

терапии с включением алемтузумаба оказались сопоставимыми с выживаемостью больных, получавших только химиотерапию. Другой проблемой лечения ПТКЛ алемтузумабом явилась гетерогенность экспрессии антигена CD52 и слабая ее детекция иммуногистохимическими методами. Так, примерно в 35–40 % случаев ПТКЛ экспрессия антигена CD52 не определяется (несколько работ указывает на прямую зависимость между уровнем экспрессии антигена CD52 и эффективностью лечения алемтузумабом). Все вышеизложенное послужило основанием для исключения алемтузумаба из стандартов лечения ПТКЛ, и в настоящее время целесообразность его назначения изучается только в рамках клинических исследований. Интересные данные получены при добавлении к стандартной схеме СНОР других биологических препаратов и моноклональных антител, в частности дифтерийного иммунотоксина (denileukin difitox, Оп-

tak) и бевацизумаба (антиVEGF, Авастин). Исследования в этом направлении продолжаются.

К настоящему времени мы располагаем значительным числом исследований по изучению эффективности ВДХТ с ауто-ГСК в первой линии терапии больных ПТКЛ. В целом применение интенсивных режимов позволяет увеличить 5-летнюю общую выживаемость больных в среднем до 50–60 %. Однако хотелось бы привлечь внимание к нескольким моментам.

1. Практически во всех ретроспективных исследованиях больные с благоприятной по прогнозу ALK-позитивной АКЛ не были исключены из анализа.
2. В некоторых исследованиях представлены только результаты лечения больных, получивших полную программу лечения с ВДХТ и ауто-ГСК, хотя необходимо отметить, что примерно 40 % больных из-за прогрессирования

заболевания на этапе индукции не доходят до высокодозной консолидации. Если учитывать результаты лечения всей когорты больных ПТКЛ, то 4-летняя общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составят только 39 и 30 % соответственно.

3. Наиболее обнадеживающие результаты получены у больных, в котором проводится ВДХТ в первой полной ремиссии: 2-летняя ОВ и БСВ в этой группе составляют 62 и 59 %.

В настоящее время продолжают множественные исследования в области лечения ПТКЛ, по крайней мере, в научном мире существует общепризнанное осознание необходимости замены схемы СНОР как программы первой линии терапии, хотя сегодняшние данные не позволяют абсолютно утвердительно и доказательно предложить новый стандарт лечения Т-клеточных лимфом.

## МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовили Л. П. Менделеева, О. С. Покровская

В 50-летней истории лечения множественной миеломы (ММ) можно выделить три основных этапа, сопроваждавшихся явным повышением эффективности терапии и увеличением показателей общей выживаемости больных.

Первые впечатляющие результаты, показавшие улучшение выживаемости больных ММ, были достигнуты в начале 60-х годов прошлого столетия благодаря внедрению в клиническую практику мелфалана, а затем и кортикостероидных гормонов. Однако в течение последующих 2–3 десятилетий, несмотря на попытки применения различных многокомпонентных комбинаций химиотерапевтических препаратов, не удавалось улучшить показатели выживаемости больных, наблюдавшиеся при использовании схемы мелфалан + преднизолон. Именно эта схема оставалась «золотым стандартом» лечения ММ до конца прошлого столетия.

Следующий этап, зафиксированный в конце 1980-х — начале 1990-х годов и характеризовавшийся достоверным повышением результатов лечения, был обусловлен включением в алгоритм лечения ММ высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией

аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Многочисленные рандомизированные исследования убедительно доказали преимущества этого вида лечения в достижении полных и хороших частичных ответов по сравнению со стандартными методиками. Однако существенного улучшения общей выживаемости больных по-прежнему не наблюдалось.

И третий этап, который рассматривается в настоящее время как прорыв в лечении ММ, совпал с началом нового тысячелетия и обусловлен внедрением в клинику новых лекарственных средств, таких как иммуномодулирующие препараты (талидомид, леналидомид) и ингибитор протеосом (бортезомиб).

Подтверждением того, что ведущая роль в 50%-м повышении медианы общей выживаемости больных ММ в течение последней декады принадлежит именно новым лекарственным препаратам, явились результаты работы группы исследователей из американской клиники Мейо (Mayo Clinic, Rochester, USA). В 2008 г. ими была опубликована статья, в которой проанализированы показатели общей выживаемости 2981 больного ММ, находившегося под наблюдением клиники в период с 1971 по 2006 г.

Авторы изучали продолжительность выживаемости больных, разделив их на 6 групп в зависимости от того, в каком году была диагностирована ММ. Оказалось, что медиана выживаемости больных, диагноз которым был установлен в 2001–2006 гг., достигала 44,8 мес., в то время как у пациентов, заболевших в предыдущие годы, составляла лишь 29,9 мес. ( $p < 0,001$ ). Поскольку именно в этот период времени в тактику терапии ММ начинали включать талидомид, велкейд и леналидомид, авторы пришли к заключению, что повышение показателей выживаемости обусловлено в первую очередь новыми лекарственными препаратами.

Еще более яркие доказательства эффективности новых лекарственных средств были получены при оценке выживаемости больных, у которых развился рецидив заболевания после проведенной аутологичной трансплантации. Так, медиана продолжительности общей выживаемости от момента диагностики посттрансплантационного рецидива составляла 23,9 мес., если рецидив выявлялся в период после 2000 г., и была вдвое короче, если рецидив выявлялся в предыдущие годы (11,8 мес.;  $p < 0,001$ ). Назначение

одного или нескольких лекарственных средств (велкейд, талидомид, леналидомид) обеспечивало достоверное увеличение выживаемости после рецидива с 14,8 до 30,9 мес. ( $p < 0,001$ ). При этом представленные преимущества новых лекарственных препаратов не зависели от других прогностических признаков.

Роль и место новых препаратов в алгоритме лечения ММ изучаются в течение нескольких последних лет многочисленными клиническими исследованиями. На юбилейной 50-й ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH), проходившей в декабре 2008 г. в Сан-Франциско, подавляющее большинство сообщений, касающихся терапии ММ, было посвящено результатам применения новых лекарственных препаратов — велкейда, талидомида, леналидомида. При этом рассматривалась возможность их использования не только при резистентном и/или рецидивирующем течении заболевания, что неоднократно обсуждалось в предыдущие годы, но и включение новых лекарственных средств в индукционные программы у первичных больных. На сегодняшний момент приоритетным препаратом, применяемым в первой линии терапии у нелеченных больных ММ как пожилого, так и молодого возраста, определен велкейд.

Большое международное многоцентровое рандомизированное исследование VISTA, сравнившее эффективность двух схем лечения мелфалан + преднизон (MP) и велкейд + мелфалан + преднизон (VMP) у пациентов старшей возрастной группы, убедительно доказало целесообразность включения велкейда в первую линию терапии первичных, ранее нелеченных больных ММ. Наблюдение за пациентами, принимавшими участие в этом исследовании, продолжается и в настоящее время: анализируются новые параметры, ищутся дополнительные прогностические критерии. В сообщении, представленном на конференции ASH, J.-L. Harousseau и соавт. еще раз обратили внимание на достоверно лучшие результаты схемы VMP по сравнению с MP: частота достижения общего ответа — 71 vs 36 %, включая полный ответ — 30 vs 4 %, медиана времени до прогрессии — 24 vs 16,6 мес. Одновременно с этим было отмечено прогностическое значение достижения полного ответа. Так, у больных с полным ответом на терапию время до прогрессии, время до следующего лечения и интервал без рецидива были достоверно более продолжительными, чем у больных с частичным ответом. В то же

время по результатам предварительного анализа авторы заключают, что скорость достижения полного ответа (ранний или поздний ответ на фоне лечения VMP) не влияет на продолжительность противоопухолевого эффекта.

Итальянская группа исследователей под руководством Antonio Palumbo в схему лечения первичных больных ММ бортезомиб + мелфалан + преднизон добавила четвертый препарат — талидомид в дозе 50 мг/сут (VMPT), при этом талидомид применялся как на этапе индукции, так и в качестве поддерживающей терапии. Авторы сравнили эффективность этой схемы с изучавшейся ранее 3-препаратной схемой бортезомиб + мелфалан + преднизон (VMP). В исследование было включено 393 пациента, медиана возраста которых составила 71 год, а 23 % больных были старше 75 лет. Ответ на лечение оказался достоверно выше в группе пациентов, получавших VMPT, чем VMP: частота достижения очень хорошего частичного ответа равнялась 55 vs 42 % ( $p = 0,02$ ), полного ответа — 31 vs 16 % ( $p = 0,003$ ). Анализ результатов лечения в зависимости от возраста, показателя  $\beta_2$ -микроглобулина, наличия хромосомных нарушений не выявил каких-либо достоверных отличий. При медиане наблюдения 13,6 мес. показатель 2-летней выживаемости без прогрессии составил 83,9 % в группе VMPT и 75,7 % — в группе VMP (отличия достоверны). Показатели 3-летней общей выживаемости также не отличались — 89,5 % (группа VMPT) и 88,7 % (группа VMP). Тем не менее исследователям удалось доказать более высокие результаты лечения по схеме VMPT. Так, 2-летняя выживаемость без признаков прогрессии ММ у больных, у которых удалось индуцировать полный ответ в результате лечения по схеме VMPT, достоверно превышал таковую у больных с полным ответом, индуцированным схемой VMP: 100 vs 79 % ( $p = 0,02$ ). Частота токсических осложнений III–IV степени тяжести не отличалась в группах больных, леченных по схеме VMPT или VMP: нейтропения — 36 vs 31 %, тромбоцитопения — 20 vs 19 %, периферическая нейропатия — 18 vs 12 %, желудочно-кишечные нарушения — 7 vs 8 %. В то же время отмечено, что частота тяжелой нейропатии у пожилых пациентов может быть снижена без существенной потери противоопухолевого эффекта, если бортезомиб в некоторых курсах назначать 1 раз в неделю, а не дважды, как было определено первоначально.

Весьма интересным оказалось исследование испанской группы

RETHEMA/GEM, целью которого было определить, какой препарат — алкилирующий или иммуномодулирующий — в сочетании с бортезомибом будет обеспечивать наилучший противоопухолевый ответ у первичных пожилых больных ММ. В рандомизированное исследование было включено 87 пациентов для лечения препаратами бортезомиб + мелфалан + преднизолон (VMP) и 87 пациентов для лечения препаратами бортезомиб + талидомид + преднизолон (VTP). Бортезомиб назначался по стандартной схеме, а талидомид — в дозе 100 мг/сут на протяжении всего периода индукции. При анализе результатов лечения не было выявлено различий в частоте достижения более чем частичного ответа (78 % в обеих группах больных) и полного ответа (18 vs 23 %). Что же касалось токсических осложнений, то при лечении по схеме VMP чаще развивалась глубокая нейтропения (34 vs 19 %;  $p = 0,009$ ) и тромбоцитопения (21 vs 9 %;  $p = 0,01$ ), в то время как при лечении по схеме VTP чаще присоединялись негематологические осложнения, такие как кардиальные (7 vs 0 %), тромбоэмболические (3,4 vs 1 %), неврологические (15 vs 9 %). В связи с осложнениями лечение по схеме VMP было прервано у 8 больных, а по схеме VTP — у 16 больных. Авторы пришли к заключению, что хотя противоопухолевый ответ был равнозначным при применении двух исследовавшихся схем терапии, более высокая частота негематологических осложнений, приведших к прекращению лечения по схеме VTP, свидетельствует о нецелесообразности замены мелфалана на талидомид в индукционных схемах у пожилых больных ММ.

Несмотря на предупреждение об опасности включения талидомида в схемы лечения у пожилых больных, та же самая группа исследователей RETHEMA/GEM весьма оптимистично представила результаты применения препаратов бортезомиб + талидомид + дексаметазон (VTD) у молодых пациентов на этапе индукции с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток. Хотя частота токсических осложнений на фоне терапии по схеме VTD достигала 54 %, авторы указывали на высокие показатели полных и более чем частичных ремиссий уже по окончании индукционной терапии (31 vs 77 %), а также на увеличение частоты полных ремиссий после аутологичной трансплантации до 50 %.

Аналогичные результаты были получены итальянской группой ис-

следователей GIMEMA. Применение схемы бортезомиб + талидомид + дексаметазон (VTD) у пациентов, являвшихся кандидатами на аутологичную трансплантацию, сопровождалось достижением полного и почти полного ответа у 33 % больных. После ауто-трансплантации этот показатель возрос до 54 %. Авторы представили убедительные данные, подтверждавшие высокую эффективность схемы VTD у больных с такими цитогенетическими нарушениями, как del(13) и t(4;14).

Поскольку применение высоких доз мелфалана (200 мг/м<sup>2</sup>) с последующей аутологичной трансплантацией в настоящее время определено в качестве стандарта консолидирующего лечения больных ММ до 65 лет, многочисленные сообщения на конференции ASH были посвящены анализу эффективности новых препаратов, использовавшихся у молодых пациентов в качестве индукционных режимов. Так, обсуждались терапевтические схемы, включавшие бортезомиб + адриамицин + дексаметазон (PAD), бортезомиб + талидомид + дексаметазон (VTD), бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (VCD), демонстрировалась их высокая противоопухолевая эффективность, в т. ч. при цитогенетических нарушениях, умеренная токсичность.

Следует отметить две работы, изучавшие возможность применения леналидомида в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном или бортезомибом, дексаметазоном и циклофосфамидом в качестве индукционной терапии у молодых больных ММ — кандидатов на ауто-трансплантацию. Обе работы представляли I—II фазу исследования и определяли оптимально переносимую дозу препаратов, безопасность и противоопухолевую

активность терапевтических схем. Анализ результатов показал высокую эффективность разрабатываемых схем лечения. Так, частота общего ответа достигала 98 %, очень хорошего частичного — 71 %, полного и почти полного ответа — 36 %. Различные неблагоприятные прогностические факторы, включая del(13) и t(4;14), не оказывали значимого влияния на результаты лечения. Токсические осложнения не были очень частыми: гематологические III—IV степени встречались у 3—15 % больных, тромбоэмболия — у 5 % (при ежедневном приеме аспирина), тяжелая периферическая полинейропатия не наблюдалась, связанная с лечением смертность отсутствовала. Включение в схему лечения циклофосфамада добавляло к осложнениям тошноту, рвоту, немногочисленные эпизоды фебрильной нейтропении, реактивации вирусных инфекций. Оптимальными начальными дозами определены следующие: для леналидомида — 25 мг/сут, дексаметазона — 20—40 мг/сут, циклофосфамада — 500 мг/м<sup>2</sup>, бортезомиба — 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни. Изучавшиеся схемы лечения не оказывали отрицательного влияния на мобилизацию стволовых клеток крови. У всех больных, у которых была проведена мобилизация, было собрано достаточное для трансплантации количество клеток CD34+.

Значительный интерес вызывали представленные сообщения, в которых препарат бортезомиб использовался не только на этапе индукции, но и включался в программы предтрансплантационного кондиционирования. В исследовании S. Lonial и соавт. (США) бортезомиб назначался в виде однократного введения в дозе 1—1,6 мг/м<sup>2</sup> за

24 ч до или через 24 ч после мелфалана. Результаты были оценены у 34 больных, которые к моменту анализа достигли 100-го дня после ауто-трансплантации. К этому моменту у 94 % пациентов была диагностирована как минимум частичная ремиссия. Авторы пришли к заключению, что предтрансплантационное кондиционирование бортезомиб + мелфалан является безопасным, кинетика восстановления кроветворения и токсические осложнения не отличались от исторического контроля при использовании одного мелфалана. Противоопухолевый эффект сочетанного применения препаратов бортезомиб + мелфалан был выше по сравнению с одним мелфаланом: частота очень хороших частичных ремиссий — 55 vs 30 %. При этом лучшие результаты наблюдались в случаях назначения бортезомиба после мелфалана.

Поводом для дискуссии явился вопрос о необходимости и целесообразности проведения поддерживающей терапии больным ММ. Причем рассматривались два аспекта этой проблемы: поддерживающая терапия после аутологичной трансплантации и поддерживающая терапия у пациентов в случае достижения полного или хорошего частичного ответа после индукционного этапа лечения, которым не планируется ауто-трансплантация. Однозначного решения по этим вопросам в настоящее время нет. Многие исследователи высказывали мнение о необходимости поддерживающей терапии и предлагали различные схемы, включавшие бортезомиб, талидомид, леналидомид, дексаметазон. Однако для подтверждения эффективности поддерживающей терапии необходимы продолжительные наблюдения за значительными когортами больных.