

отдельных вариантов ОМЛ, которые еще предстоит определить.

**Полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА)**, будучи базисной неотъемлемой частью современной терапии острого промиелоцитарного лейкоза, продолжает исследоваться и при других вариантах ОМЛ. Результаты противоречивы. В нескольких исследованиях были

показаны преимущества АТРА в терапии ОМЛ с изолированной мутацией гена NPM1 в отсутствие мутации FLT3-ITD по частоте достижения ПР и бессобытийной выживаемости. Противоположные результаты были получены в крупном исследовании британской группы MRC. Таким образом, АТРА, по всей видимости, может иметь свое место в терапии отдельных вариантах ОМЛ.

## МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

Образовательная программа 17-го конгресса ЕНА по множественной миеломе включала три лекции.

**Первая лекция «Биологическая характеристика множественной миеломы»** была представлена F.E. Davies из отдела молекулярной патологии Института исследования рака в Саттоне (Великобритания).

В течение последнего десятилетия имеется огромный прогресс в понимании молекулярной биологии множественной миеломы (ММ). Генетические исследования показали, что гипердиплоидность и транслокации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов представляют собой первичные генетические повреждения при ММ. Далее происходит ряд других генетических нарушений: делеции и удлинения хромосом, мутации генов и эпигенетические модификации, которые приводят клетку к миеломному фенотипу. Эти молекулярные перестройки изменяют ключевые сигнальные пути роста и выживания плазматических клеток. В молекулярной генетике эти сигнальные пути имеют устоявшиеся названия JAK/STAT, RAS/RAF/MAPK, NFκB, MYC и PI3K и др. В начале патологического процесса существует сложная взаимосвязь между миеломной клеткой и поддерживающим ее микроокружением. Во время прогрессирования заболевания приобретение дальнейших перестроек позволяет клеткам стать независимыми от стромальных взаимодействий и развивать резистентность к лечению. Некоторые генетические повреждения влияют на клинический исход или представляют собой потенциальные терапевтические мишени. Автор делает вывод, что миелома развивается как следствие многоступенчатого процесса, при котором клетки накапливают генетические перестройки, обеспечивающие выборочное преимущество роста. С точки зрения молекулярной генетики ММ — это не одна болезнь, а ряд связанных болезней, каждая из которых имеет отдельный молекулярный патогенез. Было показано, что ингибирование ключевых сигнальных путей на молекулярном уровне вызывает гибель миеломных клеток в лабораторных условиях. В настоящее время биологическая информация используется в клинике в основном для определения прогноза. Однако, по мнению автора, в недалеком будущем терапия ММ будет основываться на полной индивидуальной характеристике опухоли у каждого пациента, позволяющей проводить лечение, направленное на аномальные сигнальные пути этой конкретной опухоли. Уже становится очевидным, что потребуются несколько терапевтических средств, которые будут нацелены как на опухолевые клетки, так и на костномозговое микроокружение.

**Вторая лекция «Старые и новые стратегии лечения вновь выявленных пожилых пациентов с множественной миеломой, не кандидатов на трансплантацию»** была представлена M.V. Mateos и J.F. San Miguel из Института биомедицинских исследований и Университета Саламанки (Испания).

ММ составляет 1 % всех злокачественных опухолей и 10 % гематологических злокачественных новообразований. Медиана возраста на момент выявления заболевания составляет 70 лет, а  $\frac{2}{3}$  больных старше 65 лет. Результаты лечения больных ММ значительно улучшились за последнее десятилетие. Основные достижения касаются молодых пациентов в связи с применением высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и новых препаратов в начале лечения. Применение новых режимов лечения на основе талидомида, бортезомиба и леналидомида расширило возможности и для больных старше 65 лет, не подходящих для трансплантации. В то время как увеличение показателей общей выживаемости (overall survival, OS) и выживаемости без прогрессирования (progressive free survival, PFS) остается конечной целью, продление периода без лечения и хорошее качество жизни стали целями, не менее важными. В эпоху лечения мелфаланом и преднизолоном (МР) задача заключалась в достижении частичного ответа (partial response, PR). В настоящее время, благодаря новым препаратам, полный ответ (complete response, CR) стал новой целью и у пожилых пациентов. Важность CR была подчеркнута в ряде исследований, которые показали, что пациенты, достигшие CR, имели лучшую выживаемость по сравнению с теми, у кого получен PR или менее выраженный эффект.

В ретроспективном анализе объединенных данных 1175 пациентов с вновь диагностированной ММ, получавших МР и новые препараты, достижение CR было связано с улучшением PFS и OS: 3-летняя PFS составила 67 % у пациентов, которые достигли CR vs 27 % у пациентов с очень хорошим частичным ответом (very good partial response, VGPR) или PR. 3-летняя OS была 91 % у пациентов, которые достигли CR, и 67–70 % у пациентов с VGPR или PR.

**Таким образом, для контроля эффективности лечения методы с высокой чувствительностью также должны применяться у пациентов пожилого возраста, т. к. это может помочь врачам определить оптимальный уровень ответа, индивидуализировать интенсивность и продолжительность лечения с приемлемым уровнем**

**токсичности.** Обзор представляет сводные данные о результатах лечения старыми препаратами, режимами на основе мелфалана, а также комбинациями на основе талидомида, бортезомиба и леналидомида, которые становятся новым стандартом лечения больных ММ, не подходящих для трансплантации. Обсуждается потенциальная роль поддерживающего/непрерывного лечения, а также новых препаратов у пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска и сопутствующими заболеваниями.

### **Какой индукционный режим оптимальный?**

#### **Классические сочетания**

Мелфалан был первый алкилирующий препарат для лечения больных ММ, а режим МР был стандартом медицинской помощи на протяжении 30 лет, хотя эта схема обеспечивала только PR у 40–60 % пациентов и менее 5 % CR. Изучались более сложные комбинации на основе алкилирующих препаратов по сравнению с МР. В метаанализе 27 рандомизированных исследований сравнивали МР с различными комбинациями препаратов и показали, что, несмотря на более высокий уровень общего ответа (overall response rate, ORR) в комбинациях, OS не увеличивалась и режим МР оставался стандартом лечения.

Дексаметазон (D) вместо преднизолона также был оценен в 2 исследованиях, сравнивающих МР с режимами на основе дексаметазона, — улучшения выживаемости не наблюдалось. Кроме того, в режимах с дексаметазоном отмечалась большая токсичность.

Совсем недавно в арсенал лечения ММ был включен бендамустин. В настоящее время он одобрен для лечения вновь выявленных больных ММ, не кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК, которые не могут лечиться талидомидом или бортезомибом в связи с периферической нейропатией. Основанием для его одобрения было рандомизированное исследование, в котором бендамустин + преднизолон (BP) сравнивали с МР. ORR составил 75 % в группе BP и 70 % в группе МР. Однако уровень CR составлял 32 % для BP по сравнению с 13 % для МР ( $p = 0,007$ ), с преимуществом во времени до неудачи лечения (14 мес. для BP и 10 мес. для МР;  $p = 0,02$ ), без различий в OS. Профиль токсичности был сопоставим, гематологическая токсичность, тошнота и рвота чаще отмечались в группе BP.

#### **Режимы на основе талидомида**

Сравнение комбинации МР + талидомид (МРТ) со стандартным режимом МР проводилось в 6 рандомизированных исследованиях. В группе МРТ уровень PR был 42–76 %, в группе МР — 28–48 %. Результаты, полученные при использовании режима МРТ, позволяют утверждать, что комбинация из трех препаратов превосходит по эффективности стандартный МР; эти данные дают основание использовать МРТ в качестве одного из стандартов лечения пожилых пациентов, которым нельзя выполнить трансплантацию. Метаанализ объединенных данных 1682 пациентов из 6 испытаний МРТ показал, что добавление талидомида к МР в первой линии у пожилых пациентов приводит к значительному улучшению показателей PFS и OS. Почечная недостаточность (ПН) у 6–23 % пациентов и венозная тромбоэмболия (ВТЭ) — у 3–12 % были наиболее частыми осложнениями III–IV степени, связанными со схемой МРТ. Профилактика тромбозов необходима при использовании МРТ. Другие два режима на основе талидомида как терапия первой линии были оценены в исследовании III фазы.

Режим талидомид + дексаметазон (TD) сравнивался с МР в когорте пожилых пациентов. TD индуцировал более высокий уровень ответа, чем МР (68 vs 50 %;  $p = 0,002$ ), но OS была значительно короче при применении режима TD, причем этот эффект был более выраженным у пациентов старше 75 лет. Данный парадоксальный результат объясняется более высокой летальностью, не связанной с болезнью. Было проведено исследование по сравнению эффективности и безопасности режима циклофосфамид + талидомид + сниженная доза дексаметазона (CTDa) и схемы МР у пожилых пациентов. CTDa показал значительно лучший ORR (CTDa — 64 %, МР — 33 %), однако показатели PFS и OS были сопоставимы в обеих группах. CTDa был связан с более высокой частотой ВТЭ, ПН и инфекций, чем МР.

#### **Режимы на основе бортезомиба**

В рандомизированном исследовании III фазы VISTA бортезомиб + МР (VMP) сравнивали с МР в группе из 682 вновь выявленных больных ММ. Добавление бортезомиба к МР значительно улучшило ORR (71 vs 35 %;  $p < 0,001$ ), в т. ч. уровень CR (30 vs 4 %;  $p < 0,001$ ) и время до прогрессирования (time to progression, TTP) по сравнению с МР. Данные предварительного анализа OS с медианой наблюдения 16,3 мес. показали, что режим VMP превосходил МР. Обновленный анализ при медиане наблюдения около 3 лет подтвердил значительное преимущество режима VMP в отношении OS. Окончательный анализ, проведенный при медиане наблюдения 60,1 мес., продемонстрировал сохраняющееся значительное преимущество схемы VMP по сравнению с МР с увеличением медианы OS на 13,3 мес. (56,4 vs 43,1 мес.). Тем не менее добавление бортезомиба к МР также увеличило количество осложнений III или IV степени, связанных с лечением: ПН (14 %) и желудочно-кишечных расстройств (19 %). ПН была контролируемой и обратимой у большинства пациентов, антивирусная профилактика снижала частоту герпетической инфекции до уровня, аналогичного МР (3–4 %). **Основываясь на этих данных, режим VMP был признан в качестве нового стандарта терапии первой линии для пожилых пациентов с ММ, не кандидатов на трансплантацию.**

Кроме того, в исследовании III фазы оценивалась эффективность и безопасность трех индукционных режимов на основе бортезомиба: бортезомиб + дексаметазон (VD), бортезомиб + талидомид + дексаметазон (VTD) и VMP у 502 пациентов. При использовании схемы VD частота PR составила 73 %, для VTD — 80 % и для VMP — 69 %, частота CR составила 24, 36 и 31 % соответственно. Наибольшая эффективность наблюдалась в группе VTD, но частота неблагоприятных событий была также более высокой у больных, получавших лечение по этой схеме: ПН III степени и выше — 24 % по сравнению с 19 % на фоне режимов VD и VMP.

#### **Режимы на основе леналидомида**

Леналидомид в комбинации с дексаметазоном (Len/Dex) продемонстрировал превосходство над дексаметазоном + плацебо в рандомизированном исследовании Southwest Oncology Group (SWOG) в первой линии терапии, включая пациентов старше 65 лет. В этом исследовании режим Len/Dex улучшил ORR и показатель PFS, но не OS. В рандомизированном открытом исследовании ECOG сравнивали леналидомид в сочетании с высокими (Len/Dex) и низкими дозами дексаметазона (Len/dex) у

вновь выявленных больных ММ. В этом исследовании участвовали пожилые пациенты, не подходящие для трансплантации, а также более молодые пациенты, отказавшиеся от трансплантации после 4 циклов лечения. Режим Len/Dex приводил к более высокому ORR, чем Len/dex (79 vs 68 %;  $p = 0,008$ ), но 1-летняя выживаемость была выше в группе с низкими дозами дексаметазона и не отличалась за 3-летний период наблюдения. Однако у пациентов старше 65 лет наблюдалось преимущество в выживаемости при низкодозном режиме, когда исключили 5 % летальных исходов в течение первых 4 мес. лечения. По крайней мере, частично это различие связано с большей токсичностью высоких доз дексаметазона.

Комбинация мелфалана, преднизолона и леналидомида с последующей поддерживающей терапией леналидомидом (MPR-R) была сопоставлена с режимами MP и MPR фиксированной длительности в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (MM-015) у вновь выявленных пожилых пациентов. По сравнению с MP индукционное лечение MPR приводило к более высокому уровню ответа (77 vs 50 %) с большей частотой CR (18 vs 5 %). Наиболее значимыми нежелательными явлениями были нейтропения (36 % IV степени), тромбоцитопения (13 % IV степени) и инфекции (15 %). **Несмотря на то что окончательные результаты этого исследования еще не опубликованы, сочетание MPR (MP + леналидомид), по-видимому, станет еще одной важной схемой начального лечения для пожилых больных ММ, не кандидатов на трансплантацию.**

#### **Режимы, включающие бортезомиб и иммуномодуляторы (IMiDs)**

Испанская группа по изучению ММ провела сравнение режима VTP с ранее указанной схемой со сниженной интенсивностью введения бортезомиба и VMP в качестве индукционной терапии с целью уменьшить токсичность. После 6 циклов индукции ORR составил 81 %, в т. ч. CR 28 %. После непрерывного лечения по схемам VT или VP в качестве поддерживающей терапии 5-летняя OS составила 53 %. Почечная недостаточность III или IV степени отмечена у 9 % больных.

В итальянском исследовании (VMPT vs VMP) комбинация четырех препаратов с последующей поддержкой VT приводила к развитию ПН III или IV степени в 8 % случаев, ORR после индукционной терапии составил 89 %, CR — 38 %, 3-летняя PFS — 56 % и 3-летняя OS — 89 %.

Ряд исследований посвящен изучению эффективности комбинации бортезомиба, леналидомида и дексаметазона с добавлением циклофосфида и без него или в сочетании с пегилированным липосомальным доксорубицином. В эти исследования не включались пациенты — кандидаты на трансплантацию.

#### **Как улучшить и поддерживать эффект лечения? Роль непрерывной терапии**

Несмотря на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения, в связи с внедрением новых препаратов рецидивы при ММ неизбежны. Последние данные показывают, что длительное лечение может быть адекватным подходом для поддержания ремиссии и сохранения контроля над опухолью. У пожилых пациентов эффект длительного лечения должен быть сбалансирован с переносимостью и удобством использования.

#### **Поддерживающая терапия талидомидом**

В целом результаты исследований показали, что поддерживающее лечение талидомидом не является методом выбора в связи с плохой его переносимостью.

#### **Поддерживающая терапия бортезомибом**

Испанское исследование, сравнивавшее лечение VMP и VTP в качестве индукционной терапии, включало фазу поддерживающей терапии VT или VP продолжительностью до 3 лет. Поддерживающая терапия повысила общий уровень CR с 24 до 42 % и была немного выше для VT по сравнению с VP (46 vs 39 %). Оба режима были хорошо переносимы без серьезной гематологической токсичности, хотя поддерживающее лечение VT было связано с более высокой частотой ПН (9 vs 3 %). Итальянское исследование, в котором сравнивали VMPT в качестве индукционной терапии с VMP, также включало поддерживающую фазу VT. Поддерживающее лечение в группе VMPT-VT повысило CR до 38 %. Использование VT в качестве поддерживающего лечения было связано с весьма значительным снижением риска прогрессирования заболевания, медиана PFS была 37 мес. по сравнению с 27 мес. в группе VMP без поддерживающей терапии. Однако о существенном улучшении OS до сих пор не сообщалось. Поддерживающее лечение VT хорошо переносилось: гематологическая токсичность III или IV степени была зарегистрирована у 3 % больных, а ПН III–IV степени — у 5 % пациентов.

#### **Поддерживающая терапия леналидомидом**

Эффективность и безопасность непрерывного лечения леналидомидом у пожилых пациентов, которым нельзя выполнить трансплантацию, были оценены в исследовании III фазы MM-015. После индукции MPR в одной группе больные получали поддерживающее лечение леналидомидом до прогрессирования заболевания (MPR-R), а в другой — MPR не получали. PFS значительно улучшилась в группе MPR-R по сравнению с MPR (31 vs 13,2 мес.;  $p < 0,001$ ), без различий в OS. Поддерживающее лечение леналидомидом переносится так же хорошо, как и плацебо, с очень низким уровнем тромбоцитопении III или IV степени, нейтропении, ВТЭ и слабости (1–3 %).

#### **Роль новых препаратов у пожилых пациентов с неблагоприятным прогнозом, связанным с цитогенетическими аномалиями высокого риска**

Примерно 25 % пожилых больных ММ имеют цитогенетические аномалии, связанные с высоким риском прогрессии болезни и очень плохим прогнозом. Цитогенетический профиль высокого риска включает del(17p), t(4;14) и/или t(14;16). Неясно, способны ли новые препараты улучшать выживаемость таких пациентов, особенно с del(17p).

Данных о роли талидомида у больных с цитогенетическими нарушениями высокого риска недостаточно. Результаты исследования Myeloma IX, в котором после индукции CTDA назначалась поддержка талидомидом, показали, что у пациентов с высоким цитогенетическим риском PFS не улучшилась и OS была короче по сравнению с группой пациентов с благоприятным цитогенетическим профилем.

Данных о леналидомиде у пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска меньше, чем о бортезомибе. В исследовании, в котором сравнивали

леналидомид в комбинации с высокими и низкими дозами дексаметазона, пациенты с цитогенетическими аномалиями высокого риска реже достигали VGPR, хотя ORR не отличался. Кроме того, пациенты с высоким риском имели меньшую 2-летнюю OS (91 % для стандартного риска и 76 % для пациентов с высоким риском). В другом исследовании, включавшем 100 пациентов с ММ, которые получали начальное лечение Len/Dex, существенных различий в 3-летней OS (77 vs 86 %) не наблюдалось.

В заключение подчеркивается, что еще недостаточно доказательств для конкретных рекомендаций в отношении новых режимов лечения больных с цитогенетическим профилем высокого риска. Пациенты с высоким и стандартным риском должны включаться в клинические исследования и подвергаться всеобъемлющему генетическому анализу изначально.

#### **Индивидуальные стратегии лечения для пациентов, не кандидатов на трансплантацию**

Различные новые комбинации препаратов дают возможность адаптировать подходы к лечению на базе индивидуальных особенностей пациента. Например, у пациентов, которые имеют в анамнезе ВТЭ, режим VMP может быть предпочтительным, поскольку он в меньшей степени повышает риск тромбообразования. У пациентов с ПН режимы MPR, Rd или бендамустин + преднизолон были бы хорошим выбором для терапии первой линии, т. к. они не связаны с нейротоксичностью. У пациентов с ПН талидомид, бортезомиб и бендамустин могут назначаться в полной дозе. Леналидомид требует корректировки дозы по клиренсу креатинина.

Пациенты пожилого возраста представляют собой гетерогенную группу, и многие из них независимо от биологического возраста физически ослаблены, имеют множество сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, ПН, сердечно-сосудистые заболевания, артрит, деменция). В связи с этим переносимость лечения является ключевым вопросом в этой популяции. Перед назначением лечения необходимо: а) оценить биологический возраст, сопутствующие заболевания, слабость и степень утраты трудоспособности; б) оценить степень функциональных нарушений, чтобы выбрать наиболее подходящий лекарственный режим и адаптировать дозу, если требуется; в) оптимизировать сопроводительное лечение бисфосфонатами, антибиотиками, противовирусными препаратами, антикоагулянтами, факторами роста.

#### **Выводы и перспективы**

Наличие комбинированных режимов, включающих такие новые препараты, как талидомид, бортезомиб и леналидомид, а также бендамустин, улучшают лечебные возможности у пациентов пожилого возраста, которым нельзя провести ВДХТ с аутоТГСК. Схемы MPT, VMP, MPR, Len/dex и ВР представляют новые стандарты лечения пациентов, не кандидатов на трансплантацию. Другие комбинации (RVD, Len/dex + новый ингибитор протеасом карфилзомиб) находятся в стадии клинической разработки.

**Третья лекция «Аутологичная и аллогенная трансплантации в эпоху новых препаратов»** была представлена М. Savo из университетской клиники Болоньи (Италия).

С середины 1990-х годов ВДХТ с аутоТГСК рассматривались как стандарт медицинской помощи для молодых пациентов с вновь диагностированной ММ на основании

увеличения частоты CR и повышения OS по сравнению со стандартной химиотерапией в нескольких рандомизированных исследованиях. После введения в клиническую практику талидомида, леналидомида и бортезомиба аутоТГСК при лечении ММ продолжала развиваться. За последние несколько лет новые препараты были успешно включены в индукционную терапию для повышения уровня и глубины ответа перед аутоТГСК. В последнее время новые препараты используются в качестве консолидации и поддерживающей терапии после аутоТГСК, что привело к существенному увеличению CR, PFS и OS. Роль аллоТГСК как части начальной терапии у больных ММ в эпоху новых препаратов продолжает оставаться спорной.

#### **Режимы индукции на основе новых препаратов перед аутоТГСК**

За последние несколько лет выбор индукционной терапии при подготовке к аутоТГСК перешел от традиционной химиотерапии к новым режимам, включающим IMiDs и/или ингибитор протеасом бортезомиб. Достижение высокого качества ответа на индукционную терапию — ранний фактор прогноза улучшения результата последующей трансплантации и представляет собой основной оцениваемый показатель последних клинических исследований III фазы. IMiDs и бортезомиб хорошо сочетаются друг с другом и с традиционными цитостатическими агентами, что позволяет использовать их для различных (двойных, тройных и т. д.) индукционных схем, которые изучены в большом количестве исследований II–III фазы. В большинстве этих исследований индукция на основе новых препаратов увеличивала уровень CR и VGPR до значений, которые ранее наблюдались только после трансплантации с предшествующей обычной химиотерапией. Одинарная или двойная аутоТГСК, применяемая после новых режимов индукции, имеет цель повысить уровень CR и VGPR. В большинстве исследований новые препараты применялись также в качестве консолидации и/или поддерживающей терапии после трансплантации, поэтому их индивидуальную роль, которая улучшает результаты лечения, оценить сложно.

#### **Режимы дуплет (талидомид + дексаметазон) и триплет на основе талидомида**

В 2005 г. исследование двух препаратов талидомид + дексаметазон (TD) впервые продемонстрировало более высокий уровень и глубину ответа по сравнению с VAD в качестве индукционной терапии перед аутоТГСК. Это было подтверждено последующим дополнительным рандомизированным исследованием III фазы, сравнивавшим TD и высокие дозы дексаметазона как у кандидатов, так и не кандидатов на трансплантацию. На основании результатов этих исследований FDA в ускоренном порядке одобрило режим TD для пациентов с впервые выявленной ММ.

В течение нескольких лет схема TD была наиболее часто используемой в качестве индукционного режима в США и странах Европы. В 2 рандомизированных исследованиях III фазы недавно была изучена эффективность TD в сочетании либо с доксорубицином (TAD), либо с циклофосфамидом (CTD) в качестве индукционной терапии у больных ММ — кандидатов на аутоТГСК. В одном исследовании режим TAD показал значительно более высокую эффективность по сравнению с VAD. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) у пациентов, которые были рандомизированы на индукцию TAD, одну

трансплантацию и поддерживающую терапию талидомидом, была 34 мес. по сравнению с 22 мес. у рандомизированных на VAD, трансплантацию и поддерживающую терапию интерфероном. В другом исследовании большая частота CR до и после трансплантации наблюдалась на фоне режима CTD по сравнению с режимом VAD с добавлением циклофосфида (C-VAD) (13 vs 8 % после индукции и 50 vs 37 % после аутоТГСК). Различий между CTD и C-VAD в отношении PFS и OS не было.

Заслуживает внимание исследование, в котором режим TD был включен в двойную трансплантацию и назначался с самого начала вплоть до второй трансплантации. Были отмечены более высокие уровень и продолжительность VGPR, TTP и PFS по сравнению с обычной химиотерапией с последующей двойной аутоТГСК.

#### **Режимы дуплет (бортезомиб + дексаметазон) и триплет на основе бортезомиба**

Индукционная терапия стандартными дозами бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю) в сочетании с дексаметазоном проспективно сравнивалась с VAD в качестве подготовки к одинарной или двойной аутоТГСК. Исследование было спланировано так, что пациенты в обеих группах получали два цикла леналидомида в стандартной дозе (25 мг/сут) после трансплантации в качестве консолидации и впоследствии были рандомизированы на поддерживающую терапию леналидомидом или плацебо. Разница хотя и не была статистически значимой, но преимущество PFS наблюдалось в группе VD по сравнению с группой VAD (в среднем 36 vs 30 мес.).

В исследовании III фазы сравнивали сочетание бортезомиба, доксорубина и дексаметазона (PAD) с VAD в качестве индукционной терапии перед одинарной или двойной аутоТГСК. Преимущество CR/pCR наблюдалось в группе PAD по сравнению с VAD как после индукционной терапии (11 vs 5 %), так и после трансплантации, одинарной или двойной (30 vs 15 %).

#### **Консолидация и поддерживающая терапия на основе новых препаратов после аутоТГСК**

При обсуждении возможных вариантов лечения пациентов с ММ, которые являются кандидатами на аутоТГСК, термины «консолидация» и «поддерживающая терапия» часто используются как синонимы, хотя они обозначают две фазы лечения с разными целями. Консолидирующая терапия, по определению, краткосрочная и предназначена для дальнейшего повышения уровня и качества ответа, полученного на предыдущем этапе лечения. В нескольких исследованиях II–III фазы изучалась роль талидомида, леналидомида и бортезомиба по отдельности или в комбинациях с целью улучшить результаты после аутоТГСК.

Поддерживающая терапия назначается в течение длительного времени с целью продлить срок ответа, PFS и OS, сохраняя при этом хорошее качество жизни. Кортикостероиды или интерфероны использовались в этих целях в течение многих лет. За последние годы талидомид и леналидомид чаще других препаратов изучались в качестве поддерживающей терапии после аутоТГСК. Поддерживающее лечение талидомидом оценивалось в 6 рандомизированных исследованиях. Эти исследования отличались по дозе талидомида, продолжительности лечения, сопутствующему применению преднизолона, предшествующей индукционной терапии, количеству трансплантаций и

выбору группы сравнения. Тем не менее об увеличении OS не всегда сообщалось. Метаанализ 5 из этих исследований подтвердил значительное улучшение PFS и OS на фоне поддерживающей терапии талидомидом. Несмотря на эти успехи в улучшении клинических исходов, существуют разногласия по поводу использования поддерживающей терапии талидомидом после трансплантации, в т. ч. из-за возможности появления устойчивых клонов опухоли у больных с длительным применением этого препарата и отсутствия его эффективности у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями. Основным препятствием, которое исключает возможность широкого использования поддерживающего лечения талидомидом, служит токсичность, связанная с долгосрочным применением этого препарата, в первую очередь ПН. В нескольких исследованиях индуцированная талидомидом ПН приводила к прекращению лечения и ухудшению качества жизни пациентов.

Леналидомид представляется привлекательной альтернативой талидомиду благодаря отсутствию неврологической токсичности. В 2 независимых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, проведенных во Франции (IFM 2005-02) и США (CALGB-100104), сравнивали поддерживающее лечение леналидомидом в суточной дозе 10–15 мг и плацебо после аутоТГСК. В обоих испытаниях при поддержке леналидомидом по сравнению с плацебо наблюдалась значительно большая PFS, а в исследовании CALGB-100104 выявлено увеличение OS. Более обнадеживающие результаты поддерживающего лечения леналидомидом сохранялись независимо от типа предшествующей индукционной терапии, включающей леналидомид, уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в начале исследования, наличия del(13q) и уровня ответа после трансплантации, в т. ч. достижения CR. Нейтропения была самым частым побочным эффектом поддерживающей терапии леналидомидом, но фебрильная нейтропения была редким осложнением. Увеличение частоты вторичных злокачественных новообразований, в т. ч. миелодиспластических синдромов и/или острых миелоидных лейкозов, выявлено в промежуточном анализе этих двух исследований. Частота в среднем составила 6,5 % в обоих исследованиях по сравнению с 1,6 и 2,6 % в группе плацебо для всех типов опухолей. Тем не менее представляется, что риск вторичных опухолей у пациентов, получавших поддержку леналидомидом, сравнительно невелик и компенсируется преимуществом увеличения показателей PFS и OS. Оптимальный режим и продолжительность поддержки леналидомидом должны быть проверены в будущих клинических испытаниях.

Данные о поддерживающем лечении бортезомибом после трансплантации пока относятся только к одному исследованию. Пациенты, которые изначально были рандомизированы для получения PAD или VAD в качестве индукционной терапии при подготовке к однократной или двойной трансплантации, проходили поддерживающую терапию в стандартных дозах 2 раза в неделю бортезомибом или талидомидом соответственно. Поддерживающее лечение было прекращено в связи с прогрессией болезни у 29 % пациентов, получавших бортезомиб, и у 31 % пациентов, получавших талидомид, соответствующая частота прекращения терапии в связи с побочными эффектами была 9 и 31 % соответственно.