Современная терапия множественной миеломы Вотякова О.М. Modern therapy of multiple myeloma Votyakova O.M.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

© Вотякова О.М.

Успехи в изучении патофизиологии множественной миеломы (ММ) позволили лучше понять биологию этой опухоли и стали основой для создания новых лекарственных средств. В последнее десятилетие в клиническую практику вошли два класса лекарственных препаратов иммуномодулирующие агенты и ингибитор протеосом. Результаты клинических исследований и накопленный опыт использования лекарственных средств при ММ показали их высокую эффективность и открывают новые возможности для дифференцированной терапии.

Течение ММ отличается большим разнообразием, продолжительность жизни больных колеблется от нескольких недель до 20 лет и более [37]. Медиана выживаемости составляет 3 года при использовании стандартной химиотерапии и 4—5 лет — при высокодозной химиотерапии (ВХТ). Продолжительность жизни больных и ответ на лечение зависят от ряда прогностических признаков. Выявление прогностических факторов играет важную роль для развития стратегии дифференцированного лечения в зависимости от факторов риска.

Прогностически высокозначимой признана Международная классификация ММ (International Staging System — ISS), предложенная в 2005 г. Международной рабочей группой по изучению ММ (IMF). Использование этой системы стадирования позволяет оценить прогноз болезни у пациентов различных возрастных групп, проживающих в любых географических регионах, независимо от интенсивности химиотерапии. Международная классификация ММ выделяет три стадии заболевания в зависимости от уров-

ня альбумина и β_2 -микроглобулина в сыворотке крови. Медиана выживаемости больных составляет в α 1 стадии α 2 мес, во α 3 стадии — 44 мес и в α 4 стадии — 29 мес α 4 мес α 5 гадии — 29 мес α 6 гадии — 29 мес α 6 гадии — 29 мес α 7 гадии — 29 мес α 8 гадии — 29 мес α 8 гадии — 29 мес α 9 га

Кроме Международной классификации ММ описаны и другие прогностические факторы, наиболее важными из них являются высокий пролиферативный индекс плазматических клеток (labeling index — LI) И ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ аНОМАлии. В зависимости от прогностического значения наиболее часто встречающихся цитогенетических изменений выделяют две группы больных. В группу высокого риска входят пациенты, имеющие такие хромосомные аномалии, как делеция 17p, t(4;14) И t(14;16) (ПРИ FISH-ИССЛЕДОВАНИИ), ЦИТОгенетически выявляемые делеция 13-й хромосомы и гиподиплоидия. К этой прогностической группе также относятся больные, у которых ц плазматических клеток составляет 3% и более. Группа стандартного риска состоит из пациентов, у которых при генетическом исследовании выявляется гипердиплоидия, t(11;14) и t(6;14). В этой группе уровень β₂-микроглобулина должен быть ниже 5,5 мг/л, а уровень ЛДГ - ниже верхней границы нормы [6]. Представители группы высокого риска имеют короткую продолжительность жизни и бессобытийную выживаемость даже после ВХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [7].

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных агентов позволит, вероятно, преодолеть влияние неблагоприятных прогностических признаков на результаты лечения ММ. Так, результаты исследования по комбини-

рованной терапии талидомидом, мелфаланом и преднизолоном первичных больных ММ показали возможность преодоления неблагоприятного влияния на прогноз повышения уровня β_{ϵ} -ми-кроглобулина [28].

Более перспективной представляется информация о лечении рецидивов ММ леналидомидом и дексаметазоном. Леналидомид, как и талидомид, относится к группе иммуномодулирующих препаратов. В исследовании, проведенном N. Bahlis и соавт., было показано, что при терапии леналидомидом и дексаметазоном делеция 13q и t(4;14) не влияет на продолжительность жизни пациентов и выживаемость, свободную от прогрессирования. Тем не менее очень короткая продолжительность жизни отмечена у больных с делецией 17p [2].

Результаты исследований, посвященных терапии бортезомибом (велкейдом), также свидетельствуют о возможности преодоления негативного влияния на эффективность лечения цитогенетических аномалий.

В исследованиях ѕимміт и арех показано, что делеция 13q не влияет на непосредственную эффективность лечения велкейдом рецидивов и продолжительность жизни больных [18]. Отсутствие неблагоприятного влияния на результаты лечения некоторых прогностических факторов, включая t(4;14), было выявлено в исследованиях по лечению первичных больных ММ сочетанием велкейда, мелфалана и преднизолона [23, 36]. Программы индукционной терапии перед ВХТ, включающие велкейд, также показали высокую частоту достижения ремиссий независимо от категорий цитогенетического риска [16].

Основным методом лечения больных ММ является химиотерапия. Выбор программы лечения зависит от возраста пациентов, сопутствующих заболеваний, исходных прогностических признаков. Тактика ведения лиц моложе 65 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения первичных больных ММ моложе 65 лет используют ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК. Пожилым и пациентам, имеющим противопоказания к ВХТ, назначают стандартную химиотерапию.

Наиболее часто для лечения пожилых больных используют сочетание мелфалана с преднизолоном (МР). Общая эффективность программы МР составляет 50-60% при медиане выживаемости 2-3 года, но частота полных ремиссий не превышает 5%. Циклофосфан, который не уступает по эффективности мелфалану как в монорежиме, так и в комбинации с преднизолоном, но менее миелотоксичен, чаще применяют у больных с лейко- и тромбоцитопенией. Полихимиотерапию (ПХТ) назначают при быстропрогрессирующей миеломе или при развитии резистентности к терапии МР. Из схем ПХТ наиболее широкое распространение получили программы М2 и умср/увар. Схему уар чаще используют при агрессивно протекающей миеломе, а также при почечной недостаточности. Стандартную терапию продолжают до достижения максимального противоопухолевого эффекта, а затем еще 3-6 мес, т.е. до фазы плато. Постоянное поддерживающее лечение цитостатическими препаратами нецелесообразно, так как увеличивается риск развития вторичного лейкоза и инфекционных осложнений.

Результаты крупных рандомизированных исследований ііі фазы показали, что сочетание МР-химиотерапии с применением новых лекарственных препаратов талидомида и велкейда превосходит по эффективности стандартную химиотерапию по схеме МР. Поэтому в настоящее время комбинированную терапию по схемам МРТ (мелфалан, преднизолон, талидомид) и мру (мелфалан, преднизолон, велкейд) стали рассматривать как терапию выбора для лечения пожилых больных ММ, которым не планируется ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК [9]. Вероятно, в ближайшем будущем также будет подтверждена более высокая эффективность схемы мрк (мелфалан, преднизолон, ревлимид) по сравнению с терапией МР и появится третий современный вариант эффективного лечения пожилых больных ММ. Использование всех трех современных схем лечения (МРТ, мру, мрг) будет способствовать более дифференцированной терапии ММ с учетом как сопутствующей патологии больных, так и различной

токсичности новых лекарственных препаратов [9].

К настоящему времени опубликованы результаты четырех крупных рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности сочетания талидомида с терапией МР (мрт) с традиционной химиотерапией МР у пожилых больных ММ в возрасте старше 60 лет. В двух исследованиях (GIMEMA и IFM99-06) преимущество мрт было показано по результатам общей эффективности (76%), частоте полных ремиссий (13 и 15,5%) и выживаемости, свободной от прогрессирования [8, 27].

В исследовании IFM01-01 общая эффективность мрт (61%), а также частота полных ремиссий (7%) оказались несколько ниже, чем в предыдущих исследованиях, но все же выше по сравнению с эффективностью терапии по схеме мр [17].

Медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, при мрт-терапии была сходной во всех трех исследованиях и варьировала от 24 до 27,5 мес. В исследовании вимем увеличение продолжительности жизни больных при мрт-терапии было незначительным по сравнению с таковой у пациентов, получавших МР-лечение. В обоих исследованиях ігм улучшение выживаемости, свободной от прогрессирования, при лечении мрт сопровождалось увеличением продолжительности жизни, медиана выживаемости больных на МРТ-терапии составила 51,6 и 45,3 мес [9,17].

В исследовании Nordic добавление талидомида к МР-химиотерапии сопровождалось повышением общей эффективности лечения и увеличением выживаемости, свободной от прогрессирования, по сравнению с терапией МР, однако успехи лечения по схеме мрт не сопровождались увеличением продолжительности жизни больных. Вероятно, это было связано с пожилым возрастом больных (медиана возраста составила 74,5 года), плохим физическим состоянием, которое отмечалось у 30% больных, а также более высокими дозами мелфалана и талидомида, используемыми в исследовании [38].

Особого внимания заслуживают данные исследования игмээ-об. При сравнении эффектив-

ности терапии MPT и повторной BXT мелфаланом с тандемной трансплантаций аутологичных ГСК показано, что лечение мРТ превосходит по эффективности не только традиционную химиотерапию MP, но и высокодозное лечение [9].

В проведенных исследованиях III фазы лечение по схеме МРТ сопровождалось увеличением развития осложнений, особенно утомляемости, запоров, периферической нейропатии и тромбозов глубоких вен. Также чаще возникали нейтропения 3-й и 4-й степени и инфекционные осложнения. При отсутствии антикоагулянтной профилактики частота тромбозов и тромбоэмболий составила 7—20% [8, 17, 27]. В исследовании дімема антикоагулянтная профилактика эноксопарином уменьшила частоту тромбозов и тромбоэмболий с 20 до 3%.

Вторым новым эффективным методом лечения первичных пожилых больных ММ является сочетанное применение мелфалана, преднизолона и ингибитора протеосом велкейда (схема vмр). Основанием для введения в клиническую практику лечения по схеме имр служат результаты крупного рандомизированного исследования уізта. Значительное преимущество этого метода по сравнению с МР-терапией выявлено по всем показателям эффективности, включая выживаемость, свободную от прогрессирования, общую выживаемость, время до начала следующей химиотерапии, частоту полных ремиссий. Общая эффективность лечения по программе умр-терапии составила 70%, полные ремиссии получены в 30% случаев. Медиана времени до прогрессирования при лечении по схеме VMP составила 24 мес, тогда как в группе пациентов, получавших МР-терапию. — 16.6 мес.

Серьезные нежелательные явления отмечены у 46% пациентов, получавших терапию VMP, и в 36% случаев при лечении мелфаланом и преднизолоном. При сочетанном применении велкейда с МР нежелательные явления 3-й и 4-й степени возникали чаще, чем в группе больных, получавших МР-терапию. Так, частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта составила 20 и 6% соответственно. При лечении по схеме МРТ у больных чаще возникала слабость и в 14% случаев развилась пери-

ферическая нейропатия. Проявления нейропатии уменьшились или полностью регрессировали у 75% пациентов. Тромбозы в обеих группах возникали редко (1%). На основании полученных результатов авторами обсуждается возможность применения умр-терапии в качестве стандартной терапии первой линии при ММ [36].

Перспективным представляется включение в программу лечения пожилых больных ММ леналидомида (ревлимида). В 2007 г. были опубликованы данные - фазы исследования по оценке эффективности сочетания леналидомида и МР (схема мрк) у первичных пожилых больных ММ. Согласно результатам исследования, частичные ремиссии получены у 81% пациентов, а полные ремиссии отмечены в 24% случаев. Бессобытийная и общая выживаемость в течение 1 года составила 92 и 100% соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями з-й и 4-й степени были нейтропения и тромбоцитопения (52 и 24% соответственно), фебрильная нейтропения (9%), васкулит (9%), а также тромбозы и тромбоэмболии (5%) [29]. Учитывая высокую эффективность лечения по схеме мрк, в настоящее время проводится исследование ііі фазы по сравнению эффективности лечения по схеме мрк и химиотерапии мелфаланом и преднизолоном.

Таким образом, у больных ММ в возрасте старше 65 лет сочетание всех трех новых препаратов (талидомида, велкейда, леналидомида) с терапией МР значительно превосходит по эффективности стандартную схему лечения мелфаланом преднизолоном. К сожалению, более высокая эффективность новых схем лечения сопровождается увеличением токсичности. с учетом этих фактов J. San Miguel И СОАВТ. ПРЕДЛАГАЮТ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к лечению пожилых больных. По их мнению, при повышенном риске тромбоза глубоких вен более предпочтительной является терапия по схеме умр. Больным, имеющим в анамнезе периферическую нейропатию, целесообразно назначать лечение по схеме мрг. При почечной недостаточности безопаснее терапия. Для лечения пациентов, живущих далеко от больницы, удобнее назначать пероральные препараты и, соответственно, терапию по схемам мрт и мрг [35].

Современная тактика лечения больных ММ моложе 65 лет предполагает раннее использование ВХТ мелфаланом с последующей аутотрансплантацией периферических ГСК. Этот метод обычно рекомендуют для лечения первичных пациентов при удовлетворительном общем состоянии и сохранной функции внутренних органов [37].

Сегодня продолжаются исследования, посвященные оценке эффективности повторных курсов ВХТ с трансплантацией ГСК. Согласно опубликованным материалам, преимущество от повторной ВДХ имеют лишь больные, не достигшие очень хорошей частичной ремиссии после первой ВХТ. Интервал между курсами ВДХ составляет 3—6 мес [15]. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать плановую двукратную ВХТ с двойной аутотрансплантацией ГСК, но целесообразно заготавливать стволовые клетки в количестве, достаточном для двух курсов ВХТ [37].

При планировании ВХТ для индукции ремиссии обычно применяли схему VAD или аналогичные программы, которые позволяют получить быстрый противоопухолевый эффект и не оказывают воздействия на качество сбора ГСК. Однако для лечения по этой схеме требуется установление венозного катетера, что значительно повышает риск катетерной инфекции и тромбозов. Кроме того, эффективность терапии по схеме vad составляет 52-63%, частота полных ремиссий не превышает 10%. Достижение полной или очень хорошей частичной ремиссии обычно соvлvчшением провождается выживаемости. поэтому целью индукционных программ является увеличение частоты полных ремиссий для улучшения отдаленных результатов.

Включение в индукционные режимы перед ВХТ новых лекарственных агентов (талидомида и велкейда) значительно повышает эффективность лечения, не влияет на качество заготовленных ГСК и восстановление гемопоэза после трансплантации.

В последние годы для индукции ремиссии при ММ широко используют талидомид в соче-

тании с дексаметазоном в высокой дозе (схема тd). Эффективность лечения по схеме тd, согласно данным исследований ш фазы, достигает 63—65%, частота полных ремиссий составляет 4—25%, противоопухолевый эффект наступает быстро — в течение приблизительно 1,5 мес [22, 30].

Более эффективной индукционной терапией по сравнению с лечением по схеме тр, согласно результатам двух исследований, является сочетанное применение талидомида с доксорубицином и дексаметазоном (схема тар). Эффективность такого лечения составляет 80%, хотя частота полных ремиссий невысокая — 7% [13, 21].

В последнее время перед ВХТ у больных ММ стали использовать индукционные программы, включающие велкейд, благодаря их высокой эффективности в сочетании с умеренной токсичностью.

рандомизированном исследовании фазы, проведенном группой французских ученых, показана более высокая эффективность сочетанного применения велкейда с дексаметазоном (80%) по сравнению с индукцией по схеме VAD (63%). Частота полных и почти полных ремиссий составила 21 и 8% соответственно. После ВХТ 35% пациентов, получавших индукционное лечение велкейдом и дексаметазоном, достигли полных или почти полных ремиссий. Частота полных и очень хороших ремиссий составила 62%. При проведении индукции по схеме VAD после ВХТ полные и почти полные ремиссии получены в 24% случаев, а частота полных и очень хороших ремиссий составила 42% [16].

В исследовании итальянской группы показана высокая эффективность (93%) индукционной комбинированной терапии велкейдом, талидомидом и дексаметазоном (схема vtd), при этом 63% больных достигли, по крайне мере, очень хороших частичных ремиссий. Полные и почти полные ремиссии получены у 36% пациентов. После ВХТ частота как минимум очень хороших частичных ремиссий увеличилась до 77%, а полных и почти полных — до 57% [3].

Высокая эффективность индукционной терапии с применением схем, включающих вел-

кейд, соответствует результатам пилотных исследований, в которых велкейд применяли в сочетании с дексаметазоном, а также дексаметазоном и антрациклинами. Так, лечение первичных больных ММ по схеме РАД (велкейд, адриабластин и дексаметазон) было эффективным в 95% случаев, по схеме VDD (велкейд, дексаметазон и пегилированный липосомальный доксорубицин доксил) — у 89% больных. На этапе индукции ремиссии у 30% больных получены полные ремиссии. После ВХТ частота полных ремиссий увеличилась до 54—57% [19, 25].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва) 10 больных ММ получали велкейд на этапе индукции ремиссии перед ВХТ. Индукция велкейдом в монорежиме проводилась 4 больным, в сочетании с дексаметазоном лечение получала 1 больная, и 5 больных получали велкейд в сочетании с доксорубицином и дексаметазоном (схема РАД). Эффективность индукционной терапии с включением велкейда составила 90%, в 2 случаях получена полная ремиссия, у 6 больных — частичная ремиссия, 1 пациент достиг минимального ответа, в одном случае лечение было неэффективным.

Сбор ГСК у 1 пациента был проведен до начала лечения велкейдом, у 7 больных - после завершения терапии препаратом. Во всех случаях сбор ГСК был достаточным для проведения последующей ВХТ (медиана количества cd34*клеток составила $7.28 \cdot 10^6$ /кг, разброс — от 2.27до 13,55 · 10⁶/кг). Этап ВХТ выполнен у 8 больных в отделении трансплантации костного мозга НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Двое больных готовятся к ВХТ. Из в пациентов, получивших ВХТ алкераном в дозе 200 мг/м², у 2 больных достигнута полная ремиссия, у 5 констатирован частичный ответ, в одном случае - стабилизация. Восстановление гемопоэза после ВДХ происходило в те же сроки, что и при использовании стандартных программ индукционной терапии. Медиана времени восстановления нейтрофилов более 0,5 · 10°/л после трансплантации аутологичных ГСК составила 13 дней, а тромбоцитов более 20 · 10 9 /л — 11 дней.

По собственному опыту, применение велкейда на этапе индукции ремиссии перед ВХТ

позволяет не только получить противоопухолевый эффект, но и заготовить достаточное для восстановления кроветворения количество ГСК.

Учитывая высокую эффективность индукционных программ, включающих велкейд, независимо от категорий цитогенетического риска для индукции ремиссии перед ВХТ у больных с делецией 13q и t(4;14), вероятно, следует использовать эти программы.

Сочетание леналидомида с дексаметазоном также оценено у первичных больных ММ в качестве индукционной терапии перед ВХТ. По данным s.v. Rajkumar и соавт., общая эффективность лечения составила 91%, полные ремиссии получены в 6% случаев, а очень хорошие частичные ремиссии — у 32% больных. Неблагоприятного влияния леналидомида на мобилизацию стволовых клеток не выявлено [31].

В нескольких исследованиях, проведенных в последующие годы, было показано, что индукционная терапия, включающая леналидомид, оказывает неблагоприятное воздействие на адекватную мобилизацию и сбор срз4-позитивных клеток. В связи с этим рекомендуют проводить сбор ГСК на ранних этапах индукционной терапии леналидомидом и использовать для мобилизации ГСК сочетание циклофосфана с G-CSF [27].

В настоящее время проводятся рандомизированные исследования і фазы по сравнению эффективности сочетания леналидомида с высокими дозами дексаметазона и низкими дозами дексаметазона. По данным промежуточного анализа исследования ECOG, выживаемость в течение і года пациентов, получавших лечение леналидомидом в сочетании с низкими дозами дексаметазона, выше (96,5%), чем у больных, рандомизированных для лечения леналидомидом в сочетании с высокими дозами дексаметазона (86%).

До получения окончательных результатов исследований іі фазы решено воздержаться от введения комбинированной терапии леналидомидом с дексаметазоном в индукционные программы перед ВХТ [32].

Совершенно очевидно, что и ВХТ при миеломе не предотвращает развития рецидивов. С целью контроля минимальной остаточной бо-

лезни и для поддержания ремиссии после ВДХ назначается интерферон- α в дозе 3 млн МЕ/м² площади тела 3 раза в неделю. Относительно длительности лечения интерфероном- α рекомендаций нет.

В 2005 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, показавшего высокую эффективность поддерживающей терапии талидомидом у больных ММ после двойной ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК. Согласно полученным данным, поддерживающая терапия талидомидом значительно улучшает бессобытийную и общую выживаемость. Однако улучшение выживаемости было отмечено только среди больных, которые не достигли как минимум очень хорошей частичной ремиссии на момент рандомизации. Следовательно, улучшение результатов связано с редукцией остаточной опухоли.

Переносимость поддерживающей терапии талидомидом была удовлетворительной. Однако у 68% больных развилась полинейропатия, послужившая основной причиной для прекращения лечения. Медиана продолжительности терапии составила 15 мес, первоначальная доза 400 мг/сут была редуцирована у большинства больных до 200 мг/сут [1]. Таким образом, поддерживающую терапию талидомидом после ВХТ, вероятно, следует продолжать до достижения очень хорошей частичной ремиссии (2—3 мес). Затем лечение необходимо остановить для уменьшения токсичности и снижения риска развития лекарственной резистентности.

Рецидивы при ММ практически неизбежны. При поздних рецидивах (спустя год после установления фазы плато) возможно возобновление первичной терапии. У больных, получающих вначале алкилирующие агенты, могут быть эффективны схема VAD и аналогичные программы, включающие высокие дозы дексаметазона. При развитии резистентности к схеме VAD и ее аналогам используют такие схемы, как EDAP, DC-IE, а также циклофосфан в высокой дозе — 3,6 г/м² площади тела.

В последние годы для лечения рецидивов множественной миеломы с успехом используют велкейд как в монорежиме, так и в сочетании с

дексаметазоном. Высокая эффективность велкейда (35%) показана в крупном исследовании, при этом у 10% пациентов получены полные ремиссии. Медиана общей выживаемости больных, включенных в исследование, оказалась равной 17 мес. Добавление дексаметазона при недостаточном ответе на терапию велкейдом позволило улучшить результаты лечения в 18% случаев [33].

Результаты другого рандомизированного исследования III фазы выявили более высокую эффективность велкейда (43%) по сравнению с высокими дозами дексаметазона (18%). Медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, составила 6,2 мес при лечении велкейдом и 3,5 мес при назначении дексаметазона. Медиана общей выживаемость при лечении велкейдом составила 29,8 мес, при использовании дексаметазона — 23,7 мес [31].

В отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с апреля 2005 г. по сентябрь 2008 г. для лечения рецидивов и рефрактерной ММ велкейд в монорежиме получили 18 больных, в сочетании с глюкокортикоидами — 6 пациентов возрасте от 22 до 76 лет (медиана — 55 лет). Всего проведено 116 курсов лечения (от 1 до 8 курсов). Медиана терапии велкейдом составила 5 курсов.

В 18 наблюдениях установлена III-а стадия заболевания, у 6 больных — III-б. Программный гемодиализ проводили двум пациентам с III-б стадией заболевания. Больные до лечения велкейдом получили от 1 до 5 различных методов химиотерапии.

Результаты лечения оценены у 22 пациентов. Общая эффективность терапии велкейдом в монорежиме или в сочетании с глюкокортикоидами составила 68%. Полная ремиссия достигнута у 3 (14%) больных. Частичная ремиссия получена у 10 (45%) больных, минимальный ответ — у 2 (9%) пациентов. Противоопухолевый эффект наступал быстро (медиана — 2 мес). Медиана длительности сохранения ответа составила 15 мес. Лечение было неэффективным в 7 случаях (32%).

При медиане наблюдения 17,5 мес (от 2 до 42 мес) у 17 больных наступило прогрессирова-

ние заболевания в сроки от 2 до 24 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 12 мес. За время наблюдения умерли 6 больных, медиана общей выживаемости не достигнута.

Результаты настоящего исследования соответствуют литературным данным. Так, по данным международного многоцентрового исследования, в которое было включено более 600 больных с рецидивами и рефрактерной ММ, общая эффективность лечения велкейдом составила 71% [24].

Сочетание велкейда с пегилированным липосомальным доксорубицином также применяют для лечения рецидивов ММ. В крупном рандомизированном исследовании и фазы показано увеличение медианы времени до прогрессирования (9,3 мес) при лечении велкейдом и доксилом по сравнению с монотерапией велкейдом (6,5 мес). Несмотря на отсутствие разницы в общей эффективности, которая составила 44 и 41% соответственно, частота полных и очень хороших частичных ремиссий оказалась выше при комбинированной терапии двумя препаратами (27%), чем при лечении велкейдом (19%) [26].

В большинстве стран мира для лечения рецидивов множественной миеломы сегодня применяют талидомид в монорежиме и в сочетании с дексаметазоном.

Недавно опубликован анализ результатов 42 исследований (п фазы) по оценке применения талидомида при рецидивах и рефрактерной ММ. Получены убедительные данные об эффективности препарата: частота достижения не менее чем частичной ремиссии среди 1 674 больных составила 29%. Полные ремиссии достигались редко. Противоопухолевый эффект наступал быстро, обычно в течение 2 мес. Медианы бессобытийной и общей выживаемости составили 12 и 14 мес [12].

Еще более высокая частота ремиссий (примерно 50—65%) отмечена при назначении талидомида в сочетании с дексаметазоном [5, 10, 40]. При этом медиана общей выживаемости составляет 1—2 года, а медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, 6—12 мес. Добавление дексаметазона позволяет снизить

дозу талидомида и уменьшить токсичность, связанную с ним, но увеличивает риск инфекционных осложнений и тромбозов глубоких вен. Обычно лечение начинают с талидомида, а при отсутствии эффекта через 6—8 нед добавляют дексаметазон.

Удобной для лечения рецидивов ММ является схема терапии, включающая талидомид, дексаметазон и циклофосфан. Все лекарственные препараты вводятся перорально. Эффективность этой программы лечения, по данным исследования испанской группы, составляет 60%, включая 10% полных ремиссий. Противоопухолевый эффект был длительным, 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 57% [11].

Исследования последних лет выявили высокую эффективность сочетанного применения леналидомида и дексаметазона. В двух крупных рандомизированных исследованиях установлено, что сочетание этих препаратов у больных с рецидивом множественной миеломы существенно увеличивает общую эффективность лечения (60%) по сравнению с дексаметазоном (22%). Частота полных ремиссий также оказалась значительно выше при сочетании леналидомида и дексаметазона (15%), чем при лечении дексаметазоном (2%). В обоих исследованиях показано увеличение медианы выживаемости, свободной от прогрессирования, при лечении леналидомидом и дексаметазоном по сравнению с дексаметазоном (11,1 против 4,7 мес) и медианы общей выживаемости (35 против 31 мес). Результаты исследований позволяют рекомендовать сочетание леналидомида с дексаметазоном для лечения рецидивов миеломы. Учитывая увеличение риска развития тромбозов при использовании леналидомида, необходимы профилактическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином или назначение аспирина [4, 39].

Таким образом, введение в клиническую практику новых лекарственных средств позволяет существенно улучшить лечение миеломы. При условии доступности всех трех новых лекарственных агентов (велкейда, талидомида, леналидомида) появится реальная возможность дифференцированной терапии миеломы.

Литература

- Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S., et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood. 2006. V. 108. P. 3289—3294.
- Bahlis N., Song K., Trieu Y., et al. Lenalidomide overcomes poor prognosis conferred by del 13q and t(4;14) but not del 17p13 in multiple myeloma: results of the Canadian MM016 trial // Blood. 2007. 110:1052a (abstract 3597).
- 3. Cavo M., Patriarca F., Tacchetti P., et al. Bortezomib (Velcade-thalidomide-dexametasone (VTD) vs thalidomide-dexametasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) // Blood. 2007. 110: abstract 73.
- Dimopoulos M.A., Spencer A., Attal M., et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 2007. 357. P. 2123—2132.
- Dimopoulos M.A., Zervas K., Kouvatseas G., et al.
 Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma // Ann. Oncol. 2001. V. 12. P. 991—995.
- Dispenzieri A., Rajkumar S.V., Gertz M.A. et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted therapy (mSMART) // Mayo Clin. Proc. 2007. V. 82. P. 323—341.
- Drach J. Clinical implication of genetic abnormalities in multiple myeloma. Hematology Education the education program for the annual congress of the Europ. Hematol. Association. 2008. P. 262—265.
- Facon T., Mary J.Y., Hulin C., et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensivity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial // Lancet. 2007. V. 370. P. 1209— 1218.
- 9. Facon T., Robu D., Dupire S., et al. Frontline treatment in multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation. Hematology Education the education program for the annual congress of the Europ. Hematol. Association. 2008. P. 266—272.
- 10. Fermand J.P., Jaccard A., Macro M., et al. A randomized comparison of dexamethasone + thalidomide (Dex/Thal) vs. Dex + placebo (Dex/P) in patients (pts) with relapsing multiple myeloma (MM) // ASH Annual Meeting Abstracts. 2006. V. 108. P. 3563.
- 11. Garcia-Sanz R., Gonzalles-Porras J.R., Hermandez J.M., et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThalCyDex) is effective in relapse/refractory multiple myeloma // Leukemia. 2004. V. 18. P. 856—863.
- Glasmacher A., Hahn C., Hoffmann T., et al. A systematic review of Phase II trial of thalidomide in monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma // Br. J. Haematol. 2006.
 V. 132. P. 584—593.
- 13. Goldschmidt H., Sonneveld P., Breitkreuz I., et al. Phase III study on the effect of thalidomide combined with high-dose melphalan in myeloma patient up to the age of 65 years // Blood. 2005. V. 106: abstract 424.
- Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G.M., et al. International Staging System for multiple myeloma // J. Clin. Oncol. 2005.
 V. 23. P. 3412—3420.
- Hari P., Pasquini M.C., Vesole D.H. Cure of multiple myeloma // Bone Marrow Transplantation. 2006. V. 37. P. 1—18.
- 16. Harousseau J.L., Mathiot C., Attal M., et al. Velcade/dexamethasone (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: update result of the IFM 2005/01 trial // Blood. 2007. V. 110.

- P. 139a (abstract 450).
- 17. Hulin C., Facon T., Rodon P., et al. Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients 75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, IFM 01/01) // Blood. 2007. V. 110. P. 31a (abstract75).
- 18. Jagannath S., Richardson P.G., Sonneveld P. et al. Bortezomib appear to overcome poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials // Leukemia. 2007. V. 21. P. 151 —157
- 19. Jakubowiak A.J., Al-Zoubi A., Kendall T., et al. High
 Rate of Complete and near Complete Response (CR/nCR) after Initial
 Therapy with Bortezomib (Velcade), Doxil, and Dexamethasone (VDD)
 Is Further Increased after autologous stem cell Transplantation
 (ASCT) // Blood. 2006. V. 108 (11). Abstract 3093.
- 20. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M,Q., et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patient with newly diagnosed myeloma // Leukemia. 2007. V. 21. P. 2035—2042.
- 21. Lokhorst H.M., Bertsch U., Sonneveld P., et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response (VGPR) rate before and after high-dose therapy in previously untreatment multiple myeloma. Hematologica. 2008. V. 93. P. 124—127.
- 22. Macro M., Divine M., Uzunhan Y., et al. Dexamethasone plus Thalidomide compared to VAD as pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma // Blood. 2006. V. 108: abstract 57.
- 23. Mateos M.V., Hernandenz J.M., Hernandenz M.T.

 Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study // Blood. 2006. V. 108. P. 2165—2172.
- 24. Mikhael J.R., Belch A., Prince M., et al. Preliminary safety and efficacy results from an International Phase 3b Study for Expanded Access to Bortezomib in 624 patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma // Blood. 2006. V. 108 (11). P. 3530.
- 25. Oakervee H., Popat R., Curry N., et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2005. V. 129. P. 755—762.
- 26. Orlowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P., et al. Randomized phase III study of pegilated liposomal doxorybicin plus bortesomib compared with bortesomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. P. 3892—3901.
- 27. Palumbo A., Bringhen S., Caravita T., et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial // Lancet. 2006. V. 67. P. 825—831.
- 28. Palumbo A., Bringhen S., Caravita T., et al. Oral

- melphalan, prednisone, thalidomide versus oral melphalan, prednisone in elderly newly diagnosed myeloma patients // Haematologica. 2007. V. 92 (suppl. 1). P. 147 (abstract 401).
- Palumbo A., Falco P., Corradini P., et al. Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA—Italian Multiple Myeloma Network // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. P. 4459—4465.
- 30. Rakjumar S., Blood E., Vesole D. et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group // J. Clin. Oncol. 2006. V. 24 (3).P. 431—436.
- 31. Rakjumar S.V, Hayman S.R., Lacy M.Q., et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma // Blood. 2005. V. 106. P. 4050—4053.
- 32. Rakjumar S.V., Jacobus S., Callander N., et al. Phase II trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial corordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. (ASCO meeting Abstracts) // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25 (18S). LBA8025.
- 33. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., et al. A Phase 2 Stude of Bortezomib in Relapsed, refractory Myeloma // N. Engl. J. Med. 2003. V. 348 (26). P. 2609—2617.
- 34. Richardson P.G., Sonnerveld P., Schuster M., et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 2487—2498.
- San Miguel J.F., Harousseau J.L., Joshua D., et al. Individualizing treatment of patients with myeloma in the Era of Novel Agents // J. Clin. Oncol. 2008. V. 26. P. 2761—2767.
- 36. San Miguel JF., Schalg R., Khuageva N., et al. MMY-3002: A phase-3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma // Blood. 2007. V. 110. P. 31a (abstract 76).
- 37. Smith A., Wisloff F., Samson D. UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma // Br. J. Haematol. 2006. V. 132. P. 410—451.
- 38. Waage A., Gimsing P., Juliusson G., et al. Melphalan-Prednisone-Thalidomide to newly diagnosed patients with multiple myeloma: a placebo controlled randomized phase 3 trial // Blood. 2007. V. 110. P. 32a (abstract 78).
- 39. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America // N. Engl. J. Med. 2007. V. 357. P. 2133—2142.
- Weber D.M., Gavino M., Delsalle K., et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma // Blood 1999.
 V. 94. Abstact 604.