

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовила канд. мед. наук О.С. Покровская

Научно-клинические исследования, посвященные множественной миеломе (ММ), на конгрессе гематологов России были представлены в виде устных докладов, стендовых докладов и рефератов.

В докладе профессора **Т. Фекона** (Лиль, Франция) были подробно рассмотрены актуальные вопросы аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) при ММ, мониторинга минимальной остаточной болезни и поддерживающей терапии.

Внедрение в алгоритм лечения ММ высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК позволило статистически значимо улучшить результаты терапии. Французская кооперативная группа по изучению ММ (IFM) первая опубликовала результаты рандомизированного исследования, показавшего преимущества высокодозной терапии по сравнению со стандартной химиотерапией. Через несколько лет эти результаты были подтверждены британской группой (MRC). В отличие от стандартных схем химиотерапии применение высоких доз мелфалана на этапе консолидации позволило повысить частоту полных (ПР) и очень хороших частичных ремиссий (ЧР), что статистически значимо коррелирует с более высокими показателями выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Так, использование высокодозной терапии позволило увеличить медиану ОВ с 36 до 50–55 мес. По результатам этих 2 исследований, высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК была принята в качестве стандарта терапии первой линии у больных ММ моложе 65 лет.

В настоящее время больные в возрасте до 65 лет (а в некоторых исследовательских центрах — до 70 лет), которым впервые установлен диагноз секретирующей или несекретирующей ММ, исходно могут рассматриваться кандидатами на выполнение высокодозной консолидации. Таким пациентам при выборе индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. После внедрения в клиническую практику новых лекарственных средств (талидомид, бортезомиб и леналидомид) они стали включаться не только в состав схем индукции, но и на этапе консолидации, поддерживающей терапии, а также используются при развитии рецидивов ММ. В недавно завершившихся исследованиях было показано, что двухкомпонентная схема (бортезомиб + дексаметазон) по своей противоопухолевой активности уступает 3- или 4-компонентным схемам лечения (VCD, PAD, VCRD). Одновременно обращается внимание на то, что применение схем, содержащих леналидомид, сопровождается миелотоксическим эффектом и мобилизацию следует проводить по возможности рано (оптимально после 4-го курса терапии) или же использовать более интенсивную схему мобилизации, включающую циклофосфамид + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Современные схемы индукционной терапии позволяют получать ПР и очень хорошие ЧР у 38–62 % больных ММ.

Кроме того, в своем докладе профессор Т. Фекоп подчеркнул важную роль консолидирующей и поддерживающей терапии после аутоТГСК. При этом было отмечено, что дополнительная посттрансплантационная

консолидация представляет собой назначение ограниченного количества интенсивных курсов с целью улучшить результаты предшествующего лечения. В то же время целью продолжительной низкодозной поддерживающей терапии служит сохранение достигнутого противоопухолевого ответа. Проведение консолидирующей и поддерживающей терапии снижает риск рецидивов и увеличивает показатели ОВ и ВБП. Некоторые исследования подтвердили значимую роль содержащих бортезомиб схем посттрансплантационной консолидирующей терапии, поскольку было отмечено статистически значимое улучшение показателя ВБП у больных после аутоТГСК.

Значение поддерживающей терапии, назначаемой после аутоТГСК, широко обсуждается на различных совещаниях и конференциях, дискутируется в публикациях. В 2 рандомизированных исследованиях (IFM 2005-02, CALGB 100104) было показано, что назначение леналидомида в посттрансплантационный период обеспечивает длительную ВБП. В одной из работ сообщается об увеличении ОВ, что представляется еще более важным фактором, подтверждающим роль леналидомида в поддерживающей терапии. Однако авторы обращали внимание на увеличение частоты развития вторичных опухолей.

В 6 многоцентровых исследованиях показано увеличение ВБП в результате длительного применения талидомида в посттрансплантационный период. Однако лишь в трех из этих исследований наблюдалось улучшение показателей ОВ. В то же время отмечена более короткая ОВ при развитии рецидивов у пациентов, получавших талидомид на этапе поддерживающей терапии. Преимущество бортезомиба по сравнению с талидомидом или интерфероном- α в качестве поддерживающей терапии в 2 рандомизированных исследованиях состояло в увеличении ВБП. В настоящее время не получено статистически значимых отличий в продолжительности ОВ.

На заседании, посвященном обсуждению новых подходов к использованию бортезомиба, профессор **Л.П. Менделеева** (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) доложила результаты сравнительного исследования эффективности подкожного и внутривенного путей введения бортезомиба у пациентов с рецидивирующей ММ. Так, внутривенное и подкожное введения бортезомиба при рецидивах ММ характеризовались одинаковой эффективностью. Анализ результатов фармакокинетических исследований не выявил статистически значимых различий в максимальных концентрациях препарата или времени полувыведения при различных путях введения бортезомиба. Важным положительным моментом при подкожном введении было значительно меньшее количество случаев периферической нейропатии любой степени тяжести. Так, при подкожном введении бортезомиба периферическая нейропатия любой степени тяжести наблюдалась у 38 % больных, а при внутривенном — у 53 % ($p = 0,04$). Тяжелые проявления нейропатии (III–IV степени тяжести по NCI) развились у 6 % пациентов, в то время как при внутривенном — у 16 % ($p = 0,03$). Подкожное введение бортезомиба характеризовалось приемлемой местной реакцией.

Некоторые российские гематологические клиники принимали участие в рандомизированном исследовании

III фазы по сравнению эффективности подкожного и внутривенного путей введения бортезомиба у пациентов с рецидивами ММ. **А.В. Шубина** (ГКБ им. С.П. Боткина, Москва) рассказала о собственном опыте подкожного применения препарата. Отмечалась удовлетворительная переносимость, лишь в 1 случае наблюдалась тяжелая кожная реакция. Докладчик обратила внимание на преимущества подкожного пути введения, особенно при сложном венозном доступе.

Учитывая интерес гематологов к подкожному пути введения бортезомиба, профессор Л.П. Менделеева внесла предложения по организации наблюдательного клинического исследования, посвященного сравнительному изучению эффективности и переносимости бортезомиба при внутривенном или подкожном его введении.

Вторая часть заседания была посвящена повторному применению бортезомиба при рецидивирующем течении ММ. Профессор **Л.П. Менделеева** рассказала об алгоритме принятия решения при выборе терапии рецидивов ММ. При выборе программы для лечения рецидивов ММ следует учитывать как клинические характеристики рецидива, так и эффективность предшествующей терапии, а также соматический статус пациента. В первую очередь необходимо принять решение о том, повторять ли схему первой линии терапии или перейти на препараты второй линии. При продолжительной ремиссии (> 12 мес.), достигнутой в результате нескольких курсов индукционной терапии, и при отсутствии тяжелых токсических явлений возможно повторение схемы первой линии терапии. Если же первая линия терапии обеспечивала лишь непродолжительную ремиссию (< 6 мес.), то крайне важно своевременно изменить лечебную тактику, включив в программу не применявшиеся ранее лекарственные средства. Так, ранний рецидив после использования бортезомиба в первой линии терапии может быть показанием для перехода на схемы, включающие иммуномодуляторы. С другой стороны, при хорошем эффекте и длительной ремиссии после начального применения бортезомиба допускается возможность повторного применения этого препарата.

Наличие токсичности влияет на выбор лечения рецидивов и может стать причиной смены схемы первой линии терапии. При периферической нейропатии на фоне первой линии терапии может потребоваться переход на препараты, не оказывающие нейротоксического действия, например на леналидомид или бендамустин. Высокий риск тромбоэмболических осложнений может указывать на необходимость перехода с иммуномодуляторов на бортезомиб или другие препараты, а также дополнительного назначения низкомолекулярных гепаринов для профилактики дальнейших осложнений. На выбор лечения рецидивов также влияют характеристики заболевания. В частности, при агрессивном рецидиве и наличии цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза может быть показано применение схем, включающих одновременно бортезомиб и леналидомид. При наличии нарушений функции почек могут быть рекомендованы схемы, содержащие бортезомиб. АутоТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в том случае, если первая трансплантация сопровождалась длительной ремиссией.

В рамках этой сессии российские гематологи **Н.В. Скворцова** (Городской гематологический центр,

Новосибирск), **Е.М. Володичева** (Областная клиническая больница, Тула), **К.Д. Капранов** (Областной онкодиспансер, Волгоград) доложили собственные результаты использования бортезомиба для лечения рецидивов ММ. Проведенные исследования свидетельствовали о безопасности и высокой эффективности повторного назначения бортезомиба при лечении рецидивирующих и рефрактерных форм ММ.

Большое значение для отечественной гематологии представляют результаты многоцентровых клинических исследований, выполняемых на территории Российской Федерации. В докладе, посвященном клиническому опыту применения леналидомида при рецидивирующей ММ, профессор **Л.П. Менделеева** (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) сообщила результаты многоцентрового открытого исследования по подтверждению безопасности и эффективности леналидомида в сочетании с дексаметазоном у ранее получавших лечение больных ММ (REV-01).

В исследовании принимало участие 15 гематологических клиник из различных городов России. Было включено 88 больных ММ в возрасте 28–80 лет (медиана 59 лет). Среди них было 46 (52,3 %) женщин и 42 (47,7 %) мужчины. У большинства пациентов (63,6 %) диагностирована III стадия заболевания. Анализ показателей выживаемости был проведен у 35 больных. На предыдущих этапах лечения 6 пациентам из этой группы была выполнена первая линия терапии, 13 — две линии и 16 — 3 линии терапии и более. В результате лечения по схеме леналидомид + дексаметазон у 17,1 % пациентов была достигнута ПР и очень хорошая ЧР, общий ответ отмечался в 68,5 % случаев. В докладе подчеркивается, что при равнозначных показателях ВВП время до прогрессирования было вдвое больше (18 vs 8 мес.) при более раннем назначении леналидомида (после 1–2 линий предшествовавшей терапии). Кроме того, обращалось внимание, что у половины пациентов максимальный ответ на лечение достигался уже после 2–3 курсов терапии, тогда как еще у 11,5 % больных он наблюдался после 7–9 курсов. Таким образом, результаты российского исследования REV-01 подтвердили высокую эффективность леналидомида при резистентном/рецидивирующем течении ММ. В качестве важного факта было отмечено, что длительная терапия леналидомидом увеличивала частоту и качество ответов при ММ.

О.М. Вотякова (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва) представила данные литературы и результаты собственных исследований, посвященных определению содержания свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в сыворотке и их значимости в диагностике ММ. Метод количественного измерения СЛЦ в сыворотке — это новый иммунохимический метод, обладающий высокой аналитической чувствительностью, превосходящей таковую электрофоретических методов более чем в 100 раз. Критерии оценки противоопухолевого ответа на терапию, основанные на количественном определении СЛЦ в сыворотке, применяются только у пациентов с «неизмеряемым» заболеванием. Заболевание считается «неизмеряемым» при уровне парапротеина в сыворотке менее 10 г/л или секреции белка Бенс-Джонса в моче менее 200 мг за 24 ч. Кроме того, исходный уровень вовлеченных СЛЦ должен составлять не менее 100 мг/л, соотношение СЛЦ должно быть аномальным (клональным).

Количественное определение СЛЦ в сыворотке состоит из двух отдельных исследований: одного — для обнаружения СЛЦ-к (нормальный диапазон 3,3–19,4 мг/л), другого — для обнаружения СЛЦ-λ (нормальный диапазон 5,7–26,3 мг/л). В исследовании оценивается клональность, основанная на соотношении уровней СЛЦ-κ/λ (норма 0,26–1,65). Уровень СЛЦ значительно варьирует при нарушении функции почек и не отражает сам по себе повышение уровня моноклональной секреции. Представленные результаты исследований позволили сделать вывод о том, что сочетание метода исследования СЛЦ, электрофоретического исследования белков сыворотки и иммунофиксации позволяет выявить моноклональную гаммапатию в 98,8 % случаев, в т. ч. у пациентов с несекретирующей ММ. Полученные данные свидетельствуют о высокой специфичности, аналитической и диагностической чувствительности иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ в сыворотке.

Использование в качестве «золотого стандарта» терапии схемы МР сопровождалось редкими случаями достижения ПР. Однако уже тогда обращалось внимание на то, что выраженный противоопухолевый ответ способствует более длительной выживаемости. После внедрения в клиническую практику новых лекарственных средств (леналидомида, бортезомиба и талидомида) удалось показать четкую связь между достижением ПР и очень хорошей ЧР с продолжительной выживаемостью (ОВ и ВБП). Важность достижения ПР в результате высокодозной терапии с последующей аутоТГСК была доказана как в ретроспективных, так и проспективных исследованиях. Применение новых препаратов, а также выполнение высокодозной терапии позволили достичь выраженного противоопухолевого ответа у подавляющего числа больных.

В зависимости от глубины противоопухолевого ответа и методов исследования в настоящее время выделяют следующие категории ремиссии:

- ПР;
- строгая ПР;
- иммунофенотипическая ПР;
- молекулярная ПР.

Как правило, глубина ответа коррелирует со временем до прогрессирования. **О.С. Покровская** (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) представила результаты исследования, посвященного оценке влияния полноты противоопухолевого ответа на показатели ОВ и ВБП у больных ММ, которым была выполнена высокодозная химиотерапия и аутоТГСК. В исследование было включено 126 больных ММ (66 мужчин и 60 женщин) в возрасте 29–67 лет (медиана 53 года). Индукционную терапию проводили по схемам VAD и/или бортезомиб + дексаметазон ± доксорубин ± циклофосфамид. Мобилизацию ГСК выполняли с использованием циклофосфамида и Г-КСФ. Предтрансплантационное кондиционирование проводили мелфаланом в дозе 200 мг/м².

Высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК служит безопасным и хорошо переносимым методом лечения больных ММ. У пациентов, достигших ПР и очень хорошей ЧР после высокодозной химиотерапии и аутоТГСК, показатели ВБП и ОВ были статистически значимо выше по сравнению с пациентами, достигшими лишь ЧР. Так, 7-летняя ВБП после аутоТГСК в первой группе составила 46 %, ОВ — 78 %, тогда как во второй

группе — 23 и 10 % соответственно. Скорость достижения ПР и очень хорошей ЧР не влияла на длительность ВБП. Кроме того, показатели ВБП после аутоТГСК не зависели от срока достижения ПР и очень хорошей ЧР: после индукционной терапии или же только после аутоТГСК.

Исследование минимальной остаточной болезни (МОБ) при ММ методом многопараметрической проточной цитометрии позволяет определить присутствие резидуальных опухолевых плазматических клеток в костном мозге в период иммунохимической ПР после завершения индукционной химиотерапии и на фоне поддерживающего лечения. Исследование, результаты которого представила **И.В. Гальцева** (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва), было посвящено мониторингу МОБ у больных ММ на этапе высокодозной консолидации. Было отмечено, что обязательным требованием для мониторинга МОБ является одновременная оценка экспрессии ключевых антигенов CD19, CD45, CD56 на миеломных клетках, т. к. химиотерапия может привести к изменению экспрессии других аберрантных маркеров. На основании выявления МОБ можно определить прогноз заболевания и выработать тактику дальнейшего лечения.

Одним из обязательных признаков прогрессирования ММ служит усиленный ангиогенез, который имеет важное прогностическое значение как в начале заболевания, так и при прогрессировании. Патофизиология ангиогенеза при ММ включает как прямую продукцию ангиогенных цитокинов плазматическими клетками, так и воздействие на костномозговое микроокружение. К заслуживающим внимания стендовым докладам можно отнести исследование профессора **А.К. Голенкова и соавт.** (ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва), посвященное изучению экспрессии генов эндотелиального фактора роста сосудов и их рецепторов при различных вариантах течения ММ.

По экспрессии генов эндотелиального факторов роста сосудов (VEGF) и их рецепторов больные ММ были разделены на две группы: с высокой и низкой экспрессией генов VEGF и их рецепторов. В группе больных с высокой экспрессией генов VEGF и их рецепторов количество кластеров плазматических клеток, количество сосудов в 1 поле зрения, а также выраженность остеодеструктивного процесса были выше, чем в группе с низкой экспрессией VEGF или ее отсутствием. Учитывая показатели ОВ в зависимости от экспрессии генов VEGF и их рецепторов, авторы пришли к выводу, что активность ангиогенеза служит важным прогностическим фактором у больных ММ.

В процессе лечения у части больных ММ возникают угрожающие жизни состояния, требующие проведения интенсивной терапии. Нередко исход этих состояний, а не противоопухолевый ответ определяет судьбу больного. Интересный анализ критических синдромов, возникающих при лечении больных ММ, был представлен **П.М. Макаровой и соавт.** (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва). Кроме того, в своей работе авторы попытались охарактеризовать прогностические факторы, определяющие эффективность лечения этих состояний.

В исследование было включено 44 больных ММ, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием у них угрожающих жизни состояний. Наиболее частыми крити-

ческими синдромами были инфекционные осложнения, нарушения сознания, острая дыхательная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, амилоидоз с поражением сердца, почечная недостаточность. Сепсис был диагностирован у 68 % больных, у 1/3 пациентов развился септический шок. Пневмония была выявлена у 66 % больных и практически у всех сопровождалась острой дыхательной недостаточностью, потребовавшей искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в 41 % случаев. Нарушения сознания, вызванные различными причинами (синдром гипервязкости, кровоизлияние в ЦНС, гиперкальциемия, аспергиллез головного мозга, плазмцитомы с поражением височной доли головного мозга, сепсис, гипоксия), отмечены у половины больных. На основании проведенного исследования авторы пришли к заключению, что к прогностически неблагоприятным факторам относятся септический шок, ИВЛ, нарушение сознания. Потребность в заместительной почечной терапии, наличие агранулоцитоза, необходимость в проведении химиотерапии в отделении реанимации не оказывали значимого влияния на прогноз. При развитии критических синдромов у больных ММ более чем в половине случаев авторам исследования удалось благоприятно их разрешить благодаря интенсивной терапии.

Течение ММ сопряжено с нарушениями гемостаза, которые могут быть причиной тромбозов и кровотечений. Несколько работ, представленных как в виде стендовых докладов, так и рефератов, посвящено изучению состояния гемостаза у больных ММ и прогностических факторов развития тромботических осложнений. **Е.С. Урновой и соавт.** (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) выполнено исследование гемостаза по разным методикам (исследование активированного частичного тромбопластинового времени, уровня фибриногена), а также параметров тромбодинамики у больных ММ при мобилизации ГСК.

Всем пациентам проводилась профилактика тромботических осложнений круглосуточной инфузией гепарина. При сопоставлении результатов исследования в трех точках (до мобилизации, перед назначением Г-КСФ и в дни заготовки ГСК) признаков повышенной готовности к тромбообразованию выявлено не было. Это позволило авторам сделать заключение, что применение Г-КСФ в

течение 8–9 дней на фоне адекватной профилактики гепарином не сопровождалось повышением риска тромботических осложнений, т. е. постоянное введение гепарина в дозе 500 ЕД/ч служило эффективным методом профилактики тромботических осложнений, которые могли развиваться на фоне применения Г-КСФ.

В другом исследовании **В.М. Шмелева и соавт.** (ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ, Санкт-Петербург) изучили частоту гипергомоцистеинемии у больных ММ с наличием тромботических осложнений в анамнезе и без таковых. Авторами было обследовано 100 пациентов с ММ, из которых лишь у 4 в анамнезе имелись тромботические осложнения. Средний уровень гомоцистеина, а также частота гипергомоцистеинемии значительно превышали таковые в контрольной группе. Авторами высказано предположение, что своевременная диагностика гипергомоцистеинемии может способствовать улучшению профилактики тромботических осложнений при ММ.

При ММ большую роль играет повышение вязкости крови с развитием специфического ДВС-синдрома, при котором с появлением в кровотоке тромбина превращение фибриногена в фибрин прерывается на стадии растворимого фибрин-мономера и образование мельчайших тромбоцитарных и фибриновых сгустков происходит в микроциркуляторном русле. Процесс характеризуется потреблением антикоагулянтов, в результате чего снижается их содержание в крови. Степень снижения антитромбина III отражает тяжесть патологии и имеет прогностическое значение.

Е.В. Аникина и соавт. (ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень) проанализировали патологические сдвиги в системе гемостаза, возникающие как в начале, так и при прогрессии ММ. Было представлено клиническое наблюдение ММ с развитием тромбозов глубоких вен нижних конечностей в начале заболевания и тромбозов периферических и глубоких вен верхних конечностей, подключичных сосудов при прогрессировании ММ. Авторами отмечено, что особенностями клинического течения ММ в представленном описании были тенденция к генерализованным тромбозам и дефицит физиологических антикоагулянтов.

