

## Материалы 18-го конгресса Европейской гематологической ассоциации — ЕНА (2013 г., Стокгольм)

Подготовила канд. мед. наук О.Ю. Баранова

С 13 по 16 июня в Стокгольме (Швеция) проходил 18-й конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА), на котором обсуждались актуальные проблемы гематологии, в т. ч. вопросы патогенеза и терапии острых лейкозов. В настоящем обзоре кратко представлены основные направления научных исследований и их результаты в этой сложной области онкогематологии.

### ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

В настоящее время первостепенное значение приобретает изучение прогноза и оптимизация лечебных подходов при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) с учетом их молекулярно-генетического профиля. В публикации L. Bullinger и H. Dohner из Германии, представленной в разделе обучающих материалов конгресса, приведена подробная характеристика уже известных молекулярно-генетических маркеров, прогностическое значение которых учитывается при выборе современной терапии ОМЛ взрослых. Кроме того, авторами представлена информация о новых, широко изучаемых в клинических исследованиях молекулярных маркерах.

Исследования последних лет указывают на выраженную гетерогенность молекулярно-генетических характеристик ОМЛ. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. более половины вариантов ОМЛ выделяются на основе цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик. Информация о генетическом профиле заболевания стала все больше использоваться в клинической практике. Первостепенная важность таких исследований определяется тем обстоятельством, что цитогенетические и молекулярно-генетические изменения представляют собой мощные факторы прогноза. Кроме того, некоторые генетические и эпигенетические aberrации используются в качестве мишеней для новых препаратов. Подробная молекулярная характеристика заболевания позволяет более точно мониторировать минимальную остаточную болезнь (МОБ).

В настоящее время проводятся исследования мутационного и экспрессионного статуса различных генов. Изучаются мутации в генах, кодирующих транскрипционные факторы (WT1, RUNX1 и GATA2), а также в генах, регулирующих процессы транскрипции (NRAS, KRAS, CBL, KIT, и RAD21) и участвующих в эпигенетических событиях (TET2, IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1, MLL, TET1, BCOR, NSD1, PHF6, DNMT1, NSD1, EZH2, MLL3). Прогностическое значение большинства из этих молекулярных маркеров на-

ходится на стадии изучения в ряде недавно инициированных исследований. L. Bullinger и H. Dohner в своей публикации приводят сводные данные о прогностическом значении некоторых наиболее важных в клинической практике молекулярно-генетических маркеров при ОМЛ и их влиянии на выбор оптимальной лечебной тактики (табл. 1).

#### Острый промиелоцитарный лейкоз

В обзорной лекции S.M. Ramadan и соавт. обсуждается роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), а также рассмотрены современные подходы и предложен алгоритм лечения рецидивов этого заболевания.

В настоящее время, по данным крупных многоцентровых исследований, комбинации полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) с содержащими антрациклин схемами химиотерапии позволяют достичь более чем у 80 % пациентов высоких показателей отдаленной выживаемости и признаны стандартом терапии первой линии при ОПЛ. Наряду с этим за последнее время были получены обнадеживающие результаты терапии триоксидом мышьяка (Trisepox®; АТО). Так, недавно опубликованные результаты промежуточного анализа в рамках крупного рандомизированного исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность стандартного терапевтического подхода (АТРА + химиотерапия) и комбинации АТРА + АТО в благоприятной прогностической группе больных (число лейкоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ ; 75 % всех пациентов) в качестве терапии первой линии [Lo-Coco F., Blood 2012; 120: 6 (abstr.)]. Таким образом, арсенал современных высокоэффективных препаратов (индукторов дифференцировки) делает прогноз ОПЛ более благоприятным; возможно, в ближайшее время можно ожидать изменений в современных стандартах терапии первой линии при этом заболевании, в большей степени направленных на уменьшение цитостатической нагрузки с ее заменой на препараты таргетного действия.

**Таблица 1.** Прогностическое значение и лечебные подходы при острых миелоидных лейкозах с различными молекулярно-генетическими нарушениями (цит. по [Dohner H., Gaidzik V. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2011; 2011: 36–42])

Молекулярный маркер	Прогноз	Оптимальная лечебная тактика
Химерные гены RUNX1-RUNX1T1 и CBFB-MYH11	Благоприятный прогноз у пациентов разных возрастных групп (дополнительная трисомия хромосомы 22 связана с более высокой БРВ при ОМЛ с inv(16) Дополнительные мутации гена KIT и, вероятно, мутации FLT3 ухудшают прогноз Высокий риск рецидива при МОБ+	Стандартная терапия включает индукцию «3+7» с последующими курсами высоких доз цитарабина (в т. ч. у пациентов старших возрастных групп) АллоТГСК — метод выбора для отдельной группы пациентов с факторами неблагоприятного прогноза (лейкоцитоз, МОБ+) Дазатиб (ингибитор KIT) в комбинации с интенсифицированной индукцией и консолидацией изучается в клинических исследованиях II фазы Добавление GO (гемтузамаба озогомицин, анти-CD33, Милотарг) статистически значимо улучшает ОВ (данные исследования MRC15)
Мутации гена MLL	Прогноз неблагоприятный, кроме ОМЛ с (9;11)	АллоТГСК позволяет улучшить результаты терапии в группе молодых пациентов Использование новых препаратов в рамках клинических исследований (гипометилирующие агенты, ингибиторы метилтрансферазы DOT1L)
NPM1	Мутации гена NPM1 в отсутствие мутаций FLT3-ITD (при ОМЛ с нормальным кариотипом) связаны с благоприятным прогнозом во всех возрастных группах (в т. ч. у больных старше 70 лет) Прогностическое значение дополнительных мутаций генов IDH1, IDH2, DNMT3A и TET2 изучается	Стандартная индукция «3+7» с последующими курсами консолидации высокими дозами цитарабина — терапия выбора при ОМЛ с генотипом NPM1+ и FLT3-ITD– при нормальном кариотипе. Для этой группы ОМЛ в ПР1 проведение аллоТГСК не оправдано, за некоторыми исключениями (персистенция МОБ) При ОМЛ с NPM1+ в старших возрастных группах целесообразно проведение стандартной по интенсивности терапии Обнаружение мутаций в генах IDH1, IDH2, DNMT3A (помимо FLT3) не требует изменений в терапии
CEBPA	Мутации в гене CEBPA (биаллельные, двойные) при ОМЛ с нормальным кариотипом связаны с благоприятным прогнозом Роль мутаций гена CEBPA у пациентов старших возрастных групп изучается	Целесообразно проведение стандартной по интенсивности индукционной и консолидирующей терапии Преимущества аллоТГСК в ПР1 не доказаны
FLT3-ITD	Прогноз неблагоприятный	Целесообразно проведение аллоТГСК у молодых пациентов Рекомендовано, по возможности, включение пациентов в клинические исследования II–III фазы по изучению ингибиторов FLT3-тирозинкиназы 1-го (мидостаурин, лестауртиниб, сорафениб) и 2-го поколений (квизартиниб)
TP53	Прогноз неблагоприятный Мутации/делеции гена TP53 в большинстве случаев встречаются при ОМЛ с комплексными хромосомными аномалиями (56–78 %)	АллоТГСК статистически значимо не улучшает прогноз Рекомендовано участие в клинических исследованиях
WT1	Данные о прогностической роли противоречивые. Большинство исследований указывает на неблагоприятный прогноз	Не разработана
RUNX1	Неблагоприятный прогноз Во всех исследованиях показано ухудшение непосредственной эффективности и отдаленных результатов терапии	Оптимальный терапевтический подход не разработан В одном исследовании (AMLSG) доказана роль аллоТГСК в улучшении результатов терапии (данные требуют подтверждения)
TET2	Прогностическая роль неясна: в исследовании CALGB выявлено ухудшение прогноза при ОМЛ NPM1+ и FLT3-ITD–. Группа AMLSG эти данные не подтвердила	Не разработана
IDH1	Мутации гена IDH1 увеличивают риск рецидива и ухудшают ОВ при ОМЛ с нормальным кариотипом	Не разработана На стадии доклинических исследований находятся ингибиторы IDH
IDH2	Мутации DNHR172 редки и обнаруживаются только в сочетании с другими неслучайными мутациями генов NPM1, CEBPA, FLT3-ITD Данные о прогностическом значении мутации IDH2R140 противоречивы. Имеются сообщения о ее благоприятной прогностической роли	Не разработана На стадии доклинических исследований находятся ингибиторы IDH
DNMT3A	Связаны с цитогенетическими aberrациями промежуточного прогноза (в частности, при ОМЛ с нормальным кариотипом), с мутациями генов FLT3, NPM1 и IDH Прогностическое значение изучается	Не разработана

аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; БРВ — безрецидивная выживаемость; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ — общая выживаемость; ПР1 — первая полная ремиссия.

При обсуждении роли трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) ведущие эксперты сходятся во мнении о целесообразности использования этого метода лечения только во второй и последующих ремиссиях

[Sanz M. Blood 2009; 113: 1875–91]. К настоящему времени не получено статистически значимых доказательств неблагоприятной прогностической роли каких-либо дополнительных факторов в пользу проведения ТГСК

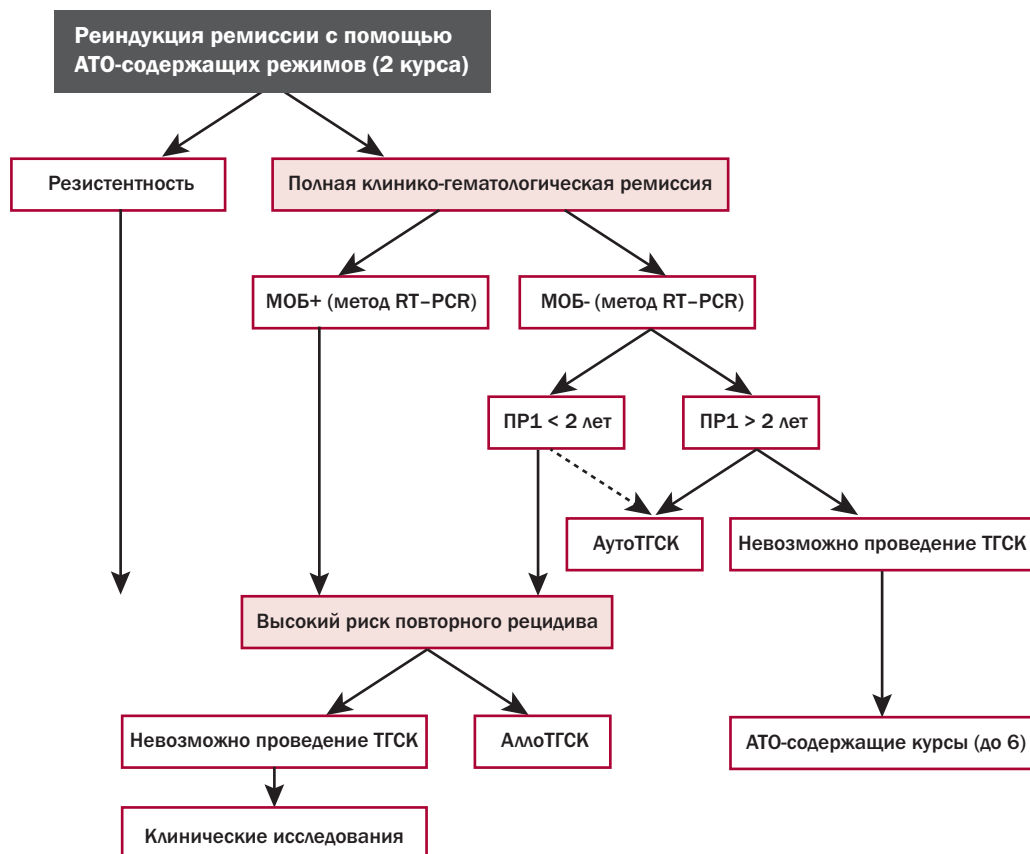
после стандартной химиотерапии в комбинации с АТРА. Хорошо известные факторы неблагоприятного прогноза, такие как лейкоцитоз, экспрессия CD56 или мутации гена FLT3, не могут служить показанием к выполнению ТГСК в первой ремиссии. Прогноз у этих пациентов остается хорошим даже при проведении стандартного лечения.

При рецидивах шанс на получение второй ремиссии с помощью триоксида мышьяка (АТО) высокий (около 85–90 %). В тех случаях, когда АТО использовался на этапе индукции первой ремиссии, его повторное применение при рецидивах демонстрирует высокую эффективность и дает шанс на получение молекулярной ремиссии у 80 % больных. Авторы публикации особо подчеркивают, что ни аллогенная, ни аутологичная ТГСК не имеют значения в первой ремиссии ОПЛ.

В настоящее время при развитии рецидивов большинство пациентов получают химиотерапию в комбинации с АТРА. В связи с продолжающимся ростом интереса к схемам индукционной терапии с исключением цитостатических агентов (комбинация АТРА + АТО) у первичных больных, по мнению S.M. Ramadan и соавт., в скором времени можно ожидать роста числа рецидивов. В целом при развитии рецидивов после терапии только дифференцировочными агентами можно рассчитывать на высокую эффективность стандартной комбинации АТРА с цитостатическими препаратами в качестве реиндукции и консолидации повторной ремиссии. Кроме того, в этой когорте пациентов будет оправдано изучение роли ТГСК. В то же время редкость ОПЛ делает затруднительным проведение проспективных рандомизированных исследований по определению оптимальной терапии рецидивов.

В группе пациентов с рецидивами после стандартного лечения (химиотерапия + АТРА) может быть рекомендована терапия индукции препаратом АТО с последующей консолидацией АТО + АТРА. В настоящее время не существует общепринятых утвержденных рекомендаций по консолидации повторной ремиссии, достигнутой с помощью АТО. Это объясняется слишком малым числом наблюдений. Вопрос оптимальной лечебной тактики (аллоТГСК, аутоТГСК, длительная терапия АТО с или без АТРА либо химиотерапии) еще предстоит изучать. Выбор варианта консолидации после АТО + АТРА зависит от целого ряда факторов: возраста пациента, соматического статуса, продолжительности первой ремиссии, наличия HLA-совместимого донора, МОБ-статуса.

К несомненным преимуществам аутоТГСК относится ее меньшая токсичность по сравнению с аллоТГСК. В то же время аутоТГСК может быть рекомендована только при достижении повторной молекулярной ремиссии. По мнению S.M. Ramadan и соавт., аутоТГСК может быть эффективным и безопасным методом лечения у пациентов с поздним рецидивом (более 2 лет от времени достижения полной ремиссии — ПР) при условии достижения второй молекулярной ремиссии. АллоТГСК, по-прежнему, остается методом выбора при развитии ранних рецидивов (длительность первой ремиссии менее 2 лет), а также у пациентов без второй молекулярной ремиссии после двух циклов АТО ± АТРА либо при наличии HLA-совместимого донора. Проведение длительной терапии АТО целесообразно у пациентов, которым невозможно выполнить ТГСК, или на предтрансплантационном этапе во время поиска HLA-совместимого донора. Алгоритм терапии рецидивов ОПЛ представлен на рис. 1.



**Рис. 1.** Алгоритм терапии рецидивов острого промиелоцитарного лейкоза. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association 2013; 7(1): 64] RT-PCR — полимеразная цепная реакция в реальном времени.

**Таблица 2.** Группы риска при острых миелоидных лейкозах с учетом цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик, предложенная R. Kihara и соавт. [P045]

Группы прогноза	Цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики	4-летняя ОВ, %
Благоприятный	СВФ-ОМЛ Мутации NPM1 или мутации СЕВРА (нормальный кариотип) без мутаций FLT3-ITD и DNMT3A	73
Промежуточный	Мутации FLT3-ITD или DNMT3A Хромосомные aberrации промежуточного прогноза	37
Неблагоприятный	Мутации TP53, MLL-PTD, RUNX1 или GATA2	5

**Обзор рефератов и постерных докладов по ОМЛ**

Большое количество рефератов и постерных работ, представленных на конгрессе, было посвящено изучению молекулярно-генетических характеристик ОМЛ и их прогностического значения. Так, в работе R. Kihara и соавт. [P045] проведен анализ молекулярно-генетического профиля при ОМЛ, а также разработана собственная классификация групп риска. В исследование было включено 197 пациентов с ОМЛ в рамках исследования AML201 (Japan Adult Leukemia Study Group — JALSG). Проводился анализ мутационного статуса 51 гена, а также изучались цитогенетические характеристики лейкозных клеток. Было установлено, что мутации генов FLT3, NPM1, СЕВРА, DNMT3A и IDH2 преимущественно определялись при ОМЛ с нормальным кариотипом, в то время как мутации KIT и TP53 — при СВФ-ОМЛ и ОМЛ с комплексными нарушениями кариотипа соответственно. В многофакторном анализе независимыми факторами прогноза для достижения ПР оказались мутации NPM1 дикого типа, а также все аномалии кариотипа, кроме прогностически благоприятных. По данным однофакторного анализа, мутации FLT3-ITD, DNMT3A, TP53, RUNX1 и MLL-PTD статистически значимо ухудшали показатели общей выживаемости (ОВ). Кроме того, мутации DNMT3A, GATA2, MLL-PTD и TP53 ухудшали прогноз во всех выделенных в соответствии с рекомендациями European LeukemiaNet группах прогноза.

На основании полученных данных авторами исследования была предложена классификация групп риска (табл. 2). За основу была взята классификация групп риска, предложенная European LeukemiaNet, в которой учитываются молекулярно-генетические и цитогенетические характеристики заболевания. С учетом полученных в ходе исследования результатов в данную классификацию был внесен ряд изменений. Так, авторы работы предлагают выделять три группы риска, в которых были получены статистически значимые различия по показателям ОВ: благоприятная ( $n = 83$ ; показатели 4-летней ОВ составили 73 %, бессобытийной выживаемости [БСВ] — 48 %, ПР — 93 %); промежуточная ( $n = 83$ ; 4-летняя ОВ — 37 %, БСВ — 21 %, ПР — 80 %), неблагоприятная ( $n = 31$ ; 4-летняя ОВ — 5 %, ПР — 58 %). Для удобства сравнения в табл. 3 представлена классификация групп риска European LeukemiaNet.

В работе исследователей из Кореи [P663] проанализирована частота и прогностическая роль мутаций 11 генов (FLT3-ITD, NPM1, DNMT3a, IDH1, IDH2, TET2, NRAS, WT1, DNAN11, SF3B1 и PHF6), участвующих в процессах онкогенеза при острых лейкозах.

**Таблица 3.** Группы риска при острых миелоидных лейкозах с учетом цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик, предложенная European LeukemiaNet [Dohner H. et al. Blood 2010; 115: 453–74]

Группы прогноза	Цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики
Благоприятный	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Мутации NPM1 без FLT3-ITD (нормальный кариотип) Мутации СЕВРА (нормальный кариотип)
Промежуточный-1	Мутации NPM1 и FLT3-ITD (нормальный кариотип) Мутации NPM1 дикого типа и FLT3-ITD (нормальный кариотип) Мутации NPM1 дикого типа без FLT3-ITD (нормальный кариотип)
Промежуточный-2	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL Цитогенетические аномалии, не относящиеся к благоприятным и неблагоприятным
Неблагоприятный	inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); реаранжировки MLL -5 или del(5q); -7; аномалии (17p); комплексный кариотип

Исследование проведено в группе 426 больных ОМЛ с нормальным кариотипом. Статистически значимое благоприятное влияние на показатели ОВ и частоту достижения ПР имели следующие факторы: отсутствие мутации FLT3-ITD ( $n = 200$ ), наличие мутации гена NPM1. Важным наблюдением данного исследования стал тот факт, что наличие мутаций гена NPM1 у пациентов с мутацией FLT3-ITD статистически значимо улучшало прогноз в этой группе больных (снижался риск рецидивов и увеличивалась продолжительность безрецидивной выживаемости [БРВ] и ОВ). Статистически значимое улучшение показателей ОВ наблюдалось и при обнаружении мутации IDH2, в особенности R140Q IDH2 ( $p = 0,04$ ), в то время как мутация DNAN11 имела неблагоприятное прогностическое значение ( $p < 0,01$ ).

В постерном докладе [P667] D. Antic и соавт. представлен метаанализ результатов лечения 44 пациентов с миелоидной саркомой без поражения костного мозга. Диагноз в исследуемой группе пациентов был установлен в соответствии с классификацией ВОЗ. В анализ были включены пациенты только с изолированными экстрамедуллярными очагами поражения без вовлечения костного мозга. Статистически значимые преимущества по показателям ОВ были получены у больных моложе 40 лет, которым наряду с химиотерапией была выполнена ТГСК, по сравнению с пациентами, которые получили только химиотерапию ( $p = 0,031$ ). Не было выявлено статистически значимого влияния на показатели выживаемости возраста, пола, локализации и размера опухоли, а также лучевой терапии. В заключение авторы подчеркивают, что пациенты с миелоидными саркомами должны получать системную терапию по программам для ОМЛ в сочетании с ТГСК. В работе отсутствует детализация по виду рекомендуемой ТГСК.

В постерном докладе [P052] S. Parmentier и соавт. из Германии представлены результаты крупного анализа, инициированного Альянсом по изучению острых лейкозов (The Study Alliance Leukemia (SAL) AML Trials), в котором изучались клинико-лабораторные характеристики и прогноз при остром эритроидном лейкозе и эритромие-



лозе. В работе также проведен анализ цитогенетического и молекулярно-генетического профилей (FLT3-ITD, NPM1) заболевания. Известно, что острый эритроидный лейкоз и эритромиелоз — редкие варианты ОМЛ, на долю которых приходится около 5% всех случаев заболевания, и характеризуются неблагоприятным прогнозом. В данном исследовании диагноз в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. был установлен у 116 из 3267 больных: острый эритромиелоз ( $n = 54$ ; вариант М6а по классификации FAB), острый эритроидный лейкоз ( $n = 4$ ; вариант М6b по FAB) и ОМЛ с мультилинейной дисплазией ( $n = 20$ ). При остром эритроидном лейкозе и эритромиелозе по сравнению со всеми остальными вариантами ОМЛ статистически значимо реже обнаруживались мутации генов NPM1 (13,3 vs 32,1%;  $p = 0,002$ ) и FLT3-ITD (6,3 vs 20,7%;  $p = 0,008$ ). У всех участников исследования при обнаружении мутаций гена NPM1 заболевание было выявлено впервые и характеризовалось нормальным кариотипом. При остром эритроидном лейкозе и эритромиелозе статистически значимо чаще по сравнению с остальными вариантами ОМЛ выявлялись такие неблагоприятные цитогенетические аномалии, как трисомия хромосомы 8 (16,3 vs 9%;  $p = 0,026$ ), del(5q) (12,5 vs 6,6%;  $p = 0,038$ ), моносомия хромосомы 7 (12,5 vs 5%;  $p = 0,003$ ), комплексные аномалии кариотипа (27,5 vs 13,3%;  $p < 0,001$ ), abn(17p) (11,3 vs 4,2%;  $p = 0,003$ ). Важным наблюдением данного исследования стало отсутствие статистически значимых различий в результатах лечения больных с острым эритроидным лейкозом и эритромиелозом (по частоте достижения ПР, показателям ОВ и БРВ) и всеми остальными вариантами ОМЛ. В группе пациентов с эритролейкозом неблагоприятный прогноз имел место при обнаружении моносомии хромосомы 7 ( $n = 10$ ), сложном кариотипе ( $n = 22$ ) и аномалиях длинного плеча хромосомы 17 [abn(17p)]. Авторы делают вывод, что прогноз при остром эритроидном лейкозе и эритромиелозе определяется другими более важными, чем только морфологические признаки, факторами — цитогенетическими и молекулярно-генетическими характеристиками опухоли.

В постерном докладе [P047] D. Smith и соавт. (Johns Hopkins Hospital, Балтимор, США) представлены результаты сравнительного анализа эффективности децитабина и азациитидина при ОМЛ. В исследование включено 487 пациентов (децитабин:  $n = 199$ , азациитидин:  $n = 288$ ). Группы были сопоставимы по основным характеристикам. При использовании азациитидина в сравнении с децитабином были получены статистически значимые большая медиана ОВ (10,1 и 6,9 мес. соответственно;  $p = 0,007$ ) и время до госпитализации (6,6 и 3,9 мес. соответственно;  $p = 0,015$ ). В заключение авторы указывают на то, что азациитидин и децитабин эффективны в лечении пациентов с ОМЛ старших возрастных групп. В то же время прямых сравнительных исследований этих препаратов в старших возрастных группах не проводилось. Результаты представленной работы свидетельствуют о преимуществах азациитидина перед децитабином по показателям ОВ.

В работе D. Pereira и соавт. [P661] проводится исследование оптимального числа курсов консолидации у пациентов моложе 65 лет с ОМЛ и нормальным кариотипом. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые преимущества 3–4 курсов консолидации (включающие цитарабин в дозе 3 г/м<sup>2</sup>)

перед 1–2 курсами по показателям БРВ. Таким образом, по мнению авторов, в гетерогенной группе ОМЛ с нормальным кариотипом оправдано проведение 3–4 циклов консолидации, включающей высокие дозы цитарабина, что может быть адекватной терапевтической альтернативой аллоТГСК при отсутствии совместимого донора.

Несомненный интерес и важность представляет работа D. Ferrero и соавт. (University of Turin, Италия) [P061], в которой была изучена роль поддерживающей терапии с использованием малых доз цитостатических средств в комбинации с дифференцировочными препаратами в группе пациентов с ОМЛ и миелодиспластическими синдромами (МДС) с неблагоприятным прогнозом. Необходимо отметить, что в исследование была включена прогностически неблагоприятная категория больных, соматический статус которых не позволял проводить стандартную по интенсивности терапию, а также ТГСК. В исследование включено 92 пациента, большинство из которых имели факторы неблагоприятного прогноза: возраст старше 60 лет, вторичные ОМЛ, в т. ч. трансформировавшиеся из МДС, пациенты с МДС ( $n = 10$ ) промежуточного-2 и высокого риска по прогностической шкале IPSS. Все пациенты находились в состоянии стабильной ремиссии ( $\geq 2$  мес.). В работе проведен сравнительный анализ результатов терапии в группе больных, получавших поддерживающую терапию ( $n = 42$ ), с группой исторического контроля ( $n = 51$ ), в которой после достижения ПР проводилась только консолидация без последующей поддерживающей терапии. Использовали две чередующиеся схемы поддерживающей терапии. Первая включала 6-тиогуанин 40 мг ежедневно в течение 3 нед. и 13-цис-ретиноевую кислоту (изотретиноин; Isotretinoin®) 40 мг/сут + кальцитриол (активная форма витамина D<sub>3</sub>) 1 мкг в сутки на протяжении 5 нед. Во 2-й группе использовались цитарабин по 8 мг/м<sup>2</sup> подкожно 2 раза в сутки на протяжении 2 нед., АТРА по 30 мг 2 раза в сутки + кальцитриол по 0,5 мкг 2 раза в сутки в течение 5 нед. Максимальная планируемая продолжительность поддерживающей терапии, согласно дизайну исследования, составила 4 года. Она проводилась до развития рецидива. Медиана до начала поддерживающей терапии составила 3 мес. Результаты, полученные при проведении поддерживающей терапии, оказались статистически значимо лучше данных исторического контроля: частота развития рецидивов к 3 годам наблюдения составила 53,6 и 83,3%, к 5 годам — 67,5 и 88,5% соответственно ( $p = 0,004$ ), медиана БРВ — 21 и 9 мес. ( $p = 0,012$ ), медиана ОВ — 40 и 6 мес., 3-летняя ОВ — 51,4 и 21,4%, 5-летняя ОВ — 34,5 и 12,8% соответственно ( $p = 0,003$ ). В заключение авторы делают вывод о высокой эффективности и безопасности предложенного варианта поддерживающей терапии и о необходимости инициации проспективного исследования для подтверждения полученных результатов.

Особое внимание на конгрессе уделялось лечению рецидивов и резистентных форм ОМЛ. Так, в работе A. Malato и соавт. [P074] изучалась эффективность и безопасность терапии клофарабином и цитарабином у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением ОМЛ. В исследование включено 25 больных в возрасте 30–67 лет. Схема терапии включала клофарабин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день + цитарабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в 1–5-й день. Все пациенты ранее получили несколько

линий терапии, из них 6 больных — ТГСК. У 14 (56 %) пациентов удалось достичь ПР; 9 больным в дальнейшем была проведена аллоТГСК. Медиана ОВ составила 149 дней (диапазон 12–1152 дня), медиана длительности ремиссии — 195 дней (диапазон 41–1131 день). Основными нежелательными явлениями были фебрильная нейтропения ( $n = 16$ ), мукозит III–IV степени ( $n = 2$ ), кожная сыпь II–III степени ( $n = 1$ ), повышение активности печеночных аминотрансфераз ( $n = 2$ ). До времени оценки эффекта терапии 2 пациента умерли (ранняя летальность). Авторы исследования делают вывод об эффективности предложенной схемы в прогностически крайне неблагоприятной группе больных при ее приемлемом спектре токсичности.

Несомненный интерес представляет работа В. Tesoulin (University Hospital, Нант, Франция) [P068] по изучению эффективности азациитидина в терапии рецидивов ОМЛ/МДС после аллоТГСК. Азациитидин использовался в стандартном режиме (75 мг/м<sup>2</sup> в 1–7-й день). В исследование был включен 31 пациент в возрасте 14–57 лет (медиана 37 лет) с ОМЛ *de novo* ( $n = 13$ ), вторичными ОМЛ ( $n = 6$ ), МДС ( $n = 11$ ), миелопролиферативным заболеванием ( $n = 1$ ). Медиана времени до развития рецидива после аллоТГСК составила 3,7 мес. (диапазон 1,7–37,6 мес.). Токсичность III–IV степени зарегистрирована у 32 % больных. Терапия азациитидином была прекращена по причине токсичности у 8 больных. Реакции «трансплантат против хозяина» во время проведения терапии азациитидином не отмечено. Непосредственный ответ на терапию был получен у 11 пациентов: у 7 — частичная ремиссия (ЧР), у 4 — ПР. Медиана времени до достижения наилучшего ответа составила 92 дня (диапазон 35–247 дней), медиана ОВ — 153 дня (диапазон 39–928 дней). Интересно отметить, что в однофакторном анализе не было выявлено статистически значимого влияния кариотипа на вероятность достижения ПР, за исключением комплексных нарушений кариотипа ( $p = 0,11$ ). Кроме того, переливание донорских лимфоцитов (DLI) не оказало статистически значимого влияния на показатели ОВ, даже при достижении ПР (31 мес. при DLI по сравнению с 13 мес. без DLI).

В постерном докладе [P060] испанской группой РЕТНЕМА представлены результаты ретроспективного анализа эффективности режимов FLAG-IDA и FLAGO-IDA при рецидивах/рефрактерном течении ОМЛ. Для повышения эффективности терапии к схеме FLAG-IDA (флударабин, цитарабин, идарубицин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) был добавлен гемтузумаба озогамицин (анти-CD33; Милотарг) (режим FLAGO-IDA). В исследование включено 157 больных в возрасте 14–76 лет (медиана 50 лет); 40 пациентов были в возрасте старше 60 лет. FLAGO-IDA ( $n = 35$ )/FLAG-IDA ( $n = 122$ ) были проведены 85 больным с рефрактерным течением ОМЛ и 72 — с рецидивами. Мутации гена FLT3-ITD выявлены у 21 % больных, неблагоприятные хромосомные aberrации — у 29 %. Медиана ОВ в общей группе больных составила 16,5 мес., 5-летняя ОВ — 21 %. Частота ПР у больных с рецидивами — 46 %, при первично-рефрактерном течении — 34 %. В дальнейшем ТГСК была выполнена 43 больным (39 — аллоТГСК, 4 — аутоТГСК). При проведении однофакторного анализа на показатели ОВ статистически значимое влияние оказывал срок развития рецидивов: после 12 мес. ремиссии,

в течение первых 12 мес. после достижения ремиссии или при первично-резистентном течении (медиана ОВ 104, 13,8 и 9,3 мес. соответственно;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, на показатели ОВ влияли группы цитогенетического прогноза (медиана ОВ в группе благоприятного прогноза составила 34,7 мес., промежуточного — 19,2 мес., неблагоприятного — 7,8 мес.;  $p = 0,0002$ ), обнаружение мутаций гена FLT3-ITD (9 vs 22,3 мес.;  $p = 0,004$ ), проведение ТГСК (45,8 vs 11,4 мес.;  $p < 0,0001$ ). Статистически значимых различий в эффективности схем FLAGO-IDA и FLAG-IDA не получено (медиана ОВ составила 11,3 и 18,7 мес. соответственно;  $p = 0,26$ ). Возраст старше 60 лет также был фактором неблагоприятного прогноза (медиана ОВ 10 и 19 мес. соответственно;  $p = 0,052$ ). В многофакторном анализе независимыми факторами прогноза оказались неблагоприятный кариотип, отсутствие ТГСК, мутации FLT3-ITD и первичная рефрактерность или развитие раннего рецидива. Авторы делают вывод, что схемы FLAG-IDA/FLAGO-IDA демонстрируют обнадеживающие результаты в терапии рецидивов/рефрактерных форм ОМЛ. Более высокий шанс на достижение ответа имеют пациенты с поздними рецидивами ОМЛ из групп с промежуточным или благоприятным цитогенетическим риском и отсутствием мутации FLT3-ITD. Добавление гемтузумаба к схеме FLAG-IDA не повлияло на результаты терапии. Первостепенное значение в лечении этой крайне неблагоприятной категории больных имеет аллоТГСК.

Несомненного интереса заслуживает публикация китайских ученых Н. Gill и соавт. [P056], в которой представлен 12-летний опыт одноцентрового исследования по использованию триоксида мышьяка (ATO) у больных ОПЛ. В проспективное исследование было включено 169 пациентов с ОПЛ. В исследуемой группе ATO назначался на этапе либо поддерживающей терапии в период первой ПР, либо реиндукции повторной ремиссии с последующей ее консолидацией. Рецидивы, в т. ч. повторные, были зарегистрированы у 79 больных, у 14 из них с поражением ЦНС. Статистически значимо с более высокой частотой рецидивы развивались у пациентов с лейкоцитозом в дебюте заболевания, а также у больных, которым поддерживающая терапия в период ПР1 проводилась без ATO. У 65 больных отмечалось поражение только костного мозга, у 8 — костного мозга и ЦНС, у 6 — только ЦНС. У пациентов, получавших в период ПР1 поддерживающую терапию ATO, при развитии рецидивов статистически значимо чаще выявлялась мутация FLT3-ITD. Обращает на себя внимание высокий показатель 5-летней ОВ в общей группе пациентов — 85,9 %. Факторами неблагоприятного прогноза были сочетанное поражение костного мозга и ЦНС, третий рецидив, а также развитие рецидивов у больных, получивших поддерживающую терапию с ATO в период ПР1.

В постерной работе [P050] исследователей из Великобритании представлен обзор и метаанализ эффективности и безопасности гемтузумаба озогамицина (ГО; анти-CD33) в терапии ОМЛ по данным мировой литературы (авторами были использованы ресурсы нескольких поисковых систем Интернета). Полученные в ходе метаанализа данные свидетельствовали об отсутствии влияния ГО на частоту достижения ПР. При отдельном анализе использования ГО на этапе индукционной терапии (1961 больной) было зарегистрировано 13 случаев вено-

окклюзионной болезни, которые в то же время в целом не нашли отражения в статистике причин ранней летальности при применении ГО. Следует отметить четкую тенденцию к снижению частоты резистентных случаев при использовании ГО. Кроме того, ГО статистически значимо снижал общее число рецидивов (отношение рисков [ОР] 0,88; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,79–0,97;  $p = 0,01$ ), в большей степени при его использовании на этапе индукции ремиссии (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,93;  $p = 0,002$ ), что приводило к улучшению показателей БРВ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96;  $p = 0,003$ ). При этом влияние ГО на показатели БРВ не зависело от дозы препарата

(< или > 9 мг/м<sup>2</sup>) и не различалось в разных возрастных группах (< или > 60 лет). Статистически значимое улучшение показателей ОВ отмечалось при использовании препарата в группах благоприятного цитогенетического прогноза ( $p = 0,009$ ). Важно отметить, что использование ГО не приводило к увеличению летальности в период ПР ( $p = 0,7$ ). Авторы исследования делают вывод об эффективности ГО в терапии ОМЛ, которая выражалась в снижении числа резистентных форм заболевания и общего числа рецидивов. В представленном метаанализе не было получено убедительных данных об усилении токсичности при проведении терапии, включающей ГО.

## ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Большое внимание на конгрессе было уделено исследованиям при Т-клеточных острых лимфобластных лейкозах (Т-ОЛЛ). В связи с этим несомненный интерес вызывает лекция бельгийских ученых К. De Keersmaecker и соавт., представленная в разделе обучающих материалов конгресса. В ней авторы подробно излагают современный взгляд на биологию Т-ОЛЛ, а также последние открытия в этой области. Важность таких исследований продиктована клинической практикой. В то время как в лечении Т-ОЛЛ у детей был достигнут существенный прогресс, результаты терапии этого заболевания у взрослых остаются неудовлетворительными. Для сравнения, показатели отдаленной выживаемости Т-ОЛЛ у детей при проведении современной программной терапии составляют 70 %, а показатели эффективности терапии взрослых не превышают 30 %.

При анализе лекции бельгийских ученых представляется важным сделать акцент на нескольких моментах. *Ключевая роль в онкогенезе Т-ОЛЛ отводится мутациям генов NOTCH1.* Именно эти молекулярные события инициируют процессы превращения клетко-предшественниц в лейкозные Т-лимфоциты.

Семейство рецепторов NOTCH1 и семейство их лигандов Delta и Serrate (известные как Jagged у млекопитающих) относятся к трансмембранным белкам с большими внеклеточными доменами. Ряд данных свидетельствует о том, что активация NOTCH1 стимулирует процессы клеточной дифференцировки, в т. ч. дифференцировку стволовых гемопоэтических клеток. Сигнальный путь NOTCH1 можно представить следующим образом: рецептор NOTCH1 пронизывает клеточную мембрану, его наружный конец контактирует с белками Delta, Jagged или Serrate, выступающими на поверхности соседних клеток. После образования соединения с одним из этих лигандов рецептор NOTCH1 подвергается конформационному изменению, которое приводит к тому, что часть его цитоплазматического домена отрезается. Отрезанная часть проникает в ядро и соединяется с «дремлющими» транскрипционными факторами из семейства CSL, которые в результате активируют свои гены-мишени (HES1, MYC, IL7R, NFAT, NFκB).

На мышиных моделях показано, что передача сигналов NOTCH1 необходима для развития Т-клеток. Избыточная передача сигналов NOTCH1 приводит к их опухолевой трансформации.

Установлено, что активирующие мутации в генах, кодирующих рецепторы NOTCH1 или их лиганды, встречаются почти у 50 % больных Т-ОЛЛ. Эти мутации приводят к существенной активации сигнального пути NOTCH1 и потере контроля над регуляцией деятельности упомянутых выше генов, а также к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста TP53 и PTEN.

Мутации могут также затрагивать гены, участвующие в регуляции сигнального пути NOTCH1. Примером служит E3-убиквитинлигаза FBXW7. Этот белок представляет собой лигазу, ковалентно присоединяющую убиквитин к белку-мишени. Убиквитинлигазы специфично узнают белки-субстраты и участвуют в их полиубиквитинировании (присоединении цепочек из молекул убиквитина), которое в конечном счете приводит к деградации последних в протеасомах. В норме E3-убиквитинлигаза FBXW7 оказывает отрицательное влияние на регулирование сигнального пути NOTCH1 путем связывания с цитоплазматическим доменом рецептора NOTCH1. Это вызывает убиквитин-опосредованный распад белка в протеасомах. Мутации, приводящие к нарушению функциональной активности FBXW7, обнаруживаются у 25 % больных Т-ОЛЛ. Мишенями для FBXW7 могут выступать и другие важные онкогены, такие как JUN, Cyclin E, MYC и MYB, что в конечном итоге может также вызывать онкогенный эффект.

*Молекулярно-генетический профиль Т-ОЛЛ характеризуется большой гетерогенностью.* Установлено, что в 6 % случаев Т-ОЛЛ выявляется экспрессия химерного гена NUP214-ABL1, аналогичного химерному гену BCR-ABL1. В редких случаях экспрессия транскрипта NUP214-ABL1 может обнаруживаться при В-ОЛЛ высокой степени риска. Как правило, NUP214-ABL1 диагностируется при Т-ОЛЛ с гиперэкспрессией онкогенов HOX11 или HOX11L2. Химерный транскрипт представляет собой конститутивно активированную тирозинкиназу, задействованную в процессах



патогенеза Т-ОЛЛ посредством сходных механизмов действия с тирозинкиназой BCR-ABL, но обладающую в отличие от последней более низкой киназной активностью. Эти химерные транскрипты активируют сходные сигнальные пути и чувствительны к действию ингибиторов тирозинкиназ (иматинибу). Прогностическое значение NUP214-ABL1 неоднозначно. По данным ряда исследований, Т-ОЛЛ с NUP214-ABL1 характеризуются неблагоприятным прогнозом. В настоящее время продолжаются исследования по изучению роли ингибиторов тирозинкиназ в терапии этого молекулярного варианта Т-ОЛЛ.

При изучении молекулярных особенностей Т-ОЛЛ были идентифицированы мутации генов, участвующих в процессах онкогенеза при ОМЛ: IDH1, IDH2, DNMT3A, FLT3, NRAS и ETV6. Вместе с тем роль этих генов в процессах формирования Т-ОЛЛ, а также потенциальная эффективность при Т-ОЛЛ схем терапии, разработанных для миелоидных неоплазий, еще предстоит изучать.

При Т-ОЛЛ был обнаружен целый ряд точечных мутаций по типу вставки, затрагивающих  $\alpha$ -цепь интерлейкина-7 (IL7R gene.30–32). Большинство этих мутаций приводит к вставке цистеина в трансмембранный домен белковой молекулы. Присутствие такого «лишнего» цистеина обуславливает формирование стабильных мостиков, образуемых цистеиновыми остатками, между двумя мутировавшими белковыми молекулами IL7R. Эти конформационные изменения IL7R в конечном итоге приводят к активации янус-киназ JAK1 и JAK2/JAK3 и активации сигнального пути JAK-STAT. Известно, что янус-киназы представляют собой тирозинкиназы, фосфорилирующие STAT-факторы. Они получили такое название благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов. Янус-киназы связаны с рецепторами цитокинов, но неактивны, пока рецепторы не подвергаются агрегации под действием цитокинов (в т. ч. интерлейкинов).

Мутации также могут непосредственно затрагивать гены янус-киназ JAK1, JAK2, JAK3. Сами по себе эти мутации представляются редкими событиями при Т-ОЛЛ, однако в целом они могут определяться у 20–30 % пациентов с этим иммуноподвариантом заболевания. В настоящее время проводятся исследования нескольких ингибиторов янус-киназ при миелопролиферативных неоплазиях и аутоиммунных заболеваниях. Так, одобрение FDA (Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) получил руксолитиниб (ruxolitinib) для лечения миелофиброза и тофациитиниб (tocilizumab) — ревматоидного артрита. Большинство из известных в настоящее время ингибиторов янус-киназ не являются строго специфичными. Так, ингибиторы JAK2-тирозинкиназы могут воздействовать и на тирозинкиназы JAK1 и JAK3, а селективные ингибиторы JAK3 — и на JAK1-тирозинкиназу. Кроме того, руксолитиниб, мощный селективный пероральный ингибитор JAK2, в т. ч. при обнаружении мутации JAK2 V617F, демонстрирует активность и против JAK1. Тофациитиниб также показал свою активность при мутациях JAK3. Таким образом, можно высказать предположение о потенциальной эффективности ингибиторов янус-киназ, использующихся при миелопролиферативных неоплазиях и аутоиммунных заболеваниях, в лечении Т-ОЛЛ с мутациями генов JAK1, JAK2, JAK3 и IL7R. В этой связи

особый интерес представляет инициация проспективных исследований по изучению эффективности ингибиторов янус-киназ в группе пациентов с рецидивами или рефрактерными формами Т-ОЛЛ.

#### **Обзор рефератов и постерных докладов по ОЛЛ**

В исследовании D. Denk и соавт. [P004] изучена роль транскрипционного фактора PAX5-JAK2 при ОЛЛ у детей. При В-ОЛЛ может наблюдаться образование химерных транскриптов с участием транскрипционного фактора PAX5, играющего важную роль в развитии и созревании В-клеток, с целым рядом других партнеров, включая транскрипционные факторы JAK2. Мутации и транслокации в генах, кодирующих JAK2, встречаются при многих онкогематологических заболеваниях. Они приводят к активации сигнального пути JAK-STAT. Результаты этого исследования позволили заключить, что образование химерного транскрипта PAX5-JAK2 нарушает активность PAX5 и сигнального пути JAK-STAT, что может запускать процессы онкогенеза.

Marino Clavio и соавт. [P624] представили результаты лечения пациентов с рецидивами/резистентными формами ОЛЛ с использованием схемы FLAD (флударабин, липосомальный даунорубин, цитарабин) с последующей аллоТГСК. Режим терапии включал флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> с последующей 4-часовой инфузией цитарабина в дозе 2 г/м<sup>2</sup> (интервал между введениями препаратов — 4 ч) и 60-минутную инфузию липосомальной формы даунорубина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>. Препараты в указанных дозах вводились на протяжении 3 дней. После достижения ПР или ЧР проводился второй аналогичный курс терапии с последующей ТГСК (возраст менее 60 лет, наличие HLA-совместимого или гаплоидентичного донора). В анализ было включено 35 пациентов с рефрактерным течением ( $n = 12$ ) и рецидивами ОЛЛ ( $n = 23$ , из них 4 пациента после аллоТГСК). Медиана возраста была 34 года (диапазон 13–76 лет). Медиана числа предшествующих режимов терапии — 3 (диапазон 1–7 режимов). Схема FLAD характеризовалась приемлемым спектром токсичности: у 11 пациентов отмечалась фебрильная нейтропения, у 7 — сепсис. ПР были достигнуты у 60 % больных с рецидивами заболевания и у 66 % — с рефрактерным течением. Кроме того, ПР удалось достичь у 6 из 11 больных, которые ранее получали программу HYPER-CVAD. АллоТГСК была выполнена 14 из 30 больных в возрасте моложе 60 лет (у 6 пациентов использовался HLA-совместимый донор, у 7 — выполнена гаплоидентичная ТГСК). Медиана БРВ составила 7 мес., медиана ОВ — 8 мес. В заключение авторы делают вывод о высокой эффективности и приемлемом спектре токсичности схемы FLAD, используемой в качестве предтрансплантационного этапа в крайне неблагоприятной группе с рецидивами/резистентными формами ОЛЛ.

В постерном докладе [P627] Е.Н. Паровичниковой и соавт. представлены результаты лечения больных Т-ОЛЛ в рамках исследования «ОЛЛ-2009, ГИЦ» (зарегистрировано на сайте: ClinicalTrials.gov, № NCT01193933), инициированного российской группой по изучению ОЛЛ (Russian Acute Lymphoblastic Leukemia (RALL) study group). В период с ноября 2008 г. по январь 2013 г. в исследование было включено 203 пациента с ОЛЛ из 29 центров РФ. У 63,6 % больных был диагностирован В-линейный иммунофенотип, у 35,3 % — Т-линейный, у



1,1 % — бифенотипический. Медиана возраста больных Т-ОЛЛ составила 28 лет (диапазон 15–54 года); преобладали лица мужского пола — 46, женщин было 24. Анализ иммуноподвариантов показал, что 32 (47,1 %) пациента имели ранний Т-ОЛЛ (Т-I/II), 31 (42,9 %) — тимический (Т-III), 7 (10 %) — зрелоклеточный (Т-IV). Стандартное цитогенетическое исследование проведено у 35 (50 %) больных, и 15 (43 %) из них имели нормальный кариотип. Ранний Т-ОЛЛ характеризовался более частым поражением костного мозга ( $p = 0,01$ ), зрелоклеточный — поражением средостения ( $p = 0,05$ ). В работе представлены результаты лечения 58 больных. ПР достигнута у 100 % больных из группы Т-III (26/26), у 72 % — из Т-I/II (18/25) и у 71,4 % (5/7) — из Т-IV ( $p = 0,01$ ). Более позднее достижение ответа наблюдалось при более ранних вариантах Т-ОЛЛ (ПР после первой/второй фазы индукции составило 13/5) по сравнению с Т-III (22/4) и Т-IV (4/1). Летальность в индукции наблюдалась только при ранних иммуноподвариантах Т-ОЛЛ — 16 % случаев ( $p = 0,01$ ). Первичная резистентность и прогрессирование в период индукционной терапии были зарегистрированы в группах Т-I/II (12 %) и Т-IV (28,6 %). Трансплантация была выполнена 15 пациентам (3 — аллоТГСК, 12 — аутоТГСК). При этом ни у одного из этих больных не были зарегистрированы рецидивы в отличие от тех, кому ТГСК не выполнялась (частота рецидивов — 21,4 %;  $p = 0,05$ ). Показатели 3-летней выживаемости (ОВ и БРВ) при различных иммуноподвариантах Т-ОЛЛ не различались: ОВ — 67,8 (Т-I/II), 72,4 (Т-III) и 71,4 % (Т-IV), БРВ — 79,4 (Т-I/II), 71,9 (Т-III) и 100 % (Т-IV) соответственно. По данным многофакторного анализа, не было выявлено статистически значимого влияния на выживаемость таких параметров, как возраст, пол, иммуноподвариант Т-ОЛЛ, исходный лейкоцитоз, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), число бластных клеток в костном мозге, кариотип, время до достижения ПР, исключение из лечебного плана L-аспарагиназы, выполнение ТГСК. В заключение авторы делают вывод о том, что ранние иммуноподварианты Т-ОЛЛ в отличие от зрелоклеточного характеризуются лучшей непосредственной эффективностью терапии. В то же время показатели выживаемости оказались высокими при всех иммуноподвариантах. Несмотря на малое число наблюдений в анализируемых группах, полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности, безопасности и воспроизводимости лечебного протокола «ОЛЛ-2009, ГНЦ».

Однако в другой работе итальянских ученых [Р626] исследование эффективности терапии Т-ОЛЛ показало неудовлетворительные результаты. Авторами проведен анализ результатов лечения 52 пациентов с впервые выявленным Т-ОЛЛ в возрасте 14–73 лет (медиана 30 лет). Лечение проводилось по стандартной программе, разработанной на основе протокола ВФМ. ПР после 1 курса индукционной терапии были получены у 78,8 % больных, резистентное течение заболевания отмечалось

в 13,4 % случаев, ранняя летальность составила 3,8 %. При медиане наблюдения 22,7 мес. у 19 (36,5 %) больных сохраняется ПР. Медиана ОВ составила 23,15 мес. В заключение авторы делают вывод о неудовлетворительных показателях выживаемости больных Т-ОЛЛ, несмотря на проведение интенсифицированной программной химиотерапии, включающей ТГСК.

Несомненный интерес вызывает работа А. Попова и соавт. [Р628] (Центр детской онкологии и гематологии при ГУЗ ОДКБ № 1) по оценке метода проточной цитофлюориметрии в диагностике нейролейкоза при острых лейкозах. Традиционно исследование спинномозговой жидкости проводится с помощью стандартного цитоморфологического (ЦМ) исследования клеток, полученных на центрифуге «Цитоспин». Вместе с тем чувствительность этого метода невысока в отличие от проточной цитофлюориметрии (ЦФ). В работе поведено сравнение этих двух методов. С этой целью были исследованы 183 образца ликвора 83 детей с различными вариантами ОЛЛ ( $n = 77$ ), ОМЛ ( $n = 5$ ), бифенотипического острого лейкоза ( $n = 1$ ). Из исследования были исключены 17 случаев положительных образцов, полученных в результате травматично выполненных люмбальных пункций у детей с бластными клетками в крови. Таким образом, было проведено сравнение результатов исследования 166 образцов ликвора методами ЦФ и ЦМ. Образцы ликвора были получены у 61 ребенка в период установления диагноза острого лейкоза, у 34 — в период наблюдения после завершения программного лечения, у 17 — при диагностике рецидива, у 54 — в период мониторинга рецидива заболевания.

Бластные клетки методом ЦМ были выявлены в 24 (14,5 %) из 166 образцов. Во всех этих случаях клетки с аберрантным иммунофенотипом были также обнаружены и методом ЦФ. В то же время общее число положительных образцов ликвора при ЦФ составило 59 (35,5 %) из 166 ( $p < 0,0001$ ). В период установления диагноза было получено 20 положительных образцов при ЦФ, 10 — при ЦМ (32,8 и 16,1 % соответственно;  $p = 0,0585$ ); при рецидивах — 9 (52,9 %) и 6 (35,3 %) положительных образцов соответственно ( $p = 0,4897$ ). Более высокая чувствительность ЦФ наблюдалась как при В-линейных, так и Т-ОЛЛ. Тем не менее прогностическая значимость обнаружения лейкозных клеток в ликворе только методом ЦФ остается неясной. В представленном исследовании из 13 пациентов с дискордантными данными исследования ликвора только у одного ребенка была изменена стратификационная группа риска. У всех остальных больных помимо положительной пробы ликвора имелись и другие факторы неблагоприятного прогноза, которые нивелировали дополнительное прогностическое значение этой находки. Таким образом, проточная цитофлюориметрия с более высокой вероятностью позволяет обнаруживать бластные клетки в спинномозговой жидкости, однако прогностическая значимость таких находок остается неясной и требует дальнейшего изучения.