15;17), относятся к мутациям второго класса.

В последние годы открыты различные мутации во многих случаях цитогенетически нормальных ОНЛЛ, что позволяет разделить эту группу, всегда рассматривавшуюся как группу с промежуточным прогнозом, на прогностически более определенные подгруппы.

Наиболее частыми среди таких мутаций являются мутации гена нуклеофосмина — ген *NPM1*. Нуклеофосмин — ядерный фосфопротеин, который перемещается между ядром и цитоплазмой и участвует во многих процессах (развитие рибосом, регулирование стабильности генов-супрессоров опухолевого роста, в том числе *TP53*, регулирование активности ретиновой кислоты). По данным разных исследований, у взрослых больных ОНЛЛ с отсутствием цитогенетических аберраций мутации гена *NPM1* встречаются в 45–62% случаев. Мутации гена *NPM1* при ОНЛЛ чаще встречаются у женщин, лейкозы с этой мутацией характеризуются высоким лейкоцитозом со значительным содержанием бластных клеток в костном мозге, высоким числом тромбоцитов и уровнем лактатдегидрогеназы, высокой экспрессией CD33 и низкой CD34 на бластных клетках. Во многих исследованиях показано благоприятное прогностическое значение мутации *NPM1*: большая частота ремиссий, значительный процент больных с длительной общей и беспрогрессивной выживаемостью. Однако это подтверждено не всеми исследованиями.

Второй по частоте мутацией при ОНЛЛ без выявляемых стандартными цитогенетическими методами аберраций являются мутации гена тирозинкиназы *FLT3*. Эта тирозинкиназа играет важную роль в регулировке пролиферации и дифференцировки ранних гемопоэтических предшественников. Мутации в тирозинкиназном домене *FLT3* приводят в конечном результате к активации важнейших сигнальных пролиферативных путей: RAS/MAPK, STAT5, P13K/AKT. Метаанализ, включивший 1160 случаев ОНЛЛ, среди которых было 833 с *FLT3*-мутациями, показал отрицательное прогностическое значение этой мутации, но она часто сочетается с другими мутациями, поэтому данные иногда оказываются противоречивыми. Например, примерно 40% больных с мутацией гена *NPM1* одновременно имеют мутации *FLT3*, что затрудняет определение прогностического значения каждой из них.

Мутации гена транскрипционного фактора *CEBPA* не столь часты, как мутации *NPM1* и *FLT3*. Этот фактор участвует в дифференцировке мультипотентных миелоидных предшественников. В нескольких работах показана прогностически благоприятная роль мутации этого гена.

Первая мутация, которая при острых миелоидных лейкозах описана как влияющая на прогноз, была му-

тация гена *MLL*. Она встречается при ОНЛЛ в 5–11% случаев, по данным разных авторов. Мутация заключается в tandemном удвоении экзонов с 5 по 11 или 12. Эта мутация ассоциируется с более короткой продолжительностью полных ремиссий, однако при аутологичной трансплантации в первой ремиссии результаты оказались одинаковыми у больных с этой мутацией и без нее. Показано также положительное влияние децитабина в лечении больных с мутацией гена *MLL*.

Описаны также более редкие мутации генов *NRAS* и *WT1* (ген опухоли Вильмса). Они встречаются у 10–15% больных с ОНЛЛ без цитогенетически определяемых изменений. Имеющиеся наблюдения не указывают на прогностическое значение мутации *NRAS*, в небольшом количестве наблюдений с мутацией гена опухоли Вильмса было отмечено отрицательное влияние этой мутации на исход индукционной терапии.

Сейчас ведутся многочисленные исследования по выявлению других мутаций при ОНЛЛ и определению их прогностического значения, в том числе и у больных с известными абберациями кариотипа. Например, уже имеются наблюдения мутации гена *KIT* у больных с t(8;21), которые существенно ухудшают прогноз больных. Как известно, эта транслокация при отсутствии других аббераций является прогностически благоприятной (H. Dohner, Education Book, p. 412–419).

2) При оценке роли различных прогностических факторов главное внимание было обращено на пожилых пациентов с ОНЛЛ, поскольку хорошо известно, что результаты их лечения практически не улучшились за последние 30 лет и это связано не только с частыми сопутствующими заболеваниями, не позволяющими провести в полном объеме необходимую терапию, но и с большей частотой прогностически неблагоприятных признаков ОНЛЛ у этой группы больных.

При анализе данных медицинских страховых документов 2657 больных ОНЛЛ старше 65 лет в США выяснилось, что на протяжении первого года умирает 86% впервые заболевших, на протяжении двух лет — 94%. Только 30% больных этой группы получали внутривенную химиотерапию (44% больных 65–74 лет, 24% больных 75–84 лет и лишь 6% больных старше 85 лет). В то же время продолжительность жизни была больше у леченых пациентов (7 мес против 1 мес у нелеченных). Европейская организация

по изучению и лечению рака (EORTC) провела рандомизированное исследование, в котором больные ОНЛЛ старше 65 лет без существенных нарушений функций органов, связанных с другими заболеваниями, получали даунорубин по 30 мг/м² в течение трех дней, цитозин-арабинозид по 100 мг/м² в день в течение семи дней и винкристин 2 мг однократно или были оставлены под наблюдением. У пациентов, получавших химиотерапию, в 58% были достигнуты полные ремиссии (против 0% в группе наблюдения), меньше случаев ранней смерти (3 из 31 против 18 из 29 больных в группе наблюдения), более длительная медиана общей выживаемости (21 против 11 нед) и больший шанс прожить 2,5 года (17 против 0% в группе наблюдения).

Как показали данные нескольких рандомизированных исследований американской юго-западной онкологической группы (SWOG), включившие 888 больных, плохие результаты терапии больных старших возрастных групп связаны не только сухудшением общего статуса с возрастом (пропорция больных с показателями общего статуса 2 и 3 составляет 15% в группе до 56 лет, 24% в группе 56–65 лет, 26% среди тех, кому от 66 до 75 лет, и 32% в группе старше 75 лет). Вторичные ОНЛЛ достигают 22–24% среди пациентов 56 лет и старше, экспрессия гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1* встречается у 33% больных моложе 56 лет и у 57–62% старше 56 лет, прогностически плохой кариотип встречается у 35% больных моложе 56 лет и у 75,5% больных старше этого возраста, а благоприятные транслокации, такие как t(8;21), inv 16, наоборот у 17% больных моложе 56 лет и лишь у 4% больных старше 75 лет.

В MD Anderson Cancer Center проанализировали результаты терапии 998 больных старше 65 лет с ОНЛЛ и МДС с высоким риском трансформации, леченных с 1980г. Средний возраст был 71 год, 20% имели МДС высокого риска, у 54% были неблагоприятные цитогенетические изменения и 33% получали раннее химиотерапию по поводу других злокачественных опухолей. 65% этих больных получили интенсивную терапию, включающую высокие дозы цитозин-арабинозида. Полные ремиссии получены у 45% больных, 29% умерли в период индукционной химиотерапии. Медиана общей выживаемости составила 5,4 мес, 1 год прожили 30% и 2 года 16% больных.

Аналогичные результаты получены Германской кооперативной группой, включившей в анализ 361 больно-

го старше 60 лет с первичным ОНЛЛ у 64% из них и вторичным — у 33%. Больные получали идарубин, цитарабин и этопозид в стандартных дозах. Полные ремиссии получены в 43%, медиана общей выживаемости составила 9,9 мес.

Особенно отрицательно влияют на прогноз неблагоприятные цитогенетические изменения. Группа ECOG показала, что среди больных старше 55 лет с благоприятным кариотипом при интенсивных режимах терапии ремиссии удается получить в 72%, при неблагоприятном (комплексные хромосомные абберации) — только в 26%. Аналогичные данные опубликованы CALGB: 635 больных старше 60 лет получали цитарабин и даунорубин, часть из них с этопозидом. Частота полных ремиссий составила 48,5%, 31,5% оказались резистентными к лечению и 20% умерли во время индукционной терапии. У больных с благоприятными хромосомными абберациями ремиссии удалось получить в 77%, с нормальным кариотипом в 57%, а при неблагоприятных кариологических изменениях лишь в 22–25% случаев. 5-летняя выживаемость составила 19,4% у больных с благоприятными хромосомными абберациями и 0% у больных с неблагоприятными.

Проведенные исследования показывают, что стандартное лечение при удовлетворительном общем статусе может и должно назначаться пожилым больным, но многие врачи боятся включать пожилых больных в рандомизированные исследования, лишая таким образом многих из них шанса на получение ремиссии (H. Erba, Education Book, стр. 420–428).

3) В общем направлении лечения ОНЛЛ идут поиски новых лекарственных средств с новым механизмом действия, поскольку очевидно, что современная общепринятая терапия достигла лимита своих возможностей. В настоящее время проводится несколько больших кооперированных исследований по использованию gemtuzumab ozogomicin, представляющего собой конъюгированную молекулу антител к антигену CD33 с цитотоксическим агентом calicheamicin. Ведутся также исследования по эффективности ингибиторов активности FLT3 тирозинкиназы, фарнезилтрансферазы и других протеаз, например, изучается эффективность дасатиниба как ингибитора cKIT тирозин-киназы (A. Barnett, S. Knapper. Education Book, p. 429–434).