

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Хронический миелолейкоз —
эволюция терапии**

**Иммуномодулирующие
препараты в лечении
множественной миеломы**

**Кардиотоксичность
химиолучевой терапии
лимфомы Ходжкина
у детей и подростков**

Безопасность генной терапии

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. Е.В. Самочатова

Заместители главного редактора

д.м.н. В.В. Птушкин,

проф., д.м.н. Б.В. Афанасьев

Ответственный секретарь

к.м.н. Ю.В. Румянцева

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

проф., д.м.н. О.В. Алейникова (Минск)

проф., д.м.н. А.К. Голенков (Москва)

проф., д.м.н. А.И. Карачунский (Москва)

д.м.н. Е.Н. Паровичникова (Москва)

проф., д.м.н. Ю.А. Криволапов (С.-Петербург)

доц., д.м.н. М.Л. Минков (Австрия)

д.м.н. Н.В. Мякова (Москва)

к.м.н. Е.А. Никитин (Москва)

проф., д.м.н. О.А. Рукавицын (Москва)

д.м.н. С.А. Румянцев (Москва)

д.м.н. Г.И. Сидорович (Москва)

к.м.н. Л.Г. Фечина (Екатеринбург)

д.м.н. А.Л. Усс (Минск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. Е.А. Лукина (Москва)

чл.-корр. РАМН И.В. Поддубная (Москва)

чл.-корр. РАМН А.Г. Румянцев (Москва)

к.м.н. В.А. Россиев (Самара)

проф., д.м.н. А.Г. Талалаев (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. Ye.V. Samochatova

Deputy Editor

D. Sci. V.V. Ptushkin,

Prof. B.V. Afanasyev

Executive Secretary

PhD Yu.V. Rumyantseva

EDITORIAL BOARD

Prof. O.V. Aleynikova (Minsk)

Prof. A.K. Golentov (Moscow)

Prof. A.I. Karachunskiy (Moscow)

D. Sci. Ye.N. Parovichnikova (Moscow)

Prof. Yu.A. Krivolapov (St.-Petersburg)

D. Sci. M.L. Minkov (Austria)

D. Sci. N.V. Myakova (Moscow)

PhD Ye.A. Nikitin (Moscow)

Prof. O.A. Rukavitsin (Moscow)

D. Sci. S.A. Rumyantsev (Moscow)

D. Sci. G.I. Sidorovich (Moscow)

PhD L.G. Fechina (Yekaterinburg)

D. Sci. A.L. Uss (Minsk)

EDITORIAL COUNCIL

D. Sci. Ye.A. Lukina (Moscow)

Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)

Prof. A.G. Rumyantsev (Moscow)

PhD V.A. Rossiyeв (Samara)

Prof. A.G. Talalayev (Moscow)

О с н о в а н в 2 0 0 5 г.

Адрес редакции:

Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж,
«АБВ-пресс». Тел./факс: 8(499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

Заведующая редакцией А.Г. Шегай

Редактор Н.В. Черножукова

Корректор Ю.А. Алексеева

Дизайн и верстка Р.Р. Саргсян

Служба подписки и распространения

Н.А. Гаркавецца, 8 (495) 645-21-98,

baza@roou.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-36928 от 21 июля 2009 г.

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология» обязательна

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения
авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции журнала

ISSN 1818-8346

Онкогематология. 2010. № 1. 1—64

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2010

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 1500 экз.

2010

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Е.Г. Ломаиа, М.Ю. Коноплева, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий

Хронический миелолейкоз — до и после иматиниба (часть III) 5

С.В. Семочкин

Биологические основы применения

иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы 21

Р.И. Феоктистов, О.А. Щурова, Ю.Г. Абугова, Ю.Ю. Дьяконова,

О.В. Макарова, Н.В. Мякова, Н.Б. Сенякович, Е.В. Самочатова

Кардиотоксичность химиолучевой терапии

лимфомы Ходжкина у детей и подростков 31

Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский, О.В. Алейникова, Л.Г. Фечина, А.В. Шамардина,

Д.В. Литвинов, Н.И. Пономарева, Э.Г. Бойченко, Л.В. Сидоренко, С.А. Дудкин,

О.В. Стренева, К.Л. Кондратчик, Е.Г. Мансурова, Л.М. Минкина, Е.С. Лапотентова,

Е.В. Инюшкина, Н.Б. Юдина, Г.П. Павлова, Е.В. Жуковская, О.П. Хлебникова,

С.Н. Лагойко, Е.В. Башарова, Р.Э. Денисов, В.Д. Злобина, Е.С. Банищикова,

К.С. Асланян, Е.В. Кондакова, Е.В. Целоусова, Н.В. Мякова, Т.В. Туробова,

О.В. Рыскаль, Н.Ф. Чипсанова, С.Р. Варфоломеева, А.Г. Румянцев

Прогностические факторы в мультицентровом исследовании лечения

острого лимфобластного лейкоза у детей в протоколах Москва—Берлин 37

Г.И. Сторожяков, В.А. Хайленко, В.М. Шерстнев

Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной

лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита С и В 49

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

С.Е. Ипатов, С.А. Румянцев

Вопросы безопасности генной терапии 57

АНОНСЫ, ОБЪЯВЛЕНИЯ

Объявление конкурса на соискание премии Фрица Ламперта 63

КОНФЕРЕНЦИИ, СЪЕЗДЫ, СИМПОЗИУМЫ

**Обзор данных по исследованию препарата Энплейт,
представленных на съезде Американского общества гематологов. 64**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 68

C O N T E N T S

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

E.G. Lomaia, M.Yu. Konopleva, E.G. Romanova, A.Yu. Zaritzkiy

Chronic myeloid leukemia — before and after imatinib (Third part) 5

S.V. Semochkin

Biological basis of immunomodulatory preparations

using in treatment of multiple myeloma. 21

R.I. Feoktistov, O.A. Schurova, J.G. Abugova, J.Yu. Dyakonova,

O.V. Makarova, N.V. Myakova, N.B. Senyakovich, E.V. Samochatova

Cardiac toxicity in children and adolescents

with Hodgkin lymphoma after chemoradiotherapy 31

J.V. Roumiantseva, A.I. Karachunsky, O.V. Aleinikova, L.G. Fechina, A.V. Schamardina,

D.V. Litvinov, N.I. Ponomareva, E.G. Boichenko, L.V. Sidorenko, S.A. Dudkin,

O.V. Strenева, K.L. Kondratchik, E.G. Mansurova, L.M. Minkina, E.S. Lapotentova,

E.V. Inuschkina, N.B. Yudina, G.P. Pavlova, E.V. Zhukovskaya, O.P. Chlebnikova,

S.N. Lagoiko, E.V. Bascharova, R.E. Denisov, V.D. Zlobina, E.S. Banschikova,

K.S. Aslanyan, E.V. Kondakova, E.V. Celousova, N.V. Myakova, T.V. Turobova,

O.V. Riskal, N.F. Chipsanova, S.R. Varfolomeeva, A.G. Rumiantsev

Prognostic factors of children's acute lymphoblastic

leukemia therapy in Moscow—Berlin protocols 37

G.I. Storozhakov, V.A. Khailenko, V.M. Scherstnev

Diffuse large B-cells lymphoma clinical features

in patients with hepatitis B and C infection 49

BASIC RESEARCH

S.E. Ipatov, S.A. Roumiantsev

Safety issues of gene therapy. 57

ANNOUNCEMENTS

Fritz Lampert-award announcement 2010 63

CONFERENCES, CONGRESSES, SYMPOSIA

Overview of the data from studies of Enplate,

presented at the Congress of the American Society of Hematology 64

INSTRUCTION FOR AUTHORS 68

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ — ДО И ПОСЛЕ ИМАТИНИБА (часть III)

Е.Г. Ломаиа, М.Ю. Коноплева, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий

ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Контакты: Екатерина Геннадьевна Романова katrin51297@mail.ru

Появление иматиниба (ИМ) кардинально изменило подходы к терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) второго поколения — нилотиниб и дазатиниб, разработанные вскоре после ИМ, уже нашли широкое применение у больных ХМЛ с неэффективностью или непереносимостью ИМ. Наличие в рутинной медицинской практике трех ИТК, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также разработка большого числа новых препаратов делают вполне реальным излечение всех пациентов с ХМЛ, до недавнего времени считавшимся фатальным заболеванием. В первых 2 частях статьи содержались общие сведения о ХМЛ, подробно были освещены вопросы по алло-ТГСК, приводились данные по механизму действия ИТК и их безопасности. Последняя часть статьи посвящена эффективности терапии ИТК и современным рекомендациям по ведению пациентов с ХМЛ в разных фазах болезни.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA - BEFORE AND AFTER IMATINIB (Third part)

E.G. Lomaia, M.Yu. Konopleva, E.G. Romanova, A.Yu. Zaritzkiy

Federal Almazov hearth, blood and endocrinology Centre, St-Petersburg

Imatinib (IM) appearance has changed approaches to chronic myeloid leukemia (CML) therapy. Second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) — nilotinib and dasatinib, developed soon after IM, and are already widely used in CML patients with inefficiency or intolerance of them. Considering availability in clinical practice of tree TKI, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and new preparations development, there is a real treatment of all patients with CML, which was recently considered as fatal disease. In first two parts of article general information about CML, issues concerning HSCT, TKI mechanisms of action and safety are discussed. In this part TKI therapy efficacy and modern treatment recommendation for CML patients in different phases are presented.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ИМАТИНИБ

Уже первые клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность иматиниба (ИМ), особенно в хронической фазе (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ) [1—4]. Первая фаза клинических исследований была начата в 1998 г. у больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью препаратов интерферона-α (ИФН-α). Больные получали ИМ в дозе от 25 до 1000 мг/сут. В ходе исследования была определена минимально активная лечебная доза препарата — 300 мг/сут. При этом эффективная лечебная доза препарата была 400 мг, а в фазе акселерации (ФА) или бластного криза (БК) — 600 мг/сут. Безопасность препарата оказалась высокой, и в ходе исследования максимально переносимая его доза достигнута не была [5].

Иматиниб в хронической фазе ХМЛ

- У больных с резистентностью к предшествующей терапии препаратами ИФН-α или их непереносимостью

Высокая эффективность ИМ была показана уже в первых клинических исследованиях, прове-

денных у пациентов с резистентностью к препаратам ИФН-α или их непереносимостью. При длительных наблюдениях частота большого (БЦО) и полного (ПЦО) цитогенетических ответов составила около 70 и 60%, а общая выживаемость (ОВ) превысила 80%. Почти у половины пациентов, достигших ПЦО, удалось получить большой молекулярный ответ (БМО), а у 26% — транскрипт BCR-ABL не был выявлен. Сравнительный анализ этих сведений с данными контрольной группы пациентов, получающих терапию ИФН-α, показал достоверно более высокие результаты при лечении ИМ. На фоне терапии препаратами ИФН-α частота достижения ПЦО составляла не более 20% [3, 6].

Высокая эффективность терапии ИМ также была подтверждена в многоцентровом нерандомизированном ретроспективном исследовании, проведенном в России [7]. В работе К.М. Абдулкадыров и соавт. [8] показали важность начала терапии в ранние сроки после постановки диагноза. Так, начало терапии ИМ в течение 6 мес (ранняя ХФ) от постановки диагноза ХМЛ существенно увеличивало эффективность препарата у пациентов, полу-

чающих терапию ИМ, в рутинной клинической практике в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Вероятность достижения ОВ к 6 годам терапии была 97 и 87% у пациентов в ранней и поздней ХФ ($p < 0,05$). Результаты терапии были плохими у больных с очень длительным анамнезом ХМЛ (≥ 5 лет), особенно в группе пациентов, ранее получавших терапию бусульфамом. Вероятность получения ПЦО составила 22 и 81%, соответственно, у пациентов, ранее принимавших и не принимавших бусульфам ($p < 0,05$). Не совсем понятны причины негативного влияния бусульфана на эффективность ИМ. Возможно, это объясняется частыми и длительными цитопениями, возникавшими на фоне терапии ИМ у больных, леченных бусульфамом [9]. Развитие тяжелых цитопений у пациентов, ранее принимавших бусульфам, наблюдалось и на фоне лечения ИФН- α [10].

В работе F. Palandri и соавт. [11] подчеркнута важность достижения ПЦО. За 6 лет наблюдения прогрессия в ФА или БК отмечалась у 5 и 44% больных, а смертность составила 9 и 46% среди пациентов, когда-либо достигших и не достигших ПЦО на фоне терапии ИМ.

Стандартная доза ИМ в ХФ ХМЛ — 400 мг/сут. Однако с учетом резистентности части пациентов к данной дозе были предприняты попытки первоначального применения препарата исходно в высокой дозе. J.E. Cortes и соавт. [12] назначали ИМ в дозе 800 мг/сут 36 больным, ранее получавшим терапию ИФН- α . Эффективность данной терапии оказалась высокой: вероятность достижения полного гематологического ответа (ПГО), БЦО и ПЦО составила, соответственно, 100, 90 и 89%. БМО и ПМО были достигнуты у 56 и 41% пациентов. При медиане наблюдения 15 мес ОВ составила 100%. Следует отметить, что толерантность к высокой дозе ИМ оказалась удовлетворительной — 71% пациентов продолжали прием препарата в дозе 600 мг и выше.

Эффективной также оказалась попытка повышения дозы ИМ в 2 раза при неэффективности препарата в дозах 300 или 400 мг/сут — удавалось получить не только БЦО, но и ПЦО. При этом на ответ на терапию влияла степень резистентности к стандартной дозе ИМ. Так, после повышения дозы ИМ ПЦО получили 52 и 5% пациентов с цитогенетической и гематологической резистентностью к стандартной дозе препарата. Более того, наличие ранее какого-либо цитогенетического ответа повышало вероятность его получения после увеличения дозы ИМ [13]. Предшествующая гематологическая резистентность была крайне негативным прогностическим фактором и в исследовании E. Jabbou и соавт. [13]. Так, несмотря на то что 20 (65%) больных достигли ПГО после повышения дозы ИМ, только у 1 (5%) из них получен ПЦО. Напротив, ПЦО достигли 19 (56%) из 34 больных с предшест-

вующей цитогенетической резистентностью ($p < 0,05$).

Таким образом, в целом повышение дозы ИМ при резистентности к препарату в стандартной дозе является целесообразным, однако данная тактика, по-видимому, недостаточно эффективна в некоторых группах пациентов, в частности у больных с гематологической резистентностью.

• В качестве 1-й линии терапии

В 2000 г. группой IRIS начато многоцентровое рандомизированное исследование для сравнительной оценки эффективности ИМ и сочетанной терапии ИФН- α с малыми дозами цитарабина у больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ. В работу были включены более 1000 пациентов с впервые установленным диагнозом ХМЛ. Важно, что 65% больных, получавших сочетанную терапию ИФН- α с малыми дозами цитарабина, и только 3% пациентов, получавших ИМ, были переведены в альтернативную группу из-за отсутствия эффективности терапии или наличия токсических осложнений [14]. К 8 годам наблюдения лечение продолжали 55% пациентов, исходно рандомизированных в группу ИМ. Остальные (45%) больные прекратили терапию по следующим причинам: развитие осложнений (6%), неэффективность (16%), выполнение алло-ТГСК (3%), смерть (3%) и потеря из-под наблюдения/отзыв информированного согласия (17%). За время наблюдения кумулятивная частота достижения ПГО, БЦО и ПЦО составила около 95, почти 90 и 80%. К 8 годам наблюдения бессобытийная выживаемость (БСВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в ФА/БК была 81 и 92% соответственно. ОВ оставалась высокой и составила 85 и 93% с учетом всех смертей и смерти пациентов только от ХМЛ. Между 7-м и 8-м годами наблюдения отмечено всего 3 события: 1 прогрессия в ФА/БК и 2 смерти, не связанные с ХМЛ или приемом препарата. За все время наблюдения лишь у 15 (3%) пациентов с ПЦО зафиксировано прогрессирование в ФА/БК — у всех, кроме одного, в течение первых 2 лет терапии. Ни у одного из больных с полученным к 12 мес терапии БМО впоследствии не было прогрессирования в ФА/БК [15]. Частота достижения БМО среди обследованных пациентов с ПЦО с течением времени увеличивалась и к 72 мес терапии достигла 86% [16, 17]. Частота прогрессирования в ФА/БК в разные годы терапии ИМ в исследовании IRIS представлена на рис. 1 [15].

В рамках исследования IRIS удалось также оценить эффективность повышения дозы ИМ у пациентов с резистентностью к исходной дозе препарата. Доза ИМ была увеличена до 600–800 мг/сут у 106 (19%) из 553 больных. Несмотря на то что ПГО был достигнут у 6 из 7 больных с первичной гематологической резистентностью, всего у 2 (29%) из них удалось впоследствии получить ПЦО.

При этом частота достижения ПЦО после повышения дозы ИМ у пациентов с первичной цитогенетической резистентностью составила 50%. Несколько хуже были результаты повышения дозы ИМ при вторичной цитогенетической резистентности. Так, несмотря на то что у 9 (50%) из 18 больных с утратой БЦО вновь получен БЦО, всего у 3 (17%) из них впоследствии достигнут ПЦО [18].

Были также начаты исследования по изучению эффективности исходно высоких доз ИМ у больных в ранней ХФ. При медиане наблюдения 15 мес ПГО был достигнут у 98 и 95%, а ПЦО — у 90 и 76% больных ($p=0,0005$), получающих терапию ИМ в дозе 800 мг/сут, и в контрольной ретроспективной группе пациентов, получающих препарат в дозе 400 мг/сут, соответственно. БМО был достигнут у 63 и 26% ($p=0,00001$), а полный молекулярный ответ (ПМО) — у 28 и 5% ($p=0,001$) больных, получающих ИМ в дозе 800 и 400 мг/сут. Необходимо также отметить, что переносимость терапии была хорошей — 82% пациентов продолжали принимать препарат в дозе 600 мг и выше [19].

В другом рандомизированном исследовании [20] пациенты ХМЛ в ранней ХФ получали 400 или 800 мг ИМ. Несмотря на то что на ранних этапах терапии результаты были лучше у больных, получающих препарат в высокой дозе, к 12 мес в обеих группах частота достижения как БМО, так и ПЦО была сравнимой. Частота достижения БМО была выше у пациентов с высоким риском развития заболевания по критериям Sokal, получающих препарат в высокой дозе, хотя достоверной разницы между группами не зарегистрировано ($p=0,16$). Выявлено, что при отсутствии частых перерывов в терапии, а также при продолжительном приеме ИМ в дозе 600 мг и выше частота достижения как ПЦО, так и БМО у больных была выше по сравнению с таковой в остальных группах. По-видимому, если в общей группе эффективность высоких и стандартных доз ИМ сравнима, то при отсутствии токсичности и возможности продолжения терапии в высокой дозе результаты терапии у таких пациентов лучше.

В связи с худшими результатами терапии, полученными у больных с ХМЛ группы высокого риска по Sokal на фоне стандартных доз ИМ, было начато исследование по применению ИМ исходно в высокой дозе.

Так же как и в предыдущем исследовании, в работе М. Вассагани и соавт. [21] не подтверждено преимущество высоких доз ИМ по сравнению со стандартной дозой препара-

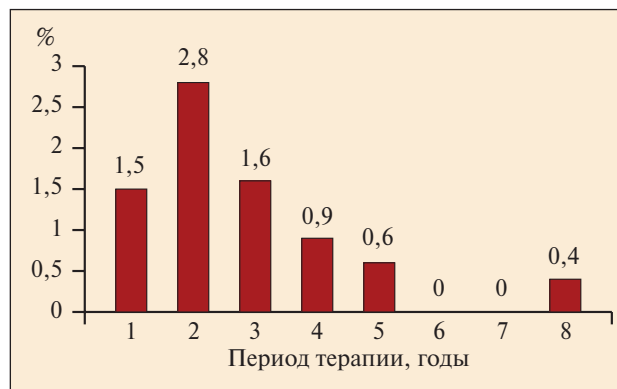


Рис. 1. Частота прогрессирования в ФА/БК в разные годы терапии ИМ в исследовании IRIS [15]

та у пациентов в ХФ ХМЛ с высоким риском по Sokal. К 12 мес терапии ПЦО достигнут у 69 (64%) и 63 (58%) из 108 больных, получающих ИМ в дозах 800 и 400 мг/сут соответственно. Тем не менее в исследуемой группе пациентов все же был отмечен дозозависимый эффект препарата. Так, ПЦО достигнут у 24 (94%) из 25 больных, принимающих ИМ постоянно в дозе 800 мг, и всего у 4 (23%) из 17 пациентов, которым из-за токсичности дозу препарата снижали до 350 мг и ниже. Таким образом, проведенные исследования не подтверждают целесообразность применения ИМ исходно в высокой дозе даже у пациентов группы высокого риска по Sokal.

Для повышения эффективности ИМ также проводятся исследования по сочетанному применению препарата с ИФН-α у пациентов в ранней ХФ ХМЛ. Результаты работы F. Palandri и соавт. [22] представлены на рис. 2. Несмотря на то что частота достижения как ПЦО, так и БМО в течение первых месяцев терапии была выше у пациентов, получающих сочетанную терапию, в более поздние сроки лечения достоверной разницы в эффектив-

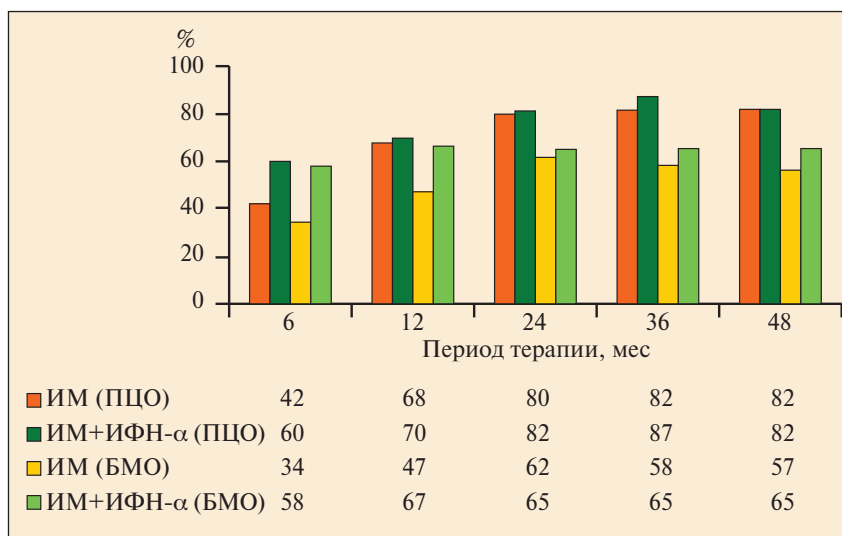


Рис. 2. Сравнительная эффективность монотерапии ИМ с его сочетанным применением с препаратами ИФН-α [22]

ности между этими двумя группами больных получено не было. Вероятно, это объясняется высокой токсичностью ИФН- α и его постепенной отменой практически у всех пациентов. Так, терапию ИФН- α продолжали 41, 18, 13 и всего 3% пациентов к 12, 18, 24 и 36 мес наблюдения.

Эффективность применения ИМ в сочетании с пегилированным ИФН- α на ранних этапах терапии была показана также в исследовании F. Guilhot и соавт. [23]. К 18 мес наблюдения частота достижения как БМО, так и ПМО была выше в группе пациентов, получающих ИМ с Пегасисом, по сравнению с теми, кому проводили только монотерапию ИМ. Однако и в этом исследовании 45% больных прекратили терапию ИФН- α к 12 мес. В данной работе также проводилась оценка эффективности сочетанной терапии ИМ с малыми дозами цитозара, однако достоверной разницы в частоте достижения молекулярного ответа по сравнению с таковой при монотерапии ИМ не выявлено. Возможно, снижение дозы ИФН- α снизит токсичность препарата и позволит адекватно оценить эффективность его комбинации с ИМ.

Иматиниб в фазе акселерации ХМЛ

Эффективность терапии ИМ в ФА и БК ХМЛ ниже по сравнению с таковой в ХФ. Тем не менее даже в этих фазах болезни у части пациентов получали не только ПГО, но и ПЦО [5]. В исследовании M. Talraz с соавт. [24] у больных в ФА частота достижения как ПГО (37% против 27%), так и ПЦО (11% против 19%) была выше, а частота прогрессирования в БК к 12 мес наблюдения — ниже (33% против 56%, $p < 0,05$) при терапии ИМ в дозе 600 мг/сут по сравнению с 400 мг/сут. В данном исследовании также было показано, что время достижения БЦО является благоприятным прогностическим фактором — все пациенты, достигшие БЦО в течение 3 мес, были живы при медиане наблюдения > 10 мес.

Более длительные наблюдения (медиана 82 мес) также подтвердили эффективность ИМ в ФА ХМЛ. В работу F. Palandri и соавт. [25] были включены 111 пациентов в ФА, ранее не получавших ИМ. Большинство из них были с длительным анамнезом ХМЛ — медиана ХФ до прогрессии в ФА составила 60 (от 8 до 287) мес. Кумулятивная частота достижения ПГО — 71%. Ответ был нестабильным у большинства больных — утрата ПГО наблюдалась у 54% пациентов. Однако следует отметить и группу пациентов, у которых был получен ПЦО. Стабильность достигнутого ПЦО была высокой, и всего 26% больных утратили его к 7 годам наблюдения. Медиана ОВ в этой группе достигнута не была, тогда как этот показатель составил 25 мес у пациентов с ПГО, но без ПЦО ($p < 0,0001$). При медиане наблюдения 82 мес ОВ в общей группе и в группе пациентов с ПЦО составила 37 и 87% ($p < 0,0001$). Терапию ИМ прекратили 90 (81%) из

111 больных общей группы и всего 8 (34%) из 23 пациентов с ПЦО (2 — смерть в ПЦО, 1 — смерть от ХМЛ, 2 — алло-ТГСК, 3 — новые ингибиторы тирозинкиназ — ИТК).

Важность не только достижения, но и поддержания стабильности ПЦО у больных в ФА показана в исследовании R.G. Piazza и соавт. [26] с ПЦО продолжительностью ≥ 6 мес. При медиане наблюдения 68 мес ни у кого из пациентов прогрессии в БК ХМЛ не выявлено. Более того, ПЦО был стабильным у всех больных.

Таким образом, несмотря на то что результаты терапии ИМ в ФА хуже, чем в ХФ, почти у 1/3 больных можно получить ПЦО. Именно в этой группе пациентов прогноз заболевания благоприятный.

Иматиниб в бластном кризе ХМЛ

Проведенные исследования показали, что эффективность ИМ в фазе БК невысокая. Тем не менее вероятность достижения как ПГО, так и ПЦО существует и в этой неблагоприятной группе пациентов при использовании ИМ [5]. В работе R.T. Silver и соавт. [27] в фазе БК ПГО и ПЦО получили 9 и 7% больных соответственно. ОВ и БПВ к 3 годам наблюдения составили 14 и 7%.

Более длительные наблюдения за 92 пациентами в БК (20 с лимфоидным и 72 — с миелоидным вариантом) на фоне терапии ИМ в дозе 600 мг/сут подтвердили эффективность ИМ у этих больных. Медиана времени от постановки диагноза ХМЛ до развития БК составила 36 мес, а медиана до начала терапии ИМ в БК — 2 мес. При этом 20% пациентов ранее не получали какой-либо терапии ХМЛ, 62% — назначалось лечение препаратами ИФН- α , цитозаром или гидреа. Интенсивные режимы химиотерапии с проведением аутоили алло-ТГСК ранее получали 29% пациентов. Медиана ОВ была всего 7 мес. При этом ОВ к 6, 12, 18 и 36 мес наблюдения достигала 53, 29, 23 и всего 11% соответственно. Несмотря на то что ПГО (35% против 25%) и ПЦО (20% против 5%) чаще были достигнуты у больных в лимфоидном БК по сравнению с миелоидным, разницы в ОВ между этими группами больных не выявлено ($p = 0,4$). Однако достижение ПГО и БЦО повышало вероятность получения ОВ. Так, медиана ОВ в группе пациентов с ПГО и без ПГО составила 12 и 5 мес ($p = 0,0001$), а с БЦО и без БЦО — 20,5 и всего 6 мес ($p = 0,001$). Достигнутые ответы — как ПГО, так и ПЦО — были крайне нестабильными. Медиана длительности ПГО и ПЦО составила 6 и 7 мес, а частота их утраты — 67 и 78% соответственно [28].

Таким образом, выявлена высокая эффективность применения ИМ в ХФ, особенно у пациентов в ранней ХФ в качестве 1-й линии терапии. Что касается ФА и БК, несмотря на то что хотя у части больных удается получить как ПГО, так и ПЦО, частота достигнутых ответов невысокая, а их ста-

бильность, особенно в БК, крайне низкая. Тем не менее ИМ является препаратом 1-й линии терапии во всех фазах ХМЛ. В случае развития резистентности к ИМ в зависимости от фазы ХМЛ целесообразно использовать новые ИТК (нилотиниб или дазатиниб) или алло-ТГСК. При этом если у резистентных к ИМ больных в ХФ при отсутствии мутации T315I оправдано применение новых ИТК, то для пациентов в ФА и БК методом выбора остается алло-ТГСК. Целесообразность такой тактики подтверждают результаты исследования Н. Kantarjian и соавт. [29]. Ими показано, что при резистентности к ИМ у больных в ХФ 3-летняя ОВ на фоне проведения терапии ИТК (нилотиниб, дазатиниб) или алло-ТГСК в качестве 2-й линии составила 100 и 75% ($p < 0,05$) соответственно. У больных в ФА и БК, наоборот, результаты консервативной терапии были хуже по сравнению с таковыми при алло-ТГСК. В этой группе пациентов 5-летняя ОВ составила 80% после проведения алло-ТГСК и всего 40% — на фоне применения второй генерации ИТК ($p < 0,05$). Установлено, что у пациентов в ФА результаты алло-ТГСК были особенно высокими при наличии БЦО до трансплантации, достигнутого на фоне предшествующей терапии ИТК. Так, к 12 мес частота случаев смерти у больных в ФА с БЦО и без него на момент проведения алло-ТГСК составила 47 и 8%, а вероятность развития рецидива ХМЛ — 29 и 8% соответственно [30]. Однако, как уже было отмечено ранее, достижение ПЦО существенно повышает ОВ у пациентов с ХМЛ в ФА [25, 26]. Таким образом, направление пациентов в ФА, достигших ПЦО на ИТК, на алло-ТГСК необходимо после тщательной оценки ее риска. Выполнение алло-ТГСК в этой группе пациентов, вероятно, целесообразно только у больных с низким риском и при наличии НЛА-совместимого сиблинга.

НИЛОТИНИБ

Нилотиниб в ХФ ХМЛ

- У больных с резистентностью к предшествующей терапии ИМ или его непереносимостью

Первые исследования нилотиниба у больных, резистентных к ИМ, подтвердили высокую его эффективность. Так, в этой группе пациентов к 24 мес терапии частота достижения ПГО, БЦО и ПЦО в ХФ — 85, 59 и 44% соответственно. При этом медиана достижения ответов была короткой и составила для ПГО 1 мес, а для ПЦО < 3 мес. Важно, что стабильность достигнутого цитогенетического ответа была высокой. Так, к 24 мес терапии вероятность сохранения БЦО и ПЦО составила 77 и 84% соответственно. Двухлетняя ОВ также была высокой и достигла 87% [31, 32].

Эффективность препарата была отмечена и у больных, ранее получивших терапию не только ИМ, но и дазатинибом. В исследовании F. Giles и соавт. [33] ПГО, БЦО и ПЦО на фоне терапии ни-

лотинибом получили соответственно 81, 38 и 18% пациентов с резистентностью или непереносимостью к ранее проводимой терапии ИМ и дазатинибом. Медиана до достижения ПГО и БЦО составила 1 мес, а медиана стабильности БЦО — 9,7 мес. Вероятность ОВ к 12 мес терапии была очень высокой и достигала 97%. Возможность получения эффекта после неудачи предшествующей терапии дазатинибом подтверждена и в других исследованиях [34, 35].

Результаты терапии нилотинибом остаются высокими и у пожилых больных. Так, ПЦО был получен у 44 и 38% пациентов в возрасте <65 и ≥65 лет ($p > 0,05$), а ОВ к 12 мес терапии достигала 96 и 91% соответственно ($p > 0,05$) [36].

• В качестве 1-й линии терапии

В рутинной клинической практике нилотиниб используется в качестве 2-й и последующих линий терапии, однако на сегодняшний день проводятся клинические исследования по применению препарата в качестве 1-й линии лечения больных в ХФ ХМЛ. Результаты оказались очень высокими. К 6, 12 и 24 мес терапии ПЦО получен или сохранен у 36 (100%) из 36, 26 (96%) из 27 и 10 (91%) из 11 пациентов. Достигнутый ПЦО был стабильным у всех пациентов, кроме одного. При этом у 52% больных с ПЦО к 12 мес был достигнут и БМО. Переносимость нилотиниба в этой группе пациентов была хорошей. Всего у 2 больных проведение терапии было прекращено из-за возникновения побочных действий препарата [37].

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании G. Saglio и соавт. [38] оценивалась эффективность применения разных доз нилотиниба по сравнению со стандартной дозой ИМ у больных в ХФ ХМЛ в качестве 1-й линии терапии. В исследование включены 846 пациентов. Больные разделены на 3 группы: $n=281$ (нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки), $n=282$ (нилотиниб — 400 мг 2 раза в сутки) и $n=283$ (ИМ — 400 мг/сут). К 12 мес терапии доказано преимущество использования нилотиниба как в дозе 300 мг 2 раза в сутки, так и 400 мг 2 раза в сутки над ИМ 400 мг/сут (табл. 1). Так, частота достижения ПЦО, БМО была выше, а прогрессирования в ФА/БК — значительно ниже в обеих группах пациентов, получающих терапию нилотинибом, по сравнению с теми же показателями у больных, принимающих ИМ. Кроме того, пациенты быстрее достигали ПЦО на фоне терапии нилотинибом. Медиана времени до ПЦО при приеме нилотиниба составила < 6 мес в обеих группах и > 8 мес — в группах пациентов, получающих ИМ. Переносимость лечения во всех группах была удовлетворительной. Отмена терапии из-за развития осложнений отмечалась несколько реже у пациентов, получающих нилотиниб в дозе 600 мг/сут (7%) по сравнению с нилотинибом 800 мг/сут (11%) и ИМ 400 мг/сут

(9%). На фоне приема нилотиниба частота возникновения панкреатитов составила < 1%, случаев внезапной смерти не зарегистрировано. При медиане наблюдения терапию продолжают 84, 82 и 79% пациентов, получающих нилотиниб в дозе 300 и 400 мг 2 раза в сутки и ИМ 400 мг/сут соответственно. Частота достижения ПЦО и молекулярного ответа в разных группах пациентов представлена в табл. 1 [40].

Нилотиниб в фазе акселерации ХМЛ

В ФА эффективность препарата у больных с резистентностью к ИМ или его непереносимостью была ниже по сравнению с ХФ. В данной группе пациентов частота получения ПГО, БЦО и ПЦО достигала 26, 29 и 19%. При этом частота достижения БЦО составила 21 и 36% при наличии или отсутствии мутаций гена *BCR-ABL* до начала терапии. Медиана времени до достижения БЦО была очень короткой (2 мес), а медиана длительности БЦО составила > 15 мес. Вероятность ОВ к 12 и 18 мес достигала 79 и 70% соответственно [39, 40]. Высокая эффективность применения нилотиниба в данной неблагоприятной фазе болезни подтверждена и в исследовании А. Hochhaus и соавт. [41]. ПГО, БЦО и ПЦО был получен у 31, 32 и 20% пациентов, а ОВ к 24 мес составила 67%. Важно также отметить, что ПЦО к 24 мес оставался стабильным у 70% больных.

Терапия нилотинибом была одинаково эффективной у пациентов с мутациями гена *BCR-ABL* или без них, за исключением тех, чьи клетки экспрессировали мутации E255K/V, Y253H и F359C/V. ПЦО у больных с данными мутациями, другими их видами или вовсе без мутаций составил 0, 26 и 18%, а вероятность ОВ к 24 мес — 42, 70 и 50% соответственно [42].

Нилотиниб в бластном кризе ХМЛ

Эффективность нилотиниба продемонстрирована и в БК ХМЛ. Гематологический ответ, ПГО и вероятность ОВ к 12 мес составили 24, 11 и 42% у пациентов с БК ХМЛ, резистентных к ИМ [43]. Тем не менее препарат в настоящее время не утвержден для применения в этой фазе ХМЛ.

Таблица 1. Результаты использования нилотиниба в качестве 1-й линии терапии через 12 мес у пациентов в ранней ХФ ХМЛ [38]

Показатель	Нилотиниб, мг/сут		ИМ, мг/сут	P
	600 (n=281)	800 (n=282)		
ПЦО	80	78	65	0,0005
БМО	44	43	22	<0,0001
ПМО	24	21	10	Н/д*
Прогрессирование в ФА/БК	<1	<1	4	0,01

Примечание. Данные представлены в процентах. Здесь и далее Н/д — нет данных.

ДАЗАТИНИБ

Дазатиниб у больных с резистентностью к ИМ или его непереносимостью

В исследованиях *in vitro* дазатиниб значительно подавлял клетки ХМЛ, экспрессирующие как дикий, так и мутантные виды гена *BCR-ABL*, за исключением *BCR-ABL*^{T315I} [44]. Клинические исследования I фазы подтвердили высокую эффективность препарата у пациентов ХМЛ в разных фазах болезни. ПГО, БЦО и ПЦО получили 92, 45 и 35% больных в ХФ, 45, 43 и 25% — в ФА, БК и с Rh⁺-острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), резистентных к ИМ. Достигнутые ответы были стабильными у 92, 82 и 30% больных в ХФ, ФА и миелоидном варианте БК при медиане наблюдения 12, 5 и 5 мес соответственно. При этом при медиане наблюдения 6 мес рецидивы выявлены у всех пациентов с лимфоидным БК и Rh⁺-ОЛЛ [45]. Более поздние исследования также подтвердили высокую эффективность дазатиниба в ХФ болезни. Результаты терапии были лучше в группе пациентов с непереносимостью ИМ по сравнению с больными, имеющими резистентность к препарату. При медиане наблюдения 15,2 мес в этих группах больных частота достижения ПЦО составила 75 и 40%. За время наблюдения ОВ в общей группе пациентов была 96%, а частота прогрессирования в ФА/БК — всего 10% [46].

В связи с высокой частотой развития осложнений при приеме дазатиниба в дозе 140 мг/сут [47, 48] было проведено исследование с целью изучения эффективности и безопасности препарата в разных дозах и режимах (100 и 140 мг с однократным приемом препарата или разделением его дозы на 2 приема) у пациентов в ХФ ХМЛ с резистентностью к ИМ или его непереносимостью. Оказалось, что при назначении дазатиниба в дозе 100 мг однократно эффективность препарата была сопоставимой, а токсичность снижалась по сравнению с его приемом в более высокой дозе или делением суточной дозы на 2 приема. Так, при приеме препарата 100 мг однократно или по 50 мг 2 раза в сутки, 140 мг однократно или 70 мг 2 раза в сутки ПГО и ПЦО составили 90, 92, 86, 87% и 34, 35, 36, 39% соответственно ($p>0,05$). Кроме того, показатели ОВ и ВБП через 12 мес терапии в этих группах также достоверно не различались ($p>0,05$) [49]. В настоящее время больным в ХФ рекомендуется прием препарата в начальной дозе 100 мг 1 раз в сутки, а в ФА/БК — по 70 мг 2 раза в сутки.

Интересные результаты были получены при сравнении эффективности высоких доз ИМ и дазатиниба у пациентов, резистентных к ИМ в дозе 400

Интересные результаты были получены при сравнении эффективности высоких доз ИМ и дазатиниба у пациентов, резистентных к ИМ в дозе 400

или 600 мг. В общей группе эффективность дазатиниба была выше, чем у ИМ в дозе 800 мг. Однако в случае повышения дозы ИМ с 400 мг сразу до 800 мг эффективность высоких доз ИМ и дазатиниба была одинаковой. Так, в общей группе ПГО, БЦО, ПЦО и БМО на фоне приема дазатиниба и высоких доз ИМ достигли соответственно 93 и 82%, 52 и 33%, 40 и 16%, 16 и 4% больных. Тем не менее БЦО был достигнут у 58% пациентов, получающих дазатиниб и 53% больных, которым дозу ИМ повышали сразу с 400 до 800 мг [50]. Возможно, в случае развития резистентности и при хорошей переносимости ИМ целесообразно повышение его дозы с 400 сразу до 800 мг.

Результаты терапии в ФА/БК были хуже по сравнению с таковыми в ХФ ХМЛ. Несмотря на то что часть пациентов достигали как ПГО, так и ПЦО в этих фазах болезни, ответ нередко утрачивался в ФА и был, как правило, временным в БК. Медиана ВВП в БК составила от 2,8 мес при лимфоидном и до 5 мес — при миелоидном варианте БК. Эффективность терапии дазатинибом в ФА/БК ХМЛ у пациентов с резистентностью к ИМ или его непереносимостью представлена в табл. 2 [51–53].

Дазатиниб в качестве 1-й линии терапии в ХФ ХМЛ

Терапия дазатинибом в дозе 100 мг/сут у больных с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ, как и в случае с нилотинибом, была достаточно эффективной. Частота получения ПГО составила 100%. Частота достижения ПЦО у пациентов в этой группе была выше по сравнению с контрольной группой больных, получающих терапию ИМ в стандартной дозе, но не в дозе 800 мг/сут (табл. 3) [54, 55].

Несмотря на впечатляющие результаты использования новых ИТК в качестве 1-й линии терапии у больных ХМЛ, это показание на сегодняшний день пока не зарегистрировано. Тем не менее данные клинических исследований нилотиниба поданы на рассмотрение в регуляторные органы США, Европы и России для решения воп-

Таблица 2. Результаты терапии дазатинибом в ФА и БК ХМЛ [51–53]

Фаза ХМЛ	ПГО	Ответ на терапию, % ГО*	БЦО	ПЦО
ФА	25	65	33	24
БК:				
миелоидный	26	53	31	27
лимфоидный	26	36	50	43

*ГО — гематологический ответ

роса об одобрении его применения у больных с вновь диагностированным ХМЛ в ХФ.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИТК

ИМ. Целью проводимой терапии является поэтапное получение ПГО, БЦО, БМО и ПМО. Быстрое достижение ПГО, ПЦО и БМО на фоне терапии ИМ существенно снижает риск прогрессирования болезни и повышает ОВ пациентов с ХМЛ. Исследования показали, что пациенты, не достигшие ПГО к 3, БЦО — к 12 и ПЦО — к 18 мес, имеют более низкую вероятность получения ПЦО в дальнейшем и очень высокий риск прогрессирования заболевания. Наилучший прогноз имели больные, достигшие ПГО к 3, БЦО — к 6, ПЦО — к 12 мес и БМО — к 18 мес терапии ИМ. В исследовании IRIS выживаемость в этой группе пациентов превышала 95%, и их прогноз был наилучшим [14, 56, 57]. На основании этих данных в 2006 г. М. Вассагани и соавт. [58] были разработаны и получили широкое распространение критерии эффективности терапии ИМ — European LeukemiaNet (ELN). Недавно данные критерии были пересмотрены. Были внесены изменения с учетом данных, накопленных за последние годы. Несмотря на то что результаты на ранних этапах терапии были выше при приеме препарата в высоких дозах по сравнению со стандартными дозами ИМ, к 12 мес лечения и позже достоверной разницы не получено [19, 20]. Попытки проведения сочетанной терапии ИМ с препаратами ИФН- α также не показали преимущества над монотерапией ИМ в дозе 400 мг/сут [22]. Также не выявлена прогностическая значимость делеции 9q- [59]. На 3-м месяце терапии установлена важность достижения ПГО и определенного цитоген-

Таблица 3. Частота достижения ПЦО (%) при проведении терапии дазатинибом (1-я линия) по сравнению со стандартной и высокой дозой ИМ у пациентов ХФ ХМЛ [54, 55]

Препарат, доза, мг/сут	ПЦО					БМО	ОВ	БСВ	
	3	6	12	24	30			к 24	к 24
Дазатиниб 100	82	94	98	84	83	45	71	100	88
ИМ 400	37	54	65	67	67	34	55	Н/д	Н/д
ИМ 800	63	85	89	88	89	58	66	Н/д	Н/д

Таблица 4. Критерии эффективности терапии ИМ [64]

Этап	Ответ			Факторы риска
	оптимальный	субоптимальный	неэффективность	
При постановке диагноза	—	—	—	Высокая группа риска развития ХМЛ КЭ** в Ph ⁺ -клетках
Период терапии, мес:				
3	ПГО и Ph ⁺ ≤65%*	ПГО есть, но Ph ⁺ >95%*	Нет ПГО*	—
6	БЦО Ph ⁺ ≤35%	Нет БЦО Ph ⁺ >35%	Нет ЦО***	—
12	ПЦО Ph ⁺ 0%	БЦО Ph ⁺ 1–35%	Нет БЦО Ph ⁺ >35%	Нет БМО
18	БМО	ПЦО, но нет БМО	Нет ПЦО Ph ⁺ ≥1%	—
Любое время	Стабильный БМО или снижение* транскрипции гена <i>BCR-ABL</i>	Потеря БМО, сохранение ПЦО и/или появление мутаций с чувстви- тельностью к гливеку	Потеря ПГО и/или потеря ПЦО и/или появление мутаций, нечувстви- тельных к гливеку, или появление КЭ в Ph ⁺ -клетках*	Любой прирост <i>BCR-ABL</i> транскрипта Дополнительные хромосомные аномалии в Ph ⁺ -клетках

*Изменения, внесенные в 2009 г. **КЭ — клональная эволюция (в Ph⁺-клетках). ***ЦО — цитогенетический ответ

нетического ответа. Так, вероятность получения ПЦО у пациентов без ПГО или какого-либо цитогенетического ответа к 3 мес терапии была низкой [15, 60, 61].

Утрата ПГО и ПЦО, отмеченная в работе D. Marin и соавт. [60], существенно повышала риск прогрессирования болезни в ФА/БК. Несмотря на то что прогностическая значимость утраты БМО четко не установлена, постепенное повышение транскрипции гена *BCR-ABL* увеличивало вероятность последующей потери и ПЦО тоже [15, 56].

Наличие клональной эволюции в Ph⁺-клетках как до начала терапии, так и на ее фоне повышало возможность развития последующей гематологической прогрессии болезни [60, 62, 63].

Критерии оценки эффективности терапии ИМ (ELN) представлены в табл. 4 [64].

В рутинной медицинской практике критерии M. Vassagani и соавт. помогают в ранние сроки определить группу пациентов с неэффективностью ИМ. Отсутствие оптимального ответа является признаком резистентности к данной дозе ИМ и, следовательно, сигналом для смены тактики веде-

ния пациента (увеличение дозы препарата или смены терапии) [65].

Нилотиниб и дазатиниб. На фоне терапии как нилотинибом, так и дазатинибом большинство больных получают ПГО в течение 6–8 нед, а БЦО — на протяжении 12 нед. Случаи получения цитогенетической ремиссии на фоне новых ИТК после 12 мес редки [47, 66]. Эти данные легли в основу при разработке критериев оценки эффективности новых ИТК во 2-й линии терапии при неэффективности или непереносимости ИМ (табл. 5) [64].

Исследователи из Хаммерсмитского госпиталя [67] выделили факторы прогноза эффективности терапии нилотинибом и дазатинибом (табл. 6). При применении данной шкалы вероятность достижения ПЦО к 12 мес терапии при низком, среднем и высоком риске составила 100, 58 и всего 21% соответственно.

Вероятно, шкала Хаммерсмитского госпиталя позволит прогнозировать эффективность терапии новыми ИТК еще до начала лечения. Возможно, для пациентов с высоким риском по данной

Таблица 5. Критерии эффективности новых ИТК во 2-й линии терапии [64]

Этап	Ответ		Факторы риска
	субоптимальный	недостаточный	
До терапии	—	—	Гематологическая резистентность к ИМ КЭ Мутации, резистентные к ИТК
Период терапии, мес			
3	Малый ответ Ph ⁺ 36–65%	Ph ⁺ >95% или новые резистентные мутации	Минимальный ЦО (Ph ⁺ 66–95%)
6	БЦО Ph ⁺ 1–35%	Ph ⁺ 66–95% или новые резистентные мутации	Малый ЦО (Ph ⁺ 36–65%)
12	Нет БМО	Ph ⁺ >35%	—

шкале и низким риском выполнения алло-ТГСК оптимальным является проведение аллотрансплантации. Однако до решения вопроса об осуществлении алло-ТГСК все же должна быть принята попытка терапии новыми ИТК, эффективность которых определяется в кратчайшие сроки — всего в течение 3—6 мес с момента начала лечения.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИМ: МЕХАНИЗМЫ И ПРЕОДОЛЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении, достигнутые благодаря применению ИМ, часть больных в ХФ ХМЛ или исходно нечувствительны к препарату, или на фоне продолжающейся терапии ИМ утрачивают достигнутый ответ [68, 69]. Четыре и 5% вновь диагностированных и 13 и 50—60% предлеченных больных, соответственно, не достигают ПГО и ПЦО на фоне терапии ИМ. Молекулярная резистентность, т.е. отсутствие ПМО, встречается у большинства предлеченных и почти у половины ранее не леченных пациентов [1, 49, 70].

Резистентность можно разделить на гематологическую, цитогенетическую и молекулярную, с одной стороны, и на первичную и вторичную — с другой. Отсутствие оптимального ответа на терапию ИМ определяется как первичная, а утрата уже достигнутого ответа — как вторичная резистентность к препарату.

Причины как первичной, так и приобретенной резистентности до конца не изучены. Молекулярные механизмы резистентности к ИМ можно разделить на 2 группы — зависимые и не зависимые от гена *BCR-ABL*. Мутации гена *BCR-ABL*, его амплификация и гиперэкспрессия относятся к 1-й группе, а клональная эволюция, гиперэкспрессия гена *MDR*, снижение экспрессии гена *hOCT*, повышение уровня α -кислого гликопротеина — ко 2-й группе механизмов, вероятно, лежащих в основе развития резистентности к ИМ. Еще одной проблемой является устойчивость пула покоящихся примитивных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) к препарату и их персистенция на фоне терапии как ИМ, так и другими ИТК.

Наиболее широко обсуждается влияние мутаций гена *BCR-ABL* на развитие вторичной резистентности. Предполагается, что возникновение мутаций вызывает изменение конформации $p210^{BCR-ABL}$ тирозинкиназы, что затрудняет присоединение ИМ к аденозинтрифосфатному (АТФ) карману белка [71, 72]. В основе возникновения мутаций, как и появления клональной эволюции, лежит геномная нестабильность. В *BCR-ABL*⁺-клетках выявлены снижение способности восстанавливать двойные разрывы ДНК (снижение *BRCA1*) и увеличение восстановления гомологичных повреждений (*RADS1*) [73], а также повышенное образование свободных радикалов (*reactive oxygen species* — ROS) [74]. Показано, что быстрое снижение *BCR-ABL*⁺-клеток коррелирует с уменьше-

Таблица 6. Шкала факторов прогноза эффективности терапии новой генерацией ИТК [67]

Фактор прогноза	Балл
Ответ на терапию ИМ наилучший ЦО	
ПЦО	0
1—94% Ph ⁺	1
≥95% Ph ⁺	2
Группа по Sokal:	
низкий	0
средний/высокий	0,5
Нейтропения:	
да	1
нет	0

Примечание. Группа риска: <1,5 — низкий; >1,5≤2,5 — средний; >2,5 — высокий.

нием ROS и сокращением частоты образования мутаций [75].

К настоящему времени описаны более 90 видов мутаций гена *BCR-ABL*.

Их можно разделить на 4 основные группы [76]:

1) замена аминокислот, в результате которой нарушается связь ИМ, но не АТФ с белком *BCR-ABL* (пр. T315I, F317L);

2) мутации в фосфатном домене в зоне связывания АТФ (пр., G250E, Y253F/H, Q255H/R, E255K/V);

3) мутации в активирующем домене, изменяющие конформацию тирозинкиназы (пр., H396R, V379I, L387M);

4) мутации в каталитическом домене белка (пр., M351T, E355G, F359V).

До начала терапии ИМ мутации практически не встречаются у пациентов в ХФ (0%) и часто выявляются в ФА/БК (до 23%), тогда как у больных, резистентных к препарату, частота обнаружения мутаций может достигать 50—90% [77]. При этом у пациентов, резистентных к ИМ, мутации встречаются чаще в поздней по сравнению с ранней ХФ ХМЛ (50—90% против 6—40%) [74]. Очевидно, не все мутации гена *BCR-ABL* имеют клиническое значение и приводят к возникновению резистентности к препарату [78]. Кроме того, резистентность, связанная с некоторыми видами мутаций гена *BCR-ABL*, может быть преодолена увеличением дозы препарата [79]. В исследовании IRIS к 7 годам наблюдения 15% пациентов прекратили терапию ИМ из-за развития резистентности к препарату, у 53% из них выявлены мутации. При этом почти половина из диагностированных мутаций в исследованиях *in vitro* были определены как потенциально резистентные к нилотинибу или дазатинибу [80, 81].

В клинической практике наибольшее значение имеет мутация T315I. Исследования *in vitro* по-

казали, что клетки, экспрессирующие данный вид мутации, резистентны как к ИМ, так и к новым ИТК. Эти результаты подтверждены и в клинической практике [82, 83]. В этой группе пациентов вероятность получения даже ПГО крайне низкая, а частота прогрессирования — высокая [84]. С другой стороны, в исследованиях *in vitro* не выявлена более высокая пролиферативная активность клеток, экспрессирующих данный вид мутации, по сравнению с клетками с диким типом гена и, следовательно, более агрессивного течения болезни при обнаружении данной мутации ожидать не следует [85]. В исследованиях S.H. Kim и соавт. [86] продемонстрировано, что прогноз у пациентов с мутацией T315I в большей степени зависит от фазы болезни. В ХФ и ФА у больных с данным видом мутации и без мутаций выживаемость и частота прогрессирования в БК были сравнимы [86, 87]. Наиболее часто применяемым методом определения мутаций гена *BCR-ABL* является не прямое секвенирование исследуемого участка гена с последующим анализом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Сравнение структуры анализируемого гена с существующими геномными картами позволяет определить наличие мутации (замена одного нуклеотида другим) и выявить ее местоположение. Чувствительность данного метода невысокая и не превышает 25%. Однако в настоящее время необходимость использования высокочувствительных методов детекции мутации гена *BCR-ABL* вызывает споры, так как клиническая значимость мутаций, в том числе и T315I, экспрессирующихся в небольшом числе *BCR-ABL*⁺-клеток, не установлена.

Анализ мутаций гена *BCR-ABL* может быть рекомендован при возникновении первичной и вторичной резистентности, в том числе и молекулярной прогрессии (любой рост *BCR-ABL*-транскрипта в повторных анализах или в однократном $\geq 1 \log$).

Наряду с мутациями, другие проявления геномной нестабильности — новые хромосомные аномалии — являются плохим прогностическим признаком и, как правило, предшествуют трансформации болезни в ФА и БК [62, 88].

Вероятно, еще одним важным фактором недостаточной эффективности ИМ является снижение дозы ИМ. В исследовании была показана четкая связь уровня концентрации препарата и ответа на терапию ИМ [89]. Снижение концентрации препарата в клетке может возникнуть при редукции его дозы из-за токсических реакций или несоблюдении пациентом дозы и режима приема. Также этому могут способствовать прием препаратов — индукторов цитохромов семейства P450, высокая концентрация α -кислого гликопротеина, часто выявляемая в ФА и БК ХМЛ, гиперэкспрессия гена множественной лекарственной устойчивости (*MDR-1*), приводящие к выкачиванию веществ из клетки и гипо-

экспрессии гена *h-OCT*, индуцирующие активное вкачивание молекул внутрь клетки [90—92]. В настоящее время концентрация ИМ исследуется в плазме. Разрабатываются методики измерения уровня ИМ в клетке.

Исследование концентрации ИМ (Blood Level Test — BLT) целесообразно при:

- подозрении на нарушение приема препарата пациентом;
- подозрении на лекарственное взаимодействие;
- ответе на терапию ИМ хуже ожидаемого;
- токсичности, возникшей в процессе терапии ИМ выше ожидаемого уровня.

Данная методика в настоящее время является факультативной в мониторинге терапии ИТК и может использоваться в качестве дополнительной информации при решении вопроса о смене тактики ведения пациента, которая в основном должна определяться клинической эффективностью (рекомендации М. Vassarani и соавт.) и переносимостью гливека. Кроме того, следует учитывать вариабельность экспрессии генов *MDR-1* и *h-OCT* и, следовательно, тот факт, что уровень концентрации ИМ в плазме может не совсем четко отражать внутриклеточное содержание препарата. В связи с этим необходимо проведение дальнейших клинических исследований для уточнения роли определения концентрации ИМ как в плазме, так и в клетке.

Из всех перечисленных механизмов, предположительно определяющих резистентность лейкемических клеток к ИМ, наиболее клинически значимыми являются мутации гена *BCR-ABL*, а также снижение экспрессии гена *h-OCT*. Роль гиперэкспрессии гена *MDR-1*, повышения концентрации α -кислого гликопротеина и амплификации гена *BCR-ABL* в развитии резистентности к ИМ пока еще убедительно не доказана.

Тем не менее применение генериков препарата может привести к непредсказуемым результатам и возникновению изменений в профиле безопасности [93, 94].

ВЫБОР 2-Й ЛИНИИ ИТК — НИЛОТИНИБ ИЛИ ДАЗАТИНИБ?

До настоящего времени не проводилось исследований, сравнивающих напрямую эффективность nilotinib и dasatinib в качестве препаратов 2-й линии терапии. Следует, однако, учитывать, что dasatinib ингибирует значительно большее число тирозинкиназ, чем nilotinib. В то же время для терапии по крайней мере ХФ необходимо ингибирование только тирозинкиназы *BCR-ABL*, ингибирование других тирозинкиназ сопряжено с развитием осложнений. Сравнение результатов терапии, полученных в различных независимых исследованиях, свидетельствует о сопоставимости эффектов этих двух препаратов. В связи с этим выбор между этими препаратами в каждом конкрет-

ном случае может определяться по спектру и выраженности потенциальных токсических реакций.

С учетом наиболее часто встречающихся осложнений следует воздержаться от применения нилотиниба при наличии в анамнезе панкреатита, неконтролируемого сахарного диабета. Болезнь Жильбера не является противопоказанием для назначения нилотиниба, но следует ожидать повышения уровня билирубина, и, следовательно, потребуются более тщательный контроль. Механизмы развития гипергликемии, повышения липазы или панкреатита не ясны. У пациентов с высоким уровнем липазы случаи клинических проявлений панкреатита были единичными.

Применения дазатиниба следует избегать при аутоиммунных заболеваниях, бронхиальной астме, сердечной недостаточности, патологии легких (хроническая обструктивная болезнь легких и др.), гипертонической болезни, повреждениях грудной клетки в анамнезе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта с высоким риском возникновения кровотечений. Кроме того, в течение всего периода терапии дазатинибом следует воздержаться от приема дезагрегантов.

Вероятность удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) существует на фоне приема как ИМ, так и нилотиниба и дазатиниба. В связи с этим целесообразно выполнение ЭКГ до начала терапии ИТК, контроль ЭКГ через 1 нед, далее по показаниям. Кроме того, необходима коррекция уровня калия и магния как до начала, так и на фоне терапии ИТК.

Еще одним важным критерием выбора между нилотинибом и дазатинибом является наличие и вид мутаций гена *BCR-ABL*. В исследованиях *in vitro* определена разная чувствительность к нилотинибу и дазатинибу линий Ph⁺-клеток, экспрессирующих разные виды мутаций [95]. Однако в исследованиях было показано влияние только некоторых из них на результаты терапии новых ИТК (табл. 7).

Таким образом, выбор между препаратами новой генерации ИТК в ХФ и ФА проводится, в первую очередь, на основании их токсического профиля, а также вида мутаций гена *BCR-ABL*. С учетом благоприятного профиля безопасности нилотиниба, связанного, по-видимому, с его высокой селективностью в отношении гена *BCR-ABL*, можно заключить, что он имеет некоторые преимущества перед дазатинибом в ХФ ХМЛ. В БК для использования зарегистрирован только дазатиниб, а применение нилотиниба в этой фазе болезни возможно только в рамках клинических исследований.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ХМЛ И ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИМ

В настоящее время ИМ является стандартом терапии для всех пациентов ХМЛ независимо от возраста и фазы болезни. Однако важно учитывать,

что тактика ведения пациента различается в зависимости от фазы ХМЛ и ответа на лечение.

В ХФ начало терапии ИМ показано независимо от длительности ХМЛ и/или вида предшествующей терапии, включая длительный прием бусульфана. В этих случаях риск развития осложнений, в основном гематологических, выше и, следовательно, целесообразно проводить более частый мониторинг безопасности терапии. Противопоказанием к терапии как ИМ, так и другими ИТК является наличие только крайне тяжелых и неконтролируемых сопутствующих заболеваний, а также невозможность проведения адекватного мониторинга для оценки эффективности и безопасности лечения.

Начальная доза ИМ — 400 мг/сут независимо от возраста и массы тела. Предпосылкой для эффективной терапии ИМ служит регулярный прием препарата. Необходимо избегать отмены ИМ из-за несущественных токсических эффектов, купирование которых возможно симптоматическими средствами. Своевременная оценка эффективности терапии ИМ и ранняя смена тактики ведения при развитии резистентности являются еще одним залогом успеха в лечении ХМЛ.

Рекомендации М. Вассарани и соавт. по ведению больных в ХФ и ФА/БК представлены в табл. 8, 9 [64].

К сожалению, при неэффективности ИМ около 50% пациентов в ХФ и подавляющее число больных в ФА/БК не отвечают или утрачивают уже достигнутый ответ на терапию новыми ИТК. У пациентов в ХФ, резистентных к ИМ, в качестве 1-й линии терапии целесообразно использовать новые ИТК — нилотиниб или дазатиниб. В этой группе больных алло-ТГСК должна применяться в случае выявления мутации T315I или при неэффективности 2-й линии терапии. В ФА/БК терапию нилотинибом и дазатинибом целесообразно проводить с целью редукции лейкоэмических клеток перед осуществлением алло-ТГСК. Отказ от последующего выполнения алло-ТГСК, вероятно, может рассматриваться только у пациентов в ФА с высоким риском проведения алло-ТГСК при получении ПГО и ПЦО.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХМЛ

Показания для применения препаратов ИФН-α в эру ИТК. Терапия препаратами ИФН-α на сегодняшний день остается актуальной лишь для не-

Таблица 7. Мутации гена *BCR-ABL*, появление которых ассоциировалось с резистентностью к нилотинибу и дазатинибу [96]

Препарат	Мутации гена <i>BCR-ABL</i>			
Нилотиниб	T315I	F359C	E255V	Y253H
Дазатиниб	T315I	V299L	T315A	F317L/I/V/S

Таблица 8. Рекомендации по ведению пациентов в ХФ ХМЛ [66]

Линия терапии	Показания	Вид терапии
1-я	Все пациенты Оптимальный ответ	Гливек 400 мг Продолжение терапии ИМ в той дозе, на которой достигнут оптимальный ответ. Терапия постоянная даже при длительном ПЦО и ПМО
2-я	Непереносимость гливека Субоптимальный ответ Неэффективность ИМ	Нилотиниб 800 мг или дазатиниб 100 мг Повышение дозы ИМ до 600–800 мг или нилотиниб или дазатиниб Нилотиниб или дазатиниб, проведение алло-ТГСК при выявлении мутации T315I или трансформации в ФА/БК
3-я	Субоптимальный ответ на дазатиниб или нилотиниб Неэффективность дазатиниба или нилотиниба	Продолжение данной терапии или осуществление алло-ТГСК при высоком риске развития (нет ПГО, резистентные мутации) ХМЛ и низком риске проведение алло-ТГСК Алло-ТГСК

*Общими для резистентных больных являются контроль приема ИМ, оценка концентрации препарата в крови и мутаций гена *BCR-ABL*. При выявлении мутации T315I терапия ИТК не показана. Рекомендовано направление на алло-ТГСК, а при ее невозможности — терапия ИФН- α , цитозар в малых дозах, экспериментальная терапия или паллиативное лечение гидроа.

большой части больных ХМЛ с неэффективностью или непереносимостью всех ИТК, невозможностью проведения алло-ТГСК, а также при недоступности новых эффективных экспериментальных средств. Целесообразность применения препаратов ИФН- α в этой группе пациентов обоснована возможностью достижения у них не только ПГО, но и ПЦО. При длительном наблюдении больных в ранней ХФ, получающих терапию препаратами ИФН- α с малыми дозами цитозара, выявлено, что частота достижения ПГО и ПЦО составила 63 и 16%, еще у 36% зафиксирована значительная редукция Ph⁺-клеток (1–50%). Медиана до достижения ПГО и наилучшего цитогенетического ответа была 5,3 и 5,6 мес соответственно. Медиана продолжительности достигнутого цитогенетического ответа составила 28 мес, медиана ОВ — 81 мес, при этом вероятность 5-летней ОВ достигала 65% [97].

С другой стороны, добавление препаратов ИФН- α к ИМ может увеличить эффективность последнего. Исследования в данном направлении продолжаются. В общей группе пациентов, получающих сочетанную терапию, превосходства над монотерапией ИМ не выявлено. По-видимому, это связано с высокой частотой развития осложнений на фоне ИФН- α и необходимостью отмены препарата у подавляющего большинства этих больных. Однако в случае продолжающегося лечения ИМ в сочетании с ИФН- α результаты в данной группе пациентов были достоверно выше по сравнению с таковыми при проведении монотерапии ИМ [22,

23]. Возможно, снижение дозы или изменение режима использования ИФН- α подтвердит целесообразность его сочетанного применения не только с ИМ, но и с другими ИТК.

По-видимому, ИТК не влияют на ранние лейкемические гемопоэтические клетки. У большинства больных при продолжительных наблюдениях достичь ПМО не удается, или при получении даже длительного ПМО приблизительно у 50% пациентов вскоре после отмены ИМ развиваются рецидивы. Вероятно, применение препаратов ИФН- α будет эффективно для элиминации оставшихся резидуальных лейкемических клеток. Исследования в этом направлении уже начаты, однако для оценки результатов нужны более длительные наблюдения [98].

Вакцины. Использование вакцин к гену *BCR-ABL* для уничтожения остаточной опухолевой массы также представляется интересным. Пока сложно оценить результаты работы итальянских исследователей, но почти у 1/3 пациентов, начавших терапию с ПЦО, но с персистенцией ХМЛ на молекулярном уровне, получен ПМО. Случаи осложнения были редкими. Исследования продолжаются [99, 100].

Ингибиторы субстратов BCR-ABL-тирозинкиназы. Начаты исследования по применению данных препаратов у пациентов, резистентных к ИМ. Предварительные результаты показывают активность омацетаксина [101–103], эверолимуса [104], AP24534 [105] у больных с неэффективностью ИМ.

Таблица 9. Рекомендации по ведению пациентов в ФА/БК

Линия терапии	Показания	Вид терапии
1-я	Пациенты, ранее не получавшие гливек	Гливек 600 или 800 мг с последующим проведением алло-ТГСК после достижения хотя бы ХФ
2-я	Пациенты, ранее получавшие гливек	Нилотиниб или дазатиниб с последующим выполнением алло-ТГСК после достижения хотя бы ХФ

ИТК III поколения. Босутиниб, так же как и дазатиниб, является ингибитором не только BCR-ABL-, но и Src-киназы. В отличие от других ИТК препарат практически не влияет на киназы PDGFR и c-KIT, что может привести к снижению гематологической токсичности. Первые результаты нерандомизированного исследования, проведенного у пациентов, резистентных к ИМ, продемонстрировали эффективность препарата: ПГО, БЦО и ПЦО достигнуты у 84, 52 и 33% больных [106]. В настоящее время начаты исследования III фазы по использованию босутиниба в качестве 1-й линии терапии у пациентов в ХФ ХМЛ [107]. Данусертиб гидрохлорид является ингибитором аврора- и ABL-киназ. В исследование включены пациенты в ФА/БК, часть из которых были предлечены не только ИМ, но и другими ИТК. У большинства этих больных имелись мутации T315I. Тем не менее отмечены случаи получения у них не только ПГО, но и ПЦО [108].

На первый взгляд сегодня в арсенале гематолога для лечения больных ХМЛ существует высокоэффективная консервативная терапия в виде ИТК, позволяющая добиться длительных ремиссий у подавляющего большинства пациентов. Для больных, резистентных к ИТК, а также в продвинутых фазах ХМЛ успешно используется алло-ТГСК.

Однако существуют нерешенные проблемы:

1. Каковы истинные механизмы резистентности к ИТК?
2. Каковы механизмы прогрессии ХМЛ?
3. Возможно ли излечение ХМЛ с помощью монотерапии ИТК и безопасна ли отмена ИТК при длительных молекулярных ремиссиях?

Продолжительные (> 24 мес) наблюдения показали, что отмена ИМ при длительном стабильном ПМО (> 24 мес) приводит к возникновению рецидива болезни только у 50% пациентов. Также необходимо отметить, что при отсутствии ранних рецидивов (в первые 6—7 мес) вероятность их развития в более поздние сроки крайне мала [109].

В связи с тем, что новые методы терапии находятся пока на этапе разработки, в настоящее время задача практического врача — максимально эффективно использовать ныне существующие способы лечения: ИМ, новые ИТК и алло-ТГСК.

Успехов в терапии ХМЛ можно добиться только при тесном взаимодействии врача и пациента. При получении оптимального эффекта и для его сохранения очень важно регулярное наблюдение гематолога. В ходе длительного приема таблетированных препаратов при любых заболеваниях, в том числе при ХМЛ, остро встает вопрос о соблюдении пациентами дозировки и режима их применения. Исследования показывают, что со временем степень соблюдения пациентами предписанного режима терапии снижается [110]. Для преодоления данной проблемы большую роль играет проведение просветительской работы со стороны медперсонала.

В настоящее время в России остается открытым вопрос об обеспечении пациентов ХМЛ препаратами новой генерации ИТК — нилотинибом и дазатинибом. Применение этих препаратов — жизненно необходимо для больных ХМЛ при резистентности к ИМ или его непереносимости. Более того, данные препараты являются последним шансом в борьбе с фатальным заболеванием для больных, не подлежащих проведению алло-ТГСК.

Л и т е р а т у р а

1. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive, chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2177—87.
2. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии иматиниб мезилатом (Гливеком) в хронической фазе миелолейкоза. *Тер арх* 2003;75:62—7.
3. Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2004;104:1979—88.
4. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J.E. et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic

- data. *Cancer* 2003;98:2636—42.
5. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031—7.
6. Kantarjian H., O'Brien S., Cortes J. et al. Analysis of the impact of imatinib mesylate therapy on the prognosis of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia treated with interferon-alpha regimens for early chronic phase. *Cancer* 2003;98:1430—7.
7. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Виноградова О.Ю. и др. Факторы прогноза при терапии препаратом Иметиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. *Тер арх* 2007;79(8):17—22.
8. Abdulkadirov K., Lomaia E., Shuvaev V. et al. 6-year experience of treatment by Imatinib in CML CP patients in 6 million

- population region of Russia (Saint-Petersburg and Leningrad region) with impact on time and kind of pretreatment. *Blood* 2009;114(22): abstr 4278.
9. Hensley M.L., Ford J.M. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility and pregnancy. *Semin Hematol* 2003;40(2):Suppl 2:21—5.
10. Shepherd P.C., Richards S., Allen N.C. Severe cytopenia with sequential use of busulphan and interferon alpha in chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1994;86:92—6.
11. Palandri F., Iacobucci I., Martinelli G. et al. Long-term outcome of complete cytogenetic responders after imatinib 400 mg in late chronic phase, Philadelphia positive chronic myeloid leukemia: The GIMEMA Working Party on CML. *J Clin Oncol* 2008;26:106—11.
12. Cortes J., Giles F., O'Brien S. et al. Result of high-dose imatinibe mesilate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferone-alfa. *Blood*

- 2003;102(1):83–6.
13. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable response in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009;113(10):2154–60.
14. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S. et al. IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408–17.
15. Deininger M., O'Brien S., Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood* 2009;114(22):462:abstr 1126.
16. Hochhaus A., Druker B.J., Larson R.A. 6-year follow-up: sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2007;110: abstr 25.
17. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008;112: abstr 186.
18. Kantarjian H.M., Larson R.A., Guilhot F. et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115(3):551–60.
19. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103: 2873–8.
20. Baccarani M., Druker B., Cortes J. et al. 24 months update of the TOPS study: a phase III, randomized, open-label study of 400mg/d vs 800mg/d of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2009;114(22):142–3:abstr 337.
21. Baccarani M., Rosti G., Castagnetti F. et al. A comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of patients with high risk, Philadelphia-positive, chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *Blood* 2009;113(19):4497–504.
22. Palandri F., Castagnetti F., Iacobucci I. et al. The combination of interferon-alpha with imatinib in early chronic phase chronic myeloid leukemia patients induced a significant improvement of the molecular responses in the first two years of treatment: results from three studies from GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2009;114(22):862:abstr 2192.
23. Guilhot F., Preudhomme C., Guilhot J. et al. Significant higher rates of undetectable molecular residual disease and molecular responses with pegylated form of interferon-alpha in combination with imatinib form the treatment of newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients: conformatory results at 18 months of part 1 of the Spirit phase III randomized trial of the French CML Group. *Blood* 2009;114(22):144:abstr 340.
24. Talpaz M., Silve R.T., Druker B.J. et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928–37.
25. Palandri F., Castagnetti F., Alimena G. et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after 7-year follow-up. *Haematologica* 2009;94(2):205–12.
26. Piazza R.G., Magistroni V., Franceschino A. et al. The achievement of durable complete cytogenetic remission in late chronic phase and accelerated phase patients with CML treated with imatinib mesylate predicts for prolonged response at 6 years. *Blood cells, molecules and diseases*; June 2006; online at www.sciencedirect.com
27. Silver R.T., Talpaz M., Sawyers C.L. et al. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase, accelerated phase or blast crisis chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesilate in three large phase II trials. *Blood* 2004;16(104), 11(Pt1):11a.
28. Palandri F., Castagnetti F., Testoni N. et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* 2008;93(12):1792–6.
29. Kantarjian H.M., O'Brien S., Talpaz M. et al. Outcome of patients with Philadelphia positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007;109:1556–60.
30. Weissner M., Schleuning M., Haferlach C. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides excellent results in advanced stage chronic myeloid leukemia with major cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy. *Leuk Lymph* 2007;48(2):295–301.
31. Kantarjian H., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib is highly effective and safe in chronic myelogenous leukemia patients with imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(11): abstr 735.
32. Kantarjian H.M., Giles F., Bhalla K. et al. Update on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety and long-term outcomes. *Blood* 2009;114(22):464. Abstr 1129.
33. Giles F., le Coutre F., Bhalla K.N. et al. Efficacy and tolerability of nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP). Who failed prior imatinib and dasatinib therapy: Updated results of a phase 2 study. *ASH* 2008; abstr 3234.
34. Jabbour E., Kantarjian H., Giles F. et al. Treatment with nilotinib for patients with chronic myeloid leukemia who failed prior therapy with imatinib and dasatinib. *Blood* 2006;108:7038.
35. Breccia M., Cannella L., Nanni M. et al. Nilotinib can override dasatinib resistance in chronic myeloid leukemia patients with secondary resistance to imatinib first-line therapy. *Acta Hematol* 2007;118:162–4.
36. Lipton J., le Coutre F., Wang J. et al. Nilotinib in elderly chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: efficacy and safety analysis. *ASH* 2008; abstr 3233.
37. Cortes J., O'Brien S., Ferrajoli A. et al. Efficacy of nilotinib (formerly AMN107) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated Philadelphia chromosome (Ph)-positive chronic myelogenous leukemia in early chronic phase (CML-CP). *Blood* ASH 2008;abstr 446.
38. Saglio G., Kim D.-W., Issaragrisik S. et al. Nilotinib demonstrates superior efficacy compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the International Randomized Phase III ENESTnd Trial. *Blood*;2009;114(22); abstr LBA-1.
39. Le Coutre P., Giles F., Apperley J. et al. Nilotinib is safe and effective in accelerated phase chronic myelogenous leukemia patients with imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(11): abstr 471.
40. Le Coutre P., Ottmann O.G., Giles F. et al. Nilotinib (formely AMN107), highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, in active in patients with imatinib resistant or intolerant accelerated phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111:1834–9.
41. Hochhaus A., Giles F., Apperley J. et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study. *Haematologica* 2009;256:abstr 631.
42. Martinelli G., Kim D.W., Saglio G. et al. Response to nilotinib is similar in imatinib resistant chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase

- with and without BCR-ABL mutations except E255K/V, Y253H and F359C/V. *Haematologica* 2009;258:abstr 635.
43. Giles F., Kantarjian H.M., Wunderle L. et al. Nilotinib in chronic myelogenous leukemia in blast crisis (CML-BC) patients with imatinib resistance or intolerance: update phase II results. *J Clin Oncol* 2008;26:7012.
44. O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. In vitro activity of bcr-abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant abl-kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65:4500—5.
45. Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H.M. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531—41.
46. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22(6):1200—6.
47. Hochhaus A., Kantarjian H., Baccarani M. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic response in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303—9.
48. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al. Dasatinib or high dose imatinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of first line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143—50.
49. O'Brien S.G., Deininger M.W. Imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40 (2);Suppl 2:26—30.
50. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.W. et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib resistant and intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3204—12.
51. Guilhot F., Apperley J., Kim D.W. et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic response in patients with imatinib-resistant or-intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109(10):4143—50.
52. Guilhot F., Apperley J., Kim D.W. et al. Efficacy of dasatinib in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with resistance or intolerance to imatinib: 2-year follow-up data from START-A (CA180-005). *Blood* 2007;110(11):abstr 470.
53. Cortes J., Rousselot P., Kim D.W. et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109(8):3207—13.
54. Cortes J., Borthakur G., O'Brien S. et al. Efficacy of dasatinib with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase. *Blood* 2009;114(22):abstr 338.
55. Cortes J., O'Brien S., Pardanani A. et al. Efficacy of dasatinib in patients (pts) with previously untreated chronic myelogenous leukemia (CML) in early chronic phase (CML-CP). *Blood ASH* 2008; abstr 182.
56. Kantarjian H.M. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer* 2008;112:837—45.
57. Huges T., Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukemia. *Blood Rev* 2006;20(1):29—41.
58. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809—20.
59. Kim D., Popradi G., Sriharsha L. et al. Significance of derivative chromosome 9 deletion on the clearance kinetics of bcr-abl fusion transcripts, cytogenetic and molecular response, loss of response or treatment failure to imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2008;113:772—82.
60. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008;112:4437—44.
61. De Lavallade H., Apperley J., Khoroshad J. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358—63.
62. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П. и др. Клональная эволюция у пациентов с Ph-позитивным ХМЛ после терапии гливеком. *Вестн гематол* 2007;3(1):30—4.
63. O'Dwyer M., Mauro M., Blasdel C. et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate (ST1571). *Blood* 2004;103(2):451—5.
64. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6041—51.
65. Jabbour E., Cortes J.E., Kantarjian H.M. et al. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myelogenous leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin Proc* 2009;84:161—9.
66. Kantarjian H., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540—6.
67. Milojkovic D., Bua M., Apperley J. et al. Prediction of cytogenetic response to second generation TKI therapy in CML chronic phase patients who have failed imatinib therapy and early identification of factors that influence survival. *Blood* 2008;112: abstr 332.
68. Alimena G., Breccia M., Latagliata R. et al. Sudden blast crisis in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who achieved complete cytogenetic remission after imatinib therapy. *Cancer* 2006;107(5):1008—13.
69. Lahaye T., Riehm B., Berger U. et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer* 2005;103(8):1659—69.
70. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. IRIS investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994—1004.
71. Nicolini F.E., Corm S., Le QH. et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006;20(6):1061—6.
72. Soverini S., Martinelli G., Rosti G. et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4100—9.
73. Calabretta B., Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood* 2004;103(11):4010—22.
74. Skorski T. BCR/ABL regulates response to DNA damage: the role in resistance to genotoxic treatment and in genomic instability. *Oncogene* 2002;21(56):8591—604.
75. Kopytyra M., Falinski R., Nowicki M.O. et al. BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance. *Blood* 2006;108(1):319—27.
76. Apperley J. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia, Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1116—28.
77. Willis S., Lange T., Demehri S. et al.

- High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood* 2005;106(6):2128–37.
78. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006;20(10):1767–73.
79. Anand M., Khorashad J., Marin D. et al. Varying response to escalating the dose of imatinib in patients with CML who «acquire» a BCR-ABL M244V mutant allele. *Blood* 2006;108(8):2881–2.
80. Hochhaus A., Druker B., Sawyers C. et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood* 2008;112:abstr 3216.
81. Muller M.C., Cortes J., Kim D.W. et al. Dasatinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and pre-existing BCR-ABL mutations. *Blood* 2008; 112; abstr 449.
82. Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102(1):276–83.
83. Skorzski T. BCR-ABL, DNA damage and DNA repair: implications for new concepts of treatment. *Leuk Lymph* 2008;49(4):610–4.
84. Nicolini F., Hayette S., Corm S. et al. Clinical outcome of 27 imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia patients harboring a T315I bcr-abl mutation. *Hematologica* 2007;92:1238–41.
85. Miething C., Feihl S., Mugler C. et al. The bcr-abl mutations T315I and Y253H do not confer the growth advantage in the absence of imatinib. *Leukemia* 2006;20:650–7.
86. Kim S.H., Kim D., Kim D.W. et al. Analysis of bcr-abl-kinase domain mutations in Korean chronic myeloid leukemia patients: poor clinical outcome of P-loop and T315I mutation is disease phase dependent. *Hematol Oncol* 2009;27(4):190–7.
87. Горюнова Е.Н., Ломаиа Е.Г., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю. Течение хронического миелолейкоза у пациента с панрезистентной мутацией T315I в фазе акселерации. Всегда ли необходима аллогенная трансплантация костного мозга при мутации T315I? *Клин онкогематол* 2009;2(1):11–3.
88. Cortes J., O'Dwyer M.E. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;8(3):671–84.
89. Picard S., Titier K., Etienne G. et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496–9.
90. Gambacorti-Passerini C., Zucchetti M., Russo D. et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2003;9(2):625–32.
91. Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V. et al. MDR-1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood* 2003;101(6):2368–73.
92. Crossman L.C., Druker B.J., Deininger M.W. et al. hOCT 1 and resistance to imatinib. *Blood* 2005;106(3):1133–4.
93. Mattar M. Failure of copy Imatib (CIPLA, India) to maintain hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Int J Hematol* 2010;91(1):104–6.
94. Asfour I.A., Elshazly S.A. Changing therapy from Glivec to a «copy» imatinib results in a worsening of chronic myeloid leukemia disease status: two case reports. *Cases J* 2009;2:9342.
95. O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W. et al. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110(7):2242–9.
96. Soverini S., Gnani A., Colarossi S. et al. Philadelphia chromosome positive leukemia patients who harbor imatinib resistant mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to novel tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007;110(11):abstr 322.
97. Silver R.T., Peterson B.L., Szatrowski T.P. et al. Treatment of the chronic phase of chronic myeloid leukemia with an intermittent schedule of recombinant interferon alfa-2b and cytarabine: results from CALGB study 9013. *Leuk Lymph* 2003;44(1):39–48.
98. Burchert A., Muller M.C., Kostrewa P. et al. Interferon Alpha 2a (IFN) maintenance therapy after imatinib plus IFN induction therapy in chronic myeloid leukemia induces stable long-term molecular remissions and is associated with increased proteinase-3 expression and the presence of PR1-specific T-cells. *Blood* 2009;114:abstr 647.
99. Bocchia M., Korontsvit T., Xu Q. et al. BCR-ABL derived peptide vaccine in chronic myeloid leukemia patients with molecular minimal residual disease during imatinib: interim analysis of phase 2 multicenter GIMEMA CML working party trial. *Blood* 2009;114 (22):abstr 648.
100. Abruzzese E., Trawinska M., Coletta A. et al. Peptide-vaccine treatment associated with therapy in patients with CML is able to induce immunologic, cytogenetic and molecular responses: single center experience with long-term follow up. *Blood* 2009;114(22):abstr 2185.
101. Cortes-Franco J., Parikh P., Wetzler M. et al. Safety and efficacy of subcutaneous-administered omacetaxine mepusuccinate in chronic myeloid leukemia patients who are resistant or intolerant to two or more tyrosine kinase inhibitors - results of a multicenter phase 2/3 study. *Blood* 2009;114(22): abstr 861.
102. Cortes-Franco J., Parikh P., Wetzler M. et al. Safety and efficacy of subcutaneous-administered omacetaxine mepuccinate in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients who harbor the bcr-abl T315I mutation - results of ongoing multicenter phase 2/3 study. *Blood* 2009;114(22):abstr 644.
103. Ayoubi M., Kantarjian H.M., Wierda W. et al. A phase 2 study of the combination of omacetaxine and imatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia in advanced stages or after failure to imatinib. *Blood* 2009;114(22): abstr 2193.
104. Minami Y., Lowell A.M., Borgman C.L. et al. Treatment with mTOR inhibitor, everolimus (RAD001) overcomes resistance to imatinib in Philadelphia chromosome positive or T315I mutated cells. *Blood* 2009;11(22): abstr 3277.
105. Cortes J., Talpaz M., Deininger M. et al. A phase 1 trial of oral AP24534 in patients with refractory chronic myeloid leukemia and other hematologic malignancies: first results of safety and clinical activity against T315I and resistant mutation. *Blood* 2009;114(22):abstr 643.
106. Cortes J., Bruehendorf T., Kantarjian H. et al. Efficacy and safety among patients with chronic phase Ph⁺ chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2007;110(11):225:abstr 733.
107. Keller G., Schafhausen P., Brümmendorf T.H. Bosutinib. *Recent Results Cancer Res* 2010;184:119–27.
108. Cortes-Franco J., Dombret H., Schafhausen P. et al. Danusertib Hydrochloride (PHA-739358), a multi-kinase aurora inhibitor, elicits clinical benefit in advanced chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;114(22): abstr 864.
109. Rousselot P., Huguier F., Rea D. et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109(1):58–60.
110. StCharles M., Bollu V., Hornyak E. et al. Predictors of treatment non-adherence in patients treated with imatinib mesylate for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114(22): abstr 2209.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

С.В. Семочкин

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин s.semochkin@gmail.com

Иммуномодулирующие препараты (ИМП) леналидомид (CC-5013, Ревлимид®) и помалидомид (CC-4047, Актимид®) — новый класс лекарственных средств, являющихся синтетическими производными талидомида. По сравнению с исходным соединением они обладают более высокой терапевтической активностью и оптимизированным профилем токсических осложнений. В обзоре представлены современные сведения по разносторонним механизмам противоопухолевого действия ИМП применительно к лечению множественной миеломы (ММ). Освещены результаты завершенных и текущих клинических исследований по применению леналидомида в схемах 1-й линии, при рецидивах/рефрактерной ММ, а также в качестве поддерживающей терапии после трансплантационных технологий.

Ключевые слова: иммуномодулирующие препараты, леналидомид, множественная миелома, механизмы действия, лечение

BIOLOGICAL BASIS OF IMMUNOMODULATORY PREPARATIONS USING IN TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

S.V. Semochkin

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Immunomodulatory preparations (IMP) — lenalidomide (CC-5013, Revlimid®) and pomalidomide (CC-4047, Actimid®) — a new class of the medical products which are thalidomide synthetic derivatives. In comparison with initial compound they possess higher therapeutic activity and the optimized profile of toxic complications. In this review modern data on IMP antitumor activity with reference to multiple myeloma therapy are presented. Results of clinical study of lenalidomide in first-line therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma and as a maintenance therapy after transplantation are shown.

Key words: immunomodulatory preparations, lenalidomide, multiple myeloma, activity mechanisms, therapy

Плазмоклеточная, или множественная, миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга патологическими плазматическими клетками, секрецией моноклонального иммуноглобулина, выявляемого в сыворотке крови и/или в моче (М-протеин), и поражением органов-мишеней или тканей (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и литическое поражение костей) [1–3]. Считается, что предшественники клеток ММ происходят из клеток герминальных центров фолликулов лимфатических узлов, а потом мигрируют через кровоток в костный мозг. Опухолевая пролиферация при ММ является следствием клональной экспансии постгерминальных В-клеток, которые, в отличие от нормальных, имеют инвариабельный тип гипермутации генов иммуноглобулинов и которым благодаря способности связываться с антигенами удалось избежать апоптоза вследствие природного отбора в герминальных центрах [2]. ММ составляет от 10 до 20% опухолей системы крови в разных этнических группах людей [4]. По официальным статистическим данным,

в России в 2006 г. ММ впервые была выявлена у 2,3 тыс. пациентов, а умерло от данной патологии 1,7 тыс. [5]. В Европе в 2004 г. было зарегистрировано 28,7 тыс. новых случаев ММ, а умерло 19,2 тыс. человек [6].

Исторически при использовании «классической» химиотерапии, традиционно включающей алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфан), антрациклины и глюкокортикостероиды, медиана общей выживаемости (ОВ) при ММ составляла около 3–4 лет, а полные ремиссии (ПР) были крайне редки [7, 8]. Применение высокодозной терапии (ВДТ) с последующим проведением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) продлевает медиану ОВ в среднем до 4–5 лет [9, 10]. В настоящее время ММ остается неизлечимым заболеванием вследствие развития в конечном итоге у больных резистентности ко всем видам известной терапии, что определяет необходимость поиска новых подходов.

История создания иммуномодулирующих препаратов

Талидомид был синтезирован из глютаминовой кислоты в Германии в 1954 г. и применялся

в качестве седативного и антиэметического средства для коррекции утренней тошноты в первом триместре беременности. Препарат активно использовался в период с 1959 по 1961 г., но вскоре был запрещен к применению, поскольку появились многочисленные сообщения о внутриутробной гибели плода и врожденных уродствах (недоразвитие конечностей, микрофтальмия), связанных с его приемом [11]. Точные механизмы, объясняющие тератогенные свойства талидомида, не определены, предполагается, что препарат может блокировать ангиогенез во время формирования конечностей и вызывать апоптоз эмбриональных клеток [12, 13].

Повторно талидомид привлек внимание после обнаружения в 1965 г. мощного противовоспалительного эффекта при лепроматозной форме лепры. Лепромы — диффузная гранулематозная реакция, которая является вариантом хронического воспаления и характеризуется образованием компактных скоплений моноцитов, макрофагов и производных этих клеток, возникающая вследствие незавершенного фагоцитоза и призванная ограничить собой область поражения. В течение нескольких недель приема талидомида у больных, которые получали препарат с седативной целью, отмечалась полная регрессия гранулематозной ткани [14]. В основе этого эффекта заложены модулирование активности Т-клеток и уменьшение продукции провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [15, 16]. Интерес к талидомиду в качестве противомиеломного средства возник после обнаружения антиангиогенного эффекта, блокирующего один из важных механизмов патогенеза ММ [17]. Клиническое применение талидомида ограничивается вследствие возникновения ряда значимых побочных эффектов: запоры (35—59%), седативный эффект (34—43%), слабость (29—48%) и периферическая полинейропатия (12—28% случаев) [18]. При использовании комбинации талидомида с дексаметазоном высока частота развития тромбозов глубоких вен и тромбоемболических осложнений — 12—26% [19].

Естественным развитием данного направления клинической фармакологии стало создание новых терапевтических молекул, эффективных при лечении ММ. Иммуномодулирующие препараты (ИМП, Immunomodulatory Drugs — ImiDs®) леналидомид (СС-5013, Ревлимид®) и помалидомид (СС-4047, Актимид®) — новый класс лекарственных средств, являющихся синтетическими производными талидомида. По сравнению с исходным соединением они обладают более высокой терапевтической активностью и оптимизированным профилем токсических осложнений. Структурные и биологические различия трех препаратов представлены в табл. 1.

29 июня 2006 г. Министерство по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (Food and Drug Administration — FDA) на основании результатов 2 параллельных исследований III фазы (ММ-009 — США, Канада; ММ-100 — Европа, Израиль и Австралия) одобрило применение комбинации леналидомида с дексаметазоном во 2-й линии лечения пациентов с ММ. В июне 2007 г. Европейское медицинское агентство приняло аналогичное решение. 25 сентября 2008 г. компания «Celgene» была удостоена премии Галена, а леналидомид признан фармацевтическим препаратом года (<http://www.prix-galien-usa.com>). В мае 2009 г. леналидомид был зарегистрирован в России с такими же показаниями. Помалидомид проходит стадию клинических исследований I—II фазы [20].

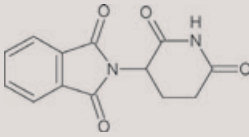
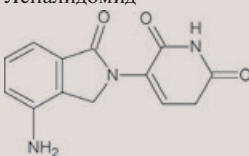
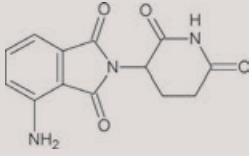
Механизм действия леналидомида при ММ

Сложные взаимоотношения опухолевых клеток с белками экстраклеточного матрикса и стромальными клетками костного мозга, дендритическими клетками, остеобластами, остеокластами и эндотелиальными клетками лежат в основе патогенеза ММ и формирования лекарственной резистентности. Клетки микроокружения не только физически взаимодействуют с клетками ММ, но также секретируют такие цитокины, как ИЛ-6, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), фактор роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ) и ФНО- α , которые являются для клеток ММ либо факторами роста, либо блокирующими апоптоз сигнальными молекулами [21, 22]. Противоопухолевая активность леналидомида связана как с непосредственной цитотоксичностью, так и с опосредованным через иммунную систему воздействием на опухоль.

Иммунная система включает в себя компоненты клеточного (макрофаги, дендритические клетки, клетки — натуральные киллеры — НК, Т- и В-клетки) и гуморального (антитела, цитокины) иммунитета. Иммунная система может предотвращать развитие опухолей посредством подавления инфекций, вызванных онкогенными вирусами, изменения воспалительной реакции, способствующей развитию опухоли, и непосредственно с помощью механизмов иммунологического надзора идентифицировать и элиминировать трансформированные клетки до того, как они успеют стать причиной возникновения опухоли [23, 24]. Леналидомид модулирует различные компоненты иммунной системы, в том числе изменение продукции цитокинов, ко-стимуляцию Т-клеток и усиление НК-клеточной цитотоксичности. Иммуномодулирующие возможности леналидомида объясняют его клиническую эффективность при лечении ММ, ХЛЛ и МДС, в патогенезе которых существенная роль отводится нарушениям иммунной системы [25].

Основные механизмы действия леналидомида при лечении ММ обобщены в табл. 2.

Таблица 1. Структурные, биологические и клинические различия ИМП

Препарат	химическая формула	молекулярная масса	Характеристика					
			структурные особенности	иммунологическая активность	цитокиновая активность	клинические показания	побочные эффекты	тератогенность
Талидомид 	$C_{13}H_{10}N_2O_4$	258,2	2 кислородные группы во 2-й и 9-й позициях фталоилового кольца	Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку ИЛ-2 и ИФН- γ , усиливает NK-клеточную цитотоксичность	Подавляет продукцию ФНО- α и ИЛ-6	Лепра, ММ, ТА исследуется при РПЖ, глиобластомах, НХЛ, артроидитах, синдроме Бехчета, болезни Крона	Запоры (32—42%) ¹ , седативный эффект (22—31%) ¹ , периферическая полинейропатия (23—32%) ¹ , депрессия (7—14%) ¹ , тромбоз эмболические осложнения (3—8%) ^{1,2}	Известна
Леналидомид 	$C_{13}H_{13}N_3O_3$	259,3	Дополнительная аминогруппа в 4-м положении, отсутствие кислородной группы во 2-й позиции фталоилового кольца	Подобен талидомиду, в 100—1000 раз активнее стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку ИЛ-2 и ИФН- γ по сравнению с предшественником	Подобен талидомиду, в 50 000 раз активнее подавляет секрецию ФНО- α по сравнению с предшественником	ММ, 5q- МДС. Обнаружена ТА при ОЛЛ, ХЛЛ, рецидивах и рефрактерной лимфоме Ходжкина, НХЛ, немелкоклеточном раке легких, меланоме, раке почки, яичников и AL-амилоидозе	Нейтропения (30—41%) ³ , тромбоцитопения (11—15%) ³ , анемия (9—13%) ³ , фебрильная нейтропения (3,4%) ³ , астения (3—6%) ³ , усталость (6%) ³ , инфекции (10—21%) ³ , мышечная слабость (4—7%) ³ , тромбозы глубоких вен (4—12%) ^{3,4} , тромбоз эмболические осложнения (11—15%) ^{3,4}	Не доказана
Помалидомид 	$C_{13}H_{11}N_3O_4$	259,3	Дополнительная аминогруппа в 4-м положении фталоилового кольца	Подобен леналидомиду, дополнительно обнаружена способность активировать транскрипционный фактор T-bet, с помощью которого Т-хелперы 2-го типа могут превращаться <i>in vitro</i> в эффекторные клетки, подобные Т-хелперам 1-го типа, продуцирующим ИЛ-2 и ИФН- α	Такая же, как у леналидомиды	Исследуется при ММ, серповидноклеточной анемии, МДС, ХЛЛ, НХЛ, ОЛЛ, идиопатическом миелофиброзе, колоректальном раке	Нейтропения (32%) ⁵ , анемия (5%) ⁵ , тромбоцитопения (3%) ⁵ , тромбозы и тромбоз эмболии (1,6%) ⁵	Доказана

Примечание. ¹ — все степени токсичности комбинации талидомид — дексаметазон, повлекшие перерывы в терапии или ее отмену; ² — на фоне профилактики тромботических осложнений; ³ — III—IV степень токсичности для комбинации леналидомид — высокие дозы дексаметазона (ВДД) по данным исследований ММ-009 и ММ-010; ⁴ — без профилактики тромботических осложнений; ⁵ — токсичность III—IV степени для комбинации помалидомид — низкие дозы дексаметазона (НДД). ИЛ-2 — интерлейкин-2, ИФН- γ — интерферон- γ , NK — natural Killer — клетки-киллеры, ТА — терапевтическая активность, РПЖ — рак предстательной железы, НХЛ — неходжкинские лимфомы, МДС — миелодиспластический синдром, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ХЛЛ — хронический лимфобластный лейкоз.

Таблица 2. Механизмы действия леналидомидом при лечении ММ

Механизм	Биологический эффект	Результат	Ссылки
Изменение продукции цитокинов	Подавляет продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, стимулирует выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10	Снятие блока апоптоза с клеток ММ и угнетение их пролиферации	25, 27
Активация Т-лимфоцитов	Повышает опосредованную через ТКР передачу сигналов через ко-стимулирующий механизм В7 — CD28, в результате усиливается цитокиновый ответ Т-хелперов 1-го типа, что проявляется повышенной секрецией ИЛ-2 и ИФН- γ	Стимуляция клональной пролиферации Т-лимфоцитов и активация НК-клеток	34—40
Повышение НК-клеточной активности	Активация Т-клеток, гиперэкспрессия ФРИФН-8, повышение секреции ИЛ-2 и ИФН- γ	Опосредованное НК-клетками уничтожение опухолевых клеток	45—48
Прямое противоопухолевое действие	Повышает активность ингибитора ЦЗК p21 ^{WAF-1} . Запускает активацию каспазы-8, повышает чувствительность клеток ММ для Fas-опосредованного апоптоза, угнетает активность транскрипционного фактора NF- κ B и клеточного ингибитора апоптотического протеина-2. Блокирует стимулирующий эффект ИФР-1 на активность NF- κ B	Блок клеточного цикла в фазе G ₁ , торможение пролиферации и апоптоз опухолевых клеток	34, 49—51
Воздействие на клетки микроокружения	Тормозит активность интегрин α V β 3, уменьшает уровень катепсина К, поверхностных молекул адгезии ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106) и E-селектина. Непосредственно снижает число остеокластов	Ингибирование адгезии опухолевых клеток к клеткам стромы костного мозга. Торможение остеокластогенеза	52—54
Антиангиогенная активность	Снижает активность проангиогенных цитокинов, таких как ФРСЭ	Блокирование неопангиогенеза	57, 58

Примечание. ТКР — Т-клеточные рецепторы, ФРИФН-8 — фактор, регулирующий ИФН-8, ЦЗК — циклинзависимая киназа.

Изменение продукции цитокинов

Цитокины — биологически активные вещества белковой природы, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме [26]. Избыточная продукция таких цитокинов, как ФНО- α и ИЛ-6, играет чрезвычайно важную роль в патогенезе ММ. Леналидомид подавляет продукцию клетками стромы костного мозга и мононуклеарами периферической крови таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12, одновременно стимулирует продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [27].

ФНО- α — мультифункциональный цитокин, регулирующий такие важные биологические процессы, как апоптоз, клеточный рост и воспаление [28]. Цитокин был выделен в 1975 г. из сыворотки мышей, которым вводили бактериальный эндотоксин, и привлек внимание своей способностью индуцировать геморрагический некроз экспериментальных опухолей [29]. Клетками, в основном продуцирующими ФНО- α , являются активированные макрофаги, отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов и НК-клетки [30]. ИЛ-6 — растворимый гликопротеин, синтез которого осуществляется мононуклеарами периферической крови, фибробластами, эндотелиальными, мезангиальными и рядом других клеток. Продукция ИЛ-6 запускается по времени позже ФНО- α и угнетает образование последнего, таким образом завершая развитие воспалительной реакции. ИЛ-6 ингибирует апоптоз клеток ММ и способствует их пролиферации, полипотентно воздействуя на иммунную систему через стимуля-

цию пролиферации и дифференцировки В-клеток, образование антител, ко-стимуляцию Т-лимфоцитов, регулирование продукции колониестимулирующих факторов (КСФ) и защищая от апоптоза фагоцитирующие клетки [31].

Леналидомид угнетает продукцию ФНО- α и ИЛ-6 как непосредственно, так и опосредованно через ингибирование миеломных клеток и их взаимодействие со стромальными клетками костного мозга [27]. Механизм снижения леналидомидом активности ФНО- α не ясен, но, возможно, он схож с таковым талидомида, который увеличивает деградацию м-РНК ФНО- α [16]. Леналидомид подавляет секрецию ФНО- α в 50 тыс. раз сильнее своего предшественника талидомида [25]. Таким образом, снижение активности ИЛ-6 и ФНО- α является одним из механизмов действия ИМП при ММ (рис. 1).

Активация Т-лимфоцитов

Т-клетки — важный эффекторный элемент иммунной системы. Иммунное воспаление, управляемое активными Т-лимфоцитами, — это наиболее «энергичное» воспаление по сравнению с другими вариантами, и такое воспаление нельзя «направлять» на ложные мишени, иначе организм будет не селективно элиминировать инфекционные агенты, а страдать от неоправданно разлитого повреждения собственных тканей [32]. Вполне естественно, что активация Т-лимфоцитов находится под довольно сложным контролем (рис. 2). Данный процесс инициируется в результате непосредственного взаимодействия между ТКР наивных Т-лим-

фоцитов и белковых фрагментов (антиген), расположенных на поверхности АПК с помощью системы ГКГС. Последствия указанного взаимодействия в чистом виде не столь значимы при отсутствии дополнительных событий. Для эффективной активации Т-лимфоцитов необходимо взаимодействие между дополнительными мембранными белками, такими как CD28 на поверхности Т-лимфоцитов и B7 на АПК (ко-стимулирующий сигнал) [33].

Леналидомид способен повышать опосредованную через ТКР передачу сигналов, как при наличии, так и при отсутствии вторичных сигналов, что способствует усилению иммунного ответа [34]. Действие леналидомида на Т-клетки происходит через ко-стимулирующий механизм B7-CD28 [35]. Ко-стимуляция Т-клеток леналидомидом приводит к усилению цитокинового ответа Т-хелперами 1-го типа, что проявляется повышенной секрецией ряда цитокинов, в частности ИЛ-2 и ИФН- γ), которые стимулируют соответствующую клональную пролиферацию Т-лимфоцитов и активацию NK-клеток [36]. ИМП способны стимулировать как цитотоксические CD8⁺-, так и хелперные CD4⁺-Т-клетки. Доказана активация Т-хелперов 1-го типа в ответ на вакцинацию опухолевыми клетками в экспериментальных моделях на животных [37]. Недавно было показано, что антипролиферативная активность леналидомида коррелирует с индуцированной им гиперэкспрессией ФРИФН-8, но не зависит от состояния ФРИФН-4 [38]. ФРИФН-4 и ФРИФН-8 являются семейством факторов транскрипции, которые могут стимулировать или подавлять данный процесс, таким путем регулируя разные стадии дифференцировки В- и Т-лимфоцитов, дендритических клеток и макрофагов микроокружения [39]. ФРИФН-8 участвует в индукции большого числа генов, ответственных за синтез ИФН [40]. Таким образом, ИМП могут изменять секрецию отдельных цитокинов на уровне факторов транскрипции.

Повышение NK-клеточной активности

NK являются особой популяцией лимфоцитов, играющих важную роль в развитии врожденного иммунитета [41]. Впервые они были выделены из смеси лимфоцитов в 1971 г. и названы этим термином за способность убивать опухолевые клетки [42]. NK-клетки характеризуются как

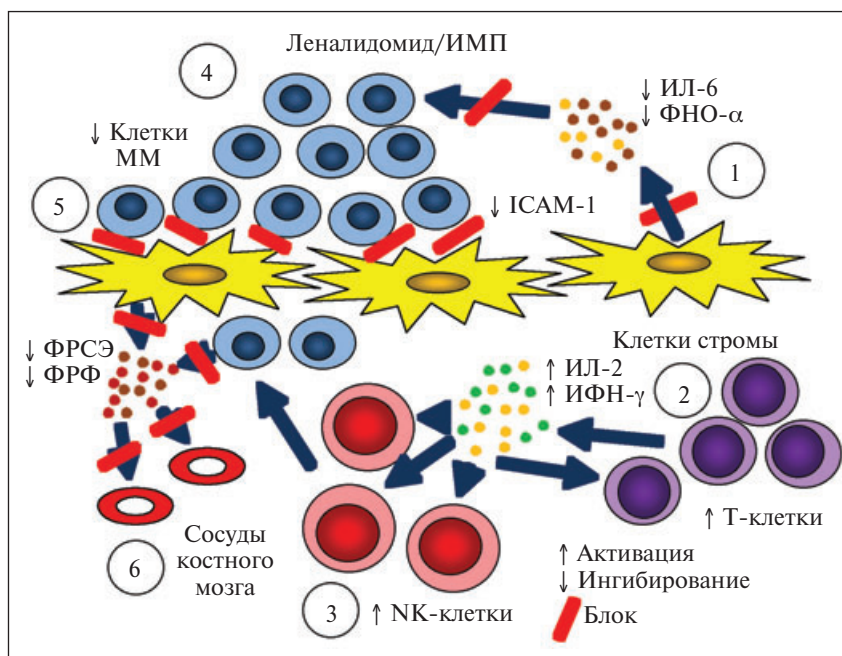


Рис. 1. Иммунологическая активность леналидомида: 1) угнетение продукции ИЛ-6, ФНО- α и других провоспалительных цитокинов; 2) ко-стимуляция Т-клеток, усиление синтеза ИЛ-2 и ИФН- γ ; 3) повышение NK-клеточной противоопухолевой цитотоксичности; 4) прямое ингибирование клеток ММ; 5) воздействие на клетки стромы костного мозга; 6) антиангиогенный эффект. ФРФС — фактор роста фибробластов; ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule 1) — молекула клеточной адгезии

CD56⁺CD3⁻-лимфоциты, часто имеющие характерную гранулярную морфологию [43]. В отличие от Т- и В-клеток NK-клетки не имеют селективных рецепторов для конкретного антигена и, соответственно, неспособны к антигенспецифическому ответу. Такие особенности обусловлены местом NK-клеток в пределах врожденного иммунитета. NK-клетки распознают цель посредством выявления множества поверхностных рецепторов, которые запускают активирующие или ингибирующие сигнальные цепи. Эти рецепторы достаточно неравномерно представлены на NK-клетках, поэтому такая гетерогенная экспрессия создает широкий репертуар NK-клеточных клонов с разными возможностями обнаружения целей. Таким образом, в отличие от Т- и В-клеток разнообразие NK-клеток не является результатом реаранжировки одного рецептора, а возникает сразу в виде множества рецепторов к антигенам инфекционных агентов [44].

NK-клеточная цитотоксичность модулируется с помощью большого числа активирующих и ингибирующих рецепторов, которые поддерживают баланс между толерантностью к собственным тканям и обеспечением защиты против инфекционных агентов и опухолевой трансформации [45]. Активация NK-клеток может сопровождаться дегрануляцией и высвобождением ряда цитокинов: ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и гранулоцитарно-макрофагального КСФ [46].

Большинство исследователей полагают, что противоопухолевая активность ИМП при гемобластозах связана с модуляцией функций НК-клеток. Роль НК-клеточной цитотоксичности в отношении клеток ММ у больных в процессе терапии талидомидом подтверждается наблюдением, показывающим, что уничтожение клеток не ограничивается ГКГС, кроме того, депляция CD56⁺-клеток *in vitro* увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток [47]. В процессе терапии талидомидом зарегистрировано увеличение числа НК-клеток и продукции ИЛ-2. При культивировании клеточных линий ММ и мононуклеаров периферической крови в присутствии талидомида зарегистрировано увеличение числа CD56⁺-клеток в 1,2–1,3 раза. Почему под воздействием ИМП растет количество НК-клеток и повышается их цитотоксичность — не совсем ясно. Эффект может опосредоваться через отдельные цитокины, в частности ИЛ-2, который продуцируют Т-клетки. Установлено, что при культивировании Т-клеток в присутствии моноклональных антител против рецептора ИЛ-2 происходит блокирование НК-клеточной цитотоксичности. Кроме того, подтвержден обратный факт, который заключается в том, что ИМП не могут на-

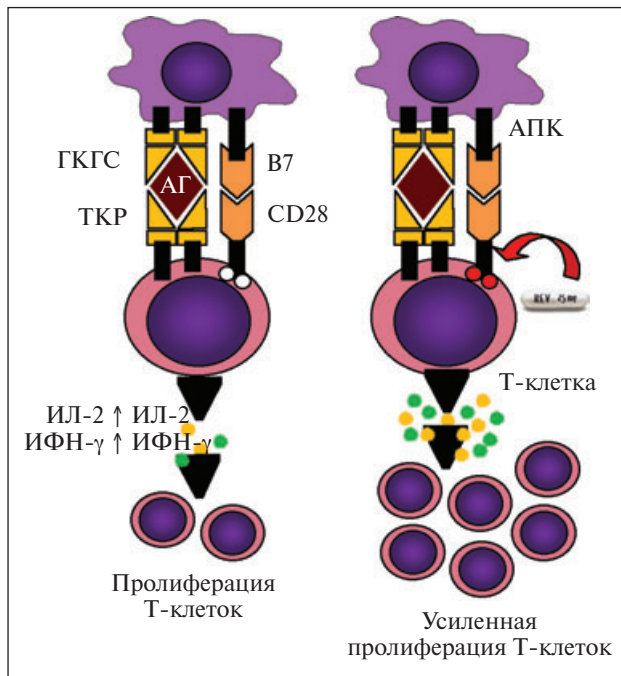


Рис. 2. Механизм ко-стимуляции Т-клеток леналидомидом. Взаимодействие между рецептором B7 на поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК) и CD28 на Т-лимфоците (ко-стимулирующий путь) требуется для активации Т-клетки. Леналидомид индуцирует фосфорилирование тирозина рецептора CD28 путем запуска внутриклеточной передачи активационного сигнала в Т-клетках. Конечным эффектом ко-стимуляции являются гиперсекреция таких цитокинов, как ИЛ-2 и ИФН-γ, и усиленная клональная пролиферация соответствующих Т-клеток. ГКГС — главный комплекс гистосовместимости; ТКР — Т-клеточный рецептор; АГ — антиген

прямую приводить к активации НК-клеток, что доказывается отсутствием в этих клетках возможности фосфорилирования сигнальных молекул ERK/p38MAPK/Akt/РКС [48].

Прямое противоопухолевое действие

В исследованиях *in vitro* леналидомид обладал антипролиферативной активностью в отношении клеток МДС и ММ при отсутствии в культуре иммунных клеток-эффекторов [34]. На двух клеточных линиях ММ было продемонстрировано, что леналидомид и помалидомид повышают активность ингибитора ЦЗК p21^{WAF-1}, являющейся ключевым регулятором клеточного цикла. Данное событие сопровождалось наличием дозозависимого блока клеточного цикла в фазе G1 и торможением пролиферации опухолевых клеток [49].

В ранних исследованиях было показано, что ИМП вызывают апоптоз клеточных линий ММ [50]. Проапоптотическое действие в данном случае является опосредованным. Талидомид и его структурные аналоги запускают активацию каспазы-8, повышают чувствительность клеток ММ для Fas-опосредованного апоптоза, а также угнетают активность транскрипционного фактора NF-κB и клеточного ингибитора апоптотического протеина-2. Кроме того, ИМП блокируют стимулирующее влияние ИФР-1 на активность NF-κB и потенцируют активность TRAIL/Apo2L, дексаметазона и ингибитора протеосомной помпы бортезомиба [51].

С практической точки зрения интересно, что леналидомид оказывает совершенно противоположный эффект на рост нормальных клеток-предшественников. Культивирование CD34⁺-клеток-предшественников, выделенных из пуповинной крови, в присутствии в среде леналидомида сопровождается дозозависимым увеличением числа CD34⁺-клеток [49].

Влияние на микроокружение клеток ММ

Одним из механизмов противоопухолевого действия ИМП является воздействие на клетки опухолевого микроокружения. Взаимодействие клеток ММ со стромальными клетками в костном мозге играет ключевую роль в процессах опухолевой адгезии, неоангиогенеза, нарушения баланса между остеобластами и остеокластами [52]. Клетки ММ продуцируют выработку цитокинов, стимулирующих активность остеокластов, что приводит к резорбции костной ткани и последующему разрушению костей скелета. Остеокласты же в свою очередь секретируют факторы роста для клеток ММ [53]. ИМП останавливают развитие деструкции костной ткани. Леналидомид напрямую снижает число остеокластов, что было экспериментально зарегистрировано по количеству клеток, окрашиваемых с помощью тартрат-резистентной кислотой фосфатазы; тормозит активность интегрина αVβ3, молекулы адгезии, необходимой для активации остео-

кластов, и понижает уровень катепсина К, главной цистеин-протеазы, экспрессируемой остеокластами и необходимой для разрушения матрикса в процессе костной резорбции [33]. Также известно, что ИМП уменьшают число поверхностных молекул адгезии ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106) и E-селектина, тем самым ингибируя адгезию клеток ММ к клеткам стромы костного мозга [54]. Таким образом, ИМП вмешиваются в механизмы взаимодействия остеокластов, клеток ММ и стромы костного мозга, тормозя остеокластогенез.

Антиангиогенная активность

Для роста первичных и метастатических опухолей требуется развитие новых кровеносных сосудов. Опухоль способна стимулировать образование новых сосудов из уже существующих капилляров исходной ткани хозяина (неоангиогенез). Для образования кровеносных сосудов во время эмбриогенеза, репарации поврежденных тканей и развития опухолей требуется наличие ФРСЭ и соответствующих рецепторов на клетках целевой ткани. Эндотелиальные клетки опухолевой ткани более зависимы от ФРСЭ, чем таковые нормальных сосудов [55]. В ранних исследованиях было показано, что талидомид блокирует неоангиогенез в роговице кроликов в экспериментальных моделях по индукции васкуляризации с помощью ФРФ [56]. Талидомид и его новые структурные аналоги снижают активность таких ангиогенных факторов, как ФРСЭ и ИЛ-6, что приводит к угнетению неоангиогенеза и является одним из механизмов действия данной фармакологической группы лекарственных средств при ММ [57]. Ряд авторов предполагают, что анти-

ангиогенная активность леналидомида зависит в первую очередь от его иммунорегуляторных свойств и является, таким образом, опосредованной [55, 58].

Клинические данные по применению леналидомида Лечение рецидивов и первично рефрактерной ММ

По результатам исследований I и II фазы, проведенных у рефрактерных пациентов с ММ, для дальнейших проектов был выбран режим циклического применения леналидомида в дозе 25 мг/сут на протяжении 21 дня с последующим 7-дневным перерывом [59, 60]. Оказалось, что монотерапия леналидомидом позволяет получить ответ у 17–29% пациентов с рецидивами и первично рефрактерной ММ. На терапию леналидомидом отвечали даже больные с известной резистентностью к талидомиду. Высокая частота ответов зарегистрирована у больных с рецидивами, развившимися после терапии бортезомибом, причем частоту ответов увеличивало добавление в схему лечения дексаметазона.

В соответствии с полученными в 2003 г. первоначальными данными было инициировано проведение 2 мощных параллельных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований III фазы (ММ-009 и ММ-010), цель которых заключалась в сравнении эффективности 2 режимов: леналидомид — ВДД против плацебо — ВДД у пациентов с ММ, ранее получавших терапию [61, 62]. Критерием исключения был предшествующий анамнез рефрактерности к ВДД. В исследования вошли более 700 пациентов (табл. 3). Преимущества комбинации ленали-

Таблица 3. Результаты основных исследований использования леналидомидсодержащих режимов для лечения ММ

Исследование	Режим терапии	Число больных	ПО, %	ООР, %	ВДП, ВСП, БСВ	ОВ	Ссылки
ММ-009 (рефр./рец.)	Лен. — ВДД пр. плацебо — ВДД	341	13,6 пр. 0,6**	59,1 пр. 23,9**	Медиана ВСП, мес: 11,3 пр. 4,7**	Медиана, мес: н.д. пр. 29,6**	61
ММ-010 (рефр./рец.)	Лен. — ВДД пр. плацебо — ВДД	351	15 пр. 3,4**	59,4 пр. 21,1**	Медиана ВСП, мес: 11,1 пр. 4,7**	Медиана, мес: 29,6 пр. 20,2**	62
ММ-009, ММ-010 (рефр./рец.)	Лен. — ВДД (субанализ): число линий предшествующей терапии: 1 пр. ≥ 2	133 220	20,3 пр. 11,8*	66,9 пр. 56,8	Медиана ВСП, мес: 17,1 пр. 10,6*	Медиана, мес: 42 пр. 35,8*	63
Клиника Мейо (1-я)	Лен. — дексаметазон пр. тал. — дексаметазон (неранд.)	288 183	13,6 пр. 3,3**	80,3 пр. 61,2**	Медиана ВСП, мес: 27,4 пр. 17,2*	Медиана, мес: н.д. пр. 57,2*	67
SWOG S0232 (1-я)	Лен. — ВДД пр. плацебо — ВДД	100 98	22,1 пр. 3,8**	85,3 пр. 51,3**	1-летняя ВСП, %: 77 пр. 55*	1-летняя, %: 93 пр. 91	68
ECOG (1-я)	Лен. — ВДД пр. Лен. — НДД	223 222	—	79 пр. 68*	—	1-летняя, %: 87 пр. 97**	69
GINEMA (1-я; > 65 лет)	MPR	54	23,8	81	1-летняя БСВ, %: 92	1-летняя, %: 100	70

Примечание. Рефр./рец. — рефрактерная ММ или рецидивы, 1-я — 1-я линия терапии; Лен. — леналидомид, Тал. — талидомид, ВДД — высокие дозы дексаметазона, МРР — мелфалан, преднизолон, леналидомид; ООР — общая ответная реакция, т.е. все ответы, начиная с частичного и выше, ПО — полный ответ, ВДП — время до прогрессирования, ВСП — выживаемость, свободная от прогрессирования, БСВ — бессобытийная выживаемость; пр. — против; н.д. — не достигнута; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

домид — ВДД над плацебо — ВДД оказались в высшей степени убедительными: общая частота всех ответов, или ООР, составила 59,1% (ММ-009) и 59,4% (ММ-010) против 23,9 и 21,1% соответственно ($p < 0,001$ для обоих исследований); медиана ВДП — 11,3 и 11,1 мес против 4,7 и 4,7 мес ($p < 0,001$ в обоих исследованиях) и медиана ОВ — не достигнута в ММ-009 и равнялась 29,6 мес в ММ-010 против 20,6 и 20,2 мес соответственно ($p < 0,001$ для обоих исследований). Использование комбинации леналидомид — ВДД было эффективным у пациентов, которым ранее проводили ВДТ (ООР 63% против 55%, $p = 0,128$; ПО 13% против 16%, $p = 0,483$), пролеченных схемами с включением бортезомиба (ООР 76% против 82% — для не леченных бортезомибом больных), а также получавших талидомид (ООР — 43% для резистентных к талидомиду случаев и 63% — для чувствительных, $p < 0,05$) [58, 59]. Применение комбинации леналидомид — ВДД значительно эффективнее при первом, нежели при последующих рецидивах: медиана ОВ 42 мес против 35,8 мес ($p = 0,041$) [60]. Результаты терапии леналидомидом пациентов с хорошо известными в качестве факторов плохого прогноза цитогенетическими нарушениями $del(13q)$ и $t(4;14)$ не отличались от таковых при отсутствии указанных поломок: медиана ОВ 14,7 мес против 24,5 мес ($p > 0,05$) и 23,7 мес против 16,1 мес ($p > 0,05$) соответственно [61].

В настоящее время для лечения рецидивов и рефрактерной ММ активно тестируются комбинации леналидомида с другими химиопрепаратами, в частности бортезомибом и липосомальным доксорубицином [65, 66]. Тем не менее данных, накопленных по эффективности и токсичности предлагаемых режимов, пока недостаточно для обсуждения практических рекомендаций.

Использование леналидомида в 1-й линии терапии ММ

Высокая активность применения комбинации леналидомида и дексаметазона в лечении рецидивов и рефрактерной ММ стала основанием для проведения соответствующих исследований в отношении 1-й линии терапии.

В ретроспективном исследовании клиники Мейо выполнено сравнение эффективности леналидомида и талидомида в 1-й линии терапии ММ в комбинации с дексаметазоном [67]. Пациенты получали либо талидомид в дозе от 100 до 400 мг/сут ($n = 183$) с 1-го по 21-й день, либо леналидомид — 25 мг/сут ($n = 288$) с 1-го по 21-й день в виде 28-дневных циклов. Для одних пациентов ИМП комбинировали с ВДД, для других — с НДД. Для анализа были выделены 2 группы по 72 «пары» пациентов, идентичных по возрасту, полу и трансплантационному статусу. Продемонстрировано преимущество комбинации леналидо-

мид — дексаметазон над сочетанием талидомид — дексаметазон: ООР 80,3% против 61,2% ($p < 0,001$), ПО 13,6% против 3,3% ($p < 0,001$), медиана ВДП 27,4 мес против 17,2 мес ($p = 0,019$) и медиана ОВ 26,7 мес против 17,1 мес ($p = 0,036$). Наиболее часто встречающейся токсичностью III—IV степени в группе леналидомида была нейтропения (14% против 0,6%, $p < 0,001$), в то время как в группе талидомида доминировали тромбоземболические осложнения (15,3% против 9,2%, $p = 0,058$) и периферическая полинейропатия (10,4% против 0,9%, $p < 0,001$). Таким образом, большая активность леналидомида не сопровождалась какой-либо непредсказуемой токсичностью.

Рандомизированное исследование III фазы, проведенное Юго-Западной онкологической группой (SWOG, США), было построено по аналогии с исследованиями ММ-009 и ММ-010, но для 1-й линии терапии ММ. В работе также показано преимущество комбинации леналидомид — ВДД над ВДД [68]. В продолжение этой темы принципиально важным представляется исследование III фазы, выполненное Восточной кооперированной онкологической группой (ECOG, США), по сравнению эффективности комбинации леналидомида с ВДД (дексаметазон 40 мг в 1—4, 9—12 и 17—20-й дни) против НДД (40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни) у первичных больных ММ [69]. Было рандомизировано 445 пациентов. После проведения им 4 циклов терапии пациенты могли прервать участие в исследовании, чтобы получить ВДТ с АТГСК, или продолжать его вплоть до момента прогрессирования. Несмотря на то что частота ответов была ниже в рукаве НДД (ПО + очень хороший частичный ответ — ОХЧО после 4 циклов — 68% против 79%, $p = 0,0008$), 1-летняя ОВ оказалась лучше (96% против 87%, $p = 0,0002$), что свидетельствовало о большей токсической безопасности НДД. В рукаве ВДД у 117 (52%) больных имела место токсичность III—IV степени по сравнению с 76 (35%) пациентами, получавшими НДД ($p = 0,0001$). Наиболее распространенными побочными эффектами III—IV степени были тромбозы глубоких вен (26% против 12%, $p = 0,0003$), инфекционные осложнения, в том числе пневмония (16% против 9%, $p = 0,04$) и слабость (15% против 9%, $p = 0,08$). Исследователи сделали вывод о преимуществе применения комбинации леналидомид — НДД в 1-й линии терапии ММ, а использование рукава леналидомид — ВДД было досрочно остановлено.

Для пожилых пациентов (старше 65 лет) в 1-й линии терапии по данным исследований I—II фазы представляется обнадеживающей комбинация леналидомида и «классической» схемы химиотерапии МР (мелфалан + преднизолон): ООР — 81%, в том числе ОХЧО — 48% и ПО — 24%; 1-летняя БСВ и ОВ — 92 и 100% соответственно [70].

Применение леналидомида в поддерживающей терапии ММ

С учетом традиционной значимости ВДТ с АТГСК в лечении ММ большой интерес представляют работы по использованию леналидомида в режиме поддерживающей терапии, призванной удлинить ВДП после трансплантации. Французские исследователи включили 614 первичных пациентов с ММ в возрасте до 65 лет в исследование IFM 2005 02 [71]. После индукции с проведением последующей однократной или двойной АТГСК больных рандомизировали получать консолидационную (2 цикла — 25 мг с 1-го по 21-й день) и поддерживающую (10—15 мг с 1-го по 21-й день) терапию леналидомидом или плацебо вплоть до момента возникновения рецидива. Показано, что консолидация леналидомидом улучшает качество ответов, достигнутых после осуществления АТГСК, повышает частоту получения ПР и ПО ($p=0,0005$). Сходные цели преследовались в американском проекте CALGB 100104 [72]. По обеим работам отдаленные результаты пока являются недоступными и медиана ВДП не достигнута.

Вместе с тем результаты применения леналидомида в 1-й линии терапии были настолько позитивными, что послужили основанием для проведения международного проспективного рандомизи-

рованного исследования, призванного сравнить «лучшую лекарственную терапию» с «лучшим трансплантационным подходом» [73]. В данное исследование были включены 402 пациента с первичной ММ моложе 65 лет. В качестве индукции все больные получили 4 цикла леналидомид — НДД. На этапе консолидации пациентов рандомизировали либо на получение 6 циклов МРР (рукав МРР, $n=202$): мелфалан (0,18 мг/кг в 1—4-й день), преднизолон (2 мг/кг в 1—4-й день) и леналидомид (10 мг с 1-го по 21-й день) либо кондиционирование мелфаланом в суммарной дозе 200 мг/м² с последующим проведением АТГСК (рукав MEL200, $n=200$). Однолетняя выживаемость, свободная от прогрессии, составила 96% для МРР против 94% для MEL200 ($p=0,92$), ОВ — 98 и 99% соответственно ($p=0,94$). В случае если при больших сроках наблюдения подобная тенденция сохранится, возможно, будет подвергнута сомнению сама целесообразность применения АТГСК в качестве стандартной опции для больных ММ.

Таким образом, ИМП представляют собой новый класс лекарственных средств, использующихся в терапии ММ, обладающих оригинальным спектром противоопухолевых эффектов и принципиально меняющих наши представления о возможностях лечения данной патологии.

Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е., Антипова Л.Г. Диагностика и лечение генерализованной плазмцитомы (множественной миеломы). Тер арх 1977;49(8):76—85.
2. McKenna R.W., Kyle R.A., Kuehl W.M. et al. Plasma cell neoplasms. In: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. (eds.) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008. p. 200—13.
3. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749—57.
4. Howe H.L., Wingo P.A., Thun M.J. et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J Natl Cancer Instr 2001;93:824—42.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19 (2, прил. 1).
6. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005;16:481—8.
7. Gregory W.M., Richards M.A., Malpas J.S. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. J Clin Oncol 1992;10(2):334—42.
8. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., Рукавицын О.А. Эффективность некоторых программ полихимиотерапии при лечении больных множественной миеломой. Тер арх 1998;70(7):46—9.
9. Femand J.P., Ravaud P., Chevret S. et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. Blood 1998;92(9):3131—6.
10. Менделеева Л.П., Покровская О.С., Грибанова Е.О. и др. Высокодозная химиотерапия с последующей аутотрансплантацией у пожилых больных с множественной миеломой. Клини геронтол 2007;13(4):20—4.
11. Newman C.G. The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. Clin Perinatol 1986;13(3):555—73.
12. Therapontos C., Erskine L., Gardner E.R. et al. Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(21):8573—8.
13. Knobloch J., Schmitz I., Gьtz K. et al. Thalidomide induces limb anomalies by PTEN stabilization, Akt suppression, and stimulation of caspase-dependent cell death. Mol Cell Biol 2008;28(2):529—38.
14. Teo S.K. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. AAPS J 2005;7(1):14—9.
15. Moncada B., Baranda M.L., Gonzalez-Amaro R. et al. Thalidomide effect on T-cell subsets as a possible mechanism of action. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1985;53(2):201—5.
16. Moreira A.L., Sampaio E.P., Zmuidzinis A. et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. J Exp Med 1993;177(6):1675—80.
17. Anargyrou K., Dimopoulos M.A., Sezer O., Terpos E. Novel anti-myeloma agents and angiogenesis. Leuk Lymph 2008;49(4):677—89.
18. Breikreutz I., Anderson K.C. Thalidomide in multiple myeloma — clinical trials and aspects of drug metabolism and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4(7):973—85.
19. Rajkumar S.V. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2005;80(12):1549—51.
20. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol 2009;27(30):5008—14.
21. Chauhan D., Singh A.V., Brahmandam M. et al. Functional interaction of plasmacytoid dendritic cells with multiple myeloma cells: a therapeutic target. Cancer Cell 2009;16(4):309—23.

22. Dezorella N., Pevsner-Fischer M., Deutsch V. et al. Mesenchymal stromal cells revert multiple myeloma cells to less differentiated phenotype by the combined activities of adhesive interactions and interleukin-6. *Exp Cell Res* 2009;315(11):1904–13.
23. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. *Практ онкол* 2003;4(3):127–30.
24. Chaudhuri D., Suriano R., Mittelman A., Tiwari R.K. Targeting the immune system in cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10(2):166–84.
25. Kotla V., Goel S., Nischal S. et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009;2:36.
26. Кадагидзе З.Р. Цитокины. *Практ онкол* 2003;4(3):132–9.
27. Corral L.G., Haslett P.A., Muller G.W. et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol* 1999;163(1):380–6.
28. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717–25.
29. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:3666–70.
30. Bemelmans M.H., van Tits L.J., Buurman W.A. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol* 1996;16:1–11.
31. Hong D.S., Angelo L.S., Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer: implications for translational therapeutics. *Cancer* 2007;110(9):1911–28.
32. Хайтов Р.М. Иммунология. М.: Гэотар-медиа, 2006.
33. Breikreutz I., Raab M.S., Vallet S. et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(10):1925–32.
34. Bartlett J.B., Dredge K., Dalglish A.G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314–22.
35. LeBlanc R., Hideshima T., Catley L.P. et al. Immunomodulatory drug costimulates T-cells via the B7-CD28 pathway. *Blood* 2004;103(5):1787–90.
36. Wu L., Adams M., Carter T. et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4650–7.
37. Dredge K., Marriott J.B., Todryk S.M. et al. Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. *J Immunol* 2002;168(10):4914–9.
38. Zhang L.-H., Adams M., Kosek J. et al. Lenalidomide inhibits multiple myeloma cell proliferation in vitro via its effect on expression of oncogenes and tumor suppressor genes. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114(22). Abstr 2855.
39. Takaoka A., Tamura T., Taniguchi T. Interferon regulatory factor family of transcription factors and regulation of oncogenesis. *Cancer Sci* 2008;99(3):467–78.
40. Dror N., Alter-Koltunoff M., Azriel A.N. Identification of IRF-8 and IRF-1 target genes in activated macrophages. *Mol Immunol* 2007;44(4):338–46.
41. Topham N.J., Hewitt E.W. Natural killer cell cytotoxicity: how do they pull the trigger? *Immunology* 2009;128(1):7–15.
42. Kiessling R., Klein E., Wigzell H. «Natural» killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* 1975;5(2):112–7.
43. Lanier L.L., Phillips J.H., Hackett J. Jr. et al. Natural killer cells: definition of a cell type rather than a function. *J Immunol* 1986;137(9):2735–9.
44. Vivier E., Nunes J.A., Vely F. Natural killer cell signaling pathways. *Science* 2004;306(5507):1517–9.
45. Grzywacz B., Miller J.S., Verrier M.R. Use of natural killer cells as immunotherapy for leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(3):467–83.
46. Loza M.J., Zamai L., Azzoni L. et al. Expression of type 1 (interferon gamma) and type 2 (interleukin-13, interleukin-5) cytokines at distinct stages of natural killer cell differentiation from progenitor cells. *Blood* 2002;99(4):1273–81.
47. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001;98(1):210–6.
48. Hayashi T., Hideshima T., Akiyama M. et al. Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application. *Br J Haematol* 2005;128(2):192–203.
49. Verhelle D., Corral L.G., Wong K. et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B-cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res* 2007;67(2):746–55.
50. Hideshima T., Chauhan D., Shima Y. et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96(9):2943–5029.
51. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V. et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002;99(12):4525–30.
52. Huston A., Roodman G.D. Role of the microenvironment in multiple myeloma bone disease. *Future Oncol* 2006;2(3):371–8.
53. Mitsiades C.S., Mitsiades N.S., Richardson P.G. et al. Multiple myeloma: a prototypic disease model for the characterization and therapeutic targeting of interactions between tumor cells and their local microenvironment. *J Cell Biochem* 2007;101(4):950–68.
54. Migkou M., Terpos E., Christoulas D. et al. Increased levels of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) and Inter-Cellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) correlate with advanced disease features and poor survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. Reduction Post-Bortezomib- and Lenalidomide-Based Regimens. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114(22). Abstr 1824.
55. Cibeira M.T., Rozman M., Segarra M. et al. Bone marrow angiogenesis and angiogenic factors in multiple myeloma treated with novel agents. *Cytokine* 2008;41(3):244–53.
56. D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(9):4082–5.
57. Gupta D., Treon S.P., Shima Y. et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001;15(12):1950–61.
58. Dredge K., Marriott J.B., Macdonald C.D. et al. Novel thalidomide analogues display antiangiogenic activity independently of immunomodulatory effects. *Br J Cancer* 2002;87(10):1166–72.
59. Richardson P.G., Schlossman R.L., Weller E. et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063–7.
60. Richardson P.G., Blood E., Mitsiades C.S. et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458–64.
61. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
62. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
63. Stadtmauer E.A., Weber D.M., Niesvizky R. et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009;82(6):426–32.
64. Reece D., Song K.W., Fu T. et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009;114(3):522–5.

65. Richardson P.G., Weller E., Jagannath S. et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5713–9.
66. Sonneveld P., Hajek R., Nagler A. et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer* 2008;112(7):1529–37.
67. Gay F., Hayman S., Lacy M.Q. et al. Superiority of lenalidomide-dexamethasone versus thalidomide-dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009;114(22). Abstr 3884.
68. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110(11). Abstr 77.
69. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;doi:10.1016/S1470-2045(09)70284-0
70. Musto P., D'Auria F., Pietrantonio G. et al. First-line treatment of multiple myeloma in elderly patients: the GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) multiple myeloma working party perspective. *Curr Drug Targets* 2009;10(10):906–22.
71. Attal M., Harousseau J.L., Marit G. et al. Lenalidomide after autologous transplantation for myeloma: First analysis of a prospective, randomized study of the Intergruppo Francophone Du Myelome (IFM 2005 02). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114(22). Abstr 529.
72. McCarthy Ph.L., Owzar K., Stadtmauer E.A. et al. Phase III Intergroup Study of Lenalidomide (CC-5013) versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple myeloma (CALGB 100104): Initial report of patient accrual and adverse events blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114(22). Abstr 3416.
73. Palumbo A., Cavallo F., Yehuda D.B. et al. A prospective, randomized study of melphalan, prednisone, lenalidomide (MPR) versus Melphalan (200 mg/m²) and autologous transplantation (Mel200) in newly diagnosed myeloma patients: An interim analysis blood. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114(22). Abstr 350.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Р.И. Феоктистов¹, О.А. Щурова², Ю.Г. Абугова², Ю.Ю. Дьяконова²,
О.В. Макарова^{1,2}, Н.В. Мякова^{1,2}, Н.Б. Сенякович², Е.В. Самочатова^{1,2}

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии;

²Российская детская клиническая больница, Москва

Контакты: Роман Игоревич Феоктистов feoktistov-r@yandex.ru

В течение последнего десятилетия в клиниках России достигнуты значительные успехи в лечении лимфомы Ходжкина у детей. Однако применение доксорубина в сочетании с лучевой терапией на область средостения в случае первичного поражения медиастинальных лимфоузлов создает предпосылки к возникновению кардиомиопатии в различные сроки от окончания химиолучевого лечения. Мы оценили кардиальный статус у 42 пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших химиолучевую терапию. Оценка проводилась на основании эхокардиографического исследования с оценкой фракций выброса и укорочения, данных электрокардиографического исследования с оценкой частоты и ритма сердечных сокращений, длительности интервала QTc. По завершении химиолучевой терапии у 5 (11,9%) пациентов выявлено снижение сократимости миокарда левого желудочка, что требует проведения мониторинга и дальнейшего наблюдения кардиолога.

Ключевые слова: дети, подростки, болезнь Ходжкина, кардиотоксичность

CARDIAC TOXICITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA AFTER CHEMORADIOTHERAPY

R.I. Feoktistov¹, O.A. Schurova², J.G. Abugova², J.Yu. Dyakonova²,
O.V. Makarova^{1,2}, N.V. Myakova^{1,2}, N.B. Senyakovich², E.V. Samochatova^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow

During the last decade in Russian clinics significant success in treatment of children with Hodgkin lymphoma has been reached. However, the using of doxorubicin in combination with mediastinal radiotherapy in cases of initial mediastinum involvement contributes to cardiomyopathy occurrence in different time from ending therapy. We have evaluated the cardiac status in 42 children with Hodgkin lymphoma after chemoradiotherapy. Evaluation of cardiac function was performed using standard M-mode echocardiography (with calculation ejection fraction- EF, left ventricular shortening fraction — FS) and electrocardiography with estimation of rate, rhythm and QTc duration. Reduced contractility was detected in 5 (11.9%) children after chemoradiotherapy, that requires cardiac function monitoring and cardiologist's consultation.

Key words: children, adolescents, Hodgkin lymphoma, cardiac toxicity

Принципиальными элементами существующих программ лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) являются полихимиотерапия и лучевая (ЛТ) терапия. На протяжении длительного времени в большинстве детских специализированных клиник России использовался протокол лечения ЛХ DAL-HD-90, разработанный немецкими детскими онкогематологами и показавший высокую эффективность: 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 91% у девочек и 89% — у мальчиков, общая выживаемость — в обеих группах 98% [1]. В настоящее время основной целью при разработке новых программ лечения ЛХ является снижение частоты развития осложнений, обусловленных терапией. Был разработан и внедрен в клиническую практику новый протокол лечения — GPOH-2002, в котором прокарбазин — как основная причина развития тестикулярной дисфункции — заменен на дакарбазин, не уступающий первому в противоопухолевой эффективности. Кроме того, согласно протоколу GPOH-2002 доза ЛТ на пораженные лимфоидные области для всех терапевтических групп составляет 20 Гр (при наличии остаточной опухоли объемом > 100 мл проводится облучение в дозе 30 Гр) [1].

Тем не менее значимым осложнением терапии ЛХ остается кардиотоксичность, встречающаяся у 13% пациентов [2]. В современных протоколах лечения ЛХ у детей (DAL-HD-90, GPOH-2002) основным фактором, способствующим возникновению повреждения миокарда, наряду с доксорубицином (кумулятивная доза 160 мг/м²), служит ЛТ на лимфатические узлы (ЛУ) средостения. Лучевое повреждение миокарда является дозозависимым и может усиливать антрациклиновую кардиотоксичность, выступая в этом случае фактором риска [3].

Кардиотоксический эффект антрациклинов может возникнуть на любой стадии лечения. Выделяют острую, подострую и хроническую антрациклиновую кардиотоксичность [4]. Острая кардиотоксичность развивается во время или непосредственно после введения антрациклинов и проявляется аритмией, снижением сократимости левого желудочка (ЛЖ), появлением выпота в перикарде. Пик развития подострой кардиотоксичности приходится на 1—3-й месяцы после прекращения терапии антрациклинами. Наиболее типичными проявлениями являются временные эпизоды дисфункции ЛЖ и синдром миокардита и (или) перикардита. Хроническая (поздняя) кардиотоксичность обычно развивается через несколько лет после лечения основного заболевания, может быть субклинической или прогрессировать с развитием клинических симптомов застойной сердечной недостаточности. К проявлениям хронической антрациклиновой кардиотоксичности относят изменения, обнаруженные при выполнении электрокардио-

граммы (ЭКГ) в виде аритмий, нарушения проводимости. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), могут выявляться систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ, а также снижение сократимости миокарда ЛЖ [3, 5].

В настоящее время определены факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности: разовая и суммарная доза антрациклинов, их экспозиция, комбинация с другими противоопухолевыми препаратами, сопутствующее прямое облучение сердца, пол и возраст пациентов [5, 6]. Принято считать, что кумулятивная доза доксорубицина 500 мг/м² является пороговой и превышение ее приводит к значительному увеличению частоты развития антрациклиновой кардиотоксичности [3], однако клинические проявления могут возникать уже при кумулятивной дозе 200—300 мг/м² [7].

Главным патогенетическим механизмом антрациклиновой кардиотоксичности является генерация свободных радикалов кислорода, повреждающих клеточные энзимы, нуклеиновые кислоты и липиды. Вследствие высокой аффинности доксорубицина к железу происходит образование комплекса доксорубицин—железо, способного связываться с клеточной ДНК и приводить к перекисному повреждению последней. Данные об участии комплекса доксорубицин—железо в поражении кардиомиоцитов способствовали изучению хелаторов железа как возможных кардиопротекторов [3]. Клинические данные ряда авторов подтверждают роль дексразоксана в уменьшении риска развития поздней кардиотоксичности [8, 9]. Однако появившиеся в литературе сообщения о возможном повышении риска развития миелодиспластического синдрома (острого миелобластного лейкоза) у пациентов с ЛХ, получивших терапию циклами ABVE (адриамицин, блеомицин, винбластин, этопозид) или ABVE-PC (адриамицин, блеомицин, винбластин, этопозид, преднизолон, циклофосфан) с использованием дексразоксана [10], затрагивают вопрос о целесообразности дальнейшего применения этого препарата при лечении ЛХ.

Патоморфологически повреждение кардиомиоцитов антрациклинами характеризуется потерей миофибрилл и вакуольной дегенерацией клеток с расширением саркоплазматического ретикула и Т-трубочек [4]. Морфологические изменения миоцитов выявляются практически у всех пациентов, получивших более 240 мг/м² доксорубицина [3].

Главной причиной лучевого поражения сердца считается повреждение облучением эндотелия его сосудов с последующим нарушением микроциркуляции, развитием ишемии и фиброза. Фактором риска развития кардиальных нарушений считают ЛТ на область средостения в дозе ≥40 Гр [4, 5]. Основными проявлениями лучевого пораже-

ния сердца являются утолщение перикарда ≥ 7 мм, гидроперикард, утолщение и деформация клапанного аппарата, нарушения функции синусового и атриовентрикулярного узлов [3, 4]. Клинические признаки кардиотоксичности, индуцированной ЛТ, обычно проявляются через 5–10 лет после ее окончания [11].

Помимо клинического обследования, в качестве основных методов диагностики поражения сердца используют стандартную и 24-часовую ЭКГ. Более информативной является ЭхоКГ, позволяющая оценить сократимость миокарда: фракции выброса (ФВ) и укорочения (ФУ) [3, 5].

Повышенный уровень кардиальных тропонинов Т и I (с-TnT и с-TnI) в сыворотке крови является специфическим маркером поражения миокарда и может служить прогностическим фактором риска развития поздней кардиотоксичности [12].

Несмотря на используемые в протоколах DAL-HD-90 и GPOH-2002 подпороговые дозы доксорубина и ЛТ, мы посчитали важным провести оценку кардиального статуса детей, больных ЛХ.

Цель исследования — оценка кардиального статуса у пациентов с ЛХ, не имеющих клинических симптомов нарушения сердечной функции, находящихся в ремиссии по основному заболеванию, с помощью неинвазивных методик.

Задачи исследования — оценка частоты регистрации ЭКГ-, ЭхоКГ- и лабораторных нарушений у пациентов с ЛХ во время проведения антрациклинсодержащей химиотерапии (ХТ) и по ее окончании; оценка влияния ЛТ на риск развития кардиотоксичности.

Исследование проводилось на базе отделения онкогематологии Российской детской клинической больницы (РДКБ).

Материалы и методы

Оценка острой кардиотоксичности

В 2006 г. с целью оценки риска возникновения острой кардиотоксичности у пациентов с ЛХ на фоне проведения антрациклинсодержащей ХТ по протоколу DAL-HD-90 было проведено пилотное исследование.

Под наблюдением находились 5 пациентов (4 девочки и 1 мальчик) с ЛХ в возрасте от 13,6 до 15,9 (медиана 15,2) года, госпитализированных в РДКБ. Включенные в исследование дети получали терапию по протоколу DAL-HD-90. Доксорубин вводили в 1-й и 15-й дни индукционных циклов (двух ОРРА — винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин у девочек или двух ОЕРА — винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин у мальчика) в дозе 40 мг/м² внутривенно 4-часовой инфузией, всего 4 введения. С целью профилактики возникновения поздней кардиотоксичности у 4 пациентов на разных этапах ХТ перед инфузией антрациклина был введен кардиоксан в дозе 500 мг/м² (не более 1000 мг).

Исходно и на этапах ХТ детям проводили клиническую оценку функции сердца, ЭКГ, ЭхоКГ и лабораторное определение уровня с-TnI.

ЭхоКГ осуществлялась на ультразвуковом аппарате SONOS 5500 («Agilent technologies — HP», США) в М-, В- и доплеровском режимах по стандартным методикам. Оценивали морфометрические и объемные показатели сердца. ЭхоКГ выполнялось до и через сутки после введения доксорубина.

Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе CARDIOVIT AT — 2 plus («Schiller», Швейцария) в 6 стандартных и усиленных отведениях от конечностей и 6 грудных отведениях до и через сутки после введения доксорубина.

Уровень с-TnI как маркера повреждения миокарда оценивали с помощью иммуноферментного анализа через 24 ч после введения доксорубина. Нормальным считали содержание сывороточного с-TnI < 1 мкг/л.

У 1 пациента перед проведением ХТ был выявлен гидроперикард (> 1 см у верхушки), который разрешился на фоне проведения терапии. У того же больного по данным ЭКГ после первого введения доксорубина (с предварительным введением кардиоксана) на фоне развития брадикардии до 46 ударов в минуту отмечалось удлинение интервала QT (+0,20"), что потребовало проведения медикаментозной терапии.

В остальных случаях клинических и ЭКГ-признаков нарушения функции сердца, а также значимого снижения сократимости по данным ЭхоКГ на диагностическом этапе и в процессе проведения терапии не зарегистрировано.

Всего проведено 13 проб на определение уровня с-TnI, из которых 8 оценивалось после протективного введения кардиоксана перед доксорубином и 5 — без использования кардиоксана. Во всех случаях содержание с-TnI составило < 0,02 мкг/л, т.е. не превышало референсные значения.

Оценка хронической кардиотоксичности

В 2005–2009 гг. проводилось катamnестическое наблюдение за 42 пациентами, получившими терапию по поводу ЛХ, включающее в том числе оценку кардиального статуса. Время от окончания химиолучевой терапии на момент обследования составило от 1 мес до 9,1 (медиана 0,85) года.

Среди детей с ЛХ были 21 (50%) мальчик и 21 (50%) девочка в возрасте от 4,3 до 17,9 (медиана на момент обследования 15,8) года. Гистологические варианты ЛХ распределялись следующим образом: смешанно-клеточный вариант — 19 (45,2%), нодулярный склероз — 17 (40,5%), лимфоидное истощение — 1 (2,4%), неустановленный гистологически вследствие выраженных некробиотических процессов в биопсийном материале — 5 (11,9%). В соответствии с системой стадирования по Энн-Арбор [13] пациенты распределились следующим обра-

зом: II стадия — 8 (19,1%), III — 15 (35,7%), IV — 19 (45,2%). В-симптомы встречались у 31 (73,8%) больного. Первичное поражение ЛУ средостения диагностировано у 37 (88,1%) человек.

32 (76,2%) пациентам проведена терапия по протоколу DAL-HD-90 и 10 (23,8%) — по протоколу GPOH-2002.

Кумулятивная доза антрациклинов составила 200 мг/м² у 1 пациента (проведен цикл ABVD — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин по месту жительства), 160 мг/м² — у 39, 120 мг/м² — у 2, которым одно введение доксорубина не проводилось в связи с развитием ЭКГ-признаков острой кардиотоксичности и аллергической реакции.

С целью профилактики развития кардиотоксичности кардиоксан применялся у 17 (40,5 %) детей.

ЛТ на область средостения проведена 39 пациентам (в дозе 20 Гр — 6 человек, 25 Гр — 11, 30 Гр — 15, 35 Гр — 7), 3 больным без инициального поражения медиастинальных ЛУ облучения средостения не проводилось. Однако при отсутствии поражения медиастинальных ЛУ, но распространенных стадиях заболевания мы считали целесообразным проведение ЛТ на область средостения.

Исследование кардиального статуса включало клиническую оценку функции сердца, ЭКГ, ЭхоКГ.

Таблица 1. Выявленные нарушения кардиального статуса

Показатель	Число случаев (n=42)
ЭКГ:	
нарушение ритма (эктопический правопредсердный)	13
нарушение ЧСС (с учетом возрастных критериев):	
тахикардия	6
брадикардия	11
удлинение интервала QT	4
нарушение проводимости	0
снижение вольтажа комплекса QRS	8
признаки перегрузки камер сердца:	
правого предсердия	4
левого желудочка	2
ЭхоКГ:	
снижение контрактильной способности миокарда (ФВ < 60%, ФУ < 30%)	5
гидроперикард (> 5 мм)	9
утолщение перикарда	0
изменения клапанного аппарата	0

Таблица 2. Зависимость возникновения нарушений от кумулятивной дозы антрациклинов (КДА)

Показатель	КДА, мг/м ²		
	120 (n=2)	160 (n=39)	200 (n=1)
Удлинение интервала QT	1	3	0
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	0	5	1
Снижение сократимости	1	4	0
Гидроперикард	1	8	0

ЭхоКГ проводилось на ультразвуковом аппарате SONOS 5500 («Agilent technologies — HP», США) в положении пациента лежа на спине или на левом боку после 5 мин покоя. Исследование выполняли на аппарате в М-, В- и доплеровском режимах по стандартным методикам. Оценка сократимости миокарда ЛЖ осуществлялась на основании величины расчетных индексов ФВ и ФУ:

$$\text{ФВ (\%)} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%,$$

где КДО — конечный диастолический объем ЛЖ, мл; КСО — конечный систолический объем ЛЖ, мл.

$$\text{ФУ (\%)} = (\text{КДР} - \text{КСР}) / \text{КДР} \times 100\%,$$

где КДР — конечный диастолический размер ЛЖ, см; КСР — конечный систолический размер ЛЖ, см.

ФВ < 60 %, а также ФУ ≤ 30 % оценивались как признаки снижения сократимости ЛЖ. Допплер-эхография сердца позволяла оценить состояние региональной сократимости, архитектонику сердца и крупных сосудов, структуру клапанного аппарата.

Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе CARDIOVIT AT — 2 plus («Schiller», Швейцария) в 6 стандартных и усиленных отведениях от конечностей и 6 грудных отведениях. Исследование выполняли в положении пациента лежа на спине после 5 мин покоя и в ортостазе. Расшифровка электрокардиограмм проводилась

в соответствии с возрастными критериями. Интервал QT (QRST) измерялся в секундах от начала комплекса QRS (зубец Q или R) до конца зубца T [14]. Интервал RR определяли как время в секундах между вершинами двух соседних зубцов R. Оценивалась продолжительность интервала QT, коррелированного на частоту сердечных сокращений — ЧСС (QTc).

Достоверность различия сравниваемых показателей определяли методами непараметрической статистики (2). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows V.6. Достоверными полученными результаты считали в случае $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного катанестического исследования представлены в табл. 1.

Снижение сократительной способности миокарда выявлено у 5 пациентов, причем у 2 из них по данным ЭКГ определялось

удлинение интервала QT. Поскольку нарушения ритма, ЧСС, а также изменения вольтажа комплекса QRS являются неспецифическими признаками, на возникновение которых влияет ряд факторов, дальнейший анализ этих характеристик мы не проводили.

Изменения функции сердца зафиксированы также у пациентов, получивших антрациклины в кумулятивной дозе 120 мг/м² (табл. 2).

Нами проанализирована зависимость возникновения нарушений от ряда факторов: пола, возраста начала терапии, времени после ее окончания, использования кардиоксана, дозы ЛТ (табл. 3–7).

У девочек достоверно чаще регистрировали гидроперикард, а также удлинение интервала QT ($p < 0,05$). Зависимости возникновения снижения сократимости миокарда ЛЖ от пола не выявлено (см. табл. 3).

Снижение сократимости миокарда ЛЖ, а также удлинение интервала QT зарегистрированы у пациентов, возраст которых на момент начала терапии был старше 12 лет (см. табл. 4).

Изменения функции сердца зафиксированы у пациентов на различных сроках после окончания химиолучевой терапии (см. табл. 5).

Использование кардиоксана в процессе проведения ХТ (см. табл. 6) не привело к статистически достоверному снижению частоты развития нарушения сократительной способности миокарда, в то же время в группе пациентов, получивших кардиоксан, достоверно чаще регистрировалось возникновение гидроперикарда ($p < 0,05$).

У больных, получивших ЛТ на область средостения в суммарной очаговой дозе ≥ 30 Гр достоверно чаще отмечалось снижение контрактильной способности миокарда ЛЖ, $p < 0,05$ (см. табл. 7).

Таблица 3. Зависимость возникновения нарушений от пола

Показатель	Пол		P
	муж. (n=21)	жен. (n=21)	
Удлинение интервала QT	0	4	0,035
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	5	1	0,077
Снижение сократимости	2	3	0,633
Гидроперикард	1	8	0,008

Таблица 4. Зависимость возникновения нарушений от возраста начала терапии

Показатель	Возраст начала терапии, годы		
	0–5 (n=3)	6–11 (n=11)	12–17 (n=28)
Удлинение интервала QT	0	0	4
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	0	4	2
Снижение сократимости	0	0	5
Гидроперикард	0	1	8

Таблица 5. Зависимость возникновения нарушений от времени окончания терапии

Показатель	Время от окончания терапии, годы			
	0–0,5 (n=17)	0,5–1 (n=8)	1–3 (n=12)	> 3 (n=5)
Удлинение интервала QT	1	0	3	0
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	1	0	3	2
Снижение сократимости	2	1	1	1
Гидроперикард	4	2	3	0

Таблица 6. Влияние применения кардиоксана на кардиальный статус пациентов после химиолучевой терапии

Показатель	Применение кардиоксана		P
	да (n=17)	нет (n=25)	
Удлинение интервала QT	2	2	0,683
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	0	6	0,029
Снижение сократимости	2	3	0,981
Гидроперикард	7	2	0,01

Таблица 7. Влияние дозы ЛТ на кардиальный статус пациентов после химиолучевой терапии

Показатель	Доза ЛТ, Гр		P
	< 30 (n=20)	≥ 30 (n=22)	
Удлинение интервала QT	1	3	0,341
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	3	3	0,899
Снижение сократимости	0	5	0,023
Гидроперикард	6	3	0,196

Заключение

Предлагаемая в протоколах DAL-HD-90 и GPOH-2002 доза доксорубина, а также режим его введения не приводят к острой альтернции миокарда, однако полностью не предупреждают развитие кардиотоксичности, что согласуется с результатами исследований И.В. Бегуна и соавт. [15], показавших на примере пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом дозозависимый характер нарастания уровня сывороточного с-TnI при превышении кумулятивной дозы антрациклинов (даунорубин) в 180 мг/м².

Мы не получили убедительных данных о влиянии кардиоксана на риск возникновения поздней кардиотоксичности у больных ЛХ, что, возможно, связано с лучевым поражением сердца. В исследовании продемонстрировано, что ЛТ на область средостения в дозе ≥ 30 Гр является критической в плане возникновения нарушения сократительной способности миокарда. Нарушения кардиального статуса наблюдались на разных сроках после окончания химиолучевой терапии

и в большинстве случаев имели место у девочек, возраст которых на момент начала терапии был старше 12 лет.

Нам не встретились аналогичные отечественные работы, посвященные оценке кардиального статуса у детей с ЛХ, получивших терапию по протоколам DAL-HD-90 и GPOH-HD-2002. По данным G. Schellong [16], у пациентов, пролеченных по протоколам DAL-HD, кардиомиопатии не возникали (вероятно, имеется в виду развитие застойной сердечной недостаточности), что связано с низкой кумулятивной дозой антрациклинов (160 мг/м²). По нашим данным, у детей и подростков с ЛХ по окончании терапии в 11,9% случаев отмечается снижение сократительной способности миокарда, требующее медикаментозной коррекции и наблюдения кардиолога.

В связи с этим включение оценки кардиального статуса неинвазивными и доступными методами диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ) в план обследования асимптоматических пациентов с ЛХ при катamnестическом наблюдении является необходимым.

Л и т е р а т у р а

1. Treatment recommendations for children and adolescents with Hodgkin's lymphoma in Russia based on the experiences of the DAL/GPOH-HD Trials suggested by Dieter Koerholz, Halle; Guenther Schellong, Muenster; Wolfgang Doerffel, Berlin with a Radiotherapy manual (Appendix) by Karin Dieckmann, Richard Poetter. Vienna, 2007.
2. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Elsevier academic press, 2005.
3. Тимаков А.М. Поздние кардиотоксические эффекты химиолучевой терапии у детей с гемобластозами и другими злокачественными заболеваниями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
4. Bricker J.T., Green D.M., D'Angio G.J. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. NY: Wiley-Liss, Inc, 1994.
5. Тарасевич Р.А., Бегун И.В. Проблема антрациклиновой кардиотоксичности противоопухолевой терапии в детском возрасте. Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр 2005;4(1):58—64.
6. Hoppe R.T., Mauch P.T., Armitage J.O. et al. Hodgkin lymphoma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
7. Altman A.J. Supportive care of children with cancer. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2004.
8. Elbl L., Hrstkova H., Tomaskova I. et al. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. Support Care Cancer 2006;14(2):128—36.
9. Mladovicova B., Fotinova A., Petrasova H. et al. Signal-averaged electrocardiography in survivors of Hodgkin's disease treated with and without dexrazoxane. Neoplasma 2001;48(1):61—5.
10. Tebbi C.K., London W.B., Friedman D. et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007;25(5):493—500.
11. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W, De Bruin M.L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 2007;109:1878—86.
12. Lipshultz S.E., Rifai N., Dalton V.M. et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004;351:145—53.
13. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2004.
14. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. М.: Медпресс, 2000.
15. Бегун И.В., Тарасевич Р.А., Папкевич И.И. и др. Инструментальные показатели сердечной функции и уровень сывороточного тропонина I у детей с острым промиелоцитарным лейкозом на этапах полихимиотерапии. Мед журн 2005;4:18—20.
16. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German—Austrian Study-Group since 1978. Ann Oncol 1996;7(4):67—72.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В МУЛЬТИЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ В ПРОТОКОЛАХ МОСКВА—БЕРЛИН

Ю.В. Румянцева¹, А.И. Карачунский¹, О.В. Алейникова², Л.Г. Фечина³, А.В. Шамардина⁴,
Д.В. Литвинов^{1,5}, Н.И. Пономарева^{1,5}, Э.Г. Бойченко⁶, Л.В. Сидоренко⁷, С.А. Дудкин⁸,
О.В. Стренева³, К.Л. Кондратчик⁹, Е.Г. Мансурова¹, Л.М. Минкина¹⁰, Е.С. Лапотентова²,
Е.В. Инюшкина¹¹, Н.Б. Юдина¹², Г.П. Павлова¹³, Е.В. Жуковская¹⁴, О.П. Хлебникова³,
С.Н. Лагойко¹, Е.В. Башарова¹⁴, Р.Э. Денисов¹⁴, В.Д. Злобина¹⁵, Е.С. Банщикова¹⁶,
К.С. Асланян¹⁷, Е.В. Кондакова¹⁸, Е.В. Целоусова¹⁹, Н.В. Мякова^{1,5}, Т.В. Турובה²⁰,
О.В. Рыскаль²¹, Н.Ф. Чипсанова²², С.Р. Варфоломеева¹, А.Г. Румянцев¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва;
²РНПЦ детской онкологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь; ³Центр онкологии и гематологии
Областной детской клинической больницы №1, Екатеринбург; ⁴Областная детская клиническая больница,
Нижний Новгород; ⁵Республиканская детская клиническая больница, Москва; ⁶Детская городская
больница №1, Санкт-Петербург; ⁷Детский онкологический центр Оренбургского областного
клинического диспансера; ⁸Городская детская клиническая больница №4, Новокузнецк;
⁹Морозовская детская городская клиническая больница, Москва; ¹⁰Детская городская клиническая
больница, Владивосток; ¹¹Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;
¹²Областная детская клиническая больница №1, Воронеж; ¹³Республиканская детская клиническая
больница МЗСР Чувашской Республики, Чебоксары; ¹⁴Областная детская клиническая больница, Челябинск;
¹⁵Центральная районная больница, Новосибирск; ¹⁶Республиканская больница №1 — Национальный
центр медицины, Якутск; ¹⁷Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону;
¹⁸Сургутская окружная клиническая больница УХМАЮ — Югры; ¹⁹Кировский НИИ гематологии
и переливания крови; ²⁰Областная детская клиническая больница, Архангельск; ²¹Областная детская
клиническая больница, Пермь; ²²Коми республиканский кардиологический диспансер, Сыктывкар

Контакты: Юлия Васильевна Румянцева j.roumiantseva@niidg.ru

Проанализирована значимость прогностических факторов эффективности терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получающих терапию по протоколу ALL-MB-2002, в зависимости от группы риска. В исследование были включены 1544 первичных больных ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавших лечение в 36 клиниках России и Беларуси в период с 15 апреля 2002 г. до 1 января 2008 г. Из 1544 больных, включенных в анализ, пациенты группы стандартного риска (SRG) составили 69,2%, промежуточного риска (ImRG) — 24,5% и 6,3% пациентов были отнесены к группе высокого риска.

Анализ, проведенный у пациентов SRG, продемонстрировал резкие различия в выживаемости между отдельными подгруппами больных. Выявлены достоверные различия в показателях выживаемости пациентов в зависимости от возраста (старше и младше 10 лет), инициального лейкоцитоза (более и менее $30 \times 10^9/\text{л}$), инициального пальпаторного увеличения селезенки (более и менее 4 см из-под края реберной дуги) и параметров раннего ответа на терапию (8-й и 15-й день). При ретроспективном определении больных, относящихся к SRG, с использованием новых критериев (инициальный лейкоцитоз $< 30 \times 10^9/\text{л}$; селезенка < 4 см), прогностическая значимость раннего ответа на терапию нивелировалась.

Среди пациентов ImRG не обнаружено никаких достоверных различий в показателях бессобытийной, общей и безрецидивной выживаемости и риске развития изолированных нейрорецидивов в зависимости от инициального иммунофенотипа бластных клеток (Т-ОЛЛ/не-Т-ОЛЛ). Шестилетний кумулятивный риск развития изолированных нейрорецидивов не различался у пациентов с Т- и не-Т-ОЛЛ, однако был выше у больных с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ независимо от иммунофенотипа. Наихудшие показатели выживаемости отмечены у пациентов с не-Т-ОЛЛ и количеством лейкоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ — бессобытийная выживаемость в этой подгруппе составила всего $58 \pm 7\%$. При проведении многофакторного анализа выявлено, что для пациентов с Т-ОЛЛ независимое прогностическое влияние на выживаемость оказывает только величина инициального лейкоцитоза ($p=0,0333$), тогда как для больных не-Т-ОЛЛ независимое значение имеют возраст ($p=0,0063$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,0066$) и наличие поражения центральной нервной системы ($p=0,0112$).

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, химиотерапия, ALL-MB-2002, прогностические факторы

PROGNOSTIC FACTORS OF CHILDREN'S ACUTE
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA THERAPY IN MOSCOW—BERLIN PROTOCOLS

J.V. Roumiantseva¹, A.I. Karachunsky¹, O.V. Aleinikova², L.G. Fechina³, A.V. Schamardina⁴, D.V. Litvinov^{1,5}, N.I. Ponomareva^{1,5}, E.G. Boichenko⁶, L.V. Sidorenko⁷, S.A. Dudkin⁸, O.V. Strenева³, K.L. Kondratchik⁹, E.G. Mansurova¹, L.M. Minkina¹⁰, E.S. Lapotentova³, E.V. Inuschkina¹¹, N.B. Yudina¹², G.P. Pavlova¹³, E.V. Zhukovskaya¹⁴, O.P. Chlebnikova³, S.N. Lagoiko¹, E.V. Bascharova¹⁴, R.E. Denisov¹⁴, V.D. Zlobina¹⁵, E.S. Banschikova¹⁶, K.S. Aslanyan¹⁷, E.V. Kondakova¹⁸, E.V. Celousova¹⁹, N.V. Myakova^{1,5}, T.V. Turobova²⁰, O.V. Riska²¹, N.F. Chipsanova²², S.R. Varfolomeeva¹, A.G. Rumiantsev¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Republic Centre of Paediatric Oncology and Haematology, Minsk, Belarus; ³Regional Centre for Paediatric Oncology and Haematology, Yekaterinburg, Russia; ⁴Regional Clinical Children Hospital, N. Novgorod, Russia; ⁵Russian Children Clinical Hospital, Moscow, Russia; ⁶Municipal Children Hospital №1, St-Petersburg, Russia; ⁷Children Oncology Center, Orenburg Regional Clinical Dispanser, Orenburg, Russia; ⁸Clinical Children Hospital №4, Novokuznetsk, Russia; ⁹Morozov Children Clinical Hospital, Moscow, Russia; ¹⁰Clinical Children Hospital, Vladivostok, Russia; ¹¹Moscow Regional Oncology Dispanser, Balashicha, Russia; ¹²Regional Children Clinical Hospital №1, Voronezh, Russia; ¹³Republic Children Clinical Hospital, Cheboksary, Russia; ¹⁴Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ¹⁵Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; ¹⁶Republic Hospital №1 — National Medicine Centre, Yakutsk, Russia; ¹⁷Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁸Regional Children Clinical Hospital, Surgut, Russia; ¹⁹Kirov Research Centre of Hematology and Transfusiology, Kirov, Russia; ²⁰Regional Children Clinical Hospital, Archangelsk, Russia; ²¹Regional Children Clinical Hospital, Perm, Russia; ²²Regional cardiological dispanser, Syktyvkar, Russia

Prognostic significance of different risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treating according to ALL-MB 2002 protocol depending on risk group is analyzed. 1544 primary patients aged from 1 to 18 years, treating in 36 clinics of Russia and Belarus from April, 15th, 2002 to January, 1th, 2008, was included in the study. From 1544 patients included, 69.2% were standard risk group (SRG), 24.5% — intermediate risk group (ImRG) and 6.3% — high risk group.

The expressed differences in survival rate between certain patient's subgroups were revealed. Significant survival differences according to age (older and younger 10 years), initial leukocyte count (more and less than $30 \times 10^9/l$), spleen size (more and less 4 cm below a costal arch at a palpation) and early therapy response (8th and 15th days of induction) are revealed. At retrospective definition of SRG patients with use of new criteria (initial leukocytosis $< 30 \times 10^9/l$ and spleen size < 4 cm), prognostic significance of therapy response was leveled in this subgroup of patients.

Among ImRG patients any significant differences in EFS, OS, RFS and cumulative risk of isolated CNS (CIR_{IN}) relapse according to blast cells immunophenotype (T-ALL/non-T-ALL) were not shown. 6-years CIR_{IN} was not different between patients with T-ALL and non-T-ALL, however was high in patients with initial leukocyte count $\geq 100 \times 10^9/l$ irrespective to immunophenotype. The worst survival appeared in patients with non-T-ALL and leukocyte count $\geq 100 \times 10^9/l$ — EFS in this subgroup was only $58 \pm 7\%$. Only initial leukocytosis had prognostic significance for patients with T-ALL ($p=0.0333$), whereas age ($p=0.0063$), initial leukocytosis ($p=0.0066$) and CNS involvement ($p=0.0112$) as independent prognostic factors for patients with non-T-ALL in multifactorial analysis was revealed.

Key words: acute lymphoblastic leukemia (ALL), children, chemotherapy, ALL-MB 2002, prognostic factors

Введение

Основным принципом современной химиотерапии (ХТ) острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) является разделение пациентов на группы риска в зависимости от вероятности развития рецидива и/или токсических осложнений. Те, кто может быть вылечен с помощью менее токсичной ХТ, не должны получать более токсичное лечение, а для тех, чья вероятная выживаемость невысока, интенсификация терапии может быть шансом на излечение [1, 2]. Идентификация прогностических факторов стала существенным элементом проведения и анализа клинических исследований лейкемии у детей за последние два десятилетия. Эти факторы, главным образом, включают клинические и биологические характеристики, которые подлежат оценке в момент проведения диагностики [3—6]. Многие исследовательские группы расценивают параметры раннего ответа на терапию как прогностический фактор для определения дальнейшей тактики лечения [7]. Продолжающиеся исследования клинических, биологических, иммунологических и генетических аспек-

тов ОЛЛ идентифицировали множество факторов, имеющих прогностический потенциал.

С 1991 г. НИИ детской гематологии (ныне Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава-соцразвития России) использует для лечения детей с ОЛЛ оригинальный отечественный протокол Москва—Берлин, созданный в сотрудничестве с клиникой Шарите (Берлин, Германия), основными характеристиками которого являются замена преднизолона (Pred) на дексаметазон (Dexa), применение длительного режима терапии аспарагиназой (Asp) и использование пролонгированной интратекальной терапии тремя препаратами [8, 9]. Основными предпосылками для создания нового протокола лечения ОЛЛ у детей в России являлись неудовлетворительные результаты терапии и недостаток инфраструктуры и опыта проведения высокодозной терапии в клиниках России на тот момент. В связи с этим специальные требования к новому протоколу содержали отказ от применения высокодозной интенсивной ХТ и, как следствие этого, лечение больных

в основном в амбулаторных условиях, уменьшение потребности в сопроводительной терапии и трансфузиях компонентов крови, а также отказ от криоабляционного облучения у большей части пациентов.

В нашем первом исследовании ALL-MB-91 пациенты были разделены всего на 2 группы — группу стандартного риска (SRG) и группу риска (RG). В основу определения групп риска были положены 2 основных фактора — возраст и инициальный лейкоцитоз, так как они были приняты на рабочем совещании в Риме в 1986 г. [3, 7, 10]. Именно они, в отличие от других факторов риска, меньше всего зависели от конкретной программы терапии. При этом отсутствие ремиссии на 36-й день индукционной терапии рассматривалось как первичная резистентность («non responder») и считалось событием при анализе результатов исследования. Несмотря на то что при наличии T-клеточных маркеров ОЛЛ конкретный больной также относился к группе риска, проведение иммунофенотипирования не являлось обязательной диагностической процедурой при стратификации в тот период времени.

Результаты этого исследования показали, что, несмотря на отсутствие интенсивной высокодозной терапии, протокол ALL-MB-91 оказался в условиях России при равной эффективности менее токсичным, чем модифицированный протокол ALL-BFM-90m. Следующим шагом в оптимизации терапии ОЛЛ в России стало создание нового протокола — ALL-MB-2002, целями которого были дальнейшее увеличение эффективности, снижение токсичности и стоимости лечения. Совершенствование принципов сопроводительной терапии, увеличение опыта и квалификации медицинского персонала позволили нам использовать в новом протоколе у отдельных пациентов более интенсивные элементы терапии. Так, была дополнительно выделена подгруппа больных высокого риска (HRG), главной особенностью которых является первичная резистентность ОЛЛ к ХТ. По своим параметрам она соответствовала группе высокого риска протоколов группы BFM. Однако принципы стратификации остальных групп риска (в этом исследовании они стали называться SRG и группа промежуточного риска — ImRG) остались прежними.

Все педиатрические кооперативные группы при анализе результатов терапии обязательно оценивают влияние различных прогностических факторов на эффективность терапии и выживаемость пациентов. Удивительным является тот факт, что до последнего времени у детей, в отличие от взрослых, факторы прогноза всегда оценивались у всех больных в целом, без учета группы риска, несмотря на то, что фактически все они ассоциированы с типом и интенсивностью применяемой терапии.

В данном исследовании впервые проведена оценка значимости прогностических факторов внутри каждой группы риска, т.е. среди пациентов,

получавших одинаковую терапию. Целью данного анализа является оценка прогностического значения различных факторов риска для пациентов SRG и ImRG. Это может уменьшить влияние терапии и внутри каждой группы риска определить подгруппы пациентов, требующих ее изменения.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включены первичные больные ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавшие лечение в 36 клиниках России и Беларуси в период с 15 апреля 2002 г. до 1 января 2008 г. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали ХТ до начала лечения по данному протоколу либо получили лечение Pred длительностью ≤ 10 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе.

Диагностика и определение событий

Диагностика ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно Франко-Американо-Британской (FAB) классификации. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии $>25\%$ лимфобластов в КМ. Иммунофенотипирование лейкоэмических клеток было выполнено 1342 пациентам согласно стандартизированным процедурам. Диагноз инициальной нейрорлейкемии устанавливали при следующих показателях: наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $\geq 5/\text{мм}^3$; наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии; выявление опухолевых образований в головном мозге и мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Увеличение селезенки определялось у больных в момент поступления в клинику методом поверхностной пальпации. Измеряли расстояние в см от края реберной дуги до края селезенки по среднеключичной линии. Ранний ответ на терапию оценивали на 8-й день («хороший» ответ $<1000/\text{мкл}$ бластных клеток в периферической крови; «плохой» — $\geq 1000/\text{мкл}$) и на 15-й день («хороший» ответ $<10\%$ бластных клеток в КМ; «плохой» — $\geq 10\%$).

Ремиссию констатировали при наличии в пунктате КМ $\leq 5\%$ бластных клеток при полиморфной цитологической картине, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии 25% лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии $>5\%$ лимфобластов в КМ. Изоли-

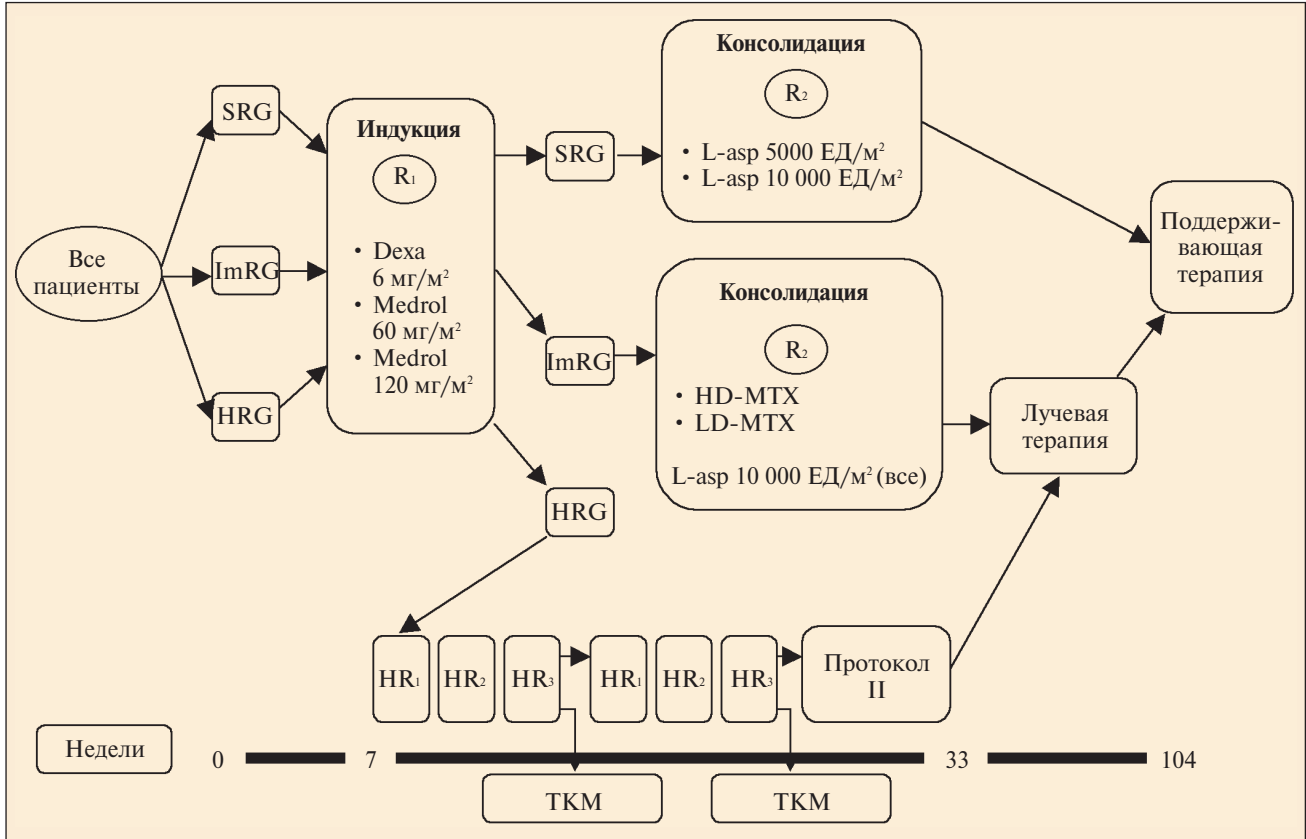


Рис. 1. Общая схема протокола ALL-MB 2002.

R₁ — рандомизация №1; R₂ — рандомизация №2; HD-MTX — высокие дозы метотрексата (2000 мг/м²); LD-MTX — низкие дозы (30 мг/м²); ЛТ — лучевая терапия; HR₁, HR₂, HR₃ — блоки высокого риска; Dexa — дексаметазон; Medrol — метилпреднизолон; Asp — аспарагиназа; ТКМ — трансплантация костного мозга

рованный экстрамедуллярный рецидив определяли при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкоемии и отсутствии лейкоемической инфильтрации (≤5% лимфобластов) в КМ. Диагноз нейрорецидива устанавливали при появлении при-

знаков поражения центральной нервной системы — ЦНС (критерии аналогичны критериям инициальной нейрорлейкемии) после констатации ремиссии.

Таблица 1. Стратификация пациентов по группам риска протокола ALL-MB 2002

Группа	Критерии
SRG	Необходимо выполнение всех критериев: — инициальный лейкоцитоз < 50×10 ⁹ /л — отсутствие поражения ЦНС — возраст старше 1 года — не-T-клеточный фенотип — отсутствие поражения средостения — отсутствие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) — достижение ремиссии на 36-й день терапии
ImRG	Отсутствие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) Достижение ремиссии на 36-й день терапии Наличие хотя бы одного из следующих критериев: — инициальный лейкоцитоз ≥ 50×10 ⁹ /л — поражение ЦНС — T-ОЛЛ и/или поражение средостения — возраст младше 1 года*
HRG	Наличие транслокаций t(4;11) и/или t(9;22) Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии

*Пациенты младше 1 года в анализ, представленный в этой статье, не включены.

Пациенты, не достигшие ремиссии к концу индукционной терапии (36-й день лечения), не считались не ответившими, а продолжали терапию по программе для больных HRG. Резистентность к терапии (non-responder) определялась как отсутствие ремиссии в КМ после первых 3 блоков высокодозной терапии согласно программе для HRG.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировалась у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при смерти детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

Вторая опухоль — развитие второго онкологического заболевания после окончания ХТ по поводу ОЛЛ или на фоне ее проведения.

Пациента считали выпавшим из-под наблюдения (lost to follow-up — LFU) при отсутствии информации о нем в течение > 6 мес.

Лечение

Общая схема протокола представлена на рис. 1. Критерии распределения пациентов по группам риска отражены в табл. 1.

Таблица 2. Дозы и режимы проведения отдельных терапевтических компонентов протокола ALL-MB-2002 в зависимости от группы риска¹

Препарат	Доза	SRG			ImRG			
		Путь	Неделя	День	Доза	Путь	Неделя	День
Индукция								
Деха ²	6 мг/м ²	PO	1—4	1—28	6 мг/м ²	PO	1—4	1—28
Medrol ²	60 мг/м ²	PO	1—4	1—28	60 мг/м ²	PO	1—4	1—28
	120 мг/м ²	PO	1—4	1—28	120 мг/м ²	PO	1—4	1—28
Винкристин	1,5 мг/м ²	BB	1—6	8, 15, 22, 29, 36	1,5 мг/м ²	BB	1—4	8, 15, 22, 29, 36
Даунорубин ³	45 мг/м ²	BB	1 (3)	8 (22)	45 мг/м ²	BB	1 (3)	8, 22
MTX, Aга-C, Pred	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	1—6	1, 8, 15, 22, 29, 36	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	1—6	1, 8, 15, 22, 29, 36
Консолидация I								
6-MP	50 мг/м ²	PO	7—12	43—84	50 мг/м ² (25 мг/м ²) ⁵	PO	7—12	43—84
MTX: LD	30 мг/м ²	BM	7—12	43, 50, 57, 64, 71, 78	30 мг/м ²	BM	7—12	43, 50, 57, 64, 71, 78
HD ⁶					2000 мг/м ² за 24 ч	BB	7, 9, 11	43, 58, 71
L-asf	10 000 ЕД/м ² (5000 ЕД/м ²) ⁷	BM	7—12	44, 51, 58, 65, 72, 79	10 000 ЕД/м ²	BM	7—12	44, 51, 58, 65, 72, 79
Даунорубин					30 мг/м ²	BB	7, 10, 13	43, 64, 85
Деха	6 мг/м ²	PO	13—14	85—94	6 мг/м ²	PO	13—14	85—94
Винкристин	1,5 мг/м ²	BB	13, 14	85, 92	1,5 мг/м ²	BB	13, 14	85, 92
MTX, Aга-C, Pred	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	13	85	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	7, 9, 11, 13	43, 58, 71, 85
Консолидация II (III)⁸								
6-MP	50 мг/м ²	PO	15—20 (23—28)	99—140 (155—196)	50 мг/м ²	PO	15—20 (23—28)	99—140 (155—196)
MTX	30 мг/м ²	BM	15—20 (23—28)	99, 106, 113, 120, 127, 134 (155, 162, 169, 176, 183, 190)	30 мг/м ²	BM	15—20 (23—28)	99, 106, 113, 120, 127, 134 (155, 162, 169, 176, 183, 190)
L-asf	10 000 ЕД/м ² (5000 ЕД/м ²) ⁷	BM	15—20 (23—28)	100, 107, 114, 121, 128, 135 (156, 163, 170, 177, 184, 191)	10 000 ЕД/м ²	BM	15—20 (23—28)	100, 107, 114, 121, 128, 135 (156, 163, 170, 177, 184, 191)
Даунорубин					30 мг/м ²	BB	16, 19	107, 128
Деха	6 мг/м ²	PO	21—22 (29—30)	141—150 (197—206)	6 мг/м ²	PO	21—22 (29—30)	141—150 (197—206)
Винкристин	1,5 мг/м ²	BB	21, 22 (29—30)	141, 148 (197, 204)	1,5 мг/м ²	BB	21—22 (29—30)	141, 148 (197, 204)
MTX, Aга-C, Pred	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	21 (29)	141 (197)	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	21 (29)	141 (197)
Краниальное облучение								
MTX, Aга-C, Pred					18 Гр (1—3 года — 12 Гр) В зависимости от возраста ⁴	ИТ	2 введения 1 раз в неделю	
Поддерживающая терапия								
6-MP	50 мг/м ²	PO	9 6-недельных курсов (ежедневно)		50 мг/м ²	PO	9 6-недельных курсов (ежедневно)	
MTX	30 мг/м ²	BM	Еженедельно на фоне приема 6-МП		30 мг/м ²	BM	Еженедельно на фоне приема 6-МП	
Деха	6 мг/м ²	PO	8 2-недельных курсов		6 мг/м ²	PO	8 2-недельных курсов	
Винкристин	1,5 мг/м ²	BB	Еженедельно на фоне приема Деха		1,5 мг/м ²	BB	Еженедельно на фоне приема Деха	
MTX, Aга-C, Pred	В зависимости от возраста ⁴	ИТ	В 1-й день первых 4 курсов Деха		В зависимости от возраста ^{4,8}	ИТ	В 1-й день первых 4 курсов Деха	

Примечание. Aга-C — цитарабин, PO — per os, BB — внутривенно, BM — внутримышечно, ИТ — эндолумбально.

¹Терапия для HRG не представлена. Эти пациенты получали индукцию, аналогичную индукции для больных ImRG, затем 6 блоков интенсивной высокодозной терапии, II протокол (аналогичный II протоколу программы ALL-BFM-90), краниальное облучение в дозе 18 Гр и поддерживающую терапию. Некоторым больным после 3 блоков терапии проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. ²В зависимости от рукава рандомизации. ³У пациентов SRG на 22-й день вводится только при наличии > 10% бластных клеток в КМ на 15-й день терапии. ⁴Эндолумбально: MTX/Aга-C/Pred (мг) — SRG: 1—2 года — 8/20/8; 2—3 года — 10/26/10; > 3 лет — 12/30/12. ImRG: 1—2 года — 8/30/8; 2—3 года — 10/40/10; > 3 лет — 12/50/12. ⁵У пациентов, получающих HD-MTX, доза 6-МП снижена до 25 мг/м². ⁶У больных ImRG в зависимости от рукава рандомизации — высокие или низкие дозы MTX. ⁷Консолидации II и III аналогичны за исключением отсутствия даунорубина на консолидации III у пациентов ImRG.

⁸После лучевой терапии MTX эндолумбально не вводился.

Пациенты SRG и ImRG получали индукционную терапию (недели 1–7-я) с базовым глюкокортикоидом в зависимости от «ветви» рандомизации: Деха в дозе 6 мг/м²/сут, Medrol в дозе 60 или 120 мг/м²/сут (табл. 2). В случае достижения ремиссии пациенты SRG рандомизировались на один из режимов консолидирующей терапии с L-asr в дозе 5000 или 10 000 ЕД/м². Консолидация состоит из трех фаз: S1, S2 и S3. Каждая фаза представляет собой 6-недельную ежедневную терапию 6-МР с еженедельными введениями МТХ и L-asr с последующей 2-недельной реиндукцией (Деха + винкристин + эндолюмбальное введение 3 препаратов). После завершения консолидации больные получали поддерживающую терапию в течение 1,5 года.

В случае достижения ремиссии пациенты ImRG согласно рандомизации получали один из режимов консолидирующей терапии (консолидация I) с МТХ в дозе 30 мг/м² (LD-МТХ) или 2 г/м² (HD-МТХ) в течение 24 ч. При этом больным, получавшим LD-МТХ, выполняли также 3 дополнительные лечебные люмбальные пункции. При использовании HD-МТХ доза 6-МР была снижена и составляла 25 мг/м². Терапия консолидации II и III была идентичной: все пациенты получали LD-МТХ. После завершения консолидации больным выполняли краниальное облучение в дозе 18 Гр (дети в возрасте 1–3 года — 12 Гр) и проводили поддерживающую терапию в течение 1,5 года.

Больные HRG после окончания индукции получали 5-дневные альтернирующие блоки интенсивной ХТ, краниальное облучение в дозе 18 Гр (дети в возрасте 1–3 года — 12 Гр) и поддерживающую терапию в течение 1,5 года.

Дозы и детали проведения отдельных терапевтических компонентов в зависимости от группы

Таблица 3. Включение пациентов в исследование

Показатель	Число больных
Всего зарегистрировано	1873
Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний	15
Смерть до начала терапии	12
Отказ от терапии	37
Смена терапии по решению врачей	58
Другие протоколы*	196
Продолжение терапии в клинике, не участвующей в исследовании	15
Пациенты, включенные в анализ	1544

*Пациенты, включенные в пилотное исследование эффективности PEG-asr в индукции ($n=194$), и больные, получавшие протокол MLL-Baby по решению врачей в возрасте старше года ($n=2$).

риска представлены в табл. 3 за исключением лечения для больных HRG.

Организация исследования и статистический анализ

Больные, вошедшие в данное исследование, регистрировались в течение первых 3 сут после установления диагноза ОЛЛ и рандомизировались (R1; см. рис. 1) координационным центром исследования (Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии) согласно листу рандомизации с равными вероятностями для рукавов исследования. Семь клиник дали свое согласие на участие в рандомизированном исследовании эффективности 3 режимов стероидной терапии в индукции: Деха 6 мг/м², Medrol 60 мг/м² и Medrol 120 мг/м². Среди пациентов остальных клиник проводилась рандомизация только на 2 «ветви» — Деха 6 мг/м² и Medrol 60 мг/м². По окончании индукции в случае достижения пациентом ремиссии немедленно проводилась рандомизация (R2; см. рис. 1) на одну из «ветвей» исследования в зависимости от группы риска, а при отсутствии ремиссии больной переводился в HRG. Независимо от этого каждые 6 мес координационный центр активно запрашивал информацию по телефону и электронной почте о состоянии каждого больного.

База данных для статистической обработки была «заморожена» 1 июля 2009 г. Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу пациентов, находящихся в полной продолжительной ремиссии (ППР), а также по показателям общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости, рассчитанным по методу Каплана — Майера [11]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank-критерий [12]. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата постановки диагноза). При оценке ОВ событием являлась смерть больного от любой причины, при оценке БРВ — только регистрация рецидива ОЛЛ.

Оценку кумулятивных рисков развития рецидивов (CIR) проводили согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice [13] с помощью специальной программы R. Для сравнения рисков использовали метод Грея [14].

Для оценки влияния нескольких независимых факторов на выживаемость использовали регрессионный анализ Кокса [15].

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерии χ^2 или Фишера.

Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prizma Graphpad версии 3.0 («GraphPad Software Inc», Сан-Диего, США), Statistica 6.0 («Statsoft Inc», Талса, США), и R — версия 2.4.0.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В период с 15 апреля 2002 г. по 1 января 2008 г. в 36 клиниках России и Беларуси было зарегистрировано 1873 первичных больных ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет. 329 пациентов были исключены из анализа по различным причинам, указанным в табл. 3.

Из 1544 больных, включенных в анализ, пациенты SRG составили 69,2%, ImRG — 24,5% и только 6,3% пациентов были отнесены к HRG. БСВ и ОВ за 7 лет у больных SRG и ImRG оказались одинаковыми и составили 76 ± 2 и $81 \pm 2\%$ соответственно, при этом, если у пациентов ImRG произошло статистически значимое увеличение выживаемости по сравнению с протоколом ALL-MB-91, где она составляла всего $54 \pm 5\%$, то у больных SRG такого эффекта достигнуто не было [16].

SRG

При анализе выживаемости в отдельных подгруппах пациентов не обнаружено различий в зависимости от пола (табл. 4).

Отмечено достоверное снижение выживаемости у больных старше 10 лет за счет увеличения общего числа рецидивов, при этом показатели индукционной летальности (<10 лет — 4,13%; ≥ 10 лет — 3,18%; $p=0,654$) и летальности в ремиссии (<10 лет — 4,83%; ≥ 10 лет — 4,09%; $p=0,775$) не различались в зависимости от возраста. У подростков наблюдалось большее число костномозговых рецидивов, а вот СІР изолированных нейрорецидивов (СІR_{in}) не различался в зависимости от возраста (<10 лет — $2,883 \pm 0,003\%$; ≥ 10 лет — $3,292 \pm 0,019\%$; $p=0,148$).

Одним из критериев принадлежности пациента к SRG в нашем исследовании являлся инициальный лейкоцитоз $<50 \times 10^9/\text{л}$ (см. табл. 1), однако это достаточно высокий уровень, и нам показалось интересным сравнить выживаемость пациентов SRG в зависимости от инициального количества лейкоцитов. Для этого мы сделали пошаговый анализ выживаемости в зависимости от инициального уровня лейкоцитов с интервалом 5 тыс. — с $5 \times 10^9/\text{л}$ и до $50 \times 10^9/\text{л}$. Максимальные различия в результатах терапии обнаружены между больными с числом лейкоцитов более и менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Далее мы проводили сравнение между этими двумя подгруппами. У пациентов с инициальным лейкоцитозом $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрировано снижение показателей БСВ и БРВ за счет двукратного увеличения количества рецидивов по сравнению с больными с лейкоцитозом $<30 \times 10^9/\text{л}$ ($<30 \times 10^9/\text{л}$ — 10,47%; $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ — 20,21%; $p=0,007$). Не установлено различий между подгруппами пациентов с разным

Таблица 4. Результаты лечения пациентов SRG в зависимости от инициальных характеристик и раннего ответа на терапию

Показатель	Число больных абс.	%	БСВ	<i>p</i>	ОВ	<i>p</i>	БРВ	<i>p</i>
Всего	1068	100	$0,76 \pm 0,02$		$0,81 \pm 0,02$		$0,84 \pm 0,01$	
Пол:								
мальчики	583	54,6	$0,75 \pm 0,02$	0,583	$0,83 \pm 0,02$	0,722	$0,83 \pm 0,02$	0,372
девочки	485	45,4	$0,77 \pm 0,02$		$0,79 \pm 0,04$		$0,85 \pm 0,02$	
Возраст, годы:								
< 10	848	79,4	$0,79 \pm 0,02$	0,002	$0,81 \pm 0,03$	0,198	$0,87 \pm 0,02$	$< 0,001$
≥ 10	220	20,6	$0,65 \pm 0,04$		$0,79 \pm 0,03$		$0,71 \pm 0,04$	
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$:								
< 30	974	91,2	$0,77 \pm 0,02$	0,047	$0,82 \pm 0,02$	0,098	$0,85 \pm 0,02$	0,002
≥ 30	94	8,8	$0,66 \pm 0,06$		$0,71 \pm 0,06$		$0,71 \pm 0,06$	
Размер селезенки, см:								
< 4	785	73,6	$0,79 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	$< 0,001$
≥ 4 см	282	26,4	$0,67 \pm 0,03$		$0,68 \pm 0,08$		$0,76 \pm 0,03$	
Число бластных клеток в ПК* на 8-й день терапии, $\times 10^9/\text{мкл}$:								
< 1000	998	97,1	$0,78 \pm 0,02$	0,005	$0,83 \pm 0,02$	0,002	$0,85 \pm 0,01$	$< 0,001$
≥ 1000	30	2,9	$0,57 \pm 0,10$		$0,61 \pm 0,11$		$0,61 \pm 0,10$	
на 15-й день терапии, %:								
< 10	848	81,7	$0,81 \pm 0,02$	$< 0,001$	$0,86 \pm 0,02$	0,006	$0,87 \pm 0,02$	$< 0,001$
≥ 10	190	18,3	$0,66 \pm 0,04$		$0,73 \pm 0,06$		$0,72 \pm 0,04$	

ПК — периферическая кровь.

инициальным лейкоцитозом в локализации рецидивов, кроме числа изолированных нейрорецидивов, CIR которых был в 4 раза выше у больных с высоким начальным лейкоцитозом ($<30 \times 10^9/\text{л}$ — $1,960 \pm 0,003\%$; $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ — $8,108 \pm 0,104\%$; $p < 0,001$). Различий по времени возникновения рецидивов между этими подгруппами не выявлено.

Также фактором неблагоприятного прогноза оказалось увеличение селезенки. Для анализа влияния этого показателя на выживаемость мы также провели пошаговый анализ с интервалом 0,5 см — увеличение от 0 до 12 см и более от края реберной дуги. Максимальные различия в результатах терапии обнаружены между пациентами с увеличением селезенки более и менее 4 см. Далее проведено сравнение между этими двумя подгруппами. Показатели выживаемости больных с начальными размерами селезенки ≥ 4 см от края реберной дуги были приблизительно на 10% ниже таковых у пациентов с селезенкой < 4 см (см. табл. 4), причем как за счет увеличения числа рецидивов (< 4 см — $9,68\%$; ≥ 4 см — $15,96\%$; $p = 0,006$), так и за счет увеличения индукционной летальности (< 4 см —

$2,55\%$; ≥ 4 см — $7,45\%$; $p < 0,001$). Обращает на себя внимание увеличение количества рецидивов с поражением ЦНС (изолированных и с вовлечением КМ) среди больных с увеличением селезенки ≥ 4 см от края реберной дуги. CIR_{IN} был в 2,5 раза выше в группе с увеличением селезенки > 4 см (< 4 см — $1,774 \pm 0,003\%$; ≥ 4 см — $4,661 \pm 0,021\%$; $p = 0,014$). В той же подгруппе зафиксировано увеличение числа ранних и очень ранних рецидивов.

При анализе ответа на лечение на 8-й день проведения индукционной терапии оказалось, что «хороший» ответ был ассоциирован с более высокими показателями выживаемости, в то время как при «плохом» раннем ответе на терапию 7-летняя БСВ составила только $57 \pm 10\%$, а БРВ — $61 \pm 10\%$. «Хороший» ответ на 15-й день индукции ремиссии был также связан с более высокими показателями БСВ и ОВ (см. табл. 4). При «плохом» ответе на терапию число рецидивов разных локализаций было одинаково увеличено, но при этом отмечено увеличение количества ранних и очень ранних рецидивов. При «плохом» ответе на 15-й день терапии также зафиксировано увеличение частоты ранних

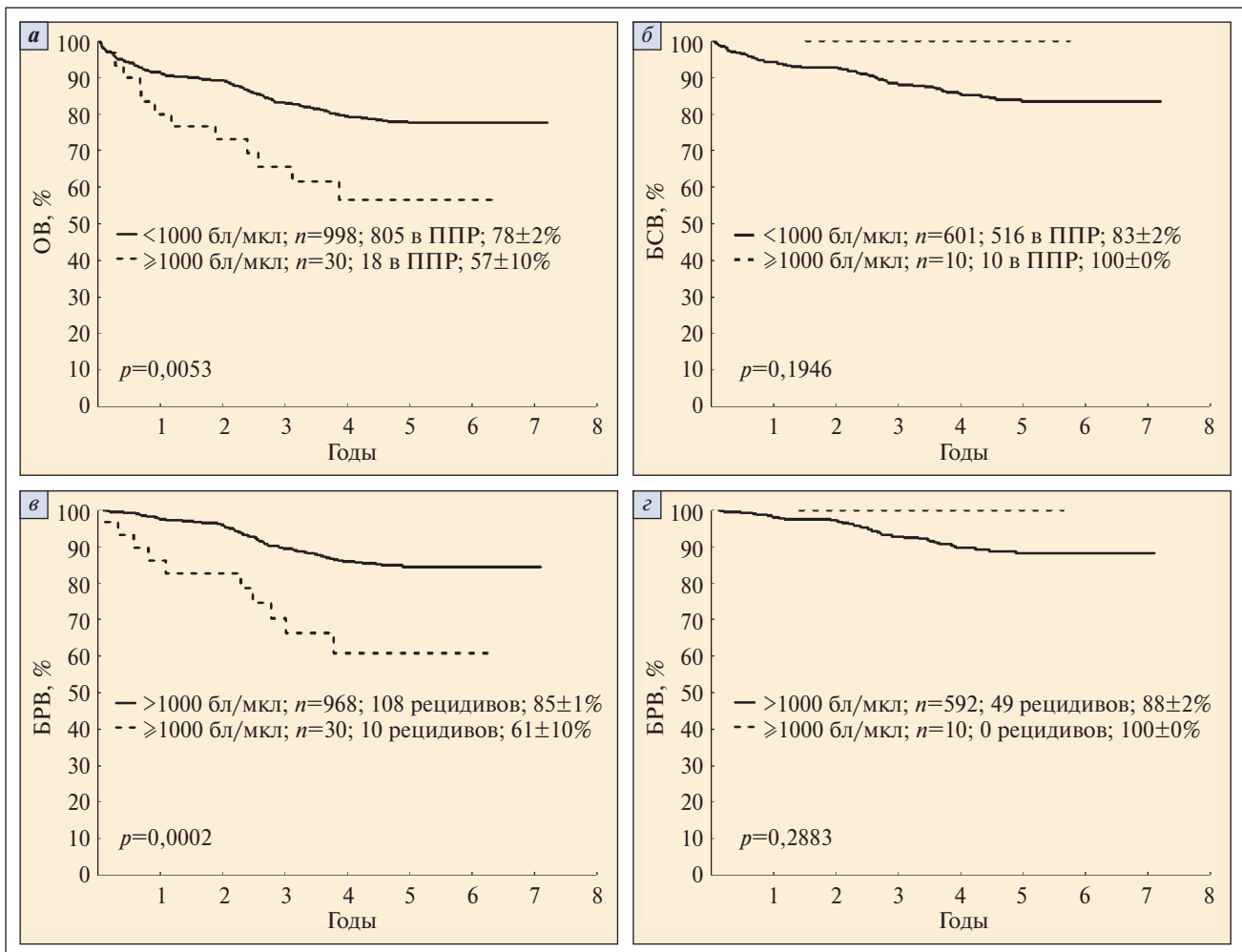


Рис. 2. Выживаемость пациентов SRG по «старой» и «новой» стратификации в зависимости от ответа на 8-й день терапии. БСВ: а — «старая»; б — «новая»; БРВ: в — «старая»; г — «новая» стратификация. бл/мкл — число бластных клеток в 1 мкл периферической крови (ПК), ППР — полная продолжительная ремиссия

смертей: «хороший» ответ — 1,77%; «плохой» — 4,21% ($p=0,07$).

Все прогностические факторы, для которых получены достоверные различия в показателях выживаемости, были дополнительно проанализированы с помощью многофакторного анализа (регрессионный анализ Кокса) для оценки их независимого влияния на эффективность терапии. Возраст ($p<0,0001$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,0142$), увеличение селезенки ($p=0,0371$) и ранний ответ на терапию (8-й день — $p=0,0225$; 15-й — $p<0,0001$) сохранили свое значение для оценки БРВ. Для БСВ независимыми прогностическими факторами остались возраст ($p=0,0019$), размеры селезенки ($p=0,0009$) и параметры раннего ответа на терапию (8-й день — $p=0,0495$; 15-й — $p=0,0007$).

Предварительные результаты исследования ALL-MB-2002 легли в основу нового протокола ALL-MB-2008, критерии SRG в котором были пересмотрены: порог инициального количества лейкоцитов снижен до $30 \times 10^9/\text{л}$ и введен дополнительный критерий - инициальный размер селезенки < 4 см. Влияние на эффективность терапии и прогно-

стическое значение пересмотренных критериев были проанализированы нами ретроспективно для исследования ALL-MB 2002. Среди пациентов SRG, получивших терапию по протоколу ALL-MB-2002, новым критериям удовлетворяло 629 пациентов, среди которых было повторно проанализировано влияние описанных ранее факторов на выживаемость с помощью одно- и многофакторного анализа (рис. 2, 3). Оказалось, что все выявленные ранее прогностические факторы, в том числе и качество раннего ответа на терапию, утратили свое значение при оценке БСВ. При оценке БРВ независимым фактором прогноза по данным многофакторного анализа остался только возраст пациентов ($p=0,0101$). Доля пациентов, имевших плохой ответ на 8-й и 15-й дни терапии, не различалась по «старой» и «новой» стратификации (8-й день — $> 1 \times 10^9/\text{л}$ бластных клеток в ПК — «старая» стратификация — 2,9%; «новая» стратификация — 1,89%; $p=0,244$; 15-й день — $> 10\%$ бластных клеток в КМ — «старая» стратификация — 18,3%; «новая» стратификация — 16,9%; $p=0,413$), но показатели выживаемости среди больных, удовлетворяющих

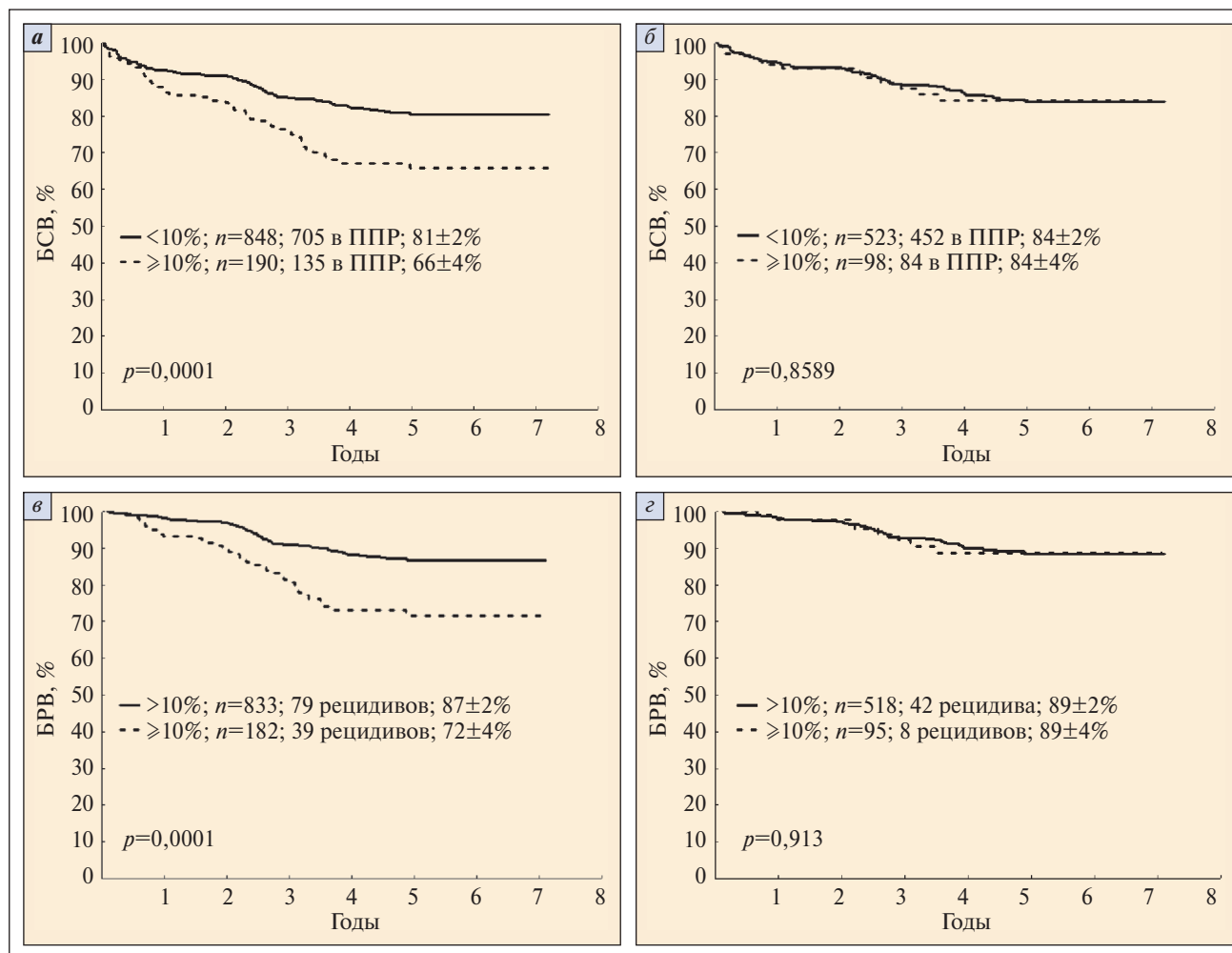


Рис. 3. Выживаемость пациентов SRG по «старой» и «новой» стратификации в зависимости от ответа на 15-й день терапии. БСВ: а — «старая»; б — «новая» стратификация; БРВ: в — «старая»; г — «новая» стратификация

новым критериям SRG и имевших плохой ответ на терапию, не отличались или даже превосходили таковые у пациентов, быстро ответивших на ХТ редукцией опухолевой массы (см. рис. 2, 3).

ImRG

Не обнаружено различий в выживаемости в зависимости от пола и наличия инициального поражения ЦНС (табл. 5).

В данной группе также отмечено достоверное снижение выживаемости пациентов старше 10 лет за счет двукратного увеличения общего числа рецидивов (<10 лет — 9,38%; ≥10 лет — 19,67%; $p=0,007$), и возрастания частоты летальности в ремиссии (<10 лет — 4,69%; ≥10 лет — 8,2%; $p=0,153$), при этом показатели индукционной летальности (<10 лет — 3,52%; ≥10 лет — 4,1%; $p=0,991$) не различались в зависимости от возраста. Так же как и среди пациентов SRG, у подростков наблюдалось большее число изолированных КМ-рецидивов, а CIR_{IN} не различался в зависимости от возраста (<10 лет — $4,135 \pm 0,022\%$; ≥10 лет — $4,047 \pm 0,04\%$; $p=0,823$).

При анализе влияния величины инициального лейкоцитоза на показатели выживаемости обнаружено, что только увеличение количества лейкоцитов > $100 \times 10^9/\text{л}$ приводит к выраженному достоверному снижению показателей выживаемости за

счет резкого повышения числа рецидивов (< $50 \times 10^9/\text{л}$ — 8,74%; $50 < 100 \times 10^9/\text{л}$ — 8,97%; ≥ $100 \times 10^9/\text{л}$ — 20%; $p=0,008$) и летальности в индукции (< $50 \times 10^9/\text{л}$ — 1,94%; $50 < 100 \times 10^9/\text{л}$ — 2,36%; ≥ $100 \times 10^9/\text{л}$ — 6,15%; $p=0,078$). Показатели выживаемости пациентов с количеством лейкоцитов < $50 \times 10^9/\text{л}$ и $50 < 100 \times 10^9/\text{л}$ не различались между собой (см. табл. 5).

Не зарегистрировано достоверных различий в показателях БСВ, ОВ, БРВ и CIR_{IN} в зависимости от инициального иммунофенотипа бластных клеток (Т-ОЛЛ/не-Т-ОЛЛ), при этом показатели выживаемости у пациентов с Т-ОЛЛ были даже на 5–7% выше, чем при не-Т-ОЛЛ (см. табл. 5). Однако при Т-ОЛЛ отмечено значительно более частое развитие ранних и очень ранних рецидивов.

Мы проанализировали влияние величины инициального лейкоцитоза отдельно для Т-ОЛЛ и не-Т-ОЛЛ (рис. 4). Выявлено, что различия выживаемости в зависимости от количества лейкоцитов имеются как для больных с не-Т-ОЛЛ, так и для пациентов с Т-ОЛЛ, при этом наихудшие показатели выживаемости оказались у больных с не-Т-ОЛЛ и числом лейкоцитов ≥ $100 \times 10^9/\text{л}$: БСВ в этой подгруппе составила всего $58 \pm 7\%$, ОВ — $60 \pm 7\%$, а БРВ — $68 \pm 7\%$ (см. рис. 4). Среди пациентов с Т-

Таблица 5. Результаты лечения пациентов ImRG в зависимости от инициальных характеристик и раннего ответа на терапию

Показатель	Число больных абс.	%	БСВ	<i>p</i>	ОВ	<i>p</i>	БРВ	<i>p</i>
Всего	378	100	$0,76 \pm 0,02$		$0,80 \pm 0,02$		$0,84 \pm 0,02$	
Пол:								
мальчики	244	64,6	$0,73 \pm 0,03$	0,123	$0,78 \pm 0,03$	0,153	$0,82 \pm 0,03$	0,093
девочки	134	35,4	$0,80 \pm 0,04$		$0,85 \pm 0,03$		$0,88 \pm 0,03$	
Возраст, годы:								
< 10	256	67,7	$0,81 \pm 0,03$	0,005	$0,85 \pm 0,02$	0,009	$0,89 \pm 0,02$	0,006
≥ 10	122	32,3	$0,65 \pm 0,05$		$0,71 \pm 0,04$		$0,75 \pm 0,05$	
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$:								
< 50	103	27,2	$0,82 \pm 0,04$	0,008	$0,85 \pm 0,04$	0,005	$0,90 \pm 0,03$	0,004
≥ 50 и < 100	145	38,4	$0,80 \pm 0,04$		$0,86 \pm 0,03$		$0,88 \pm 0,03$	
≥ 100	130	34,4	$0,66 \pm 0,05$		$0,70 \pm 0,04$		$0,74 \pm 0,05$	
Имунофенотип:								
не-Т-ОЛЛ	212	62,5	$0,74 \pm 0,03$	0,170	$0,77 \pm 0,03$	0,194	$0,83 \pm 0,03$	0,497
Т-ОЛЛ	127	37,5	$0,81 \pm 0,04$		$0,85 \pm 0,03$		$0,88 \pm 0,03$	
Поражение ЦНС:								
нет	317	85,2	$0,77 \pm 0,03$	0,188	$0,83 \pm 0,02$	0,056	$0,85 \pm 0,02$	0,349
есть	55	14,8	$0,70 \pm 0,06$		$0,71 \pm 0,07$		$0,80 \pm 0,06$	
Размер селезенки, см:								
< 4	785	73,6	$0,79 \pm 0,02$	<0,001	$0,86 \pm 0,02$	<0,001	$0,86 \pm 0,02$	<0,001
≥ 4	282	26,4	$0,67 \pm 0,03$		$0,68 \pm 0,08$		$0,76 \pm 0,03$	
Число бластных клеток								
в ПК на 8-й день терапии, $\times 10^9/\text{мкл}$:								
< 1000	998	97,1	$0,78 \pm 0,02$	0,005	$0,83 \pm 0,02$	0,002	$0,85 \pm 0,01$	<0,001
≥ 1000	30	2,9	$0,57 \pm 0,10$		$0,61 \pm 0,11$		$0,61 \pm 0,10$	
в КМ на 15-й день терапии, %:								
< 10	848	81,7	$0,81 \pm 0,02$	<0,001	$0,86 \pm 0,02$	0,006	$0,87 \pm 0,02$	<0,001
≥ 10	190	18,3	$0,66 \pm 0,04$		$0,73 \pm 0,06$		$0,72 \pm 0,04$	

ОЛЛ не обнаружено достоверных различий ОВ в зависимости от количества лейкоцитов ($p=0,285$), при этом ухудшение показателей БСВ больных с лейкоцитами $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ сохраняется ($p=0,087$). Различия в БРВ среди пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от инициального лейкоцитоза достигли статистической значимости ($< 50 \times 10^9/\text{л}$ — $97 \pm 2\%$;

$\geq 50 < 100 \times 10^9/\text{л}$ — $90 \pm 7\%$; $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ — $75 \pm 8\%$; $p=0,013$). Шестилетний CIR_{IN} не различался у пациентов с Т- и не-Т-ОЛЛ, однако был выше у больных с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ независимо от иммунофенотипа: $< 100 \times 10^9/\text{л}$: не-Т-ОЛЛ — $2,731 \pm 0,026\%$; Т-ОЛЛ — $0 \pm 0,0\%$; $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$: не-Т-ОЛЛ — $6,661 \pm 0,144\%$; Т-ОЛЛ — $7,387 \pm 0,173\%$.

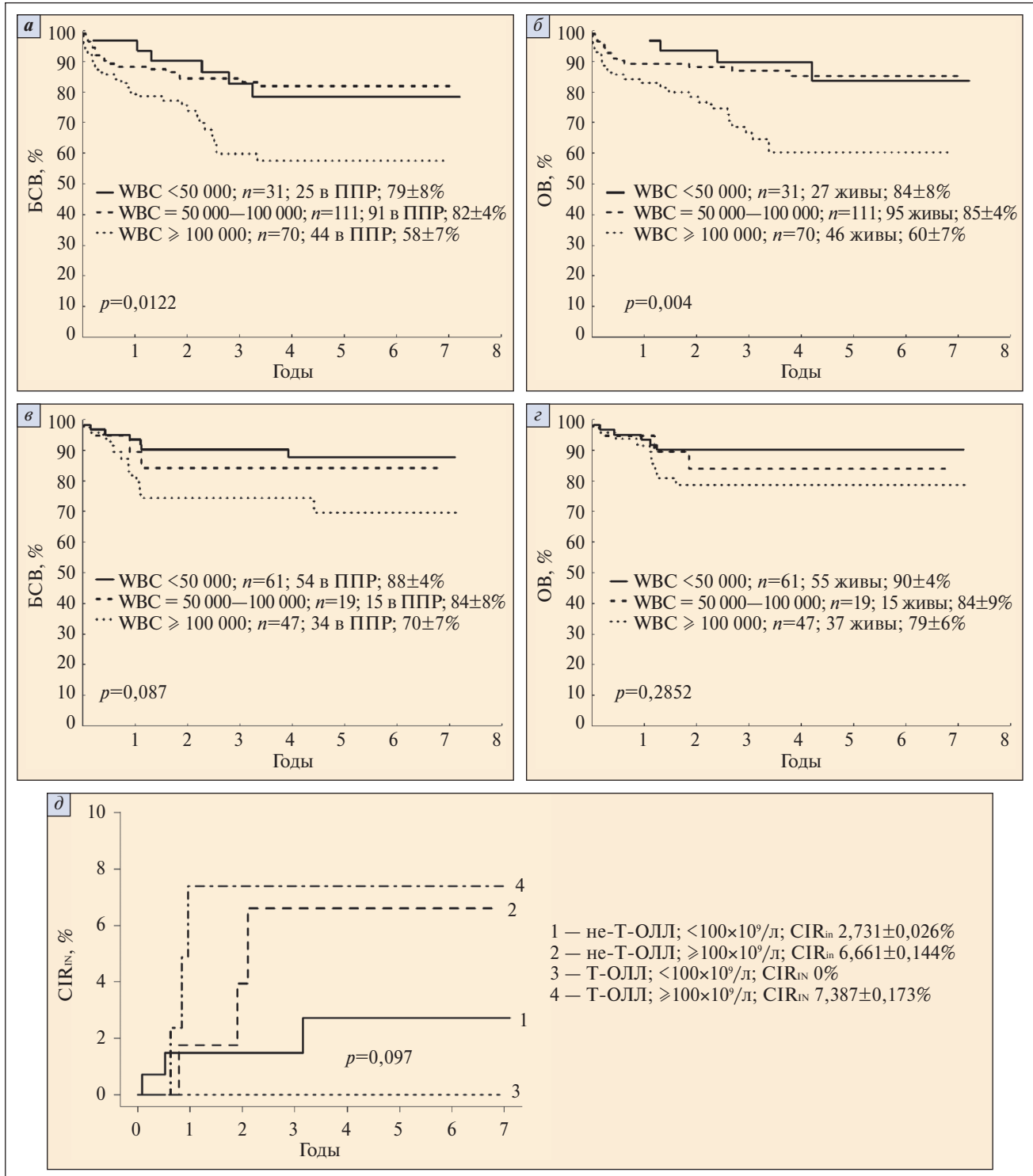


Рис. 4. Выживаемость пациентов *ImRG* в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток и инициального количества лейкоцитов в крови: а — БСВ, не-Т-ОЛЛ; б — ОВ, не-Т-ОЛЛ; в — БСВ, Т-ОЛЛ; г — ОВ, Т-ОЛЛ; д — CIR_{IN} . WBC — число лейкоцитов в 1 мкл ПК

У пациентов ImRG не выявлено выраженных различий выживаемости в зависимости от инициального увеличения селезенки (см. табл. 5), однако отмечено увеличение частоты развития нейрорецидивов у больных с большой селезенкой (CIR_{in} : <4 см — $2,251 \pm 0,017\%$; ≥ 4 см — $5,879 \pm 0,038$; $p=0,074$).

При анализе ответа на терапию среди больных ImRG не обнаружено различий в показателях выживаемости в зависимости от степени редукции бластных клеток в ПК на 8-й день проведения индукционной терапии. При наличии на 15-й день терапии $\geq 10\%$ бластных клеток в КМ зафиксировано выраженное снижение показателей БСВ за счет увеличения частоты развития рецидивов («хороший» ответ — $11,03\%$; «плохой» — $21,43\%$; $p=0,032$), при этом наиболее выражено было увеличение количества ранних костномозговых рецидивов.

Все прогностические факторы, для которых были получены достоверные различия в показателях выживаемости, также были дополнительно проанализированы с помощью многофакторного анализа. Для БСВ только возраст пациента старше 10 лет оказался независимым прогностическим фактором ($p=0,0153$); для оценки БРВ сохранили свое значение возраст ($p=0,0468$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,0423$) и ответ на 15-й день терапии ($p=0,0521$). Мы провели многофакторный анализ отдельно для пациентов с Т-ОЛЛ и не-Т-ОЛЛ. Установлено, что для больных с Т-ОЛЛ независимое прогностическое влияние на выживаемость оказывает только величина инициального лейкоцитоза ($p=0,0333$), тогда как для пациентов с не-Т-ОЛЛ независимое значение имеют возраст ($p=0,0063$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,0066$) и наличие поражения ЦНС ($p=0,0112$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования ALL-MB-2002 показали, что, несмотря на отсутствие интенсивной высокодозной терапии, эффективность протокола оказалась достаточно высокой, а ОВ больных ОЛЛ соответствует стандартам, установленным в большинстве современных западных протоколов, и составляет 81% для SRG и 80% — для ImRG.

Впервые в мире мы провели анализ факторов риска не в целом среди детей с ОЛЛ, получивших терапию по данному протоколу, а внутри каждой группы риска, установленной согласно критериям данного исследования. Проведенный нами анализ прогностических факторов у пациентов SRG выявил ее «неоднородность», т.е. резкие различия в выживаемости между отдельными подгруппами пациентов. Оказалось, что пороговый уровень инициального лейкоцитоза для SRG ниже, чем используемый практически всеми педиатрическими кооперативными группами [3, 10], и составляет

$30 \times 10^9/\text{л}$, что совпадает с данными, полученными у взрослых больных [17, 18]. Описанные выше результаты стали основой для пересмотра критериев SRG. На основании полученных нами данных в исследовании ALL-MB-2008 использованы новые, «более строгие» критерии принадлежности пациентов к SRG. При ретроспективном определении больных, относящихся к SRG, с использованием новых критериев прогностическая значимость ответа на терапию нивелировалась в этой подгруппе пациентов.

Также при анализе полученных данных в ImRG выявлена подгруппа пациентов с недостаточно удовлетворительными результатами терапии. Это больные с высоким инициальным лейкоцитозом ($> 100 \times 10^9/\text{л}$) и не-Т-ОЛЛ. Данная подгруппа, безусловно, нуждается в оптимизации и интенсификации терапии.

Вообще иммунофенотип бластных клеток не являлся значимым прогностическим фактором в протоколе ALL-MB-2002. Показатели выживаемости при Т-ОЛЛ не ниже, а даже на $5-7\%$ выше, чем у пациентов с не-Т-ОЛЛ, ухудшение выживаемости связано только с увеличением инициального лейкоцитоза, причем независимо от иммунофенотипа. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с Т-ОЛЛ и лейкоцитами $< 100 \times 10^9/\text{л}$ показатели выживаемости очень высокие при практически полном отсутствии рецидивов с поражением ЦНС (изолированные нейрорецидивы — 0, комбинированные нейрорецидивы — 1). При сравнении кривых CIR_{in} (см. рис. 4, г) при не-Т- и Т-ОЛЛ видно, что повышение риска их развития происходит при увеличении инициального лейкоцитоза независимо от иммунологического варианта, т.е. сам по себе Т-клеточный иммунофенотип не является фактором риска в данном случае.

Проведенный анализ показал, что возраст пациента старше 10 лет является независимым прогностическим фактором неблагоприятного прогноза независимо от группы риска, причем как за счет уменьшения эффективности терапии, так и по причине увеличения токсичности, и, как следствие, ранней и ремиссионной летальности.

Инициальное увеличение размеров селезенки является достоверным прогностическим фактором неуспешности терапии у больных SRG, однако оно не показало такой значимости у пациентов ImRG. Возможно, это связано с применением высоких доз МТХ у части этих пациентов, так как их эффективность была особенно высока именно в этой подгруппе больных [19].

Полученные нами данные легли в основу новой стратификации на группы риска протокола ALL-MB-2008, целью которого является дальнейшая оптимизация лечения детей с ОЛЛ с помощью попытки решения проблем и задач, которые поставило перед нами исследование ALL-MB 2002.

Л и т е р а т у р а

- Schultz K.R., Pullen D.J., Sather H.N. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926—35.
- Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:1—8.
- Smith M., Arthur D., Camitta B. et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18—24.
- Margolin J.F., Poplack D.G. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and practice of pediatric oncology, 3rd ed. P.A. Pizzo, D.G. Poplack, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- Ritter J., Schrappe M. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Paediatric hematology, 2nd ed. J.S. Lilleyman, I.M. Hann, V.S. Blanchette, eds. London: Churchill Livingstone, 1999.
- Pui C.-H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008;371:1030—43.
- Schrapppe M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Treatment of acute leukemias. C.-H. Pui, ed. New Jersey, Totowa: Humana Press, 2003.
- Карачунский А.И., Штакельберг А., Мякова Н.В. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: 6-летние результаты нерандомизированного монотрансфузионного исследования с минимальным сроком наблюдения. *Гематол трансфузиол* 1997;5:14—8.
- Мякова Н.В., Карачунский А.И., Штакельберг А. и др. Сравнительный анализ токсичности полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколам ALL-BFM-90m и ALL-MB-91. *Педиатрия* 1997;4:29—34.
- Mastrangelo R., Poplack D.G., Bleyer W.A. et al. Report and recommendations of the Rome Workshop Concerning Poor-Prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191—4.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457—81.
- Wellek S. A log-rank test for equivalence of two survivor functions. *Biometrics* 1993;49:877—81.
- Kalbfleisch J., Prentice R. The statistical analysis of failure time data. NY: John Wiley & Sons, 1980.
- Gray R.J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16:1141—54.
- Cox D.R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187.
- Карачунский А.И., Мякова Н.В., Румянцев Ю.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB 91/ALL-BFM 90m: анализ эффективности и токсичности. *Тер арх* 2007;(7):19—26.
- Verma A., Stock W. Management of adult acute lymphoblastic leukemia: moving toward a risk-adapted approach. *Curr Opin Oncol* 2001;13(1):14—20.
- Cataland S.R., Larson R.A. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. In: Treatment of acute leukemias. C.-H. Pui, ed., New Jersey, Totowa: Humana Press, 2003.
- Румянцев Ю.В., Козлова О.Б., Бойченко Э.Г. и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с острым лимфобластным лейкозом: промежуточные результаты лечения по протоколу ALL-MB-2002. *Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр* 2009;8(1):18—26.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА С И В

Г.И. Сторожаков¹, В.А. Хайленко², В.М. Шерстнев²

¹Кафедра госпитальной терапии №2; ²кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей РГМУ, Москва

Контакты: Виктор Михайлович Шерстнев vicont@list.ru

Представлены результаты обследования 59 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), инфицированных вирусами гепатита С и В. Для сравнения была сформирована контрольная группа пациентов, в которую вошли 59 больных ДВКЛ без вирусных маркеров.

Полученные результаты свидетельствуют о возможной этиопатогенетической роли вируса гепатита С в развитии ДВКЛ, что клинически проявляется более частым поражением селезенки, а также улучшением общей выживаемости в этой подгруппе больных.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, вирус гепатита С, вирус гепатита В

DIFFUSE LARGE B-CELLS LYMPHOMA CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH HEPATITIS B AND C INFECTION

G.I. Storozhakov¹, V.A. Khaikenko², V.M. Scherstnev²

¹Russian State Medical University, Moscow; ²Russian State Medical University: Faculty of Postgraduate education, Moscow

Examination results of 59 patients with diffuse large B-cells lymphoma (DLBCL) and hepatitis C and B infection are presented. Control group was constituted by 59 patients with DLBCL without virus markers.

The obtained results suggest possible etiopathogenetic role of hepatitis C virus in DLBCL development that clinically displayed more frequent spleen lesion and overall survival improvement in this subgroup of patients.

Key words: Diffuse large B-cells lymphoma, hepatitis C virus, hepatitis B virus

Введение

В мире ежегодно более 280 тыс. человек заболевают В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) [1]. Заболеваемость НХЛ имеет неизменную тенденцию к росту в течение последних лет; она выше в развитых странах мира, где увеличилась более чем на 50% за последние 20 лет и превышает по темпу прироста заболеваемость лимфомой Ходжкина [2]. Доля гемобластозов в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями достигла 4,7%, НХЛ составляют 2,5% от всех злокачественных опухолей. Одним из наиболее распространенных иммуноморфологических вариантов НХЛ взрослых являются диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВКЛ), которые составляют 25–30% лимфом в западных и значительную часть случаев НХЛ — в развивающихся странах. При этом причины быстрого роста заболеваемости ДВКЛ остаются не исследованными с использованием доказательных методик.

Этиология гемобластозов носит многогранный характер. Наряду с такими факторами, как наследственность, химические и физические канцерогены, обсуждается роль некоторых вирусов [3]. В последнее время проводятся исследования этиологической роли различных инфекционных агентов, в частности, вирусов гепатита С (ВГС) и В (ВГВ). Вирусная инфекция может быть как этиологическим агентом, вносящим

свой вклад в развитие и клиническое течение ДВКЛ, так и случайным сопутствующим заболеванием [4].

В доступной литературе в основном представлены сведения по изучению молекулярно-биологических механизмов становления и развития ДВКЛ у больных, инфицированных вирусами гепатита, однако не уделено должного внимания особенностям клинического течения, ответу на терапию и прогнозу этих больных.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре онкологии ФУВ РГМУ на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

В работу включены данные 59 больных ДВКЛ, инфицированных ВГС и ВГВ, прошедших обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2008 г. Для сравнения была сформирована контрольная группа из 59 больных ДВКЛ без вирусных маркеров, которые проходили обследование и лечение в период с 1999 по 2001 г.

В 1-ю группу был включен 41 больной ДВКЛ с маркерами ВГС. Больные 1-й группы имели положительные данные иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие суммарных антител к ВГС и/или положительные значения полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК ВГС в сыворотке крови. Во 2-ю группу вошли 18 больных ДВКЛ с маркерами ВГВ. У пациентов 2-й группы

выявляли HBsAg и/или определяли дополнительные антигены (HBeAg, HBcAg), наличие антител к ВГВ (анти-HBs, анти-HBc IgG/M, анти-HBe), они также имели положительные значения ПЦР на ДНК ВГВ в сыворотке крови. В контрольную группу включены 59 больных ДВКЛ, у которых серологические и ПЦР-маркеры вирусных гепатитов были отрицательными.

Характеристика пациентов и данные о состоянии ДВКЛ представлены в табл. 1. Демографические характеристики исследуемых групп отличий не имели.

Верификация диагноза ДВКЛ включала результаты цитологического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования опухолевой ткани в соответствии с классификацией ВОЗ (2001) [1] и определение стадии согласно классификации Ann

Таблица 1. Характеристика пациентов с ДВКЛ

Показатель	Группа		
	1-я (n=41)	2-я (n=18)	3-я (n=59)
Возраст, годы, M±m	46±16	39±16	58±15
Мужчины/женщины	22/19	10/8	30/29
Время от диагностики гепатита до выявления НХЛ, годы			
< 5	5/41 (12)	2/18 (11)	—
5–10	6/41 (15)	3/18 (17)	—
>10	11/41 (27)	5/18 (28)	—
Стадия НХЛ:			
I–II	28/41 (68)	13/41 (72)	32/59 (54)
III–IV	13/41 (32)	5/41 (28)	27/41 (46)
Наличие В-симптомов	11/41 (27)	4/18 (22)	20/59 (34)
Селезенка:			
поражение	15/41 (37)	5/18 (28)	5/59 (8)
удаление	5/41 (12)	0/18 (0)	2/59 (3)
Степень активности гепатита:			
вирусоносительство	18/41 (44)	15/18 (83)	—
минимальная	20/41 (49)	2/18 (11)	—
высокая	3/41 (7)	1/18 (6)	—
Повышение уровня ЛДГ до лечения:			
число пациентов	28/41 (68)	12/18 (67)	34/59 (58)
уровень, M±m	823±589	789±533	1036±678

Примечание. Здесь и в табл. 2 представлено число больных (в скобках — %).

Arbog (1971, с дополнениями Costwald — 1989г.), в том числе наличие симптомов интоксикации (В-симптомы).

Клиническое обследование содержало оценку жалоб и данные физикального обследования. По возможности жалобы пациентов группировали в клинические синдромы, а результаты лабораторно-инструментальных методов обследования при их сопоставлении с клиническими данными позволили выделить клиничко-лабораторные синдромы.

При оценке эффективности противоопухолевой терапии ДВКЛ были использованы стандартные критерии эффективности терапии НХЛ, рекомендованные Международной рабочей группой. Наиболее признанными критериями для оценки эффективности отдаленных результатов лечения являются общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость. ОВ рассчитывают от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного, БСВ — от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или также до даты последней явки пациента. Под «отрицательным» событием понимают прогрессирование, отсутствие полной ремиссии (ПР) после окончания всей программы лечения, развитие осложнений лечения, вызвавших его прекращение, смерть от любой причины, а также возникновение второй опухоли или любого другого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни больного.

Исследования для выявления маркеров вирусных гепатитов включали определение в качестве скрининг-диагностики наличия суммарных антител к ВГС и поверхностному антигену ВГВ с помощью ИФА, при их обнаружении проводилась ПЦР-диагностика: качественное и количественное определение ДНК ВГВ и РНК ВГС.

Установление даты и анализ обстоятельств возможного первичного заражения вирусной инфекцией осуществляли на основании тщательного изучения эпидемиологического анамнеза (анализ имеющейся медицинской документации и подробный опрос пациента). Оценка клинической картины вирусной инфекции включала анализ эпидемиологического анамнеза, жалоб пациентов и симптомов заболевания, результатов физикального и лабораторно-инструментального обследований.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0. Сравнение двух независимых

выборок (опыт-контроль) осуществляли с помощью теста Манна — Уитни. Кривые выживаемости строились с применением методики Каплана — Майера. Для оценки эффективности и отдаленных результатов лечения использовали показатели вероятности ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ). За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования с использованием указанных выше методик получены следующие результаты (табл. 2).

Данные эпидемиологического анамнеза больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов продемонстрировали преобладание у пациентов с маркерами ВГС двух основных источников инфицирования: оперативные вмешательства и применение внутривенных (в/в) наркотиков — у 60% (9 из 15) больных с выявленными путями инфицирования. У пациентов с ДВКЛ с маркерами ВГВ ведущими путями инфицирования были: оперативные вмешательства и трансфузии компонентов крови — 5 (63%) из 8.

Следует отметить, что в 26 (63%) случаях в группе ДВКЛ с маркерами ВГС и в 10 (55%) — с маркерами ВГВ наличия факторов инфицирования вирусами гепатита установлено не было, по крайней мере, их не удалось связать с известными факторами риска.

Согласно данным литературы, у 50—60% больных хроническими вирусными гепатитами в анамнезе не отмечено наличия факторов риска инфицирования. У оставшихся пациентов с обнаруженными факторами риска преобладают следующие пути инфицирования: гемотрансфузии (27—45%), оперативные и другие паренте-

Таблица 2. Результаты лечения ДВКЛ в зависимости от типа вирусной инфекции

Показатель	Группа			P
	1-я (n=41)	2-я (n=18)	3-я (n=59)	
1-я линия терапии				
Смерть в индукции	0	0	0	>0,05
Ответ на лечение:				
ПР	23 (56)	12 (67)	44 (75)	>0,05
ЧР	4 (10)	2 (11)	5 (8)	>0,05
прогрессирование	14 (34)	4 (22)	9 (15)	>0,05
стабилизация	0 (0)	0 (0)	1 (2)	>0,05
Рефрактерность	12 (29)	3 (17)	7 (12)	>0,05
Рецидив	7/23 (30)	2/12 (17)	12/44 (27)	>0,05
LFU после первой линии терапии	0	0	0	>0,05
2-я линия терапии				
Число пациентов	25 (61)	8 (44)	27 (46)	>0,05
LFU после второй линии терапии	3/25 (12)	1/8 (13)	4/27 (15)	>0,05
ППР	18/41 (44)	12/18 (67)	41/59 (69)	>0,05
Медиана наблюдения, мес	14	15	19	>0,05

Примечание. ЧР — частичная ремиссия, LFU — lost to follow-up — выпавшие из-под наблюдения больные, ППР — полная продолжительная ремиссия.

ральные вмешательства (15—31%), инъекционная наркомания (16—25%) [5]. Все эти цифры согласуются с результатами, полученными в нашей работе.

Таким образом, установлено, что исследованная группа больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов не отличается по путям инфицирования от пациентов с вирусными гепатитами, что косвенно отражает этиологическое значение вирусной инфекции в развитии ДВКЛ, поскольку не исключает первичной роли инфекции в иницировании онкогенеза посредством длительной антигенной стимуляции. При анализе длительности вирусной инфекции у больных ДВКЛ получены результаты, свидетельствующие о позднем распознавании вирусного гепатита, уже на стадии хронизации (рис. 1). Длительность инфицирования до развития НХЛ удалось установить достоверно у 32 пациентов (см. рис. 1). У 25 (78%) из них от момента диагностирования вирусного гепатита до постановки диагноза ДВКЛ прошло более 5 лет (среднее значение $8,8 \pm 5,6$ года). Эти результаты соответствуют данным литературы, свидетельствующим о развитии НХЛ в среднем через 10—15 лет после выявления хронического вирусного гепатита [5, 6].

Следовательно, чем больше продолжительность вирусного гепатита, тем выше риск развития ДВКЛ [7, 8]. Полученные результаты позволяют предположить, что срок инфицирования вирусом гепатита (длительность заболевания) может рассматриваться как один из вероятных факторов риска в многоступенчатом этиопатогенетическом процессе развития ДВКЛ. Это согласуется со сведениями о других вирусных инфекциях, например, при вирусе Эпштейна — Барр также показана

связь длительности инфекции с развитием опухолевого заболевания [1, 9]. Развитие опухоли объясняется тем, что длительная антигенная стимуляция при вирусной инфекции создает благоприятные условия для трансформации лимфоцитов, усиливает пролиферацию и подавляет апоптоз в лимфоидных клетках [10]. Это объясняет развитие рецидивов болезни у пациентов с ДВКЛ с вирусной инфекцией, у которых получена ПР [11]. Поскольку данным больным после противоопухолевой терапии не было проведено противовирусного лечения, возможно, имела место сохраняющаяся антигенная стимуляция, которая могла привести в дальнейшем к развитию рецидива. Такое предположение вполне обоснованно, поскольку у некоторых пациентов с агрессивными лимфомами рецидив заболевания может протекать индолентно.

На основании длительности вирусной инфекции и встречаемых признаков трансформации ДВКЛ можно сделать предположение о существовании вирус-ассоциированной лимфомы и лимфомы с сопутствующим вирусным гепатитом. Развитие и течение опухоли при этих вариантах разное. Для того чтобы уверенно утверждать о наличии вирус-ассоциированного заболевания, необходимо это доказать, в частности с помощью определения маркеров вирусов гепатита в опухолевой ткани.

По данным различных эпидемиологических исследований, ДВКЛ имеет склонность к раннему поражению экстранодальных зон, причем экстранодальные локализации весьма разнообразны [12].

Поражение селезенки (критерием его было уменьшение размеров органа или исчезновение очагов поражения после противоопухолевой терапии) у больных ДВКЛ с маркерами ВГС зафиксировано в 37% (15 из 41) случаев, что достоверно ($p=0,02$) чаще по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов с ДВКЛ без вирусных маркеров частота поражения селезенки составила 8%, что соответствует опубликованным данным — 10—20% [1, 12].

Наши результаты согласуются с исследованиями С. Visco и соавт. [11], в котором показано, что наиболее часто встречающейся экстранодальной локализацией у больных ДВКЛ с ВГС-инфекцией была селезенка (67%), на 2-м месте — печень (34%). В работе С. Besson и соавт. [13] также продемонстрировано достоверно большее число случаев поражения селезенки у ВГС-инфицированных пациентов ($p<0,001$). Высокая частота поражения селезенки была отмечена также рядом исследователей у больных ДВКЛ с вирусной инфекцией. Это косвенным образом отражает участие вируса гепатита С в этиопатогенезе ДВКЛ [9, 10]. Установлено, что вирусная инфек-

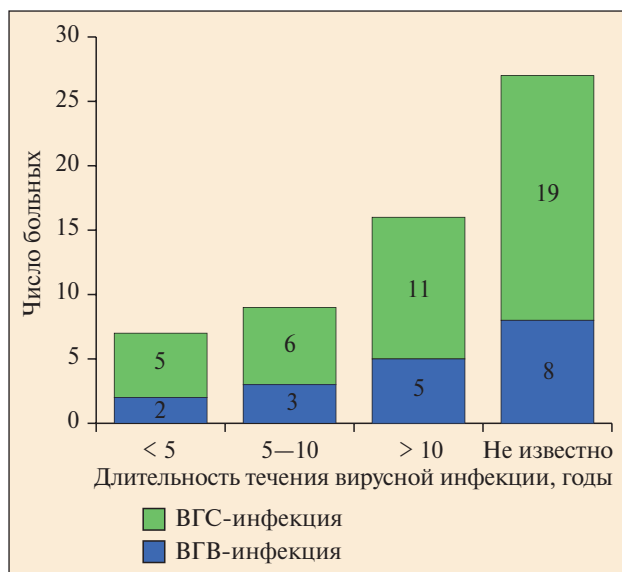


Рис. 1. Распределение больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов по длительности течения вирусной инфекции

ция обуславливает длительную вирусную персистенцию не только в печени, но и в селезенке, что способствует развитию опухоли в органе.

Важным неспецифическим лабораторным показателем, указывающим на наличие опухолевого заболевания, является фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ). По данным литературы, более чем у половины больных ДВКЛ отмечается ее повышенный уровень [1]. В нашем исследовании уровень ЛДГ до начала терапии был повышен во всех группах, особенно у пациентов с маркерами вирусных гепатитов (см. табл. 1). При анализе литературы выявлены схожие данные. Так, С. Visco и соавт. [11] в работе по изучению больных ДВКЛ с ВГС-инфекцией отмечали повышение ЛДГ в 62% случаев. С. Besson и соавт. [13] выявили повышение ЛДГ у 76% пациентов; N. Tomita и соавт. [14] — у 77%. Повышенный уровень ЛДГ у больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов формируется из двух составляющих, одна из которых связана с вирусным поражением печени, другая — с наличием лимфомы. Вследствие этого применение ЛДГ как маркера опухолевой активности у этих пациентов затруднительно, так как ее уровень может повышаться из-за печеночных изоформ (ЛДГ-4, ЛДГ-5), которые обычно высвобождаются при гепатите и тем самым создают запутывающий эффект, приводя к увеличению суммарного значения ЛДГ. Подтверждает это заключение и тот факт, что ЛДГ чаще всего была повышена у больных с высокими значениями печеночных аминотрансфераз. По этой причине прогностическая ценность международного прогностического индекса (МПИ), как показателя, включающего в себя ЛДГ, у больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов не является достоверным фактором риска при оценке прогноза раннего прогрессирования.

ДВКЛ — агрессивное, но потенциально излечимое с помощью полихимиотерапии (ПХТ) заболевание [1, 15]. Использование химиотерапевтического (ХТ) режима R±СНОР (± циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) в последние годы рассматривается как «золотой стандарт» [1].

В данной работе проведен анализ как первичных больных, так и пациентов, получавших 1-ю линию терапии не в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В 1-й группе (больных ДВКЛ с маркерами ВГС) у 95% (38 из 41) пациентов в качестве 1-й линии ПХТ была выполнена программа R±СНОР и у 2 (5%) — проведено лечение по схеме СОР (циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Во 2-й группе (ДВКЛ с маркерами ВГВ) в качестве 1-й линии ПХТ осуществлялась программа R±СНОР у 94% (17 из 18) больных и у 1 (6%) пациента была выбрана схема СОР. У больных контрольной группы (ДВКЛ без вирусных маркеров)

в 97% (57 из 59) случаев в качестве 1-й линии ПХТ использовали схему R±СНОР и в 3% (n=2) — режим СОР.

ХТ 1-й линии в комбинации с ритуксимабом получили 5 (12%) больных 1-й группы, 1 (6%) — 2-й и 10 (17%) — контрольной группы. Всем пациентам ритуксимаб (375 мг/м², в/в инфузия) назначали в день 0, предшествующий началу проведения ХТ-режима СНОР.

При анализе эффективности 1-й линии терапии (рис. 2) показано, что частота достижения ПР больше у больных ДВКЛ без вирусных маркеров (56, 67 и 75% в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно, $p>0,05$). Число ЧР равно 10, 11 и 8% соответственно. Таким образом, общий клинический ответ был хуже у больных ДВКЛ с вирусными маркерами (66, 78 и 83%). Однако эти результаты статистически не достоверны ($p>0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии худшего прогноза у пациентов с ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов, особенно это заметно в группе больных ДВКЛ с маркерами ВГС (см. рис. 2).

Плохой ответ на противоопухолевую терапию может быть обусловлен многими причинами, например, особенностями морфологического варианта, при котором чаще происходит трансформация индолентной лимфомы в ДВКЛ, что является плохим прогностическим признаком [16]. Также плохой ответ был частично связан со снижением доз химиопрепаратов и удлинением интервалов между циклами, что было вызвано развитием у больных с вирусными маркерами синдрома печеночного цитолиза. Частично наличие плохого ответа можно также объяснить неисполь-

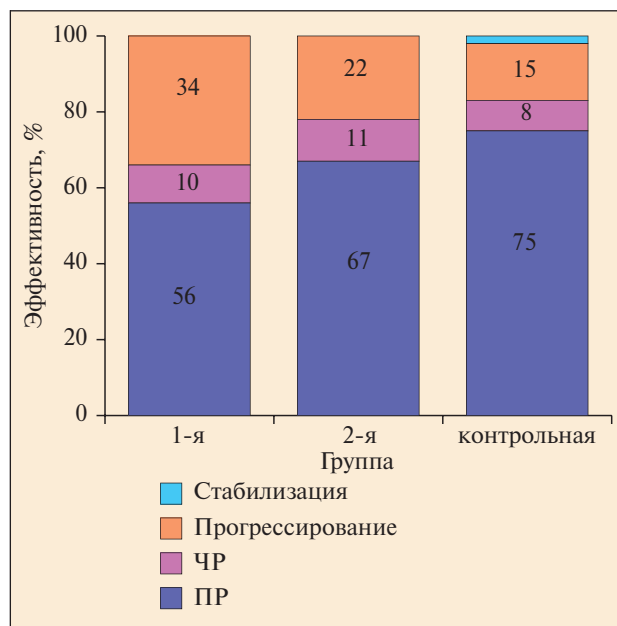


Рис. 2. Эффективность 1-й линии терапии

зованием ритуксимаба у большинства этих пациентов: только 5 (12%) больных 1-й группы и 1 (6%) — 2-й получали ритуксимаб; в контрольной группе этот препарат использовали в лечении 10 (17%) пациентов. Такая тактика применения ритуксимаба была связана с опасением возникновения возможной реактивации вирусной инфекции и развития фульминантного гепатита, что описано в литературе [17]. Кроме того, вероятно, следовало интенсифицировать сопроводительную терапию, что делалось только при развитии выраженного синдрома печеночного цитолиза, приводящего к затягиванию перерывов в лечении.

Эффективность повторного лечения, основанием для назначения которого служило развитие рецидива, достижение ЧР, прогрессирование, оказалась заметно ниже таковой при первичном. Во многом она зависела от результатов предыдущей терапии, срока наступления рецидива, длительности и полноты ремиссии. При рецидивах, особенно первых, можно получить повторные ремиссии у 70–80% больных, из них у 30–35% — ПР. Преодолеть первичную резистентность трудно: ремиссий удается достигнуть лишь у 1/3 пациентов, и лишь в 8–10% случаев они полные [15].

По результатам нашей работы эффективность 1-й линии терапии хуже у больных ДВКЛ с вирусными маркерами, особенно у пациентов с маркерами ВГС. Это потребовало назначения 2-й линии лечения в 61 (25 из 41), 44 (8 из 18) и 46% (27 из 59) случаев в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно. Вторая линия терапии включала в себя следующие режимы: ВЕАМ — кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан ($n=15$), mini-ВЕАМ и dexa-ВЕАМ — ВЕАМ + дексаметазон

зон ($n=12$), ДНАР — дексаметазон, цисплатин, цитозар ($n=5$), ESHAP — этопозид, цитарабин, цисплатин, дексаметазон ($n=2$), ICE — ифосфамид, этопозид, карбоплатин ($n=6$), IVAM — ифосфамид, этопозид, цитозар, метотрексат ($n=3$), LABO — ломустин, доксорубин, блеомицин, винкристин ($n=2$), МОВР — алкеран, винкристин, блеомицин, преднизолон ($n=2$), САМР — циклофосфамид, метотрексат, 6-меркаптопурин, преднизолон ($n=3$) и другие, — что не позволило нам сделать однозначного вывода о ее эффективной тактике. Также ко 2-й линии лечения мы отнесли высокодозную ХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга ($n=12$).

При анализе эффективности 2-й линии терапии выяснилось, что частота достижения ПР выше у больных ДВКЛ без вирусных маркеров — 24, 38 и 44% в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно (рис. 3). Число ЧР одинаково (12, 12 и 8%). Таким образом, противоопухолевый ответ был наименьшим у пациентов с ДВКЛ с маркерами ВГС — 36, 50 и 52% (см. табл. 2). Однако эти результаты не показали статистической значимости ($p>0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о худшем прогнозе у больных ДВКЛ с маркерами ВГС. Причиной такой низкой эффективности лечения, по-видимому, является большое число пациентов с прогрессированием болезни (52, 38 и 33% — от числа больных, которым была проведена 2-я линия ХТ — в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно). Одной из причин прогрессирования, возникшего при проведении 2-й линии терапии, является первичная резистентность. Полученные результаты отражают худший прогноз у больных ДВКЛ с вирусными маркерами, особенно с маркерами ВГС.

Таким образом, нами выявлена недостоверная разница в показателях ОВ и БРВ (рис. 4) у пациентов с ДВКЛ, инфицированных вирусами гепатита, по сравнению с больными ДВКЛ без вирусных маркеров.

Двухлетняя ОВ в группе больных ДВКЛ с маркерами ВГС составила 62%, 2-летняя БРВ — 59%. Это не отличается от данных С. Besson и соавт. [13], которые продемонстрировали 2-летнюю ОВ больных ДВКЛ с ВГС-инфекцией, равную 56%, и 2-летнюю БСВ, равную 53%. В работе С. Visco и соавт. [11] отмечены лучшие показатели выживаемости: 2-летняя ОВ — 84%, а 2-летняя БРВ — 67%, что было связано с применением ритуксимаба у большего числа пациентов — 27% (35 из 132). По данным М. Provencio и соавт., 2-летняя ОВ у больных ДВКЛ с ВГС-инфекцией составила 75%, в этом исследовании также чаще применяли иммуно-ХТ.

Двухлетняя ОВ во 2-й группе больных составила 51%, 2-летняя БРВ — 69%. В контроль-

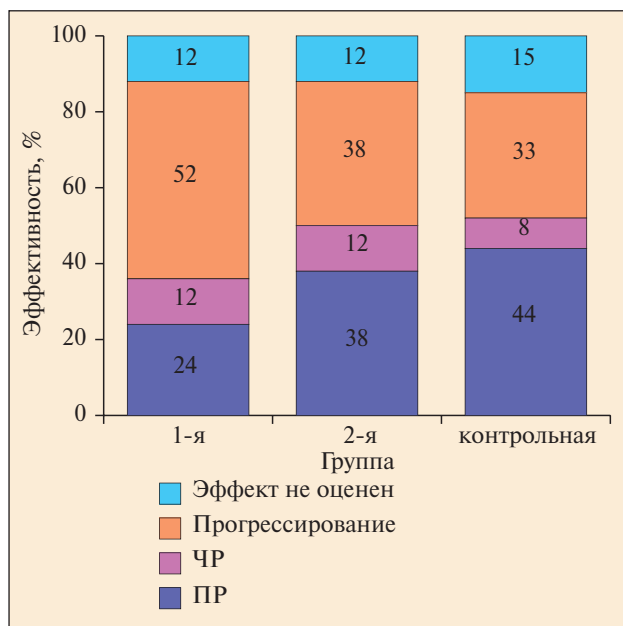


Рис. 3. Эффективность 2-й линии терапии

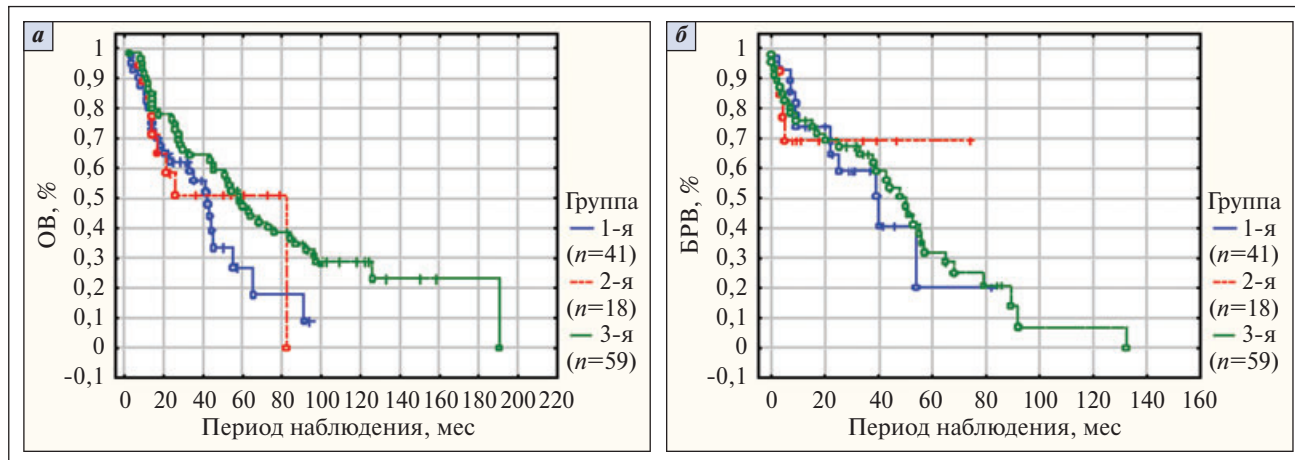


Рис. 4. Выживаемость пациентов:
а — общая; б — безрецидивная

ной группе эти показатели равнялись 75 и 67% соответственно. В исследовании Л.Г. Бабицкой [18], 2-летняя ОВ для пациентов с ДВКЛ составила 45%. По данным С. Besson и соавт. [13], 2-летняя ОВ в контрольной группе (без вирусных инфекций) была 80%, а 2-летняя БСВ — 75%. Различия с представленными данными обусловлены более активной терапевтической тактикой и включением в терапию ритуксимаба в последние годы.

С учетом того, что при анализе частоты экстра nodальных локализаций нами показана достоверно более частая встречаемость случаев поражения селезенки у больных ДВКЛ с маркерами ВГС было проведено сравнение ОВ в подгруппах без поражения селезенки и с ее поражением (рис. 5).

Выявлена достоверная ($p=0,03$) разница показателей ОВ между подгруппами пациентов без поражения селезенки и с ее увеличением, которым на I этапе лечения была выполнена спленэктомия — все больные имели специфическое поражение селезенки ($n=5$). Более высокие показатели ОВ зафиксированы у пациентов с поражением селезенки, у всех этих больных сохраняется ПР при продолжительном наблюдении от 20 до 57 мес.

Спленэктомия — важный этап лечения взрослых пациентов с поражением селезенки [19, 20]. А. de Renzo и соавт. [21] показали, что выполнение спленэктомии после ПХТ позволяет достичь у больных ПР, 92% пациентов живы при медиане наблюдения 79 мес.

Выводы

На основании проведенной работы можно заключить следующее:

- у больных ДВКЛ, инфицированных ВГС, достоверно чаще встречается поражение селезенки по сравнению с неинфицированными пациентами;

- МПИ утрачивает часть своей предсказательной ценности в связи с повышением уровня ЛДГ у пациентов, инфицированных ВГС и ВГВ;
- при первичном поражении селезенки у больных ДВКЛ, инфицированных ВГС, 2-летняя ОВ достоверно лучше, чем у пациентов без поражения селезенки.

Инфицирование ВГС может быть одним из этиопатогенетических факторов развития В-НХЛ (ДВКЛ), при этом частота случаев возрастает по мере увеличения длительности срока инфицирования. Сочетание ДВКЛ с ВГС-инфекцией ухудшает прогноз ДВКЛ, в основном, за счет снижения интенсивности и качества лечения как по объективным причинам, так и вследствие неадекватной тактики сопроводительной терапии.

Данная проблема является актуальной, и необходимо продолжение ее изучения в многоцентровых спланированных исследованиях больших групп больных, получающих программную унифицированную риск-адаптированную терапию.

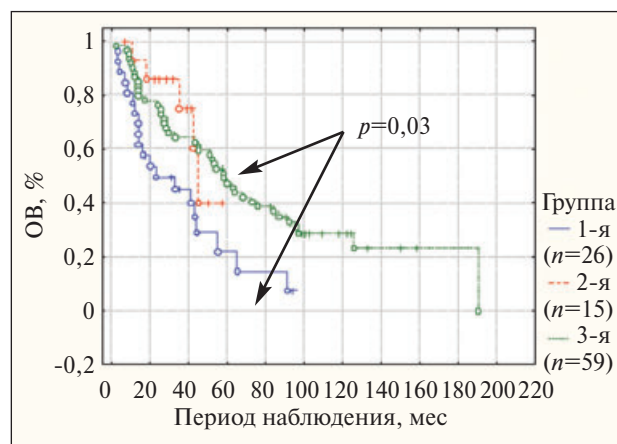


Рис. 5. ОВ больных ДВКЛ с маркерами ВГС в подгруппах без поражения селезенки и с ее поражением в сравнении с контрольной группой

Л и т е р а т у р а

1. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C. et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Ed. Lyon, 2008.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;(2 прил 1):52—7.
3. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков С.В. и др. Вирусные инфекции у онкологических больных. В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. М.: РЛС, 2004. с. 888—94.
4. Рейзис А.Р. Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. с. 1077—89.
5. Bellentani S., Miglioli L., Bedogni G. et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Gastroenterol dietol 2005;51(1):15—29.
6. Cocco P., Piras G., Monne M. et al. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. Int J Hematol 2008;87(5):148—54.
7. Gisbert J.P., Garcia-Buey L., Pajares J.M. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003;125:1723—32.
8. Idilman R., Colanntoni A., De Maria N. et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2004;11(4):302—9.
9. Гурцевич В.Э. Вирусы, онкогенные для человека. Первичн профилактика рака 2006;1(3):7—11.
10. Zignego A.L., Giannini C., Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. World J Gastroenterol 2007;13(17):2467—78.
11. Visco C., Arcaini L., Brusamolino E. et al. Distinctive natural history in hepatitis c virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. Ann Oncol 2006;17:1434—40.
12. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Дополнительные клинико-лабораторные факторы прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Совр онкол 2006;8(1):17—22.
13. Besson C., Canioni D., Lepage E. et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte programs. J Clin Oncol 2006;24:953—60.
14. Tomita N., Kodama F., Takabayashi M. et al. Clinical features and outcome in HCV-positive aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymph 2003;44:1159—64.
15. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. с. 724—70.
16. Османов Д.Ш., Тупицын Н.Н., Кондратьева Т.Т. Синдром Рихтера. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. с. 813—8.
17. Yang S.H., Kuo S.H. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. Ann Hematol 2008;87(4):325—7.
18. Бабичева Л.Г. Значение прогностических факторов при лечении больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой антрациклинсодержащими режимами химиотерапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
19. Szynglarewicz B., Matkowski R., Smorag Z. et al. Hepatitis C virus infection and locally advanced splenic marginal zone lymphoma. Pathol Oncol Res 2007;13(4):382—4.
20. Garcia M., Carranza M.E. Primary splenic lymphoma and hepatitis B virus. An Med Intern 2007;24(8):405—6.
21. De Renzo A., Perna F., Persico M. et al. Excellent prognosis and prevalence of HCV infection of primary hepatic and splenic non Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 2008;4:28—34.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

С.Е. Ипатов, С.А. Румянцев

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва

Контакты: Сергей Александрович Румянцев s.roumiantsev@hiidg.ru

В настоящее время в научных кругах всего мира широко обсуждаются проблемы безопасности при проведении генной терапии у широкой категории пациентов. В данном обзоре суммированы результаты клинических исследований, приведены пояснения относительно побочных эффектов, связанных с генотоксичностью векторной интеграции, обсуждаются факторы, которые могут вызывать случаи генотоксичности, а также предложены подходы, которые позволят сохранить или повысить клиническую эффективность генной терапии с использованием в качестве мишеней гемопоэтических стволовых клеток при существенном снижении риска развития лейкемии и других побочных эффектов, связанных с включением вектора в геном.

Ключевые слова: генная терапия, генетические векторы

SAFETY ISSUES OF GENE THERAPY

S.E. Ipatov, S.A. Roumiantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

By present time safety problems of gene therapy are widely discussed among scientists of all world. In this review results of clinical researches are summarized; explanations concerning side effects of vectors integration are given; factors that can cause genotoxicity are discussed. Approaches which can save or increase clinical efficacy of gene therapy with use as targets hematopoietic stem cells, thus significantly reduced risk of leukemia development and other side effects related to vectors including in genome, are presented.

Key words: gene therapy, genetic vectors

Прошло уже более двух десятилетий с того времени, когда нереплецирующиеся вирусные векторы были впервые использованы для генетической модификации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) мышей, и более 15 лет — с начала I этапа клинических испытаний данной стратегии у человека. Эти испытания продемонстрировали мало фактов успешной модификации ГСК, поэтому исследователи на основании указаний специальной экспертной комиссии Национального Института здоровья США (1996) с участием других финансирующих организаций сфокусировали свои усилия на усовершенствовании векторов, более подробном изучении заболеваний — объектов генной терапии, и оптимизации методов отбора и культивирования ГСК *ex vivo*. Применение в качестве моделей приматов, собак и иммунодефицитных мышей вместо классических мышинных моделей позволило создать методологические подходы и векторы, которые могли бы непосредственно и успешно использоваться в клинических исследованиях. Недавно также были описаны важные факторы относительно проведения генной терапии, такие как использование фибропектинового матрикса для концентрации векторов, прилежащих к ГСК в процессе предотвращения их дифференцирования, включение цитокинов (лиганд flt3, тром-

бопоэтин и фактор стволовых клеток в трансдуцируемых культурах), а также применение нетоксических кондиционирующих режимов перед инфузией большого числа модифицированных *ex vivo* CD34⁺-клеток [1]. Эти усилия привели к появлению второй волны клинических испытаний генной терапии в конце 1990-х и начале 2000 годов, во время которых впервые были достигнуты явные клинические эффекты, особенно у пациентов с тяжелыми генетически детерминированными иммунодефицитными заболеваниями [2—4]. Однако в 2003 г. поступило сообщение о первом серьезном побочном эффекте, связанном с генетической модификацией ГСК, трансфицированных ретровирусными векторами [5, 6]. В данном обзоре суммированы обнадеживающие результаты этих клинических исследований, приведены пояснения относительно побочных эффектов, связанных с генотоксичностью векторной интеграции, обсуждаются факторы, которые могут вызывать случаи генотоксичности, а также предложены подходы, которые позволят сохранить или повысить клиническую эффективность генной терапии с задействованием гемопоэтических клеток-мишеней при существенном снижении риска развития лейкемии и других побочных эффектов, связанных с включением вектора в геном.

Использование нереплицирующихся вирусных векторов для модификации ГСК: обнадеживающие результаты клинических испытаний

В 1999 г. группой исследователей под руководством иммунолога А. Фишера и М. Каваццано-Кальво в госпитале Некер в Париже начато проведение клинических испытаний генной терапии у мальчиков с X-сцепленной тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (Х-ТКИН). У пациентов с Х-ТКИН отмечена глубокая дисфункция иммунной системы, которая является результатом мутаций γ -компонента субъединицы рецептора цитокина, необходимого для формирования ответа к интерлейкинам (ИЛ) -2, -4, -7, -9 и другим цитокинам, которые в свою очередь нужны для пролиферации, созревания и функционирования клеточных компонентов иммунной системы. У пациентов с Х-ТКИН полностью отсутствуют Т- и НК-клетки, отмечается глубокая дисфункция В-клеток. Если таким детям не провести аллогенную трансплантацию стволовых клеток, то они неизменно погибнут в раннем детстве. При отсутствии совместимого донора больному может быть выполнена гаплоидентичная трансплантация, но ее исходы обычно неблагоприятны.

У пациентов с Х-ТКИН были взяты CD34⁺-клетки аутологичного костного мозга, которые затем культивировали в присутствии стандартного ретровирусного вектора, продуцирующего γ -трансген, и реинфузировали без аблативного кондиционирования. У 10 из 11 больных, участвовавших в исследовании, произошло быстрое и устойчивое восстановление числа Т- и В-клеток и восстановление В-клеточных функций [7, 8]. Все Т-клетки содержали и продуцировали γ -трансген вектора в отличие от В-клеток и клеток миелоидного ростка, у которых этот эффект наблюдался с гораздо меньшей частотой. Это было неудивительно, так как до трансплантации пациентам не проводили миелоаблативное кондиционирование, а, в отличие от Т-клеточной популяции, у генетически модифицированных клеток нет селективного преимущества для В-клеток и клеток миелоидной линии. В течение нескольких месяцев эти больные прекратили принимать антимикробные препараты и продемонстрировали ответ на применение вакцин. У них отмечено многообразие форм Т-клеток, выявленное по показаниям Т-клеточных рецепторов, содержащих множество сайтов внедрения векторов. Несколькими годами позже в Великобритании в госпитале Great Ormond Street было начато второе исследование по лечению Х-ТКИН, в котором были также получены очень обнадеживающие результаты. Это исследование имело такой же дизайн подбора пациентов, применяли CD34⁺-клетки-мишени костного мозга и те же векторные структуры для переноса генов, но имели место небольшие различия в условиях содержания трансдуцированной культуры клеток [4].

Вторым врожденным синдромом иммунодефицита, успешно пролеченным с использованием генетически модифицированных ГСК, был дефицит аденозиндезаминазы (АДА). При этом заболевании число и функции Т-, В- и НК-клеток снижены в связи с недостатком фермента АДА, который предотвращает аккумуляцию метаболитических токсинов в лимфоидных клетках. Для этих больных также характерно многообразие различных неиммунных метаболитических отклонений, которые неблагоприятно отражаются на росте и развитии ребенка и качестве его жизни. Несколько исследований по оценке возможности применения генной терапии были проведены в начале 1990-х годов, когда пациентам вводили аутологичные лимфоциты или CD34⁺-клетки, модифицированные с помощью ретровирусных векторов, снабженных геном АДА. При этом наблюдались недостаточная трансгенная экспрессия, низкая приживаемость генетически модифицированных клеток. Также этим больным продолжали проводить заместительную терапию АДА, что в целом привело к недостатку видимых клинических преимуществ генной терапии [9–11]. В отличие от Х-ТКИН трансдуцированные CD34⁺-клетки не приживались на том уровне, который мог бы повлечь за собой клинические преимущества в том случае, если до начала трансплантации не проводилось миелосупрессивной терапии. Исследователи из Милана сообщили о том, что лечение бусульфаном в умеренных дозах до инфузии трансдуцированных ретровирусом аутологичных CD34⁺-клеток хорошо переносилось пациентами и приводило к стабильной экспрессии гена АДА с восстановлением числа Т-клеток и нормализацией иммунной функции [3]. Эти больные не получали ферментативную заместительную терапию пегелированной АДА (PEG-АДА), что благоприятно отразилось на выживании и экспансии модифицированных Т-клеток.

Побочные реакции, связанные с трансдукцией векторов

Оптимизм, вызванный получением обнадеживающих результатов клинических исследований, резко уменьшился в конце 2002 г., когда через 3 года после выполнения трансплантации генетически модифицированных CD34⁺-клеток у 2 мальчиков, участвовавших в первом клиническом испытании по лечению Х-ТКИН, развился Т-клеточный лейкоз [6]. У обоих пациентов анаплазированные Т-клетки были клональными и имели вектор. У первого ребенка опухолевые клетки содержали интегрированный вектор в первом интроне гена Lmo2, а у второго — немного выше этого же локуса, который кодирует транскрипцию фактора Ромботин-2Б, необходимого для развития лимфатической ткани. Этот фактор активируется хромосомными транслокациями в некоторых случаях спонтанных Т-клеточных острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) человека [12]. Следует отметить, что

мРНК Ромботина-2 выделялась из большого числа лейкозных клеток, что сочеталось с присутствием продуцирующего Ромботин-2 Lmo2-аллеля, содержащего векторные вставки. В то же время γ -трансен оставался не мутировавшим и определялся в нормальных количествах, а ИЛ-2 не имел признаков аномальной активности в опухолевых клетках. Позже исследователи показали, что еще у 2 больных, участвовавших в исследовании, развилась Т-клеточная пролиферация более чем через 3 года после трансплантации, хотя подробности этих случаев с молекулярной точки зрения еще не опубликованы [7]. Все пациенты с лейкозом, развившимся после генной терапии, были восприимчивы к химиотерапии, у них была достигнута ремиссия, однако 1 больной умер после проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток от совместимого неродственного донора, предпринятой для лечения рецидива заболевания.

Тот факт, что вектор-индуцированные лейкозы возникали только у пациентов с Х-ТКИН (а не при других видах иммунодефицитов), получавших CD34⁺-клетки, модифицированные ретровирусным вектором, послужил толчком к изучению роли специфических факторов при Х-ТКИН в развитии этого побочного эффекта. Возник вопрос: все ли больные, получившие аутологичные CD34⁺-клетки или другие клетки, модифицированные интеграцией ретровируса, находятся в группе риска или только пациенты с Х-ТКИН? Ответ будет иметь важные последствия для дальнейшего клинического развития генной терапии с интегрированными векторами. Обнаружение того, что оба гена, γ и Lmo2, были одновременно активированы при Т-клеточной лимфоме мышей, развившейся после инфицирования мышей реплицирующимся ретровирусом, может свидетельствовать о существовании уникальной связи между этими генами, когда они aberrантно активируются вирусными энхансерами [13]. В одном из исследований гиперпродукция γ -трансгена в клетках костного мозга мышей привела к высокой частоте развития Т-клеточного лейкоза, однако эти результаты были неоднозначными и другими исследователями не подтвердились [14, 15]. В основном уровень продукции γ -трансгена и сигналы, подаваемые зрелым Т-клеткам, находились в пределах нормы у пациентов с Х-ТКИН, получавших генную терапию. Тем не менее представляется возможным, что частичная экспрессия трансгена, имевшая место во время эволюции Т-клеток, могла принять участие в последующем aberrантном поведении этих клеток. Вторым важным фактором, повышающим риск развития мутаций в дальнейшем и, в конечном итоге, лейкомии у пациентов с Х-ТКИН, может быть очень быстрая экспансия Т-клеток после трансдукции их предшественников, созревание которых было блокировано.

Генотоксичность трансдуцированных ретровирусов

Вирусологи и исследователи в сфере генной терапии были обеспокоены проблемой потенциальной генотоксичности и риска лейкомогенеза, ассоциированного с трансфицированными ретровирусами, с тех пор как они были созданы в качестве векторов для переноса генов. Известно несколько механизмов, посредством которых интегрированная провирусная ДНК ретровируса может быть онкогенной — путем позитивной регуляции экспрессии смежных протоонкогенов сильными энхансерами и промоторами вируса или инактивацией генов репрессии опухоли путем разрыва экзона или элементов позитивной регуляции. Стандартные ретровирусные векторы изначально получают из вируса лейкемии мышей (ВЛМ) Молони. Реплицирующийся дикий тип штамма данного вируса индуцирует тимические лимфомы у восприимчивых новорожденных мышей, несмотря на отсутствие онкогена в закодированной последовательности вирусного генома. Опухоли возникают только у мышей, инфицированных реплицирующимся вирусом дикого типа в процессе активного развития тимуса. Каждая опухоль имеет большое число трансфицированных тел вируса, и исследователи предположили, что повторная интеграция провирусов ВЛМ в геном предшественников Т-клеток в тимусе может привести к активации протоонкогенов. Определенные протоонкогены, такие как *rit* и *mys*, оказались сайтами повторной трансфекции в данных лимфомах. В 1992 г. Т-клеточная лимфома была диагностирована у 3 макак-резус, получивших трансплантаты аутологичных CD34⁺-клеток, трансдуцированных с помощью вектора ВЛМ, зараженного реплицирующимися телами рекомбинантного вируса [16]. Данные новообразования содержали большое количество инсерций провируса, однако развития опухолей, связанных с применением реплицирующихся векторов в первые 15 лет их использования для трансдукции ГСК ни у мышей, ни у человекоподобных приматов или пациентов не отмечено. В связи с этим было сделано предположение, что уровень вирусности трансдуцированных векторов приводит к появлению небольшого числа анаплазированных клеток, адекватно выбраковывающихся иммунной системой. Размер генома млекопитающих, мультифакторная теория возникновения рака и ранние исследования, выполненные до того, как была расшифрована полная последовательность генома мышей и человека, подтверждающая случайную интеграцию ВЛМ, были дополнительными факторами, служащими для подтверждения очень низкого риска лейкомогенеза при применении дефектных в отношении репликации вирусных векторов [17].

Расшифровка полной последовательности генома человека и мышей и создание основанной на полимеразной цепной реакции (ПЦР) методологии определения большого числа сайтов интеграции

провирусом привели к пересмотру имеющихся эталонов в ее осуществлении. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и векторные системы на его основе преимущественно интегрируются в активно экспрессируемые гены линий Т-клеток, векторные системы на основе ВЛМ — в линиях фибробластов в зоне 5' сайтов старта транскрипции генов [18, 19]. Данные системы значительно более предсказуемы в отношении повышенного риска нарушения экспрессии генов после трансфекции вектора по сравнению со случайной интеграцией.

Р. Nemati и соавт. [20] выполнили широко-масштабный анализ сайтов интеграции в гранулоцитах и лимфоцитах, образовавшихся после предварительного приживления трансдуцированных ретровирусом и лентивирусом CD34⁺-клеток у макак-резус в период от нескольких месяцев до нескольких лет. Векторы на основе вируса ВЛМ и вируса иммунодефицита обезьяны (ВИО) были внедрены в соответствующие гены или вблизи них, при этом инсерция ВИО распространилась по всей длине гена, а инсерция ВЛМ сконцентрировалась возле сайтов старта транскрипции. При проведенном недавно обширном анализе интеграции при исследовании генной терапии при Х-ТКИН и дефиците АДА получены подобные данные и для ВЛМ-векторов [21—23]. В таблице приведены имеющиеся в настоящее время данные о механизмах интеграции этих и других систем переноса генов. Данная информация подтверждает то, что каждый вирус взаимодействует с различными клеточными ко-факторами при интеграции в ДНК.

Большой набор данных относительно сайтов интеграции мышей, нечеловекоподобных приматов и людей, используемых при проведении клинических исследований, также продемонстрировал убедительные доказательства влияния специфических интеграций на выживание, приживление и/или пролиферацию трансдуцированных примитивных клеток-предшественников гемопоэза даже при отсутствии лейкемической трансформации. На основании размера генома и количества определяемых сайтов интеграции обнаружение более чем одной независимой интеграции векторной системы в конкретном гене или нескольких, расположенных в зоне в пределах 30—100 кб относительно друг друга, получило название «общие сайты интеграции» (CIS), и при выявлении в независимых опухолях на моделях с использованием реплицирующейся векторной системы представляется как причина развития опухоли [36].

Анализ интеграций в гранулоцитах, проведенный после аутологичной трансплантации ВЛМ-трансдуцированных CD34⁺-клеток макак-резус, выявил, что локус Mds1/Evi1-генома встречается в избытке и составляет 2% всех сайтов генетической карты [37]. Данные клоны были обнаружены только в миелоидной линии и до настоящего времени не ассоциировались с развитием лейкемии. Однако привлекает внимание то, что данный локус также являлся сайтом трансфекции вектора у экспериментальной мыши, у которой развилась ассоциированная с реплицирующимся вектором миелоидная опухоль [24].

Механизмы интеграции и генотоксичность различных векторных систем

Векторная система	Избирательная интеграция	Связанные с вектором клональные эффекты
ВЛМ-ретровирус	Последовательности генов, сайты старта транскрипции (ССТ), экспрессируемые гены [19, 20]	Т-клеточные лейкемии при испытаниях при Х-ТКИН, ОМЛ* у резус-макак, опухоли системы гемопоэза у мышей [6, 24, 25]
ВИЧ- или ВИО-лентивирус	Последовательности генов, экспрессируемые гены, ассоциированные с транскрипцией модификации гистонов [18, 26, 29]	Небольшая частота по сравнению с ВЛМ при испытаниях ГСК-моделей, склонных к возникновению опухолей мышей
EIAV-лентивирус	Последовательности генов, активно экспрессируемые гены [30]	Опухоли печени после введения новорожденным [31]
Пенящийся вирус человека	Нет избирательности в отношении экспрессируемых генов, избирательность к островку CpG	Нет данных
Вирус саркомы птиц, вирус лейкоза	Небольшая избирательность в отношении активных генов, нет избирательности к ССТ [26]	Нет данных
Интеграза фага φ31	Избирательность в отношении псевдо-att-сайтов [28]	Нет данных
Транспозон «спящей красавицы»	Небольшая избирательность в отношении генов и избирательность к ССТ в микросателлитных регионах [32]	Нет данных
Нуклеазы «цинковых пальцев»	Специфические последовательности, избираемые «цинковыми пальцами» [27]	Нет данных
Аденоассоциированный вирус	Интеграция в «горячие точки», активные гены, островки CpG, ССТ [33]	Опухоли печени, сомнительно [34, 35]

*ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

В последних клинических исследованиях больных хроническим гранулематозом у 2 пациентов изначально выявлен высокий уровень ген-корректированных гранулоцитов и наблюдалась ликвидация серьезных хронических инфекций [27]. Спустя несколько месяцев после осуществления трансплантации содержание ген-корректированных клеток постепенно повысилось с 5 до 10% и далее вплоть до 50%, и данная экспансия происходила за счет клонального доминирования клеток с инсерциями ВЛМ-векторов в регион *Mds1/Evi1*. У одного больного прекратилась экспрессия корректирующего трансгена, и он умер из-за возникновения инфекции, второй пациент остался в нормальном состоянии без развития аномального гемопоэза или лейкемии. Первичные клетки костного мозга мышей, трансдуцированные ВЛМ-векторами, культивировались *in vitro*, и несколько недель спустя образовалась линия миелоидных клеток с заблокированной программой апоптоза. Все они содержали инсерцию вектора, активирующую локус гена *Mds1/Evi1*, тесно связанный гомологичный локус, или расположенный выше, но также активирующий экспрессию *Evi1* [39].

Белки, кодируемые генами *Evi1* или *Mds1/Evi1* альтернативно сплайсированной мРНК, являются факторами транскрипции, обладающими ДНК-связывающей активностью [40]. Их функция еще недостаточно изучена, но имеются сообщения о случаях возникновения спонтанных миелоидных лейкозов человека с транслокациями, активирующими этот локус, а гиперэкспрессия *Evi1*-изоформ является неблагоприятным прогностическим фактором при ОМЛ [41]. Все эти данные свидетельствуют о том, что вставки, расположенные непосредственно в генном комплексе *Mds1/Evi1* примитивных гематопозитических клеток или около него, могут оказывать значительное влияние на поведение клеток посредством блокировки в миелоидных клетках-предшественниках программы апоптоза или, напротив, снижения их выживаемости [42, 43]. Макака-резус, которой 5 лет назад была проведена трансплантация ВЛМ-трансдуцированных *CD34⁺*-клеток, умерла от ОМЛ, причем в опухолевых клетках у нее была обнаружена векторная активация антиапоптотического гена *Bcl2A1* [25]. Создание векторов для клинического применения на основе ВЛМ, мишенью которых являются ГСК, почти полностью остановилось в 2005 г. В это время исследователи переоценили соотношение риск—выгода на основании данных о побочных эффектах, выявленных во время исследования у пациентов с Х-ТКИН, и появления новых данных об особенностях векторной интеграции и генотоксичности.

Подходы к снижению риска возникновения генотоксичности

В настоящее время разрабатывается ряд модификаций векторных конструкций для снижения ри-

ска развития генотоксичности интегрирующихся вирусных векторов. Судя по всему, у пациентов с ВИЧ-инфекцией не развиваются опухоли, связанные с интеграцией, а в опытах с животными моделями векторы—производные ВИЧ обладали меньшей лейкемогенностью, чем стандартные ретровирусные векторы на основе ВЛМ [44]. Это, вероятно, является результатом более безопасного вида интеграции, при которой центры интеграции ВИЧ и ВИО расположены вдоль генов в отличие от кластерного расположения в начале транскрипции, где активация прилежащего гена является более вероятной [19, 20]. При этом векторы, созданные на основе ВИЧ и родственных ему ВИО, были разработаны с учетом удаления большого числа участков элементов-усилителей в длинных концевых повторах на любом конце интегрированных провирусных форм. Этот дизайн (так называемый самоинактивирующийся) был изначально избран для того, чтобы снизить риск репликация векторной системы с эндогенным ВИЧ у пациентов, получавших трансдуцированные клетки. Такой дизайн конструкции также может обладать дополнительными преимуществами, поскольку в этом случае снижается вероятность активации прилежащих протоонкогенов. Векторные системы, созданные на основании ВЛМ, также могут быть модифицированы в самоинактивирующийся дизайн. В исследовании U. Modlich и соавт. [45] показаны более низкий риск активации генов роста после трансдукции самоинактивирующихся векторов по сравнению со стандартными ВЛМ-векторами. Мощные внутренние промоторы, необходимые для проведения адекватной экспрессии трансгенной конструкции, также способны активировать и прилежащие протоонкогены, так что даже векторы с самоинактивирующимся дизайном могут оказаться генотоксичными посредством активации или инактивации прилежащих к зоне интеграции генов. Для снижения влияния векторных элементов на окружающий их геном, и наоборот — для того чтобы защитить экспрессию трансгена от позиционных эффектов, связанных с центром интеграции в векторную конструкцию, — могут быть добавлены элементы ДНК, известные как инсуляторы [46]. Установлено, что несколько других ретровирусов, в том числе пенный вирус человека и вирус саркомы птиц, обладают более произвольным интеграционным поведением, при котором не поражаются гены и поэтому с меньшей вероятностью активируются протоонкогены [26, 47]. Однако даже произвольное интеграционное поведение может быть ассоциировано с некоторым риском возникновения генотоксичности, особенно в ситуациях, когда имеют место множественные векторные вставки в клетки-мишени.

На данном этапе разрабатывается ряд подходов для целенаправленной интеграции в специфические участки генома. Конечной целью является

коррекция дефектного гена путем применения гомологичной рекомбинации. Альтернативой может служить использование интегразы, которая поражает один специфичный участок генома или более, удаленные от протоонкогенов, что может быть безопаснее, чем вирусные векторы, предпочитаемые в настоящее время для трансфекции. Наиболее впечатляет возможность создания нуклеаз «цинковых пальцев», которые прикрепляются к специфическим фрагментам ДНК, окружают последовательность гена, нуждающегося в коррекции, и затем продуцируют 2-цепочечные отрезки ДНК, что способствует гомологичнонаправленному восстановлению. Так, в 2005 г. исследователи из Сангамо сообщили о коррекции X-ТКИН дефекта в 7% первичных Т-клеток человека [27].

Бактериофаг $\phi 31$ содержит интегразу, которая направляет интеграцию к нескольким специфичным «добавочным» участкам бактериального генома. T.W. Chalberg и соавт. [28] сообщают о том, что

геном млекопитающих содержит псевдодобавочные участки, которые используются как объекты предпочтительной интеграции трансгенов, переносимых плазмидами, также содержащими интеграционный отрезок $\phi 31$ в присутствии $\phi 31$ -интегразы. Наибольшей проблемой этого и других подходов использования невирусной интеграции генов является создание эффективного и нетоксичного метода транспорта нового генетического материала в ядро клеток-мишеней. Физические и химические методы в целом являются высокотоксичными по отношению к гемопоэтическим клеткам, несмотря на то что имеют высокую трансгенную эффективность. Токсичными считаются и устройства для электропорации $CD34^+$ -клеток, изучаемые в условиях *ex vivo*. Для переноса трансгенов, интеграз или нуклеаз в клетки-мишени были созданы неинтегрирующие лентивирусные векторы. Эти подходы являются очень сложными, и, по-видимому, пройдут еще годы до их применения в клинической генной терапии.

Л и т е р а т у р а

- Larochelle A., Dunbar C.E. Genetic manipulation of hematopoietic stem cells. *Semin Hematol* 2004;41:257–71.
- Cavazzana-Calvo M., Hacein-Bey S., de Saint Basile G. et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000;288:669–72.
- Aiuti A., Slavin S., Aker M. et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science* 2002;296:2410–3.
- Gaspar H.B., Parsley K.L., Howe S. et al. Gene therapy of Xlinked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gammaretroviral vector. *Lancet* 2004;364:2181–7.
- Hacein-Bey-Abina S., von Kalle C., Schmidt M. et al. A serious adverse event after successful gene therapy for Xlinked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003;348:255–6.
- Hacein-Bey-Abina S., von Kalle C., Schmidt M. et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003;302:415–9.
- Fischer A., Hacein-Bey-Abina S., Le Deist F. et al. Gene therapy for human severe combined immunodeficiencies. *Immunity* 2001;15:1–4.
- Hacein-Bey-Abina S., Le Deist F., Carlier F. et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by *ex vivo* gene therapy. *N Engl J Med* 2002;346:1185–93.
- Blaese R.M., Culver K.W., Miller A.D. et al. T-lymphocyte directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995;270:475–80.
- Kohn D.B., Weinberg K.I., Nolte J.A. et al. Engraftment of genemodified umbilical cord blood cells in neonates with adenosine deaminase deficiency. *Nat Med* 1995;1:1017–23.
- Kohn D.B., Hershfield M.S., Carbonaro D. et al. T lymphocytes with a normal ADA gene accumulate after transplantation of transduced autologous umbilical cord blood $CD34^+$ cells in ADA-deficient SCID neonates. *Nat Med* 1998;4:775–80.
- Nam C.H., Rabbitts T.H. The role of LMO2 in development and in T cell leukemia after chromosomal translocation or retroviral insertion. *Mol Ther* 2006;13:15–25.
- Dave U.P., Jenkins N.A., Copeland N.G. Gene therapy insertional mutagenesis insights. *Science* 2004;303:333.
- Woods N.B., Bottero V., Schmidt M. et al. Gene therapy: therapeutic gene causing lymphoma. *Nature* 2006;440:1123.
- Thrasher A.J., Gaspar H.B., Baum C. et al. Gene therapy: XSCID transgene leukaemogenicity. *Nature* 2006;443:5–6.
- Donahue R.E., Kessler S.W., Bodine D. et al. Helper virus induced T cell lymphoma in nonhuman primates after retroviral mediated gene transfer. *J Exp Med* 1992;176:1125–35.
- Cornetta K., Morgan R.A., Anderson W.F. Safety issues related to retroviral-mediated gene transfer to humans. *Hum Gene Ther* 1991;2:5–14.
- Schroder A.R., Shinn P., Chen H. et al. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 2002;110:521–9.
- Wu X., Li Y., Crise B., Burgess S.M. Transcription start regions in the human genome are favored targets for MLV integration. *Science* 2003;300:1749–51.
- Hematti P., Hong B.K., Ferguson C. et al. Distinct genomic integration of MLV and SIV vectors in primate hematopoietic stem and progenitor cells. *PLoS Biol* 2004;2:2183–90.
- Schwarzwaelder K., Howe S.J., Schmidt M. et al. Gammaretrovirus-mediated correction of SCID-X1 is associated with skewed vector integration site distribution in vivo. *J Clin Invest* 2007;117:2241–9.
- Deichmann A., Hacein-Bey-Abina S., Schmidt M. et al. Vector integration is nonrandom and clustered and influences the fate of lymphopoiesis in SCID-X1 gene therapy. *J Clin Invest* 2007;117:2225–32.
- Aiuti A., Cassani B., Andolfi G. et al. Multilineage hematopoietic reconstitution without clonal selection in ADA-SCID patients treated with stem cell gene therapy. *J Clin Invest* 2007;117:2233–40.
- Li Z., Dullmann J., Schiedlmeier B. et al. Murine leukemia induced by retroviral gene marking. *Science* 2002;296:497.
- Seggewiss R., Pittaluga S., Adler R.L. et al. Acute myeloid leukemia is associated with retroviral gene transfer to hematopoietic progenitor cells in a rhesus macaque. *Blood* 2006;107:3865–7.
- Mitchell R.S., Beitzel B.F., Schroder A.R. et al. Retroviral DNA integration: ASLV, HIV, and MLV show distinct target site preferences. *PLoS Biol* 2004;2:234.
- Urnov F.D., Miller J.C., Lee Y.L. et al. Highly efficient endogenous human gene correction using designed zinc-finger nucleases. *Nature* 2005;435:646–51.
- Chalberg T.W., Portlock J.L., Olivares E.C. et al. Integration specificity of phage $\phi C31$ integrase in the human genome. *J Mol Biol* 2006;357:28–48.
- Wang G.P., Ciuffi A., Leipzig J. et al. HIV integration site selection: Analysis by massively parallel pyrosequencing reveals

association with epigenetic modifications. *Genome Res* 2007;17:1186—94.

30. Hacker C.V., Vink C.A., Wardell T.W. et al. The integration profile of EIAV-based vectors. *Mol Ther* 2006;14:536—45.

31. Themis M., Waddington S.N., Schmidt M. et al. Oncogenesis following delivery of a nonprimate lentiviral gene therapy vector to fetal and neonatal mice. *Mol Ther* 2005;12:763—71.

32. Yant S.R., Wu X., Huang Y. et al. High-resolution genome-wide mapping of transposon integration in mammals. *Mol Cell Biol* 2005;25:2085—94.

33. Nakai H., Wu X., Fuess S. et al. Large-scale molecular characterization of adeno-associated virus vector integration in mouse liver. *J Virol* 2005;79:3606—14.

34. Donsante A., Vögler C., Muzyczka N. et al. Observed incidence of tumorigenesis in long-term rodent studies of rAAV vectors. *Gene Ther* 2001;8:1343—6.

35. Bell P., Wang L., Leberer C. et al. No evidence for tumorigenesis of AAV vectors in a large-scale study in mice. *Mol Ther* 2005;12:299—306.

36. Suzuki T., Shen H., Akagi K. et al. New genes involved in cancer identified by retroviral tagging. *Nat Genet*

2002;32:166—74.

37. Calmels B., Ferguson C., Laukkanen M.O. et al. Recurrent retroviral vector integration at the Mds1/Evi1 locus in nonhuman primate hematopoietic cells. *Blood* 2005;106:2530—3.

38. Ott M.G., Schmidt M., Schwarzwaelder K. et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EV11, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* 2006;12:401—9.

39. Du D., Copeland N.G. Insertional mutagenesis identifies genes that promote the immortalization of primary murine bone marrow progenitor cells. *Blood* 2005;106:3932—9.

40. Buonamici S., Chakraborty S., Senyuk V., Nucifora G. The role of EV11 in normal and leukemic cells. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:206—12.

41. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S., Erpelinck C., van Putten W.L. et al. High EV11 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients. *Blood* 2003;101:837—45.

42. Kustikova O., Fehse B., Modlich U. et al. Clonal dominance of hematopoietic

stem cells triggered by retroviral gene marking. *Science* 2005;308:1171—4.

43. Modlich U., Kustikova O.S., Schmidt M. et al. Leukemias following retroviral transfer of multidrug resistance 1 (MDR1) are driven by combinatorial insertional mutagenesis. *Blood* 2005;105:4235—46.

44. Montini E., Cesana D., Schmidt M. et al. Hematopoietic stem cell gene transfer in a tumor-prone mouse model uncovers low genotoxicity of lentiviral vector integration. *Nat Biotechnol* 2006;24:687—96.

45. Modlich U., Bohne J., Schmidt M. et al. Cell culture assays reveal the importance of retroviral vector design for insertional genotoxicity. *Blood* 2006;108:2545—53.

46. Evans-Galea M.V., Wielgosz M.M., Hanawa H. et al. Suppression of clonal dominance in cultured human lymphoid cells by addition of the cHS4 insulator to a lentiviral vector. *Mol Ther* 2007;15:801—9.

47. Trobridge G.D., Miller D.G., Jacobs M.A. et al. Foamy virus vector integration sites in normal human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:1498—503.

АНОНСЫ, ОБЪЯВЛЕНИЯ

ОБЪЯВЛЕНИЕ КОНКУРСА НА СОИСКАНИЕ ПРЕМИИ ФРИЦА ЛАМПЕРТА

Приз Фрица Ламперта является совместной германо-российской научной премией в области исследований по детской гематологии и онкологии, на которую могут претендовать авторы с научной работой в клинической области или области изучения основ. Премия в размере 10 000 евро присваивается ежегодно фондом TRANSAID (ТРАНСЭЙД), основанным в пользу детей, больных раком, в городе Кобленц, Германия.

В 2010 г. награды будет удостоена научная работа в области клинических или лабораторных исследований, опубликованная или оформленная как монография в 2009 г. Претендентами может выступать также и коллектив авторов одной работы. При вручении приза лауреату необходимо представить реферат о своих результатах.

Заявители должны представлять немецко- или русскоговорящую сферу научных исследований.

Заявления с приложением послужного списка заявителя и самого научного труда представляются на английском языке в 5 экземплярах до 31 мая 2010 г. по адресу:

TRANSAID — Stiftung für krebskranke Kinder
Löhrstrasse 113
D-56068 Koblenz
Телефон +49 (0) 261 / 13 30 98 - 26
Телефакс +49 (0) 261 / 13 30 98 — 12
E-mail info@trans-aid.de
http://www.trans-aid.de

Координация в Москве: профессор доктор А. Румянцев;

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва
 Отбор работ осуществляется экспертной комиссией с привлечением немецких и российских специалистов.

ОБЗОР ДАННЫХ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА СЪЕЗДЕ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ГЕМАТОЛОГОВ

Новый Орлеан, Луизиана

5 — 8 декабря 2009 г.

Компания «Амджен» («Amgen») на очередном съезде Американского общества гематологов (ASH-2009) представила результаты 3 клинических исследований безопасности и эффективности применения препарата Энплейт (ромиплостим) у больных миелодиспластическим синдромом — МДС (тезисы 1769, 1770 и 2765). Кроме того, представлены результаты исследования ромиплостима I—II клинической фазы у детей с хронической иммунной тромбоцитопенией — ИТП (тезис 680), а также промежуточные результаты продолжающегося 5-летнего открытого исследования долговременной эффективности и безопасности использования Энплейта у взрослых больных с хронической ИТП (тезисы 681).

МДС

МДС представляет собой состояние, при котором нарушается образование нормальных клеток крови костным мозгом. В настоящее время это заболевание практически некурабельно за исключением применения трансплантации костного мозга. Приблизительно у 70% пациентов с МДС наблюдаются осложнения или прогрессия заболевания в острый миелолейкоз. МДС встречается во всех возрастных группах, но наиболее распространен он у пациентов старше 60 лет.

Энплейт рекомендован для лечения тромбоцитопении, связанной с хронической ИТП у взрослых, но его применение не показано при тромбоцитопении, обусловленной развитием МДС или любыми иными причинами.

Промежуточные результаты длительного открытого исследования препарата Энплейт при МДС (доклад в сборнике 2765)

Целью открытого исследования была оценка безопасности и эффективности применения Энплейта у пациентов с МДС группы низкого риска. Первичные конечные точки исследования — частота возникновения побочных эффектов при длительном использовании препарата и появления антител к Энплейту и/или тромбопоэтину. Вторичные конечные точки отражали частоту развития кровотечений и получения тромбоцитарного ответа.

Энплейт хорошо переносился пациентами. Степень выраженности нежелательных явлений у большей части пациентов варьировала от слабой до умеренной, при этом наиболее часто встреча-

лись носовые кровотечения (36%), боль в суставах (29%), анемия (21%) и кашель (21%). Нейтрализующих антител к Энплейту или тромбопоэтину не обнаружено, также не зарегистрировано случаев прогрессирования в острый миелолейкоз и развития фиброза костного мозга.

Исследование показало, что у 23 (82%) пациентов наблюдался тромбоцитарный ответ, при этом средняя его продолжительность составила 30 нед. У 61% ($n = 17$) больных достигнут стойкий тромбоцитарный ответ (ответ в течение 8 нед и более). Тромбоцитарный ответ определялся как абсолютное повышение числа тромбоцитов в периферической крови до значений равных или превышающих 30 тыс./мкл у больных со стартовым уровнем тромбоцитов 20 тыс./мкл, либо повышение числа тромбоцитов со значений <20 тыс./мкл до показателей >20 тыс./мкл и увеличение по меньшей мере на 100%.

У 64% ($n=18$) больных отмечено одно или несколько кровотечений и у 21% ($n=6$) — одно или несколько клинически значимых кровотечений, 29% ($n=8$) пациенткам проводили переливание тромбоцитарной массы. Частота развития кровотечений и частота переливаний тромбоцитарной массы с течением времени снижались. Тяжесть кровотечений оценивали согласно шкале СТСАЕ.

Дизайн исследования

В длительное открытое международное расширенное исследование включены пациенты ($n = 28$) с низким риском развития МДС, которые участвовали в предыдущем исследовании препарата Энплейт и у которых число тромбоцитов составляло <50 тыс./мкл без признаков прогрессирования заболевания. Пациенты получали Энплейт в дозе 250, 500, 750 или 1500 мкг в течение 1—2 нед, при этом доза могла быть изменена на значение в диапазоне от 250 до 1000 мкг.

Дополнительные данные исследований препарата Энплейт II фазы у пациентов с МДС (тезисы 1769 и 1770)

Данные, полученные в 2 исследованиях II фазы, показали, что у пациентов с низким и промежуточным риском развития МДС, получавших децитабин или леналидомид, при добавлении к терапии препарата Энплейт снижается частота возникновения клинически значимых осложне-

ний тромбоцитопении и переливаний тромбоцитарной массы.

В исследовании, в котором участвовали пациенты с низким и промежуточным риском развития МДС, получавшие децитабин в комбинации с Энплейтом (тезис 1769), оценивалась частота возникновения клинически значимой тромбоцитопении (в том числе случаи, когда число тромбоцитов у пациента составляло <50 тыс./мкл к 3-й неделе лечения, а также эпизоды переливания тромбоцитарной массы в любой момент времени в течение всего периода лечения).

Первичная конечная точка (случаи клинически значимых эпизодов на фоне тромбоцитопении) была достигнута у 79% ($n=14$) пациентов в группе плацебо и у 80% ($n=15$) — в группе Энплейта: после проведения цикла лечения медиана уровня тромбоцитов в начале каждого последующего цикла терапии децитабином была ниже у пациентов в группе плацебо по сравнению с медианой у больных в группе Энплейта. В ходе последнего цикла терапии децитабином у 30% ($n=10$) пациентов в группе плацебо и 55% ($n=11$) — в группе Энплейта достигнута медиана содержания тромбоцитов. У больных в группе Энплейта отмечено снижение числа переливаний тромбоцитарной массы по сравнению с таковым в группе плацебо (47 и 57% соответственно). В группе Энплейта после проведения 4 циклов терапии МДС объективный (частичный или полный) ответ на лечение децитабином был выше такового в группе плацебо (47 и 36% соответственно), также в группе Энплейта зафиксировано снижение частоты развития кровотечения (27 и 43% соответственно). Лечение Энплейтом в целом хорошо переносилось пациентами (в группах плацебо и Энплейта отмечено только по 1 нежелательному явлению). Случаев образования нейтрализующих антител к Энплейту не зарегистрировано.

В другое исследование (тезис 1770) включали больных МДС групп низкого и умеренного риска, получавших леналидомид в сочетании с Энплейтом.

Целью исследования была оценка влияния Энплейта на частоту возникновения клинически значимых тромбоцитопенических явлений и общей эффективности и переносимости комбинации Энплейт + леналидомид. Лечение в целом переносилось хорошо, частота развития побочных явлений во всех группах была сопоставимой, при этом наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq 10\%$ случаев) в группах Энплейта и плацебо были диарея (38,5 и 45,5% соответственно), тромбоцитопения (16,3 и 36,4%), сыпь (34,7 и 27,3%), периферический отек (30,8 и 27,3%) и головокружение (11,6 и 27,3%). Объективный ответ на терапию МДС составил 8, 36 и 15% для больных из групп применения плацебо,

Энплейта 500 мкг и Энплейта 750 мкг соответственно. Кроме того, у больных, получавших Энплейт, отмечалось повышение уровня тромбоцитов (35,5 и 17% соответственно) и уменьшение необходимости в переливаниях тромбоцитарной массы (19 и 25%) по сравнению с группой плацебо. Большинство нежелательных явлений были слабой или умеренной степени выраженности, при этом частота их встречаемости у пациентов в группах Энплейта и плацебо была сходной (100 и 91% соответственно).

Дизайн исследований

Оба указанных исследования были многоцентровыми, рандомизированными плацебоконтролируемыми двойными слепыми по дизайну, в них участвовали пациенты с низким и умеренным риском развития МДС, получавшие Энплейт и децитабин ($n=28$) или леналидомид ($n=39$) — 4 курса по 28 дней каждый — в сочетании с Энплейтом или плацебо. После этого пациентам, получавшим Энплейт и другой исследуемый препарат, было предложено участие в открытой фазе исследования. Ответ на терапию в отношении МДС (полный, частичный, стабильный ответ, прогрессирование заболевания или неизвестно) оценивался исследователем на основании указаний рабочей группы по изучению МДС (IWG).

ИТП у взрослых

Первичная ИТП представляет собой приобретенное нарушение, опосредованное иммунной системой и характеризуемое изолированной тромбоцитопенией, которую определяют как число тромбоцитов в периферической крови на уровне $< 100 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствие какой-либо явной причины возникновения и (или) поддержания тромбоцитопении. До недавнего времени аббревиатура ИТП означала идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, однако сегодняшние знания об иммунной опосредованности заболевания, а также отсутствие признаков кровотечения в значительном числе случаев привели к пересмотру терминологии. Произошло смещение представлений о механизмах развития тромбоцитопении при ИТП с традиционных взглядов о повышенной деструкции тромбоцитов, опосредованной антителами, к более сложным механизмам, в которых также играют роль и нарушение образования тромбоцитов, и эффекты, обусловленные Т-клетками.

Существующие подходы к терапии ИТП (например, глюкокортикоиды, иммуноглобулины) имеют ограниченные возможности применения, так как плохо переносятся либо обладают коротким эффектом. Хирургическое вмешательство (например, удаление селезенки) также может выполняться при хронической ИТП у взрослых, однако оно эффективно не во всех случаях. В настоящее время в Европе и США насчитывается около 90 000 па-

циентов с хронической ИТП, причем заболевание приблизительно в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

ИТП у детей наиболее часто проявляется в виде острого заболевания, тем не менее в 20—30% случаев ИТП переходит в хроническую форму (продолжительность заболевания — свыше 6 мес).

Препарат Энплейт показан для лечения хронической ИТП у взрослых. Он также изучается в настоящее время на предмет возможности применения у детей в возрасте от 12 мес до 18 лет с упорной тяжелой тромбоцитопенией.

Результаты I—II фазы исследования у детей с хронической ИТП (тезис 680)

Результаты исследования I—II фазы показали, что дети в возрасте от 12 мес до 18 лет с хронической ИТП удовлетворительно переносят терапию Энплейтом по сравнению с плацебо (имеющие отношение к лечению нежелательные явления наблюдались у 18 и 20% детей соответственно).

По словам д-ра Дж.Р. Буханана, профессора педиатрии в университете Юго-Восточного медицинского центра Техаса (Даллас), в настоящее время большинство имеющихся в распоряжении терапевтических подходов для детей с хронической ИТП связано с иммуносупрессией. «Это первое исследование препарата, стимулирующего образование тромбоцитов, проведенное у детей. Результаты испытания позволяют предположить, что Энплейт может быть важным препаратом выбора для лечения некоторых детей, страдающих хроническим МДС», — заявил он.

Результаты по безопасности препарата, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что частота возникновения нежелательных явлений сходна для больных, получавших Энплейт, и для пациентов, принимавших плацебо; степень выраженности большинства нежелательных явлений была слабой или умеренной. Наиболее распространенными нежелательными явлениями у пациентов, принимавших как Энплейт, так и плацебо, были головная боль (35 и 40% соответственно), носовые кровотечения (35 и 20%), кашель (12 и 40%) и рвота (12 и 40%).

Продемонстрирована большая эффективность применения Энплейта терапии тромбоцитопенией по сравнению с таковой в группе плацебо: у 88% ($n=17$) пациентов, получавших Энплейт, содержание тромбоцитов превышало 50 тыс./мкл и/или возросло более чем на 20 тыс./мкл от исходного значения и оставалось на достигнутом уровне в течение 2 последовательных недель лечения. Среди других отмеченных улучшений — снижение частоты использования резервной терапии: дополнительное лечение назначено 12% больных

в группе Энплейта и 40% — в группе плацебо. Никто из получавших плацебо пациентов ($n=5$) не достиг ни одной из конечных точек в отношении эффективности.

Дизайн исследования

В этом исследовании I—II фазы продолжительностью 12 нед оценивались безопасность и эффективность применения Энплейта в лечении хронической ИТП у детей ($n=22$). В испытании участвовали больные хронической ИТП в возрасте от 12 мес до 18 лет, страдающие от стойкой тяжелой тромбоцитопении в течение, по меньшей мере, 6 мес. Средний возраст участников исследования составил 9,5 года. Энплейт вводился подкожно в дозе 1 мкг/кг 1 раз в неделю, доза могла корректироваться и максимально составляла 10 мкг/кг 1 раз в неделю.

Результаты продолжающегося долговременного расширенного исследования эффективности и безопасности Энплейта (тезис 681)

На ASH-2009 были также представлены промежуточные результаты текущего долгосрочного расширенного исследования использования Энплейта у взрослых больных ИТП. Пациенты получали препарат в среднем в течение 48 нед, максимально до 244 нед ($n=4$), у 33% больных ранее была удалена селезенка.

Согласно полученным данным Энплейт способен поддерживать содержание тромбоцитов в периферической крови в диапазоне от 50 до 200 тыс./мкл у большинства пациентов с хронической ИТП в течение почти 5 лет при минимальной необходимости в коррекции дозы. Уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ достигнут у 94% из 291 пациента, которые получали Энплейт, при этом медиана числа тромбоцитов, равная или превышавшая $50 \times 10^9/\text{л}$, устанавливалась через 1 нед и оставалась таковой на протяжении всего исследования. «Это испытание представляет собой самое длительное исследование у взрослых больных хронической ИТП из когда-либо проведенных. Его результаты дополняют имеющиеся данные по долговременной эффективности и безопасности препарата Энплейт», — заявил Д.Дж. Кутер, д-р медицины, глава отдела гематологии Главного госпиталя Массачусетса (Бостон). Терапия Энплейтом хорошо переносилась, частота возникновения неблагоприятных явлений не увеличивалась при длительном назначении препарата. У 78% из 37 пациентов, получавших дополнительное лечение ИТП на момент начала исследования (например, глюкокортикоиды, внутривенное введение иммуноглобулина, анти-D-иммуноглобулин), доза препаратов была снижена более чем на 25% или же они были совсем отменены на фоне терапии Энплейтом. Назначение препарата Энплейт для самостоятельных инъекций было возможным у 75% больных.

Дизайн исследования

В продолжающемся открытом долгосрочном исследовании использования Энплеита у больных хронической ИТП препарат вводился подкожно 1 раз в неделю, доза корректировалась таким образом, чтобы число тромбоцитов оставалось в целевом диапазоне 50—200 тыс./мкл. Основной целью исследования было определение долговременной безопасности применения Энплеита. Второй целью исследования стала оценка долговременного тромбоцитарного ответа и возможности совместного применения с другими препаратами для терапии ИТП.

Энплеит

Энплеит — первый индуцирующий образование тромбоцитов препарат, одобренный в странах ЕС, Канаде, Австралии, России и США для лечения хронической ИТП.

Энплеит изучается также в клинических исследованиях у больных МДС и при тромбоцитопении, вызванной проведенной химиотерапией у взрослых и детей.

В Российской Федерации препарат Энплеит одобрен для терапии хронической ИТП у взрослых пациентов после спленэктомии, резистентных к другим видам лечения (кортикостероидов, иммуноглобулинов).

Энплеит может применяться в качестве терапии 2-й линии у пациентов с сохраненной селезенкой при противопоказаниях к спленэктомии.

Препарату Энплеит присуждены премии Prix Galien-2009 в номинации «Лучший биотехнологический продукт», а также Scrip Awards-2009 в номинации «Лучший новый лекарственный препарат».

Данные по безопасности препарата Энплеит

По данным клинических исследований, самым распространенным нежелательным явлени-

ем была головная боль (≥ 1 наблюдения из 10). Отмечены случаи возникновения ИТП после отмены Энплеита. В клинических исследованиях лечение ромиплостимом было прекращено у 4 из 271 пациента в связи с депонированием ретикулина в костном мозге. У нескольких больных имел место тромбоцитоз без клинических осложнений, связанных с повышением числа тромбоцитов. Как и все терапевтические протеины, ромиплостим обладает потенциальной иммуногенностью.

О компании «Амджен»

Компания «Амджен» занимается разработкой, производством и внедрением новых лекарственных препаратов. С 1980 г. «Амджен» — пионер в области биотехнологий. Это одна из ведущих компаний, которая занимается внедрением достижений науки в практику и обеспечивает разработку, производство и доступность новых эффективных и безопасных лекарственных средств. Лекарственные препараты компании «Амджен» изменили медицинскую практику — благодаря им миллионы людей во всем мире борются со злокачественными опухолями, патологией почек, ревматоидным артритом и другими серьезными заболеваниями. Компания «Амджен» продолжает активный научный поиск и разработку потенциально новых лекарственных препаратов, способствуя тем самым значительному улучшению жизни пациентов. Чтобы узнать больше о новейших научных достижениях и о лекарственных препаратах компании, посетите сайт www.amgen.com.

Тезисы ASH-2009

представлены по адресу:

<http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/start.html>

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкогематология», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи; инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которыми редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме**, отражающее содержание работы, на русском языке с названием статьи, фамилией и инициалами авторов, названием учреждения. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы указываются в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерения даются в системе СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список литературы приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте).

- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала; год; том; номер выпуска; страницы.

- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

- При ссылке на **данные, полученные из Internet**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например [5]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются. Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: abv@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала или на адрес журнала: oncohem@niidg.ru