

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ММ)

Д-р В. В. Лукин

Докладчик рассмотрел вопросы современных подходов к лечению резистентных форм и рецидивов ММ, поскольку у большинства больных развиваются рецидивы либо прогрессирование заболевания. Часть пациентов погибает от осложнений лечения. Общая выживаемость (ОВ) в среднем составляет 3–5 лет. Выживаемость после рецидива не превышает 1–3 года. Автор подчеркнул, что подходы к лечению рецидивов меняются в зависимости от характера начального лечения и от сроков рецидива. За последние годы проведено множество исследований с использованием новых препаратов, таких как талидомид, леналидомид, бортезомиб в монотерапии или в различных комбинациях, которые позволяют в 30–70 % случаев достичь выраженной регрессии миеломы. При этом в ряде случаев удается получить полные ремиссии. При сопоставлении результатов этих исследований возникает впечатление об усилении противоопухолевого эффекта при комбинировании новых препаратов с дексаметазоном, алкилирующими цитостатиками, антрациклиновыми антибиотиками.

Например, в 2006 г. были опубликованы результаты одного из крупных исследований (646 больных с рецидивами или резистентным течением ММ из 124 центров), сравнивающего результаты применения бортезомиба в монотерапии и в комбинации с липосомным доксорубицином. Больные получали до 9 курсов бортезомиба с или без липосомного доксорубицина каждые 3 нед. Доза бортезомиба составила 1,3 мг/м² и вводилась каждые 1, 4, 8 и 11-й дни, липосомный доксорубин в группе комбинированной терапии вводился в дозе 30 мг/м² на 4-й день. Медиана времени до прогрессирования составила 6,5 и 9,3 мес. ($p < 0,05$) в группах монотерапии и комбинированного лечения соответственно. ОВ к 15 мес. наблюдения была 65 и 76 % ($p < 0,05$), общий ответ (ПР + ЧР) — 41 и 45 %, длительность ремиссии 7 – 10,2 мес. ($p < 0,05$) соответственно.

В контролируемом исследовании (353 пациента с рецидивами или резистентным течением ММ из 44 центров) сравнивали эффективность монотерапии дексаметазоном и его комбинацию с антиангиогенным и иммуномодули-

рующим препаратом леналидомидом. Больные получали дексаметазон с или без леналидомида каждые 4 нед. до прогрессирования, дексаметазон в дозе 40 мг назначался в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни, леналидомид по 25 мг в 1–21-й день 28-дневного цикла. Как и в предыдущем исследовании, комбинация оказалась более эффективной с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости. Медиана времени до прогрессирования — 4,7 и 11,1 мес. ($p < 0,05$), общий ответ (ПР + ЧР) — 61 и 19,9 % ($p < 0,05$) соответственно. Длительность ремиссии — 7 и 10,2 мес. ($p < 0,05$) соответственно.

Докладчик представил анализ побочных явлений, наблюдавшихся в этих исследованиях, и привел результаты других работ, например сравнительную эффективность монотерапии велкейдомом, а также его комбинации с циклофосфамидом и дексаметазоном.

Основная часть лекции была посвящена лечению больных ММ по программе, используемой в городской гематологической сети, — **схема BDC**. Все больные, включенные в исследование, получали велкейд (бортезомиб) в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни в комбинации с циклофосфамидом 250 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни и дексаметазоном в дозе 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни. Курсы проводились с интервалом 10 дней, максимально планировалось 8 курсов лечения. Эффект терапии оценивался после каждых 3 курсов. Эта программа была создана на основании международных подходов к лечению.

С 01.2007 г. по 09.2008 г. в исследование было включено 35 больных ММ (21 мужчина, 14 женщин), средний возраст которых составил 65 лет (от 50 до 78 лет). На момент включения II стадия заболевания была у 6 (17,2 %) больных, III стадия — у 29 (82,9 %). Нарушение почечной функции имелось у 12 (34,3 %) пациентов. Средняя длительность болезни до момента включения в исследование составляла 37 мес. (3–112 мес.), за которые пациенты получили в среднем 11 курсов (от 1 до 35) и 2 линии (от 1 до 4) лечения; 19 (54,3 %) больных на фоне предшествующего лечения никогда не достигли ремиссии. Прогрессирование на фоне линии лечения, предшествующей включению, было



отмечено у 11 (31,4 %) пациентов. Статус по ECOG более 1 балла имели 25 (71,4 %) больных. Средняя величина М-градиента составляла 28 г/л (от 4,6 до 79,7 г/л), доля плазматических клеток в костном мозге — 29 % (от 0 до 73 %).

На настоящий момент эффект терапии после первых 3 курсов оценен у 18 больных. Стабилизация достигнута у 3 (16,7 %) больных, ЧР — у 10 (55,6 %), ПР — у 4 (22,2 %) и прогрессирование — у 1 (5,5 %) больного. Эффект после 6 курсов терапии оценен у 7 больных: стабилизация достигнута у 1 (14,3 %) пациента, ЧР — у 4 (57,1 %), ПР — у 2 (28,6 %). Из 3 больных, оцененных после 8 курсов лечения, ЧР имелась у 2 пациентов и ПР — у одного. Осложнения терапии были переносимыми: нейтропении и тромбоцитопении выше II степени не отмечено, имелось 6 эпизодов инфекции (3 — купированы амбулаторно, 3 — потребовали госпитализации) и 4 эпизода клинически незначимой гипергликемии. Ни один из пациентов не прекратил лечения в связи с токсичностью. Докладчик сделал выводы о том, что по предварительным данным терапия с включением бортезомиба обладает высокой непосредственной эффективностью и хорошей переносимостью у больных с резистентным течением и рецидивами ММ и приемлема для применения в амбулаторных условиях.

В качестве примеров приведены 2 клинических наблюдения.

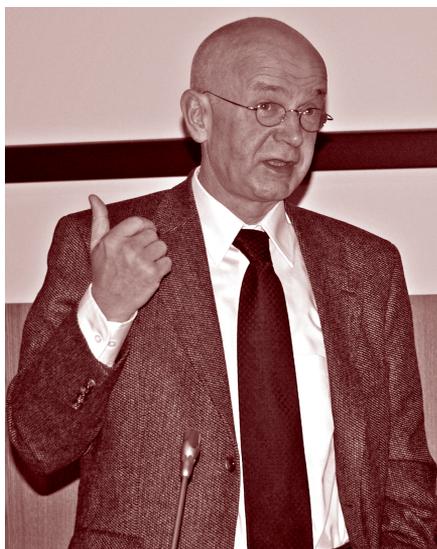
В первом случае речь шла о больной, 70 лет, с длительностью анамнеза ММ 50 мес., исходно с IIIA стадией, которая ранее получила 20 курсов полихимиотерапии (M2, СВМР) без достижения ремиссии. На момент включения в исследование — IIIA стадия, статус по ECOG 3 балла, секреция парaproтеина А-каппа

27,4 г/л, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга по данным трепанобиопсии, анемия, распространенный остеодеструктивный процесс. С 18.04.08 г. по 22.08.08 г. проведено 5 курсов лечения по схеме VDC. После 3 курсов была получена иммунохимическая ремиссия (отсутствовал М-градиент), после 5 курсов — ПР (отсутствовал М-градиент, плазматические клетки в костном мозге — 0,5 %). В сентябре 2008 г. лечение прекращено. В настоящее время признаки прогрессирования отсутствуют.

Во втором случае было описано успешное лечение больной, 71 года, с длительностью анамнеза ММ 12 мес., исходно с IIIA стадией, которая ранее получила 7 курсов полихимиотерапии (M2, VMCP) без достижения ремиссии. На момент включения — IIIA стадия, статус по ECOG 3 балла, уровень парапротеина G-лямбда 23,1 г/л, повышен уровень С-реактивного белка до 8 мг/мл, β_2 -микроглобулина — до 4 мг/мл, в костном мозге 16 % плазматических клеток, распространенный остеодеструктивный процесс с компрессионными

переломами поясничных позвонков, нижний парапарез. С мая 2008 г. по настоящее время проведено 6 курсов лечения по схеме VDC. После 3 курсов получена ЧР (уровень парапротеина G-лямбда 4,3 г/л), после 5-го курса — ПР (М-градиент не определяется). В настоящее время получает 7-й курс VDC.

В заключение В. В. Лунин выразил благодарность участникам исследования: Т. Б. Теплюк, Н. А. Захаровой, М. М. Бобковой, О. А. Кудрявцевой, Е. И. Тихоновой, В. Л. Ивановой, В. В. Птушкину, В. Н. Яковлеву.



ДЕТЕКЦИЯ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Член-корр. РАМН, проф. В. Г. Савченко

Другим способом, который позволяет предполагать, что не все благополучно у больного ОМЛ, является исследование, которое было проведено теми же авторами. Это определение клеток Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов. Оказалось, что на момент диагностики существует дисбаланс между Th1 и Th2 — очень высокое содержание Th1 и пониженное — Th2. Перед рецидивом этот баланс меняется: увеличивается число Th2. Этот дисбаланс иммунного ответа можно использовать для предположения высокой вероятности рецидива и изменения программы лечения.

Очень четкая картина наблюдается при **остром промиелоцитарном лейкозе** (ОПЛ). При оценке результатов лечения испанской или германской группы, т. е. при одинаковом лечении больных, в среднем достигается общая выживаемость (ОВ) 70–80 % без интенсификации лечения.

Имея такой маркер, как PML-RAR α , с чувствительностью метода около 4 Ig, мы периодически обнаруживали сигналы PML-RAR α . Однократно возникший сигнал во время ПР оценивался как вероятный рецидив. Он определялся у 27 % больных, дважды возникший сигнал — доказанный рецидив — у 6 %. Оказалось, что, когда мы стали применять химиотерапию во время поддержания ремиссии, резко улучшилась (до 90 %) ОВ. Контролируя минимальную резидуальную болезнь (МРБ), обнаруживая 2 и более сигналов опухолевого клона, интенсифицируя химиотерапию, можно улучшить результаты. При ОПЛ мы видим, что PML-RAR α исчезает очень быстро, т. е. ко второму индукционному курсу лечения у большинства больных исчезает маркер опухолевого клона, поэтому

через 4–5 мес. следует контролировать опухоль. ОПЛ должен лечиться минимум 2,5 года. В ранних исследованиях Е. Н. Паровичниковой и В. Г. Савченко показано, что если мы прекращаем лечение ранее 2 лет, основное число рецидивов развивается именно через 2 года терапии. Мы изменили протокол лечения, доказав, что 2 года мало, необходимо 2,5 года для лечения ОПЛ. Это важно для практики, поскольку лечить больных бесконечно, накапливая токсичность, бессмысленно.

При **острых лимфобластных лейкозах** (ОЛЛ) программа Хельцера была модифицирована. Стали дифференцированно выделять больных с филадельфийской хромосомой и зрелым фенотипом. Отдельные группы составили взрослые и подростки, которых лечат по-разному. Установлено, что у подростков в отличие от детей очень низкая чувствительность к преднизолону, поэтому у них необходимо использовать дексаметазон на всех этапах лечения. После стратификации пациентов в соответствии с группой риска эффективность лечения увеличивается. Что очень важно для ОЛЛ, была обнаружена неожиданная для нас закономерность: было показано, что клиренс лейкозных клеток очень медленный. Даже при приближении к этапу перехода к поддерживающему лечению 50 % больных имеют сигнал реаранжировки генов *TCR* и тяжелых цепей иммуноглобулинов. Мы будем менять протокол в зависимости от того, каким образом мы определяем МРБ.

Множественная миелома (ММ) — В-зрелоклеточное лимфолиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие мо-

Представляет интерес понимание того, что происходит с болезнью, когда мы ее не видим обычными способами, т. е. при рентгеновском, микроскопическом исследовании и др. Это один из основных вопросов и область познавательной активности: что происходит там, где «не видно»?

При острых лейкозах совершен очевиден прогресс. По данным кооперированных многоцентровых (29 центров) исследований по лечению **острых миелоидных лейкозов** (ОМЛ), ранняя летальность снизилась практически в 2 раза (с 21,4 до 10,8 %), за счет совершенствования опыта врачей мы перестали «терять» больных, в 2 раза уменьшилась летальность в полной ремиссии (ПР) — с 23 до 11 %. Однако остается одно «но»: основная причина неудач заключается не только в ранней летальности. Основная причина неудач — рецидивы. Зафиксировать остающуюся болезнь можно разными способами. В 1997 г. мы стали исследовать ее с помощью проточной цитофлуориметрии. Оказалось, что пороговым количеством резидуальных клеток является 0,12 %. При их числе более 0,12 % вероятность рецидива очень велика. Поэтому эти больные должны лечиться несколько иначе.