

## МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовлено канд. мед. наук К. Н. Мелковой, канд. мед. наук С. Г. Пушкаревой

### Современные представления о тактике ведения пациентов с впервые выявленной множественной миеломой

Индукционная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АуТ) является в настоящее время стандартной программой лечения пациента с впервые выявленной множественной миеломой (ММ). Она выполняется у большинства больных до 65 лет и некоторых больных старше 65 лет. При сравнении в рандомизированных исследованиях результатов этой терапии и программы мелфалан + преднизолон (для больных, не являющихся кандидатами на АуТ) выявлено статистически достоверное преимущество лечения с использованием АуТ, а именно увеличение частоты ответа на лечение и общей выживаемости (54 vs 42 мес.). Как показано в двух рандомизированных исследованиях, выполнение второй АуТ в течение 6 мес. от первой (так называемая тандем-АуТ) приводит к дальнейшему увеличению бессобытийной и общей выживаемости у пациентов, не достигших полной ремиссии (ПР) после одной трансплантации. Тем не менее и эта терапия не излечивает больных ММ. Даже у пациентов, достигших ремиссии, неизбежно возникает рецидив болезни.

Некоторые обнадеживающие результаты в последнее время получены при использовании сочетания АуТ и последующей аллогенной трансплантации с режимом кондиционирования редуцированной интенсивности (АлТ-РИК), когда в ряде случаев удается достичь плато на кривых безрецидивной и общей выживаемости. Примером может служить исследование, в которое были включены больные ММ, не достигшие ремиссии после первой АуТ. В первой группе была выполнена вторая АуТ (85 больных), во второй — АлТ-РИК (25 больных). В качестве подготовки для АуТ использовался классический для ММ режим кондиционирования — мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>, для АлТ-РИК — флудара 30 мг/м<sup>2</sup> 3 дня + ТТО 2 Гр. Смертность, связанная с трансплантацией, в двух группах была соответственно 5 и 16 % ( $p = 0,07$ ). После второй трансплантации ПР достигли 11 и 40 % пациентов двух групп ( $p = 0,001$ ). В течение 5 лет после второй трансплантации медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, в группе «тандем-АуТ» составила

31 мес., в группе АлТ-РИК — не достигнута. И хотя общая выживаемость существенно не различалась (медиана 58 мес.), тем не менее авторы делают заключение, что выполнение АлТ-РИК дает лучшие отдаленные результаты, т. к. на кривых безрецидивной и общей выживаемости группа с АлТ-РИК сформировала плато.

Относительно низкая смертность, связанная с трансплантацией, при АлТ-РИК позволяет использовать это лечение у пациентов в возрасте до 65–70 лет и делает особенно актуальным вопрос, действительно ли АуТ/АлТ-РИК имеет преимущества перед тандем-АуТ. В материалах конгресса представлены несколько работ, в которых авторы пытаются на него ответить. В одном из исследований 132 больных с впервые выявленной ММ после индукционной терапии по схеме VAD были разделены на две группы в зависимости от наличия у них аллогенного донора. После первой АуТ все пациенты, имевшие аллогенного донора (34 больных) получили АлТ-РИК (флудара 30 мг/м<sup>2</sup> 3 дня + ТТО 2 Гр), остальные — вторую АуТ (мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>). Смертность, связанная с трансплантацией, составила 19 и 0 %, ПР — 54 и 28 % соответственно. Ремиссию сохраняют 37,5 и 11 % пациентов (медиана наблюдения 57 мес.). Живы 54 % больных после АлТ-РИК (при медиане наблюдения 57 мес.) и 56,8 % больных после тандем-АуТ (при медиане наблюдения 49 мес.).

В другом исследовании из 126 больных с впервые выявленной ММ после индукционной терапии и первой АуТ у 30 больных выполнена АлТ-РИК (в т. ч. у двоих — неродственная), у 96 больных — вторая АуТ. Смертность, связанная с трансплантацией, оказалась высокой в обеих группах (40 vs 27 %). Медиана бессобытийной и общей выживаемости существенно не различались: 44 vs 28 мес. ( $p = 0,262$ ) и 52 vs 72 мес. ( $p = 0,132$ ) соответственно. Таким образом, при использовании сочетания АуТ/АлТ-РИК после индукционной терапии впервые выявленной миеломы прослеживается явное увеличение частоты и продолжительности ответа на лечение, хотя статистически достоверных данных об увеличении выживаемости пока не получено.

При мультивариантном анализе результатов использования АуТ/АлТ-РИК выявлена отчетливая связь между статусом болезни на момент АлТ-РИК

и отдаленными результатами лечения. Примером может служить исследование, включившее 102 пациента после индукционной терапии VAD, у которых была выполнена АуТ/АлТ-РИК. Смертность, связанная с трансплантацией, составила 14 %, частота общего ответа на лечение — 91 %, ПР достигли 53 % больных. Через 5 лет медиана общей выживаемости не достигнута у пациентов без del(13) и составляет 4,3 года (!) в группе пациентов с этой мутацией. По данным мультивариантного анализа наличие, по крайней мере, очень хорошей частичной ремиссии (охЧР) до АуТ связано с длительной общей ( $p = 0,01$ ) и бессобытийной ( $p < 0,01$ ) выживаемостью.

Еще в одном исследовании АлТ-РИК после индукции и АуТ была выполнена 219 пациентам, в 197 случаях донором был сиблинг, в 22 случаях — неродственный донор. Режимы подготовки включали флударабин + ТТО или флударабин + бусульфан + АПГ. Смертность, связанная с трансплантацией, составила 15 %. У большинства больных (61 %) трансплантация выполнялась в фазе частичного ответа, 17 % пациентов имели ПР, остальные находились в фазе стабилизации болезни или прогрессирования. На период прослеженности 3 года общая выживаемость и выживаемость, свободная от прогрессирования, составили 41 и 19 % соответственно. Фаза болезни на момент трансплантации оказалась наиболее значимым фактором, связанным с длительной общей выживаемостью ( $p = 0,0002$ ) и выживаемостью без прогрессирования ( $p = 0,004$ ). Кроме того, по мнению авторов, АлТ-РИК влияет на отдаленные результаты лечения, только если она выполнена в начальный период заболевания, пока сохраняется химиочувствительность опухоли.

Поскольку полнота ремиссии перед трансплантацией влияет на вероятность длительного выживания, встает вопрос формирования наиболее эффективной индукционной терапии впервые выявленной ММ. До последнего времени наиболее часто в качестве индукционной терапии больных, являющихся кандидатами для АуТ, использовали схему VAD или монотерапию дексаметазоном. Результаты такой индукционной терапии нельзя назвать вполне удовлетворительными, хотя ориентировочная частота ответа на индукцию схемой VAD составляет около

70–80 %, но ПР при этом достигаются менее чем в 10–15 % случаев.

Новые препараты, а именно **талидомид, бортезомиб (Велкейд), леналидомид**, и их комбинации в течение последних лет продемонстрировали свою активность при рецидивах и прогрессировании ММ, и поэтому в настоящее время начато их использование в терапии первой линии. На конгрессе было представлено большое количество данных о применении этих медикаментов при впервые выявленной миеломе. При сравнении результатов индукционной терапии VAD × 3 и DT × 3 (дексаметазон 32 мг/сут 5 дней каждые 3 нед. и талидомид 400 мг/сут) отмечено увеличение количества ПР и оХЧР во второй группе (26 vs 44 %;  $p = 0,078$ ). При ретроспективном сравнении результатов индукционной терапии VAD (42 больных) и монотерапии бортезомибом или бортезомибсодержащей схемой (30 больных) получены следующие результаты в двух группах соответственно: частота ответа составила 79 и 90 %, ПР и неуверенная ПР (нПР) — 35,7 и 66,7 % ( $p = 0,01$ ). При использовании в качестве индукционной терапии при впервые выявленной ММ (24 пациента) 4 курсов по схеме PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон) в 46 % случаев удалось достичь ПР/нПР. У больных с впервые выявленной ММ и плохим прогнозом (12 больных) индукционная терапия 4–6 курсами VTD (бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11-й дни; дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни; талидомид 100 мг/сут внутрь) с интервалом между курсами 3 нед. привела к достижению ПР в 58 % случаев (ПР/нПР — 66 %), частота ответа составила 83 %. Необыкновенно хорошие результаты индукционная терапия впервые выявленной ММ получены исследователями из Канады: у 33 пациентов после 4 курсов лечения по схеме CyBorD (циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1, 8, 15, 22-й дни; бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11-й дни; дексаметазон 40 мг внутрь в 1–4, 9–12, 17–20-й дни) с интервалом между курсами 28 дней частота ответов достигла 100 %, ПР/нПР были получены в 64 % случаев, оХЧР — в 21 %.

Интересными наблюдениями являются примеры сочетанного использования старых и новых схем индукционной терапии впервые выявленной ММ. Так, например, в одном из исследований 60 пациентам были выполнены VAD × 2 (частота ответа 63 %), затем VTD × 2 (частота ответа 94 %, ПР/нПР 19 %), после этого проведена АуТ с последующей поддерживающей те-

рапией велкейдом. К концу программы лечения ПР/нПР зарегистрированы у 65 % больных. Схема оказалась эффективной даже у больных с плохим цитогенетическим прогнозом. Курс VTD включал бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11-й дни; дексаметазон 40 мг внутрь в 1–4-й, 9–12-й дни; талидомид 100 мг/сут внутрь. Интервал между курсами составил 3 нед.

Кроме того, ряд исследователей использовали новые препараты в интервалах между и после трансплантаций. Так, программа лечения ММ в возрасте 65–75 лет (101 больной) включала: индукционную терапию по схеме PAD × 4 (бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11-й дни; пегилированный липосомный доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в 4-й день; дексаметазон 40 мг внутрь в 1–4, 8–11, 15–18-й дни в первом курсе и в 1–4-й день в последующих курсах), тандем-АуТ после подготовки мелфаланом 100 мг/м<sup>2</sup>, 4 курса консолидации леналидомидом с интервалом 28 дней (леналидомид 25 мг/сут в 1–21-й день + преднизолон 50 мг через день) и поддерживающую терапию леналидомидом (10 мг/сут в 1–21-й день). Результаты лечения оказались следующими. После индукционной терапии частота ответов составила 95 %, ПР/нПР — 23 %, оХЧР — 37 %; после тандем-АуТ: общие ответы — 95 %, ПР — 33 %, нПР — 27 %, оХЧР — 20 %; после консолидации леналидомидом: общий ответ — 100 %, ПР — 56 %, нПР — 22 %, оХЧР — 11 %.

В другом исследовании (311 больных) тандем-АуТ выполнялась после индукционной терапии по схеме TD (талидомид 200 мг/сут; дексаметазон 40 мг/сут в 1–4-й день каждого месяца). Кроме того, через 1 и 3 мес. после первой АуТ курсы TD повторяли. Медиана наблюдения составила 3 года. В результате программного лечения оХЧР после 4 мес. индукции достигли 29 % больных, после второй АуТ — 63 %. Медиана бессобытийной выживаемости составила 42 мес., прогнозируемая общая выживаемость в течение 5 лет — 70 %. Из вышеописанной группы пациентов у 135 больных был выполнен ретроспективный подбор пар и результаты лечения сравнили с архивными данными предыдущего исследования, в котором тандем-АуТ выполнялась без дополнительной терапии талидомидом. При тандем-АуТ с добавлением талидомида и без него оХЧР к концу программы лечения наблюдалась у 68 vs 49 % пациентов ( $p = 0,001$ ), бессобытийная выживаемость составила 52 vs 38 мес. ( $p = 0,01$ ). Включение талидомида в программу лечения с двойной транс-

плантацией, тем не менее, не изменило плохой прогноз у больных с del(13).

Таким образом, материалы, представленные на конгрессе, достаточно очевидно демонстрируют, что **режимы индукционной терапии первой линии, содержащие талидомид и (особенно) бортезомиб, более эффективны при впервые выявленной миеломе, чем VAD.**

Стандартной программой индукционной терапии впервые выявленной миеломы **у больных, которые не являются кандидатами для высокодозной ХТ и трансплантации**, до последнего времени оставалась программа мелфалан + преднизолон (МР). Количество ПР в результате лечения было низким (менее 10 %), медиана общей выживаемости — около 2–3 лет. Результаты использования новых препаратов в этой группе больных также были представлены на конгрессе. В многоцентровом международном рандомизированном исследовании сравнили результаты лечения в течение 54 нед. больных ММ, не являющихся кандидатами на АуТ, схемой МР (338 больных) и VMP (344 больных). Схема МР включала прием мелфалана 9 мг/м<sup>2</sup> и преднизолона 60 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й день с перерывом между курсами 6 нед. В схему VMP дополнительно входил бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й дни в первых 4 курсах и в той же дозе в 1, 8, 22, 29-й дни в 5–9 курсе. Снижение М-протеина менее 50 % наблюдалось у 50 и 82 % больных соответственно, ПР достигнута в 5 и 35 % случаев, время до прогрессирования составило 16 vs 24 мес. ( $p < 0,001$ ), медиана общей выживаемости пока не достигнута в обеих группах ( $p = 0,0078$ ). При включении бортезомиба в программу лечения время до прогрессирования увеличивалось в подгруппах больных разного возраста (менее и более 75 лет), пола, исходного уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и альбумина, стадии, цитогенетического риска. Авторами делается вывод о появлении нового стандарта первичной терапии впервые выявленной ММ у пациентов, не являющихся кандидатами на высокодозную ХТ, этим стандартом они считают схему VMP.

В другом исследовании было показано, что при проведении программы VMP необходимо учитывать некоторые ее особенности. Хотя медиана скорости получения ПР при терапии VMP составила 4,2 мес. (при МР 5,3 мес.), 1/3 (29 %) ПР была достигнута только после 5–9 циклов лечения, т. е. отсутствие быстрого ответа на лечение не свидетельствует о рефрактерности ми-

еломы, но требует более длительного его использования. Кроме того, продолжительность ремиссии, индуцированной VMР, оказалась максимальной в группе пациентов, которым лечение продолжали до 54 нед., даже если ремиссия возникла значительно раньше. Минимальная продолжительность ремиссии, индуцированной VMР, наблюдалась в группе пациентов, которым лечение прервали после двух дополнительных курсов по достижении ремиссии (как это принято при лечении МР).

Результаты лечения программы МР в сочетании с талидомидом (схема МРТ) проанализированы у 331 больного с впервые выявленной ММ старше 65 лет. Схема МРТ включала мелфалан 4 мг/м<sup>2</sup> и преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в 1–7-й день каждого из шести 4-недельных курсов лечения и талидомид, который пациент принимал в дозе 100 мг/сут на протяжении всех 6 курсов и дальше до рецидива/прогрессирования. Результаты лечения сравнивали с полученными в группе пациентов, которым выполнили 6 курсов стандартной МР терапии. Медиана наблюдения составила 38 мес.; 3-летняя выживаемость, свободная от прогрессирования, — 30,7 и 17,9 % для исследуемой и контрольной групп соответственно ( $p = 0,0004$ ); 4-летняя общая выживаемость (45 и 49 %) статистически достоверно не различалась. Подобные результаты представлены в еще одном сравнительном исследовании: 8 курсов МР (149 больных) против МРТ с поддерживающей терапией талидомидом до прогрессирования (152 больных). Частота ответа составила 47 и 63 %, ПР/охЧР — 9 и 29 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Отмечено значительное преимущество лечения схемой МРТ в отношении бессобытийной выживаемости ( $p < 0,001$ ), но отсутствие какого-либо статистически достоверного различия в общей выживаемости.

На конгрессе были представлены также и **другие схемы сочетаний препаратов**, которые авторы считают возможным предложить в качестве терапии первой линии у пациентов с впервые выявленной ММ. Их результаты трудно пока оценивать из-за небольшого количества наблюдений.

Например, сочетание МР и леналидомида (леналидомид — 10 мг/сут в течение 21 дня + мелфалан 0,18 мг/кг/сут 4 дня и преднизолон 2 мг/кг/сут 4 дня) каждые 4 нед., всего 9 курсов, было использовано в качестве индукционной терапии у 21 больного. Медиана времени до прогрессирования составила 28,5 мес., общая выживаемость в течение 2 лет — 90,5 %. Еще у 28 пациентов индукция выполнялась 4 курсами VDT (бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 15 и 18-й дни; липосомный доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни; талидомид 200 мг/сут в течение всего периода лечения), при этом частота ответов составила 68 %, ПР — 14 %.

Еще одна программа, предполагающая проведение 6 курсов VTD с последующей консолидацией МРТ до 12 курсов, была опробована на 34 вошедших в исследование больных. Из них только 21 больной закончил 6 курсов VTD (частота ответа — 95 %, ПР/нПР — 67 %, охЧР — 19 %), из них 12 больных в дальнейшем прошли 4 курса МРТ, что еще улучшило результаты лечения. Обращает на себя внимание, что 15 (44 %) пациентов выбыли из протокола по разным причинам, в т. ч. 7 больных умерли, из них 5 — в ПР.

Несмотря на то что возраст более 20 % больных ММ старше 75 лет, достаточно эффективной терапией для этой группы пациентов до последнего времени не было подобрано. Комбинация МРТ оказалась способной несколько изменить ситуацию. На конгрессе была предложена еще одна схема лечения, результаты использования которой оказались сравнимыми с получаемыми у пациентов более молодого возраста. Схема лечения TDD (талидомид 100 мг/сут ежедневно, пегилированный липосомный доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 28 дней и дексаметазон 40 мг в 1–4-й и 9–12-й дни) была использована у 40 неотобранных пациентов старше 75 лет. Частота ответов составила 77,5 %, ПР — 10 %, охЧР — 32,5 %, медиана времени до прогрессирования — 19 мес., общая выживаемость в течение 2 лет — 75 %. Достоинством данной схемы явилась хорошая переносимость лечения: только 3 пациента прервали терапию в свя-

зи с токсичностью, еще у 6 — потребовалась отмена талидомида.

В заключение попытаемся конспективно изложить, что нового по сравнению с представлениями, имевшимися 1–2 года назад, известно в настоящее время о лечении впервые выявленной ММ.

Бортезомиб и талидомид заняли место в терапии первой линии при ММ как в группе пациентов, программа лечения которых включает последующую трансплантацию стволовых клеток, так и в группе больных, не являющихся кандидатами на высокодозную ХТ и трансплантацию из-за возраста и/или сопутствующей патологии.

Для индукции ремиссии у больных, не являющихся кандидатами на АуТ, вместо схемы МР следует применять VMР, т. е. МР с бортезомибом (по мнению американской NCCN, вместо схемы МР должна применяться МРТ, т. е. МР с талидомидом, категория доказательности рекомендации — 1).

Отдаленные результаты программы лечения, включающей трансплантацию стволовых клеток, во многом зависят от фазы болезни, в которой трансплантация проведена, поэтому необходимо использовать все возможности для достижения в результате первичной индукционной химиотерапии полной или очень хорошей частичной ремиссии ММ. Стандартную схему VAD целесообразно заменить на бортезомибсодержащую, например бортезомиб/дексаметазон, PAD (бортезомиб/дексаметазон/доксорубин) и др., т. к. такая замена отчетливо увеличивает число больных, приходящих к последующей трансплантации в полной или очень хорошей частичной ремиссии.

Поскольку имеются наблюдения формирования плато на кривых выживаемости больных ММ после двойной трансплантации (аутологичной и аллогенной) с режимом кондиционирования сниженной интенсивности), целесообразно использовать это лечение у больных, имеющих совместимых доноров. АуТ/АлТ-РИК имеет преимущество перед тандем-АуТ (это заключение подтверждается и американской NCCN; категория доказательности рекомендации — 2a).