

*В.Л. Новак  
З.В. Масляк  
В.Л. Матлан*

*Інститут патології крові  
та трансфузійної медицини  
АМН України*

*Львівський національний  
медичний університет ім. Данила  
Галицького, Львів, Україна*

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

**Резюме.** У статті наведеной узагальнюючий аналіз сучасного стану діагностики, а також досягнень і перспектив покращання результатів лікування пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями.

**Ключові слова:** *лімфоїдна лейкемія (гостра, хронічна), мієлоїдна лейкемія (гостра, хронічна), лімфома Годжкіна, злоякісні негоджкінські лімфоми, множинна мієлома, діагностика, лікування.*

Сучасна онкогематологія є однією з найбільш динамічних галузей медицини, яка активно розвивається в останні десятиліття. З'явилась велика кількість наукових фактів, які у значній мірі змінили фундаментальні уявлення у цій галузі. Отримані за допомогою молекулярно-біологічних методів дані дозволили пояснити зміни геному, що відповідають за злоякісну трансформацію гемопоетичних клітин. Розширилися знання про протоонкогени та гени-супресори пухлинного росту, розшифровують механізми апоптозу. Незаперечними є успіхи імуногематології, суттєвого прогресу досягнуто у вивченні цитокінів та їх клінічному застосуванні. Активно досліджуються механізми медикаментозної резистентності при злоякісних гематологічних хворобах та шляхи їх подолання. Верстовим каменем для сучасної онкогематології стала високодозова хіміотерапія з авто- та алотрансплантацією кісткового мозку або стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові. Впровадження такої великої кількості наукових розробок у повсякденну клінічну практику вимагає постійного вдосконалення професійного рівня лікарів, адекватного технічного забезпечення їх роботи, зміцнення матеріально-технічної бази лікувальних установ та закладів.

Як окрема ділянка медицини, гематологія охоплює три основні групи хвороб — анемії, розлади зсідання крові та онкогематологічні захворювання. Останні відносять до досить частої патології у хворих молодших вікових категорій. Так, за даними бюлетеня Національного канцер-реєстру України, у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення для вікової категорії 14–29 років хвороба Годжкіна та лейкемії виявляють найчастіше: 15–16 та 11–13% відповідно.

У цій же віковій категорії хворих онкологічного профілю відмічають найвищу смертність від лейкемій — 31–33%. Разом з тим для усієї когорти до-

рослого населення показники захворюваності на злоякісні новоутворення кровотворної та лімфоїдної системи суттєво не відрізняються від відповідних показників інших економічно розвинених країн Європи і коливаються протягом 2002–2004 рр. в межах 13,8–15,7 на 100 тис. населення.

Серед злоякісних хвороб крові найбільшу питому вагу займають хронічні лімфопроліферативні захворювання, головним чином — хронічна лімфоїдна лейкемія (ХЛЛ), наступною за частотою діагностування є група хворих на злоякісні лімфоми (негоджкінські лімфоми (НГЛ) та лімфома Годжкіна (ЛГ)). Значну частку в захворюваності на злоякісні новоутворення крові складають множинна мієлома (ММ), хронічна мієлоїдна лейкемія (ХММ) та гострі мієлоїдна і лімфоїдна лейкемії (ГМЛ і ГЛЛ).

Драматичним моментом сьогоденної ситуації в Україні є неможливість застосування на практиці сучасних ефективних діагностичних та лікувальних методів у зв'язку з недостатнім фінансуванням галузі та нераціональним використанням уже виділених ресурсів. **Важливим стратегічним завданням гематологічної служби на найближчі роки можна назвати створення чітких, раціональних і обов'язкових до виконання на всіх етапах алгоритмів діагностики та лікування хворих гематологічного профілю. Найбільш важливо це для злоякісних хвороб крові, оскільки саме стандартна високоякісна допомога дозволила підвищити виживання хворих у розвинутих країнах за кордоном, поліпшити їх якість життя, а при окремих нозологічних формах — забезпечити вилікування хворих.**

Загальною вимогою для усіх без винятку онкогематологічних захворювань є адекватна **діагностика**, яка дозволяє найповніше охарактеризувати пухлинні клони, встановити поширеність процесу, виділити клінічні та лабораторні параметри, що мають прогностичне значення, і на цій основі вибрати оптимальний варіант лікування, а також розробити

алгоритм моніторингу перебігу хвороби після завершення лікування. Повний комплекс діагностичних досліджень у гематології включає, окрім цитологічного дослідження крові та кісткового мозку, їх цитохімічний аналіз, визначення імунофенотипових маркерів за допомогою моноклональних антитіл для підтвердження лінійної приналежності та ступеня диференціювання, встановлення клонального експесу на підставі цитогенетичного, а останнім часом — молекулярно-генетичного (ланцюгова полімеразна реакція, флуоресцентна гібридизація *in situ*) дослідження субстратних клітин, а також гістологічне дослідження лімфатичних вузлів та кісткового мозку з імуноферментним аналізом патологічних клітин. Окрім названих стандартних методів обстеження онкогематологічних хворих, актуальним стало визначення детермінант множинної медикаментозної резистентності, маркерів апоптозу, генетичних мутацій, вплив яких на ефективність терапії переконливо доведено за останні роки. На жаль, повний комплекс вищеперелічених діагностичних заходів, що стали рутинними для розвинених країн, не проводиться у жодному лікувальному закладі гематологічного або онкологічного профілю МОЗ України, а цитохімічне, імунофенотипове, цитогенетичне та молекулярно-генетичне дослідження у різному об'ємі доступне лише в інститутах Національної академії наук України та Академії медичних наук України.

В останні роки на ґрунті дослідження соматичних мутацій варіабельних ділянок генів імуноглобулінів ( $IgV_H$ ) було зроблено відкриття, що ХЛЛ — біологічно гетерогенне захворювання, яке представляє щонайменше дві клітинні популяції відповідно до етапів визрівання В-лімфоцитів: прегермінальні «naïve» клітини без ознак соматичних мутацій генів  $IgV_H$  та  $Bcl-6$  або ж постгермінальні клітини пам'яті з ознаками соматичних мутацій цих генів. При цьому було встановлено, що відсутність мутацій  $IgV_H$  корелює з гіперекспресією протеїнкінази ZAP-70 у лейкоцитних В-лімфоцитах та з підвищеною поверхневою експресією CD38. У комплексі вказані характеристики прогнозують прогресуючий перебіг ХЛЛ, спонукаючи до більш активного й агресивного підходу до лікування вказаної категорії хворих.

Аналогічно, завдяки вивченню профілю експресії генів, в останні роки вдалося виділити дві принципово прогностично відмінні, що вимагають різної лікувальної тактики, популяції хворих із агресивними крупноклітинними НГЛ, згідно з етапом розвитку та походження пухлинних лімфоцитів — гермінального (GCB) чи постгермінального, що нагадує профіль експресії генів активованих В-клітин периферичної крові (ABC), із значно гіршим прогнозом. В основі генезу агресивних лімфом GCB-типу лежить хромосомна транслокація t(14;18) з реаранжуванням  $Bcl-2$  гена, тоді як в основі лімфом ABC-типу — активація транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B, важливою мішенню якого є ген  $Bcl-2$  із гіперекспресією

відповідного протеїну. Нещодавно було встановлено, що вузлові та екстранодальні форми крупноклітинних НГЛ відрізняються не лише за клінічними проявами та перебігом, а й за молекулярно-генетичними характеристиками. Виявлено також, що так звані підтипи крупноклітинної НГЛ, такі як первинна медіастинальна, інтраваскулярна чи первинна з випотом, за своїми біологічними характеристиками є самостійними захворюваннями.

У гематології коректна діагностика забезпечує  $\frac{2}{3}$  успіху в подоланні хвороби. Ситуація з лікуванням гострих лейкоемій у дорослих залишається нездовільною: при частоті ремісій за кордоном на рівні 50–80%, в Україні цей показник складає 20–40%. У дорослих переважає ГМЛ, яка становить біля 80% усіх лейкоемічних процесів. У разі доведеного діагнозу гострої лейкоемії принциповим стає отримати відповідь на наступні запитання: 1) до якої лінії гемопоєзу належать бласти? 2) який ступінь їх визрівання? 3) які особливості їх генотипу? Першим кроком алгоритму дій є диференціація ГЛЛ і ГМЛ, оскільки схеми їх лікування кардинально відмінні: як правило, для цього буває достатнім застосування цитологічних та цитохімічних методів дослідження.

Робочою класифікацією лейкоемій залишається франко-американо-британська (ФАБ) класифікація, що базується на цитоморфологічних і, частково, цитохімічних критеріях. Виходячи з сучасних досягнень у вивченні патогенезу лейкоемій і враховуючи дані цитогенетичних досліджень субстратних клітин, ВООЗ запропоновано нову класифікацію пухлин крові, що включає і гострі лейкоемії. Саме у ній ураховано результати цитогенетичного дослідження лейкоемічних клітин, завдяки чому при ГМЛ виділено окремі категорії лейкоемій з регулярними хромосомними аномаліями: t(8;21), t(15;17), inv(16), які передбачають особливі підходи до лікування, і це ще раз підтверджує потребу в адекватному обстеженні хворих на етапі діагностики.

Слід відзначити, що для класифікації ГЛЛ виділення L1-L3 варіантів згідно з ФАБ-класифікацією — менш значуще, ніж при нелімфобластних лейкоеміях; натомість при ГЛЛ значно важливішою, ніж при ГМЛ, є імунофенотипова диференціація варіантів захворювання. Разом з тим, останнім часом набуло важливого значення виявлення при ГЛЛ Філадельфійської (Ph') хромосоми — t(9;22) та транслокації t(4;11), що є значущими несприятливими прогностичними чинниками, які кардинально впливають на тактику та стратегію лікування цього захворювання. На відміну від дітей, у дорослих хворих транслокація t(9;22) зустрічається в 40–50% випадків із пре-В- та common-ГЛЛ, а t(4;11) — у половині випадків з про-В-ГЛЛ, що частково пояснює гірші віддалені результати лікування цих варіантів ГЛЛ у дорослих.

Мета лікування гострих лейкоемій — ерадикація лейкоемічного клону не лише на морфологічному, а й на молекулярному рівні, насамперед, за рахунок міе-

лосупресивної хіміотерапії (ХТ) із розвитком глибокої аплазії кровотворення, на тлі якої відбувається відновлення нормального поліклонального гемопоєзу шляхом клональної конкуренції, оскільки у процесі репопуляції кісткового мозку (КМ) нормальні стовбурові клітини отримують проліферативні переваги. Лікування гострих лейкемій — завжди етапний та тривалий процес, що складається з фази індукції ремісії, її консолідації та підтримувальної терапії, одночасно з профілактикою й, у разі необхідності, лікуванням нейролейкемії. Якщо завданням фази індукції є отримання повної клінічної ремісії, то завданням фази консолідації, найбільш агресивного та високодозового етапу лікування, — молекулярної ремісії, що означає максимальну ліквідацію мінімальної резидуальної хвороби (MRD), ознаки якої виявляють лише на цитогенетичному та молекулярно-біологічному рівнях за допомогою різних високочутливих методів дослідження, найчутливішим із яких є PCR (полімеразна ланцюгова реакція) у різних модифікаціях, а також шляхом виявлення асоційованих із лейкемією змін імунотипу та/або генотипу.

На вибір лікувальної тактики у значній мірі впливають прогностичні фактори, відповідно до яких встановлюють групу ризику, до якої відносять пацієнта. У хворих на ГМЛ класичною схемою індукції ремісії є «7 + 3» (рубоміцин чи мітоксантрон з цитозинарабінозидом). З метою підвищення відсотку повних ремісій загально визнаним є застосування високих доз цитозинарабінозиду в циклах консолідації ремісії (інтенсифікація лікування), що за даними ряду авторів удвічі збільшує тривалість ремісії. У хворих з наявністю t(8;21) та inv(16) така тактика дозволяє досягнути тривалого безрецидивного виживання без застосування ало- чи автотрансплантації КМ або стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові.

У пошуках можливості підвищення протипухлинної активності та зниження токсичності природних антрациклінових антибіотиків отримано препарат ідарубіцин (4-деметоксидаунорубіцин), якому властиве краще проникнення у пухлинні клітини, більш довгий період перебування у плазмі, нижча кардіотоксичність, добре всмоктування при пероральному прийомі і, що найважливіше, здатність долати множинну медикаментозну резистентність. За повідомленнями G. Lambertenghi-Delilieri, при комбінації цитарабіну з ідарубіцином уперше виявлених хворих на гостру нелімфобластну лейкемію, ремісії досягали у 85,4% хворих вже після першого курсу ХТ. На даний час у деяких країнах (наприклад США) ідарубіцин у комбінації з цитозинарабінозидом та гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF) застосовують у лікуванні ГМЛ найбільш часто, особливо у хворих високого ризику, а також при трансформації у гостру лейкемію мієлодиспластичного синдрому.

Окрім застосування ідарубіцину та високих доз цитозинарабінозиду, серед спроб покращити індукційну терапію ГЛЛ слід відмітити провадження PEG-аспарагінази замість традиційної та заміну преднізолону на дексаметазон. Упровадження кон'югованої з поліетиленгліколем аспарагінази, що має значно довший період півжиття, ніж традиційні препарати аспарагінази, дозволило підвищити ефективність як індукційної терапії, так і віддалених результатів, а також лікування рецидивів. Підвищення ефективності зумовлено, насамперед, пролонгованим розщепленням аспарагіну водночас із сповільненням виведення кон'югованої аспарагінази, що дозволяє впровадити одноразове введення препарату в різних фазах поліхіміотерапії ГЛЛ. Це у свою чергу запобігає надмірній продукції антитіл проти аспарагінази за умов її частого повторного введення, що відчутно знижує концентрацію препарату в крові та відповідно ефективність.

Послідовне застосування флюодарабіну з ідарубіцином на тлі застосування G-CSF (FLAG-Ida) та високих доз цитозинарабінозиду, що справляє синергічний ефект на лейкемічні клітини через накопичення в останніх арабінозил-цитозин-трифосфату, покращило лікування не лише рецидивів ГЛЛ, а й несприятливого Ph<sup>+</sup>(+) варіанта ГЛЛ. У лікуванні цього *BCR-ABL*(+) варіанта ГЛЛ застосовують інгібітор тирозинкінази — імагініб (поширений у лікуванні ХМЛ) та триоксид миш'яку (поширений у лікуванні гострої промієлоцитарної лейкемії), завдяки здатності індукувати апоптоз, насамперед, у *BCR-ABL*(+) клітинах.

Одним з етапів лікування ГМЛ є алотрансплантація КМ або периферичних стовбурових клітин, яка, по суті, не показана лише при наявності прогностично сприятливих цитогенетичних аномалій — t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13;q22), t(15;17). У всіх інших хворих при наявності гістосумісного донора (краще родинного) після курсів індукції з досягнення ремісії рекомендована алотрансплантація, а при відсутності донора — після курсів консолідації — автотрансплантація гемопоетичних стовбурових клітин із периферичної крові або КМ. Разом з тим мієлотрансплантація, особливо алотрансплантація, має ряд обмежень, що звужують можливість її широкого застосування: проблема гістосумісного донора, висока перитрансплантаційна смертність, потреба тривалої імуносупресивної терапії, висока вартість лікування. В Україні до цього додаються ще й обмежена кількість центрів трансплантації КМ (реальна можливість проводити операцію для дорослих є лише в одному), неможливість швидко, якісного та недорогого обстеження пар донор-реципієнт, неправильний вибір лікувальної тактики, що надалі унеможливорює автотрансплантацію КМ або стовбурових гемопоетичних клітин, а також ряд ускладнень (геморагічні та інфекційно-запальні), що призводять до ранньої смертності ще на етапі індукції ремісії.

На сьогодні залишається відкритим питання щодо доцільності аlogenної трансплантації КМ у 1-й ремісії у всіх хворих ГЛЛ молодших вікових категорій за наявності сиблінга чи лише у хворих високих груп ризику, насамперед за наявності несприятливих хромосомних транслокацій —  $t(4;11)$  і, особливо,  $t(9;22)$ . В останньому випадку — у *BCR-ABL*-позитивних хворих на ГЛЛ за відсутності сиблінга застосовують алогенну трансплантацію від неродинного донора (MUD), в інших випадках на сьогодні ця процедура не показана. На відміну від ГМЛ, навіть успішно проведена алогенна трансплантація при ГЛЛ дає значно вищий відсоток рецидивів у майбутньому, що пов'язано із значно нижчим ефектом «GVL» — трансплантат проти лейкемії. Іншим доказом цього є низький відсоток відповіді (до 15%) на інфузії донорських лімфоцитів (DLI) у хворих із рецидивом ГЛЛ, тоді як при ГМЛ цей відсоток — 40%, а при ХМЛ — 80%. При МЛ інфузії донорських лімфоцитів є значно ефективнішими для подолання резидуальної хвороби (MRD) після алотрансплантації, тоді як у разі розвитку рецидиву ГЛЛ їх слід обов'язково поєднувати з поліхіміотерапією.

**Особливе місце у лікуванні ГМЛ займає підваріант ГМЛ М3 — гостра промієлоцитарна лейкемія. Це один з прикладів того, як сучасна діагностика дозволила досягнути вражаючих успіхів у лікуванні хворих, що традиційно відносили до групи високого ризику.** Завдяки встановленню специфічної хромосомної абертації  $t(15;17)$  і розшифруванню онкогену, що активується внаслідок цієї транслокації — *PML-RAR-альфа*, препаратом першої лінії для лікування ГМЛ М3 стала трансретиноева кислота, завдяки якій частота ремісій у хворих на ГМЛ М3 склала 80–90%.

Застосування all-трансретиноевої кислоти започаткувало новий напрям у лікуванні ГМЛ — терапію, спрямовану на певні молекулярні мішені (targeted therapy), яка з часом може стати альтернативою трансплантації КМ при цій патології. Завдяки такому підходу до арсеналу засобів, які оптимізують процеси лікування ГМЛ, увійшли препарати, що впливають на сигнальну трансдукцію гемопоетичних клітин (інгібітор тирозинкінази — іматиніб, інгібітор фарнезилтрансферази — тіпіфарніб), деметилуючі середники (5-азацитидин, децитабін), препарати, що впливають на процеси апоптозу (антисенсові олігонуклеотиди, ростові фактори, аміфостін, триоксид миш'яку). Тіпіфарніб є інгібітором фарнезилтрансферази — ферменту, що стимулює ріст пухлинних клітин через активацію гену *RAS*, присутнього у багатьох лейкемічних клітинах. На жаль, в Україні, окрім іматинібу, інші названі середники застосовують лише у поодиноких випадках.

Актуальним питанням сьогодення є розробка нових протоколів лікування гострої лейкемії, які базуються на сучасних досягненнях гематологічної науки з максимальною адаптацією до вітчизняної ситуації у гематологічній службі. Разом з тим такі

програми повинні відповідати загальній стратегії лікування гострих лейкемій за кордоном і передбачати можливість продовження лікування пацієнта за міжнародними протоколами.

Аналогічна ситуація складається з іншими патологічними процесами, при яких пошкоджується гемопоез: апластична анемія, мієлодиспластичний синдром (МДС), ХМЛ. Окрім МДС, для двох інших захворювань розроблено чіткий і достатньо ефективний алгоритм терапії, який також включає алотрансплантацію КМ або стовбурових гемопоетичних клітин, умови для проведення якої малодоступні. Тому актуальними є дослідження і розробка програм медикаментозного лікування цих захворювань, які дозволять досягнути максимального ефекту за допомогою наявного арсеналу протипухлинних засобів. У діагностиці МДС, як і при гострій лейкемії, має значення виявлення пухлинного клону за допомогою цитогенетичного аналізу гемопоетичних клітин. З урахуванням цих досліджень встановлюють групи ризику, відповідно до яких, подібно до гострої лейкемії, визначають лікувальну тактику. При цьому захворюванні суттєве місце відводять формуванню множинної медикаментозної резистентності та блокуванню процесів апоптозу. З урахуванням цих даних починають ширше застосовувати препарати, що впливають на окремі патогенетичні ланки цього, неоднозначного стосовно клінічних проявів та лікувальної тактики, захворювання. Це у першу чергу імунодепресанти (препарати циклоспорину А, антитимоцитарні та антилімфоцитарні імуноглобуліни для доведення до ступеня), деметилуючі препарати (5-азацитидин, децитабін), а також імуномодулятори — похідні талідоміду.

Механізм дії талідоміду складний: він гальмує ангіогенез, змінює адгезію гемопоетичних клітин і клітин мікрооточення, збільшує число натуральних клітин-кіллерів і стимулює Т-клітинну проліферацію, а також проявляє пряму цитотоксичну дію на окремі клони клітин *in vitro*. Створений у Німеччині як снодійний та протиблювотний засіб для вагітних, талідомід має високу тератогенну дію; після усунення з фармацевтичного ринку його застосовували лише у клінічних дослідженнях при лікуванні дерматологічних та аутоімунних захворювань. Завдяки ефективності при останніх встановлено імуномодулюючий ефект талідоміду, пізніше було доведено його антиангіогенні властивості, опосередковані фактором росту фібробластів-2. Останнім часом у країнах Західної Європи препарат приймають як сучасний антинеопластичний засіб для лікування ряду пухлин, який включає рак молочної залози, карциноми нирки та гліоми, множинну мієлому, остеомієлофіброз, а останнім часом — МДС та деякі види лейкемій. На жаль, досвід застосування цього перспективного препарату та його похідних в Україні мізерний: зареєстровано і проводять лише два клінічні протоколи з його використанням у хворих на ММ. Окрім талідоміду при ММ розроб-

лено ряд нових препаратів, які проявляють високу протимієломну активність, до них у першу чергу належать протеасомний інгібітор PS-341 — бортезоміб. Протеасоми — внутрішньоклітинні білки, які є промоторами NF-κB — протейну, що зв'язуючись з ДНК клітин здатний впливати на процеси ангіогенезу, ріст клітин, експресію молекул адгезії, гіперпродукцію цитокинів, зокрема ІЛ-6. Бортезоміб може безпосередньо пригнічувати проліферацію та індукувати апоптоз у пухлинних клітинах, долаючи резистентність до нього, спричинену надмірною продукцією ІЛ-6. Крім того, PS-341 блокує процеси взаємодії мієломних клітин із стромальним мікрооточенням, пригнічуючи експресію молекул адгезії на клітинній поверхні. При мієломній хворобі доведена також ефективність триоксиду миш'яку, оскільки він, демонструючи синергізм із дексаметазоном, має здатність до індукції апоптозу мієломних клітин, пригніченого під впливом ІЛ-6; блокує активацію зв'язаного з ДНК білка NF-κB, перешкоджаючи тим взаємодії мієломних клітин із стромальним мікрооточенням, процесам пухлинної адгезії та неоангіогенезу. Триоксид миш'яку має здатність до стимуляції поверхневих молекул на мієломних клітинах, що сприяє їх розпізнаванню імунною системою. Прагнення до проведення високодозової ХТ із автотрансплантацією периферичних стовбурових клітин при ММ є оптимальним вибором лікування у хворих віком до 70 років, як уперше захворівших, так і з рецидивами захворювання. Застосування цього методу лікування у вперше виявлених хворих на ММ збільшує медіану виживання до 5-ти і далі років з досягненням повної відповіді на лікування у понад 20% хворих (проти 5% при традиційній ХТ); при рецидивах захворювання (хіміочутливих та хіміорезистентних) показники погіршуються. Опубліковані свідчення переваг результатів «тандемних» трансплантацій над ординарною при мієломній хворобі, метою яких є досягнення вищого відсотка повних ремісій на молекулярному рівні шляхом ескалації дози цитостатичних препаратів без перехресної резистентності та інтенсифікації ХТ.

У зв'язку з преференціями методу високодозової цитостатичної терапії з автотрансплантацією, останнім часом частіше застосовують 4-денну комбінацію VAD (вінкристин + доксорубіцин + дексаметазон) шляхом тривалої інфузії. Опубліковано ряд свідчень того, що не менш ефективною за VAD може бути пульс-терапія дексаметазоном у високих дозах, особливо у випадках гемоцитопеній, виснаження КМ, при явищах ниркової недостатності. Відповідь на комбінацію VAD чи дексаметазон у випадках резистентності та рецидивів коливається у межах 30–50%.

Вчені з Арканзаського університету отримали високі показники відповіді на лікування при застосуванні схем поліхіміотерапії з вмістом цисплатину (*DCEP, EDAP, DT-PACE*) у якості «salvage»-терапії

заавансованої мієломної хвороби, а також в якості циторедукції перед високодозовою цитостатичною терапією з автотрансплантацією. Ця ж група дослідників досягла понад 40% повних ремісій та понад 40% — часткових, завдяки застосуванню так званої «тотальної терапії», що складалась з кількох відмінних індукційних режимів поліхіміотерапії (VAD; EDAP), тандемної високодозової терапії з автотрансплантацією та підтримувальної терапії інтерфероном до виникнення рецидиву. Час до прогресії захворювання склав у цих дослідженнях у середньому 52 міс, медіана загального виживання — 68 міс, а вільного від подій виживання — 43 міс.

Головною особливістю підходів до лікування ХЛЛ є дотримання тактики вичікування та спостереження («waiting & watching») у багатьох випадках, особливо на ранніх стадіях та у хворих похилого віку. При цьому обов'язково слід враховувати комплекс прогностичних чинників перебігу захворювання: ступінь ураження КМ, індикатори величини пухлинної маси, рівня проліферації лейкоцитних клітин та поширення процесу, цитогенетичні аномалії, ступінь експресії CD38 та ZAP-70, наявність соматичних мутацій генів *IgV<sub>H</sub>*. За аналогією з ХЛЛ тактики «waiting & watching», з урахуванням ряду прогностичних чинників, стали дотримуватися при ІА стадії мієломної хвороби («тліюча» чи «млявоперебігаюча») або нодулярного варіанта лімфоїдної переваги ЛГ, при деяких формах зрілоклітинних (Low-Grade) НГЛ із млявим перебігом, оскільки, за деякими даними, хворі цих категорій частіше вмирають від ускладнень терапії, а не від самого захворювання, а показники їх виживання без лікування не відрізняються від відповідних показників у загальній популяції людей відповідного віку. Традиційне лікування ХЛЛ полягає у призначенні алкілюючого препарату хлорамбуцилу, однак на сьогоднішній день аналоги пурину, насамперед флударабін, активно витісняють алкілюючі препарати в якості терапії «першої лінії», зокрема у хворих з несприятливими прогностичними факторами, у хворих із ознаками прогресії чи активності процесу, навіть на ранніх стадіях хвороби. Крім того, у всіх хворих відносно молодших вікових груп (до 60 років) слід прагнути до застосування аналогів нуклеозидів у якості первинної цитостатичної терапії.

Застосування аналогів нуклеозидів та препаратів моноклональних антитіл (МкАТ), насамперед MabCampath, на сьогодні набуло статусу стандартних підходів у лікуванні ХЛЛ. Рефрактерність до них, із урахуванням низки несприятливих прогностичних ознак, може спонукати до застосування т. з. «експериментальної терапії», насамперед у межах численних клінічних трайлів. Серед нових аналогів пурину слід згадати клофарабін, крім того, розробляється ціла низка нових препаратів МкАТ.

Проводяться спроби застосувати при ХЛЛ препарати, що у той чи інший спосіб впливають на активність внутрішньоклітинних ферментів — кінази

(бріостатин, флавопіридол, UCN-01), гістондеацетилази (депсипептид), фосфодіестерази (теофілін), а також препарати, що перешкоджають взаємодії лейкоцитних клітин із мікрооточенням, зокрема інгібітори ангиогенезу — такі як талідомід та його похідні. Продовжуються дослідження у галузі застосування вакцин, генної терапії, *bcl-2* антисенсових нуклеотидів, дендритичних клітин із метою подолання насамперед резистентності до апоптозу та анергії лейкоцитних клітин, стимуляції антиген-презентуючої функції та цитотоксичності Т-клітинної ланки імунітету.

**Ще одним прикладом високої ефективності патогенетичної терапії лейкоїї при достатній характеристиці пухлинного клону є успіхи у лікуванні ХМЛ, причому вони відчутні вже і в Україні.** Традиційно лікування хронічної фази ХМЛ проводили двома препаратами — бусульфаном та гідроксисечовиною. Ці методи належать до паліативної терапії і виправдані у людей старшого віку, яким не може бути проведена трансплантація КМ. Терапія бусульфаном або гідроксисечовиною нездатна привести до цитогенетичної ремісії і не попереджує розвиток бластної кризи. Пацієнтам молодого та середнього віку (таких більше половини) показана патогенетична терапія, що дозволяє елімінувати патологічно змінений клон клітин із специфічним маркером Ph<sup>+</sup>-хромосомою. У світі цієї мети досягають алотрансплантацією КМ або стовбурових гемопоетичних клітин (у зв'язку з проблемою гістосумісності доступна приблизно 30% хворих), застосуванням препаратів інтерферону альфа, а в останні кілька років — нового препарату, інгібітора тирозинкіназної активності — іманінібу. Оскільки в даний час в Україні хворим на ХМЛ трансплантація КМ або гемопоетичних стовбурових клітин малодоступна, лікування може проводитись у двох напрямках: паліативне, що дозволяє стримувати прогресування хвороби, та патогенетичне, метою якого є елімінація лейкоїчного клону за допомогою препаратів інтерферону альфа або іманінібу. При цьому важливим є сучасне обстеження хворих на момент діагностики з визначення цитогенетичного маркера Ph<sup>+</sup>-хромосоми та молекулярно-генетичного маркера — транскрипта *BCR-ABL*, а також групи ризику за міжнародними критеріями, які дозволяють вибрати оптимальний варіант лікування і надалі моніторувати його ефективність.

Більше десятиліття золотим стандартом лікування ХМЛ залишаються препарати інтерферону альфа. Терапевтична ефективність його пов'язана не лише з безпосереднім антипроліферативним впливом на клітини мієлопоезу, але й імуномодуляторними ефектами, пригніченням онкогенів та ангиогенезу. Результатами багатоцентрових випробувань доведено його переваги над гідроксисечовиною та бусульфаном, а також можливість досягнення у половини хворих цитогенетичної відповіді з повною або частковою елімінацією Ph<sup>+</sup>-хромосоми. При цьому хворі

зберігають активний спосіб життя, працездатність, а лікування проходять в амбулаторних умовах.

Новий препарат — іманініб — класичний приклад високої ефективності Targeted Therapy при лікуванні ХМЛ. Препарат блокує тирозинкіназу, активність якої підвищується внаслідок ефекту онкогена *BCR-ABL*, що утворився у результаті реципрокної транслокації (9;22). Клінічний досвід США, Франції, Німеччини, Великобританії, Росії продемонстрував найвищий відсоток клінічних та цитогенетичних ремісій, високу ефективність іманінібу не лише у хронічній фазі, але й в процесі акселерації та у бластній кризі ХМЛ. Подібного результату гематологи не отримували при застосуванні жодного іншого препарату. Унікальність іманінібу полягає ще й у тому, що він майже не пригнічує нормального гемопоєзу, зберігає ефективність у хворих, у яких застосування інтерферону не дало цитогенетичної відповіді, а також у хворих на ГЛЛ з Ph<sup>+</sup>-хромосомою. Останнім часом, враховуючи здатність іманінібу до синергізму з іншими цитостатичними препаратами, його починають застосовувати у комбінації з препаратами інтерферону, зокрема з пегільованими формами інтерферону альфа, а також цитозинабінозидом та антрациклінами.

З іншого боку, **на прикладі успіхів, досягнутих у лікуванні ЛГ, знайшли своє втілення принципи подолання перехресної резистентності згідно з гіпотезою Goldie-Coldman та інтенсифікацією доз цитостатичних препаратів.** Сучасні 7-компонентні інтенсифіковані режими лікування (Stanford-V та BEACOPP-II) продемонстрували вищі показники як відповіді на лікування, так і виживаності — загальної (OS), а також вільної від прогресії та невдач (PFS, RFS, DFS) захворювання.

Режим Stanford-V, який на відміну від BEACOPP-II, не містить підвищених кумулятивних доз цитостатичних препаратів, а навпаки, навіть знижені кумулятивні дози доксорубіцину, блеоцицину та мустаргену в порівнянні з традиційними циклами (ABVD, MOPP-ABV чи MOPP/ABVD) продемонстрував на границі тисячоліть наступні 5-річні показники: загальної виживаності (OS) — 96%, вільної від прогресії виживаності (PFS) — 89%. Одним із секретів переваг режиму Stanford-V над іншими подібними семи- і більшекомпонентними режимами є більш широке та прецизійне використання ад'ювантної променевої терапії (ПТ) однією з найдосвідченіших та найвідоміших в світі командою радіологів Стенфордського університету.

**За міжнародними стандартами обов'язковим компонентом програм лікування більшості злоякісних процесів кровотворної системи, що дозволяє у декілька разів підвищити виживаність хворих, є трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин.** У зв'язку з необхідністю очищення (*in vivo* чи *in vitro*) КМ хворих на лімфомі від пухлинних клітин у процесі трансплантації стали широко використовувати препарати МКАТ. Окрім деконтамінації КМ у процесі транс-

плантації, основними показниками до застосування препаратів МкАТ при лімфомах є потенціювання ефективності ХТ під час її проведення та ліквідація локусів мінімальної залишкової хвороби після проведення цитостатичної терапії. Залучення препарату Mabthera до СНОР-подібних режимів поліхіміотерапії крупноклітинних НГЛ стало стандартом лікування останніх у розвинутих країнах.

Препарати некон'югованих МкАТ (Mabthera, MabCampath) мають властивість прямої індукції апоптозу, посилення комплемент- та антитілозалежної цитотоксичності з боку клітин імунної системи, підвищення чутливості до ХТ. Ці препарати здатні до вибіркової протипухлинної дії на клітинному рівні завдяки експресії певних антигенів (CD20, CD52) клітинами пухлини у вищому ступені, ніж їх нормальними аналогами. Слід відзначити, що не існує селективних, притаманних лише лімфоїдній пухлині, клітинних антигенів, а отже і відповідних препаратів МкАТ. Усе ширше застосовують у лікуванні лімфом препарати МкАТ, кон'югованих із радіоізотопами, що можуть безпосередньо знищувати на місці неопластичні клітини шляхом локального опромінення. Успішне застосування радіоімунокон'югатів при НГЛ пов'язане, з одного боку з високою чутливістю до ПТ пухлин цього типу, а з іншого — прямою взаємодією з поверхневим антигеном CD20, внаслідок чого ініціюється прицільна протипухлинна імунна відповідь, за аналогією з препаратами некон'югованих МкАТ.

У порівнянні з традиційною ПТ радіоімунотерапія, завдяки внутрішньовенному введенню, має ті переваги, що з одного боку не опромінюються здорові тканини на шляху променів до пухлини, а з іншого, завдяки відносній селективності МкАТ, останні як носії опромінення локально досягають тих клітин пухлини, які не виявляють ніякими методами при обстеженні. Ще одною перевагою радіоімунокон'югатів є так званий «bystander» ефект, коли промені від фіксованих на пухлинних клітинах МкАТ здатні знищувати сусідні злоякісні клітини, що не експресують достатньою мірою відповідний антиген (CD20), а також опромінювати сусідні ділянки пухлини з поганою перфузією, куди нездатні проникати безпосередньо МкАТ.

ХТ є основним методом лікування всіх НГЛ. У випадку лімфом «низького ступеня злоякісності» (Low-Grade) перевага надається застосуванню нових аналогів пурину (флударабін, кладрибін), із можливим поєднанням з іншими цитостатичними препаратами (мітоксантрон, ідарубіцин, циклофосфамід). Доведено, що застосування аналогів пурину дає помітно вищий відсоток повних ремісій, насамперед у раніше нелікованих хворих. ПТ може бути альтернативою ХТ лише для ІА чи ІА стадій НГЛ «низького ступеня злоякісності» (10–15% хворих), насамперед фолікулярних. У цих випадках оптимальним є так зване регіональне опромінення, коли опромінюються уражені лімфатичні вузли

у дозі 36–40 Гр та сусідні локуси лімфатичної системи в дозі 30–35 Гр. Методом вибору в лікуванні агресивних НГЛ проміжного та високого ступеня злоякісності (High-Grade) є «антрациклінвісна» поліхіміотерапія різної агресивності з чи без подальшої трансплантації КМ або периферичних стовбурових клітин. ПТ може мати місце як консолідуюча в I–II стадіях агресивних лімфом «проміжного ступеня злоякісності» у дозах до 40 Гр на резидуальні локуси та ділянки первинного ураження, особливо у разі їх попередньо великих розмірів («bulky disease») та локалізації у середостінні.

Як показав проведений аналіз, результати лікування агресивних лімфом проміжного ступеня злоякісності, окрім нарощування доз препаратів у складі схеми СНОР чи введення нових цитостатичних засобів, можна покращити шляхом скорочення інтервалів рециркування курсу поліхіміотерапії за схемою СНОР до 3-х чи навіть 2-х тижнів, або ж її поєднанням із препаратами МкАТ, насамперед Mabthera, на різних етапах лікування. Таке поєднання все більш впевнено набуває статусу «золотого стандарту» при помірно агресивних В-клітинних НГЛ. Слід пам'ятати, що для лікування високоагресивних лімфом, зокрема лімфобластної чи дрібноклітинної (Беркіта чи беркітоподібної) повинні застосовуватись окремі схеми та принципи, аналогічні підходам до терапії відповідних гострих лейкемій. При цьому обов'язковим є введення цитостатичних препаратів у спинномозковий канал шляхом люмбальної пункції з профілактично-лікувальною метою, незалежно від результатів аналізу отриманого ліквору.

Продовжуються дослідження ад'ювантного застосування (після «дебалкізуючої» ХТ) ідіотип-специфічних вакцин, принцип дії яких полягає в імунізації очищеним пухлинним білком разом із імунним ад'ювантом проти ідіотип-специфічного поверхнового імуноглобуліну конкретного хворого. Як і при ХЛЛ, вивчають можливості неад'ювантного застосування (до проведення ХТ) «антисенсових» олігонуклеотидів, спрямованих на взаємодію з *Bcl-2* геном, блокуючи у такий спосіб його антиапоптичний вплив. Продовжуються спроби використання антигенпрезентуючої функції дендритичних клітин та інтерлейкіну-2 для посилення лімфокін-активованої цитотоксичності, антиангіогенних препаратів, інгібіторів внутрішньоклітинної передачі сигналів, генної терапії тощо.

Прагнення до проведення високодозової цитостатичної терапії з автотрансплантацією периферичних стовбурових клітин є основним лейтмотивом у лікуванні рецидивуючих форм різноманітних лімфом, ЛГ так і НГЛ.

*Високотехнологічні методи лікування привели до того, що гематологія стала у світі однією з найбільш дорогавартісних галузей медицини, які потребують постійних державних дотацій.* Вартість лікування одного хворого у залежності від варіанта захворювання

коливається у межах від 7–8 тис. грн при лімфомах, до 100–200 тис. грн при ХМЛ. Приєднання ускладнень у процесі лікування збільшує ці цифри у 1,5–2 рази. Проведення ало- чи автотрансплантації стовбурових гемопоетичних коштує у декілька разів більше. **Разом з тим, саме онкогематологія стала рушійною силою, що надалі сприяє розробці та впровадженню нових підходів до трансплантації КМ та стовбурових гемопоетичних клітин.** Протягом 2002 року в Європі було проведено 20 207 трансплантацій стовбурових гемопоетичних клітин (дані з 686 осередків трансплантації кісткового мозку із 39 країн, A. Gratwohl, 2004). При цьому 30% (6915) становили алогенні та 70% (13 292) аутологічні трансплантації гемопоетичних клітин крові або КМ. Показами для трансплантації найчастіше були ММ (4376 ауто- та 297 алотрансплантацій), НГЛ (4134 ауто- та 478 алотрансплантацій), ГМЛ (1900 ало- та 991 автотрансплантація) і ГЛЛ (1315 ало- та 282 автотрансплантації). Частота проведення трансплантацій прямо залежить від Валового національного продукту та насиченості країни осередками трансплантації КМ. Остання у 2002 р. становила 10 осередків на 10 млн населення. Україна належить до країн з найнижчою активністю застосування цього методу лікування (1–50 трансплантацій на 1 млн населення) у порівнянні з країнами Західної Європи (200–400 і більше трансплантацій на 1 млн населення). На сьогодні в Україні функціонують лише два осередки трансплантації КМ: Київський центр трансплантації КМ, який одночасно є практичною базою Наукового центру радіаційної медицини АМН України, та Центр трансплантації КМ у Київській лікарні «Охматдит». Для порівняння у Республіці Польща розгорнуто 13 осередків трансплантації КМ, фінансування яких проводиться за рахунок державного бюджету. У жовтні 2004 р. у м. Люблін (Польща) під патронатом ЄВМТ відкрито польсько-український Центр трансплантації КМ, програмою співпраці між Люблінською медичною академією та Інститутом патології крові та трансфузійної медицини АМНУ (м. Львів) передбачається підготовка спеціалістів для організації та налагодження роботи українських центрів, спільні наукові розробки, навчання середнього медичного персоналу.

**Щорічна орієнтовна потреба в Україні проведення високкодозової ХТ із наступною автотрансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин (КМ чи периферичної крові) складає щонайменше 150–200 операцій при ММ, 300–400 — операцій при злоякісних лімфо-**

**мах. Алотрансплантації КМ у хворих на лейкемію необхідно було б проводити також близько 80–100 на рік.** З таким об'ємом роботи справитись одному чи двом осередкам трансплантації КМ — нереально. Окрім того, в Україні до цього часу немає національного реєстру донорів КМ, а типування за системою HLA проводиться лише у Науковому центрі радіаційної медицини АМН України.

Значний прорив у лікуванні гемобластозів забезпечується також участю вітчизняних гематологічних клінік у міжнародних багатоцентрових клінічних дослідженнях. З одного боку, Україна отримала доступ до найсучасніших методів обстеження та лікування, які до недавнього часу були недоступними. З іншого — суттєво зросли вимоги до роботи галузі: спеціалісти-гематологи повинні бути навчені і дотримуватись принципів належної лікарської практики (GCP), діагностичні лабораторії повинні володіти достатнім комплексом методів обстеження хворих, якість їх роботи повинна підтверджуватись сертифікатами та ліцензіями, необхідно розгорнути референтні лабораторії, до роботи в яких залучатимуть експертів найвищого класу. Лише міжнародна співпраця, доступ до найсучасніших інформаційних джерел, міжнародна клінічна практика і, головним чином, належне фінансування галузі дозволить досягти зів'язаних із закордонними клініками результатів у подоланні важких, а часто фатальних захворювань крові.

## ONCOHEMATOLOGY IN UKRAINE: PROBLEMS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

*V.L. Novak, Z.V. Maslyak, V.L. Matlan*

**Summary.** *The paper summarizes the analysis of the modern state of diagnostics, as well as achievements and outlooks for improving the treatment of patients with oncohematological disorders.*

**Key Words:** lymphocytic leukemia (acute, chronic), myeloblastosis (acute, chronic), Hodgkin's disease, malignant non-Hodgkin's disease, multiple myeloma, diagnostics, treatment.

**Адреса для листування:**

Новак В.Л.

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України