

Материалы XVI конгресса Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) (июнь 2011 г., Лондон)

9–12 июня 2011 г. в г. Лондоне состоялся XVI ежегодный конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА). Было представлено около 100 устных и более 1500 постерных докладов, посвященных всем важнейшим проблемам современной гематологии. Ниже мы приводим данные, касающиеся некоторых вопросов онкогематологии.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовила канд. мед. наук В.В. Троицкая

Лечение острых лейкозов взрослых остается сложной проблемой. В то же время отмечается постепенное улучшение в показателях общей выживаемости за последние 40 лет. Более четко формулируются показания к трансплантации костного мозга (ТКМ) и расширяется число больных, которым может быть выполнена трансплантация. Новые лекарственные средства, так же как и потенциальные таргетные моноклональные антитела, открывают новые возможности для исследований в области лечения этих заболеваний. Высококочувствительная техника для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) формирует новые стратегии постремиссионной терапии острых лейкозов.

Большое внимание продолжает уделяться поиску новых факторов прогноза при острых лейкозах, что позволит в будущем выделять подгруппы больных в зависимости от факторов риска и, в конечном итоге, индивидуализировать стратегию лечения этих больных.

Так, в докладе ученых из Нидерландов были представлены результаты проведенного исследования, целью которого было выявить корреляцию между экспрессией различных генов и общей выживаемостью у взрослых больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Многовариантный анализ показал, что уровень экспрессии лишь пяти генов (BRE, DNMT3B, EVI1, RNF168 и ZAP) влияет на общую

выживаемость больных ОМЛ. Так, высокую экспрессию гена BRE, выявленную у 3 % больных, исследователи предлагают в качестве нового фактора благоприятного прогноза при ОМЛ. У больных с высокой экспрессией этого гена 5-летняя общая выживаемость составила 57 %. Поразительные результаты получены в группе MLL-AF9-позитивных больных: 5-летняя общая выживаемость у больных с высоким уровнем экспрессии гена BRE значительно превысила этот показатель среди больных, у которых не было выявлено высокого уровня экспрессии, — 80 и 0 % соответственно.

F. Thol (Германия) представил анализ результатов исследования по определению прогностического значения экспрессии гена DNMT3A у больных ОМЛ моложе 60 лет. Данная мутация была выявлена у 17,8 % больных (причем среди больных с нормальным кариотипом — у 27,2 %). Эти пациенты были из более старшей возрастной группы и имели больший лейкоцитоз в начале заболевания. В многовариантном анализе была показана зависимость более короткой общей выживаемости больных от наличия мутации DNMT3A. Однако не было выявлено ассоциации этого маркера с показателями безрецидивной выживаемости и частотой достижения полной ремиссии. В выделенной группе больных с нормальным кариотипом и данной мутацией также отмечено снижение частоты достижения ремиссии.

Таким образом, мутация гена DNMT3A служит фактором неблагоприятного прогноза, особенно в группе больных ОМЛ с нормальным кариотипом.

Рецидивы остаются одной из наиболее значимых причин неудач в лечении острых лейкозов, а также после ТКМ. Раннее выявление молекулярного рецидива и начало превентивной терапии могут позволить предотвратить развитие гематологического рецидива. Однако число маркеров, по которым возможна оценка уровня МОБ и ранняя диагностика рецидива заболевания, ограничено. В связи с этим поиск новых молекулярных маркеров у больных острыми лейкозами остается актуальной проблемой в современной гематологии.

Группа исследователей из Германии (N. Shayegi et al.) продемонстрировала значимость детекции мутации в гене нуклеоплазмина (NPM1) в качестве маркера МОБ у больных ОМЛ. Столь крупного (184 больных) проспективного исследования относительно данного маркера до настоящего времени опубликовано не было. Определение маркера проводилось методом количественной ПЦР в реальном времени. Лечение больных осуществлялось по протоколам Study Alliance Leukemia (SAL), 65 из них была выполнена ТКМ. В соответствии с полученными данными у 18 больных имела место молекулярная резистентность заболевания (т. е. после завершения терапии первой линии не было зафиксировано

значительного снижения уровня NPM1-транскрипта или выявлялся уровень транскрипта более 1 %). Было показано, что молекулярный рецидив предшествовал развитию гематологического рецидива у 28 больных в срок от 0 до 313 дней (медиана 66 дней). В то же время лишь у 1 больного гематологический рецидив был диагностирован без развития молекулярного. Проведенное исследование позволило сформулировать модель риска рецидива в определенный промежуток времени. Было показано, что мутация NPM1 может служить значимым маркером для МОБ-мониторинга и в случае повышения уровня NPM1-транскрипта может служить основанием для проведения предупредительной терапии, а также таргетной терапии в рамках клинических исследований.

Аналогичные исследования, направленные на поиск новых прогностических факторов, генов для оценки МОБ и разработки таргетных препаратов, продолжаются в отношении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Одним из таких генов считается LEF1 (Lymphoid Enhancer Factor — усиливающий лимфоидный фактор), микроделеции и мутации которого описаны ранее при Т-клеточном ОЛЛ у детей. Исследователями из германской группы GMALL была проанализирована роль и прогностическая значимость экспрессии LEF1 при В-клеточном ОЛЛ взрослых. По уровню экспрессии гена все больные ($n = 282$) были разделены на две группы: 1-я — с высоким уровнем экспрессии гена ($n = 71$), 2-я — с низким ($n = 211$). В анализ были включены больные из группы стандартного риска, у которых ремиссия заболевания была достигнута после 1-го курса полихимиотерапии. Высокая экспрессия гена была связана с иммунофенотипом CD20⁺ и обратно коррелировала с экспрессией миелоидных маркеров. У пациентов с высоким уровнем экспрессии гена LEF1 зафиксирована значительно меньшая 5-летняя безрецидивная выживаемость, чем в группе пациентов с низким уровнем экспрессии, — 29 и 51 % соответственно. В связи с этим высокая экспрессия гена LEF1 может рассматриваться как дополнительный фактор неблагоприятного прогноза при В-ОЛЛ, и эти больные в будущем, вероятно, также смогут стать кандидатами для таргетной терапии.

Примером эффективности таргетного воздействия на лейкозные клетки могут служить результаты II фазы исследования монотерапии пероральной формой FLT3-ингибитора тирозин-

киназа (AC220, quizartinib) у больных с рецидивами и резистентным течением FLT3-ITD+ ОМЛ. Начальная доза препарата составляла 200 мг/сут (при развитии таких осложнений, как удлинение интервала QT, наблюдавшееся у 1/3 больных, доза препарата снижалась до 135 мг/сут у мужчин и 90 мг/сут у женщин). У 43 % больных, которым был проведен минимум 1 курс терапии, была достигнута либо полная, либо частичная ремиссия ОМЛ. Причем у больных старше 60 лет полная либо частичная ремиссия, медиана длительности которой пока не достигнута, зарегистрирована в 36 % случаев. Медиана общей выживаемости у больных старше 60 лет составила 20 нед., моложе 60 лет — 24,4 нед. Эти данные свидетельствуют об эффективности препарата, с помощью которого можно снизить число бластных клеток, что, в свою очередь, позволило выполнить ТКМ части больным.

Н. Kantarjian и соавт. доложили результаты кооперированного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у больных старше 55 лет (диапазон 55–86 лет) с резистентным течением или рецидивами ОМЛ. Сравнивалась эффективность применения клофарабина (40 мг/м² в/в) в сочетании с цитарабином (1 г/м²/сут в/в 5 дней) и монотерапия цитарабином в той же дозе. Среди 320 больных 45 % имели исходно первично-резистентное течение ОМЛ и 49 % — цитогенетические факторы неблагоприятного прогноза. Хотя не было отмечено различий в общей выживаемости, сочетание клофарабина с цитарабином дало статистически значимое увеличение частоты ремиссии ОМЛ (35 vs 18 %) и бессобытийной выживаемости. Это, в свою очередь, позволило большему числу больных выполнить ТКМ. Ранняя летальность (30-дневная) составила 16 и 5 % соответственно. Тяжелые инфекционные осложнения наблюдались у 38 % больных, получавших комбинированную терапию, и у 22 % на фоне монотерапии цитарабином. Гематологическая токсичность терапии была сопоставима в обеих группах. Как отметил докладчик, это предварительные данные, исследование продолжается и роль клофарабина в терапии ОМЛ изучается.

Докладчиками из германской исследовательской группы GMALL были представлены результаты комбинированной терапии Ph+ ОЛЛ с использованием иматиниба и химиотерапии в качестве терапии первой линии (группа А3). Эти данные

сравнивались с результатами более ранних протоколов GMALL. В группе А1 иматиниб назначался в интервале между индукционной химиотерапией и 1-м курсом консолидации ремиссии, а также после него, в группе А2 — со второй половины индукционной полихимиотерапии и, как в исследуемой группе А3, продолжали вплоть до ТКМ.

Частота достижения ремиссии в группах А2 и А3 составила 89,4 и 85,7 %, летальность в ходе индукционной химиотерапии — 5,8 и 11,3 % соответственно, первичная резистентность зафиксирована у 4,8 и 3 % больных соответственно. Частота достижения молекулярной ремиссии (отрицательный результат ПЦР после завершения 1-го курса консолидации ремиссии) составила 33 % в группе А3 в сравнении с группами А2 (12,5 %) и А1 (4,2 %). 4-летняя общая выживаемость составила 31, 40 и 50 % в группах А1, А2 и А3 соответственно. ТКМ в первой ремиссии заболевания была выполнена 66,4 % больным из всех групп. Частота развития рецидива после ТКМ была значительно ниже среди пациентов, включенных в группу А3, и составила 11,3 % в сравнении с группами А2 и А1 — 24,3 и 30,8 % соответственно. Для всех больных, которым была выполнена ТКМ в первой ремиссии заболевания, независимо от сроков и режимов назначения иматиниба, медиана 3-летней общей выживаемости составила 57 %, 7-летней — 52 %. Гораздо хуже показатели общей выживаемости у больных, которым в первой ремиссии не была выполнена ТКМ: медиана ОВ составила 9,4 мес., через 3 года живы всего 14 % больных. Таким образом, исследователями продемонстрированы преимущества наиболее раннего назначения иматиниба в индукции ремиссии при Ph+ ОЛЛ и необходимость выполнения этим больным ТКМ в первой ремиссии заболевания.

Китайскими исследователями были доложены результаты сравнительного исследования по использованию преднизолона и дексаметазона у взрослых больных ОЛЛ. Уменьшение частоты развития изолированных неврологических рецидивов и увеличение бессобытийной выживаемости при использовании дексаметазона ранее уже были продемонстрированы в рандомизированном исследовании у детей. Все больные с впервые выявленным ОЛЛ рандомизированы на две группы: в 1-й группе в ходе индукции и на дальнейших этапах терапии пациенты получали преднизолон в дозе 60 мг/м²/сут, во 2-й группе — дексаметазон

6 мг/м²/сут. Значительной зависимости частоты достижения ремиссий от вида кортикостероида выявлено не было (84 и 87 % соответственно). Однако у больных из группы стандартного риска частота развития изолированных нейрорецидивов была ниже на фоне терапии дексаметазоном (в течение 3 лет суммарно 7,5 и 12,1 % соответственно). 3-летняя бессобытийная и общая выживаемость составили 49 и 52 % у больных, получавших дексаметазон. Это несколько выше, чем в группе больных, получавших преднизолон, — 40 и 46 % соответственно. В группе пациентов с высоким риском различий в частоте развития нейрорецидивов, а также в 3-летней бессобытийной и общей выживаемости в зависимости от вида кортикостероида выявлено не было. Частота тяжелых инфекционных осложнений в ходе индукции ремиссии была одинаковой в обеих группах, на этапах консолидации — несколько выше в группе больных, получавших дексаметазон. Такие осложнения, как обратимая гипергликемия и миопатия, также были зафиксированы несколько чаще среди больных, получавших дексаметазон. Это исследование показывает, что дексаметазон имеет

преимущество в сравнении с преднизолоном при лечении больных ОЛЛ в ремиссии без значимого увеличения токсичности. Применение же различных кортикостероидов у пациентов из группы высокого риска не изменяет прогноза заболевания.

Продолжается активное обсуждение вопроса лечения ОМЛ у пожилых больных. Перед врачом всегда стоит вопрос, насколько интенсивно можно лечить этих пациентов. Некоторые авторы склоняются к проведению у части больных лишь паллиативной терапии. Исследователями из Германии в проспективном исследовании были проанализированы такие показатели, как лабораторные данные о состоянии органов, наличие сопутствующих заболеваний и основные показатели жизнедеятельности. Для этого 343 больных старше 60 лет в зависимости от этих показателей были распределены на три группы: 0 — стандартная группа (69 % пациентов), -1 — сниженные возможности проведения лечения (18 % пациентов), +1 — повышенная возможность проведения лечения (13 % пациентов). Всем больным проводилась интенсивная индукционная химиотерапия и консолидация

ремиссии ОМЛ. Медиана общей выживаемости в трех группах составила 5,6, 10,7 и 14,8 мес. соответственно.

Было представлено интересное сообщение по анализу данных шведского регистра по гематологическим заболеваниям. Проанализирована вероятность развития онкологических заболеваний у 20 579 ближайших родственников 6962 больных ОМЛ (1958—2004 гг.) и 3994 ближайших родственников 1388 больных МДС (1993—2004 гг.). Было показано, что риск развития ОМЛ и МДС не повышается среди родственников пациентов с этими заболеваниями. Однако наблюдалось увеличение частоты истинной полицитемии у родственников больных ОМЛ. Также отмечено некоторое повышение частоты лимфопролиферативных заболеваний (в частности, ХЛЛ), а также других гематологических и солидных опухолей у родственников больных ОМЛ, но не у ближайших родственников больных МДС. Данный анализ может помочь врачам в общении с пациентами и их родственниками, беспокоящимися о потенциальном риске гематологических заболеваний у членов их семей.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовила д-р мед. наук М.А. Волкова

Огромные успехи, достигнутые в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в начале XXI в., поставили вопрос об излечении этого заболевания. В настоящее время он продолжает интенсивно изучаться. На конгрессе были представлены первые результаты эпидемиологического исследования ХМЛ, начатого в 2009 г. и охватывающего 24 европейские страны. Всего включено с начала работы регистра 846 больных с вновь диагностированным ХМЛ. Ко времени установления диагноза 93,6 % больных были в хронической фазе болезни, 4,1 % — в фазе акселерации и 2,3 % — в состоянии бластного криза. Добавочные хромосомные aberrации помимо Ph-хромосомы были обнаружены у 7,9 % больных. По шкале Hasford 32,9 % больных отнесены в группу низкого риска, 50,2 % — промежуточного и 16,9 % — высокого риска. Обнаружена большая разница между странами в количестве больных из разных групп риска: доля больных с высоким риском была значительно больше в странах Восточной и Север-

ной Европы и в Великобритании, чем в остальных странах ЕС.

Внедрение в терапию ХМЛ ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы впервые позволило не только контролировать клинические и гематологические проявления заболевания, но и добиваться полных молекулярных ремиссий, т. е. исчезновения всех признаков болезни. Однако вскоре было показано, что при ХМЛ так же, как это впервые было описано в 1994 г. при остром миелобластном лейкозе, существует субпопуляция клеток CD34⁺CD38⁻, которые сохраняются после проведенного лечения и способны вызывать рецидив заболевания. Эти клетки были названы лейкозными стволовыми клетками (LSC). Разработанная математическая модель кинетики первого из ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы иматиниба показала, что под действием препарата быстро элиминируется пул зрелых лейкозных клеток, а затем медленно пул пролиферирующих незрелых клеток, но с ее помощью было невозможно

предсказать, будет ли элиминирован пул LSC. В 2002 г. в Университете Глазго (Великобритания) было показано, что иматиниб не действует на CD34⁺CD38⁻ клетки при ХМЛ. На мышинной модели обнаружено, что пул этих клеток даже может накапливаться в период лечения иматинибом, несмотря на исчезновение всех зрелых BCR-ABL-позитивных клеток.

Одной из причин устойчивости LSC к иматинибу может быть доказанное более высокое содержание в них BCR-ABL-тирозинкиназы. Однако имеются данные, показывающие, что LSC при ХМЛ в культуре могут расти в течение 12 дней при полном ингибировании активности BCR-ABL-тирозинкиназы. Это обстоятельство доказывает, что эти клетки для своего выживания могут использовать другие пути передачи сигналов, обеспечивающих клеточную жизнедеятельность, чем более зрелые клетки при ХМЛ. Недавно в лаборатории Университета Глазго показано, что наиболее примитивные стволовые клетки при ХМЛ

(CD34⁺CD38⁻CD90⁺) действительно могут использовать альтернативный сигнальный путь — pCrkl. Установлено также, что определенную роль в выживании стволовых клеток при ХМЛ может играть так называемый белок промиелоцитарного лейкоза (promyelocytic leukemia protein). Учитывая это, возможно, в случаях недостижения молекулярной ремиссии в результате лечения иматинибом следует комбинировать его с триоксидом мышьяка. В настоящее время исследуются многие другие сигнальные пути, которые могут играть роль в выживании стволовых клеток при ХМЛ. Основная цель этих исследований — найти способы активации и вступления этих клеток в пролиферацию, тогда они могут быть подвергнуты действию ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы.

Полные цитогенетические ремиссии при ХМЛ впервые достигнуты у значительного числа больных при лечении интерфероном- α . Было показано, что 78 % больных, у которых в процессе лечения были получены полные цитогенетические ремиссии, прожили более 10 лет. Это продемонстрировало важность достижения полной цитогенетической ремиссии при терапии ХМЛ. Поскольку оказалось, что среди пациентов с полной цитогенетической ремиссией наилучшие результаты по безрецидивной и общей выживаемости получены у лиц с большим и полным молекулярными ответами, именно достижение такого ответа стало целью терапии ХМЛ. Большой молекулярный ответ был определен как уменьшение количества BCR-ABL-позитивных клеток на 3 log по сравнению с исходным их количеством у данного пациента, а полный молекулярный ответ — как неопределимость транскрипта BCR-ABL при чувствительности, равной 4 log или более (0,01 % BCR-ABL-позитивных клеток) и даже 4,5 log (0,0032 %). Важность достижения большого, а еще лучше, полного молекулярного ответа была продемонстрирована при сравнительной оценке бессобытийной выживаемости: она составила 72 мес. у 95 % больных с большим молекулярным ответом и только у 86 % больных с полным цитогенетическим, но без большого молекулярного ответа.

Эти данные показывают, что, несмотря на огромные успехи в терапии ХМЛ, достигнутые в начале XXI в., вопрос нельзя считать решенным, поскольку примерно у 1/3 пациентов не удается получить полный или хотя бы большой молекулярный ответ.

Рандомизированное исследование сравнительной эффективности иматиниба в дозе 400 и 800 мг в сутки (исследование TOPS, 476 пациентов) показало более быстрое достижение эффекта при большей дозе препарата, но разница в частоте полного цитогенетического и большого молекулярного ответов оказалась статистически незначимой. Однако аналогичное германское исследование, включившее 1014 больных, показало значимые преимущества в частоте и скорости достижения большого молекулярного ответа при дозе иматиниба 800 мг/сут, однако такую дозу препарата могли переносить не все пациенты.

Исследования эффективности комбинаций иматиниба с обычным или пегилированным интерфероном- α , так же как и с цитарабином, не показали значимых преимуществ комбинации препаратов по сравнению с использованием только иматиниба, к тому же все комбинации плохо переносились и их могла принимать только небольшая часть больных.

Огромным шагом вперед было появление ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения — нилотиниба и дазатиниба.

Первые же исследования показали, что при лечении нилотинибом или дазатинибом полные цитогенетические ремиссии после 6 мес. терапии достигаются у 90 % больных, а большой молекулярный ответ — у 70–80 % из них. В настоящее время оба препарата разрешены для применения в качестве первой линии терапии ХМЛ. На XVI конгрессе были представлены результаты использования обоих препаратов в качестве терапии первой линии. Нилотиниб получило 73 пациента, 45 % с низким риском по шкале Sokal, 41 % — с промежуточным и 14 % — с высоким. После 12 мес. лечения полные гематологические ремиссии достигнуты у 100 % больных, полные цитогенетические — у 96 %, большой молекулярный ответ — 85 %. Ни у кого из пациентов с большим молекулярным ответом не было перехода в фазу акселерации или развития бластного криза. За 3 года наблюдения только у 1 больного наступило прогрессирование заболевания с летальным исходом. Дазатиниб в качестве терапии первой линии в разных дозах получило 670 больных, 167 из них — в дозе 100 мг в сутки. Общая выживаемость за 4 года составила 82 %, а у достигших цитогенетической ремиссии в течение первых 6 мес. лечения — 93 %, выживаемость без прогрессирования — 66 и 87 % соответственно. За 4 года на-

блюдения у 4 % больных наблюдалась трансформация в фазу акселерации или бластный криз.

Были также доложены данные Европейской исследовательской группы, сравнившей результаты применения дазатиниба в разные сроки после неудачи лечения иматинибом. В исследовании участвовало 12 европейских стран, всего было включено 457 больных со снижением эффекта в разные сроки после начала лечения иматинибом. Было показано статистически значимое ($p < 0,023$) снижение эффекта дазатиниба при более позднем его назначении: при отсрочке на 6 мес. эффект снижается на 7,5 % по сравнению с достигаемым при применении дазатиниба при первых признаках снижения эффективности иматиниба, при отсрочке на 12 мес. — на 14,4 %.

Достижения в терапии ХМЛ поставили вопрос о возможности излечения заболевания с помощью ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы. Предпринятое с целью ответить на этот вопрос исследование STIM (стоп иматиниб) показало, что отмена препарата у больных, у которых в течение 2 лет сохранялась полная молекулярная ремиссия, привела к рецидиву у 59 % из них, однако у 40 % больных сохраняется полная ремиссия при отсутствии клинических, гематологических, цитогенетических и молекулярных признаков болезни уже в течение года и более. На XVI конгрессе ЕНА та же группа доложила о продолжении исследования: 15 больных, не менее года вновь леченных иматинибом при рецидиве заболевания и снова продемонстрировавшие достижение полного молекулярного ответа и его сохранение в течение года, опять прекратили прием иматиниба. У 10 (66 %) из 15 больных через 1–14 мес. (медиана 2 мес.) вновь диагностирован молекулярный рецидив ХМЛ. Из этих 10 больных 8 вновь получили лечение иматинибом с хорошим результатом, а 2 пациента с неподтвержденным при повторном исследовании молекулярным рецидивом остаются под наблюдением без признаков прогрессирования заболевания.

Та же группа сообщила и о расширении исследования. В анализ были включены пациенты, получавшие иматиниб не менее 2 лет (30, 1–117,6 мес.) и имевшие полную молекулярную ремиссию продолжительностью 13,6–72,8 мес., но не вошедшие в исследование STIM по организационным причинам. Всего было включено 25 больных. Рецидив (потеря полного молекулярного ответа) после отмены иматиниба произошел у 11 пациентов,

медиана времени до рецидива — 4,8 мес. Больным, тем не менее, лечение не назначалось, и у 78,7 % из них сохранялись не только полная клинико-гематологическая и полная цитогенетическая ремиссия, но и большой молекулярный ответ, несмотря на потерю полного, без лечения в течение всего срока наблюдения — 48 мес.

На XVI конгрессе были также представлены данные из Университета Южной Кореи, где иматиниб отмечался в разные сроки после получения полной молекулярной ремиссии (не ранее 1 года). Иматиниб больные получали в течение разного времени — от 12 до 72 мес. В исследование было включено всего 14 больных, после отмены иматиниба молекулярные рецидивы наступили у 9 из них в течение 1,1–6,9 мес. Анализ факторов, влияющих на возникновение рецидива, показал, что наиболее значимыми признаками, предвещающими ранний рецидив, служат принадлежность больного к группе высокого риска по шкале Sokal ($p = 0,004$) и более чем 24-месячный интервал между началом терапии иматинибом и получением полного молекулярного ответа ($p = 0,008$).

В последние годы предпринимаются попытки улучшить достигаемые с помощью ингибиторов тирозинкиназ результаты путем применения различных вакцин. Сообщается о достижении после вакцинации полной молекулярной ремиссии у 41 % больных с цитогенетической ремиссией.

Многими исследованиями показано, что в настоящее время 7–10-летняя выживаемость при правильном лечении ХМЛ получена у 90–93 % больных.

Достигнутые успехи сделали необходимым разработку критериев эффективности лечения, что и было осуществлено международной организацией European Leukemia Net. Учитывают гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы. Выделены: оптимальный результат — после 3 мес. терапии имеется полная гематологическая ремиссия, не менее чем частичный цитогенетический ответ (≤ 65 % BCR-ABL-позитивных клеток в миелограмме) через 6 мес. — не более 35 % таких клеток, через 12 мес. — полная цитогенетическая ремиссия, через 18 мес. — большой молекулярный ответ. При результате, оцениваемом как субоптимальный, при полной гематологической ремиссии после 3 мес. терапии имеется менее

чем частичный цитогенетический ответ (> 65 % BCR-ABL-позитивных клеток в миелограмме), сохранение не менее 35 % BCR-ABL-позитивных клеток после 6 мес. лечения и 1–35 % клеток после 12 мес., отсутствие большого молекулярного ответа после 18 мес. терапии. Неудачей лечения считается не достигнутая полная гематологическая ремиссия после 3 мес. терапии, отсутствие цитогенетической ремиссии после 6 мес. терапии (сохранение более 95 % BCR-ABL-позитивных клеток в миелограмме), более 35 % таких клеток после 12 мес. терапии и отсутствие полной цитогенетической ремиссии после 18 мес. терапии. Эти критерии позволяют в настоящее время своевременно переходить на лечение ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения при неудаче лечения иматинибом.

Проведенные исследования показали, что при использовании ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения (дазатиниб, нилотиниб или бозутиниб) после неудачи лечения иматинибом у 55–60 % больных удается получить большие цитогенетические ремиссии, у 40–48 % — полные, а у 28–35 % из них — большой молекулярный ответ. Если до появления ингибиторов II поколения неудача лечения иматинибом сопровождалась быстрым переходом в фазу акселерации или бластный криз с летальным исходом, то в настоящее время имеются данные о том, что 88–95 % больных, ответивших на лечение ингибиторами II поколения после неудачи лечения иматинибом, продолжают оставаться в хорошем состоянии без признаков прогрессирования заболевания в течение всего времени наблюдения (к настоящему моменту — более 2 лет).

Основная причина развития резистентности к иматинибу — появление мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы: замена одного из нуклеотидов в ее полипептидной цепи, меняющая ее конфигурацию и нарушающая водородные связи, что ведет к невозможности связывания ингибитора с «тирозиновым карманом» BCR-ABL-тирозинкиназы.

На конгрессе была представлена работа из Южной Кореи, в которой авторы наблюдали 151 больного в хронической фазе ХМЛ, получавшего иматиниб. Исследования на наличие мутаций проводили после 3, 6, 12 и 18 мес. лечения. Точечные мутации были обнаружены у 5 % больных с оптимальным ответом на терапию, у 10 % — с субоптималь-

ным и у 27 % — с неудачей лечения. В большинстве случаев мутации обнаруживались после 6 мес. терапии. Ингибиторы II поколения оказались эффективными при большинстве мутаций, кроме одной — T315I (замена цитидина на тимин в положении 315 молекулы BCR-ABL-тирозинкиназы). В результате этого для ингибиторов становится недоступным блокирование «тирозинового кармана».

Недавно появились сообщения о новом ингибиторе BCR-ABL-тирозинкиназы — понатинибе (Ponatinib), способном подавлять лейкозные клетки при ХМЛ, имеющие различные мутации BCR-ABL-тирозинкиназы, в т. ч. клетки с мутацией T315I. Пока сообщалось лишь о 9 больных с этой мутацией, леченных понатинибом. У всех 9 получена большая цитогенетическая ремиссия, а у 8 — полная. Исследователи из Японии представили результаты изучения механизма развития резистентности на клеточных культурах ХМЛ-клеток и действия понатиниба на резистентные клеточные линии. Они обнаружили, что в резистентных к иматинибу и нилотинибу клеточных линиях экспрессия BCR-ABL-тирозинкиназы не была повышена, однако была активирована одна из киназ семейства Src-Lyn. После лечения понатинибом отмечено значительное уменьшение фосфорилирования тирозинкиназ BCR-ABL, Src и Src-Lyn. Это исследование проливает свет на, по крайней мере, один из возможных механизмов действия понатиниба.

Эффективность ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы различных поколений резко снизила число больных, подвергающихся аллогенной трансплантации в разных странах. В настоящее время считается абсолютным показанием к аллогенной (даже неродственной) трансплантации наличие мутации T315I. Возможно, с внедрением в клиническую практику понатиниба это показание также потеряет свою обязательность. В то же время возникает проблема большой стоимости лечения при росте числа больных ХМЛ в результате увеличения продолжительности их жизни. Это ставит вопрос о необходимости разработки дженериков, которые были бы не менее эффективны, чем исходные препараты. Пока таких дженериков нет, но надо надеяться, что вскоре они появятся. Это сделает доступным лечение всех больных ХМЛ эффективными препаратами без нарастающего увеличения расходов.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовила д-р мед. наук М.А. Волкова

Изучение биологических особенностей хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) показывает, что при нелеченном ХЛЛ лейкозные клетки неуклонно накапливаются в организме, но перенесенные в культуру, они быстро подвергаются спонтанному апоптозу. Это означает, что их выживание и расселение в органах и тканях зависят от сигналов, поступающих от микроокружения. Эта зависимость аналогична таковой нормальных лимфоидных В-клеток, которые мигрируют повторно в костный мозг или вторичные лимфатические ткани (лимфоузлы, селезенка) в зависимости от сигналов, поступающих от Т-клеток, антигенпредставляющих и мезенхимных клеток, объединяемых понятием «стромальные клетки». В культуре через несколько часов лейкозные лимфоциты от больного ХЛЛ мигрируют в направлении стромальных костномозговых мезенхимных клеток. Показано, что при ХЛЛ костномозговые стромальные клетки, дендритные фолликулярные и мезенхимные клетки защищают лейкоэмические лимфоциты от спонтанного и индуцированного лекарственными средствами апоптоза.

Регуляция созревания, миграции, участия в иммунных реакциях и гибели лимфоцитов как в здоровом организме, так и при ХЛЛ осуществляется рядом экспрессированных на поверхности лимфоцитов молекул, среди которых особая роль принадлежит хемокинам. Хемокины — это цитокины, выделяющиеся в ответ на стимуляцию лейкоцитов или, реже, спонтанно и определяющие миграцию лейкоцитов, в частности лимфоцитов, за пределы васкулярного эндотелия в направлении мезенхимных костномозговых стромальных клеток, которые и защищают их от апоптоза. При исследовании лимфоцитов у больных ХЛЛ с введением дейтерия, показано, что больные, лимфоциты которых экспрессировали на своей поверхности большое количество одного из хемокиновых рецепторов — CD184 (CXCR4), имели повышенный риск инфильтрации внутренних органов и плохой прогноз. Показано, что активация CD184 ведет к активации сигнального пути STAT3, что, в свою очередь, способствует усилению пролиферации лимфоцитов.

Известно, что сигналы от антигенов В-лимфоцитам поступают через В-клеточный рецептор BCR. Показано, что ZAP70- и CD38-позитивные лимфоциты при ХЛЛ демонстрируют в культуре значительно более активный

ответ на стимуляцию В-клеточного рецептора, чем негативные лейкозные лимфоциты. Стимуляция В-клеточного рецептора приводит к экспрессии целого ряда хемокинов, участвующих в активации пролиферативных сигнальных путей. Так, активированные лимфоциты при ХЛЛ экспрессируют цитокины CCL3/4. Показано, что уровень экспрессии этих цитокинов строго коррелирует со временем от установления диагноза до необходимости в лечении. К настоящему моменту многое известно о важности микроокружения для функционирования и размножения лейкозных клеток при ХЛЛ. Существуют так называемые регуляторные Т-клетки, которые экспрессируют хемокиновый рецептор CCL4, участвующий в подавлении местной иммунной реакции в ответ на появление лейкозных клеток и способствующий тем самым их сохранению. Показано также, что такая важная функция клеток, способствующая их сохранению и расселению, как адгезия, также оказывается активированной при ХЛЛ. Это связано, в частности, с ролью при ХЛЛ группы интегринов (VLA-4) — белков, обеспечивающих взаимодействие между внеклеточным матриксом и актином цитоскелета. Показано, что уровень экспрессии VLA-4 имеет прогностическое значение при ХЛЛ, поскольку интегрин этой группы стимулируют адгезию лейкозных клеток к тканям различных органов.

В настоящее время ведутся поиски блокаторов хемокинов, интегринов и других молекул, играющих роль в различных звеньях патогенеза и определяющих течение ХЛЛ. На конгрессе было представлено немалое количество работ, в которых излагались результаты поисков различных механизмов развития ХЛЛ, в частности работа, в которой показано, что при ХЛЛ имеется активация пролиферативного сигнального пути R13-K/Akt в результате взаимодействия стромальных костномозговых клеток и лейкозных лимфоцитов. Этот путь может стать мишенью для терапевтических поисков при ХЛЛ.

Известно, что наличие определенных цитогенетических изменений при ХЛЛ имеет прогностическое значение. На конгрессе было представлено несколько работ, показывающих, что у ряда больных в течение болезни наступает клональная эволюция с появлением новых хромосомных

аббераций. По данным работы из Италии, включившей 105 больных ХЛЛ, которые наблюдались и лечились с 1995 по 2004 г., клональная эволюция наблюдалась у 15 больных через 24–170 мес. Все 15 пациентов с клональной эволюцией относились к группе 58 леченных больных, в то время как ни у кого из 47 нелеченных пациентов клональной эволюции не отмечено. Это показывает, что клональная эволюция развивается при неблагоприятном течении заболевания. Предсказываемыми возможными признаками клональной эволюции признаками были наличие неблагоприятных хромосомных аббераций и экспрессия ZAP70.

Известно, что при наличии самой неблагоприятной хромосомной абберации 17p–, как и вообще при изменениях гена TP53, эффект большинства применяемых в настоящее время лечебных средств оказывается неудовлетворительным. Наиболее успешен в этом случае алемтузумаб (Кэмпас), однако эффективность и этого препарата не абсолютна. В работе из Республики Чехии было показано, что эффект алемтузумаба при мутации TP53 зависит от места мутации в структуре гена.

В работе из Италии была показана связь определенных хромосомных аббераций и экспрессии CD38: самая благоприятная хромосомная абберация del13q14 обнаружена у 40 % CD38-негативных пациентов, в то время как наиболее неблагоприятные абберации гена TP53 — у 74 % CD38-позитивных пациентов. В то же время мутационный статус, служащий важным прогностическим признаком, не демонстрировал таких корреляций: абберации гена TP53 были обнаружены у 11,5 % больных с немутированными генами иммуноглобулинов и у 10 % — с мутированными.

В лечении ХЛЛ за последние 10 лет достигнуты значительные успехи, принципиально изменившие саму цель терапии: если раньше главной задачей было сдерживать болезнь и достичь как можно более длительного удовлетворительного состояния больного, то в настоящее время у подавляющего числа больных цель лечения состоит в достижении полной ремиссии, сохранении или восстановлении трудоспособности и продление их жизни.

Опубликованные многими клиниками данные показывают, что в настоящее время наиболее эффективные

режимы терапии — комбинации моноклональных антител с пуриновыми аналогами и алкилирующими препаратами. Наиболее хорошо изучена высокоэффективная комбинация моноклональных антител к антигену CD20 ритуксимаба (Мабтера), флударабина и циклофосфида — RFC. У ранее не леченных больных эффект удается получить в 95–100 % случаев при 77–80 % полных ремиссий продолжительностью без лечения 4–6 лет. Близкие к указанным результаты удается получить при использовании схемы RFC у больных, ранее длительно получавших хлорамбуцил (Лейкеран) в режиме первично-сдерживающей или поддерживающей терапии. При рецидивах и у ранее леченных другими препаратами больных применение указанной схемы дает эффект, как показало международное исследование REACH, в 77–80 % случаев, при этом за 5 лет наблюдения медиана общей продолжительности жизни оказалась недостигнутой. В международном исследовании CLL8 показано, что применение схемы RFC у ранее не леченных больных позволило статистически значимо увеличить как общую, так и беспрогрессивную продолжительность жизни больных. Тем не менее ХЛЛ остается неизлечимым заболеванием, требующим в большинстве случаев повторного лечения, не всегда дающего прежний эффект. Кроме того, остаются неудовлетворительными результаты лечения больных с некоторыми признаками плохого прогноза, например с делецией короткого плеча хромосомы 17 (del17p). У больных с данной хромосомной аберрацией эффективно антитело к CD52 алемтузумаб (Кэмпас), однако, как показывают клинические наблюдения, ответ на лечение в большинстве случаев оказывается непродолжительным.

Новое моноклональное антитело к CD20 — офатумумаб (ofatumumab), который связывается с другими эпитопами на поверхности клетки в отличие от ритуксимаба, в клинических испытаниях показал свою активность в сочетании с флударабином и циклофосфидом, однако сравнения с ритуксимабом пока не проводилось.

Делаются первые шаги в применении для лечения ХЛЛ ингибитора BCR-ABL-тирозинкиназы дазатиниба. Его использование при ХЛЛ обусловлено тем, что помимо BCR-ABL этот препарат ингибирует некоторые киназы семейства Src, в частности Lyp, которая нередко оказывается активированной в лейкозных лимфоцитах при ХЛЛ. Показано также, что в культуре лейкозных

лимфоцитов дазатиниб индуцирует их апоптоз, при этом более чувствительными оказываются лимфоциты, имеющие немутированные гены иммуноглобулинов — IgVH. Кроме того, показано, что в культуре дазатиниб увеличивает чувствительность лейкозных В-лимфоцитов к хлорамбуцилу и флударабину. Известно несколько других ингибиторов различных сигнальных путей при ХЛЛ: исследуется эффективность ингибитора активированной при ХЛЛ Syc-киназы фостаматиниба, показавшего свою активность в опытах на мышах, ингибитора P13K-сигнального пути — маленькой молекулы CAL-101 и ряда других.

Трансплантация костного мозга при ХЛЛ имеет ограниченное применение в связи с пожилым возрастом большинства больных и частым отсутствием родственного донора. Европейская организация по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) рекомендует трансплантацию больным с мутацией TP53, а также молодым пациентам с неудовлетворительным ответом на лечение или рецидивом в течение 2 лет после проведенной химиотерапии.

Появление пуриновых аналогов и моноклональных антител поставило вопрос о возможности лечения этими препаратами больных разных возрастных групп. Известно, что $\frac{3}{4}$ больных ХЛЛ заболевают в возрасте старше 65 лет. В то же время выводы об эффективности и переносимости различных препаратов и их комбинаций, сделанные на основании данных клинических исследований, как правило, относятся к более молодым пациентам, поскольку в клинических испытаниях обычно участвуют больные не старше 64 лет. Этим объясняется тот факт, что проведенные испытания часто не отвечают на вопрос, дает ли использование новых препаратов и их комбинаций преимущества в частоте ремиссий и их продолжительности в старшей возрастной группе. Сопутствующие заболевания, которые более часты и тяжелы в старшей возрастной группе, влияют на переносимость и результат применения новых схем терапии. Результаты исследований CLL4 и CLL5 показали худшую выживаемость в более старшей возрастной группе и независимо от возраста при наличии двух и более тяжелых сопутствующих заболеваний. Рекомендуется при решении вопроса о выборе терапии пользоваться кумулятивной шкалой оценки состояния больного (Cumulative Illness Rating Scale — CIRС), которая оценивает в баллах

(0 — отсутствие проблем, 4 — тяжелое поражение) состояние 14 органов и систем организма и позволяет более объективно, чем только при осмотре, оценить состояние больного и сделать вывод о его способности перенести намечаемую терапию. При этом подчеркивается, что больным старше 65 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний и с нормальной функцией почек следует проводить ту же терапию в том же режиме, как и молодым пациентам. Наиболее безопасным, но и наименее эффективным считается лечение хлорамбуцилом (Лейкеран).

В то же время исследование CLL5 показало, что пожилые больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями переносят флударабин так же, как более молодые пациенты. Согласно исследованию CLL4, сочетание флударабина с циклофосфидом (режим FC) дает лучший непосредственный эффект и лучшую 5-летнюю выживаемость без прогрессирования, чем хлорамбуцил, при этом хороший результат комбинированной терапии получен во всех возрастных группах, включая больных старше 70 лет. Следует, однако, учитывать, что в исследовании включались больные старше 70 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний. Опубликованные исследования также показали, что у больных старше 70 лет хороший эффект дает режим FC в сниженных дозах. Было также показано, что режим RFC дает хороший эффект во всех возрастных группах, но в группе старше 65 лет у 11–48 % больных развиваются инфекционные осложнения, которые становятся причиной раннего прекращения использования этой лечебной схемы.

Исследование эффективности сочетания хлорамбуцила и ритуксимаба у больных, средний возраст которых составил 70 лет, показало, что ремиссии получены у 80 % больных, у 12 % — полные. У больных старше 70 лет исследовалась также эффективность ритуксимаба в сочетании с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). Эффект получен у 72 % в группе из 32 больных, у 2 больных достигнуты полные ремиссии. Важно, что этот режим имеет минимальную токсичность. Исследовалась также комбинация ритуксимаба с метилпреднизолоном, которая показала хорошую эффективность (96 % ответа на лечение) в группе из 28 больных старше 65 лет при минимальной токсичности. Анти-CD52 алемтузумаб (Кэмпас) также показал свою эффективность и, что особенно ценно, оказался действенным

у больных с одним из самых плохих прогностических признаков — делецией 17p.

Недавно появился новый препарат для лечения ХЛЛ — бендамустин, по химическому строению относящийся к алкилирующим соединениям, но имеющий сходство и с пуриновыми основаниями. После получения хорошего эффекта от применения бендамустина при фолликулярной лимфоме этот препарат был использован в терапии ХЛЛ. Рандомизированное сравнительное исследование хлорамбуцила и бендамустина включило 319 ранее не леченных больных среднего возраста 64 года, при этом 25 % больных были в возрасте 70 лет или старше. Исследование показало явные преимущества бендамустина: общая эффективность составила 68 % в группе получивших бендамустин vs 31 % у леченных хлорамбуцилом, полные ремиссии — 31 и 2 % соответственно, выживаемость без прогрессирования — 22 и 8 мес. Исследование эффективности сочетания бендамустина с ритуксимабом пока в небольших группах больных не показало, однако, преимуществ этой комбинации по сравнению с режимом RFC, хотя переносимость сочетания бендамустина и ритуксимаба оказалась лучшей, что особенно важно для пожилых и имеющих сопутствующие заболевания больных.

Проведенные к настоящему времени несколько исследований эффективности леналидомида в качестве единственного лечебного средства при ХЛЛ показали невысокие результаты: эффективность у больных с рецидивом составила 54 %, у некоторых развился синдром лизиса опухоли, что редко бывает при ХЛЛ.

В настоящее время проводится исследование эффективности сочетания хлорамбуцила и ритуксимаба с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом.

В работе из России (Т.П. Загоскина и соавт.) рандомизировали больных после лечения режимом RFC, при этом часть больных была оставлена под наблюдением, другие получали поддерживающую терапию ритуксимабом: 4 еженедельных введения 375 мг/м² каждые 6 мес. в течение 2 лет. В группе получавших поддерживающую терапию ритуксимабом отмечены статистически значимо меньше рецидивов и случаев смерти и статистически значимо более длительная выживаемость без прогрессирования.

Статистически значимое увеличение общей и выживаемости без прогрессирования при поддерживающей терапии ритуксимабом было продемонстрировано также в работе из Италии. В настоящее время в Италии проводится большое рандомизированное исследование с участием многих лечебных учреждений, в которое включено 97 больных в возрасте 61–84 года. В этом исследовании пациенты после основного лечебного курса ритуксимабом и хлорамбуцилом также получают поддерживающую терапию ритуксимабом. Этот режим показал свою эффективность, результаты поддерживающей терапии пока не оценены.

Лечение пожилых больных с рецидивом ХЛЛ — нелегкая задача. Неплохие результаты в небольших группах больных получены при использовании флударабина в качестве единственного препарата. В то же время применение комбинации флударабина, циклофосфамида и митоксантрона у 32 больных старше 65 лет сопровождалось фебрильной нейтропенией и тяжелыми бактериальными инфекциями у 22 из них. Лишь 10 больных в этой группе смогли получить 6 намеченных курсов терапии.

В то же время в другом исследовании, в котором 28 больным старше 65 лет с рецидивом ХЛЛ в течение 4 дней назначалось два препарата (флударабин 25 мг/м² и циклофосфамид 150 мг/м²), после 4 циклов терапии положительный ответ получен у 89 % больных при минимальной гематологической токсичности. Использование комбинации бендамустина с ритуксимабом (бендамустин 70 мг/м² в течение 2 дней, ритуксимаб 375 мг/м² в первом цикле и 500 мг/м² в последующих циклах) при рецидивах ХЛЛ у пожилых больных (37 % пациентов старше 75 лет) после 2–6 циклов терапии позволило получить эффект в 59 % наблюдений, при этом в 9 % — полные ремиссии. В то же время в исследованиях с офатумумабом было отмечено много случаев нейтропении и инфекционных осложнений при эффекте продолжительностью 5,7–5,9 мес., достигнутом лишь у половины больных.

На конгрессе были опубликованы также результаты использования сочетания бендамустина и алемтузумаба при рецидивах у больных, ранее получавших 2–4 вида терапии. Бендамустин назначался в дозе 50 мг/м²,

при неэффективности — 70 мг/м² в течение 2 дней в следующем курсе, алемтузумаб — 20 мг подкожно в течение 3 дней. Всего оценены данные 29 больных в возрасте 54–82 года. Число проведенных курсов — 2–4 у каждого пациента. Ремиссии достигнуты у 61 % больных, в т. ч. полные — у 26 %, частичные — у 35 %.

В настоящее время считается, что если прогрессирование наступило после 12 мес. монотерапии или после 24 мес. химиоиммунотерапии, лечение может быть повторено в прежнем режиме.

Группа из Великобритании представила результаты применения алемтузумаба в качестве консолидирующего лечения у больных ХЛЛ, ранее получивших флударабин- или ритуксимабсодержащие режимы терапии (в среднем 2 режима). Алемтузумаб вводился подкожно по 30 мг 3 раза в неделю в течение 6 нед. Всем больным назначалась профилактика цитомегаловирусной и пневмоцистной инфекций. Всего такую терапию получило 47 больных. 2 больных умерли от инфекций, назначение Г-КСФ потребовалось 58 % больных. К концу лечения алемтузумабом полная молекулярная ремиссия была получена у 83 % больных, однако через 6 мес. у 46 % из них снова определялся возврат ХЛЛ. Следует подчеркнуть, что те, у кого не определялось остаточной болезни через 6 мес., оставались негативными и через 12 мес. Через 24 мес. наблюдения выживаемость без прогрессирования была зафиксирована у 85 % больных, у которых не определялось минимальной остаточной болезни.

Были также представлены результаты международного многоцентрового исследования анти-Vcl-2 навитоклакса (Navitoclax). Известно, что экспрессия ингибитора апоптоза Vcl-2 резко повышена у больных ХЛЛ, поэтому этот белок представляется привлекательной мишенью для терапевтических попыток. Приблизительно у половины больных получено снижение числа лимфоцитов при высоком лейкоцитозе и значительное уменьшение размера лимфоузлов, в т. ч. у пациентов с del17p.

Таким образом, XVI конгресс ЕНА продемонстрировал активное изучение биологии ХЛЛ и новые подходы к его лечению, что дает надежду на новые достижения в этой области в ближайшем будущем.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

Образовательная программа конгресса по множественной миеломе включала три лекции.

Первая лекция «Ангиогенез и антиангиогенез у больных множественной миеломой»

Лекция была представлена А. Васса и D. Ribatti из Медицинской школы Университета Бари (Италия) и полностью посвящена биологическим механизмам опухолевого роста.

Показано, что постоянным признаком прогрессии множественной миеломы (ММ) служит усиленный ангиогенез, который имеет прогностическое значение. Патопфизиология ангиогенеза при ММ включает в себя как прямую продукцию ангиогенных цитокинов плазматическими клетками (ПК), так и индукцию микроокружения костного мозга. Цитокины способствуют росту ПК, их выживанию, миграции и ангиогенезу. Показано, что костномозговые макрофаги и тучные клетки активно участвуют в росте сосудистой сети, способствуя вместе с циркулирующими эндотелиальными клетками миеломной неоваскуляризации. Более глубокое понимание важности сигнальных путей, связанных с ангиогенезом, позволило рационально использовать антиангиогенную терапию при этой опухоли. Медиана выживаемости больных значительно увеличилась с внедрением талидомида, леналидомида и бортезомиба. Тем не менее у большинства пациентов наступают рецидивы после первоначального ответа на лечение и с течением времени часто возникает множественная лекарственная устойчивость. Учитывая сложную регулируемую сеть ангиогенеза, которая включает в себя несколько ангиогенных факторов, продуцируемых различными типами клеток, любая антиангиогенная терапия, направленная на один ангиогенный фактор, не будет высокоэффективной. Поэтому в настоящее время активно исследуются новые таргетные препараты и соединения, направленные на рецепторы клеточной поверхности, а также эпигенетические препараты, которые нарушают сигнальные пути ангиогенеза.

Вторая лекция «Роль генетических исследований в стратификации риска при миеломе»

Лекцию прочел R. Fonseca из Mayo Clinic Cancer Center (США).

Считается общепринятым, что ММ — гетерогенное заболевание, которое можно разделить на большие подгруппы по генетическим aberrациям ПК. Поскольку многие аспекты болезни обусловлены непосредственным влиянием специфических генетических изменений, они были использованы для классификации заболевания в отношении прогноза. С помощью различных генетических методик определяют от 5 до 8 подгрупп ММ. Но подразделение больных на множество мелких подгрупп приводит к результатам с недостаточной статистической мощностью и надежностью. Поэтому была предложена классификационная дихотомия, которая разделяет пациентов на категории высокого и стандартного риска (\pm категория промежуточного риска; см. www.msma.org). Хотя специального лечения для ММ высокого риска пока не существует, можно отметить три важных момента: 1) разрабатываются клинические исследования, направленные на лечение ММ высокого риска; 2) определение категорий риска позволяет применять у пациентов со стандартным риском стратегии лечения других хронических заболеваний; 3) идентификация признаков высокого риска имеет решающее значение для надлежащих рекомендаций пациентам с этим вариантом заболевания.

Первые наблюдения в отношении роли цитогенетических изменений с целью выявить пациентов с более агрессивным типом заболевания были сделаны в середине 1980-х и в 1990-е годы. С тех пор появились молекулярная цитогенетика (fluorescent *in situ* hybridization, FISH), профилирование экспрессии генов (gene expression profiling, GEP) и методы на основе сравнительной геномной гибридизации (array based comparative genomic hybridization, aCGH). Широкое применение современных геномных инструментов затруднено экономическими, страховыми и нормативно-правовыми аспектами. Тем не менее в последнее время появились коммерческие GEP-системы, которые позволяют использовать современные геномные методики в рутинной клинической практике. До того как они будут широко распространены, стандартом для прогноза заболевания остается FISH.

Диагностика ММ не требует генетического исследования, т. к. морфология ПК очевидна и достаточно постоянна. Редкие исключения из этого правила имеют место в тех случаях,

когда ММ нужно дифференцировать от других зрелых В-клеточных злокачественных опухолей, в т. ч. от макроглобулинемии Вальденстрема. Например, редкая форма ММ с секрецией парапротеина М может быть дифференцирована от макроглобулинемии Вальденстрема, т. к. при первой высокая распространенность $t(11;14)(q13;q32)$, а вторая чаще всего сопровождается делецией 6q и никогда не имеет $t(11;14)(q13;q32)$. Несмотря на успехи современного лечения производными талидомида и ингибиторами протеасом, которые предлагаются как способные преодолеть негативный прогноз у пациентов с высоким цитогенетическим риском (например, с $t(4;14)(p16;q32)$), клиническое течение заболевания у этих пациентов по-прежнему более агрессивное с общим плохим прогнозом с момента постановки диагноза.

Биологическая классификация обусловлена в первую очередь генетическими особенностями (которые можно наблюдать и в предопухоловой стадии заболевания), связанными со специфической прогрессией от доброкачественности к злокачественности. При ММ это лучше всего иллюстрируется транслокациями хромосомы 14 (одна группа) и трисомиями, приводящими к гипердиплоидии (другая группа). Соответственно на вершине иерархического уровня ММ может быть разделена на гипердиплоидный и негипердиплоидный варианты. Эта классификация выдерживает испытание временем и, как правило, подтверждается другими методами исследования.

Хотя существует много систем, с помощью которых можно оценить прогноз у больных ММ, в последнее время все усилия сосредоточены на идентификации генетических маркеров, которые могут дискриминировать клинические результаты. Эти генетические прогностические маркеры могут быть теми же, которые формируют биологические подклассы (например, $t(4;14)(p16;q32)$), а могут также включать генетические события прогрессии, такие как делеции хромосомы 17 и аномалии хромосомы 1 (делеция 1p и амплификация 1q). Генетические прогностические классификации сосредоточены исключительно на тех чертах клональных клеток, которые обуславливают исход заболевания. Напротив, клинические классификации учитывают особенности пациента, которые могут предвещать повыше-

ную вероятность смерти только из-за специфических характеристик хозяина и не описывают на самом деле более агрессивный характер клонального процесса.

Генетические параметры были использованы в нескольких крупных исследованиях для определения прогноза у пациентов с ММ при лечении обычными и высокими дозами химиопрепаратов с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Большинство из этих исследований касалось алкилирующих препаратов. В настоящее время продолжается несколько исследований, чтобы установить прогностическое значение классических генетических маркеров в когортах пациентов, получающих ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы. Хотя еще недостаточно данных относительно значения прогностических факторов для новых препаратов, представляется, что бортезомиб может нейтрализовать негативные последствия некоторых маркеров высокого риска, новые данные существуют также в отношении талидомида и леналидомида. Важно отметить, что ценность прогностических факторов должна быть проверена в зависимости от конкретной стадии болезни. Прогностические факторы, подтвержденные в первоначальном лечении заболевания, могут не иметь аналогичного значения у ранее леченных пациентов. В некоторых случаях геномные маркеры могут быть использованы для прогнозирования ответа на специфическую терапию (например, герцептин при HER2/неу-позитивном раке молочной железы). Для ММ подтвержденных прогностических маркеров пока еще нет. Такая информация, если она доступна в оперативном режиме, может иметь большое значение в выборе лечения или определять его последовательность.

Специфические генетические маркеры

Делеции 17p. Среди всех генетических факторов при ММ делеции хромосомы 17 остаются наиболее важным прогностическим фактором. Эти нарушения первоначально были выявлены у пациентов, получавших традиционную химиотерапию и ТГСК, но сохраняются как прогностические у пациентов, получающих леналидомид и бортезомиб. Недавнее исследование большой группы пациентов, получавших индукционную терапию бортезомибом и дексаметазоном с последующей ТГСК, показало, что новые препараты имеют минимальное влияние среди пациентов с del17p13. Другое большое

исследование подтверждает значение del17 в качестве маркера плохого прогноза. Хотя конкретный ген, свидетельствующий об отрицательном прогнозе при этих делециях, не установлен, все данные указывают на недостаток белка р53 как виновника более агрессивного клинического течения.

t(4;14)(p16;q32). Эта транслокация была описана в качестве плохого прогностического признака в группе пациентов, получавших алкилирующие препараты как в стандартных дозах, так и вместе с ТГСК. Она сопровождается более агрессивными клиническими чертами в момент установления диагноза. В исследовании J.D. Shaughnessy et al. пациенты с этой транслокацией имели GEP более высокого риска. В то время как некоторые исследования первоначально показали, что отрицательное прогностическое значение транслокации было нейтрализовано с использованием бортезомиба, последующие исследования этого не подтвердили. На самом деле упомянутое выше крупное французское исследование демонстрирует, что, несмотря на то что бортезомиб улучшает результаты у пациентов с t(4;14)(p16;q32) по сравнению с предыдущей терапией, генетический маркер остается прогностическим и у пациентов, получающих этот препарат. Другое крупное испанское исследование показало аналогичные результаты и подтвердило, что генетические маркеры высокого риска по-прежнему свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе для пациентов. В настоящее время можно подвести итог, что новые препараты улучшили перспективы у большинства пациентов, но эти достижения распределяются неравномерно: они минимальны для пациентов с del17p, умеренные при t(4;14)(p16;q32) и наилучшие для пациентов со стандартным риском.

t(14;16)(q32;q23). Авторы впервые определили нарушения гена C-MAF, связанные с t(14;16)(q32;q23), как отрицательный прогностический фактор у больных ММ, получавших обычные дозы алкилирующих препаратов. Последующие исследования продемонстрировали подобные эффекты у пациентов, которые лечились высокими дозами химиопрепаратов. При исследовании GEP пациенты с t(14;16)(q32;q23) имеют черты, характерные для агрессивного течения болезни. В недавнем докладе IFM (International Foundation of Myeloma) поставил под сомнение прогностическое значение t(14;16)(q32;q23), утверждая, что исследования в большой группе пациентов показали нейтральный эффект

этой транслокации в отношении прогноза. Это противоречит предыдущим отчетам, описывающим существенное влияние на прогноз. Хотя авторы считают это вполне возможным, но не исключают ошибки. Для уточнения или опровержения важности этой транслокации как прогностического маркера необходимы дальнейшие исследования.

Хромосома 1. Многочисленные исследования показали, что нарушения хромосомы 1 ассоциируются с плохим прогнозом при ММ. Интерпретация этих исследований трудна, т. к. делеции 1p и амплификации 1q тесно связаны и оценить их индивидуальный вклад практически невозможно. Аберрации хромосомы 1 еще не показали своего значения в стандартной клинической практике и продолжают исследоваться.

Геномное тестирование помимо FISH

GEP. Сила GEP как прогностического инструмента лучше всего иллюстрируется работой исследователей Университета штата Арканзас. Используя большой набор генетических данных пациента, они смогли не только представить классификацию заболевания (хотя и очень похожую на все остальные предлагаемые), но и, что более важно, выявить 15 % пациентов с очень плохим прогнозом. Данные были подтверждены в других исследованиях, но нуждаются в дальнейшей проверке в контексте новых методов лечения. Скорее всего, метод будет также полезен при этом. Для широкого применения этого теста существуют практические ограничения. Исследование должно быть сделано только на очищенных ПК в специализированной референс-лаборатории. Результаты интерпретируются как профиль экспрессии генов, указывающий на высокую степень риска. GEP также должен быть проверен с различными комбинациями современных препаратов. Нет никаких сомнений с научной точки зрения, что эти стратегии представляют лучший метод для прогностической оценки ММ.

aCGH. В серии исследований изучена роль aCGH как инструмента прогнозирования при ММ. Преимущества этого метода в том, что результаты более стабильны и более надежны. Важно также, что этот тест можно легко сопоставить с FISH. Тем не менее aCGH не получила признания в качестве основных рутинных тестов для ММ, учитывая такие же практические ограничения, как для GEP (потребность в очищенных ПК, регуляторные усилия и т. д.). Одно исследование показало, что пациенты

могут быть легко разделены на три основных прогностических подгруппы на основе сочетания геномной потери/прибыли (амплификация 5q и делеция 12p) и β_2 -микроглобулина. Другое, меньшее исследование также обратило внимание на использование aCGH в качестве критерия течения болезни с возможным прогностическим значением.

Секвенирование. Существует минимальная информация касательно стратегий секвенирования, их связи с клиническими результатами и прогнозом при ММ. Некоторые исследования показали, что классические онкогены и гены-супрессоры опухоли при ММ могут быть повреждены, но это пока не используется в клинике. В скором времени будут опубликованы результаты применения секвенирования нового поколения, но они еще не опробованы в клинических исследованиях (M. Charman et al. Nature 2011, в печати).

Практические аспекты генетического тестирования

Точная генетическая классификация ММ может иметь значительное влияние на выбор тактики лечения. Определение категории риска должно иметь первостепенное значение в разработке специальных клинических исследований, которые касаются основных нерешенных проблем лечения пациентов с высокой степенью риска. Прогностические критерии генетики должны быть надежными в предсказании прогноза заболевания, а также иметь хорошую воспроизводимость и точность, как стандартные клинические лабораторные тесты. Прогностическая оценка на основе метода FISH удовлетворяет многим из этих требований, а вместе с GEP способность прогнозировать исход заболевания повышается. Если имеющиеся геномные платформы смогут быть использованы при определении исходов у больных ММ, они, вероятно, заменят FISH как диагностический метод выбора.

Рекомендуемые генетические исследования при миеломе

В настоящее время принято считать, что все больные ММ должны быть стратифицированы согласно риску заболевания путем использования одного или нескольких генетических методов. В прошлом это осуществлялось с помощью стандартного анализа кариотипа, учитывая его существенное влияние на исход у пациентов с хромосомными отклонениями. Ограничения этого теста заставили искать более современные методы, такие как FISH

и GEP. Метод GEP может помочь в отборе пациентов с миеломой высокого риска, но практические ограничения все еще не дают возможности его широкого применения. GEP предполагает достаточное количество ПК для выделения РНК. К сожалению, не у всех пациентов достаточное количество миеломных клеток, чтобы можно было выполнить GEP. Клетки должны быть отсортированы, и образец должен состоять в основном из клональных ПК. Тест представляется весьма привлекательным, поскольку он обеспечивает наиболее полную генетическую информацию и имеет высокое прогностическое значение для любых генетических классификаций ММ. Он позволяет выявлять пациентов с более агрессивным заболеванием и дифференцирует их от пациентов со стандартным риском. Нет сомнения, что GEP-стратегии будут и должны стать стандартом медицинской помощи в будущем. Однако в качестве основного диагностического критерия в настоящее время используется метод FISH. Однако FISH обнаруживает изменения генома только в формате ответа на конкретный вопрос и не дает всеобъемлющего представления о геномной сложности заболевания. Вполне вероятно, что в будущем GEP сделает FISH потенциально необязательной. Исключением в настоящее время служит только определение del17p, которая отражается в GEP неадекватно.

Заключение

Пока геномные исследования не станут стандартными, FISH необходимо выполнять для установления прогностических критериев у больных ММ. С ее помощью можно выявить до 25 % пациентов с высоким риском заболевания. На ближайшее время FISH, скорее всего, останется основным генетическим методом определения прогноза для пациентов с ММ.

Третья лекция «Терапия первой линии при множественной миеломе»

Р. МогEAU из Университетского госпиталя Нанта, Франция.

Решение о лечении больного основывается на критериях ММ (CRAB: гиперкальциемия, почечная дисфункция, анемия и повреждение костей). Пациенты с четко определенной моноклональной гаммапатией неясного значения или «тлеющей» ММ не нуждаются в терапии независимо от любых сопутствующих факторов риска.

Лечение больных моложе 66 лет Аутологичная трансплантация стволовых клеток (аутоТГСК) по

сравнению со стандартной химиотерапией (СХТ). Ключевым терапевтическим достижением в лечении ММ было введение почти 25 лет назад применения высоких доз мелфалана с аутоТГСК. Французская кооперативная группа по ММ первая провела рандомизированное исследование, показавшее преимущество данного подхода по сравнению с СХТ. Через 7 лет эти результаты были подтверждены Британской группой (British Medical Research Council). Благодаря этим 2 исследованиям аутоТГСК стала стандартом терапии первой линии у молодых пациентов (до 65 лет) с нормальной функцией почек. Важным результатом этих исследований было значительное увеличение частоты полных ремиссий (ПР) при отрицательной иммунофиксации или очень хорошей частичной ремиссии (охЧР) при снижении M-градиента более чем на 90 % после аутоТГСК. Это статистически значимо коррелирует с большей выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью (ОВ). В целом использование аутоТГСК улучшило медиану ОВ с 36 до 50–55 мес. Клинические результаты высокодозной химиотерапии (ВДХ) были получены при двух типах кондиционирования с использованием либо высоких доз мелфалана, либо режима, включающего тотальное облучение тела (ТОТ). Группа IFM сравнила мелфалан 200 мг/м² (Mel200) и мелфалан 140 мг/м² + 8 Гр ТОТ и показала, что Mel200 по крайней мере столь же эффективен и лучше переносится, чем режим, включающий ТОТ. Более того, хотя бессобытийная выживаемость (БСВ) была одинакова в обеих группах, ОВ была значительно выше с Mel200 из-за более длительной ОВ после первого рецидива. В результате Mel200 стал предпочтительным режимом кондиционирования, и до сих пор нет рандомизированного исследования, которое бы показало превосходство любого другого режима кондиционирования над Mel200.

Тандемная трансплантация. С целью улучшить результаты, полученные при однократной аутоТГСК, были изучены стратегии, основанные на дальнейшей интенсификации терапии. Проведено рандомизированное исследование по сравнению одной и двух аутоТГСК у 599 пациентов в возрасте до 60 лет. 7-летние БСВ и ОВ были значительно лучше в группе двойной аутоТГСК. Преимущество для БСВ, но не для ОВ было подтверждено 2 другими рандомизированными исследованиями. Все 3 исследования

показали, что достижение ПР (или, по крайней мере, охЧР) улучшало БСВ и/или ОВ. Тем не менее многие исследователи считали преимущество этого подхода сомнительным из-за высоких стоимости и летальности. Было важно определить, у каких пациентов этот подход оправдан. Единственным параметром, который указывал на необходимость двойной аутоТГСК, был ответ на первую аутоТГСК. Пациенты со снижением М-градиента менее чем на 90 % после первой аутоТГСК имели лучшую ОВ в группе двойной трансплантации, в то время как пациенты, достигшие ПР или охЧР после первой аутоТГСК, имели такую же ОВ и без второго этапа трансплантации. Таким образом, в конце 1990-х годов многие исследователи рассматривали одну аутоТГСК с Mel200 как стандарт медицинской помощи при ММ, а вторая трансплантация предлагалась больным, достигшим менее чем охЧР после первой аутоТГСК.

Новые препараты увеличивают частоту ответа во время индукции. До недавнего времени VAD был индукционным режимом, наиболее широко используемым перед трансплантацией и считался стандартом оказания медицинской помощи. Основная цель включения новых препаратов в этой ситуации — увеличение уровня ПР. Еще одна цель применения других препаратов во время индукции заключается в снижении доли пациентов, нуждающихся во второй трансплантации из-за субоптимального ответа (менее, чем охЧР) после первой.

Талидомид в сочетании с дексаметазоном (TD) или дексаметазоном и адриамицином (TAD) — первые схемы терапии, которые сравнивались с VAD. В целом преимущество TD или TAD по сравнению с VAD оставалось незначительным. Режим STD (циклофосфамид, талидомид, дексаметазон) в настоящее время изучается в крупном рандомизированном исследовании. Предварительные результаты показывают высокий уровень ПР до и после аутоТГСК.

Второй новый препарат бортезомиб был исследован в комбинации с дексаметазоном в крупном клиническом испытании (IFM2005-01) и проспективно сравнен с VAD. Постиндукционная частота ПР была большей или равной охЧР. В целом уровень ответа в группе бортезомиб + дексаметазон (BD) значительно выше по сравнению с VAD. Эти превосходящие показатели ответа в индукции в группе BD обусловили более высокую частоту ответа после ВДХ. Медиана ВБП составила

36 vs 30 мес. в группах BD и VAD соответственно. В результате режим BD стал основой индукционной терапии перед трансплантацией. Добавление третьего препарата к BD (талидомида — VTD, доксорубина — DVD или бортезомиба — PAD, леналидомида — RVD или циклофосфамида — CVD) было изучено в нескольких небольших исследованиях. Результат оказался еще лучше: общий ответ около 90 % и ПР до 24 %.

Итальянская группа проспективно сравнила схемы TD и VTD у 474 пациентов с впервые диагностированной ММ до тандемной аутоТГСК. Обнаружено, что схема VTD приводила к более высокой частоте ПР и большей или равной частоте охЧР. Испанская группа также сравнила TD, VTD и химиотерапию, включавшую бортезомиб, перед трансплантацией у 390 пациентов и подтвердила, что при VTD удалось добиться лучшего уровня ПР до и после аутоТГСК.

Недавно группа NOVON сообщила окончательные результаты III фазы рандомизированного проспективного исследования, сравнившего VAD и PAD в качестве индукции перед ВДХ. Это исследование подтвердило превосходство индукционной терапии на основе бортезомиба. ОВ была выше в группе больных, получавших бортезомиб.

Таким образом, на основе частоты и глубины ответов, а также ВБП в качестве показателей конечного результата комбинация трех лекарственных препаратов в исследованиях II и III фаз признана стандартом лечения перед аутоТГСК.

Новые препараты, применяемые как консолидация после трансплантации. До появления новых препаратов первым подходом к консолидации ответа после первой аутоТГСК было использование второй трансплантации в тандемном режиме. В настоящее время новые препараты проходят испытания после трансплантации для оценки дальнейшего повышения количества и качества ответов. Наиболее яркий отчет с применением новых препаратов в процессе консолидации был представлен итальянской группой. М. Ladetto и соавт. наблюдали 39 пациентов, которым проводили 4 курса VDT и аутоТГСК. Частота ПР по данным иммунофиксации увеличилась с 15 % после трансплантации до 49 % после VTD. Молекулярные ремиссии (МР) наблюдались у 3 % больных, перенесших аутоТГСК, и у 18 % — после VTD. При среднем сроке наблюдения 42 мес. после консолидации ни один пациент с МР не имел рецидива. Это исследо-

вание служит первым подтверждением возникновения стойких МР у части больных ММ, получавших аутоТГСК с последующей консолидирующей терапией новыми препаратами. Другие испытания, изучающие влияние консолидации новыми препаратами после аутоТГСК, продолжаются. Одним из наиболее важных будет проводимое в США исследование, сравнивающее после однократной трансплантации с кондиционированием Mel200 три группы: отсутствие консолидации, 4 цикла комбинации RVD (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон) или вторая аутоТГСК с кондиционированием Mel200.

Новые препараты и стратегии поддержки. Еще до появления новых препаратов было проведено несколько исследований химиотерапии в качестве поддерживающего лечения без каких-либо положительных результатов, а предварительные данные относительно эффективности интерферона- α по этому показанию не были подтверждены. Талидомид был первым доступным новым препаратом. Некоторые исследования II фазы показали возможность поддерживающей терапии талидомидом и предполагали, что это может повысить ОВ. 4 рандомизированных исследования III фазы были завершены, и все они смогли показать существенное преимущество с точки зрения частоты ответа и ВБП с поддержкой талидомидом. Несмотря на эти результаты, талидомид не используется широко в качестве поддерживающей терапии, по-видимому, в связи с кумулятивной токсичностью (полинейропатия).

Второй пероральный иммуномодулятор леналидомид не нейротоксичен и в настоящее время рассматривается как лучший вариант для использования в качестве поддерживающей терапии. Результаты 2 рандомизированных исследований, которые испытывали этот новый препарат после трансплантации, были представлены на конгрессе Американского общества клинической онкологии в 2010 г. В исследовании IFM2005-02 614 пациентов моложе 65 лет без прогрессии заболевания после аутоТГСК в первой линии были рандомизированы на консолидацию леналидомидом (25 мг в сутки 21 день в месяц в течение 2 мес.), после чего проводилась поддержка либо плацебо (группа А), либо леналидомидом (10–15 мг в сутки до рецидива; группа В). Предварительные результаты показали, что поддерживающее лечение леналидомидом улучшило 3-летнюю ВБП (34 % в группе А vs 68 % в груп-

пе В); 2-летняя ОВ была одинаковой (95 %).

Группа CALGB сообщила о результатах аналогичного рандомизированного исследования III фазы леналидомидом или плацебо после ВДХ и аутоТГСК. 418 пациентов моложе 70 лет с ММ без прогрессии были рандомизированы через 2–3 мес. после трансплантации, чтобы получать плацебо ($n = 208$) или леналидомид 10 мг/сут ($n = 210$). Исследование было досрочно остановлено из-за превосходства в группе леналидомидом со снижением риска прогрессирования на 58 % по сравнению с плацебо. Медиана времени до прогрессирования заболевания в группе леналидомидом не достигнута по сравнению с 25,5 мес. в группе плацебо ($p = 0,0001$) при среднем сроке наблюдения 14 мес. Длительный период наблюдения необходим для оценки влияния поддержки леналидомидом на выживаемость и возможные отдаленные эффекты. Бортезомиб также был изучен в качестве поддерживающей терапии после ВДХ в большом исследовании III фазы, сравнивающим VAD или PAD до аутоТГСК с поддержкой, включавшей талидомид 50 мг в сутки в группе VAD или бортезомиб 1,3 мг/м² 2 раза в месяц в группе PAD в течение 2 лет. Отмечена тенденция к большей продолжительности ответа при применении бортезомиба. Недостатками служат необходимость внутривенного введения и нейротоксичность.

Включение новых препаратов на каждом этапе лечения — оптимальная стратегия. Использование новых препаратов существенно улучшает результаты ВДХ на каждом этапе лечения. Индукционная терапия в настоящее время базируется на высокоактивной комбинации трех препаратов, дающей высокий уровень ПР/охЧР. Применение новых препаратов после трансплантации в фазе консолидации может улучшить уровень ПР, а также выраженность ответа, приводя к молекулярным ПР.

Таким образом, лучшей стратегией лечения для пациентов с впервые диагностированной ММ, способных перенести ВДХ, считается: 1) индукция, состоящая из трехкомпонентного сочетания с новыми препаратами, Mel200 + аутоТГСК; 2) консолидация с использованием дополнительных циклов, сходных с теми, которые применялись во время индукции; 3) поддерживающая фаза с использованием перорального иммуномодулятора.

Использование трансплантации как терапии «спасения» после начального лечения новыми препара-

тами без аутоТГСК. Комбинация RVD для начального лечения пациентов с вновь выявленным заболеванием представляется весьма многообещающей. В проспективном исследовании I–II фазы 66 пациентов получили восемь 3-недельных циклов RVD, а ответившие на лечение больные могли продолжить поддерживающую терапию или пройти трансплантацию (28 пациентов). Комбинация была очень эффективной, с уровнем ЧР 100 %, во II фазе исследования 74 % больных достигли по крайней мере охЧР. Медиана наблюдения была относительно короткой (21 мес.), однако 18-месячные ВБП и ОВ для комбинации лечения с или без трансплантации составили 75 и 97 % соответственно. Специальный анализ показал низкий риск прогрессирования после 1 года независимо от трансплантации. Эти результаты, хотя и предварительные, представляют большой интерес.

Лечение больных старше 65 лет

До 2007 г. химиотерапия мелфаланом и преднизолоном (MP) была стандартом лечения пожилых пациентов с ММ. В последнее время несколько проспективных рандомизированных исследований, сравнивших MP с такой же комбинацией + талидомид (MPT) или бортезомиб (MPV), ясно показали, что MPT и MPV превосходили MP по показателям ВБП и ОВ. Схема MPR (мелфалан, преднизон, леналидомид) в настоящее время сравнивается с MP в одном проспективном исследовании и также, вероятно, будет превосходить MP. К тому же оценивается леналидомид в сочетании с низкими дозами дексаметазона в отношении продолжительности ответа.

Режим MP. Химиотерапия MP использовалась в терапии ММ с 1960 г. и оставалась до 2007 г. наиболее широко признанным вариантом лечения для пожилых пациентов. Более сложные комбинации с алкилирующими препаратами сравнивались с MP. Метаанализ 27 рандомизированных исследований посвящен изучению MP с различными комбинациями химиотерапии. Исследование показало, что, несмотря на более высокий уровень ответов в комбинациях, ОВ не увеличивалась и схема MP может считаться стандартом лечения больных старше 65 лет. Режимы на основе дексаметазона также не имели преимуществ в выживаемости по сравнению с MP у пожилых пациентов и были сопряжены с увеличением побочных эффектов. Поскольку медиана выживаемости при MP составляет около 3 лет, требуются новые методы лечения. Талидомид,

бортезомиб и леналидомид в настоящее время используются в комбинации с MP и демонстрируют превосходящие результаты в ВБП и ОВ по сравнению с MP.

MP + талидомид. В 6 рандомизированных исследованиях сравнивали комбинации MPT и MP у пожилых больных с впервые выявленной ММ. Эти исследования показали, что режим MPT увеличивал общий уровень ответов (57–76 vs 28–48 %) и ВБП (13–27,5 мес. vs 10–19 мес.). Однако только в 3 исследованиях отмечено улучшение ОВ в группе MPT, а другие 3 исследования сообщили об одинаковой ОВ. В целом результаты указывали на схему MPT как стандарт медицинской помощи для пожилых пациентов с ММ. Однако во всех исследованиях режим MPT был связан со значительно более высокой частотой побочных эффектов III или IV степени, в т. ч. с периферической нейропатией, инфекциями, кардиотоксичностью и тромбозом. При использовании MPT рекомендуется профилактика тромбозов. Дозировка талидомидом должна быть уменьшена у пациентов старше 75 лет для минимизации токсичности.

MP + бортезомиб. Сочетание MP + бортезомиб (Велкейд®) (VMP) было протестировано в исследовании I–II фазы испанской группой PETHEMA у вновь выявленных пациентов с ММ. Уровень ответа на VMP составил 89 %, в т. ч. 32 % ПР, подтвержденных по данным иммунофиксации.

682 пациента в возрасте 65 лет и старше или не кандидаты на трансплантацию с нелеченной ММ были рандомизированы на получение MP ($n = 338$) или VMP ($n = 344$) в течение девяти 6-недельных циклов. Медиана времени до прогрессирования была 24 мес. в группе VMP и 16,6 мес. в группе MP ($p < 0,000001$). Ответы на VMP наступали быстрее: время до ответа — 1,4 vs 4,2 мес. соответственно. ОВ через 2 года составила 82,6 % для VMP по сравнению с 69,5 % для MP. Возраст, клиренс креатинина и данные цитогенетики не влияли на эффективность. Частота периферической нейропатии, желудочно-кишечных осложнений и опоясывающего герпеса была выше при использовании VMP. Режим VMP также рассматривается как стандарт лечения пожилых пациентов.

Сравнение режима VMP с режимом VTP (бортезомиб, талидомид и преднизолон) не показало каких-либо существенных различий в общей частоте ответов, но VMP имел меньше побочных эффектов, чем VTP. Схема

талидомид + VMP (VMPT) не приводила к более высоким охЧР и ПР по сравнению с VMP. При еженедельных инфузиях бортезомиба в режиме VMPT частота периферической нейропатии III–IV степени сократилась по сравнению со стандартным введением 2 раза в неделю без ухудшения результата. Поддержка бортезомибом после первой линии терапии VMP или VMPT выглядит перспективной.

MP + леналидомид. В исследовании I–II фазы при сочетании мелфалана, преднизона и леналидомида (MPR) в максимальной переносимой дозе (мелфалан — 0,18 мг/кг, преднизон — 2 мг/кг и леналидомид — 10 мг) достигнута общий ответ 81 %, охЧР 48 %, медиана времени до прогрессирования 28 мес. Наиболее распространенными побочными эффектами III–IV степени были нейтропения и тромбоцитопения (52 и 24 % соответственно), фебрильная нейтропения (9 %), васкулит (9 %) и тромбоз/эмболия (5 %). Более 40 % больных нуждались в поддержке факторами роста.

Леналидомид в комбинации с дексаметазоном. Дексаметазон также применялся в сочетании с леналидомидом (Ревлимид®) (Rev-Dex) у ранее не леченных больных ММ. Пациенты пожилого возраста составляли половину

популяции из 34 пациентов, которые включены в исследование II фазы с использованием Rev-Dex. Леналидомид назначался внутрь в дозе 25 мг в сутки с 1-го по 21-й день в 28-дневном цикле; высокие дозы дексаметазона (40 мг) назначались внутрь ежедневно в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни каждого цикла. Общий объективный ответ был впечатляющим — 91 %, но у 55 % пациентов наблюдалась негематологическая токсичность III степени и выше. Rev-Dex представляется высокоактивным режимом, но дексаметазон в высоких дозах может быть связан с риском нежелательных явлений и ответственным за побочные эффекты. Чтобы решить эту проблему, группа ECOG инициировала проспективное рандомизированное исследование (ECOG E4A03) по сравнению леналидомида в комбинации с высокими (40 мг в сутки в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни) (Rev/high-dose DEX) и низкими дозами дексаметазона (40 мг в сутки в 1, 8, 15 и 22-й дни) (Rev/low-dose DEX). В исследование включено 445 пациентов до 88 лет (медиана возраста 66 лет), в т. ч. 233 человек старше 65 лет. Результаты показали, что режим Rev/high-dose DEX был значительно более токсичным по сравнению с Rev/low-dose DEX. Согласно промежуточному анализу, ранняя

смертность была также значительно выше в группе Rev/high-dose DEX. 2-летняя выживаемость оказалась выше в группе пациентов, получавших схему Rev-Dex (87 vs 75 %), и эта тенденция сохранялась в подгруппе пациентов в возрасте старше 65 лет (82 vs 67 %). Следует отметить, что повышенная смертность в группе Rev/high-dose DEX была обусловлена как прогрессированием заболевания, так и увеличением токсичности.

Заключение

За последние 3 года результаты нескольких исследований I–II и III фаз наглядно продемонстрировали, что прогноз и выживаемость у пожилых больных ММ заметно улучшились. MP уже не считается рекомендованной схемой терапии. На сегодня доступно по меньшей мере четыре высокоактивных новых варианта лечения (MPT, VMP, MPR и Rev-Dex) с различным профилем токсичности. Целью будущих исследований будет определить лучшие стратегии лечения в этой группе пациентов и адаптировать терапевтические возможности с учетом переносимости, эффективности, цитогенетических данных и сопутствующих заболеваний. Роль поддерживающей терапии в этой группе больных также нуждается в дальнейшей оценке.

