Материалы 54-го конгресса Американского гематологического общества — ASH (декабрь 2012 г., Атланта)

С 8 по 11 декабря 2012 г. состоялся 54-й конгресс Американского гематологического общества (ASH) в г. Атланта (США). Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений, доложенных на конгрессе.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовила канд. мед. наук. О.Ю. Баранова

Острые миелоидные лейкозы

Прогресс, достигнутый в терапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), в большей степени касается отдельных прогностически благоприятных вариантов заболевания. В целом результаты лечения ОМЛ остаются неудовлетворительными.

Основные направления современных клинических исследований при ОМЛ включают оптимизацию режимов индукционной терапии, разработку дифференцированного лечения с учетом факторов молекулярно-генетического риска, определение категории больных, которым показано проведение аллогенной трансплантации в период первой полной ремиссии. Кроме того, изучение молекулярного профиля заболевания предоставляет важную информацию для создания и использования в клинической практике новых таргетных препаратов, а также позволяет проводить мониторинг минимальной остаточной популяции лейкозных клеток с последующим моделированием риск-адаптированной терапии. Одной из наиболее сложных и нерешенных проблем продолжает оставаться лечение пожилых больных ОМЛ. Прогноз заболевания у этой категории пациентов за последние три десятилетия претерпел лишь незначительные изменения.

Исследования по оптимизации режимов индукционной терапии

В настоящее время схема «7+3» (комбинация цитарабина с одним из препаратов антрациклинового ряда) продолжает оставаться «золотым стандартом» индукционной терапии ОМЛ. На современном этапе изучение оптимальных индукционных режимов проводится по нескольким основным направлениям. Прежде всего, это определение оптимальной дозы даунорубицина для различных категорий больных (главным образом, возрастных), а также сравнение даунорубицина с другими препаратами антрациклинового ряда (прежде всего, с идарубицином). Эскалация доз цитарабина на этапе индукции ремиссии практически не изменила прогноз заболевания. Результаты недавно проведенных крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что высокие дозы даунорубицина (90 мг/м^2, 3 дня) по сравнению со стандартными (45 мг/м^2, 3 дня) у пациентов моложе 60 лет позволяют достоверно улучшить непосредственную эффективность терапии, а также показатели долгосрочной выживаемости (H.F. Fernandez et al. N. Engl. J. Med. 2009; B. Lowenberg. N. Engl. J. Med. 2009; J.H. Lee et al. Blood. 2011). Однако вопрос, станет ли эскалированная доза даунорубицина новым стандартом в лечении больных ОМЛ моложе 60 лет, остается открытым. Кроме того, предметом повышенного внимания является изучение эквивалентности даунорубицина в дозе 90 мг/м^2 в течение 3 дней и идарубицина в дозе 12 мг/м^2 в течение 3 дней. Этой проблеме на конгрессе ASH было посвящено несколько работ.

Так, в исследовании S. Trifilio и соавт. (abstract 3581) сравнительный анализ двух индукционных режимов продемонстрировал сходную непосредственную эффективность терапии в общей группе больных ($p < 0,107$). В то же время применение идарубицина показало статистически значимые преимущества по частоте достижения полных ремиссий (ПР) у пациентов с неблагоприятным кариотипом, а также у лиц старше 55 лет. J.-H. Lee и соавт. из Южной Кореи (abstract 3628; ClinicalTrials.gov, № NCT01145846) в рамках крупного рандомизированного исследования III фазы проведено сравнение двух индукционных режимов «7+3» с даунорубицином в дозе 90 мг/м^2 в течение 3 дней или идарубицином в дозе 12 мг/м^2 в течение 3 дней. В исследование были включены больные

ОМЛ моложе 65 лет. Результаты терапии в группах сравнения оказались статистически сопоставимыми: частота достижения ПР при использовании идарубицина составила 77,8 %, даунорубицина — 78,9 % (p = 0,859), показатели 2-летней общей выживаемости (ОВ) составили 65,6 и 72,6 % (p = 0,278), безрецидивной выживаемости (БРВ) — 78,5 и 86,2 % соответственно (p = 0,563). Профиль токсичности сравниваемых режимов также не различался.

Другое важное направление исследований по оптимизации индукционной терапии — поиск лечебных подходов, альтернативных схеме «7+3». К настоящему времени накоплены данные по использованию трех нуклеозидных аналогов в комбинации со схемой «7+3» или в качестве ее альтернативы. Клофарабин, кладрибин, флударабин — структурные аналоги пуринов из группы метаболитов, обладающих синергизмом действия с цитарабином. Ранее в 2 рандомизированных исследованиях, предпринятых польской группой по изучению острых лейкозов у взрослых (PALG), было показано статистически значимое преимущество использования кладрибина, но не флударабина совместно с режимом «7+3» по показателям достижения ПР, в т. ч. после первого курса индукции, а также ОВ у пациентов моложе 60 лет. Наиболее значимыми оказались преимущества схемы с кладрибином в группе ОМЛ неблагоприятного цитогенетического риска (J. Holowiecki. Ann. Hematol. 2008; J. Holowiecki. J. Clin. Oncol. 2012). В другом проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании, инициированном этой же исследовательской группой, у больных старше 60 лет с впервые диагностированными ОМЛ сравнивали эффективность стандартной схемы «7+3» (даунорубицин 45 мг/м^2 в 1–3-й дни) и «7+3» с кладрибином (5 мг/м^2 в 1–5-й дни) (abstract 3602). Применение кладрибина на этапе индукции ремиссии позволило достоверно улучшить непосредственную эффективность и показатели ОВ у пациентов в возрасте 60–65 лет. Добавление кладрибина к схеме «7+3» не сопровождалось усилением гематологической и негематологической токсичности и увеличением ранней летальности.

В рандомизированном исследовании из M.D. Anderson Cancer Center (abstract 3610) проводился сравнительный анализ режимов CIA (кладрибин 5 мг/м^2 в 1–5-й дни, идарубицин 10 мг/м^2 в 1–3-й дни, цитарабин 1000 мг/м^2 в 1–5-й дни) и FIA (флударабин 30 мг/м^2 в 1–5-й дни, идарубицин 10 мг/м^2 в 1–3-й дни, цитарабин 1000 мг/м^2 в 1–5-й дни) в группе больных с впервые выявленными ОМЛ и отдельно в группе пациентов с рецидивами/резистентными формами заболевания. Оба режима продемонстрировали высокую эффективность в лечении пациентов с впервые диагностированными ОМЛ: частота ПР составила 76 и 82 % соответственно (p > 0,05). При этом курс индукции с кладрибином показал несколько большую эффективность по показателям БРВ. Весьма обнадеживающими оказались результаты лечения больных с рецидивами/резистентными формами ОМЛ: ПР были достигнуты у 38 % пациентов при использовании режима CIA и у 25 % — режима FIA (p > 0,05).

Другой нуклеозидный аналог клофарабин в составе схем индукционной терапии также продемонстрировал высокую эффективность как у больных с впервые выявленными ОМЛ, так и при лечении пациентов с рецидивами/резистентными формами заболевания (S. Faderl et al. Blood. 2005, 2006, 2008). В ранее проведенном исследовании режим индукции GCLAC, включавший клофарабин, высокие дозы цитарабина и прайминг гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), показал высокие непосредственные результаты терапии в группе пациентов с рецидивами/резистентными формами ОМЛ. ПР были достигнуты у 46 % больных, а в группе неблагоприятного цитогенетического прогноза — у 50 % (P.S. Becker et al. Br. J. Haematol. 2011). Кроме того, при ОМЛ с неблагоприятными изменениями кариотипа режим GCLAC продемонстрировал большую эффективность по сравнению с комбинацией флударабина и высоких доз цитарабина (ретроспективное сравнение; P.S. Becker et al. Haematologica. Epub. ahead of print, 2012).

На конгрессе были также представлены результаты многоцентрового исследования режима GCLAC у пациентов моложе 65 лет с впервые диагностированными ОМЛ, МДС (миелодиспластический синдром, вариант РАИБ-2), а также миелопролиферативными заболеваниями с числом бластных клеток более 10 % (abstract 3594). Пациентам проводился 1 курс индукции в режиме GCLAC (клофарабин 30 мг/м^2/сут в течение 5 дней, цитарабин 2 г/м^2/сут в течение 5 дней, прайминг Г-КСФ по 5 мкг/кг/сут), далее — 3 курса консолидации, включавшие те же препараты, но в сниженных дозах (клофарабин 25 мг/м^2/сут в 1–4-й дни, цитарабин 2 г/м^2/сут в 1–4-й дни, Г-КСФ в 0–4-й дни). Частота ПР составила 74 %, при этом 46 % случаев в группе ОМЛ неблагоприятного цитогенетического риска. Медиана восстановления числа нейтрофилов более 0,5 × 10^9/л составила 19 дней.

В настоящее время осуществляется сравнительный анализ индукционных режимов GCLAC и «7+3» с учетом клинических данных, предоставленных группой SWOG и Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC). Результаты пока не опубликованы.

В рандомизированном исследовании A. Nazha и соавт. из M.D. Anderson Cancer Center (abstract 43) добавление клофарабина к стандартной схеме «7+3» с идарубицином на этапах индукции и консолидации ремиссии позволило получить статистически значимые преимущества как по показателям непосредственной, так и отдаленной эффективности (ОВ, БРВ).

Факторы молекулярно-генетического прогноза, препараты таргетной терапии

Выбор оптимальной современной терапии ОМЛ базируется на таких хорошо известных факторах прогноза, как возраст, кариотип, факт достижения ПР после первого курса индукции и т. д. Учитываются также молекулярно-генетические характеристики опухолевых клеток, результаты мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ-статус заболевания), целесообразность и возможность выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). К настоящему времени накоплено достаточно информации о прогностическом значении целого ряда цитогенетических и молекулярных маркеров. Так, в группу благоприятного прогноза в настоящее время включены CBF-ОМЛ, характеризующиеся хромосомными аберрациями t(8;21)(q22;q22) и inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22) и соответствующими молекулярными эквивалентами,

химерными генами *RUNX1-RUNX1T1* (CBFα) (ранее обозначался *AML1-ETO*) и *CBFβ-MYH11* (CBFβ) соответственно. Проведение аллоТГСК в период ПР в этой группе больных считается неоправданным. В группу благоприятного прогноза были также отнесены пациенты ОМЛ с нормальным кариотипом и мутациями гена *NPM1* (без сопутствующей мутации FLT3-ITD), а также гена *CEPBA*. В настоящее время выделен ряд мутаций, ухудшающих результаты терапии ОМЛ в группе благоприятного прогноза: мутации генов *KIT* и *FLT3* при CBF-ОМЛ или *ASXL1, IDH1, DNMT3A* при ОМЛ с нормальным кариотипом. Оптимальная лечебная тактика, в т. ч. роль аллоТГСК, в этой группе больных продолжает оставаться предметом изучения во многих клинических исследованиях. Кроме того, определение молекулярного профиля заболевания предоставляет важную информацию для разработки и использования на практике новых таргетных препаратов.

Ингибиторы FLT3-тирозинкиназы. Результаты целого ряда клинических исследований свидетельствуют о неблагоприятной прогностической роли мутации, затрагивающей юкстамембранный домен гена *FLT3* (мутация по типу внутреннего тандемного удвоения — FLT3-ITD). В то же время данные по прогностической значимости мутаций в киназном домене гена *FLT3* (мутации FLT3/TKD) противоречивы.

Вопрос оптимальной терапии ОМЛ с FLT3-ITD остается открытым. Большой интерес представляет использование новых ингибиторов конститутивно активированной в результате мутаций FLT3-тирозинкиназы. Однако роль и место этих препаратов в современных программах терапии ОМЛ, оптимальные лечебные режимы и выбор наиболее эффективного лекарственного средства остаются неясными. При обсуждении проблемы применения ингибиторов FLT3-тирозинкиназы (FLT3-ИТК) в клинической практике необходимо учитывать два важных момента. Во-первых, использование FLT3-ИТК в монорежиме не позволяет рассчитывать на адекватность лечения, которая в большинстве случаев ограничивается лишь снижением уровня бластной метаплазии в костном мозге. Более перспективным представляется использование комбинации FLT3-ИТК с цитостатическими препаратами. Кроме того, необходимо помнить о высоком потенциале аллоТГСК в лечении этой прогностически неблагоприятной группе больных.

В настоящее время проходят исследования нескольких FLT3-ИТК: сорафениб, мидостаурин, сунитиниб, лестауртиниб, квизартиниб. На конгрессе ASH целый ряд работ был посвящен исследованиям эффективности и безопасности этой группы препаратов не только при рецидивах/резистентных ОМЛ, но и у пациентов с впервые диагностированным заболеванием.

Сорафениб (Нексавар®) — мультикиназный ингибитор, который подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-l, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β), ряд из которых задействован в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Препарат одобрен в США и России для использования при метастатическом почечноклеточном и печеночноклеточном раках. В ряде клинических исследований показана его эффективность при ОМЛ с мутацией FLT3-ITD (но не FLT3-D835) в монорежиме (S. Metzelder. Blood. 2009), а также в комбинации с химиотерапией (F. Ravandi. JCO. 2010). На конгрессе было представлено несколько работ, посвященных исследованию эффективности и безопасности комбинации сорафениба с цитостатическими средствами.

Группой германских исследователей опубликованы первые результаты рандомизированного исследования SORAML (NCT00893373) по изучению сорафениба у пациентов моложе 60 лет с впервые диагностированными ОМЛ (abstract 144). В исследовании приняло участие 25 центров Германии. Всем пациентам проводилась стандартная индукционная, интенсифицированная консолидационная терапия, по показаниям — аллоТГСК. Результаты непосредственной эффективности в группах сравнения оказались сопоставимыми (частота ПР составила 56 % в группе плацебо и 60 % — в группе сорафениба; $p = 0{,}622$). Значимые различия были получены по показателям 1-летней бессобытийной выживаемости (БСВ; 50 и 64 % соответственно; $p = 0{,}023$) при медиане наблюдения 18 мес. Исследователи отметили, что использование сорафениба было сопряжено с повышенным риском печеночной токсичности и развитием тяжелых кровотечений. В заключение авторы подчеркнули, что окончательное суждение о роли сорафениба в лечении ОМЛ может быть высказано только на основании большего клинического опыта, полученного в рамках рандомизированных исследований.

В другом исследовании из M.D. Anderson Cancer Center (abstract 1516) также проводилось изучение роли сорафениба в дозе 800 мг/сут у ранее не леченных больных ОМЛ на этапах индукции и консолидации. Курс индукции проводился по схеме HAI с идарубицином и промежуточными дозами цитарабина. У 23 (37 %) больных были выявлены мутации гена *FLT3* (у 17 — мутация FLT3-ITD, у 4 — мутация FLT3-D835, у 2 — сочетание указанных мутаций). Часть включенных в исследование пациентов (13 %) были старше 60 лет. Исследуемый режим продемонстрировал высокую эффективность. В целом в общей группе ПР были достигнуты у 79 % больных, показатели 3-летней БРВ и ОВ составили 34 и 47 % соответственно. Отмечалась тенденция к более высокой частоте достижения ремиссии при наличии мутации FLT3-ITD (95 и 83 % соответственно; $p = 0{,}23$). Рецидивы в группах сравнения развивались с одинаковой частотой (56 % при обнаружении FLT3-ITD и 61 % без таковой; $p = 0{,}86$). Авторы исследования делают заключение об эффективности сорафениба в комбинации с интенсифицированной полихимиотерапией, особенно при наличии мутации FLT3-ITD.

Несомненного внимания заслуживает работа F. Ravandi и соавт. из M.D. Anderson Cancer Center (abstract 1519), в которой представлен опыт использования комбинации сорафениба с азацитидином в крайне неблагоприятной группе больных ОМЛ. В исследование были включены молодые пациенты с рецидивами или резистентными формами ОМЛ. Более $^1/_3$ больных ранее получили не менее трех режимов терапии. В исследование также включены пожилые больные с впервые выявленными ОМЛ с отягощенным соматическим статусом, не позволившим провести стандартную химиотерапию. Исследуемую когорту составило 43 пациента в возрасте 24–87 лет. Мутация FLT3-ITD была выявлена у 93 % па-

циентов, неблагоприятный кариотип — у 56 %. Согласно дизайну исследования больные получали азацитидин 75 мг/м² в 1–7-й день в комбинации с сорафенибом по 400 мг 2 раза в сутки на протяжении 28 дней; периодичность проведения циклов составила 4–5 нед. Общий ответ на терапию был получен у 44 % больных (в т. ч. ПР — у 29 %). Медиана времени до достижения ответа составила 2,1 мес., медиана числа курсов до достижения ответа — 2, медиана продолжительности ответа — 2,3 мес. В дальнейшем 6 пациентам удалось выполнить аллогенную трансплантацию костного мозга (аллоТКМ). Спектр токсичности оказался приемлемым.

Результаты исследования I–II фазы комбинации **мидостаурина** (PKC214) с азацитидином у пациентов старше 18 лет с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ и МДС были представлены A. Nazha и соавт. (abstract 3587). Пациентам проводилась терапия азацитидином 75 мг/м² в 1–7-й дни и мидостаурином в дозе 25 или 50 мг с 8-го по 21-й дни курса. Согласно дизайну предполагалось проведение 12 курсов. Общий ответ на терапию составил 33 %, среди пациентов с ОМЛ и мутацией FLT3-ITD — 34 % при приемлемом спектре токсичности. Набор больных продолжен.

Ряд работ был посвящен изучению эффективности и безопасности использования другого FLT3-ИТК второго поколения для приема внутрь — **квизартиниба** (AC220). Так, J. Cortes и соавт. представили окончательные результаты исследования II фазы по изучению монотерапии AC220 у пациентов старше 60 лет (медиана возраста 70 лет) с рецидивами (в течение 1 года от начала терапии) или рефрактерными (после проведения первого курса индукции) формами ОМЛ (abstract 48). Анализ проведен в группе 134 больных, большая часть из которых (70 %) имела мутацию FLT3-ITD. Полученные результаты оказались относительно обнадеживающими: частота общего ответа составила 54 %, однако медиана продолжительности ответа — 13 нед.

По данным других исследований, монотерапия AC220 оказалась эффективной при лечении ОМЛ с рецидивами/рефрактерностью ко второй линии терапии или при рецидивах после аллоТКМ независимо от наличия мутаций гена *FLT3* (abstract 673, abstract 1507).

Сунитиниб (Сутент®) — другой мультикиназный ингибитор протеинкиназ. Препарат ингибирует рецепторы более 80 тирозинкиназ (в т. ч. и FLT3-тирозинкиназу). Препарат используется в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей в отсутствие эффекта терапии иматинибом и при распространенном и/или метастатическом почечноклеточном раке. Сунитиниб оказался также эффективным в качестве монотерапии рефрактерных форм ОМЛ с мутациями гена *FLT3*.

W. Fiedler и соавт. представили результаты исследования AMLSG 10-07 (abstract 1483; ClinicalTrials.gov, № NCT00783653), посвященного комбинации сунитиниба с интенсивной химиотерапией у ранее не леченных пациентов старше 60 лет с ОМЛ и мутациями FLT3-ITD и FLT3-TKD. Согласно дизайну исследования проводился курс индукции по схеме «7+3» (даунорубицин 60 мг/м², 3 дня) в комбинации с сунитинибом 25 мг в 1–7-й дни, затем — 3 курса интенсифицированной консолидации высокими дозами цитарабина с последующей длительной поддерживающей монотерапией сунитинибом (медиана приема препарата составила 12 мес.). Результаты терапии оказались удовлетворительными при хорошей переносимости препарата: частота ПР составила 59 %, 2-летняя ОВ — 36 %, медиана БРВ — 11 мес.

Полностью транс-ретиноевая кислота (ATPA; Весаноид) — важная составляющая программной терапии острого промиелоцитарного лейкоза. В то же время продолжается ее активное изучение и при других вариантах ОМЛ, в частности при обнаружении мутаций гена *NPM1*. Результаты клинических исследований по изучению эффективности ATPA в комбинации с химиотерапией противоречивы (R.F. Schlenk. Haematologica. 2009; 94: 54–60; A.K. Burnett. Blood. 2010; 115: 948; R.F. Schlenk. ASH 2011. Abstract 80). На конгрессе ASH-2012 A. Nazha и соавт. представили результаты рандомизированного исследования II фазы по использованию комбинации флударабина, цитарабина, идарубицина ± прайминг Г-КСФ ± ATPA у 215 пациентов с ОМЛ и МДС высокого риска с известным мутационным статусом гена *NPM1* (abstract 2616). Добавление ATPA к интенсивной химиотерапии, по данным этого исследования, не привело к улучшению эффективности терапии ни по частоте ПР, ни по показателям отдаленной БРВ и ОВ.

Лечение пациентов старших возрастных групп

При обсуждении лечебных подходов у этой категории больных необходимо помнить, что пожилой возраст не должен становиться единственным фактором, определяющим выбор лечебной тактики и, тем более, причиной отказа от проведения стандартной химиотерапии.

В настоящее время продолжает накапливаться опыт по использованию новых препаратов и новых режимов лечения пациентов старших возрастных групп, однако будет ли способен какой-либо из них улучшать прогноз, остается неясным. Ответ на этот вопрос может быть получен только после проведения многоцентровых рандомизированных исследований.

В современных клинических исследованиях у пациентов старших возрастных групп особое место занимает изучение нуклеозидного аналога **клофарабина**. К сожалению, его использование, вероятно, не сможет принципиально изменить результаты лечения пожилых больных. В этой связи несомненного внимания заслуживают результаты 2 крупных многоцентровых рандомизированных исследований по изучению роли клофарабина в лечении пожилых больных ОМЛ, представленных на конгрессе британской группой MRC (British Medical Research Council) под руководством A. Burnett.

В одном из этих исследований проводилось сравнение клофарабина с цитарабином в малых дозах у ранее не леченных пожилых больных, статус которых не позволял проводить стандартную по интенсивности химиотерапию (abstract 889). В исследование было включено 406 пациентов в возрасте от 51 до 90 лет (медиана 74 года) из 109 центров Великобритании, Дании и Австралии. Согласно дизайну исследования пациенты получали терапию клофарабином 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни или малые дозы цитарабина (LDAC) по 20 мг п/к 2 раза в сутки в 1–10-й дни. Проводилось 4 курса терапии с последующей оценкой ответа: при получении эффекта терапия продолжалась, в случае неудачи пациенты переводились на другие лечебные режимы. В общей группе больных частота общего ответа составила 28 %, 1-летняя ОВ — 28 %, 2-летняя ОВ — 13 %. Клофарабин продемонстрировал статистически зна-

чимую более высокую частоту достижения общего ответа, включая ПР, по сравнению с малыми дозами цитарабина (38 и 20 % соответственно; $p < 0{,}0001$). Однако при использовании клофарабина не было получено достоверного улучшения ОВ ни в общей группе больных, ни в группах цитогенетического и молекулярного (FLT3/NPM1) риска. При лечении клофарабином отмечалась более высокая частота гастроинтестинальных осложнений III–IV степени, а при использовании малых доз цитарабина — кардиотоксичность III–IV степени, однако указанные различия не были статистически значимыми. Кроме того, более глубокая степень миелосупрессии при использовании клофарабина сопровождалась необходимостью в более интенсивной гемотрансфузионной поддержке и длительной антибактериальной терапии.

В другом многоцентровом рандомизированном исследовании UK NCRI AML16 (abstract 892) сравнивали комбинацию клофарабина в дозе 20 мг/м^2 в 1–5-й дни и даунорубицина (50 мг/м^2 в 1–3-й дни) со стандартной схемой «7+3». Больным проводили 2 или 3 подобных курса с последующей поддерживающей терапий азацитидином (6 курсов в стандартном дозовом режиме). В течение 4 лет было рандомизировано 806 пациентов в возрасте 56–84 года (медиана 67 лет). В целом общий ответ был получен у 68 % пациентов (в т. ч. ПР у 60 % больных), показатель 3-летней ОВ составил 22 %. Непосредственные и отдаленные результаты терапии в группах сравнения статистически значимо не различались. ПР были получены у 57 % больных при использовании комбинации даунорубицина с клофарабином и у 63 % пациентов, получавших лечение по схеме «7+3». Ранняя летальность составила 14 и 15 %, летальность в период ПР — 12 и 8 %, 3-летняя БРВ — 21 и 18 %, 3-летняя ОВ — 22 и 23 % соответственно ($p > 0{,}05$).

Гемтузумаб озогамицин (Милотарг) представляет собой гуманизированные анти-CD33-антитела, конъюгированные с противоопухолевым антибиотиком калихеамицином. В 2004 г. препарат был одобрен в США для лечения рецидивов ОМЛ у пациентов старших возрастных групп. В то же время результаты завершившихся в течение последних 3 лет нескольких крупных рандомизированных исследований указывают на противоречивые результаты лечения гемтузумабом. Так, результаты исследования AML SWOG S0106 стали основанием для отзыва одобрения FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) по использованию гемтузумаба при ОМЛ. Добавление гемтузумаба в дозе 6 мг/м^2 к индукционной терапии «7+3» не привело к улучшению непосредственных и отдаленных результатов терапии, а также повысило токсичность используемого режима (S. Petersdorf. ASH Annual Meeting Abstracts. 2009; 114: 790). В то же время в 3 других крупных рандомизированных исследованиях MRC AML15, MRC AML16 и ALFA-0701 были получены противоположные результаты (A.K. Burnett. J. Clin. Oncol. 2011; A.K. Burnett. ASH Annual Meeting Abstracts. 2011; 118: 582; S. Castaigne. Lancet. 2012). При этом наиболее значимые преимущества препарат продемонстрировал у пациентов старше 60 лет, а также при ОМЛ с благоприятным цитогенетическим прогнозом, в частности при CBF-ОМЛ.

На конгрессе R. Masetti и соавт. представили результаты исследования II фазы SWOG S0703 (abstract 3584; ClinicalTrials.gov, № NCT00658814) по изучению комбинации гемтузумаба с азацитидином у пациентов старше 60 лет, ранее не получавших терапию ОМЛ. Согласно дизайну исследования больным проводили 2 курса азацитидином в стандартном дозовом режиме в комбинации с гемтузумабом 3 мг/м^2 на 8-й день курса, в дальнейшем — 4 курса поддерживающей терапии азацитидином. В исследование было включено 54 пациента в возрасте 70–83 года (медиана 76 лет). Общий ответ на терапию получен у 35 % пациентов. Медиана БРВ составила 7 мес., медиана ОВ — 6 мес. Лечение большинства пациентов проводилось в амбулаторном режиме и сопровождалось низкой ранней летальностью. Авторы сделали вывод о перспективности исследуемого режима в лечении прогностически неблагоприятной возрастной группы больных ОМЛ, который по своей эффективности превосходит стандартную химиотерапию.

Острый лимфобластный лейкоз

Целый ряд представленных на конгрессе ASH работ был посвящен вопросам диагностики, мониторинга минимальной остаточной лейкозной популяции и риск-адаптированной терапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) взрослых. Особое внимание было уделено проблемам терапии Ph-позитивного ОЛЛ (Ph+ ОЛЛ).

Неотъемлемой составляющей всех современных лечебных протоколов при Ph+ ОЛЛ являются препараты таргетного воздействия — ИТК двух поколений (иматиниб и дазатиниб). Их применение кардинальным образом изменило прогноз Ph+ ОЛЛ. Вместе с тем основным методом лечения этого варианта лейкоза продолжает оставаться аллоТКМ, терапия ИТК рассматривается как дополнительная возможность отсрочить проведение аллоТГСК с цель поиска донора либо как составляющая часть противорецидивной терапии на посттрансплантационном этапе.

На конгрессе (abstract 662) были представлены результаты лечения больных Ph+ ОЛЛ по протоколу, предложенному итальянской группой по изучению острых лейкозов (Northern Italy Leukemia Group). Дизайн исследования предусматривал проведение коротких 7-дневных курсов терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут в комбинации с блоковой химиотерапией (R. Bassan et al. JCO 2010). После 3 курсов консолидации пациентам выполняли алло- или аутоТКМ с дальнейшей длительной поддерживающей терапией меркаптопурином, метотрексатом и иматинибом. Представленный лечебный подход позволил у большинства пациентов (93 %) получить ПР, снизить число неудач терапии, большему числу больных провести высокодозную химиотерапию с ТГСК и тем самым улучшить показатели выживаемости. Авторы исследования выделяют первостепенную роль аллогенной трансплантации в качестве приоритетного метода консолидации ремиссии при Ph+ ОЛЛ.

В настоящее время в ряде исследований предпринимаются попытки снижения интенсивности химиотерапии, проводимой в комбинации с ИТК 1-го и 2-го поколений, с целью уменьшить ее токсичность без потери эффективности. Y. Chalandon и соавт. (abstract 138) представили результаты рандомизированного проспективного исследования GRAAPH-2005 (ClinicalTrials.gov, № NCT00327678) по сравнению двух индукционных режимов разной интенсивности в комби-

нации с иматинибом в максимальной терапевтической дозе 800 мг/сут. В первой лечебной группе, согласно дизайну исследования, терапия проводилось по схеме Hyper-CVAD в комбинации с иматинибом с 1-го по 14-й день курса. Во второй группе индукция ремиссии проводилась на протяжении 4 нед. и включала еженедельное использование винкристина однократно в стандартной дозе и дексаметазона 40 мг/сут в течение 2 дней подряд 1 раз в неделю. Иматиниб пациенты принимали с 1-го по 28-й день курса. Второй курс проводился по единой схеме и включал высокие дозы метотрексата (1 г/м^2 в 1-й день), цитарабин (3 г/м^2 каждые 12 ч во 2–3-й дни) и иматиниб (800 мг в 1–14-й дни). Оценка МОБ методом ПЦР проводилась после каждого курса индукции. Частота достижения ПР оказалась статистически значимо более высокой при проведении менее интенсивной индукции (98 *vs* 89 %; $p = 0{,}006$) за счет более низкого уровня ранней летальности по сравнению с программой Hyper-CVAD ($p = 0{,}01$). Частота достижения молекулярного ответа оказалась сопоставимой. В общей группе больных показатели 3-летней БСВ составили 42 %, ОВ — 51 % и не различались между группами сравнения. Авторы исследования сделали заключение о возможности безопасного снижения интенсивности индукционной химиотерапии при ее использовании в комбинации с высокими дозами иматиниба.

В настоящее время данной группой инициировано новое исследование GRAAPH-2013 по изучению нилотиниба на предтрансплантационном этапе. Важно также отметить выявленную тенденцию улучшения показателей выживаемости при проведении аутоТГСК по сравнению с аллоТГСК в группе пациентов с большим молекулярным ответом после второго курса терапии (3-летняя БРВ составила 63 и 49,5 % соответственно; $p = 0{,}35$; 3-летняя ОВ — 69 и 58 % соответственно; $p = 0{,}08$).

Интересная работа представлена C. Papayannidis и соавт. из Италии (abstract 2601) по изучению альтернирующего режима использования двух ИТК (иматиниба и нилотиниба) у пациентов старше 60 лет, у которых невозможно проведение стандартной химиотерапии и ТГСК. Дизайн исследования предполагал чередующиеся непрерывные 6-недельные курсы терапии, включающие прием иматиниба по 300 мг 2 раза в сутки или нилотиниба по 400 мг 2 раза в сутки (ClinicalTrials.gov, № NCT01025505). Оценку эффективности терапии планировалось провести после 24 нед. (6 мес.) терапии. В исследование было включено 39 пациентов из 15 центров Италии. После 6 нед. терапии у 94 % больных были достигнуты ПР. Показатели 2-летней ОВ составили 64 %, БРВ — 51 %. При рецидивах у 2 больных была выявлена мутация T315I в киназном домене химерного гена *BCR-ABL*, у 3 пациентов — мутация Y253H, и по одному больному имели сочетание мутаций T315I и Y253H, мутацию E255K, сочетание мутаций T315I и E255K или E255V и Y253H. Важно отметить, что использование ко времени рецидива других ИТК (понатиниба и дазатиниба) оказалось эффективным. Вместе с тем преимуществ такого альтернирующего режима терапии двумя разными ИТК при промежуточном анализе результатов не было получено. Частота рецидивов при использовании комбинации иматиниба и нилотиниба оказалась сопоставимой с показателями, наблюдаемыми при монотерапии иматинибом (M. Vignetti et al. Blood. 2007) или дазатинибом.

Неблагоприятный прогноз Ph+ ОЛЛ, во многих случаях связанный с появлением мутаций, ассоциированных с резистентностью к иматинибу, требует изучения новых лечебных подходов. В настоящее время в целом ряде исследований изучается эффективность ИТК 2-го поколения дазатиниба в качестве терапии первой линии Ph+ ОЛЛ. В работе P. Rousselot и соавт. (abstract 661) представлены результаты программной терапии по использованию дазатиниба в комбинации с химиотерапией сниженной интенсивности у пациентов старше 55 лет (исследование EWALL-Ph-01). Согласно дизайну исследования после предфазы, на этапе индукции ремиссии в течение 4 нед. пациентам проводилась терапия дазатинибом в дозе 140 мг/сут (100 мг/сут у пациентов старше 70 лет) в комбинации с еженедельным введением винкристина и дексаметазона. Консолидация ремиссии включала 6 чередующихся курсов по схемам: дазатиниб 100 мг/сут, метотрексат 1000 мг/м^2 в 1-й день, аспарагиназа 10000 МЕ/м^2 во 2-й день (курсы 1, 3 и 5) и дазатиниб 100 мг/сут, цитарабин 1000 мг/м^2 каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни (курсы 2, 4 и 6). Поддерживающая терапия включала прием дазатиниба, меркаптопурина, метотрексата, а также схему DEX/VCR 1 раз в 2 мес. на протяжении 2 лет с последующей длительной монотерапией дазатинибом. Исследуемый режим оказался высокоэффективным. Показатель 3-летней БРВ составил 44,7 % и оказался сопоставимым с результатами лечения пациентов молодого возраста. В большинстве случаев развитие рецидивов было связано с появлением мутации T315I. Кроме того, обнаружение дополнительных хромосомных аберраций в дебюте заболевания было фактором неблагоприятного прогноза, достоверно ухудшавшим БРВ. По всей видимости, это наблюдение объясняется хромосомной нестабильностью лейкозного клона, которая приводит к появлению мутаций в киназном домене химерного гена *BCR-ABL*.

Особого внимания заслуживает работа британских ученых, которым удалось проанализировать наиболее крупную когорту взрослых больных ОЛЛ (85 пациентов) с редкой для этого возраста хромосомной аберрацией t(4;11) и ее молекулярным эквивалентом — геном *MLL-AF4* (abstract 663). Изучение клинико-лабораторных особенностей, прогноза и лечебных подходов проводилось в рамках исследования UKALL XII/ECOG 2993. Медиана возраста пациентов составила 38 лет. У большинства больных был выявлен гиперлейкоцитоз (число лейкоцитов более 30×10^9/л зарегистрировано у 87 % больных, более 100×10^9/л — у 66 %), отмечено преобладание про-B-иммуноподварианта у 81 *vs* 12 % пациентов при отсутствии t(4;11). Дополнительные хромосомные аномалии были выявлены у 41 % больных. Иммунный профиль бластных клеток при ОЛЛ с t(4;11) характеризовался рядом особенностей: высокая частота коэкспрессии миелоидных антигенов CD65 и CD15, более низкая экспрессия CD34 и CD105 и более высокая экспрессия CD133 и CD135 по сравнению с вариантами ОЛЛ без t(4;11) ($p < 0{,}0001$). ПР были достигнуты у 93 % больных. АллоТГСК в период первой ПР была выполнена 40 % пациентов. Показатели 5-летней БСВ составили 34 %, ОВ — 35 %. За 5-летний период наблюдения рецидивы развились у 45 % больных. Авторы исследования делают вывод о высокой эффективности аллоТГСК, выполненной в период первой ПР, в лечении ОЛЛ с t(4;11).

Кроме того, D.I. Marks и соавт. высказывают предположение о том, что применение интенсифицированных педиатрических протоколов для лечения больных ОЛЛ с t(4;11) моложе 25 лет может стать адекватной альтернативой аллоТГСК в первой ПР. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения в рамках рандомизированных исследований.

На конгрессе ASH-2012 Е.Н. Паровичниковой и соавт. были представлены промежуточные результаты российского многоцентрового исследования «ОЛЛ-2009» (ClinicalTrials.gov, № NCT01193933), предпринятого Российской научно-исследовательской группой по изучению острых лейкозов (RALL), координационный центр — ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (abstract 2572). В настоящее время в исследовании по лечению Ph-негативных вариантов ОЛЛ у взрослых, инициированном в 2008 г., принимает участие 24 центра РФ. Основные принципы следующие: непрерывность лечения с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от выраженности миелосупрессии; оценка чувствительности опухолевых клеток к преднизолону и замена его на дексаметазон при обнаружении более 25 % бластных клеток в костном мозге на 7-й день предфазы; увеличение длительности применения (2,5 года) и суммарной дозы нативной L-аспарагиназы (590 000 МЕ/м^2); поздняя интенсификация (2 курса консолидации с применением высоких доз метотрексата и цитарабина) у больных с сохраняющейся МОБ.

В период с ноября 2008 г. по июнь 2012 г. в исследование было включено 175 больных в возрасте 15–55 лет (медиана 28 лет). В-линейные иммуноподварианты установлены у 65 % больных, Т-линейные — у 31 %. Цитогенетическое исследование выполнено у 58 % пациентов (n = 101), из них у 47 (46 %) человек определен нормальный кариотип. Непосредственные результаты терапии оказались высокими: частота ПР была 87 % в группе стандартного риска и 84 % в группе высокого риска. Ранняя летальность составила 8 % (умерло 12 больных), первично-резистентное течение наблюдалось у 6 (4 %) больных. При медиане наблюдения 12 мес. (диапазон 1–36 мес.) в постремиссионный период умерло 9 (6,8 %) из 132 больных. Показатели 3-летней ОВ и БРВ составили 59 и 68 % соответственно. При анализе прогностической значимости возраста, числа лейкоцитов, активности лактатдегидрогеназы, чувствительности бластных клеток к преднизолону, перерывов в лечении, отмены терапии L-аспарагиназой статистически значимых различий в результатах ОВ и БРВ не получено. Достоверным фактором прогноза, определяющим благоприятное течение заболевание, было отсутствие хромосомных аберраций. Так, показатели 3-летней ОВ у больных с нормальным кариотипом и тех, у кого определялись любые аномалии, составили 87 и 58 % (p = 0,002), БРВ — 89 и 67 % (p = 0,02) соответственно.

Кроме того, в рамках протокола у 25 больных был проведен мониторинг МОБ методом ПЦР. Исследователи выявили медленное уменьшение опухолевой массы на фоне цитостатической терапии. Так, к 133-му дню (4 мес.) терапии МОБ-негативный статус был достигнут у 41 % пациентов, к 157-му дню (5 мес.) — у 50 %. Авторы отметили, что два поздних интенсифицированных этапа консолидации существенно не влияли на динамику МОБ. Вместе с тем медленный клиренс остаточной лейкозной популяции не сопровождался увеличением частоты рецидивов.

Новые противоопухолевые препараты в лечении ОЛЛ

Неларабин (Атрианс) — противоопухолевый препарат, аналог нуклеозидов из группы антиметаболитов, является пролекарством гуанин-арабинозидом (Ara-G). Неларабин был одобрен FDA для использования при рецидивах Т-ОЛЛ/лимфобластных лимфом. В настоящее время инициированы исследования по изучению эффективности препарата в лечении впервые выявленных форм Т-лимфобластных лимфом/лейкоза. Так, в работе P. Jain и соавт. из M.D. Anderson Cancer Center представлены результаты исследования II фазы по изучению совместного применения неларабина с режимом Hyper-CVAD у пациентов в возрасте 18–78 лет (abstract 1501). Исследуемый лечебный подход позволил получить ПР у 91 % больных. Показатели 3-летней БРВ и ОВ составили 61 и 62 % соответственно. При анализе спектра токсичности обращали на себя внимание высокая частота инфекционных осложнений III степени и выше (83 % пациентов), тромботические осложнения (17 %), периферическая нейропатия I–II степени (44 %). Тем не менее авторы исследования сделали заключение о высокой эффективности комбинации неларабина с режимом Hyper-CVAD.

Перспективным направлением в терапии рецидивов ОЛЛ является использование липосомальных форм препаратов, что позволяет увеличить время действия лекарственного средства и снизить его токсичность. **Марквибо** представляет собой липосомальную форму винкристина. Препарат предназначен для применения у пациентов с Ph-негативным ОЛЛ при втором или последующих рецидивах, а также при первично-резистентном течении заболевания. Многолетний клинический опыт лечения винкристином указывает на то, что наиболее серьезным осложнением при его применении является периферическая нейропатия.

S. Deitcher и соавт. изучили нейротоксичность монотерапии марквибо у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОЛЛ (abstract 3568) и провели сравнительный анализ токсичности марквибо и стандартных доз винкристина в группе исторического контроля. Марквибо использовался в дозе 2,25 мг/м^2 в виде часовой инфузии 1 раз в неделю. Средняя разовая доза препарата составила 4,1 мг, курсовая — 18,4 мг. Большая часть включенных в исследование больных (80 %) ранее получали терапию винкристином и на момент включения в исследование имели остаточные явления нейропатии I–II степени тяжести. Наиболее частыми неврологическими нарушениями при использовании марквибо были запор (56,6 % пациентов) и периферическая нейропатия (37 %). При сравнении с группой исторического контроля (лечение винкристином) выраженность неврологических нарушений при использовании марквибо была значительно ниже, несмотря на использование более высоких доз препарата и более интенсивный режим введения.

На конгрессе ряд работ был посвящен применению моноклональных антител (МАТ) в лечении ОЛЛ. Антиген CD19 является перспективной терапевтической мишенью для биспецифического моноклонального антитела — **блинатумомаба**. Действие блинатумомаба, главным образом, направлено на два антигена: В-линейный антиген CD19 и Т-линейный антиген CD3. Ограниченное число

исследований и сообщений отдельных клинических случаев посвящено использованию при ОЛЛ других МАТ: анти-CD52 (алемтузумаб), анти-CD22 (эпратузумаб) и анти-CD33 (гемтузумаб).

M. Topp и соавт. представили результаты исследования II фазы по использованию блинатумомаба у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами В-линейных ОЛЛ (abstract 670). Препарат применялся в виде непрерывной длительной инфузии на протяжении 28 дней с 2-недельными межкурсовыми интервалами. В дальнейшем при получении ответа больным проводились либо 3 дополнительных курса монотерапии блинатумомабом, либо выполнялась аллоТГСК. В исследовании была продемонстрирована высокая эффективность препарата в этой неблагоприятной когорте пациентов: после проведения 2 курсов у 72 % больных были достигнуты полные и частичные гематологические ремиссии, в т. ч. у 92 % больных — молекулярные. В дальнейшем 13 пациентам была выполнена аллоТГСК. Медиана ОВ в общей группе больных составила 10 мес., в группе пациентов, ответивших на терапию блинатумомабом, — 14 мес. По мнению исследователей, оптимальным режимом является использование препарата в дозе 5 мкг/м^2/сут на 1-й неделе терапии с дальнейшим повышением дозы до 15 мкг/м^2/сут в течение всего последующего лечения. Исследуемый режим продемонстрировал высокую эффективность при приемлемом спектре токсичности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были лихорадка (70 % случаев), тремор (30 %), слабость (30 %). В настоящее время инициировано крупное многоцентровое исследование II фазы по изучению указанного дозового режима.

A. Advani и соавт. представили на конгрессе результаты исследования SWOG S0910 по изучению эффективности и спектра токсичности комбинации **эпратузумаба** (гуманизированных МАТ к CD22) с цитостатиками клофарабином и цитарабином у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами В-линейных ОЛЛ (abstract 2603). По данным ранее проведенного исследования SWOG S0530, комбинация клофарабина (40 мг/м^2 во 2–6-й дни) и цитарабина (1000 мг/м^2/сут в 1–5-й дни) позволяет получить ПР у 17 % больных с рецидивами или рефрактерным течением В-ОЛЛ. В настоящее исследование были включены пациенты старше 16 лет с В-линейными иммуноподвариантами ОЛЛ и экспрессией антигена CD22 бластными клетками. Оценка МОБ проводилось на 33–40-й день от начала терапии с помощью проточной 6-цветной цитофлюориметрии. Частота общего ответа составила 45 % (в т. ч. у 8 из 29 пациентов были получены ПР), медиана ОВ — 4 мес. Оценка МОБ-статуса была проведена лишь у 5 пациентов, из которых молекулярная ремиссия была диагностирована только у одного больного. При анализе спектра токсичности режима тяжелая негематологическая токсичность отмечалась у 17 % больных и заключалась в развитии гиперкальциемии, повышении уровня печеночных аминотрансфераз, острой почечной недостаточности, пневмонии с признаками дыхательной недостаточности, печеночной недостаточности. Сделать достоверные выводы на основании результатов проведенного исследования пока затруднительно. В то же время, по мнению авторов работы, создается впечатление о способности эпратузумаба потенцировать противоопухолевую активность химиотерапии.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовили канд. мед. наук Е.Г. Ломаиа, д-р мед. наук А.Ю. Зарицкий

Появление ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы (ИТК) привело к существенному увеличению показателей выживаемости у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Однако все еще остается множество вопросов как в отношении этиологии, патогенеза заболевания, механизмов его прогрессии, так и причин неэффективности таргетной патогенетической терапии ИТК у части пациентов. За эти годы существенно увеличилось не только количество пациентов, достигших ремиссий вплоть до молекулярных, но и больных с резистентностью к ИТК 1-го (иматиниб) и 2-го поколений (дазатиниб, нилотиниб). Во второй половине 2012 г. FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) зарегистрировано три новых препарата для лечения ХМЛ, резистентного к ранее использовавшимся ИТК: Bosulif (бозутиниб; Pfizer, Inc.), Synribo (омацетаксин мепесукцинат; Teva Pharmaceutical, США) и Iclusig (понатиниб; ARIAD Pharmaceuticals, Inc., США).

В декабре 2012 г. на 54-м конгрессе ASH были доложены результаты некоторых текущих клинических исследований по данным препаратам.

Наиболее интересными представляются результаты клинических исследований по **понатинибу**. В своих докладах J. Cortes и H. Kantarjian представили результаты многоцентрового исследования PACE (Ponatinib Ph+ALL and CML Evaluation), в которое было включено 444 пациента с ХМЛ и Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом (Ph+ ОЛЛ), с резистентностью к дазатинибу, нилотинибу или с наличием мутации T315I. Среди них было 267 больных в хронической фазе (64 — с мутацией T315I), 83 — в фазе акселерации (18 — с мутацией T315I), 62 — в фазе бластного криза ХМЛ (24 — с мутацией T315I) и 32 пациента с Ph+ ОЛЛ (22 — с мутацией T315I). Около 96 % больных ранее получали иматиниб, 84 % — дазатиниб, 65 % — нилотиниб. Среди пациентов, леченных ранее дазатинибом и/или нилотинибом, 88 % имели резистентность к препаратам и всего 12 % прекратили терапию из-за токсичности. Следует также отметить, что 53 % пациентов в разное время получали все три препарата, а мутация T315I была выявлена у 29 % (128/444) больных. Результаты терапии впечатляют, особенно в хронической фазе (ХФ) болезни (табл. 1). Важно также, что достигнутые ответы были

Таблица 1. Результаты терапии понатинибом у больных ХМЛ и Ph+ ОЛЛ при медиане наблюдения не менее 12 мес. (J. Cortes et al. Abstract 163; H. Kantarjian et al. Abstract 915; A. Hochhaus et al. Abstract 3763)

Показатель		ХФ (*n* = 267)	ФА (*n* = 83)	БК (*n* = 62)	Ph+ ОЛЛ (*n* = 32)
Большой ГО*, %	T315I–	НД	58	32	50
	T315I+		50	29	36
БЦО, %	T315I–	55	34	18	60
	T315I+	70	56	29	41
ПЦО, %	T315I–	46	22	16	50
	T315I+		33	21	32
БМО/МО[4]/МО[4,5], %	T315I–	25/16/10	14/6/5	НД	
	T315I+	55/33/17	17/0/0		
Продолжают лечение, %		66	59	42	35

* Учитывались пациенты без ГО ко времени начала терапии.
БК — бластный криз; БМО — большой молекулярный ответ; БЦО — большой цитогенетический ответ; ГО — гематологический ответ; МО — молекулярный ответ; НД — нет данных; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ФА — фаза акселерации; ХФ — хроническая фаза.

стабильными. Токсичность была невысокой. Осложнения были причиной прекращения терапии у 12 % пациентов в ХФ, 11 % — в фазе акселерации (ФА), 16 % — в фазе бластного криза (БК) и у 6 % больных Ph+ ОЛЛ. Наиболее частыми осложнениями были гематологическая токсичность, кожная сыпь и панкреатиты. При этом тяжелые панкреатиты встречались всего в 5 % случаев ХФ и у 3 % пациентов с поздними фазами ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. (J. Cortes et al. Abstract 163; H. Kantarjian et al. Abstract 915; A. Hochhaus et al. Abstract 3763).

Из факторов прогноза эффективности понатиниба при ХМЛ-ХФ следует отметить число ИТК, ранее полученных пациентом. Было показано, что частота полного цитогенетического ответа (ПЦО) у пациентов с мутацией T315I и без таковой при предшествующей терапии одним, двумя и тремя ИТК была 82 и 60 %, 74 и 45 %, 48 и 36 % соответственно (D.W. Kim et al. Abstract 3749). Интересно, что, несмотря на более высокую частоту достижения цитогенетического ответа у пациентов с ХМЛ-ХФ и мутацией T315I (70 *vs* 49 % без мутации), при многофакторном анализе наличие данной мутации не оказалось значимым прогностическим фактором после коррекции на другие ковариаты ($p > 0{,}2$). При детальном анализе выяснилось, что пациенты с мутацией T315I в исследовании PACE были моложе, получали меньшее число ИТК и бóльшую дозу понатиниба. Именно эти факторы оказывали влияние на эффективность понатиниба (M.J. Mauro et al. Abstract 3747).

Омацетаксин (гомоаррингтонин) — синтетический аналог китайского растительного алкалоида, полученного из вечнозеленого дерева Cephalotuxus fortuneii. Он относится к цефалотоксинам и ингибирует синтез целого ряда белков, в т. ч. BCR-ABL-тирозинкиназы. Показано, что препарат активирует апоптоз в лейкозных клетках ХМЛ. Результаты 2 исследований омацетаксина у больных ХМЛ были представлены на конференции. Было включено 203 пациента с ХМЛ (108 — ХФ, 51 — ФА, 44 — БК) в течение 2007–2010 гг. К марту 2012 г. терапию продолжало получать всего 5,4 % (11/203) пациентов (9 и 2 пациента с ХФ и ФА соответственно). Почти у всех 11 больных был достигнут полный гематологический ответ (ПГО), а ПЦО — у 6 из 9. Как ПГО, так и ПЦО были стабильными. Тяжелые токсические эффекты препарата, особенно цитопении, встречались часто и отмечались практически у каждого пациента при длительной терапии (H. Kantarjian et al. Abstract 2787). Учитывая, что препарат вводится парентерально (подкожно) 2 раза в сутки и терапия продолжается до сохранения ответа, вероятно, его применение оправдано у пациентов с панрезистентностью к ИТК или наличием мутации T315I и невозможностью проведения аллоТГСК.

Из Южной Кореи были представлены результаты исследования препарата **радотиниб** (ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы, производства IL-YANG, Южная Корея) у пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба. Было включено 77 пациента с ХМЛ-ХФ. При медиане наблюдения 10,6 мес. ПЦО был достигнут у 45 % пациентов. Наиболее частым осложнением, как и ожидалось, была цитопения. Из негематологических осложнений следует отметить гипербилирубинемию III–IV степени и кожную сыпь (S. Kim et al. Abstract 695).

Особый интерес вызвало сообщение об отдаленных результатах терапии нилотинибом и дазатинибом в первой линии у больных ХМЛ-ХФ.

Рабочая группа исследователей по ХМЛ из Италии представила собственный 5-летний опыт терапии **нилотинибом** в первой линии. Медиана наблюдения у 73 пациентов, включенных в исследование, составила 51 мес. Кумулятивная частота ПЦО к 12 мес. достигла 100 %. За время наблюдения только у 1 пациента был утрачен данный ответ и отмечено прогрессирование с развитием БК. Все пациенты, кроме двух, достигли большого молекулярного ответа (БМО), и у подавляющего большинства он сохраняется к настоящему времени. Терапия прекращена у 15 % пациентов (только в первом наблюдении из-за резистентности). Наиболее частыми осложнениями были обструкция периферических артерий (3 пациента) и повышение активности амилазы/липазы (3 пациента) без клинических проявлений панкреатита (G. Rosti et al. Abstract 3784).

На конференции также были представлены результаты 4-летнего наблюдения в исследовании Enestnd. В обеих группах больных, получающих терапию нилотинибом в разных суточных дозах (600 или 800 мг), БМО наблюдается статистически значимо чаще по сравнению с пациентами, получающими иматиниб в дозе 400 мг в сутки ($p < 0{,}0001$). Несмотря на то что общая выживаемость (ОВ) между группами не различалась, при исключении случаев смерти, не связанных с ХМЛ, этот показатель также был статистически значимо выше в обеих группах пациентов, получающих лечение нилотинибом, по сравнению с группой иматиниба ($p < 0{,}05$) (H. Kantarjian et al. Abstract 1676).

Отдельные работы были посвящены изучению отдаленных осложнений нилотиниба. Исследования были ретроспективными с малочисленными группами пациентов. Так, в одном исследовании у 27 больных, получавших терапию нилотинибом в первой линии или после иматиниба, было выявлено 4 кардиоваскулярных осложнения (2 — обструкция периферических артерий, 1 — острый инфаркт миокарда, 1 — пароксизмы тахикардии). При этом ни одного случая обструкции периферических артерий не было в контрольной группе пациентов ($n = 55$), получавших длительное лечение

иматинибом. Контрольная группа была сопоставима с группой нилотиниба по возрасту, полу и факторам риска сосудистых осложнений (L. Levato et al. Abstract 1679).

Другая работа была посвящена изучению степени риска обструкции периферических артерий на фоне терапии нилотинибом. Пациентам, получавшим ИТК, была проведена дуплексная сонография и был определен лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Частота патологического снижения ЛПИ (< 0,9) составила 34 % (17/50) в группе нилотиниба и 7 % (3/45) в группе иматиниба ($p < 0,05$). Клиническая картина обструкции периферических артерий или изменения сосудов при сонографии были выявлены также статистически значимо чаще при лечении нилотинибом по сравнению с иматинибом: 14 (12/85) *vs* 1,9 % (1/53); $p < 0,05$. Авторы не нашли каких-либо существенных отличий в отношении факторов риска сосудистых осложнений в этих группах пациентов. Кроме того, длительность терапии иматинибом была существенно выше по сравнению с нилотинибом (M. Schwarz et al. Abstract 914).

В исследовании Enestnd нарушение метаболизма глюкозы на фоне приема нилотиниба выявлялось часто, однако развитие гипергликемии III–IV степени наблюдалось менее чем в 3 % случаев (0 % в группе иматиниба). Ни один пациент не был исключен из исследования по причине гипергликемии, хотя при терапии нилотинибом 600 мг/сут, 800 мг/сут и иматинибом 400 мг/сут развитие сахарного диабета наблюдалось у 20,1, 22,8 и 8,9 % пациентов соответственно (D. Rea et al. Abstract 1686).

Результаты 3-летнего анализа в исследовании DASISION подтверждают бóльшую эффективность дазатиниба по сравнению с иматинибом в первой линии терапии ХМЛ как в отношении достижения цитогенетического, так и молекулярного ответа (G. Saglio et al. Abstract 1675).

В ряде работ были представлены результаты изучения факторов прогноза эффективности терапии ИТК. Существуют противоречивые данные о возможности использования шкалы EUTOS с целью прогнозировать отдаленные результаты терапии иматинибом (K. Pagnano et al. Abstract 1681; S. Yahng et al. Abstract 2794; M. Tiribelli et al. Abstract 3778). При этом следует отметить, что данная шкала была разработана для оценки вероятности достижения ПЦО к 18 мес. терапии иматинибом и значимость шкалы для указанного показателя высокая (V. Hoffmann et al. Abstract 3759).

В последнее время появляется все больше доказательств в пользу влияния клональной эволюции на отдаленные результаты лечения. Заслуживает внимание работа из Германии, в которой изучалось влияние на прогноз разных цитогенетических изменений (вариантный вид транслокации t(9;22), сбалансированные и несбалансированные клональные изменения). Результаты терапии были хуже в группе пациентов с несбалансированным кариотипом по сравнению с вариантной или стандартной транслокацией (A. Fabarius et al. Abstract 913).

Важным прогностическим фактором уже на этапе лечения остается скорость уменьшения количества лейкозных клеток, которая оценивается молекулярно-генетическими методами. Множество исследований было посвящено оценке прогностической значимости раннего молекулярного ответа. Было показано, что редукция транскрипта *BCR-ABL* ниже уровня 10 % к 3 и 6 мес. терапии ИТК положительно влияет на отдаленные результаты лечения ИТК (P. Jain et al. Abstract 70; D. White et al. Abstract 693; G. Saglio et al. Abstract 1675; F. Castagnetti et al. Abstract 1678; A. Nazha et al. Abstract 3757; B. Hanfstein et al. Abstract 3760). Подобные работы, вероятно, лягут в основу разработки новых критериев эффективности ИТК и изменения тактики ведения пациентов на ранних этапах лечения не только на основании цитогенетического, но и молекулярного анализа как менее трудоемкого и более приемлемого для пациентов.

Целесообразность следования рекомендациям European LeukemiaNet была показана в работе L. Casado и соавт. Отдаленные результаты лечения были значимо лучше при соблюдении данных рекомендаций по сравнению с поздней сменой терапии иматинибом на новые ИТК (L. Casado et al. Abstract 3762). Известно, что в этих рекомендациях нет четких указаний о тактике ведения пациентов с субоптимальным ответом. Оказалось, что даже при наличии субоптимального молекулярного ответа (отсутствие БМО к 18 мес.) смена терапии на новые ИТК более эффективна, чем продолжение приема иматиниба. Так, время до БМО после перевода на новые ИТК или при продолжении лечения иматинибом составило 4 и 20 мес. соответственно. При этом частота БМО и полного молекулярного ответа при приеме новых ИТК составила 69 и 41,5 %, а на фоне иматиниба — 27 и 3,8 % соответственно ($p < 0,006$). Хотя в этих группах частота утраты ПЦО значимо не отличалась ($p = 0,12$), данный показатель составил в группе иматиниба 15,4 %, а в группе новых ИТК всего 5,7 % (J. Garcia-Gutierrez et al. Abstract 3768).

Многочисленные работы доказывают, что целью терапии ИТК должна быть не только цитогенетическая ремиссия, но и глубокий молекулярный ответ. В исследовании L. Falchi и соавт. показано статистически значимое улучшение показателей выживаемости, особенно бессобытийной (БСВ), у пациентов с минимальным количеством транскрипта по сравнению с пациентами без БМО. Так, к 6 годам терапии показатели БСВ составили 78, 94 и 100 % при отсутствии БМО, при БМО и неопределяемом уровнем молекулярного ответа (НУМО) соответственно ($p < 0,0001$). ОВ также была ниже у пациентов с ПЦО, но без БМО по сравнению с пациентами с БМО и НУМО ($p < 0,18$ %) (L. Falchi et al. Abstract 164).

Целью исследования T. Huges и соавт. было изучить возможности углубления молекулярного ответа при смене терапии иматинибом на нилотиниб в случае персистенции транскрипта *BCR-ABL* через 24 мес. лечения иматинибом. Данная тактика оказалось эффективной. Так, через 12 и 24 мес. после перевода на нилотиниб транскрипт гена *BCR-ABL* не определялся соответственно у 20 и 31 % пациентов, тогда как этот показатель составил 10 и 21 % в группе иматиниба при таком же сроке наблюдения ($p = 0,03$) (T. Huges et al. Abstract 694).

Единичные работы были посвящены комбинированной терапии ИТК с другими цитотоксическими препаратами. Так, бóльшая частота ПЦО и молекулярного ответа (МО) была получена при сочетанной терапии пегилированным интерфероном и нилотинибом в первой линии (F. Nicolini et al. Abstract 166). Поскольку исследование проводилось без контрольной группы, сложно

говорить о преимуществе подобной тактики перед монотерапией нилотинибом.

Целью добавления **пиоглитазона** (снижает активность белков STAT5) к иматинибу было также углубление МО. В этом исследовании, как и в предыдущем, отсутствовала контрольная группа, что затрудняет трактовать его результаты. Тем не менее кумулятивная частота $МО^{4.5}$ к 12 мес. данной сочетанной терапии составила 57 %. Полученные результаты авторы сравнили с сопоставимой группой пациентов: к 12 мес. монотерапии иматинибом $МО^{4.5}$ имело всего 27 % из них. Отмечено уменьшение экспрессии мРНК STAT5 в общей группе, однако ее уровень в отдельных группах (ответивших и неответивших) не проанализирован (Ph. Rousselot et al. Abstract 696).

Обоснованием применения **талидомида** R. Hurtado и соавт. служило влияние данного препарата на сигнальные пути, активированные при ХМЛ. Талидомид был добавлен к иматинибу при появлении признаков резистентности к нему или непереносимости. Из 13 оцениваемых пациентов у 6 получен ПГО, а 4 из них достигли ПЦО при медиане терапии талидомидом более 5 мес. (R. Hurtado et al. Abstract 1689).

Таким образом, ученые и клиницисты работают над созданием и внедрением в клиническую практику инновационных препаратов — ИТК и средств, влияющих на разнообразные сигнальные пути. Результатом таких работ была регистрация сразу трех препаратов в 2012 г. в США. Хотя данные препараты в России недоступны, материалы конференции дают основание предположить, что соблюдение существующих международных рекомендаций по своевременному назначению ИТК 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб) у пациентов с неудачей терапии иматинибом или их использование в первой линии могут помочь большинству больных ХМЛ. Для определенной части пациентов по-прежнему актуальной остается использование аллоТГСК, и она также своевременно должна быть включена в программу лечения больных ХМЛ. С каждым годом становится очевиднее, что целью терапии должны быть не только ПЦО и БМО, но и полная эрадикация лейкозных клеток. Это не только избавит пациентов от длительного приема препаратов и снизит риск отсроченных осложнений, но и существенно уменьшит расходы государства на их лечение. Однако следует помнить, что существующие методы молекулярно-генетического исследования не позволяют с уверенностью говорить о молекулярной ремиссии, учитывая их чувствительность, не превышающую 10^5. В связи с этим отмена ИТК даже при отсутствии транскрипции гена *BCR-ABL* возможна только в рамках четко контролируемых клинических исследований. Темп развития технологий молекулярно-генетических исследований дает надежду на то, что будут найдены способы детекции минимального количества лейкозных клеток, а также выявлены механизмы резистентности к современным лекарственным средствам. Надеемся, что мы не только будем отслеживать достижения наших зарубежных коллег, но и внесем собственный вклад в решение актуальных вопросов ХМЛ.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук. Ю.М. Кучма

Образовательная программа 54-го конгресса ASH включала четыре лекции.

Первая лекция: «Как использовать новые биологические данные для лечения множественной миеломы?»

Gareth J. Morgan и Martin F. Kaiser (Institute Cancer Research и Royal Marsden Hospital, Лондон, Великобритания)

Последние достижения в лечении множественной миеломы (ММ) значительно увеличили медиану выживаемости больных, а некоторые пациенты стали выздоравливать. В то же время наши представления о биологии ММ и молекулярных механизмах развития опухоли постоянно совершенствуется. Технологии секвенирования последнего поколения теперь позволяют взглянуть на генетические аберрации при ММ в пределах генома в ходе развития индивидуальной опухоли. Новые знания о биологии ММ должны быстро передаваться в диагностические и терапевтические учреждения. В русле этих усилий в настоящее время разрабатываются новые препараты, которые подавляют избыточную экспрессию онкогенных белков в определенных молекулярных подгруппах заболевания, например FGFR3 и MMSET при ММ с t(4;14). В настоящее время оценивается потенциал целевых диагностических тестов следующего поколения для быстрого выявления клинически значимых молекулярных подгрупп заболевания. Методы обнаружения клеточных субклонов потенциально могут стать клинически значимыми, т. к. внутриклональная гетерогенность опухолей стала очевидна при многих видах рака. Появление различных субклонов ММ при проведении противоопухолевого лечения является важным аспектом, особенно в контексте поддерживающей терапии и лечения заболевания на бессимптомных стадиях. Новые диагностические и терапевтические достижения должны быть реализованы в крупных клинических исследованиях у пациентов с высоким риском по молекулярному профилю, а также у больных с длительным периодом наблюдения, получившими наибольшее преимущество от текущих протоколов лечения. Авторы выражают надежду, что комбинация этих подходов преобразует нынешние единые для всех лечебные методы в более индивидуализированные.

Вторая лекция: «Схемы из двух, трех или четырех препаратов, включая новые, при впервые диагностированной множественной миеломе»

Vincent S. Rajkumar (Mayo Clinic, Рочестер, США)

Множество комбинаций лекарственных препаратов в виде 2-, 3- и 4-компонентных схем были изучены при впервые выявленной ММ. Рандомизированные исследования обычно проводились с целью сравнить старые режимы (например, мелфалан + преднизолон) с новыми схемами, содержащими талидомид, леналидомид или бортезомиб. Клинических исследований, в которых бы сравнивались современные комбинации друг с другом, мало. Даже в этих немногочисленных исследованиях различия в общей выживаемости (ОВ) или качестве жизни пациентов не были продемонстрированы. Таким образом, во всем мире существуют различные мнения о том, как следует лечить пациентов с впервые выявленной ММ. Выбор начальной терапии часто определяется наличием препаратов, возрастом и сопутствующими заболеваниями пациентов, оценкой прогноза заболевания и агрессивностью ММ. В лекции рассматриваются современные данные о наиболее часто используемых 2-, 3- и 4-компонентных схемах лечения впервые диагностированной ММ и приводятся рекомендации по выбору оптимальной начальной схемы терапии.

Существует по крайней мере пять классов активных препаратов: алкилирующие средства (мелфалан, циклофосфамид), кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон), ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), иммуномодулирующие препараты (талидомид и леналидомид) и антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, липосомальный доксорубицин). Многочисленные 2-, 3- и 4-компонентные схемы были протестированы с использованием этих препаратов. Однако результатов рандомизированных исследований, которые позволят гематологам выбрать оптимальный режим для начальной терапии, недостаточно. В большинстве исследований сравниваются новые схемы со старыми, включающими алкилирующие агенты или антрациклиновые антибиотики. В нескольких исследованиях, в которых проводилось сравнение более современных режимов друг с другом, полагались на такие основные оцениваемые показатели, как уровень ответа или выживаемость без прогрессирования (ВБП), а не на ОВ или качество жизни пациентов. Таким образом, прогноз пациентов с ММ определяется множеством факторов, которые необходимо учитывать при принятии решения о начальной терапии. Выбор начальной терапии часто определяется консенсусом гематологов и требует тщательного рассмотрения рисков и пользы. В лекции обсуждаются вопросы начальной терапии, чтобы помочь врачам выбрать оптимальную стратегию лечения пациента с впервые выявленной ММ.

Стратификация по группам риска

Множественная миелома — цитогенетически гетерогенная опухоль. Большинство пациентов могут быть разделены по крайней мере на три основные цитогенетические группы: 1) наличие транслокации IgH; 2) наличие трисомии нечетных хромосом; 3) и то и другое. Эти нарушения возникают на этапе моноклональной гаммапатии неясного значения и легко распознаются при исследовании костного мозга методом FISH (флюоресцентной гибридизации *in situ*). Дополнительные аномалии, включая делецию 17p и вторичные транслокации MYC, обнаруживаются во время прогрессирования заболевания. В клинике Мейо пациенты с впервые выявленной ММ распределяются в группы стандартного, промежуточного и высокого риска. Пациенты с ММ стандартного риска имеют медиану ОВ 6–7 лет, высокого риска — менее 2–3 лет, несмотря на двойную (тандемную) трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Адекватное лечение больных ММ промежуточного риска позволяет добиться показателей выживаемости, сравнимых с таковыми в группе стандартного риска.

Подходы к начальной терапии

Начальная терапия ММ в определенной степени зависит от возможности выполнения аутоТГСК. Пациенты, которые являются кандидатами на аутоТГСК, получают 2–4 цикла режима без мелфалана, и затем осуществляется сбор гемопоэтических стволовых клеток. После сбора аутологичных гемопоэтических стволовых клеток большинство пациентов получают высокодозное лечение мелфаланом с последующей аутоТГСК. Однако в зависимости от ответа на начальную терапию и с учетом предпочтений пациента первичное лечение после успешного сбора аутологичных гемопоэтических стволовых клеток может быть возобновлено с переносом сроков аутоТГСК до развития первого рецидива (отсроченная трансплантация). Плюсы и минусы ранней по сравнению с отсроченной аутоТГСК обсуждаются в статье P. Moreau, S.V. Rajkumar «Should all eligible patients with multiple myeloma receive autologous stem-cell transplant as part of initial treatment?» (Leuk. Res. 2012; 36(6): 677–81). У пациентов, которые не являются кандидатами на трансплантацию, продолжительность начальной терапии составляет примерно 9–18 мес. для большинства схем. В то же время при удовлетворительной переносимости схема леналидомид + низкие дозы дексаметазона (Rd) используется до прогрессирования заболевания.

Начальная терапия

Конкретный режим, который может быть использован в качестве начальной терапии, зависит от возможности трансплантации и прогностических параметров. Устаревшие схемы типа MP, VAD и другие не рассматриваются.

Двухкомпонентные схемы лечения

Талидомид + дексаметазон (TD). У пациентов с впервые выявленной ММ уровень противоопухолевого ответа на TD составляет 65–75 %. По результатам 2 рандомизированных исследований, терапия TD превосходила монотерапию дексаметазоном, что стало основанием для регистрации препарата. Тем не менее TD уступает по активности и превосходит по токсичности схемы на основе леналидомида. Схема TD не рекомендуется в качестве стандартной терапии первой линии, за исключением стран, где леналидомид недоступен для начальной терапии, а также у пациентов с острой почечной недостаточностью, у которых леналидомид в сочетании с

бортезомибом может использоваться с эффектом. TD не считается оптимальным вариантом лечения для впервые выявленных больных ММ старше 65 лет. В одном исследовании III фазы показатели ОВ в группе TD уступали MP. В исследовании клиники Мейо у 411 впервые выявленных пациентов режим леналидомид + дексаметазон значительно превосходил по эффективности TD по показателям ВБП и ОВ. Пациенты, получавшие схемы на основе талидомида, нуждаются в профилактике тромбозов глубоких вен.

Леналидомид + дексаметазон (Rd). Режим Rd (с малыми дозами дексаметазона) эффективен при впервые выявленной ММ. В рандомизированном исследовании Rd имел меньшую токсичность и лучшие показатели ОВ, чем леналидомид + высокие дозы дексаметазона. В результате высокие дозы дексаметазона больше не рекомендуются при впервые выявленной ММ. Кроме того, из-за токсичности высоких доз дексаметазона его трудно включать в 3- и 4-компонентные схемы лечения. Режим Rd служит привлекательным вариантом для лечения пожилых пациентов с впервые диагностированной миеломой, т. к. он хорошо переносится, удобен в выполнении и эффективен. Показатель 3-летней ОВ при лечении Rd у пациентов 70 лет и старше без аутоТГСК составляет 70 % и сопоставим с результатами лечения по схеме мелфалан + преднизолон + талидомид (MPT) и бортезомиб + мелфалан + преднизолон (VMP). В настоящее время продолжается исследование III фазы по сравнению MPT, Rd в течение 18 мес. и Rd до прогрессирования заболевания. Все пациенты, получающие Rd, нуждаются в профилактике тромбозов и получают аспирин. Низкомолекулярные гепарины или варфарин (Кумадин) требуются пациентам с высоким риском тромбоза глубоких вен. У некоторых пациентов Rd может ухудшать сбор гемопоэтических стволовых клеток крови при мобилизации только Г-КСФ. У пациентов старше 65 лет и у тех, кто получил более 4 циклов Rd, стволовые клетки желательно мобилизовать либо с помощью циклофосфамида + Г-КСФ или плериксафора.

Бортезомиб + дексаметазоном (VD). Бортезомиб в монорежиме и в комбинации с дексаметазоном эффективен при впервые выявленной ММ. J.L. Harousseau и соавт. сравнили VD и VAD как индукционную терапию перед трансплантацией. Очень хороший частичный ответ (very good partial response — VGPR) после индукции был выше при VD по сравнению с VAD: 38 *vs* 15 % соответственно. Это привело к превосходящей VGPR после трансплантации (54 *vs* 37 % соответственно). Тем не менее улучшение медианы ВБП было умеренным (36 *vs* 30 мес. соответственно) и не достигло статистической значимости. Очевидной пользы по показателям ОВ нет до настоящего времени.

Трехкомпонентные схемы лечения

Несколько режимов из трех лекарственных средств: бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (VCD), бортезомиб + талидомид + дексаметазон (VTD) и бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (VRD) — весьма эффективны у пациентов с впервые выявленной ММ. Эти режимы могут использоваться у всех первичных пациентов независимо от того, являются ли они кандидатами на трансплантацию (аутоТГСК). В то же время 3-компонентные схемы с мелфаланом (MPT, VMP и мелфалан + преднизолон + леналидомид — MPR) могут использоваться только у пациентов, у которых не предполагается трансплантация.

Бортезомиб + талидомид + дексаметазон (VTD). Режим VTD был сопоставлен с TD в рандомизированном исследовании. VTD приводит к лучшему уровню ответов и ВБП, но нет преимущества по ОВ. Тем не менее одним из наиболее убедительных результатов в этом исследовании была способность VTD с последующей двойной трансплантацией и далее консолидацией на основе бортезомиба преодолевать неблагоприятный прогностический эффект транслокации t(4;14). В другом рандомизированном исследовании режим VTD приводил к лучшему уровню ответов и ВБП по сравнению с VD; сообщалось о несущественных различиях в ОВ. Режим VTD показан больным с острой почечной недостаточностью в связи с быстрым эффектом. Схема может использоваться без модификации доз.

Бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (VRD). Режим VRD приводит к чрезвычайно высокому уровню общего и полного ответов (ПО) при впервые выявленной ММ. Рандомизированное исследование Southwest Oncology Group (SWOG) сравнивало VRD и Rd в США, но результаты этого исследования недоступны до настоящего времени. Международное сравнительное исследование VRD с последующей ранней трансплантацией *vs* VRD без трансплантации при впервые выявленной ММ продолжается. Хотя уровень ответов и частота ПО высокие в группе, нет данных рандомизированных исследований по эффективности и безопасности VRD по сравнению с другими менее дорогостоящими, но одинаково эффективными и, возможно, менее токсичными режимами. При ММ, как и при других опухолях, было бы преждевременным одобрить дорогостоящие режимы лечения типа VRD как стандартную терапию вне клинических исследований для всех пациентов. Однако в подгруппе пациентов с ММ высокого риска, когда все другие опции признаются неадекватными, VRD может быть разумным вариантом лечения.

Бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (VCD). Режим VCD (также известный как CyBorD) имеет значительную активность при впервые выявленной ММ и менее дорогостоящий, чем VTD или VRD. Он представляет собой вариант режима VMP с заменой мелфалана на циклофосфамид для улучшения переносимости. Рандомизированное исследование II фазы при впервые выявленной ММ (EVOLUTION) показало, что VCD хорошо переносится. При сравнении режимов VCD с VRD полные ремиссии были достигнуты у 22 и 47 % пациентов соответственно. С учетом эффективности, простоты использования, безопасности и стоимости VCD представляется отличным выбором при рассмотрении режимов с бортезомибом для терапии первой линии ММ.

Мелфалан + преднизолон + талидомид (MPT). В 6 рандомизированных исследованиях показано, что MPT улучшает ответ по сравнению с MP. Значительное увеличение ВБП в группе MPT продемонстрировано в 4 исследованиях, преимущество по показателю ОВ — в 3. Было проведено 2 метаанализа этих рандомизированных исследований, которые показали явное преимущество MPT перед MP. Нежелательные явления III–IV степени отмечаются примерно у 55 % пациентов, получавших MPT, по сравнению с 22 % при MP. Как и при TD, суще-

ствует значительный (20 %) риск тромбоза глубоких вен при лечении MPT в отсутствие профилактики тромбозов.

Бортезомиб + мелфалан + преднизолон (VMP). В крупном исследовании III фазы режим VMP существенно улучшал показатели ОВ по сравнению с MP. В последующем рандомизированном исследовании не было никаких существенных преимуществ режима бортезомиб + талидомид + преднизолон (VTP) по сравнению с VMP. Несмотря на это, VMP обычно не используется в США из-за опасений токсичности мелфалана. Нейропатия представляет значительный риск терапии VMP и может быть существенно снижена путем использования бортезомиба 1 раз в неделю.

Мелфалан + преднизолон + леналидомид (MPR). Режим MPR был недавно сопоставлен с MP в рандомизированном исследовании, включавшем пациентов в возрасте 65 лет и старше с впервые выявленной ММ. Медианы ВБП были сходными в группах MPR и MP — 14 *vs* 13 мес. соответственно. Группа 3, в которой пациенты получали леналидомид в поддерживающем режиме, показала более длительную ВБП, но это не относится к сравнению эффективности MPR и MP. Разочаровывающее отсутствие улучшения по показателю ВБП в группе MPR по сравнению с MP может быть связано с тем, что часто требуется снижение дозы и мелфалана, и леналидомида. Кроме того, частота вторых опухолей в этом исследовании составила 7 % при MPR и 3 % при MP. В рандомизированном исследовании ECOG (E1A06) проводится сравнение MPR с MPT, результаты ожидаются.

Четырехкомпонентные схемы лечения

Бортезомиб + циклофосфамид + леналидомид + дексаметазон (VCRD). VCRD показал высокий уровень ответа у пациентов с впервые выявленной ММ. В рандомизированном исследовании II фазы EVOLUTION сравнивались VCRD с VRD и VCD. Несмотря на высокую активность, VCRD был сходным по эффективности (уровень ПО) с VCD и VRD. Необходимы дополнительные исследования.

Бортезомиб + мелфалан + преднизолон + талидомид (VMPT). 4-компонентную схему VMPT сравнивали с VMP в рандомизированном исследовании III фазы. В группе VMPT 3-летняя ВБП составила 56 % по сравнению с 41 % у VMP. Однако пациенты в группе VMPT получали поддерживающую терапию бортезомибом и талидомидом, в то время как у пациентов в группе VMP не было никакой дополнительной терапии после 9 мес. индукции. Кроме того, различий в ОВ не наблюдалось: 3-летняя ОВ составила 89 % в группе VMPT и 87 % в группе VMP. При отсутствии различий в ОВ нет доказательств преимущества использования VMPT в первой линии терапии.

Множественные лекарственные комбинации

Многокомпонентные режимы химиотерапии, такие как бортезомиб + дексаметазон + талидомид + цисплатин + доксорубицин + циклофосфамид + этопозид (VDT-PACE), изучены B. Barlogie и соавт. в Институте по исследованию и терапии множественной миеломы в Арканзасе (США). Режим VDT-PACE особенно предпочтителен у пациентов с агрессивной болезнью — при плазмоклеточном лейкозе или множественных экстрамедуллярных плазмоцитомах.

Выбор начальной терапии

Многочисленные новые 2-, 3- и 4-компонентные схемы и многокомпонентные лекарственные комбинации доступны для начальной терапии ММ. Однако никаких данных рандомизированных исследований, отражающих показатели ОВ и качества жизни как основных оцениваемых показателей, определяющих выбор метода медикаментозного лечения, нет. Выбор терапии определяется другими факторами в исследованиях II фазы и рандомизированных исследованиях с суррогатными конечными точками (ПО или ВБП). Хотя ВБП и признается полезным оцениваемым показателем для определения эффективности новых препаратов, она все же не может служить альтернативой ОВ или качеству жизни. Во многих случаях ВБП оказалась недостаточным показателем клинической эффективности: группа с превосходством ВБП не всегда демонстрирует преимущество ОВ. Существует активная дискуссия «лечение или контроль». Суть ее заключается в том, следует ли лечить больных ММ с использованием многокомпонентных лекарственных схем с целью достичь ПО или придерживаться принципа последовательного контроля над заболеванием. Авторы не только представляют обзор имеющихся схем, которые прошли III фазу испытания, но и предлагают терапевтический подход, учитывающий имеющиеся данные по эффективности, токсичности, качеству жизни, прогнозу и стоимости лечения. Этот подход основан прежде всего на данных рандомизированных исследований и использует риск-стратификацию для принятия решения о конкретной схеме только тогда, когда нет четких данных о выживаемости или качестве жизни пациентов.

На основании данных о стоимости и токсичности Rd или 3-компонентная схема VCD представляются рациональными вариантами для начальной терапии у пациентов с ММ стандартного риска. Эти режимы никогда не сравнивались между собой в рандомизированных исследованиях. Основным преимуществом режима VCD служит отсутствие повышенного риска тромбоза глубоких вен, отрицательного воздействия на мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток и высокий уровень ПО. К недостаткам VCD относятся необходимость еженедельных визитов в клинику и риск нейротоксичности в начале лечения. Тем не менее последние исследования показывают, что нейротоксичность бортезомиба может быть значительно уменьшена за счет его п/к введения 1 раз в неделю. Нет никаких данных, свидетельствующих о том, что более дорогостоящий режим VRD более безопасен и эффективен с точки зрения отдаленных результатов, а также качества жизни у больных ММ при сравнении Rd с VCD. У пожилых пациентов содержащие мелфалан 3-компонентные схемы VMP и MPT доказали преимущество по эффективности перед MP. Будут ли эти 3-компонентные схемы превосходить не содержащие мелфалан, неизвестно. В США пожилым пациентам часто выполняется аутоТГСК, поэтому схемы с мелфаланом менее часто используются в качестве начальной терапии.

Имеются данные 3 рандомизированных исследований у пациентов с промежуточным риском, показывающие, что схемы на основе бортезомиба с последующей двойной трансплантацией позволяют почти полностью преодолеть отрицательное прогностическое значение транслокации t(4;14). В программе «тотальная терапия 3» показатели ОВ у пациентов с t(4;14) были одинаковыми с таковыми

у пациентов, имеющих гипердиплоидность или t(11;14). Длительная (≥ 1 года) терапия на основе бортезомиба в сочетании с двойной трансплантацией позволяет полностью преодолеть неблагоприятный прогностический эффект этой аномалии. Таким образом, VCD или аналогичный режим с бортезомибом был бы предпочтительным выбором в этой подгруппе пациентов.

В группе высокого риска даже такая схема, как «тотальная терапия 3», которая содержит VCD/VTD, двойную трансплантацию и обычную поддерживающую терапию, не позволила улучшить результаты лечения до уровня, достигнутого у пациентов со стандартным и промежуточным риском. Имеет смысл рассмотреть VRD в качестве начальной терапии с целью достичь ПО и его поддержания.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать какие-либо 4-компонентные схемы в качестве начальной терапии вне клинических исследований. Имеются специальные показания, при которых многокомпонентный режим типа VDT-PACE может быть более предпочтительным (например, у пациентов с распространенным экстрамедуллярным заболеванием или плазмоклеточным лейкозом при установлении диагноза). У пациентов с острой почечной недостаточностью схема VCD имеет особое значение и предпочтительна как начальная терапия.

В настоящее время ведутся дискуссии о продолжительности поддерживающей терапии после завершения начальной. В 3 последних рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучали леналидомид в качестве поддерживающей терапии. Только в 1 из 3 исследований показано преимущество по продолжительности жизни. Пока данных, позволяющих рекомендовать рутинную поддержку леналидомидом для всех пациентов, недостаточно. Однако она может быть рассмотрена у пациентов со стандартным риском, которые не достигли VGPR. В группах промежуточного и высокого риска поддержка бортезомибом может быть предпочтительнее и нуждается в дальнейшем изучении. В исследовании, сравнивающем бортезомиб + доксорубицин + дексаметазона (PAD) и VAD, пациенты, рандомизированные для терапии по схеме PAD, получали поддерживающее лечение бортезомибом (каждые 2 нед.) после трансплантации, а пациенты в группе VAD получали с этой целью талидомид. Предварительные результаты обнадеживают: отмечается улучшение ВБП и ОВ при поддерживающей терапии бортезомибом.

Новые варианты

Новой перспективой для впервые выявленной ММ является комбинация карфилзомиб + Rd. Карфилзомиб — новый препарат, который показал свою эффективность в качестве монотерапии при рецидивирующей и рефрактерной ММ. В ближайшем будущем схема карфилзомиб + Rd будет сравниваться с VRD в исследовании, планируемом ECOG в США.

Третья лекция: «Какие комбинации лекарственных средств вытеснили трансплантацию стволовых клеток при миеломе?»

Antonio Palumbo и Federica Cavallo (Университет Турина, Италия)

Множественная миелома (ММ) составляет 1 % всех случаев заболевания раком и 10 % в структуре онкогематологических заболеваний. Медиана возраста ко времени постановки диагноза составляет 70 лет, 35 % пациентов моложе 65 лет. В западных странах скорректированная по возрасту заболеваемость достигла 5,6 случая на 100 000 из-за старения населения в целом. В США каждый год диагностируется более 20 000 новых случаев ММ. В 1990-е годы результаты лечения были улучшены за счет использования аутоТГСК, а затем путем внедрения ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов (IMiD — Immunomodulatory Drugs). В последнее десятилетие показатели выживаемости пациентов моложе 50 лет с впервые выявленной ММ значительно улучшились. Так, 10-летняя ОВ увеличилась с 24,5 до 41,3 %. Тем не менее течение ММ характеризуется развитием множественных рецидивов. Геномная нестабильность и клональная гетерогенность приводят к отбору более агрессивных субклонов опухоли, ответственных за лекарственную устойчивость и в конечном итоге определяющих плохой исход. В связи с этим эффективное лечение должно быть сосредоточено на ранних этапах заболевания, когда клоны опухолевых клеток более чувствительны к противоопухолевым препаратам, длительные ремиссии более частые и серьезные побочные эффекты менее выраженные. Такой подход значительно улучшает качество жизни и показатели ОВ. В последние годы удовлетворительные результаты лекарственной индукционной, консолидационной и долгосрочной поддерживающей терапии подвергают сомнению роль трансплантации. В лекции приводится обзор законченных и продолжающихся клинических исследований, направленных на определение роли аутоТГСК в эпоху новых препаратов.

Стратегия лечения

Достижение глубокой циторедукции и устойчивого ответа

Эффективность лечения ММ зависит в основном от достижения устойчивого ответа. Достижение ПО ассоциируется с улучшением показателей ВБП и ОВ как у молодых, так и пожилых пациентов. До внедрения бортезомиба и IMiD анализ данных 4990 больных ММ с аутоТГСК показал, что пациенты, достигшие ПО после трансплантации, имели лучшие показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ по сравнению с пациентами, достигшими только частичный ответ (ЧО). Медиана ОВ была 59–88,6 мес. у пациентов с ПО по сравнению с 39–68 мес. у пациентов с ЧО ($p < 0{,}001$). Последнее исследование показало, что 35 % больных, достигших ПО, оставались под наблюдением спустя 12 лет и медиана наблюдения за ними составила 153 мес. У пожилых пациентов, получавших обычную химиотерапию либо комбинации, включавшие талидомид или бортезомиб, достижение ПО было независимым предиктором лучших результатов: 3-летняя ОВ увеличилась с 67 % у пациентов с ЧО до 91 % у пациентов с ПО ($p < 0{,}001$) независимо от возраста, стадии по Международной системе стадирования и метода лечения. Традиционная химиотерапия, включавшая талидомид или бортезомиб, показала результаты, аналогичные высокодозной

химиотерапии и трансплантации. ПО при ММ определяется отрицательной реакцией иммунофиксации в сыворотке и в моче, исчезновением всех мягкотканных плазмоцитом и наличием менее 5 % плазматических клеток в костном мозге. Это определение имеет низкую чувствительность и не вполне уместно, т. к. остаточная опухоль всегда присутствует, несмотря на достижение ПО. Более чувствительные методы сейчас показывают лучшую корреляцию между глубиной ответа и улучшением исхода. У пациентов с ПО по отрицательной реакции иммунофиксации 3-летняя ВБП составила 50 *vs* 95 % у пациентов с иммунофенотипическим ПО ($p = 0,02$). Тем не менее даже у пациентов со строгим иммунофенотипическим или молекулярным ПО поздние рецидивы случаются, доказывая необходимость поиска адекватных биомаркеров для выявления и эрадикации опухолевого клона. В недавнем анализе при медиане наблюдения 65 мес. 6-летняя ВБП составила 46 %, несмотря на предшествующее достижение молекулярного ПО. Это важно не только для достижения, но и для поддержания устойчивого ПО. Пациенты с устойчивым ПО ≥ 3 лет имели лучшие показатели ОВ, чем пациенты с нестойким ПО (5-летняя ОВ 82 *vs* 24 %; $p < 0,001$). Эти данные подтверждают стратегию лечения, направленную на повышение как частоты ПО, так и продолжительность ответа.

Раннее прекращение лечения

Чрезмерная токсичность служит основной причиной раннего прекращения лечения, что существенно влияет на кумулятивную дозу и эффективность. В программе «тотальная терапия 3» (TT3) преждевременное прекращение лечения бортезомибом увеличивало риск прогрессирования в 6 раз ($p < 0,001$). В поисковом анализе сравнили данные 134 пациентов, получавших бортезомиб 2 раза в неделю, и 369 пациентов, получавших препарат 1 раз в неделю. Введение бортезомиба 2 раза в неделю приводило к большей частоте негематологической токсичности III–IV степени (51 *vs* 36 %; $p = 0,003$), в основном периферической нейропатии (16 *vs* 3 %; $p = 0,001$). Режим 2 раза в неделю характеризовался более высокой частотой прекращения лечения (15 *vs* 5 %; $p < 0,001$). Кумулятивные введенные дозы бортезомиба были сопоставимы (40,1 мг/м² в режиме 2 раза в неделю и 39,4 мг/м² в режиме 1 раз в неделю), при этом 3-летняя ВБП (47 *vs* 50 %) оказалась статистически незначимой.

Низкие дозы дексаметазона в комбинации с леналидомидом (Ld) уменьшают частоту побочных эффектов и улучшают переносимость лечения по сравнению с высокими дозами дексаметазона в схеме LD (леналидомид + дексаметазон): 30 % пациентов в группе Ld продолжали лечение более 1 года по сравнению с 14 % в группе LD. ОВ в течение 1 года составила 96 % в группе Ld по сравнению с 87 % в группе LD ($p < 0,001$).

Роль ранней и поздней аутоТГСК — открытый вопрос

До внедрения бортезомиба и IMiD метаанализ 9 рандомизированных исследований подтвердил преимущество по ВБП при ранней аутоТГСК по сравнению со стандартной химиотерапией. В одном исследовании ранняя трансплантация улучшила медиану БСВ (39 *vs* 13 мес.), а также среднее время без симптомов (27,8 *vs* 22,3 мес.) по сравнению с поздней аутоТГСК, но медиана ОВ не изменилась (64,6 *vs* 64 мес.). Ранняя аутоТГСК была также связана с более низкой частотой рецидивов, меньшей токсичностью и частотой прекращения лечения. Другое исследование не выявило значительного улучшения медианы ВБП при ранней аутоТГСК (42 *vs* 33 мес.; $p = 0,57$), в связи с чем высказано предположение о наибольшем преимуществе ранней аутоТГСК у пациентов с болезнью, рефрактерной к индукционной терапии.

У пожилых пациентов с впервые выявленной ММ комбинацию мелфалан + преднизон + талидомид (MPT) сравнивали с аутоТГСК при кондиционировании промежуточными дозами мелфалана 100 мг/м² (Mel 100). Режим MPT снижал риск прогрессирования на 46 % ($p < 0,001$) и риск смерти на 31 % ($p < 0,027$). Это исследование поставило под сомнение роль аутоТГСК в эпоху бортезомиба и IMiD. В последние годы успешность как аутоТГСК, так и комбинированной химиотерапии была улучшена за счет внедрения более эффективной индукции, консолидации и поддерживающей терапии, которые увеличивают продолжительность ответа.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Индукционное лечение. Индукционный режим бортезомиб + дексаметазон (VD) значительно увеличил частоту ПО/почти ПО (пПО) после трансплантации по сравнению с режимом дексаметазон + винкристин + доксорубицин (VAD): 39,5 *vs* 22,5 %; $p < 0,001$. Тем не менее улучшение показателей ВБП при индукции VD было скромным (медиана — 36 *vs* 29,7 мес.; $p = 0,064$). Лучшие результаты были получены при комбинации трех препаратов. Дополнительные цитотоксические препараты, такие как доксорубицин или циклофосфамид, в сочетании с талидомидом (TAD, CTD) или бортезомибом (PAD, BCD) улучшили уровень ответа. Режим TAD увеличил медиану ВБП по сравнению с VAD (34 *vs* 22 мес.; $p < 0,001$), в то время как медиана ВБП после индукции CTD была сопоставима с таковой при схеме циклофосфамид + VAD (медиана 27 *vs* 25 мес.; $p = 0,59$). Режим BCD с последующей аутоТГСК приводил к 70 % ПО/пПО. Схема PAD значительно улучшила медиану ВБП по сравнению с VAD (35 *vs* 28 мес.; $p = 0,002$). Сочетание бортезомиба и IMiD показало аналогичные результаты. Комбинация бортезомиб + талидомид + дексаметазон (VTD) была лучше, чем талидомид + дексаметазон (VD). Уровень ПО/пПО был выше при индукции VTD по сравнению с VD (55 *vs* 41 %; $p = 0,002$), 3-летняя ВБП также была выше (68 *vs* 56 %; $p < 0,006$). Нейропатия III–IV степени отмечалась чаще при VTD (10 *vs* 2 %; $p < 0,001$). Программа «тотальная терапия» (TT) включала индукцию, консолидацию комбинированной химиотерапией + талидомид (TT2) или бортезомиб (TT3) и двойную трансплантацию. В программе TT3 совокупная частота ПО увеличивалась со временем и достигла 56 % в течение 2 лет с 5-летней БСВ 69 %.

Консолидирующее лечение. Роль двойной аутоТГСК ставится под сомнение наличием новых эффективных комбинаций и в настоящее время рекомендуется пациентам, которые не достигли VGPR после первой трансплантации. В недавнем исследовании двойная аутоТГСК улучшила показатели ОВ по сравнению с одной аутоТГСК (5-летняя ОВ 70 *vs* 55 %; $p = 0,03$). Схема лечения включала PAD в качестве индукции и бортезомиб или талидомид в поддерживающей терапии. К сожалению, не было рандомизации при двойной и одной аутоТГСК. Консолидация бортезомибом и IMiD в настоящее время

оценивается. Консолидация VTD увеличила частоту ПО с 15 до 49 %. В последнее время была оценена роль консолидации VTD по сравнению с VD после двойной трансплантации. Консолидация VTD повысила уровень ПО/пПО с 63 до 73 %, но 3-летняя ВБП улучшилась незначительно (60 *vs* 48 %; $p = 0{,}042$). После двойной аутоТГСК 4 цикла леналидомид + преднизолон были приняты в качестве консолидации. Этот подход увеличил уровень ПО с 38 до 66 %.

Поддерживающее лечение. После трансплантации поддерживающая терапия талидомидом улучшила качество ответов и увеличила показатели ВБП. В недавнем метаанализе поддерживающая терапия талидомидом снижала риск прогрессирования и летальность. Однако была отмечена значительная частота полинейропатии III–IV степени (7–19 %), а частота прекращения лечения достигла 52,2 %. Медиана времени лечения была около 1 года. Была оценена роль поддерживающей терапии леналидомидом после трансплантации. В одном исследовании леналидомид снижал риск прогрессирования на 50 % ($p < 0{,}001$), в то время как ОВ не отличалась от группы плацебо ($p = 0{,}29$). В другом исследовании леналидомид снижал риск прогрессирования заболевания на 52 % ($p < 0{,}001$) и риск смерти на 38 % ($p < 0{,}03$). В обоих исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (45–51 %) и инфекции (1–13 %), в группе леналидомида наблюдался более высокий уровень вторых опухолей (7,8–8,5 % в течение 3 лет). Несмотря на высокую токсичность, связанную с этим подходом, было отмечено улучшение показателей ВБП. Медиана времени лечения была около 2 лет.

Данные о поддержке бортезомибом в монорежиме доступны в одном исследовании. Пациенты были рандомизированы на индукцию PAD или VAD с последующей аутоТГСК и получали бортезомиб или талидомид в качестве поддерживающей терапии соответственно. Поддержка бортезомибом значительно увеличила частоту ПО/пПО (с 31 до 49 %), а также снизила риск прогрессирования, по данным предварительного анализа ($p = 0{,}04$). При поддержке бортезомибом периферическая нейропатия III–IV степени наблюдалась у 5 % пациентов, а инфекции III–IV степени — у 24 %. Медиана продолжительности лечения была около 2 лет в группе бортезомиба и 1 год в группе талидомида.

Индукция комбинациями из трех препаратов (такими, как VCD, VTD или VRD) повысила уровень ответа. Эти результаты могут быть улучшены введением новых ингибиторов протеасом, как показано в случае комбинации карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон. Роль второй аутоТГСК была поставлена под сомнение, и в настоящее время она ограничена пациентами, которые не достигают VGPR после одной трансплантации. Дальнейшие исследования, оценивающие роль одной трансплантации по сравнению с двойной, вполне оправданны. Консолидация VTD повышала уровень ПО и показатели ВБП, но данные имеют ограниченный характер и рандомизированных исследований для консолидирующих режимов нет. Поддерживающая терапия IMiD снижает риск прогрессирования до 50 %. У пациентов в возрасте 65–75 лет индукция PAD с последующей двойной аутоТГСК с Mel 100, консолидацией леналидомидом + преднизолон и поддержкой леналидомидом обеспечивала частоту ПО 40 %, 3-летнюю ВБП 66 % и 3-летнюю ОВ 85 %. В целом имеющиеся данные показывают, что эффективная индукция, консолидация и поддерживающая терапия значительно улучшили эффективность высокодозной химиотерапии и трансплантации. С учетом этих подходов уровень ПО/пПО находится в интервале 36–70 %, 5-летняя ВБП — 62–69 % и 5-летняя ОВ — 61–72 %.

Комбинации препаратов

Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивались MPT и MP, показал, что режим MPT улучшил медиану как ВБП, так и ОВ примерно на 6 мес. Периферическая нейропатия (6–23 %) и тромбоз глубоких вен (3–12 %) были основными побочными эффектами, связанными с талидомидом. Схема бортезомиб + мелфалан + преднизолон (VMP) увеличила медиану времени до следующей линии терапии на 8 мес. ($p < 0{,}001$) и снизила риск летальных исходов на 32 % по сравнению с MP. Периферическая нейропатия III–IV степени отмечена у 13 % пациентов.

VMP + талидомид с последующим поддерживающим лечением бортезомибом + талидомид (VMPT-VT) сравнивали с VMP без поддержки. Терапия VMPT-VT значительно увеличила уровень ПО (38 *vs* 24 %; $p < 0{,}001$) и продлила 3-летнюю ВБП (56 *vs* 41 %; $p = 0{,}008$), однако 3-летняя ОВ была сходной (89 *vs* 87 %; $p = 0{,}77$). Медиана ВБП для VMPT-VT составила 37,2 мес. Талидомид не увеличивал гематологическую токсичность VMP, а бортезомиб 1 раз в неделю + талидомид 50 мг/сут не увеличивали риск периферической нейропатии III–IV степени (4 %). В другом исследовании после индукции VTP или VMP изучались схемы последующего лечения: VT или бортезомиб + преднизолон (VP). От начала поддержки медиана ВБП составила 32 мес. у пациентов, получавших VT, и 24 мес. у тех, кто получал VP ($p = 0{,}1$).

В рандомизированном исследовании II фазы изучались комбинации бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (VLD), бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (VCD) и бортезомиб + циклофосфамид + леналидомид + дексаметазон (VCLD). Схемы были сопоставимы по эффективности: частота ПО составила 24 % при VLD, 22 % при VCD и 25 % при VCLD; 1-летняя ВБП — 83, 93 и 86 % соответственно. Терапия VCLD увеличила частоту гематологической токсичности и прекращения лечения (21 %). Чрезмерная токсичность, вероятно, снижает эффективность комбинации из 4 препаратов. В другом исследовании терапия VLD приводила по крайней мере к ЧО, в т. ч. 37 % ПО; 1,5-летняя ВБП составила 75 %, а 1,5-летняя ОВ — 97 %, частота нейропатии III–IV степени была 3 %.

Терапия MPL-L (MPL с последующей поддержкой леналидомидом) увеличила медиану ВБП до 17 мес. по сравнению с MPL и MP без поддержки (31, 14, и 13 мес. соответственно; $p < 0{,}001$). Показатели 3-летней ОВ была сходными (70, 62 и 66 % соответственно). Наиболее распространенными побочными эффектами были гематологические. Нейтропения IV степени отмечена у 35 и 32 % пациентов при терапии MPL-L и MPL соответственно. Частота вторых опухолей за 3-летний период составила 7 % при лечении MPL-L.

Последние комбинации 3 или 4 препаратов и, особенно, поддерживающая терапия увеличивают медиану ВБП примерно на 10–17 мес. Достоверная оценка

преимущества по ОВ требует длительного наблюдения. Комбинации ингибиторов протеасом и IMiD приводят в 100 % случаев по крайней мере к ЧО и высокому уровню ПО/пПО (24–38 %). Поддерживающая терапия бортезомибом или леналидомидом обеспечивает медиану ВБП 31–37 мес. и 3-летнюю ОВ 70–89 %. Несмотря на эти улучшения и трудности сравнения исследований, проведенных у больных моложе и старше 65 лет, аутоТГСК до сих пор имеет клиническое значение.

Сравнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и комбинаций противоопухолевых препаратов

В ретроспективном анализе ОВ оценивали у пациентов, получавших леналидомид + дексаметазон с последующей аутоТГСК или леналидомид + дексаметазон как непрерывное лечение. 3-летняя ОВ составила 94 % у пациентов, получавших раннюю аутоТГСК и 78 % у получавших леналидомид + дексаметазон. Хотя это исследование не было предназначено для оценки ранней трансплантации по сравнению с комбинацией препаратов, показатели ОВ в группе ранней аутоТГСК оказались выше. В предварительном анализе у 53 пациентов, которые получили индукцию VLD при постановке диагноза ММ, ВБП не отличалась в группах с ранней трансплантацией или непрерывным лечением ($p = 0{,}38$). В ретроспективном анализе у 290 пациентов, которые получали раннюю или отсроченную аутоТГСК после начальной терапии на основе IMiD, 4-летняя ОВ составила 73 % в обеих группах ($p = 0{,}03$).

В первом проспективном рандомизированном исследовании пациенты, получавшие индукционную терапию Ld, затем были рандомизированы на двойную аутоТГСК или схему MPL. При медиане наблюдения 26 мес. уровень ПО составил 25 % для группы с аутоТГСК и 20 % для группы MPL ($p = 0{,}49$). АутоТГСК снижала риск прогрессирования на 50 % ($p < 0{,}001$). ВБП к 2 годам наблюдения составила 73 % в группе трансплантации и 54 % в группе MPL. Показатели 2-летней ОВ были сопоставимы в обеих группах (90 *vs* 87 %; $p = 0{,}19$). В аналогичном исследовании 390 пациентов получали индукцию в режиме Ld, а затем были рандомизированы в группу двойной аутоТГСК или режима циклофосфамид + леналидомид + дексаметазон, а затем поддерживающей терапии леналидомидом. Набор пациентов был завершен в мае 2011 г., предварительные данные должны быть доступны в ближайшее время (ClinicalTrials.gov, № NCT01091831).

В настоящее время идет набор пациентов в два крупных исследования. В исследовании IFM/DFCI2009 рассматривается вопрос о том, что предпочтительно: высокодозная химиотерапия с трансплантацией или стандартная химиотерапия. В этом исследовании 1000 пациентов, получающих индукцию VLD, затем будут рандомизированы на продолжение лечения VLD или проведение аутоТГСК + консолидация VLD. После этого будет изучена роль поддерживающей терапии: пациенты будут получать поддержку леналидомидом в течение 1 года (ClinicalTrials.gov, № NCT01191060 и NCT01208662). Исследование EMN02 направлено не только на сравнение аутоТГСК со стандартной химиотерапией, но и на изучение роли второй аутоТГСК и преимуществ, связанных с консолидирующей терапией после трансплантации. В этом исследовании 1500 пациентов, получающих индукцию VCD, затем будут рандомизированы на лечение VMP или проведение аутоТГСК и второй раз рандомизированы в группу консолидации VLD или без таковой. Преимущество поддерживающей терапии будет оцениваться так же, но по сравнению с предыдущим исследованием. Пациенты будут получать поддержку леналидомидом до прогрессирования заболевания (ClinicalTrials.gov, № NCT01208766).

Выводы и перспективы на будущее

Внедрение эффективных схем лечения, включающих бортезомиб и IMiD, значительно улучшило результаты, наблюдавшиеся при аутоТГСК у молодых пациентов с ММ. Достижение ПО служит независимым предиктором длительной ВБП и ОВ. Несмотря на улучшение, полученное при стандартной химиотерапии + IMiD, аутоТГСК остается необходимым компонентом лечения для достижения ПО и, следовательно, улучшения показателей ВБП. Данные, полученные в проспективных исследованиях, свидетельствуют о том, что наиболее рациональная стратегия для достижения высоких показателей ПО и его продолжительности включает в себя индукцию комбинацией трех препаратов на основе бортезомиба с последующей аутоТГСК и консолидацией/поддержкой IMiD. Этот последовательный подход представляется наиболее подходящей стратегией для увеличения ответа и продления срока жизни больных ММ.

Четвертая лекция: «Что является доказательством для использования терапии бисфосфонатами у впервые выявленных пациентов с множественной миеломой без остеодеструкций?»

Frederick L. Locke (Moffitt Cancer Center, Тампа, США) и Gareth J. Morgan (Royal Marsden Hospital, Саттон, Великобритания)

На основании анализа одного клинического наблюдения (больной ММ, 55 лет, мужчина) без остеодеструкций обсуждаются показания к назначению бисфосфонатов, исходя из данных рандомизированных исследований об их влиянии на ОВ и частоту костных событий.