

Материалы 48-го конгресса Американского общества клинической онкологии — ASCO (июнь 2012 г., Чикаго)

Подготовил д-р мед. наук С.С. Бессмельцев

С 1 по 5 июня 2012 г. в Чикаго (США) состоялся 48-й конгресс Американского общества клинической онкологии (ASCO). Ниже представлены материалы, посвященные актуальным вопросам онкологии и гематологии.

В настоящем обзоре приводится изложение наиболее интересных и важных сообщений, посвященных применению новых препаратов, в частности леналидомида, при различных гематологических заболеваниях.

Леналидомид — иммуномодулятор нового поколения, с более высокой клинической и биологической активностью, обладающий высокой эффективностью и безопасностью. Так, в отличие от талидомида и бортезомиба леналидомид не вызывает развития периферической нейропатии. В течение последних лет леналидомид все более широко используется в терапии больных множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами, миелодиспластическими синдромами, острыми лейкозами, первичным миелофиброзом, амилоидозом.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Основанием для применения леналидомида при множественной миеломе (ММ) были результаты 2 параллельных исследований (северо-американского — ММ-009 и европейского — ММ-010), в которых оценивалась эффективность леналидомида в сочетании с дексаметазоном (1-я группа) против дексаметазона (2-я группа) у больных с прогрессированием ММ, получивших ранее от одной до трех линий различных режимов терапии. Результаты этих 2 исследований идентичны. Общий ответ составил 60 и 61 % в группе больных, получавших леналидомид + дексаметазон, и 20 и 24 % — получавших только дексаметазон соответственно. Медиана времени до прогрессирования равнялась 11 и 4,7 мес. соответственно. Согласно анализу объединенных данных ММ-009 и ММ-010, в группе пациентов, проходивших терапию леналидомидом во второй линии, медиана общей выживаемости составила 42 мес., а в подгруппе длительно получавших лечение леналидомидом данный показатель уже достигает 51 мес.

На конгрессе ASCO было несколько сообщений в виде докладов и постеров, посвященных применению леналидомида при ММ, как впервые выявленной, так и при рецидивах. Акцент сделан на комбинированную терапию. Такой подход обусловлен тем, что леналидомид обладает

синергизмом с различными препаратами. Так, G. Srivastava представлены результаты применения комбинации леналидомид + дексаметазон (Len + Dex) в индукционной терапии у больных ММ. В исследование включено 286 больных в возрасте 28–92 года с впервые выявленной ММ. Медиана наблюдения за больными составила 3,9 года. Ко времени оценки результатов лечения 203 (71 %) пациента оставались под наблюдением. Общий ответ при использовании Len + Dex составил 72 %, включая 26 % больных, достигших очень хороший частичный ответ. В целом в группе 5-летняя выживаемость больных была 67 %. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) проведена у 143 (50 %) больных. В результате у пациентов моложе 65 лет медиана времени до прогрессирования составила 25,5 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) у молодых пациентов равнялась 7,4 года, а в старшей возрастной группе — 6,2 года.

Таким образом, комбинация Len + Dex значительно увеличивает частоту ответа и показатели выживаемости.

В последнее время вызывает все больший интерес еще одна комбинация. Речь идет о применении леналидомида в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном (RVD: ревлимид + велкейд + дексаметазон). По мнению американского исследователя Sagar Loniat, выступившего на конгрессе, эта комбинация становится стандартом первой

линии терапии у молодых пациентов. Предлагается использовать RVD в индукционной терапии (4 цикла), в последующем выполняют сбор стволовых клеток, аутоТГСК, затем обязательна консолидация 2 циклами RVD и далее поддерживающая терапия леналидомидом до прогрессирования. Charise Gleason также представлен доклад по эффективности RVD в индукционной терапии. В исследование было включено 286 больных (медиана возраста 60 лет) с впервые выявленной ММ (высокий риск/стандартный риск 13/87 %).

Больным назначали 21-дневные циклы RVD:

- ревлимид (R) — 25 мг/сут с 1-го по 14-й день;
- велкейд (V) — 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- дексаметазон (D) — 40 мг 1–2 раза в неделю в зависимости от переносимости.

Медиана циклов RVD — 4 (диапазон 2–9).

У 148 больных после завершения индукционных циклов осуществлен успешный сбор гемопоэтических стволовых клеток (медиана CD34+ — 11,24 × 10⁶/кг) и проведена аутоТГСК. Результаты лечения больных представлены в табл. 1. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 47 мес., а медиана ОВ не достигнута. Только у 2 % больных лечение было прервано в связи прогрессированием заболевания.

Таким образом, RVD служит эффективной программой индукционной терапии ММ, существенно улучшающей общий ответ и показатели выживаемости больных. Использование леналидомида не влияет на сбор аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.

Несмотря на заметное улучшение показателей выживаемости, 15–20 % больных ММ с высоким цитогенетическим риском имеют неблагоприятный прогноз с медианой ВБП 18,5 мес. В связи с этим интерес представляет сообщение L. Jonathan, который доложил о результатах применения ранней аутоТГСК у больных ММ высокого риска с последующим назначением RVD в качестве поддерживающей терапии. В исследование включено 37 больных с высоким риском: del17p ($n = 16$); t(4;14) ($n = 1$); t(14;16) ($n = 4$); гиподиплоидия ($n = 9$); del13q ($n = 16$); комплексные нарушения кариотипа ($n = 14$); плазмочелочный лейкоз ($n = 7$) и атипичное течение ($n = 4$). Всем больным спустя 60 дней после аутоТГСК и гематологического восстановления назначена поддерживающая терапия RVD. Одновременно проводилась профилактика венозных тромбозов. Медиана ВБП и ОВ больных при использовании поддерживающей терапии не достигнута. Следует отметить, что весьма удовлетворительные показатели выживаемости получены и у па-

циентов, не достигших очень хорошего частичного ответа перед аутоТГСК или при применении поддерживающей терапии RVD (медиана ВБП 28 и 11 мес. соответственно). Тромботических осложнений не наблюдалось ни у одного больного. У 40 % больных отмечена периферическая нейропатия I–II степени тяжести, у 10 % — кожная сыпь, у 78 % — слабость. Цитопения выявлена у 25 % пациентов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности RVD не только в индукционной, но и в поддерживающей терапии, что позволяет существенно улучшить результаты лечения больных ММ с неблагоприятным прогнозом.

Группой американских ученых во главе с Ravi Vij на сессии, посвященной ММ, представлен доклад, в котором автор изложил результаты применения помалидомида (Pom). **Помалидомид — препарат нового поколения иммуномодуляторов, который в последнее время находит все большее применение в онкогематологии.**

В исследовании сравнивалась эффективность Pom в комбинированной схеме. Включены больные ММ с рефрактерностью к бортезомибу (Bort, 73 %) и леналидомиду (Len, 77 %) или к обоим препаратам (61 %). У 42 % больных, рефрактерных к Len и Bort, ранее проведена аутоТГСК. Пациентам назначался Pom (4 мг/сут с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла) в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (Len + Dex). Общий ответ составил 20 % (более чем частичный ответ), медиана ВБП — 3,5 мес., 1-летняя выживаемость — 59 %. Результаты лечения были сопоставимы среди больных, рефрактерных к Len, Bort или к обоим препаратам, в т. ч. получивших ранее аутоТГСК. Данные этого исследования свидетельствуют об отсутствии перекрестной резистентности между Pom и Len и подтверждают активность комбинации не только при рефрактерности к Bort, но и в случае рецидива после ТГСК.

В последнее время интенсивно разрабатываются моноклональные антитела, которые находят все большее применение при различных онкогематологических заболеваниях. На конгрессе были доклады, посвященные, в частности, **элотузамабу (Elo). Это гуманизированные моноклональные IgG1-антитела, избирательно действующие на гликопротеид CS1.** CS1 экспрессируется более чем на 95 % миеломных клеток и низко — на естественных киллерных клетках. По результатам I фазы исследования, комбинация Elo с леналидомидом и малыми дозами дексаметазона (Elo + Len + Dex) была высокоэффективна у 82 % больных с рецидивирующими/рефрактерными формами ММ.

Philippe Moreau сообщил о результатах рандомизированного исследования (II фаза) эффективности Elo

Таблица 1. Эффективность RVD в индукционной терапии при множественной миеломе

Показатели ответа	Постиндукционный ответ ($n = 148$)		Посттрансплантационный ответ ($n = 146$)		Оптимальный ответ ($n = 142$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
sCR	27	18	50	35	81	57
CR	10	7	18	12	8	6
nCR	15	10	12	8	10	7
sCR + CR + nCR	52	35	80	55	99	70
VGPR	40	27	36	25	26	18
≥ VGPR	92	62	116	80	125	88
PR	48	33	25	17	13	9
≥ PR	140	95	141	97	138	97
MR	3	2	—	—	—	—
PD	5	3	5	3	4	3

sCR — строгий полный ответ; CR — полный ответ; nCR — близкий к полному ответ; VGPR — очень хороший частичный ответ; PR — частичный ответ; MR — минимальный ответ; PD — прогрессирование заболевания.

в сочетании с леналидомидом. В исследование были включены 73 ранее леченных пациентов с ММ (медиана возраста 63 года). Более двух линий терапии получили 55 % больных (60 % — бортезомиб, 62 % — талидомид). Назначали Elo 10 или 20 мг/кг в/в (1, 8, 15 и 22-й дни каждого 28-дневного цикла первые 2 цикла, 1-й и 15-й дни в последующих циклах), Len 25 мг внутрь (1–21-й день) и Dex 40 мг внутрь еженедельно. Лечение продолжалось до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Общий ответ составил 82 %, включая очень хороший частичный ответ 48 %. Общий ответ был 92 % при использовании дозы 10 мг/кг ($n = 36$) и 73 % при дозе 20 мг/кг ($n = 37$). При медиане наблюдения 14,1 мес. медиана ВБП не была достигнута. Следует подчеркнуть, что комбинация Elo + Len + Dex была эффективна в группе больных с высоким цитогенетическим риском (общий ответ 80 %) и у больных ММ II–III стадии (общий ответ 81 %). Среди токсических проявлений отмечена миелосупрессия (нейтропения III–IV степени — 16 % случаев, лимфопения — 16 %, тромбоцитопения — 16 %).

M.A. Dimopoulos доложил о начале исследования по оценке эффективности Elo (10 или 20 мг/кг) в комбинации с Len и малыми дозами Dex у первичных больных ММ. В исследование включено 750 пациентов с впервые выявленной ММ, которые не были кандидатами на ТГСК. Больные рандомизированы в соотношении 1:1, получающие 28-дневные циклы Len 25 мг (1–21-й день) и Dex 40 мг (1, 8, 15 и 22-й дни) с Elo или без него. Elo назначался по 10 мг/кг в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни в первые 2 цикла и по 20 мг/кг в 1-й и 15-й дни в 3-й и последующие циклы. Лечение будет продолжаться до прогрессирования, смерти или отказа больного. Оценка ответа будет осуществляться каждые 4 нед., а выживаемости — каждые 16 нед.

В настоящее время проходят клинические испытания **ингибитора протеосом II поколения — карфилзомиба (Cfz)**. Причем уже получены данные о более высокой его эффективности в составе комбинированной терапии, в частности с Len и Dex. В исследовании I–II фазы эта схема обеспечила быстрое сокращение опухолевого клона у 68 % больных после 1-го цикла лечения.

На постерной сессии A.J. Jakubowiak доложил об эффективности комбинации CRD (Cfz + Len + Dex), у больных с впервые выявленной ММ. Был использован 28-дневный цикл: Cfz 20–36 мг/м² в/в (1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни), Len 25 мг внутрь (1–21-й день) и Dex 40/20 мг еженедельно. После 4 циклов у пациентов, достигших частичный ответ и более, проводили сбор стволовых клеток и далее терапию по схеме CRD, продолжавшуюся до аутоТГСК, после которой больных переводили на поддерживающую терапию по той же схеме CRD, при этом дозы Len и Dex оставались прежними, а Cfz вводился в 1, 2, 15 и 16-й дни. При медиане наблюдения 14 мес. у 62 % больных зарегистрирован более чем близкий к полному ответ и у 42 % — строгий полный ответ. При медиане циклов, равной 13 (диапазон 1–25 циклов), у 20 из 22 больных методом проточной цитометрии не было обнаружено минимальной остаточной болезни (МОБ). Показатель ВБП составил 97 % на 12 мес. наблюдения и 92 % — на 24 мес. Переносимость комбинации CRD была удовлетворительной. Лимфопения наблюдалась в 30 % случаев, лейкопения — в 26 %, слабость — в 25 %, периферическая нейропатия — в 11 % (I–II степени тяжести).

Новые препараты продолжают разрабатываться. Так, P. Richardson доложил о первых результатах использования нового **ингибитора протеосом 20S — MLN9708**. Препарат назначался в комбинации с Len и Dex (NCT01217957). Докладчик сообщил о результатах I фазы и предварительных данных II фазы. Оценены результаты лечения 29 больных с впервые выявленной ММ (15 — I фаза, 14 — II фаза) в возрасте 40–89 лет. Больные получали MLN9708 внутрь (I фаза: 1,68–3,95 мг/м²) в 1, 8 и 15-й дни, Len 25 мг/сут в 1–21-й день и Dex 40 мг/сут в 1, 8, 15 и 22-й дни (всего 12 28-дневных циклов). Главная цель — определить переносимость с учетом дозы MLN9708, выработать рекомендации для II фазы и оценить эффективность по результатам II фазы. Минимально переносимая доза составила 2,97 мг/м², предварительная рекомендованная доза для II фазы — 2,23 мг/м², а основанная на конечных результатах — 4 мг. В исследовании I фазы больные получили от 1 до 11 циклов лечения (медиана 6 циклов). Гематологическая токсичность III степени и выше была обратима и включала анемию и тромбоцитопению, а негематологическая — эритематозную сыпь, обмороки и рвоту. Все степени лекарственно-обусловленной периферической нейропатии любой степени наблюдались у 6 (21 %) пациентов, в т. ч. II степени с болевым синдромом у 2 пациентов. Ответили на лечение 19 больных (результаты I–II фазы), у всех получена частичная ремиссия (ЧР) и более, включая 5 полных и 4 очень хороших частичных ответов. Продолжительность ответа на момент оценки результатов лечения составила 9,5 мес. **Таким образом, новый ингибитор протеосом MLN9708 для приема внутрь в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном эффективен при приемлемой токсичности.**

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

На конгрессе был представлен ряд интересных докладов, посвященных лечению неходжкинских лимфом (НХЛ). J. Leonard сообщил о результатах II фазы рандомизированного исследования (CALGB 50401) по оценке эффективности леналидомида при рецидивирующей фолликулярной лимфоме (ФЛ). Было выделено три группы больных (возраст от 34 до 85 лет, медиана 63 года), которые получали разные режимы терапии: ритуксимаб (R) в дозе 375 мг/м² еженедельно 4 раза, леналидомид (Len) 15 мг в 1-й цикл, со 2-го цикла дозу увеличивали до 20 мг, всего 12 циклов) или комбинация этих препаратов (Len + R). Больным с высоким риском тромбозов проводилась профилактика аспирином или низкомолекулярными гепаринами. Дизайн исследования представлен на рис. 1. К промежуточному или высокому риску по FLIP1 отнесено 60 % больных, вошедших в исследование. Однако в 1-й группе лечение было прекращено в связи с низкой эффективностью. В последующем все больные получали лечение по 2-му или 3-му режиму (см. рис. 1). Доложены результаты лечения 89 больных (45 получали Len, 44 — Len + R). Согласно проведенному исследованию, в группе больных, получавших Len, общий ответ составил 49 %, из них полных ремиссий (ПР) — 13 %, а у больных группы Len + R — 75 и 32 % соответственно. Бессобытийная 2-летняя выживаемость составила 27 vs 44 %, время от последнего введения ритуксимаба до неудачи лечения — 1,6 vs 1,3 года соответственно. Следует отметить, что результаты лечения не зависели от группы риска и стадии заболевания. Среди осложнений авторы

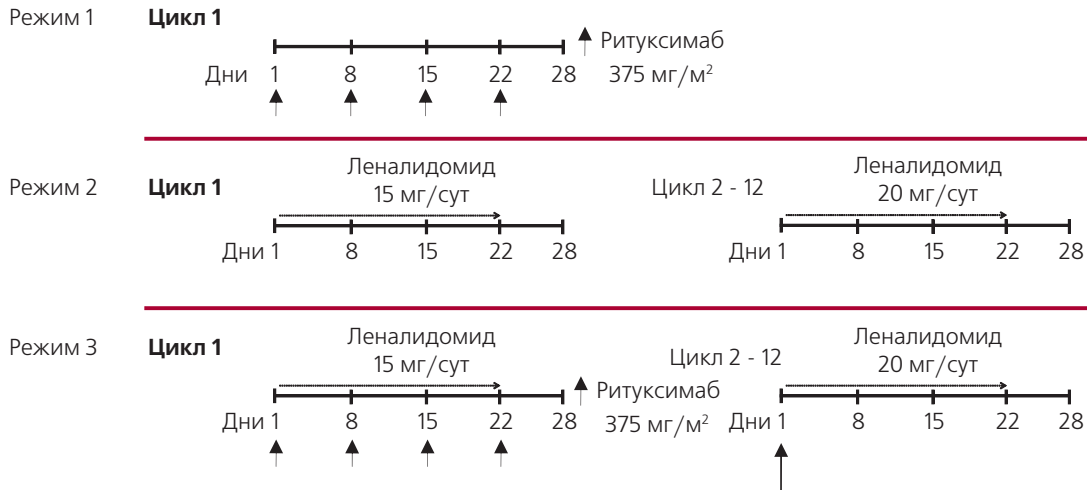


Рис. 1. Дизайн исследования CALGB 50401. Стрелками отмечены дни введения ритуксимаба

обращают внимание на развитие нейтропении III–IV степени. (Len — 16 %, Len + R — 19 %), слабости (9 vs 14 %) и тромбозов (16 vs 4 %). Частота тяжелых осложнений была низкой.

В целом частота побочных эффектов в группе Len составила 49 %, в группе Len + R — 52 %, при этом IV степень тяжести зарегистрирована в равном числе случаев (по 9 %). В обеих группах у 19 % больных лечение было прервано из-за возникших побочных эффектов. Таким образом, комбинация Len + R более эффективна, чем использование только Len у больных с рецидивирующей ФЛ.

Второе исследование (II фаза), на которое следует обратить внимание, было представлено на постерной сессии С.В. Reeder. В лечении впервые выявленной В-НХЛ леналидомид был использован в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом и дексаметазоном (LR-CD) (рис. 2). В исследование включено 38 больных (ФЛ I–II стадии, лимфома из малых лимфоцитов, лимфома из клеток маргинальной зоны или лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема — ЛПЛ/МВ). Для оценки эффективности были доступны данные 21 больного, а токсичности — 25 больных. При медиане числа циклов 5 общий ответ составил 95 % (ПР — 19 %, ЧР — 76 %). Общий ответ у 8 больных с ЛПЛ/МВ составил 88 %, все — ЧР. При медиане наблюдения 14,7 мес. 96 % больных оставались под наблюдением, прогрессирования заболевания не отмечено.

Большинство осложнений было представлено нейтропенией III степени (37,5 %), лейкопенией (16,7 %), анемией (12,5 %) и слабостью (12,5 %). Следовательно, программа LR-CD выполнима, хорошо переносится и позволяет добиться высоких результатов лечения у больных с впервые выявленной В-НХЛ.

Об использовании новых препаратов в лечении НХЛ сообщил также А. Palumbo, обратив при этом внимание на необходимость учитывать факторы риска. К факторам риска при НХЛ докладчик отнес возраст старше 75 лет, сопутствующие заболевания (патология со стороны

сердца, легких, печени, почек), предшествующую нейтропению, кумулятивную дозу и используемую ранее схему терапии. В зависимости от количества факторов риска А. Palumbo выделил три уровня (0 — нет факторов риска, 1 — 1 фактор риска, 2 — по крайней мере 1 фактор риска + III–IV степень негематологической токсичности), в соответствии с которыми и определяется доза вводимого препарата (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препаратов

Препарат	Уровень 0	Уровень 1	Уровень 2
Дексаметазон	40 мг	20 мг	10 мг
Талидомид	100 мг	50 мг	50 мг
Леналидомид	25 мг	15 мг	10 мг
Бортезомиб	1,3 мг 2 раза в неделю	1,3 мг 2 раза в неделю	1 мг 1 раз в неделю

Внутриклеточный сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR имеет важное значение для апоптоза опухолевых клеток. Этот сигнальный путь при лимфомах нарушен. В настоящее время начаты исследования по оценке эффективности нового **таргетного препарата темсиролимуса (Tem)** при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и ФЛ. Однако выяснилось, что достигнутый ответ на препарат очень короткий. Группа ученых из США во главе с S.M. Smith использовала Tem в сочетании с Len (I–II фаза). В исследование включены 18 больных с рефрактерными формами лимфомы. Tem вводился в/в в сочетании приемом Len (1–21-й день 28-дневных циклов). В результате у 5 больных был получен частичный ответ, у 4 — стабилизация, у 3 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, 4 — продолжали терапию. Побочные эффекты характеризовались развитием гипокалиемии, гипертриглицеридемии, тошноты, рвоты, инфекций мочевых путей, гипонатриемии, диареи.

Таким образом, новая комбинация (Tem + Len) характеризуется синергизмом препаратов, не вызывает тяжелых осложнений и может найти применение у больных с предшествующим лечением. Рекомендуемая

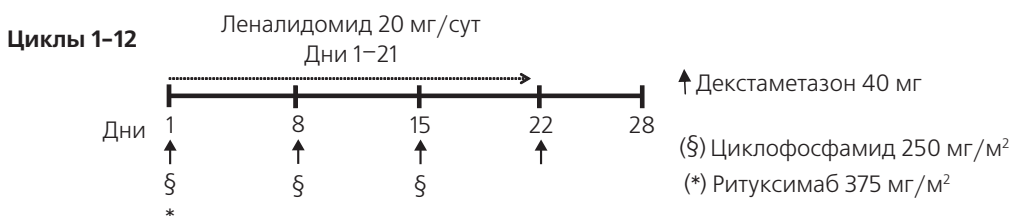


Рис. 2. Протокол лечения больных с впервые выявленной неходжкинской лимфомой

доза Тем для II фазы составляет 25 мг еженедельно + Lep 20 мг (1–21-й день 28-дневных циклов).

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Группа ученых из Филадельфии (Nicole Lamanna et al.) сообщили о результатах применения леналидомид при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Были использованы малые дозы леналидомид (начальная доза — 2,5 мг ежедневно, 28-дневный цикл), который назначался длительно пациентам в возрасте старше 65 лет. Доза леналидомид увеличивалась до 10 мг в случае прогрессии ХЛЛ. В исследование было включено 18 пациентов (12 мужчин, 6 женщин; медиана возраста 70 лет) с промежуточным (7 больных) или высоким (11 больных) риском по Rai. У 16 (89%) пациентов обнаружены хромосомные нарушения: у 3 больных — del(13q), у 6 — трисомия хромосомы 12, у 3 — del(11q) и у 4 — del(17p). Впервые выявленное заболевание было у 5 (28%) больных, 13 (72%) пациентов ранее получили от 1 до 5 линий различных программ терапии. Медиана циклов лечения леналидомидом составила 7 (диапазон 1–28 циклов). На момент сообщения 11 (61%) пациентов продолжают получать леналидомид. У 7 больных лечение прервано (в 1 случае из-за развития иммунной тромбоцитопении; в 3 — из-за прогрессии, в т. ч. у 1 больного выявлен синдром Рихтера; в 2 — кожной сыпи; 1 пациент отказался от лечения). В целом все пациенты вполне удовлетворительно переносили лечение. Авторы обращают внимание на гематологическую токсичность III–IV степени (тромбоцитопения). У 11 больных наблюдалась преходящая нейтропения. **Сделан вывод: длительное применение леналидомид в малых дозах хорошо переносится пожилыми пациентами с ХЛЛ.** Дополнительное изучение предложенной методики позволят оценить ее перспективность и необходимость.

L. Falch на постерной сессии представил доклад по использованию офатумумаба и леналидомид при рецидивах ХЛЛ (II фаза). **Офатумумаб — новый препарат, относящийся к классу полностью человеческих моноклональных антител к антигену CD20.** Препарат разрушает иммунциты, несущие данный рецептор (зрелые В-лимфоциты и пре-В клетки), что приводит к выраженному

подавлению аутоагрессии иммунной системы. Поскольку оба препарата используются в терапии ХЛЛ, авторы надеялись, что такая комбинация будет эффективной при рецидивах заболевания. Схема лечения больных показана на рис. 3. В исследование включено 34 больных (возраст 34–82 года) с рецидивами. У 59% пациентов диагностирована III–IV стадия по Rai, медиана уровня β_2 -микроглобулина — 4,1 мг/л, у 26% больных выявлена del(17p) и у 12% — del(11q). Медиана числа предшествующих линий терапии составила 2 (диапазон 1–8), все пациенты ранее лечились, в т. ч. по программе FCR. Согласно полученным данным, общий ответ составил 65%, в т. ч. у 21% больных достигнута ПР, включая 4 МОБ-отрицательных случая. У 44% больных получена ЧР.

Медиана продолжительности ответа при медиане наблюдения 13 мес. не достигнута. Проявления токсичности III–IV степени включали нейтропению (47%), тромбоцитопению (9%) и анемию (6%). В одном случае зарегистрирована тромбоэмболия легочной артерии и в другом — реакция на введение офатумумаба. У 4 пациентов осложнениями лечения были пневмония, паротит, токсоплазмоз ЦНС.

Таким образом, комбинация офатумумаба с леналидомидом переносится вполне удовлетворительно. Она эффективна у 65% больных с рецидивом ХЛЛ, получавших ранее химиотерапию по схеме FCR. Тяжелые осложнения встречаются изредка.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Лечение больных с миелодиспластическими синдромами (МДС) до настоящего времени остается нерешенной проблемой. Целью лечения служит восстановление показателей крови, уменьшение клинических проявлений МДС, снижение зависимости от переливаний компонентов крови, уменьшение вероятности трансформации в острый миелолейкоз (ОМЛ), увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни пациентов. Методы лечения больных зависят от варианта МДС, прогностических факторов, возраста пациента, а также сопутствующих заболеваний. Единственным методом лечения, позволяющим существенно увеличить продолжительность

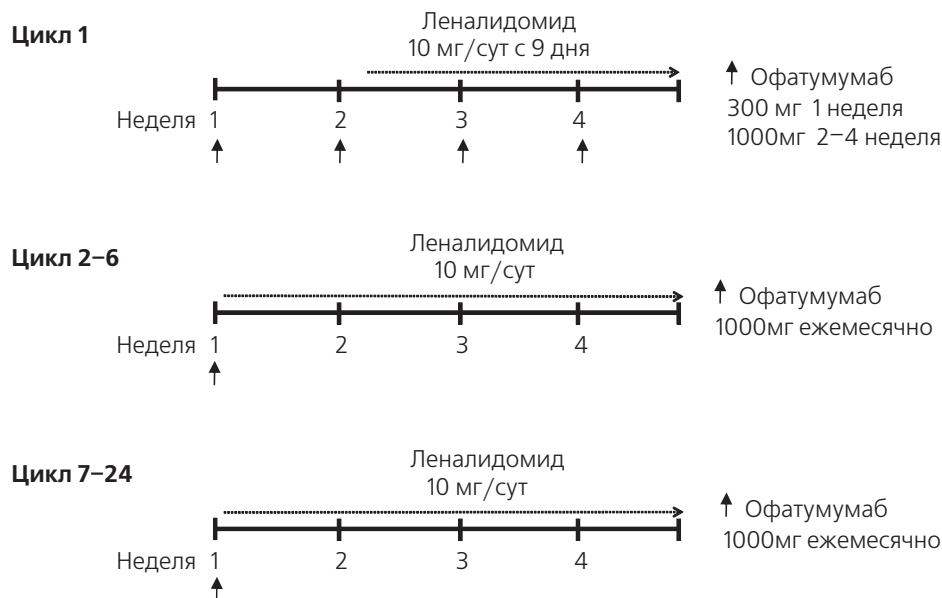


Рис. 3. Схема лечения больных хроническим лимфолейкозом

Дизайн исследования

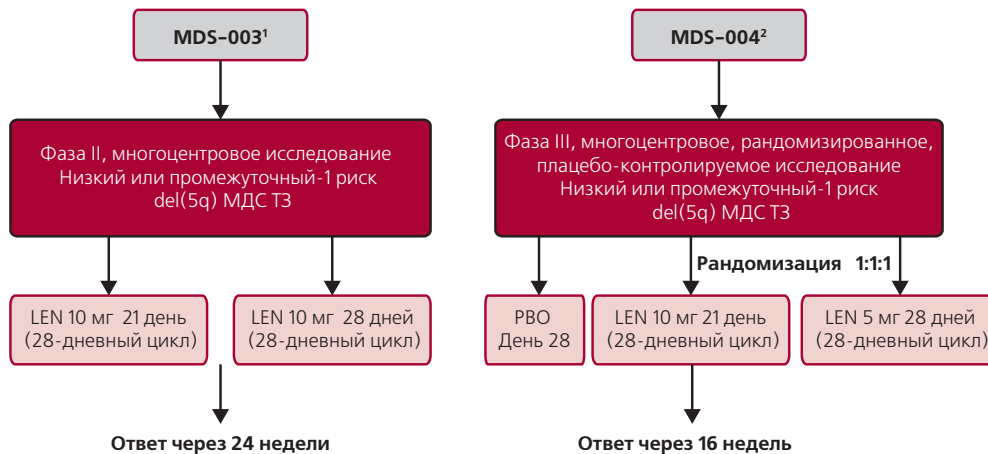


Рис. 4. Дизайн исследования MDS-003/-004

Len — леналидомид; PBO — плацебо; ТЗ — трансфузионная зависимость.

¹ List A. et al. *New Engl. J. Med.* 2006; 355: 1456–65.

² Fenaux P. et al. *Blood* 2011; 118: 3765–6.

жизни больных МДС, является аллогенная ТГСК. Однако применение аллоТГСК не всегда возможно в связи с пожилым возрастом большинства больных и отсутствием HLA-совместимого донора. В настоящее время при МДС продолжаются исследования комбинации препаратов для эпигенетической терапии: гипометилирующих препаратов (децитабин, азацитидин) и ингибиторов гистондеацетилазы (вальпроевая кислота). В декабре 2005 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение иммуномодулирующего препарата леналидомид (Len) для лечения пациентов с МДС из группы низкого или промежуточного-1 риска, в т. ч. с del(5q).

На прошедшем конгрессе было несколько докладов по использованию Len при МДС. На одной из сессий Р. Фенаух доложил о результатах 2 многоцентровых исследований (MDS-003/-004), в которых оценивалась эффективность и переносимость Len у трансфузионно-зависимых пациентов разного возраста (≥ 75 и < 75 лет) с МДС (низкого или промежуточного риска-1 с del(5q)). Больные получали Len 5 мг в течение 28 дней, 10 мг 21 день или 10 мг 28 дней (все 28-дневные циклы). Len назначался в течение 26 нед. до достижения трансфузионной независимости. Дизайн исследования представлен на рис. 4.

Редукция дозы Len осуществлялась при развитии нейтропении IV степени и числе тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ (исследование MDS-003) или менее $25 \times 10^9/\text{л}$ (исследование MDS-004). В группах больных в возрасте 75 лет и старше и до 75 лет трансфузионная независимость в течение 26 нед. лечения достигнута у 39 и 47 % человек соответственно; цитогенетический ответ — у 64 и 54 % больных соответственно. Показатель прогрессирования МДС в ОМЛ к 2 годам наблюдения составил 10 и 19 %, 2-летняя ОВ — 62 и 73 % ($p = 0,001$) соответственно. Токсичность III–IV степени была представлена нейтропенией (63 и 76 %), тромбоцитопенией (56 и 49 %), инфекцией (36 и 20 %). Медиана времени восстановления числа нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$ составила 0,7 и 0,7 мес., тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ — 3,3 и 1,7 мес. соответственно. 59 % больных старше

75 лет и 49 % больных до 75 лет прервали лечение Len в связи с осложнениями. **Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о равноценной эффективности и переносимости леналидомида в различных возрастных группах больных МДС.**

Philip C. Amrein сообщил об активности бортезомиба и леналидомида у пациентов с МДС и ОМЛ. Была определена максимальная переносимая доза бортезомиба в комбинации с леналидомидом. В исследование вошли больные МДС (IPSS $\geq 0,5$), которым был назначен бортезомиб в 1, 4, 8 и 11-й дни и леналидомид 10 мг/сут с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла (до 9 таких циклов). Тестировались три дозы бортезомиба (0,7, 1,0 или 1,3 мг/м²). МПД составила 1,3 мг/м². Тяжелых осложнений при использовании этой комбинации не наблюдалось. После определения МПД ее использовали в лечении ОМЛ (рецидив/рефрактерность) с высоким риском. Всего в исследование вошло 22 пациента в возрасте 54–87 лет. Из 14 больных МДС у 1 был получен полный ответ и еще у 2 — костномозговая ПР. Среди больных ОМЛ удалось достичь ПР в 1 случае. Полученные данные свидетельствуют о перспективности описанной комбинации при МДС и ОМЛ.

Таким образом, резюмируя представленные выше доклады, следует отметить, что леналидомид является эффективным препаратом, а спектр заболеваний, при которых он используется, постоянно расширяется. Уже сегодня имеются доказательства его высокой эффективности при ММ, ХЛЛ, НХЛ, МДС. Леналидомид применяется у больных различного возраста в качестве индукционной терапии, при рецидивирующих/рефрактерных формах заболевания, консолидации/поддерживающей терапии. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* доказан синергизм леналидомида с различными новыми противоопухолевыми препаратами и моноклональными антителами. Использование таких комбинаций дает возможность получить качественный ответ, добиться у части больных эрадикации МОБ и улучшить показатели выживаемости. Уникальный механизм действия леналидомида позволяет использовать его при различных онкогематологических заболеваниях.