

Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные

Стадник Е.А.¹, Никитин Е.А.², Алексеева Ю.А.³, Салогуб Г.Н.¹, Якубович М.А.¹, Вирц Ю.В.¹, Зарицкий А.Ю.^{1, 3}

Modern therapy and prognostic factors at chronic lymphoid leucosis. Review of literature and own datas

Stadnik Ye.A., Nikiteen Ye.A., Alekseyeva Yu.A., Salogub G.N., Yakubovich M.A., Virts Yu.V., Zaritsky A.Yu.

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

² ГНЦ РАМН, г. Москва

³ ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

© Стадник Е.А., Никитин Е.А., Алексеева Ю.А. и др.

Введение

Течение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) крайне гетерогенно. Это заболевание считается индолентным, хотя почти у 50% пациентов наблюдается быстрая прогрессия с последующим неблагоприятным исходом. Стандартным подходом к началу терапии до сих пор является тактика «наблюдай и жди», однако в последнее время становится очевидным, что некоторым пациентам необходимо начинать лечение на ранних стадиях болезни, не дожидаясь ее прогрессирования. Это связано с открытием новых прогностических маркеров. Кроме того, тщательное прогнозирование течения заболевания имеет большое значение для оценки необходимости применения новых методов терапии, в том числе аутологичной и аллогенной трансплантации периферических стволовых клеток.

К классическим прогностическим факторам относятся такие маркеры, как клиническая стадия заболевания [6, 7, 68, 69], лейкоцитоз периферической крови на момент начала терапии, время удвоения лимфоцитов [55], характер ин-

фильтрации костного мозга [42], пол [61], возраст [63], общий соматический статус пациента (ЕСОС-статус) [55].

В последние годы появились новые прогностические маркеры, отражающие биологию опухолевых клеток. Наиболее важными из них являются:

- цитогенетические изменения, определяемые методом FISH;
- мутационный статус VH-генов;
- уровень экспрессии CD38.

Также появилось большое количество новых лекарственных средств: алкилирующие препараты, моноклональные антитела, ингибиторы внутриклеточной передачи сигнала.

Следовательно, основная задача на современном этапе – выявление оптимальных комбинированных режимов, определение роли новых препаратов для лечения ХЛЛ в зависимости от прогностических параметров заболевания.

Цитогенетические маркеры

Первые данные, описывающие хромосомные aberrации при ХЛЛ, появились в конце 70-х гг. прошлого века [4, 71]. При выполнении обычного рутинного анализа методом бондирования, возникают затруднения в связи с низкой пролиферативной активностью клеток. При использовании В-клеточных митогенов хромосомные аномалии выявляются у 40–50% пациентов [31, 32, 45]. С появлением в начале 1990-х гг. метода FISH стало возможным выявление хромосомных аномалий даже в интерфазных ядрах. Сегодня при помощи этого метода более чем у 80% больных ХЛЛ обнаруживаются цитогенетические изменения. Наиболее распространенными из них являются *del 13q14* (40–60%), трисомия 12-й хромосомы (15–30%), *del 11q22–23* (15–20%) и *del 17p13* (10%) [23, 25, 26, 36, 54, 59, 65]. В 1990 г. G. Juliusson и соавт. впервые описали прогностическое значение хромосомных аномалий. В частности, было показано, что выживаемость у пациентов с *del 13q* такая же, как у больных с нормальным кариотипом, но она значительно выше, чем при наличии трисомии 12-й хромосомы [47]. Дальнейшие исследования подтвердили различия в выживаемости и ответе на терапию в следующих подгруппах пациентов (рис. 1):

1. *Del 17p*

Данная поломка приводит к повреждению опухолевого супрессорного гена *TP53*, который играет ключевую роль в индукции апоптоза клеток, имеющих поврежденную ДНК. Блок этого механизма обуславливает неконтролируемую пролиферацию и клональную экспансию опухолевых клеток [33]. Действие флударабина, ритуксимаба, алкилирующих агентов ассоциировано с p53-сигнальным путем опухолевого роста. Поэтому комбинации на основе перечисленных лекарственных препаратов не эффективны у пациентов с делецией 17-й хромосомы [9, 75]. Возможно, в появлении данной хромосомной поломки играет роль микро-РНК_{34a} [24].

2. *Del 11q22*

ATM-ген, расположенный в этом локусе, кодирует белок, усиливающий действие p53 в ответ на повреждение ДНК. Повреждения гена ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при ХЛЛ [3]. У пациентов с *del 11q22* отмечаются

более молодой возраст, продвинутая стадия заболевания, генерализованная лимфаденопатия [31].

3. Трисомия 12-й хромосомы

В геномном регионе, вовлеченном в трисомию 12-й хромосомы, находятся онкоген *MDM-2* и ген циклина *D2*, регулирующие клеточный цикл. Однако их гиперэкспрессия отмечается в клетках ХЛЛ и в отсутствие этой aberrации [39]. Кроме того, ни один ген, роль которого доказана в патогенезе ХЛЛ, не идентифицирован на 12-й хромосоме.

4. *Del 13q14*

Тумор-супрессорный ген, вовлеченный в эту делецию, остается не идентифицированным. Существуют данные, что две микро-РНК, расположенные в этом регионе, регулируют экспрессию *bcl-2* [11, 15].

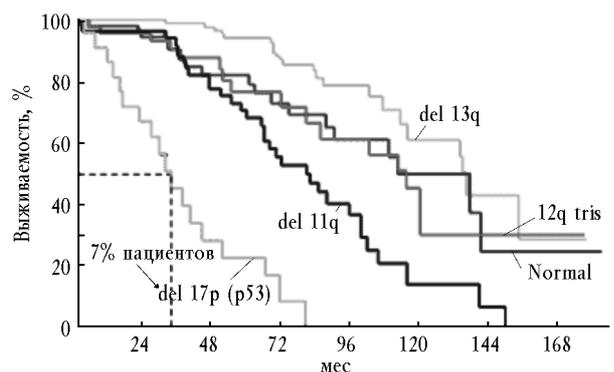


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов ХЛЛ при различных цитогенетических нарушениях (Dohner H. и соавт., 2000)

Мутационный статус *VH*-генов

При нормальном развитии В-лимфоциты подвергаются антигенной стимуляции в лимфоидных фолликулах вторичных лимфоидных органов. Формируется герминативный центр, в котором дендритные клетки при участии Т-лимфоцитов осуществляют презентацию антигена. Результатом является антигензависимая трансформация и дифференцировка В-лимфоцитов [57]. В основе этого процесса лежит появление соматических мутаций генов вариабельных регионов иммуноглобулинов В-клеточного рецептора, в результате чего клетка приобретает уникальное сродство к определенному виду антигена. Толь-

ко такие клетки выживают и подвергаются дальнейшей дифференцировке [74].

Первоначально считалось, что ХЛЛ — опухоль из префолликулярных В-клеток, так как в них не определялось соматической мутации *VH*-генов [10, 51, 60]. В исследовании G. Dighiero в 1994 г. впервые было выявлено наличие соматической мутации *VH*-генов в клетках у части больных ХЛЛ [73].

В 1997 г. была показана связь между мутационным статусом и специфическими хромосомными аномалиями. Так, по данным D.G. Oscier и соавт., практически у всех пациентов с трисомией 12-й хромосомы не определялось соматической мутации *VH*-генов, тогда как у пациентов с *del 13q14* *VH*-гены были мутированы [66]. Данный факт впервые натолкнул на мысль о том, что мутационный статус может нести прогностическую информацию. В 1999 г. это было независимо продемонстрировано в исследованиях T.J. Hamblin [40] и R.N. Damle [19]. Тогда же эти группы определили пороговый уровень гомологии *VH*-генов стандартным сиквенсам, при котором они могут считаться мутированными. У больных со степенью гомологии менее 98% медиана общей выживаемости оказалась в 3 раза выше по сравнению с пациентами с немутированными *VH*-генами. Необходимо отметить, что это наблюдение являлось достоверным только для пациентов со стадией А (Binet) и O-I (Rai). Также была показана связь мутационного статуса с потребностью в химиотерапевтическом лечении и ответом на него. В дальнейшем многие другие исследования подтвердили прогностическое значение мутационного статуса [2, 34, 41, 54, 58, 65, 77].

В 2007 г. группа ERIC опубликовала рекомендации по интерпретации мутационного статуса с целью стандартизации сиквенс-анализа. Подтвержден пороговый уровень гомологии 98% [35]. Сегодня существуют три стандартные базы для анализа нуклеотидных последовательностей. В данном исследовании использовалась база GenBank/IgBlast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast>). Также в настоящее время уделяется внимание стереотипу реаранжированных генов иммуноглобулинов [53].

Несмотря на очевидную прогностическую ценность цитогенетических данных и молекулярного профиля (мутированные и немутированные варианты), до сих пор окончательно не определена их взаимосвязь. Например, прогноз пациентов с отсутствием мутации *VH*-генов, но без хромосомных поломок *del 11q22* и *del 17p* мало отличается от прогноза больных с подобными поломками [80]. Более того, больные с *del 17p*, но мутированным вариантом могут иметь индолентное течение заболевания [5].

Уровень экспрессии CD38

Определение мутационного статуса — достаточно трудоемкий метод, который требует длительного времени и больших материальных затрат, что ограничивает его использование в рутинной практике. В связи с этим возникла необходимость определения суррогатных маркеров с таким же прогностическим значением. Первым маркером, для которого была обнаружена корреляция с мутационным статусом, явился CD38 [19].

CD38 — трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа. Его особенность состоит в том, что он, экспрессируясь на поверхности клетки, с одной стороны, принимает участие в адгезии и передаче внутриклеточных сигналов, а с другой, его внутрицитоплазматическая часть обладает ферментативной активностью. CD38 экспрессируется с разной интенсивностью на различных гемопоэтических клетках, преимущественно в ходе ранней дифференцировки и активации, хотя более всего он представлен на плазматических клетках. Функции этой молекулы и ее роль в патогенезе ХЛЛ описаны S. Deaglio и соавт. [20]. Устойчивость к апоптозу клеток центра фолликула связана с экспрессией CD38. Наличие этого маркера на зрелых клетках, как правило, свидетельствует об их активации. R.N. Damle и соавт. определили пороговый уровень экспрессии CD38 при ХЛЛ. Он составляет 30%. Также они отметили, что из 17 пациентов с высокой экспрессией CD38 (т.е. более 30%) все имели немутированные *VH*-гены, тогда как отрицательный мутационный статус был выявлен только у 3 из 20 человек с уров-

нем экспрессии CD38 менее 30%. Высокий уровень экспрессии CD38 ассоциировался с необходимостью раннего начала химиотерапии и меньшей общей выживаемостью даже у пациентов на ранних стадиях заболевания [35]. Также описана связь между уровнем экспрессии CD38 и другими прогностическими факторами: лейкоцитозом, уровнем удвоения лимфоцитов [44], типом инфильтрации костного мозга [28], выраженной лимфоаденопатией [21, 46], неблагоприятным кариотипом [18, 43, 76] уровнем β_2 -микроглобулина.

Развитие подходов к терапии хронического лимфолейкоза

Исторически терапия хронического лимфолейкоза была основана на применении алкилирующего препарата хлорбутина или его сочетания с глюкокортикоидными гормонами [72], реже применялись комбинированные режимы (СНОР, СVP) [62]. Эта терапия не меняла естественного течения заболевания; и ранее считалось, что пациенты, особенно пожилого возраста, умирают не от хронического лимфолейкоза, а от других причин [17]. Клинико-гематологической ремиссии (по критериям NCI) достигала только небольшая часть больных, и у большинства из них вскоре возникали рецидив или прогрессия заболевания [14]. Так, по данным D. Catovsky и соавт., медиана беспрогрессивной выживаемости у пациентов, получавших монотерапию хлорбутином, составила 18 мес и только 10% пациентов не имели прогрессии в течение 5 лет [13].

В дальнейшем стало очевидным, что большинство больных, особенно молодого возраста, погибает от осложнений, связанных с наличием у них хронического лимфолейкоза [12]. Таким образом, выживаемость зависит от полноты и длительности ремиссий [8, 49, 78, 79], причем качество этих ремиссий также является одним из важных факторов прогноза [16]. У пациентов с отсутствием минимальной остаточной болезни, доказанным при помощи иммунофенотипирования [70] или полимеразной цепной реакции [14], показатели эффективности терапии лучше [64]. В связи с этим был необходим поиск новых препа-

ратов и их комбинаций для достижения максимального противоопухолевого эффекта.

Первым препаратом, позволившим несколько увеличить частоту и продолжительность клинико-гематологических ремиссий, оказался пуриновый аналог флюдарабин. Несколько крупных рандомизированных исследований подтвердили большую эффективность терапии флюдарабином по сравнению с хлорбутином, но увеличения общей выживаемости у пациентов не отмечалось [56, 82]. Сочетанное применение флюдарабина и циклофосфана (режим FC) вызывало увеличение частоты достижения полных ремиссий с 15 до 38%, что привело к широкому применению режима FC в первой линии терапии [13]. Синергичность эффекта может объясняться тем, что флюдарабин ингибирует восстановление ДНК, разрушенной алкилирующими агентами, тем самым увеличивая их цитотоксический эффект [52]. Циклофосфан, в свою очередь, усиливает включение метаболитов флюдарабина в клеточную ДНК [48]. Это подтверждено еще двумя крупными рандомизированными исследованиями эффективности комбинации FC по сравнению с монотерапией флюдарабином [29, 30]. Так, по данным B.F. Eichhorst и соавт., общий ответ составил 94,0 против 82,9%, полный ответ — 23,0 против 6,7%, медиана БПВ — 48 против 18 мес [29]. Но вновь ни в одном из исследований не отмечено увеличения общей выживаемости.

Дальнейшим этапом в терапии хронического лимфолейкоза стало появление таргетных препаратов. Один из них — химерное моноклональное антитело к CD20 — ритуксимаб. CD20 — это трансмембранный фосфопротеин, экспрессирующийся более чем на 90% клеток при В-клеточных хронических лимфопролиферативных заболеваниях [81]. Связываясь с антигеном CD20, ритуксимаб реализует свой противоопухолевый эффект, включающий комплементзависимый лизис клеток, антителозависимую клеточную цитотоксичность и непосредственную индукцию апоптоза.

Флюдарабин подавляет экспрессию на опухолевых клетках CD55, CD59, CD49, являющихся белками-защитниками от системы комплемента, потенцируя тем самым комплементзависимую

клеточную цитотоксичность ритуксимаба. Последний, в свою очередь, сенсibiliзирует клетки к действию флюдарабина [1, 22]. Можно предположить, что ритуксимаб, ввиду его преимущественного воздействия на гемопоэтические клетки, не будет приводить к существенному увеличению негематологической токсичности терапии, в то же время повышая ее эффективность.

Флюдарабин потенцирует действие циклофосфана, а также усиливает цитотоксичность ритуксимаба, поэтому можно предположить, что одновременное применение всех трех препаратов (режим FCR) будет оптимальным. Данных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность комбинаций FC и FCR, к сожалению, нет.

В нашем исследовании проведено сопоставление эффективности этих режимов у пациентов с ХЛЛ по частоте и длительности ответа, а также определено, сохраняют ли свое значение такие ранее известные прогностические факторы, как возраст, стадия заболевания, мутационный статус VH-генов, уровень экспрессии CD38 при применении новых комбинаций препаратов.

Оценка эффективности терапии флюдарабин-содержащими режимами FC и FCR и возможности ее прогнозирования у пациентов

В исследование включен 101 пациент. Сравнительные демографические и клинические данные представлены в табл. 1. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стадиям заболевания. Вариант без мутаций VH-генов определялся у 69% пациентов в группе FC и у 62% — в группе FCR.

Таблица 1
Сравнение пациентов по основным характеристикам

Показатель	FCR	FC	p
Количество пациентов	40	61	
Возраст, лет	56 (41–73)	56 (40–78)	
М : Ж	2 : 1	2 : 1	
Стадия по Binet, абс. (%)			
А	7 (17)	11 (18)	0,58
В	24 (60)	27 (44)	0,09
С	9 (23)	23 (38)	0,08
Немутированный вариант	11 (n = 16)	23 (n = 37)	0,2

Медиана времени до начала терапии, мес	69% 12 (1–103)	62% 32 (1–278)	0,02
--	-------------------	-------------------	------

Уровень общего ответа у лиц, получавших флюдарабинсодержащие режимы, составил 90%, из них полных ремиссий — 47%.

При оценке временных характеристик главным показателем эффективности служила беспрогрессивная выживаемость (БПВ), поскольку именно она отражает противоопухолевую эффективность терапии. Медиана БПВ во всей группе больных составила 30 мес, что соответствует международным данным (рис. 2).

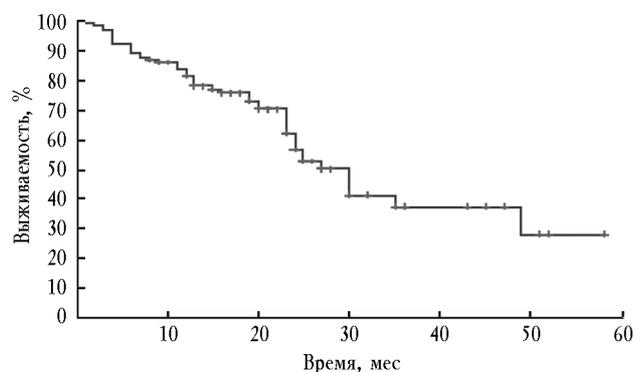


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость у пациентов, получавших флюдарабинсодержащие режимы

Одним из наиболее важных прогностических факторов, влияющих на показатели эффективности терапии флюдарабинсодержащими режимами, оказался мутационный статус VH-генов опухолевых клеток. Медиана БПВ у пациентов с немутированным вариантом VH-генов составила 24 мес, тогда как у больных, имеющих соматическую мутацию, она не достигнута (p = 0,026) (рис. 3).

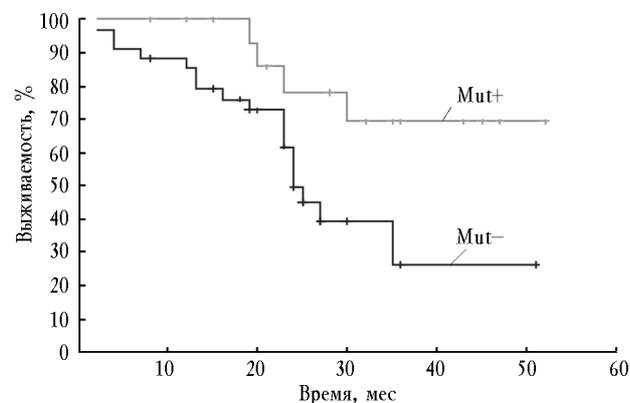


Рис. 3. Беспрогрессивная выживаемость в зависимости от мутационного статуса во всей выборке больных ($p = 0,026$)

Достоверные различия в беспрогрессивной выживаемости выявлены также в зависимости от уровня экспрессии CD38. Медиана БПВ при сроке наблюдения 60 мес не достигнута у пациентов с низкой экспрессией CD38, при высокой экспрессии она составила 25 мес ($p = 0,008$) (рис. 4).

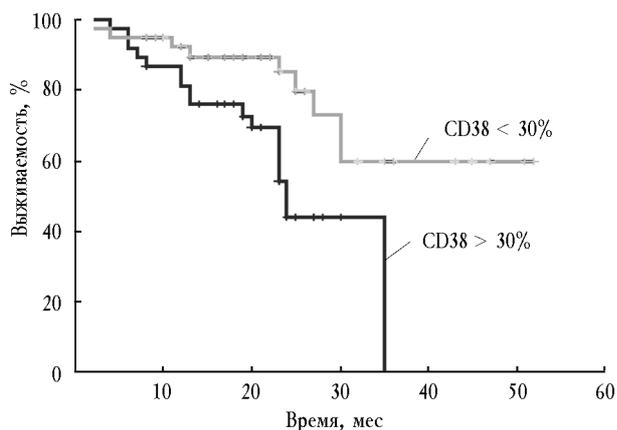


Рис. 4. Зависимость беспрогрессивной выживаемости от уровня экспрессии CD38 у пациентов, получавших флюдарабинсодержащие режимы ($p = 0,008$)

Необходимо отметить, что уровень экспрессии CD38 в нашем исследовании достоверно коррелировал с мутационным статусом (корреляция Пирсона $r = 0,5$; SPSS 14,0).

Большое значение имела стадия заболевания. Получены достоверные различия при оценке как беспрогрессивной ($p = 0,000$), так и общей выживаемости от лечения ($p = 0,08$). Они оказались выше у больных стадиями А + В по сравнению со стадией С (рис. 5).

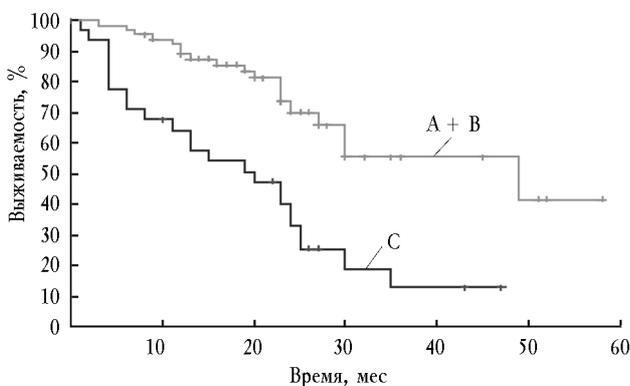


Рис. 5. Беспрогрессивная выживаемость в зависимости от стадии во всей выборке больных ($p = 0,000$)

Показатели эффективности терапии с высокой достоверностью зависели от скорости ответа. Медиана беспрогрессивной выживаемости не достигнута в случае достижения полного или частичного ответа после 3-го курса химиотерапии; у пациентов с ответом менее 50% она составила всего 13 мес ($p = 0,002$) (рис. 6).

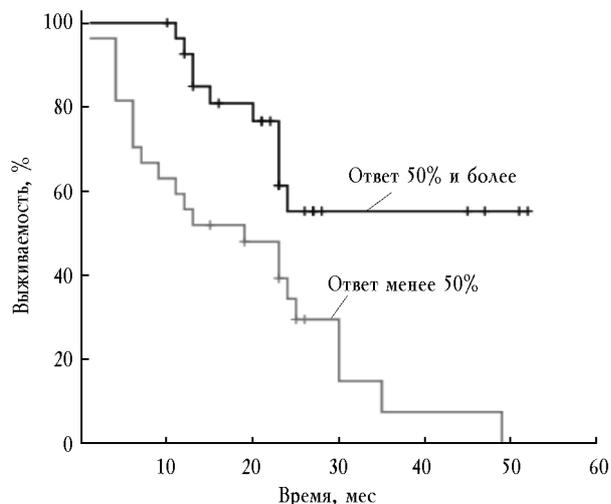


Рис. 6. Показатели беспрогрессивной выживаемости в зависимости от ответа после 3-го курса химиотерапии ($p = 0,002$)

Оказалось, что у больных с ранним достижением ответа преобладал мутированный вариант ХЛЛ. Следовательно, ранний ответ может быть суррогатным маркером генетически благоприятного варианта заболевания.

Сравнительная характеристика режимов FC и FCR

Режим FC получил 61 пациент (42 мужчины и 19 женщин) в возрасте от 40 до 78 лет (соотношение мужчин и женщин — 2 : 1). Медиана возраста составила 56 лет. На момент начала терапии анемия или тромбоцитопения была выявлена у 32% больных. Медиана времени до начала терапии составила 32 мес (1–278 мес).

При оценке показателей эффективности полученные результаты соответствовали данным

крупных международных исследований. Были достигнуты 23 полные (38%) и 30 частичных (49%) ремиссий. У 2 (3%) больных наблюдалась стабилизация течения заболевания и у 6 (10%) — прогрессия на фоне лечения. Таким образом, общий ответ на терапию составил 87%. Прогрессия на фоне терапии наблюдалась у 4 (10%) из 23 больных с вариантом без мутаций *VH*-генов и ни у одного из 14 больных с мутациями *VH*-генов ($p = 0,09$).

Режим FCR получили 40 больных, из них 27 мужчин и 13 женщин (соотношение 2 : 1), в возрасте от 41 до 73 лет. Медиана возраста — 56 лет. К моменту начала терапии 23% больных имели стадию с по Binet, или III—IV по Rai. Медиана времени до начала терапии составила 12 мес (1—103 мес).

Получены 24 полные (60%) и 14 частичных (35%) ремиссий. У 2 (5%) больных наблюдалась прогрессия на фоне лечения. Общий ответ составил 95%.

Сравнительная оценка результатов терапии представлена в табл. 2. Выявлены достоверные различия по частоте достижения полных ремиссий (60% в группе FCR и 38% в группе FC, $p = 0,023$), количеству смертей (35% в группе FC и 10% в группе FCR, $p = 0,0026$), общему количеству событий (58% в группе FC и 17,5% в группе FCR). Также группы существенно отличались при оценке временных показателей эффективности: медианы беспрогрессивной и общей выживаемости у пациентов, получавших режим FCR, не достигнуты, при терапии FC они составили 21 и 63 мес соответственно.

Таблица 2

Сравнение основных показателей эффективности

Показатель	FC	FCR	p
Полная ремиссия, абс. (%)	23 (38)	24 (60)	0,023
Частичная ремиссия, абс. (%)	30 (49)	14 (35)	0,11
ПР + ЧР, абс. (%)	53 (87)	38 (95)	0,16
Отсутствие ответа (прогрессия), абс. (%)	6 (10)	2 (5)	0,32
Медиана беспрогрессивной выживаемости, мес	21	Не достигну- та	—
События, число больных, абс. (%)	36 (58)	7 (17,5)	0,001
Медиана общей выживаемо-	63	Не достигну-	—

сти	та	
Число смертей, абс. (%)	22 (35)	4 (10) 0,0026

При медиане времени наблюдения 21 мес в группе FCR произошло 7 событий; в группе FC медиана времени наблюдения составила 29 мес, количество событий 36 ($p = 0,006$) (рис. 7).

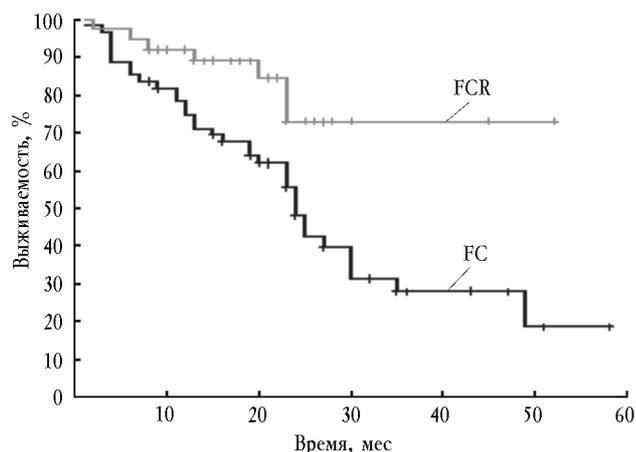


Рис. 7. Беспрогрессивная выживаемость в зависимости от режима терапии ($p = 0,006$)

Получены различия в общей выживаемости в пользу режима FCR ($p = 0,07$) (рис. 8).

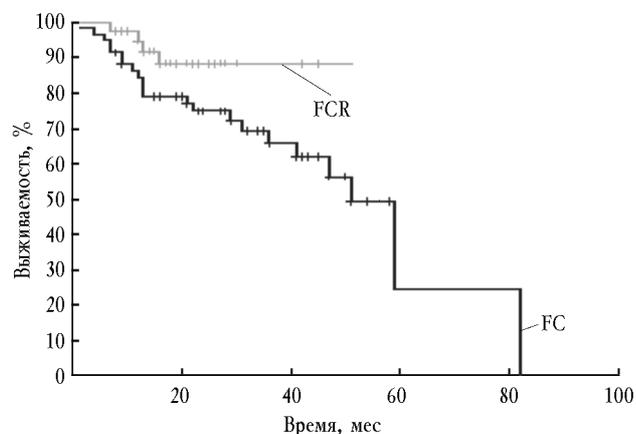


Рис. 8. Общая выживаемость в зависимости от режима терапии ($p = 0,07$)

Таким образом, режим FCR имел несомненные преимущества как по частоте ответа, так и при оценке не только беспрогрессивной, но и общей выживаемости. Эти данные согласуются с результатами проводимого в настоящее время исследования в MD Anderson Cancer Center.

Важной задачей было проанализировать, сохранили ли свое значение основные прогно-

стические маркеры в группе FCR. В данной группе выявлена зависимость БПВ и ОВ от мутационного статуса ($p = 0,046$ и $p = 0,038$ соответственно) и стадии заболевания ($p = 0,000$ и $p = 0,04$). В отношении мутационного статуса следует отметить, что наблюдалась тенденция к более частой встречаемости мутированного варианта среди больных со стадиями А и В (Binet).

Возникает вопрос, как действовать в случае резистентности или неэффективности при применении флюдарабинсодержащих режимов. Одним из подходов может быть использование алемтузумаба (кэмпаса). Под наблюдением находилось 4 больных в возрасте 52–63 года, у которых наблюдалась резистентность или прогрессия после использования флюдарабинсодержащих режимов. Были использованы алемтузумаб в монорежиме и в сочетании с флюдарабином (Flucam). Полные ремиссии получены у 2 больных, при этом у одного из них выявлена иммунологическая ремиссия при оценке с помощью проточной цитометрии, а у другого – редукция клона с делецией 17p на 50%. Стабилизация заболевания наблюдалась у 2 больных. Одним из самых серьезных побочных эффектов терапии алемтузумабом является серьезная инфекция, что наблюдалось у 3 из 4 пролеченных больных. В связи с этим у 2 пациентов пришлось прервать курс химиотерапии (связано с смv-панцитопенией и гепатитом). Таким образом, использование алемтузумаба следует рассматривать как следующую линию терапии после возникновения резистентности к флюдарабинсодержащим режимам, а также в качестве первой линии, особенно у молодых больных с факторами риска (немутированный вариант, делеция 17p).

Таким образом, в настоящее время режим FCR, вероятно, является единственным методом терапии, позволяющим увеличить продолжительность жизни больных ХЛЛ. Именно на это и должно быть направлено лечение. Мутационный статус сохраняет свое прогностическое значение в условиях данной терапии. Ранний ответ на лечение позволяет выявить больных с благоприятным прогнозом. Резистентность к

флюдарабинсодержащим режимам может быть преодолена с использованием алемтузумаба даже при наличии del 17p.

Несмотря на то что в последние годы наблюдается значительное усовершенствование методики проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах, точная роль аутологичной и аллогенной трансплантации ГСК в стандартах ведения пациентов с хроническим лимфолейкозом до сих пор не определена. Все описанные случаи трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при хроническом лимфолейкозе, как правило, относятся к пациентам, не ответившим на проведение стандартной химиотерапии или комбинированной терапии с использованием моноклональных антител [50].

Проведение аутологичной трансплантации ГСК в настоящее время все чаще рассматривается в качестве варианта терапии ХЛЛ, несмотря на отсутствие исследований, напрямую сопоставляющих использование стандартной химиотерапии и этого метода. Ауто-ТГСК дает потенциальную возможность достижения молекулярной ремиссии более чем у 65% пациентов, однако нет данных о достижении плато для общей и безрецидивной выживаемости. Результаты сравнительного исследования, проведенного P. Dreger и соавт. показали значительно более высокую выживаемость пациентов после проведения аутологичной ТГСК по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию [27]. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, мутационному статусу VH-генов и лейкоцитозу на момент диагноза. У пациентов с наличием генетических факторов риска, в частности с отсутствием мутации VH-генов, медиана безрецидивной выживаемости после проведения трансплантации составила 49 мес, что указывает на хороший эффект от проведения ауто-ТГСК даже среди данной группы больных. Однако отсутствие мутации VH-генов сохраняло свое значение в качестве предиктора неблагоприятного прогноза: практически все пациенты данной группы в течение 4 лет после проведения трансплантации имели доказанный рецидив заболевания. Для сравнения: в группе

лиц с наличием соматической мутации *VH*-генов лишь у одного из пациентов при медиане наблюдения более 72 мес был подтвержден рецидив заболевания [27, 38]. Также предиктором риска развития рецидива заболевания после проведения ауто-ТГСК является наличие минимальной остаточной болезни: определяемая в течение 6 мес после проведения трансплантации МОБ ассоциируется с высоким риском развития рецидива.

Кроме того, вероятным лимитирующим фактором, ограничивающим проведение аутологичной трансплантации, можно считать развитие вторичных опухолей.

В настоящее время остается не совсем ясным, связано ли развитие вторичных опухолей с основным заболеванием или оно является следствием проведения предтрансплантационных режимов кондиционирования. По данным J.G. Gribben и соавт., из 138 пациентов, подвергшихся аутологичной трансплантации, у 31 (19%) развились вторичные опухоли. Медиана между проведением трансплантации и верификацией диагноза вторичной опухоли составила 35 мес. Диагноз миелодиспластического синдрома был верифицирован у 13 пациентов, у 15 больных через 41 мес после проведения трансплантации развились другие солидные опухоли (колоректальный рак, рак легкого, простаты, меланома) [37].

К сожалению, сегодня также нет данных рандомизированных исследований, основанных на оценке эффективности проведения ауто-ТГСК в зависимости от сроков ее проведения. Однако результаты ретроспективных исследований свидетельствуют в пользу проведения трансплантации на ранних стадиях заболевания, т.е. в качестве консолидирующей терапии после достижения первой полной или частичной ремиссии [67].

Проведение аутологичной трансплантации можно считать перспективным направлением в терапии пациентов с ХЛЛ, но вместе с тем в настоящее время четко не определены показания к ее проведению, оптимальные сроки проведения и не разработаны рекомендации по выбору режима кондиционирования. Собствен-

ный опыт показывает, что у всех пациентов, которым была проведена ауто-ТГСК после достижения первой клинико-гематологической ремиссии, достаточно быстро развился рецидив заболевания.

Аллогенная трансплантация ГСК рассматривается сегодня в качестве перспективного направления в терапии ХЛЛ. Введение в последние годы немиелоаблативных режимов кондиционирования, в частности с использованием флюдарабина, антитимоцитарного иммуноглобулина и алемтузумаба, позволило в значительной степени снизить раннюю смертность, связанную с непосредственным проведением трансплантации, и вместе с тем сохранить эффект «трансплантат против опухоли». Следует отметить, что в большинство исследований, анализирующих эффективность трансплантации, включалось малое число больных с неблагоприятным прогнозом (del 17p).

Ожидаются исследования, посвященные оценке эффективности трансплантации гемопоэтических клеток у больных с неблагоприятными биологическими факторами прогноза.

Что нас ждет в дальнейшем в плане повышения эффективности терапии ХЛЛ?

1. Новые моноклональные антитела против различных эпитопов лейкоэмических клеток, при этом появляется тенденция к увеличению степени их «гуманизации» для снижения иммуногенности.

2. Оптимизация методов трансплантации гемопоэтических клеток и выявление контингента больных, которым данная терапия показана.

3. Методы иммунотерапии для борьбы с рецидивальной болезнью.

4. Ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей. В настоящее время появились исследования, обосновывающие целесообразность такого направления у больных ХЛЛ.

Литература

1. Alas S., Bonavida B., Emmanouilides C. Potentiation of fludarabine cytotoxicity on non-Hodgkin lymphoma by pentoxifylline and rituximab // *Anticancer Res.* 2000. V. 20. P. 2961–2966.
2. Aleskog A., Tobin G., Laurell A. et al. *VH* gene mutation

- status and cellular drug resistance in chronic lymphocytic leukemia // Eur. J. Haematol. 2004. V. 73. P. 407–411.
3. Austen B., Powell J.E., Alvi A. et al. Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL // Blood. 2005. V. 106. P. 3175–3182.
 4. Autio K., Turunen O., Pentilla O. et al. Human chronic lymphocytic leukemia: karyotypes in different lymphocyte populations // Cancer Gen. Cytogen. 1979. V. 1. P. 147–155.
 5. Best O.G., Gardiner A.C. et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP 53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. Leukemia advance online publication, 25 Sept. 2008. doi: 10.1038/leu.2008. P. 260.
 6. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // Cancer. 1981. V. 48. P. 198–206.
 7. Binet J.L., Lepoprier M., Dighiero G. et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance // Cancer. 1977. V. 40. P. 855–864.
 8. Boch F., Ferrer A., Lopes-Guillermo A. et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia // Br. J. Haematology. 2002. V. 119. P. 323–328.
 9. Byrd J.C., Gribben J.G., Peterson B.L. et al. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemioimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk adapted therapy // J. Clin. Oncol. 2006. V. 24. P. 437–443.
 10. Caligaris-Cappio F. B-chronic lymphocytic leukemia: a malignancy of anti-self B cells // Blood. 1996. V. 87. P. 2615–2620.
 11. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. V. 99. P. 15524–15529.
 12. Call T.G., Phyllyk R.L., Noel P. et al. Incidence of chronic lymphocytic leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1989, with emphasis on changes in initial stage at diagnosis. Mayo Clinic Proceedings // Mayo Clinic. 1994. V. 69. P. 323–328.
 13. Catovsky D., Richards S., Matutes E., Oscier D. UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group & NCRI Chronic Lymphocytic Leukemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia (the LRF CLL4 Trial): a randomized controlled trial // Lancet. 2007. V. 370. P. 230–239.
 14. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists Collaborative Group // J. Nat. Cancer Institute. 1999. V. 91. P. 861–868.
 15. Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M. et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005. V. 102. P. 13944–13949.
 16. Constantine S. Tam, O'Brien S., Wierda W. et al. Long term results of the fludarabine, cyclophosphamide & rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia // Blood. Prepublished online. Ahr 14. 2008.
 17. Constantine S. Tam, Keating M.J. Chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia // Best Practice & Clinical Hematology. 2007. V.20. 3. P. 479–498.
 18. D'Arena G., Musto P., Cascavilla N. et al. CD38 expression correlates with adverse biological features and predicts poor clinical outcome in B-cell chronic lymphocytic leukemia // Leuk. Lymphoma. 2001. V. 42. P. 109–114.
 19. Damle R.N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia // Blood. 1999. V. 94. P. 1840–1847.
 20. Deaglio S., Vaisitti T., Aydin S. et al. In-tandem insight from basic science combined with clinical research: CD38 as both marker and key component of the pathogenetic network underlying chronic lymphocytic leukemia // Blood. 2006. V. 108. P. 1135–1144.
 21. Del Poeta G., Maurillo L., Venditti A. et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia // Blood. 2001. V. 98. P. 2633–2639.
 22. Demidem A., Lam T., Alas S., et al: Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B-cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs // Cancer Biother. Radiofarm. 1997. V. 12. P. 177–186.
 23. Dewald G.W., Brockman S.R., Paternoster S.F. et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukemia // Br. J. Haematol. 2003. V. 121. P. 287–295.
 24. Dijkstra M.K., van Veer K., Tielemans D. et al. 17p13/TP53 deletion in B-CLL patients is associated with microRNA-34a down regulation. Leukemia (2008), 1–2. Leukemia advance online publication, 25 September 2008. 10.1038/leu.2008. P. 264.
 25. Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 1910–1916.
 26. Dohner H., Stilgenbauer S., James M.R. et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis // Blood. 1997. V. 89. P. 2516–2522.
 27. Dreger P., Stilgenbauer S., Benner A. et al. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk matched analysis based on the VH gene mutational status // Blood. 2004. V. 103. P. 2850–2858.
 28. Durig J., Naschar M., Schmucker U. et al. CD38 expression is an important prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia // Leukemia. 2002. V. 16. P. 30–35.
 29. Eichhorst B.F., Bush R., Hopfinger G. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia // Blood. 2006. V. 107. P. 885–891.
 30. Flinn I.W., Neuberger D.S., Grever M.R. et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997 // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. P. 793–798.
 31. Gahrton G., Robert K.H., Friberg K. et al. Extra chromosome 12 in chronic lymphocytic leukemia // Lancet. 1980. V. 1. P. 146–147.
 32. Gahrton G., Robert K.H., Friberg K. et al. Nonrandom chromosomal aberrations in chronic lymphocytic leukemia revealed by polyclonal B-cell-mitogen stimulation // Blood. 1980. V. 56. P. 640–647.
 33. Gaidano G., Newcomb E.W., Gong J.Z. et al. Analysis of alterations of oncogenes and tumor suppressor genes in chronic lymphocytic leukemia // Am. J. Pathol. 1994. V. 144. P. 1312–1319.
 34. Ghia P., Guida G., Stella S. et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression // Blood. 2003. V. 101. P. 1262–1269.
 35. Ghia P., Stamatopoulos K., Belessi C. et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia // Leukemia. 2007. V. 21. P. 1–3.
 36. Glassman A.B., Hayes K.J. The value of fluorescence in situ

- hybridization in the diagnosis and prognosis of chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Gen. Cytogen.* 2005. V. 158. P. 88–91.
37. **Gribben J.G.** Salvage therapy for CLL and the role of stem cell transplantation. *Hematology // Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* P. 292–298.
 38. **Gribben J.G., Zahrieb D., Stephans K. et al.** Autologous and allogeneic stem cell transplantation for poor-risk chronic lymphocytic leukemia.
 39. **Haidar M.A., El-Hajj H., Bueso-Ramos C.E. et al.** Expression profile of MDM-2 proteins in chronic lymphocytic leukemia and their clinical relevance // *Am. J. Hematol.* 1997. V. 54. P. 189–195.
 40. **Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A. et al.** Unmutated *Ig V(H)* genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* 1999. V. 94. P. 1848–1854.
 41. **Hamblin T.J., Orchard J.A., Ibbotson R.E. et al.** CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease // *Blood.* 2002. V. 99. P. 1023–1029.
 42. **Han T., Barcos M., Emrich L. et al.** Bone marrow infiltration patterns and their prognostic significance in chronic lymphocytic leukemia: correlations with clinical, immunologic, phenotypic, and cytogenetic data // *J. Clin. Oncol.* 1984. V. 2. P. 562–570.
 43. **Hayat A., O'Brien D., O'Rourke P. et al.** CD38 expression level and pattern of expression remains a reliable and robust marker of progressive disease in chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* 2006. V. 47. P. 2371–2379.
 44. **Heintel D., Schwarzinger I., Chizzali-Bonfadin C. et al.** Association of *CD38* antigen expression with other prognostic parameters in early stages of chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* 2001. V. 42. P. 1315–1321.
 45. **Hurley J.N., Fu S.M., Kunkel H.G. et al.** Chromosome abnormalities of leukemic B lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia // *Nature.* 1980. 283. P. 76–78.
 46. **Ibrahim S., Keating M., Do K.A. et al.** CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* 2001. V. 98. P. 181–186.
 47. **Juliusson G., Oscier D.G., Fitchett M. et al.** Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities // *N. Engl. J. Med.* 1990. V. 323. P. 720–724.
 48. **Kawai Y., Plunkett W.** DNA repair induced by 4-hydroperoxycyclophosphamide permits fludarabine nucleotide incorporation and is associated with synergistic induction of apoptosis in quiescent human lymphocytes // *Blood.* 1999. V. 94. P. 655a (abstract 2910).
 49. **Keating M., O'Brien S. et al.** Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy // *Blood.* 1998. V. 92. P. 1165–1171.
 50. **Kharfan-Dabaja M.A., Anasetti C., Santos E.S.** Hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: an evolving concept // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007. V. 13. P. 373–385.
 51. **Kipps T.J., Tomhave E., Pratt L.F. et al.** Developmentally restricted immunoglobulin heavy chain variable region gene expressed at high frequency in chronic lymphocytic leukemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989. V. 86. P. 5913–5917.
 52. **Koehi U., Ying Yang, Novak B. et al.** Effect of combined treatment with 4-hydroperoxycyclophosphamide and fludarabine on cytotoxicity and repair of damaged DNA. *Acute leukemia VII: Experimental Approaches and Novel Therapies.* Berlin: Springer-Verlag, 1998. P. 549–555.
 53. **Kostas Stamatopoulos, Chrysoula Bellesi, Carol Moreno et al.** Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: pathogenetic implication and clinical correlation // *Blood.* 2007. V. 109. P. 259–270.
 54. **Krober A., Seiler T., Benner A. et al.** V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* 2002. V. 100. P. 1410–1416.
 55. **Lee J.S., Dixon D.O., Kantarjian H.M. et al.** Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients // *Blood.* 1987. V. 69. P. 929–936.
 56. **Leporier M., Chevret S., Cazin B. et al.** Randomized comparison fludarabine, CAP, CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients // *Blood.* 2001. V. 98. P. 2319–2325.
 57. **McLennan I.C.** Somatic mutation. From the dark zone to the light // *Curr. Biol.* 1994. V. 4. P. 70–72.
 58. **Marasca R., Maffei R., Morselli M. et al.** Immunoglobulin mutational status detected through single-round amplification of partial V(H) region represents a good prognostic marker for clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia // *J. Mol. Diagn.* 2005. V. 7. P. 566–574.
 59. **Mayr C., Speicher M.R., Kofler D.M. et al.** Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* 2006. V. 107. P. 742–751.
 60. **Meeker T.C., Grimaldi J.C., O'Rourke R. et al.** Lack of detectable somatic hypermutation in the V region of the Ig H chain gene of a human chronic B lymphocytic leukemia // *J. Immunol.* 1988. V. 141. P. 3994–3998.
 61. **Molica S.** Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients // *Leuk. Lymphoma.* 2006. V. 47. P. 1477–1480.
 62. **Montserrat E., Alcalá A., Parody R. et al.** Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone // *Cancer.* 1985. V. 56. P. 2369–2375.
 63. **Montserrat E., Gomis F., Vallespi T. et al.** Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults // *Blood.* 1991. V. 78. P. 1545–1551.
 64. **Moreton P., Kennedy B., Lucas G. et al.** Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with prolonged survival // *J. Clin. Oncology.* 2005. V. 23. P. 2971–2979.
 65. **Oscier D.G., Gardiner A.C., Mould S.J. et al.** Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, *IGVH* gene mutational status, and loss or mutation of the *p53* gene are independent prognostic factors // *Blood.* 2002. V. 100. P. 1177–1184.
 66. **Oscier D.G., Thompson A., Zhu D. et al.** Differential rates of somatic hypermutation in V(H) genes among subsets of chronic lymphocytic leukemia defined by chromosomal abnormalities // *Blood.* 1997. V. 89. P. 4153–4160.
 67. **Paneesha S., Milligan D.W.** Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia // *Br. J. Haematology.* 2004. V. 128. P. 145–152.
 68. **Rai K.R.** A critical analysis of staging in CLL. In: Gale R.P., Rai K.R., eds. *Chronic lymphocytic leukemia: recent progress and future directions* Vol. 59. N.Y.: Alan R. Liss, 1987. P. 253–264.
 69. **Rai K.R., Savitsky A., Cronkite E.P. et al.** Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* 1975. V. 46. P. 219–234.
 70. **Rawstron A.C., Kennedy B., Evans P.A. et al.** Quantitation of minimal residual levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy // *Blood.* 2001. V. 98. P. 29–35.

Стадник Е.А., Никитин Е.А., Алексеева Ю.А. и др. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы...

71. **Robert K.H., Moller E., Gahrton G. et al.** B-cell activation of peripheral blood lymphocytes from patients with chronic lymphatic leukemia // *Clin. Exp. Immunol.* 1978. V. 33. P. 302—308.
72. **Sawitsky A., Rai K.R., Glidewell O., Silver R.T.** Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patient with chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* 1977. V. 50. P. 1049—1059.
73. **Schroeder Jr H.W., Dighiero G.** The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: analysis of the antibody repertoire // *Immunol. Today* 1994. V. 15. P. 288—294.
74. **Shaffer A.L., Rosenwald A., Staudt L.M.** Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation // *Nat. Rev. Immunol.* 2002. V. 2. P. 920—932.
75. **Sturm I., Bosanquet A.G., Hermann S. et al.** Mutation of p53 and consecutive selective drug resistance in B-CLL occurs as a consequence of prior DNA-damaging chemotherapy // *Cell Death Differ.* 2003. V. 10. P. 477—484.
76. **Thornton P.D., Fernandez C., Giustolisi G.M. et al.** CD38 expression as a prognostic indicator in chronic lymphocytic leukemia // *Hematol. J.* 2004. V. 5. P. 145—151.
77. **Tobin G., Thunberg U., Laurell A. et al.** Patients with chronic lymphocytic leukemia with mutated *VH* genes presenting with Binet stage B or C form a subgroup with a poor outcome // *Haematologica.* 2005. V. 90. P. 465—469.
78. **Wierda W., O'Brien S., Faderl S. et al.** A retrospective comparison of three sequential group of patients with recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens // *Cancer.* 2006. V. 106. P. 337—345.
79. **Wierda W., O'Brien S., Wen S. et al.** Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncology.* 2005. V. 23. P. 4070—4078.
80. **Zenz T., Dohner H. et al.** Molecular diagnostics in chronic lymphocytic leukemia. Patogenetic and clinical implications // *Leuk. & Lymph.* May 2008. V. 49 (5). P. 864—873.
81. **Zhou L.J., Tedder T.F.** CD20 Workshop Panel Report. Leucocyte Typing V White Cell Differentiation Antigens. Oxford: Oxford University, 1995. P. 511—514.
82. **Zhu Q., Tan D.C., Samuel M. et al.** Fludarabine in comparison to alkylator-based regimen as induction therapy for chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis // *Leuk. Lymphoma.* 2004. V. 45. P. 2239—2245.