

Подготовил канд. мед.  
наук А.Д. Ширин

С 20 по 22 ноября 2007 г. в Москве прошел XI Российский онкологический конгресс.

В основной программе конгресса прозвучали 2 лекции, посвященные гемобластозам.

## Лечение хронического лимфолейкоза: как не утонуть в море современных возможностей

(проф. М.А. Волкова)

Лекция состояла из трех частей. Первая часть была посвящена рассмотрению возможностей, которые дает современная терапия. Было показано, что продолжительность жизни больных ХЛЛ, получавших лучевую терапию, составляла всего 42–44 мес, при появлении в 1950-х годах алкилирующих препаратов и внедрении в терапию ХЛЛ хлорамбуцила и схем СОР и СНОР она увеличилась до 56–65 мес и оставалась такой до 1980-х годов. Разработка и внедрение в клиническую практику пуриновых аналогов, а затем моноклональных антител знаменует современный этап терапии ХЛЛ.

В настоящее время золотым стандартом лечения ХЛЛ можно считать сочетание флударабина, циклофосфана и мабтеры (ритуксимаб — антитела к антигену CD20). Такая комбинация препаратов позволяет получить 90–95% ремиссий, в том числе 65–70% полных у ранее не леченных больных, а у леченных ранее другими препаратами — 70–75% ремиссий, в том числе 25–30% полных. Медиана продолжительности ремиссий достигает 4–4,5 года, медиана продолжительности жизни превышает 8 лет. Появление моноклональных антител к антигену CD52 (алемтузумаб, кэмпас) открыло возможности получения молекулярных ремиссий при использовании кэмпаса

в сочетании с флударабином или при его применении для консолидации полной ремиссии, полученной при лечении другими препаратами, в частности, комбинацией флударабина, циклофосфана и мабтеры. Лечение комбинацией флударабина и кэмпаса позволяет получить ремиссии у больных с наиболее неблагоприятными прогностическими признаками — с делецией короткого плеча хромосомы 17 (17p-) или длинного плеча хромосомы 11 (11q-).

Во второй части лекции были рассмотрены биологические особенности ХЛЛ, являющиеся прогностическими признаками и определяющие эффективность терапии. Было показано, что наиболее важным прогностическим признаком является мутационный статус генов варибельных регионов иммуноглобулинов тех лимфоцитов, которые составляют субстрат опухоли. Наличие и характер хромосомных aberrаций также имеют важное прогностическое значение: при изолированной делеции 13q прогноз наиболее благоприятный (продолжительность жизни 133 мес), при делеции 11q и 17p — наиболее неблагоприятный (продолжительность жизни 79 и 32 мес соответственно).

Третья часть была посвящена показаниям к значению терапии вообще и различных комбинаций препаратов в зависимости от факторов



прогноза. Так, было продемонстрировано, что при обнаружении у больного делеции 17p наиболее рациональным является лечение кэмпасом или его сочетанием с флударабином, поскольку другие средства не позволяют получить полные продолжительные ремиссии.

В заключительной части были указаны те исследования, которые являются необходимыми при назначении различных препаратов и их комбинаций: определение фракции выброса левого желудочка сердца при назначении антрациклинов, клиренс креатинина перед назначением флударабина, тест на носительство HBs-антигена перед назначением мабтеры, на реактивацию цитомегаловируса перед назначением кэмпаса.

Текст доклада представлен в Материалах XI Российского онкологического конгресса.

## Новые подходы к диагностике и лечению множественной миеломы

(канд. мед. наук О.М. Вотякова)

В первой части лекции были представлены современные критерии диагностики, новая международная классификация множественной миеломы (ММ) и международные критерии по оценке эффективности лечения.

Новые критерии диагностики миеломы предложены Международной рабочей группой по ММ в 2003 г. Использование этой диагностической системы

позволяет выделить группу пациентов с активной или симптоматической миеломой, которым необходимо лечение.

Современная международная классификация ММ (International Staging System — ISS) в зависимости от уровня альбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке выделяет три стадии заболевания. Система стадирования ISS применяется при проведении клини-



ческих исследований. Большое значение имеет введение новой классификации в клиническую практику, так как ее использование позволяет оценить прогноз болезни в различных возрастных группах пациентов, независимо от типа терапии (стандартная химиотерапия или высокодозная химиотерапия — ВХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — ГСК).

Новые Международные критерии оценки эффективности лечения ММ 2006 г. выделяют не только понятия полной, частичной ремиссии и минимального ответа, но и убедительную (stringent) полную ремиссию, достижение которой стало возможным благодаря введению в клиническую практику ВХТ и новых лекарственных агентов. Также введен критерий очень хорошей частичной ремиссии, достижение которой в значительной степени определяет успех лечения и отдаленные результаты.

Вторая часть лекции была посвящена современной тактике ведения больных ММ, включая ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК. Особое внимание было уделено результатам клинических исследований новых лекарственных препаратов (талидомида, леналидомида и велкейда) при ММ. Показана реальная возможность улучшения лечения рецидивов болезни, новые перспективы в лечении первичных больных.

Представлены данные клинических исследований, в которых было показано, что у пожилых больных ММ сочетание МР-терапии с талидомидом, леналидомидом и велкейдом превосходит по эффективности схему МР, которая более 40 лет была стандартной программой лечения. Эффективность МР в комбинации с этими новыми лекарственными средствами составляет от 76 до 88%, а частота полных ремиссий достигает 15,5–32%.

Проведенные клинические испытания также свидетельствуют о высокой эффективности новых индукционных режимов перед ВХТ с включением талидомида, леналидомида и велкейда. Так, при лечении талидомидом и дексаметазоном в 63% случаев удается получить частичную ремиссию. Эта схема в США является стандартной для индукции ремиссии перед ВХТ. Эффективность индукционной терапии леналидомидом с дексаметазоном оказалась еще выше (91% — достижение не менее чем частичной ремиссии), при этом полные ремиссии и очень хорошие ча-

стичные ремиссии получены у половины больных. Сочетание велкейда с дексаметазоном эффективно у 66% первичных больных ММ, у трети больных достигнута полная или очень хорошая частичная ремиссия.

Перспективными представляются новые схемы индукции ремиссии перед ВХТ, включающие велкейд, дексаметазон и антрациклины (адриабластин или пегилированный липосомальный доксорубин — доксил). Как показали клинические исследования, после индукционной терапии сочетанием этих лекарственных агентов удается получить противоопухолевый эффект приблизительно у 90% больных, у трети больных при этом получена полная ремиссия. После ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК полные ремиссии достигнуты у половины больных.

Представлены также данные крупного клинического испытания, проведенного M. Attal et al, в котором была показана высокая эффективность поддерживающей терапии талидомидом после двойной ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК.

Рецидивы при ММ практически неизбежны. Результаты представленных исследований свидетельствуют о реальной возможности улучшения лечения рецидивов болезни. В качестве начальной терапии в этой ситуации во многих странах, кроме России, используют преимущественно талидомид в монорежиме или в сочетании с дексаметазоном. При рецидивах и рефрактерной миеломе терапия талидомидом в монорежиме позволяет получить не менее чем частичную ремиссию у трети больных, а в сочетании с дексаметазоном — в 50–60% случаев. При использовании схем химиотерапии с добавлением талидомида общая эффективность лечения, по данным разных авторов, составляет 50–80%. Однако добавление талидомида к химиотерапии вызывает миелосупрессию и инфекционные осложнения, а также может увеличить риск тромбозов глубоких вен.

Аналог талидомида леналидомид по эффективности не уступает своему предшественнику. Данные двух рандомизированных исследований показали, что сочетание леналидомида с дексаметазоном у больных с рецидивами ММ существенно (приблизительно до 60%) увеличивает частоту достижения частичных ремиссий по сравнению с дексаметазоном, эффективность которого составила приблизительно 20%.

В настоящее время для лечения рецидивов и рефрактерной ММ также с успехом используется велкейд как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном. В крупном клиническом исследовании показана эффективность велкейда при рецидивах и рефрактерной миеломе в 35% случаев, включая 10% полных ремиссий. Добавление дексаметазона при недостаточном ответе на терапию велкейдом позволило улучшить результаты лечения до 43–62%. Согласно данным одного из клинических исследований по сравнению велкейда с дексаметазоном в высокой дозе, у больных с рецидивом ММ велкейд оказался эффективнее дексаметазона. Медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, составила 6,2 и 3,5 мес, годовичная выживаемость — 80 и 67%, частота полных и частичных ремиссий — 43 и 18% соответственно. В настоящее время проводится большое количество исследований по оценке эффективности сочетания велкейда с химиопрепаратами и дексаметазом, а также новыми лекарственными агентами при рецидивах ММ. В этих исследованиях показана высокая эффективность сочетания велкейда с мелфаланом (50%), доксилом (73%). Добавление дексаметазона к велкейду и химиопрепаратам повышает частоту достижения ответа до 75–88%. Сочетание велкейда с талидомидом или леналидомидом эффективно приблизительно у 70% больных.

Третья часть лекции была посвящена осложнениям лечения бисфосфонатами и обновленным рекомендациям ASCO 2007 г. по клиническому применению этих лекарственных средств при миеломе. Согласно новым рекомендациям, показание для назначения бисфосфонатов остается прежним. Введение памидроната или золедроновой кислоты показано больным ММ с остеолитическими поражениями или остеопений каждые 3–4 нед. Впервые обоснована и определена длительность лечения бисфосфонатами, терапию следует продолжать в течение двух лет. Особое внимание в этих рекомендациях уделено вопросам безопасности лечения бисфосфонатами, учитывая увеличение частоты развития побочных эффектов (ухудшение функции почек и остеонекроз челюсти) при использовании этих лекарственных агентов.

Текст доклада представлен в Материалах XI Российского онкологического конгресса.