

при назначении пациентам старше 60 лет в качестве консолидации при ОМЛ. В исследование по оценке эскалированных доз препарата было включено 22 пациента: при назначении 5 пероральных курсов дозы 1 и 2 мг не требовали редукции по мере лечения, 3 и 4 мг — редукция дозы осуществлялась после 1–2 курсов терапии в связи с гематологической токсичностью, доза 6 мг потребовала быстрой редукции и не применялась в последующем (**M. Martin et al.**). Негематологическая токсичность определялась развитием слабости, диареи, рвоты, гипербилирубинемии, повышением активности аспаратаминоотрансферазы и аланинаминотрансферазы, гипергликемией, гипоальбуминемией. Однако изменения перечисленных показателей были временными и быстро восстанавливались после отмены препарата. Общий вывод: применение клофарабина внутрь у больных ОМЛ старше 60 лет оправдано, препарат хорошо переносится, максимальная переносимая доза, по-прежнему, требует уточнений. У пациентов до 60 лет с ОМЛ комбинация клофарабина с идарубицином и цитарабином позволяет достичь ремиссию в 71 % первичных случаев при низкой смертности и токсичности. Вероятность прожить 1 год составляет 65 % (**F. Ravandi et al.**).

По данным регистра ЕВМТ (**M. Labopin et al.**), включение клофарабина в режимы кондиционирования у больных ОЛЛ и ОМЛ (90 пациентов, 66 — в рецидиве) в комбинации с тотальным облучением + бусульфан (или другие препараты) показало, что вероятность ПР при аллоТГСК в рецидиве выше у пациентов с ОМЛ (66,5 %) по сравнению с пациентами с ОЛЛ (40 %). ОВ и БРВ были равны 35 и 0 %, 30 и 0 % соответственно. Таким образом, подтверждается обоснованность применения препарата при ОМЛ.

Рецидивы после аллоТГСК остаются одной из основных проблем лечения острых лейкозов. Из 100 больных с рецидивами/рефрактерным течением ОМЛ, пролеченных с помощью клофарабина (20–40 мг/м<sup>2</sup>/сут, 5 дней), 92 пациента были после аллоТГСК (**A. Berceanu et al.**). Клофарабин применяли в качестве монотерапии или в комбинации с низкими дозами цитарабина (20–40 мг/м<sup>2</sup>/сут, 4–14-й день), промежуточными дозами цитарабина (1000–2000 мг/м<sup>2</sup>/сут, 4-й и 5-й дни), а также другими препаратами. Несмотря на то что медиана

БРВ составила 17 мес., авторами сделан вывод об эффективности клофарабина в лечении рецидивов ОМЛ после аллоТГСК.

**T. Schroeder et al.** доложили результаты проспективного многоцентрового исследования ЕВМТ, в котором оценивали эффективность и безопасность применения комбинации азациитидина (100 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней каждые 28 дней, всего 8 курсов) и инфузии донорских лимфоцитов (1–5 × 10<sup>6</sup> — 1–5 × 10<sup>8</sup> клеток/кг после каждого 2-го курса) у 30 пациентов с ОМЛ и миелодиспластическими синдромами (МДС) после аллоТГСК. ПР достигнута у 23 % больных, 2-летняя выживаемость составила 17 %. Таким образом, данный вариант терапии может быть эффективным у пациентов с рецидивами после аллоТГСК.

**A. Pigneux et al.** от имени рабочей группы Acute Leukemia ЕВМТ сообщили результаты ретроспективного многоцентрового исследования эффективности аллоТГСК у 172 больных ОМЛ, имеющих реаранжировку 11q23 (MLL), из них 148 (86 %) находились в первой ПР. Хромосомные aberrации включали: t(9;11) — 82 пациента, t(11;19) — 20, t(6;11) — 21, t(10;11) — 17, t(4;11) — 5, t(11;17) — 5, другие — 22 пациента. 2-летняя ОВ зависела от варианта реаранжировки и составила 61 % при t(9;11), 65 % при t(11;19), 12 % при t(6;11) и 40 % при t(10;11). Многофакторный анализ подтвердил t(6;11) как наиболее значимый отрицательный прогностический фактор после аллоТГСК у больных ОМЛ.

АллоТГСК с флударабинсодержащими РИК оценена у 108 пациентов с ОМЛ и 45 пациентов с МДС. 3-летняя ОВ составила 44 и 50 %, смертность — 17 и 22 % соответственно. Вероятность рецидива была 46 и 30 % после трансплантации от родственного и неродственного доноров соответственно (**M. Robin et al.**).

Таким образом, на заседаниях, посвященных острым лейкозам, наряду с анализом результатов различных видов химиотерапии большое внимание было уделено индивидуализации лечения, связанной с возможностями применения различных видов таргетной терапии (ИТК, моноклональных антител, ингибиторов протеасом, гипометилирующих препаратов), что позволяет снизить интенсивность цитостатической нагрузки и улучшить результаты лечения во всех возрастных группах.

## МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

Образовательная программа 53-го конгресса ASH в декабре 2011 г. по множественной миеломе включала четыре лекции.

### НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Первая лекция была прочитана Kennet C. Anderson (Dana-Farber Cancer Institute, Бостон).

Множественная миелома (ММ) представляет собой уникальное исследовательское поле для разработки таргетных противоопухолевых препаратов. За последние 7 лет FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) одобрило шесть новых методов лечения, применение

которых позволило увеличить медиану выживаемости пациентов с 3–4 до 7–8 лет. Современная онкогеномика в сочетании с методами моделирования ММ позволяет определить новые молекулярные цели в клетках опухоли и микроокружения и синтезировать препараты, направленные на эти цели. На основе таргетных средств нового поколения развивается индивидуализированная терапия ММ. Создана молекулярная прогностическая классификационная система, основанная на результатах изучения профиля экспрессии генов. Разные по генетическим и молекулярным характеристикам опухолевых клеток подгруппы ММ имеют различные биологию и подходы к лечению. Изучение профиля экспрессии генов

с помощью технологии микрочипов позволяет прогнозировать чувствительность опухолевых клеток ММ к новым методам лечения. При секвенировании генома при ММ были выявлены мутированные гены и сигнальные пути, участвующие в развитии заболевания. Определены различные генетические изменения не только на момент постановки диагноза, но и при рецидивах ММ, отражающие экспансию устойчивых клонов, уже присутствующих в небольших количествах при постановке диагноза, или приобретение новых нарушений.

В настоящее время испытания ингибиторов протеасомного убиквитинового каскада II поколения проводятся в основном в доклинических исследованиях. Кроме того, изучаются деубиквитиновые ферменты, например USP-7 ингибитор P5091. Такие ингибиторы, как карфилзомиб, ONYX 0912 и MLN 9708, преодолевают резистентность к бортезомибу, что продемонстрировано не только в доклинических, но и в ранних клинических исследованиях. При рецидивах ММ проходят клинические исследования III фазы карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона по сравнению с леналидомидом и дексаметазоном. Препараты для приема внутрь ONYX 091231 и MLN 970832 прошли клинические исследования I–II фазы. На доклинической стадии находятся ингибиторы протеасом NPI-0052, PR-924, LMP-7. Иммуномодулирующие препараты талидомид, леналидомид и помалидомид индуцируют апоптоз, уменьшают фиксацию опухолевых клеток в костном мозге, тормозят базовую и связанную с клетками ММ секрецию цитокинов в костном мозге, подавляют ангиогенез, а также стимулируют собственные естественные киллеры к клеткам ММ. В рандомизированных исследованиях показана эффективность леналидомида в качестве начальной терапии как у кандидатов на трансплантацию костного мозга, так и у пациентов пожилого возраста. Препарат помалидомид (иммуномодулятор II поколения) продемонстрировал хороший и долгосрочный ответ, имеет безопасный профиль токсичности, в т. ч. у больных с резистентным к леналидомиду и бортезомибу течением ММ. Сохраняется интерес к иммунотерапии при ММ, в частности к моноклональным антителам и иммунотоксинам, особое внимание у специалистов вызывают цитокины и возможность применения вакцин. Так, клиническое исследование элутузумаба, направленного против антигена естественных киллеров CS-1, демонстрирует положительный противоопухолевый результат (стабилизация) при рецидивах ММ. Продолжаются клинические испытания моноклональных антител к антигену CD38, который экспрессируется на всех клетках ММ. Maytansinoid-токсин, связанный с моноклональным анти-CD138-антителом (CD138-DM), уже используется в клинических исследованиях в качестве иммунотоксина. И наконец, проходят клиническую оценку стратегии по использованию цельноклеточных и пептидных вакцин при ММ.

В настоящее время широко изучаются ингибиторы киназы циклина D (в монорежиме и в комбинации с бортезомибом), а также ингибиторы mTOR в сочетании с бортезомибом и леналидомидом. Белки гомеостаза представляются одной из наиболее привлекательных новых терапевтических мишеней при ММ. Блокада аггрессивной и протеасомной деградации белков ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC) (вориностат, панобиностат и тубацин) и ингибиторами протеасом (бортезомиб и

карфилзомиб) вызывала синергическую плазмоклеточную цитотоксичность в доклинических исследованиях. Международные клинические исследования I–II фазы, комбинирующие ингибиторы HDAC вориностат или панобиностат с бортезомибом, позволили получить ответ у большинства пациентов с рецидивирующей бортезомиб-резистентной ММ. Селективный ингибитор HDAC6 прошел быстрый путь от лаборатории до клинических испытаний и дает возможность более избирательно блокировать аггрессивную деградацию в монорежиме или в сочетании с бортезомибом.

### Резюме

Перспективные исследования направлены на создание новой классификации ММ, базирующейся на данных изучения генома опухолевых клеток. Особое внимание обращается на индивидуализацию терапии ММ. Разрабатываются новые препараты иммунотерапии (моноклональные антитела и иммунотоксины), а также вакцины и средства таргетного воздействия на опухоль. Есть надежды, что ММ станет хроническим заболеванием с сохранением длительного полного противоопухолевого ответа у значительного числа больных.

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

*Вторая лекция была прочитана Sergio Giralt (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк).*

Высокодозное лечение мелфаланом в монорежиме с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) — неотъемлемая составляющая программной терапии ММ последние 25 лет. Несколько исследований III фазы показало более высокую эффективность этого лечения в сравнении со стандартной химиотерапией без аутоТГСК. Согласно текущим испытаниям, первоначальная индукционная терапия может повлиять на результаты трансплантации, а долгосрочный контроль заболевания может быть достигнут у значительного числа пациентов с применением различных вариантов посттрансплантационной поддерживающей терапии.

Прошло более 25 лет с тех пор, как было продемонстрировано клиническое значение отработки дозы мелфалана. У ранее не получавших лечения пациентов общая частота ответа на мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> составила 78 %, при этом у 27 % пациентов достигнута полная ремиссия (ПР). Частота частичной ремиссии (ЧР) составила 51 % при средней продолжительности ответа 19 мес. Необходимо отметить, что в настоящее время идет детальная переоценка роли высокодозного лечения при ММ с последующей аутоТГСК. И для этого имеются серьезные основания.

### Оптимальное индукционное лечение до аутоТГСК

Долгие годы оставались неразработанными режимы противоопухолевой лекарственной терапии, предшествовавшие высокодозному этапу лечения мелфаланом с последующей аутоТГСК. Выбор оптимального индукционного режима и его эффективность на предвысокодозном этапе влияют на результаты лечения после аутоТГСК. В рандомизированном исследовании по сравнению индукции талидомидом и дексаметазоном vs VAD (винкристин, доксорубин и дексаметазон) показано, что уровень очень хорошего частичного ответа

(оХЧР) составил 34,7 и 12,6 % соответственно. Однако при оценке результатов лечения после аутоТГСК этот же показатель (оХЧР) в сравниваемых группах оказался приблизительно одинаковым — 42 и 44 % соответственно. Стало ясно, что на этапе индукции оптимальны режимы на основе бортезомиба. Индукция на основе леналидомида в настоящее время наиболее часто используется в США у пациентов — кандидатов для трансплантации костного мозга. Преимущество комбинации леналидомида с дексаметазоном заключается в возможности применения препаратов внутрь, кроме того, комбинация препаратов отличается удовлетворительной переносимостью. Ретроспективный анализ показал, что пациенты, которые подвергались аутоТГСК после 4 курсов терапии леналидомидом и дексаметазоном, имели 3-летнюю общую выживаемость (ОВ) 94 % и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) 64 %. Было показано, что дальнейшая интенсификация индукционных режимов повышает уровень противоопухолевого ответа перед аутоТГСК, но не влияет на показатели ОВ. В целом у пациентов, имеющих возможность трансплантации, индукция на основе бортезомиба приводит к лучшему контролю заболевания после трансплантации и схему PAD следует считать стандартом лечения.

### **Роль аутологичной ТГСК**

До появления иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасом частота ПР после индукционной терапии составляла менее 10 %. Поэтому обоснованием перехода к высокодозной химиотерапии с поддержкой аутоТГСК было увеличение глубины ответа и количества больных, которые достигли ПР. Обобщены данные 6 крупных рандомизированных исследований по сравнению программы с однократной аутоТГСК со стандартной химиотерапией на основе алкилирующих агентов. Частота ПР была значительно выше при включении аутоТГСК в программу лечения, что зарегистрировано в 5 из 6 исследований. Показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ оказались выше у больных с аутоТГСК. Метаанализ 9 рандомизированных исследований подтвердил, что однократная аутоТГСК сопровождалась увеличением БСВ, но не ОВ. В работах В. Varlogie и соавт. показана возможность тандемной аутоТГСК с использованием мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> для первой аутоТГСК и мелфалана в той же дозе в монорежиме либо с добавлением тотального облучения тела при второй аутоТГСК. До этапа второй аутоТГСК дошло 93 (76 %) из 123 пациентов, включенных в исследование. При тандемной аутоТГСК получено 40 % ПР с медианой БСВ 49 мес. Далее в целой серии работ показаны преимущества тандемной аутоТГСК по сравнению с однократной аутоТГСК как по непосредственным, так и отдаленным результатам терапии. М. Attal и соавт. сообщили о 399 больных моложе 60 лет, рандомизированных для однократной или тандемной аутоТГСК. Тандемная аутоТГСК существенно улучшила показатели 7-летней БСВ и ОВ. М. Savo и соавт. рандомизировали 321 пациента для проведения однократной или тандемной аутоТГСК. Больные после тандемной аутоТГСК имели существенно большую вероятность достижения ПР (33 vs 47 %) и длительной БСВ (медиана 23 vs 35 мес.). Однако преимуществ по показателям ОВ не наблюдалось. Следует отметить, что ни одно из этих исследований не включало

индукционной терапии иммуномодулирующими препаратами или ингибитором протеасом. Исследовательская группа из медицинского центра Университета Арканзаса за последние два десятилетия сообщила о важных наблюдениях, касающихся роли тандемной трансплантации и интенсивной терапии при ММ. Эта группа показала, что при ММ возможен долгосрочный контроль над заболеванием и что цитогенетические аномалии и исходный уровень  $\beta$ 2-микроглобулина влияют на долгосрочные результаты лечения. Опыт «Тотальной терапии II» и «Тотальной терапии III» подчеркнул целесообразность и эффективность интенсифицированной индукции, последующей консолидации и поддерживающей терапии для достижения лучших непосредственных и отдаленных результатов в группе пациентов стандартного цитогенетического риска. Однако в перспективе предстоит определить, оправдана ли такая интенсифицированная индукционная терапия и посттрансплантационная консолидация у всех больных ММ или она должна проводиться в соответствии с категориями риска.

### **Посттрансплантационная терапия**

Несмотря на интенсивную индукцию и тандемную аутоТГСК на этапе консолидации, рецидив ММ неизбежен у пациентов, не получающих посттрансплантационную терапию. Вопросы поддерживающей терапии после аутоТГСК обсуждались на конгрессе ASH в 2009 г. На тот момент поддерживающая терапия талидомидом в монорежиме позволила повысить показатели БСВ, отмечено потенциальное влияние на ОВ после аутоТГСК. В дальнейшем талидомид изучался в нескольких рандомизированных исследованиях. В 2 из них показано улучшение ОВ в группе пациентов, получавших талидомид, однако побочные эффекты затрудняли его использование. Леналидомид имеет более безопасный профиль токсичности и интенсивно изучается в качестве поддерживающей терапии после ТГСК. Завершены и недавно опубликованы результаты 2 рандомизированных исследований леналидомида. В исследовании IFM 2005-02 614 пациентов были рандомизированы для лечения либо леналидомидом, либо плацебо после аутоТГСК и 2 циклов интенсивной терапии леналидомидом. При медиане наблюдения 34 мес. медиана БСВ составила 42 мес. в группе леналидомида vs 24 мес. в группе больных, получавших плацебо. Ко времени представления данных существенной разницы в ОВ получено не было, но отмечено увеличение риска вторых злокачественных опухолей (в первую очередь, гематологических) при поддерживающей терапии леналидомидом. Обновленные результаты исследования CALGB 100104 были доложены на международном рабочем совещании по ММ в Париже. Как и в исследовании IFM 2005-02 отмечалось значительное улучшение БСВ у пациентов, получавших поддерживающую терапию леналидомидом (медиана 43,6 vs 21,5 мес. в группе плацебо). При медиане наблюдения 18 мес. отмечалось значительно меньшее число летальных исходов в группе больных, получавших лечение леналидомидом по сравнению с плацебо (21 vs 37 случаев). Отдельный анализ показал, что преимущество поддерживающей терапии леналидомидом обнаруживается независимо от ответа на аутоТГСК и типа индукционной терапии.

Поддерживающая терапия бортезомибом также продемонстрировала снижение риска рецидива после

аутоТГСК. P. Sonneveld и соавт. сообщили о результатах лечения 626 пациентов, получавших индукционную терапию бортезомибом в комбинации с доксорубицином и дексаметазоном. После аутоТГСК больные были рандомизированы на две группы: в первой назначали бортезомиб каждую неделю в течение 2 лет, во второй — талидомид во время индукции и после аутоТГСК. Терапия бортезомибом была более эффективной (охЧР  $\geq 60$  vs 40 % в группе, получавшей лечение талидомидом). Многофакторный анализ показал, что терапия бортезомибом позволила улучшить БСВ и ОВ. В целом использование иммуномодулирующих препаратов и бортезомиба в качестве поддерживающей терапии после аутоТГСК улучшает результаты лечения больных ММ. Проблема повышенного риска вторых опухолей при поддерживающей терапии леналидомидом требует дальнейшего изучения. На сегодня имеющиеся данные позволяют высказать предположение о целесообразности проведения (эффективности) поддерживающей терапии после аутоТГСК у большинства пациентов с ММ, особенно при наличии МОБ. В то же время оптимальный тип и длительность поддерживающей терапии предстоит еще определить.

#### **Роль аллоТГСК при множественной миеломе**

Недавно рассмотрена международной рабочей группой по миеломе (IMWG). Многочисленные исследования по сравнению аутоТГСК и аллоТГСК с использованием РИК были представлены в этом обзоре. Результаты крупного исследования, проведенного Blood and Marrow Clinical Trials Network, не были включены в обзор IMWG. В этом исследовании 625 пациентам со стандартным биологическим риском ММ назначали тандемную аутоТГСК с мелфаланом в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> ( $n = 436$ ) или аутоТГСК с мелфаланом в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> с последующей аллоТГСК после кондиционирования флударабином с включением тотального облучения тела ( $n = 189$ ). 3-летняя БСВ составила 46 % при тандемной аутоТГСК vs 43 % при аутологичной с последующей аллогенной ТГСК ( $p = 0,67$ ). Показатели 3-летней ОВ также существенно не различались: 80 % при тандемной аутоТГСК vs 77 % при аутологичной с последующей аллогенной ТГСК ( $p = 0,19$ ). АллоТГСК как часть начального лечения должна использоваться в рамках клинических исследований. Этот подход следует рассматривать у молодых пациентов (< 55 лет) с высокой степенью риска заболевания (например, del17p, плазмочелочный лейкоз, аномалии хромосомы 1, недостаточный ответ на индукционную терапию) при наличии совместимого донора. В настоящее время использование РИК при аллоТГСК у больных ММ стало общепринятым. Однако следует иметь в виду, что в последнем анализе реестра наблюдается повышенный риск рецидива при использовании РИК по сравнению с МАК. Это означает, что дозовый режим влияет на долгосрочные результаты терапии ММ и что степень интенсивности режимов кондиционирования при аллоТГСК должна стать важным предметом изучения в будущих исследованиях.

#### **Стандарт медицинской помощи на 2011 г. для пациентов, имеющих возможность трансплантации костного мозга**

С целью достичь максимально длительной ремиссии большинство экспертов рекомендуют всем пациентам — кандидатам на трансплантацию участие в проспективных клинических исследованиях. Вне клинических исследований оптимальной индукционной терапией будут

комбинации на основе бортезомиба или леналидомида. У пациентов с высоким риском заболевания индукционную терапию на основе бортезомиба либо иммуномодулирующих препаратов (леналидомид или талидомид) и дексаметазона следует считать методом выбора (при отсутствии противопоказаний к этим препаратам). Оптимальная продолжительность индукционной терапии не установлена, но большинство экспертов рекомендуют проводить 4–6 циклов индукции, прежде чем приступить к сбору гемопоэтических стволовых клеток и высокодозной консолидации.

Посттрансплантационное лечение должно проводиться всем пациентам, не достигшим ПР после первоначальной индукции и консолидации. Пациентам, которые достигли ПР, следует рекомендовать продолжение терапии иммуномодулирующими препаратами или ингибиторами протеасом. В то же время в группе пациентов с низким риском заболевания, которые достигли ПР или охЧР после индукции и консолидации, представляется оправданным динамическое наблюдение.

#### **Вопросы будущего**

Выделение ММ высокого риска по результатам цитогенетического исследования опухолевых клеток и профилю экспрессии генов позволило исследователям разработать риск-стратифицированную стратегию. Так же как при разработке стратегий для ММ высокого риска, важное значение имеют клинические испытания, направленные на снижение интенсивности терапии для пациентов с низким риском заболевания (согласно международной системе стадирования и цитогенетики). Улучшение результатов трансплантации в течение ближайших 5 лет потребует освоения новых стратегий по следующим направлениям:

- снижение летальности в период высокодозной химиотерапии;
- повышение эффективности режимов кондиционирования;
- инновационные виды лечения после трансплантации.

#### **ОПТИМАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ И ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ**

*Третью лекцию прочитала Donna E. Reece (Princess Margaret Hospital, Торонто).*

В течение последних двух десятилетий высокодозная химиотерапия мелфаланом и аутоТГСК остаются неотъемлемой частью терапии первой линии для большинства больных ММ в возрасте до 60–65 лет. Международная система стадирования (ISS), учитывающая исходный уровень  $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина, применима к реципиентам гемопоэтических стволовых клеток. Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) позволяет обнаружить прогностически неблагоприятные хромосомные нарушения t(4;14) и del17p (делецию р53). Пациенты с этими хромосомными аномалиями имеют медиану БСВ 8–9 мес., а медиану ОВ — менее 2 лет при проведении одной аутоТГСК с использованием старых технологий. Новые прогностические системы учитывают профиль экспрессии генов и пролиферативные индексы. Они позволяют определить около 15 % пациентов, которые умирают от ММ в течение 2 лет даже при использовании современных трансплантационных технологий. Другим

прогностическим фактором служит факт достижения ПР после ТГСК. Достижение ПР, почти полной ПР (пПР) (за исключением положительной иммунофиксации) и/или оХЧР (снижение моноклонального белка в сыворотке 90 % и более) было связано с лучшей БСВ и ОВ в различных исследованиях. Используя многопараметрическую проточную цитометрию как метод выявления МОБ, две исследовательские группы показали, что отсутствие МОБ было наиболее значимым прогностическим фактором для долгосрочной БСВ и ОВ.

### **Индукционная терапия перед ТГСК**

Многочисленные исследования показали, что пациенты, достигшие ПР, пПР и/или оХЧР после ТГСК, имеют более длительную ремиссию и продолжительность жизни по сравнению с пациентами с менее выраженным противоопухолевым эффектом. В литературе имеется достаточно сведений о высокоэффективных индукционных режимах терапии при ММ. В этих исследованиях бортезомиб и дексаметазон применялись в комбинации с такими цитостатическими агентами, как циклофосфамид, пегилированный липосомальный доксорубин или леналидомид.

Все перечисленные выше препараты, а также режимы, содержащие инновационные лекарственные средства, имеют превосходство с точки зрения достижения более высоких непосредственных результатов лечения после индукционной терапии (ПР/пПР). Режимы на основе талидомида, такие как thal + dex и TAD, имеют токсичность, наблюдаемую при использовании иммуномодулирующих препаратов (периферическая нейропатия, запор, усталость и повышенный риск венозных тромбозов). Самые высокие показатели ответа наблюдались при использовании трехкомпонентных режимов, содержащих бортезомиб и иммуномодулирующие препараты, а также комбинация RVD, разработанная группой Dana Farber, которая использовалась в исследованиях нескольких крупных кооперативных групп. Для уменьшения риска нейропатии III–IV степени без ущерба для ответов используется менее интенсивная доза бортезомиба — 1 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю в режиме vTD или 1,5 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в режиме CyVorD. Кроме того, требуется антивирусная профилактика герпетической инфекции при терапии бортезомибом.

### **Посттрансплантационная терапия**

Поддерживающая терапия при ММ — это любое противоопухолевое лечение, назначенное после завершения индукционной терапии у пациентов, достигших ответа или находящихся в состоянии стабилизации (без признаков прогрессирования), с целью улучшить показатели выживаемости. В ранних исследованиях после аутоТГСК использовались кортикостероиды или интерферон- $\alpha$ . Появление инновационных более эффективных средств вызвало новый интерес к поддерживающей терапии при ММ. Результаты нескольких клинических исследований III фазы к настоящему времени уже опубликованы. Концепция консолидирующей посттрансплантационной терапии при ММ сформулирована как часть программы «Тотальной терапии». Следует признать, что при ММ различие между поддерживающей терапией и консолидационным (обычно посттрансплантационным) лечением до настоящего времени четко не обозначено. Тем не менее целью консолидационной терапии при ММ служит повы-

шение глубины и продолжительности противоопухолевого ответа после аутоТГСК.

### **Поддерживающая терапия**

**Иммуномодулирующие средства** талидомид и леналидомид наиболее часто используются для поддержания полученного противоопухолевого эффекта. Обобщены данные 7 рандомизированных исследований талидомида после аутоТГСК. Эти исследования отличаются режимами индукции, типом аутоТГСК (однократная или тандемная), сроком назначения талидомида и его дозировками, сопутствующим применением кортикостероидов и группами сравнения. Несмотря на эти различия, поддерживающая терапия талидомидом приводила к более длительной БСВ, хотя преимущества по ОВ были сомнительными. В связи с разнообразными подходами в многочисленных клинических исследованиях к формированию групп пациентов окончательный вывод об оптимальном использовании поддерживающего лечения талидомидом до настоящего времени не сформулирован. Необходимость и целесообразность поддерживающей терапии талидомидом не получили всеобщего признания, и такой подход практически не используется вне клинических исследований из-за значительной токсичности препарата (периферическая нейропатия, сонливость, запор, кожная сыпь, риск венозных тромбозов). Перечисленные осложнения снижают качество жизни пациентов и служат причиной отмены талидомида даже при использовании его в низких дозах.

Целая серия клинических исследований посвящена изучению другого иммуномодулирующего препарата — леналидомида — в поддерживающей (посттрансплантационной) терапии при ММ. В целом исследователи отмечали улучшение показателей долгосрочной выживаемости и приемлемый уровень токсичности. Однако неожиданным оказалось увеличение частоты вторичных опухолей, в т. ч. вторичного МДС и/или ОМЛ до 6,5 %. В тех случаях, когда в качестве препарата поддерживающей терапии используется талидомид, больные при развитии рецидива могут сохранять чувствительность как к леналидомиду, так и бортезомибу. Напротив, при применении в поддерживающем режиме леналидомида чувствительность рецидивной опухоли к талидомиду минимальная.

### **ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕНАЛИДОМИДОМ ИЛИ БОРТЕЗОМИБОМ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТГСК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ И ЕЕ ПОЛЬЗА. РИСК РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

*Четвертая лекция была представлена Emma Scott (больница Университета Пенсильвании, Филадельфия) и Donna Reese (больница принцессы Маргарет, Торонто).*

Авторы провели поиск литературы в базе данных PubMed с января 2005 г. по июнь 2011 г., а также выполнили обзор последних тезисов 52-го ежегодного конгресса Американского общества гематологов в декабре 2010 г., международного рабочего совещания по ММ в мае 2011 г. и ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии в июне 2011 г.

Поддерживающая терапия леналидомидом изучалась в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях по сравнению низких доз леналидомида (10–15 мг/сут) с плацебо после аутоТГСК: IFM 2005-02 и CALGB-100104. Режимы индукции были стандартными в обоих исследованиях. Отдельным пациентам в исследовании IFM 2005-02 проводилась двойная трансплантация. Все

пациенты получили 2 цикла посттрансплантационной консолидации леналидомидом в дозе 25 мг/сут с последующей рандомизацией больных в группу, получающую плацебо, или в группу, получающую поддерживающую терапию леналидомидом. В обоих этих исследованиях сообщается об улучшении отдаленных результатов лечения. Медианы времени до прогрессирования (CALGB) и БСВ (IFM) составили 42–43,6 мес. в группе леналидомида по сравнению с 21–24 мес. в группе плацебо с существенным улучшением выживаемости в исследовании CALGB, опубликованном на международном рабочем совещании по ММ в мае 2011 г. Это преимущество наблюдалось во всех стратифицированных подгруппах, в т. ч. с уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина выше или ниже 3 мг/л в обоих исследованиях, при цитогенетическом профиле (делеция хромосомы 13) и ответе после трансплантации в исследовании IFM 2005-02. В то время как краткосрочная токсичность была приемлемой в этих исследованиях, выявлено увеличение количества вторичных злокачественных опухолей при медиане наблюдения 1,6–3,1 года (6,5 % в группе леналидомида *vs* 1,6–2,6 % в группе плацебо). Частота ОМЛ и МДС составила 1,7–3,4 % в группе леналидомида *vs* 0,4–0,7 % в группе плацебо. Для дальнейшего выяснения потенциальной опасности вторичных опухолей, связанных с лечением леналидомидом, были рассмотрены данные исследования

терапии этим препаратом у пациентов без ТГСК. По результатам ретроспективного анализа вторичных опухолей в 2 исследованиях III фазы (ММ-009 и ММ-010) показано, что в группе леналидомид + дексаметазон вторые опухоли диагностированы у 8 (2,3 %) больных (2 — МДС и 6 — солидные опухоли). В группе плацебо + дексаметазон вторые опухоли развились у 2 (0,6 %) пациентов, причем обе были солидными.

Представлены результаты ретроспективного анализа объединенных данных 11 исследований, в которых были группы с использованием леналидомида в течение 24 мес. и более. У 57 из 3839 пациентов диагностированы вторичные злокачественные опухоли (8 — МДС, 1 — ОМЛ, 2 — В-клеточные неходжкинские лимфомы, 46 — солидные опухоли). У 22 (7 %) из 313 пациентов, получавших поддерживающее лечение леналидомидом и дексаметазоном более 24 мес., развились следующие вторичные опухоли: 4 МДС, 1 ОМЛ, 17 солидных.

Продолжается анализ поддерживающей терапии леналидомидом с целью определить долгосрочный риск вторичных опухолей. У пациентов с ММ стандартного риска необходимость поддерживающей терапии после трансплантации сомнительна. Для оценки истинного риска вторичных опухолей у больных ММ на фоне или после поддерживающей терапии леналидомидом требуется более длительное наблюдение.

