

**Management of relapsed and refractory multiple myeloma: literature review and our data. Part III**

S.S. Bessmeltsev

**ABSTRACT**

Advances in treatment options for patients with multiple myeloma have made a significant impact on overall survival and have helped to achieve the rates of response and duration of remission previously not unachievable with standard chemotherapy-based approaches. These improvements are due, in a large part, to the development of the novel agents, including bortezomib, thalidomide, and lenalidomide, each of which has substantial single-agent activity. Combinations of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide with conventional agents or among each other have resulted in enhanced response rates and efficacy. However, when patients are unresponsive to immunomodulatory drugs and bortezomib, the prognosis becomes poor. A number of novel agents are being tested in multiple myeloma, but relapsed/refractory multiple myeloma still represents a challenge and difficult area for drug development. Therefore, the new agents are needed. In addition, a large number of second- or third-generation agents are also in clinical development, such that the repertoire of available treatment options continues to expand. Such agents as carfilzomib, pomalidomide, vorinostat, panobinostat, romidepsin, perifosine, tanespimycin, bendamustine, and elotuzumab are just a few out of many exciting new compounds that are being tested in phases I, II, or III of clinical trials for relapsed patients. This review covers the new strategies, based on clinical trials and our own data and intended for optimizing treatment outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma. We describe the various classes of novel drugs under investigation and discuss the pros and cons of the data obtained in preclinical and clinical studies. The adverse effects of the new drugs are presented in detail.

**Keywords:** multiple myeloma, relapsed/refractory multiple myeloma, bortezomib, thalidomide, lenalidomide, carfilzomib, pomalidomide, treatment, complete remission, overall survival, neuropathy.

**Accepted:** February 2, 2014Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, FMBA  
191024, ul. 2-ya Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation

S.S. Bessmeltsev, DSci, Professor, Assistant Director

**Address correspondence to:**191024, ul. 2-ya Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation  
Tel.: +7 (812) 7176780, e-mail: bsshem@hotmail.com**Множественная миелома (лечение рецидивов и рефрактерных форм): обзор литературы и собственные данные. Часть III**

С.С. Бессмельцев

**РЕФЕРАТ**

Использование новых подходов в лечении рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы (ММ) привело к существенному улучшению показателей общей выживаемости больных, достижению качественного ответа и более длительной ремиссии по сравнению с пациентами, получавшими стандартную химиотерапию. Эти изменения связаны главным образом с применением новых препаратов: бортезомиба, талидомида, леналидомида, каждый из которых обладает выраженной противоопухолевой активностью. Бортезомиб, талидомид и леналидомид используются в комбинации как с цитостатическими препаратами, так и друг с другом, что существенно повышает эффективность лечения больных ММ. Однако, если больные не отвечают на бортезомиб и иммуномодуляторы, прогноз ухудшается. В настоящее время число препаратов, которые используются при ММ, достаточно большое, причем спектр их все более расширяется. Тем не менее результаты лечения больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ не вполне удовлетворительные, что свидетельствует о трудностях разработки эффективных лекарственных средств. Появилось большое количество препаратов второго и третьего поколений, которые становятся все более доступными для клинического применения. Проводятся клинические исследования I, II и III фаз по оценке эффективности карфилзомиба, помалидомида, вориностата, панобиноста, ромидеписина, перифосина, танеспимицина, бендамустина и элотузумаба при рецидивах/рефрактерных формах ММ. В обзоре представлены современные подходы к ведению пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ, основанные на результатах клинических исследований и собственных данных, целью которых было оптимизировать результаты лечения. Представлена эффективность различных классов новых лекарственных средств, обсуждены все «за» и «против», полученные в доклинических и клинических исследованиях. Подробно освещены побочные эффекты новых препаратов.

**Ключевые слова:**

множественная миелома, рецидив, рефрактерное течение, бортезомиб, талидомид, леналидомид, карфилзомиб, помалидомид, лечение, полная ремиссия, общая выживаемость, нейропатия.

**Принято в печать:** 2 февраля 2014 г.**ВВЕДЕНИЕ**

Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, широкое использование высокодозной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно улучшили результаты лечения больных множественной

миеломой (ММ). Однако, несмотря на неоспоримые успехи, у преобладающего большинства больных наблюдаются рецидивы опухоли или развивается лекарственная устойчивость [1, 2]. Лекарственная устойчивость (резистентность) представляет собой невосприимчивость популяции опухолевых клеток одновременно

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

191024, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация

к целому ряду препаратов, отличных по химическому строению и обладающих разным механизмом действия. Механизмы развития резистентности, особенно к новым препаратам (талидомиду, леналидомиду, бортезомибу), до конца не изучены [3]. Обсуждаются и изучаются разнообразные факторы (фармакокинетические, метаболические, генетические, клеточные и др.), с которыми связывают истинную первичную резистентность, колебания индивидуальной чувствительности опухолей или снижение их чувствительности к лекарственным препаратам в процессе лечения при повторных курсах терапии.

ММ характеризуется выраженной геномной гетерогенностью, обусловленной сложной комбинацией численных и структурных изменений хромосом, которые играют ключевую роль в онкогенезе. Необходимое условие развития ММ — взаимодействие клональных плазматических клеток с компонентами костномозгового стромального микроокружения. Последние служат источником таких факторов роста, как IL-6, TNF- $\alpha$ , IGF-1 и VEGF, обеспечивающих рост опухолевых клеток и способствующих их выживанию, дифференциации и миграции. В миеломных клетках и клетках стромы функционирует множество сигнальных систем, которые запускаются взаимодействием факторов роста и цитокинов со своими рецепторами. Роль дефектов стромального микроокружения в целом и особенно элементов, определяющих состояние ниши стволовых клеток в патогенезе ММ, очень высока. Клетки стромального микроокружения через интегрин и молекулы клеточной адгезии усиливают рост опухолевых клеток и одновременно подавляют их апоптоз [4, 5].

Лечение ММ следует начинать в ранней фазе болезни, когда клетки более чувствительны к лекарственным препаратам, длительные ремиссии чаще, а развитие серьезных побочных эффектов наблюдается гораздо реже. Индукционная терапия уменьшает опухолевую массу, действуя как классический эволюционный ограничитель роста опухоли. На фоне последующей (постиндукционной) терапии наблюдается экспансия более индолентных клонов, что ведет к увеличению выживаемости больных ММ. В связи с чем необходимость поддерживающей терапии в настоящее время практически не вызывает сомнений. Между тем появились данные, свидетельствующие о том, что проведение поддерживающей терапии, в частности, талидомидом в течение длительного срока у пациентов из группы высокого риска сопряжено с селекцией более агрессивных клонов, что отрицательно сказывается на пострецидивной выживаемости больных. По-видимому, в этом случае речь идет о том, что на первых порах доминирующий клон, определяющий индолентность течения болезни, контролирует доступ более агрессивных клонов. Однако в процессе длительной противоопухолевой терапии наблюдается уничтожение этого первоначального (доминирующего) клона [6, 7], а геномная нестабильность и клональная гетерогенность приводят к отбору агрессивных клонов и субклонов, отвечающих за лекарственную резистентность и одновременно способствующих прогрессированию болезни [8, 9].

При отсутствии противоопухолевого ответа больные считаются рефрактерными к проводимой терапии. Рефрактерная ММ — заболевание, не отвечающее ни на первичную терапию, ни на терапию «спасения» (salvage therapy) или прогрессирующее в течение 60 дней после

завершения противоопухолевого лечения. Заболевание квалифицируется как не отвечающее на лечение только в том случае, если у больного ММ не удалось достичь даже минимального ответа (МО) и в то же время нет прогрессирования опухолевого процесса. Выделяют две категории рефрактерной ММ: рецидив/рефрактерность и первичная рефрактерность. Рецидив/рефрактерность — заболевание, не отвечающее на терапию «спасения» или прогрессирующее в течение 60 дней после завершения лечения у больных, достигших МО или выше. Первичная рефрактерность — больные не достигли МО или выше на фоне индукционной терапии, а при продолжении противоопухолевого лечения наблюдается прогрессирование. При быстром нарастании опухолевой массы, несмотря на проводимую терапию, течение заболевания расценивается как быстро прогрессирующее. Обычно начинается лечение по программам терапии второй линии. Рецидив ММ определяется у больных, ответивших на лечение, но с последующим прогрессированием, требующим терапии «спасения» и не имеющим критериев рефрактерной миеломы или рецидива/рефрактерности [10].

В эру новых препаратов появились новые определения. Термин «рефрактерное заболевание» подразумевал развитие резистентности к дексаметазону и алкилирующим средствам, использование которых позволяло получить короткие ответы с частым развитием рефрактерности заболевания. В связи с внедрением в клиническую практику различных классов новых препаратов предлагается другой термин — «рефрактерность», который более специфичен. Термин «рефрактерность» включает случаи, рефрактерные, например, к кортикостероидам, бортезомибу или леналидомиду. В случае рецидива/рефрактерности заболевания следует использовать термин «рецидив/рефрактерность» к иммуномодуляторам или «рецидив/рефрактерность» к бортезомибу [10, 11]. Недавно для пациентов с ММ, которые резистентны и/или не переносят и леналидомид, и бортезомибу, а также имеют факторы неблагоприятного прогноза, введен еще один термин — «двойная рефрактерность» [12]. В настоящее время разработка более новых препаратов, эффективных при двойной рефрактерности, представляется в высшей степени приоритетной.

Существуют симптоматический и парапротеинемический/биохимический рецидивы. Симптоматический (клинический) рецидив имеет критерии, характерные для симптоматической миеломы, т. е. у пациентов обязательно выявляются органичные повреждения (CRAB-синдром).

**Для диагностики симптоматического/клинического рецидива необходимо выявить один или более из следующих признаков:**

- признаки, указывающие на прогрессирование болезни (М-протеин 1 г/дл и более, если исходно он был 0,5 г/дл и более) и/или признаки CRAB-синдрома;
- появление новых очагов деструкции в костях скелета или плазмоцитомы (по результатам рентгенографии, магнитно-резонансной томографии или других методов исследования) или увеличение в размере существующих плазмоцитом либо костных повреждений (необходимо увеличение на 50 %, которое определяется путем измерения и сложения поперечных диаметров измеряемого повреждения);
- гиперкальциемия (> 11,5 мг/дл, или > 2,65 ммоль/л);

- снижение уровня гемоглобина ( $> 20$  г/л или  $> 2,0$  г/дл) или уровень гемоглобина в клиническом анализе крови менее 100 г/л; повышение сывороточного креатинина ( $\geq 2$  мг/дл, или  $\geq 177$  ммоль/л);
- симптомы гипервязкости.

У больных с полной ремиссией (ПР) рецидив характеризуется появлением моноклонального иммуноглобулина в сыворотке или в моче, не менее 5 % клональных плазматических клеток по результатам исследования аспирата костного мозга, других признаков прогрессирования (например, новые очаги деструкции в костях скелета, плазмоцитомы или гиперкальциемия) [13, 14]. У некоторых пациентов боль в костях может быть первым симптомом рецидива при отсутствии других критериев. Однако боль, не подтвержденная результатами соответствующего обследования, не может быть основанием для диагностики рецидива.

#### **Парапротеинемический или биохимический рецидив устанавливается при:**

- удвоении М-компонента в двух последовательных измерениях в течение менее 2 мес.;
- увеличении абсолютного уровня сывороточного М-протеина до 1 г/дл и более или мочевого М-протеина до 500 мг/сут и более;
- увеличении соотношения свободных легких цепей (FLC  $\geq 20$  мг/дл) в 2 последовательных измерениях в течение менее 2 мес.

В подобных ситуациях лечение не показано, больных, как правило, только наблюдают. Однако в любом случае рекомендуется оценить другие факторы прогноза (предшествующие рецидивы, их течение, высокий цитогенетический риск и др.), которые могут повлиять на тактику ведения пациента и послужить основанием для начала противорецидивной терапии [11, 12, 14, 15].

При выборе программы лечения больных с рецидивами необходимо, во-первых, быть уверенным, что действительно имеет место рецидив или рецидив/рефрактерность. Обследование при рецидивах в целом аналогично таковому при впервые выявленной ММ. При подозрении на рецидив, появлении признаков миелодиспластического синдрома (цитопения по результатам анализа крови) показана пункция костного мозга и трепанобиопсия. Если при первичной диагностике ММ цитогенетические исследования и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) показали нормальные результаты, то при развитии рецидивов их следует обязательно повторить. Однако, если при первичном обследовании уже были выявлены цитогенетические признаки неблагоприятного прогноза [ $del(17p)$ ,  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ,  $del(13q)$ ], необходимости повторять эти исследования нет. Увеличение активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) также служит признаком неблагоприятного прогноза. Прогностическое значение  $\beta_2$ -микроглобулина или стадирование по системе ISS при рецидивах пока остаются неясными. Рентгенография костей скелета, магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ) необходимы для диагностики костных повреждений и плазмоцитомы [1, 16].

Во-вторых, следует учитывать признаки агрессивности рецидива (например, обширные повреждения костной ткани, экстрамедуллярные плазмоцитомы, плазмноклеточный лейкоз, снижение уровня альбумина или цитогенетические аномалии), рефрактерность к предшествующей терапии и ее характер (трансплантация,

новые препараты — иммуномодуляторы, ингибиторы протеасомы и др.), длительность полученного ответа, возможную перекрестную резистентность, возраст старше 65 лет, сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, сахарный диабет и др.), резервы костного мозга и соматический статус пациента по критериям ECOG.

В-третьих, при сборе анамнеза необходимо акцентировать внимание на переносимости предшествующей терапии, в частности развитии периферической нейропатии, риске тромбозов и миелосупрессии.

Если рецидив констатирован более чем через 12 мес. после достижения ремиссии (поздний рецидив), то может быть назначена та же схема лечения, которая использовалась в период индукционной терапии с соблюдением стандартных доз препаратов и интервалов между циклами. Однако, если инициальная терапия сопровождалась развитием тяжелых токсических осложнений, то следует решить вопрос о назначении иной схемы. В случае возникновения рецидивов в более ранний срок ( $< 6$ –12 мес. — ранний рецидив) или если прогрессия регистрируется на фоне проводимой терапии, необходимо выбрать другую программу лечения. В XX в. лечение было основано на использовании различных программ химиотерапии (ХТ), между тем в XXI в. все большее применение находят новые препараты, которые способны целенаправленно воздействовать на опухолевый клон клеток. К таким препаратам относятся ингибиторы протеасомы (бортезомиб) и иммуномодуляторы (леналидомид, талидомид), которые не обладают перекрестной резистентностью. Для больных, которые получали в качестве индукционной терапии содержащие талидомид или леналидомид режимы, в случае резистентности к иммуномодуляторам или развития раннего рецидива показано применение программ с бортезомибом. И наоборот, больным с ранним рецидивом, получавшим бортезомиб в первой линии терапии, показаны иммуномодуляторы [1, 17, 18]. Кроме того, у пациентов, которым ранее не выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), или у пациентов с длительной ремиссией после первой трансплантации ( $> 2$  лет) рассматривается вопрос о ее проведении. Такой подход способствует увеличению пострецидивной выживаемости. Больным с более развернутыми рецидивами или агрессивным течением болезни, высоким цитогенетическим риском, длительностью ответа после первой аутоТГСК 12–18 мес. следует назначить альтернативные методы лечения (трех-, четырехкомпонентные схемы, включающие новые препараты в комбинации с цитостатическими средствами, кортикостероидами) и в последующем решать вопрос о ТГСК. Проведение третьей аутоТГСК у больных с рецидивами не позволяет длительно контролировать течение болезни. Скорее всего, таким пациентам необходима аллогенная трансплантация [18, 19].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при рецидивах ММ имеет ограниченное значение. В большинстве исследований, в которых оценивалась эффективность аллоТГСК, продемонстрировано увеличение выживаемости, свободной от болезни, с 10 до 20 %. Однако у преобладающего числа пациентов наблюдалось развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» или рецидива [20].

N. Kroger и соавт. [21] опубликовали результаты крупного проспективного многоцентрового исследования по оценке эффективности аллоТГСК у больных с

рецидивами после аутоТГСК. В исследование включено 49 больных в возрасте 18–60 лет с вполне удовлетворительной функцией сердца (фракция выброса более 30 %), клиренсом креатинина более 50 мл/мин, без нарушения функции легких и печени. Общий ответ в течение первых 100 дней после трансплантации костного мозга составил 95 %, включая 46 % ПР. Кумулятивные случаи смерти в течение 1 года, не связанные с рецидивом, составили 25 %, а частота рецидивов в течение 3 лет наблюдения — 55 %. При медиане наблюдения за больными, равной 43 мес., 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили 20 и 26 % соответственно. Однако эти показатели выживаемости не отличались от таковых при использовании режимов, содержащих леналидомид или бортезомиб (более подробные данные будут представлены ниже). Среди больных, достигших ПР в течение 100 дней, ВБП была выше, чем в группе, не имевших ПР (56 vs 16 %). Высокий риск рецидивов болезни отрицательно сказывался на выживаемости. В то же время даже при выявлении факторов неблагоприятного прогноза, в т. ч. при высоком цитогенетическом риске, у небольшого числа больных аллоТГСК позволяет добиться излечения [22]. Поэтому, до тех пор пока не найдены более эффективные и безопасные методы лечения рецидивов ММ, аллоТГСК у отдельных пациентов в возрасте моложе 60 лет, особенно при высоком риске, представляется одним из возможных подходов [21–23].

Биология болезни оказывает существенное влияние на выбор терапии у больных с рецидивами/рефрактерностью. При высоком риске, выявлении t(4;14) предпочтительно использовать программы лечения, включающие бортезомиб или леналидомид. В то же время для больных с делецией 17p оптимальные подходы к лечению не разработаны, а назначение им агрессивных многокомпонентных программ с поддерживающей терапией может быть опасным [24, 25].

Для оценки результатов лечения больных с рецидивами/рефрактерностью ММ используют единые критерии. Они применяются для оценки лечения больных с впервые выявленной ММ и разработаны European Group for Blood and Bone Marrow Transplant/International Bone Marrow Transplant Registry/American Bone Marrow Transplant Registry (ЕВМТ/ІВМТR/АВМТR) [26]. Дополнения внесены экспертами Международной рабочей группы (International Myeloma Working Group — ІМWG) [13]. Рекомендуется устанавливать частичную ремиссию (ЧР), очень хорошую частичную ремиссию (охЧР), полную (ПР) и почти полную ремиссию (ПР/пПР), строгую полную ремиссию (сПР), прогрессию болезни (ПЗ) и стабилизацию заболевания (СЗ). Использование критерия минимальный ответ (МО) при оценке рецидива/рефрактерности обязательно. При вычислении общего ответа (ОО) показатель МО суммируется с ЧР, ПР, охЧР [14]. Подробно единые критерии, применяемые для оценки лечения больных ММ, представлены во II части статьи (Клин. онкогематол. 2013; 6(4): 379–414).

Более 20 лет стандартная ХТ и высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками использовались при рецидивах и рефрактерных формах ММ.

### Режимы, основанные на стандартной химиотерапии, включали:

- высокие дозы дексаметазона [27, 28];
- винкристин, доксорубин и дексаметазон (VAD) [29–31];
- винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон, кармустин, доксорубин (VMPC/VBAP) [1, 32];
- доксорубин, винкристин, дексаметазон, этопозид и циклофосфамид (CEVAD) [33];
- дексаметазон, циклофосфамид, этопозид и цисплатин (DCSP) [34].

Между тем в 80–90-е годы прошлого века ТГСК в России практически не применялась. Использовались различные схемы ХТ. В настоящее время этот метод лечения становится более доступным, хотя количество трансплантаций пока остается крайне низким. Так, в 2011 г. в России было выполнено всего 663 трансплантации костного мозга больным с различными заболеваниями системы крови, из них 365 — аутологичных [35]. Далеко не все больные ММ, которым показана ТГСК, могут рассчитывать на ее проведение.

Прежде чем приступить к описанию современных программ лечения больных с рецидивами/рефрактерностью ММ, содержащих новые лекарственные средства, кратко напомним об используемых ранее средствах и программах ХТ, многие из которых до настоящего времени не утратили своего значения и вполне могут использоваться при рецидивах в качестве терапии «спасения».

### ПРОГРАММЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

При химиорезистентных формах ММ была изучена эффективность широкого спектра цитостатических препаратов и их комбинаций. При резистентности к мелфалану предлагалось использовать программы, содержащие этопозид (Вепезид), ломустин (CCNU), цитарабин, циклофосфамид, идарубин, преднизолон и дексаметазон. Между тем применение препаратов нитрозометилмочевин в виде монотерапии или в сочетании с преднизолоном было эффективно лишь у 5–18 % больных, а пульс-терапия дексаметазоном давала 20–40 % ответов. Более результативным, как показали исследования [36], оказалось применение этопозида в виде ударных прерывистых циклов (по 120 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й день, 22-дневный цикл). При применении данного протокола у 33 % больных удалось преодолеть химиорезистентность и получить ЧР (медиана 11 мес.), а еще у 50 % — перевести болезнь в фазу плато. Медиана ОВ составляла 13 мес. Сообщалось о результативности циклофосфамида (1 г/м<sup>2</sup> в/в или внутрь) с преднизолоном, вызывающих редукцию массы опухоли у 58 % больных (медиана ОВ 21 мес.). Но более отчетливый эффект был получен при применении комбинаций из нескольких цитостатических препаратов. Так, R. Parameeswaran и соавт. [37] опубликовали результаты исследования по использованию при рецидивах или рефрактерности ММ программы **CIDEX** (28-дневные циклы, всего 6):

- ломустин — 25 или 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й день;
- идарубин — 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–3-й день;
- дексаметазон — 10 мг внутрь в 1–4-й день.

ОО составил 49 %, при этом у 30 % больных достигнута ЧР. Более высокий результат зарегистрирован у больных с рецидивами заболевания (56 %), чем при рефрактерности (31 %). Медиана ОВ для всех больных составила 15 мес., 30 % больных оставались под наблюдением в течение 2 лет.

Хорошо зарекомендовали себя следующие программы [38–40].

#### ARA-COP:

- цитарабин — 150 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- циклофосфамид — 600 мг/м<sup>2</sup> в/в во 2-й день;
- винкристин — 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни;
- преднизолон — 30 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–8-й день, 3-недельный цикл.

#### M-2 (VMPC):

- мелфалан — 0,25 мг/кг внутрь в 1–4-й день;
- циклофосфамид — 10 мг/кг в/в в 1-й день;
- ломустин (CCNU) — 40 мг внутрь в 1-й день;
- винкристин — 0,03 мг/кг, но не более 2 мг в/в в 1-й день;
- преднизолон — 0,8 мг/кг внутрь в 1–7-й день и 0,7 мг/кг на 8–14-й день, 4-недельный цикл.

#### COP + M:

- циклофосфамид — 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- винкристин — 1 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни;
- мелфалан — 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13-й дни;
- преднизолон — 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й день, 8-недельный цикл.

Программа ARA-COP характеризовалась высокой противоопухолевой активностью и позволила у 87 % больных достичь положительного ответа (ЧР — 60 %, МО — 27 %) продолжительностью до 10 мес. (медиана 7,5 мес.). Среди осложнений чаще встречались желудочно-кишечные и токсическое повреждение печени (60 и 20 % соответственно), что проявлялось повышением активности аланинаминотрансферазы и изменением показаний белково-осадочных проб (формоловой, тимоловой, сулемовой). Эффективность M-2 протокола, по результатам проведенных исследований [39, 40], составила 76 % (ПР — 16 %, ЧР — 60 %). Отмечались лейкопения (25 %), инфекции (42 %), желудочно-кишечные осложнения (17 %), кардиалгия (17 %). Схема COP + M не уступала по активности ARA-COP и M-2 и рассматривалась в качестве альтернативной. При применении COP + M наряду с достижением ЧР и МО у 22 % больных удавалось получить ПР с медианой длительности 6 мес.

Для преодоления химиорезистентности в 1984 г. В. Barlogie и соавт. [29] предложили схему VAD. В целом при использовании VAD у 45–76 % больных с химиорезистентностью наблюдался ответ на лечение, однако чаще это были ЧР, а медиана ОВ редко превышала 36 мес. Пролонгированное введение цитостатических препаратов в малых дозах снижало нейро- и гепатотоксичность режима. В то же время у 46,6 % больных терапия осложнялась присоединением инфекций, в т. ч. пневмонии. Наряду с этим нередко отмечались нарушения ритма сердца, кардиалгия, транзиторная гипергликемия, увеличение массы тела, тошнота, боль в эпигастрии, алопеция [40]. С целью снизить частоту побочных эффектов доксорубицина заменили его липосомальными формами. Во II фазе клинических исследований, проводимых по открытому протоколу под контролем International Oncology Study Group [41],

липосомальный даунорубицин вводился в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 3 нед. (первые 2 цикла в виде монотерапии, а в последующем — в комбинации с дексаметазоном). У 17 % больных, включая рефрактерных к программе VAD, была получена ЧР и у 63 % — СЗ. Медиана ОВ составила 7,6 мес. Гематологическая токсичность (III или IV степени) включала гранулоцитопению (26 %), анемию (только III степени, 11 %), тромбоцитопению (11 %) и фебрильную нейтропению (13 %).

Альтернативной VAD считалась программа VAMP (винкристин 0,4 мг и адриамицин 9 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й день, оба препарата вводились в/в, как в схеме VAD; метилпреднизолон 1 г/м<sup>2</sup> в/в в 1–4-й день). У 40 % больных, прошедших 3–6 циклов VAMP, получена ПР (не подтвержденная результатами электрофореза с иммунофиксацией) или охЧР (медиана 7 мес.). Среди осложнений данной программы отмечались следующие: геморрагический синдром (20 %), кардиалгия, преходящие экстрасистолы, синдром отмены кортикостероидов (20 %), аденовирусные инфекции (20 %) [1, 40].

При развитии вторичной химиорезистентности, выявлении факторов неблагоприятного прогноза использовались программы ХТ третьей линии, содержащие высокие дозы циклофосфамида, цитарабина, цисплатина, дексаметазона, мелфалана. Эффективной у таких больных была схема EDAP (интервал между курсами 4 нед.):

- этопозид — 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–4-й день;
- дексаметазон — 40 мг внутрь в 1–5-й день;
- цитарабин — 1 г/м<sup>2</sup> в/в в 5-й день;
- цисплатин — 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–4-й день.

При применении этой программы положительный ответ зарегистрирован у 80 % химиорезистентных больных ММ (все пациенты со II–III стадией) с медианой ОО 4 мес. Однако у всех больных, получавших EDAP, наблюдалось развитие глубокой миелосупрессии (агранулоцитоз, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина) с присоединением инфекционных осложнений (пневмонии, аденовирусной инфекции) [1, 40]. При резистентности к режиму VAD использовали в/в введение мелфалана в различных дозах — от средних до высоких (25–140 мг/м<sup>2</sup>), как в виде монотерапии, так и в комбинации с метилпреднизолоном (ММП), а также программу CVAD (циклофосфамид 120 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–4-й день + VAD) либо hyper-CVAD (циклофосфамид в/в 2 раза в сутки, суммарная доза 1,8 г/м<sup>2</sup> + VAD). При применении ММП у 30–75 % больных удавалось получить ответ, в т. ч. ПР или ЧР, а hyper-CVAD позволяла у 40 % пациентов преодолеть резистентность к VAD [40, 42]. Иногда при резистентности к VAD использовали чередование редуцированных (4-дневных) циклов VAD с такими же редуцированными (4-дневными) циклами CVAD. В результате удавалось преодолеть химиорезистентность у 87,5 % больных [1].

У больных пожилого и старческого возраста использование указанных программ ХТ сопряжено с высокой токсичностью, более частым развитием инфекционных осложнений, обострением хронических очагов инфекции и других хронических заболеваний. В связи с разработкой липосомальных форм доксорубицина были попытки использовать программу VAD с липосомальным доксорубицином. У больных пожилого возраста ( $\geq 70$  лет) и крайне ослабленных соматической патологией А. Pulsoni и соавт. [43] рекомендовали продолжительные инфузии мелфалана

в комбинации с преднизолоном (сМР). Авторы приводят данные по лечению 67 первичных (медиана возраста 78 лет; группа А) и 42 химиорезистентных (медиана возраста 72 года; группа В) больных ММ. Отчетливый ответ получен у 32 % больных из группы А и у 13 % — из группы В, а СЗ — у 45 и 47 %, ПЗ — у 5 и 18 % соответственно. Медиана ОВ в группах больных составила 19 и 24 мес. соответственно. Отмечался тот факт, что 86 % больных ранее лечились по стандартному протоколу МР. Переносимость программы сМР была вполне удовлетворительной, а гематологическая токсичность значительно ниже при сравнении с историческим контролем (МР). По нашим данным, неплохо зарекомендовала себя программа **МОССА:**

- мелфалан — 0,25 мг/кг внутрь в 1–4-й день;
- винкристин — 0,03 мг/кг, но не более 2 мг в/в в 1-й день;
- циклофосфамид — 10 мг/кг в/в в 1-й день;
- ломустин — 40 мг внутрь в 1-й день;
- метилпреднизолон — 0,8 мг/кг внутрь в 1–7-й день, 28-дневный цикл.

При использовании данной комбинации в качестве терапии второй линии ОО при рецидивах/рефрактерных формах ММ составил 50 %, а медиана ОВ — 30 мес. [1].

В 80-е годы XX в. большую надежду на существенные перемены в прогнозе ММ возлагали на антипролиферативное и иммуномодулирующее действие интерферонов (IFN)  $\alpha$ -2a. Наибольшее распространение получили рекомбинантные IFN- $\alpha$ , созданные генно-инженерным путем — посредством встраивания гена IFN в культуру *E. coli*, после чего генно-инженерный штамм продуцирует заданный тип IFN: реаферон (IFN  $\alpha$ -2a), роферон-А (IFN  $\alpha$ -2a), интрон-А (IFN  $\alpha$ -2b). Проведенные исследования, предпринятые с целью повысить эффективность лечения больных ММ, показали, что при использовании IFN в виде монотерапии достичь положительного ответа удавалось лишь у 10–20 %, главным образом ранее не леченных, больных ММ. При применении IFN в комбинации с программами ХТ противоопухолевый эффект возрастал. Нами использован IFN у больных с химиорезистентными/рецидивирующими формами ММ. Были выделены две подгруппы больных, в одной из которых IFN назначался в дозе 1 000 000–3 000 000 МЕ в течение первой недели ежедневно, затем в той же дозе 3 раза в неделю в сочетании с различными программами ХТ (МР, CVMP, VAD, VP-16, АРА-СОР, М2). Во 2-й подгруппе лечение проводилось малыми дозами IFN (1 000 000–3 000 000 МЕ 3 раза в неделю) также в сочетании с аналогичными курсами ХТ. Исследование показало, что ОО в 1-й подгруппе больных составил 42 %, еще у 44 % удалось добиться стабилизации опухолевого процесса, а в малых дозах — 31 и 23 % соответственно. Однако медиана выживаемости в подгруппах была аналогичной и не превышала 36 мес. [44]. Австралийская группа исследователей [45] сообщила о результатах использования **PCAB + IFN:**

- преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–5-й день;
- циклофосфамид — 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- доксорубин — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- ломустин (CCNU) — 30 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й день;
- IFN — 3 000 000 МЕ п/к в 1–5-й день; интервал 28 дней (в интервале назначался IFN по 3 000 000 МЕ п/к 2 раза в неделю).

Существенного улучшения показателей ответа за счет добавления IFN получить не удалось. Авторы отметили,

что у больных, получавших PCAB + IFN, наблюдалась выраженная гематологическая токсичность. Сходные результаты получены М.А. Gertz и соавт. [46], которые наблюдали две группы химиорезистентных больных ММ. В одной группе больным назначалась программа VAD, во второй — VAD + IFN. Объективный ответ в целом составил 28 % (25 % — в 1-й группе, 30 % — во 2-й). Продолжительность ответа и ОВ были аналогичными в обеих группах. Достаточно эффективной (ОО — 50 % с медианой 6 мес.) при резистентных и прогностически неблагоприятных формах ММ считалась комбинация **CED + IFN:**

- циклофосфамид — 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–7-й день;
- этопозид — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни;
- дексаметазон — 40 мг внутрь в 1–7-й день.

Проводилось 3–6 четырехнедельных циклов, затем назначались 7-дневные курсы IFN по 3–5 × 10<sup>6</sup> МЕ в сочетании с пульс-терапией дексаметазоном по 40 мг внутрь [40].

D. Peest [47] отмечал, что результаты применения IFN, согласно многочисленным клиническим исследованиям, противоречивы. Нередко основной причиной отрицательного отношения к IFN было развитие побочных эффектов и, как следствие, снижение качества жизни больных. В последующем проводилась редукция дозы IFN вплоть до полной его отмены, что снижало эффективность лечения больных. Действительно, первая инъекция IFN часто сопровождается гриппоподобным синдромом: повышение температуры тела до 37,6–38,0 °С, головная боль, головокружение, ломота в теле. Подобное осложнение зачастую возникает лишь в течение первой недели применения IFN, в дальнейшем оно встречается гораздо реже [1]. На сегодня вряд ли стоит полностью отказываться от использования IFN при лечении больных ММ. Интерфероны, как известно, используются в качестве поддерживающей терапии после достижения ответа на противоопухолевое лечение, в первую очередь после аутоТГСК. Они назначаются п/к 3 раза в неделю по 3 000 000 МЕ в течение длительного срока (до 2 лет или даже до развития рецидива заболевания). Такой режим поддерживающей терапии достаточно эффективен у больных с рецидивами [1].

Попытки преодолеть лекарственную устойчивость привели к открытию нецитостатических препаратов, воздействующих на все звенья множественной лекарственной устойчивости, в т. ч. на апоптоз и ангиогенез. К этому типу препаратов относятся верапамил, циклоспорин А, SDZ PSC 833 (Валсподар), АТРА и другие производные полностью транс-ретиноевой кислоты, которые в доклинических исследованиях продемонстрировали способность повышать чувствительность опухолевых клеток к цитостатическим лекарственным средствам. Было установлено, например, что при одновременном применении АТРА с мелфаланом интенсивность апоптоза опухолевых клеток возрастала в 4 раза. Повторное использование различных схем ХТ в сочетании с верапамилом приводило к уменьшению опухолевой массы на 50 %. Применение циклоспорина А в сочетании с ХТ позволяло у 42 % больных ММ преодолеть химиорезистентность [48–52]. Однако, несмотря на то что первые результаты использования этих препаратов оказались многообещающими, они не нашли широкого применения в клинической практике.

Появление новых методов лечения изменило терапевтические подходы при ММ и естественное течение ее рецидивирующих/рефрактерных форм. Способность иммуномодулирующих препаратов (талидомида, леналидомида и помалидомида), а также ингибиторов протеасомы (бортезомида и карфилзомида) преодолевать лекарственную устойчивость была продемонстрирована в преclinical моделях, а в последующем подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований.

### ТАЛИДОМИД

Талидомид стал первым новым препаратом, который был успешно применен при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ. По результатам пилотных исследований, опубликованных в 1999 г., эффективность талидомида при рефрактерных формах ММ или рецидивах заболевания колебалась от 25 до 78 % ( $\geq 25\%$ -я редукция М-протеина). Более выраженное снижение уровня моноклонального парапротеина ( $\geq 50\%$ ) наблюдалось реже (25–36 %), а ПР удавалось получить лишь у 2–8 % больных. Были инициированы многоцентровые проспективные клинические исследования. S. Singhal и соавт. [53] сообщили результаты II фазы клинического исследования, в которое включены 84 больных с рефрактерной ММ. Большинству из них ранее выполнена аутоТГСК. ОО составил 32 %, в т. ч. у 10 % больных достигнута ПР/пПР. После 12 мес. наблюдения бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 22 %, а 12-месячная ОВ — 58 %. Результаты других исследовательских групп, как видно из табл. 1, были сходными. Крупное исследование по оценке эффективности талидомида предпринято В. Barlogie и соавт. [54], в которое было включено 169 больных ММ с рецидивами/резистентностью к ХТ (II фаза) (см. табл. 1). У 50 % больных, получавших талидомид, отмечена редукция моноклонального парапротеина не менее чем на 25 %, а у  $1/3$  из них получена ЧР. Через 4 года после начала терапии талидомидом 25 % больных оставались под наблюдением. В целом 2-летние БСВ и ОВ составили 20 и 48 %, а у ответивших больных — 34 и 69 % соответственно. Наиболее высокая эффективность лечения с лучшей выживаемостью наблюдалась у больных без цитогенетических нарушений и с низким уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке.

S. Kumar и соавт. [55] приводят данные по эффективности талидомида при рецидивах ММ (у 16 % рецидив развился после аутоТГСК). ОО составил 31 % (ЧР, МО), медиана длительности ответа — 11,9 мес. Медиана ОВ всех больных, включенных в исследование, составила 28,5 мес. Медиана ВБП в целом в группе больных — 8,6 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 4,7–16 мес.), а среди ответивших на лечение — 15,7 мес.

**Таблица 1.** Эффективность талидомида при рецидивах и рефрактерных формах множественной миеломы

Автор	Доза талидомида, мг/сут	Число больных	ОО, %	ВБП
V. Barlogie et al. [54]	100–800	169	30	2-летняя 20 %
I. Yakoub-Agha et al. [56]	100 ± дексаметазон 400 ± дексаметазон	205 195	14 18	—
K. Neben et al. [57]	100–400	83	20,5	1-летняя 45 %

(95% ДИ 8,6–25,6 мес.). В обзоре А. Glasmacher и соавт. обобщены результаты лечения 1629 больных с рецидивами ММ, которые вошли в 42 неконтролируемых клинических исследования (фаза II), посвященных оценке эффективности талидомида [58]. Примерно у 30–45 % больных наблюдался отчетливый положительный ответ ( $\geq$  ЧР), а 1-летняя ОВ составила 60 % (медиана 14 мес.).

В клиническом исследовании фазы III (OPTIMUM) сравнивалась эффективность дексаметазона с 3 различными дозами талидомида (100, 200 и 400 мг/сут) [59]. Согласно полученным данным, медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 6, 7, 8 и 9,1 мес. соответственно в группах больных, получавших дексаметазон и талидомид в разных дозировках. У больных, которые получили две или три линии предшествующей терапии, талидомид, независимо от дозы, существенно увеличил ВДП по сравнению с дексаметазоном. В целом ОО и медиана ОВ в группах больных были сходными, но медиана продолжительности ответа оказалась гораздо больше при использовании талидомида.

Токсичность талидомида выражалась в седативном эффекте, запоре, высоком риске развития тромбозов глубоких вен (ТГВ) и периферической нейропатии (ПН). Переносимость талидомида была лучше в дозе 100–200 мг/сут. ПН наблюдалась гораздо чаще при ежедневной дозе талидомида более 200 мг или при длительном его применении — 6 мес. и более [60, 61]. В одном из проспективных рандомизированных исследований, в которое включено 400 пациентов с рецидивами или рефрактерностью ММ, использовались две дозы талидомида: 100 и 400 мг/сут [56]. Различий в показателях 1-летней ОВ не наблюдалось (73 vs 69 % соответственно). ОО в двух подгруппах больных, получавших дополнительно дексаметазон, был одинаковым (см. табл. 1). Установлено, что доза талидомида 100 мг/сут переносилась гораздо лучше: реже наблюдались слабость, сонливость, запор, ПН. Частота ТГВ не различалась.

С целью снизить токсичность попытались использовать талидомид в редуцированных дозах, но в сочетании с кортикостероидами или цитостатическими препаратами. Значительными оказались результаты применения талидомида с дексаметазоном (Thal-dex, TD), что продемонстрировано в работе М.А. Dimopoulos и соавт. [62]. В исследование было включено 44 больных с рефрактерной ММ в возрасте 38–87 лет (возраст 21 пациента старше 70 лет), которым провели лечение по следующей схеме: талидомид 200 мг/сут внутрь с постепенным увеличением к 14-му дню до 400 мг (в случае хорошей переносимости) и дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь (в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни цикла). Все больные были резистентны к стандартной терапии, 77 % — к содержащим дексаметазон режимам, а 32 % больных ранее получали ВДХТ. Использование Thal-dex позволило у 55 % больных получить ЧР (медиана 1,3 мес.). Медиана ВДП составила 10 мес., медиана ОВ — 12,6 мес. По сообщению D. Weber [63], комбинация Thal-dex у 52 % больных с рецидивами ММ вызвала отчетливый ответ (50–100%-я редукция М-протеина), при этом медиана ВБП составила 12 мес., ОВ — 27 мес.

Вслед за этим последовали исследования по сравнению эффективности TD и стандартной ХТ [64]. Выявлены очевидные преимущества TD: медиана ВБП — 17 vs 11 мес. ( $p = 0,02$ ), 3-летняя ОВ — 60 vs

26 % ( $p = 0,001$ ) соответственно. Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, опубликованного J.P. Fermand и соавт. в 2006 г., режим ТD значимо эффективнее, чем высокие дозы дексаметазона (ЧР: 65 vs 28 %,  $p = 0,001$ ; 1-летняя ВБП: 47 vs 31 %,  $p = 0,009$ ) [65].

Эффективным оказалось применение талидомида в сочетании с мелфаланом. M. Offidani и соавт. [66] в поздних стадиях ММ использовали талидомид в начальной дозе 100 мг/сут с еженедельным ее увеличением до 600 мг/сут ( $n = 23$ ; группа Т) или талидомид в сочетании с мелфаланом для приема внутрь в дозе 0,2 мг/кг по 4 дня каждого месяца ( $n = 27$ ; группа ТМ). Редукция парапротеина на 50 % была достигнута у 59 % больных в группе ТМ и у 26 % — в группе Т ( $p = 0,009$ ); у 3 больных отсутствие парапротеина подтверждено электрофорезом с иммунофиксацией. ВБП в течение 2 лет была более длительной в группе ТМ и составила 61 vs 45 % ( $p = 0,0376$ ), однако ОВ не различалась. Токсичность в группе ТМ была выше. Частота ТГВ в группе ТМ составила 11 %, в группе Т — 4 %, частота лейкопении III степени — 30 и 13 % соответственно ( $p = 0,073$ ). В 2 других исследованиях талидомид использовали в сочетании с в/в введением низких доз мелфалана (20 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 мес.) [67] или средних доз (50 мг каждые 4–6 нед.) [68]. В обоих исследованиях наблюдались тяжелые осложнения. В частности, при использовании средних доз мелфалана отмечено развитие нейтропении и тромбоцитопении (52 и 38 % соответственно) IV степени тяжести. Негематологическая токсичность III степени включала слабость (14 %), ПН (5 %) и тошноту (5 %). Смерть наступила у 4 пациентов от нейтропенических осложнений ( $n = 2$ ) и на фоне прогрессирования ММ ( $n = 2$ ).

Впечатляющие результаты лечения получены при использовании талидомида в сочетании с другими цитостатическими препаратами (доксорубицином, циклофосфамидом, этопозодом и др.). С. Кугіакои и соавт. [69] доложили о применении циклофосфамида (300 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 раз в неделю) в сочетании с пульс-терапией дексаметазоном (40 мг/сут 4 дня каждый месяц) и талидомидом (300 мг/сут); схема **CDT** (табл. 2).

ОО составил 79 %, включая 62 % ЧР и 17 % ПР. У 27 % больных на фоне лечения возникли инфекционные осложнения (главным образом, дыхательных путей). Аналогичные результаты, как видно из табл. 2, отмечены в другом исследовании (фаза II) [70], в котором пациенты получали циклофосфамид (150 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в 1–5-й день), талидомид (400 мг в 1–5-й и 14–18-й дни) и дексаметазон (20 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й и 14–18-й дни). Токси-

ческие эффекты были умеренными, кумулятивная частота ТГВ и ПН составила 2 и 4 % соответственно. Сходные данные получены еще в 2 исследованиях II фазы [71, 72]. Так, R. Garcia-Sanz и соавт. [72] опубликовали результаты лечения больных ММ (рефрактерность/рецидивы) по программе CDT: талидомид (200–800 мг/сут), циклофосфамид 50 мг/сут и пульс-терапия дексаметазоном (40 мг/сут, по 4 дня каждые 3 нед.). Через 12 мес. лечения у 12 % больных зарегистрирована ПР, у 41 % — ЧР и у 21 % — МО. Свободная от болезни 12-месячная выживаемость составила 51 %. Смерть наступила у 7 больных: от прогрессирования заболевания ( $n = 5$ ), инфекционных осложнений ( $n = 1$ ) и в одном наблюдении — внезапная. Показано, что на лечение ответили все больные с IgG-миеломой, в то же время не ответили на лечение пациенты с IgA-миеломой.

В нескольких исследованиях талидомид был назначен в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (PLD) и дексаметазоном (см. табл. 2). M. Offidani и соавт. применили VAD-подобный режим, который включал низкие дозы талидомида, PLD и высокие дозы дексаметазона [73]. M.A. Hussein и соавт. [74] добавили талидомид (50 мг внутрь с постепенным увеличением дозы до 400 мг/сут) к режиму, содержащему PLD, винкристин и дексаметазон. Результаты лечения в этих 2 исследованиях, как видно из табл. 2, сходны.

Следует отметить, что при назначении талидомида в комбинации с кортикостероидами и цитостатическими препаратами наблюдалось увеличение риска ТГВ [75]. Однако проведение профилактики антиагрегантами и антикоагулянтами (низкие дозы аспирина, низкомолекулярные гепарины, варфарин) позволило существенно снизить частоту этого осложнения (более подробно профилактика тромбозов при использовании иммуномодуляторов, в т. ч. талидомида, описана во II части статьи (Клин. онкогематол. 2013; 6(4): 379–414).

Однако наиболее перспективными при рецидивах/рефрактерных формах ММ, как было установлено в последующем в I–II фазе клинических исследований, оказалось использование талидомида в сочетании с другими новыми препаратами, в частности с бортезомибом. Применение таких комбинаций привело к существенному увеличению количества ПР и улучшению показателей выживаемости [76–78]. В частности, хорошо зарекомендовала себя трехкомпонентная схема **VTD** (бортезомиб, талидомид, дексаметазон). Согласно результатам III фазы клинического исследования [79], медиана ВБП в группе больных, получавших эту комбинацию, составила 20 мес., что выше, чем у пациентов, получавших двух-

**Таблица 2.** Эффективность комбинированных схем противоопухолевой терапии, включающих талидомид, при рецидивах и рефрактерных формах множественной миеломы

Автор	Схема терапии	Число больных	ОО, %	ВБП (2-летняя/медиана), мес.	ОВ (2-летняя/медиана), мес.
M.N. Kropff et al. [71]	Hyper-CDT	60	72	11	19
C. Kyriakou et al. [69]	CDT	52	79	2-летняя 34 %	2-летняя 73 %
M.A. Dimopoulos et al. [70]	Пульс-терапия CDT	53	60	50 %/8 мес.	50 %/18 мес.
R. Garcia-Sanz et al. [72]	CDT	71	57	2-летняя 57 %	2-летняя 66 %
M. Offidani et al. [73]	T/PLD/D	50	76	17	Не достигнута
M.A. Hussein et al. [74]	DVd-T	49	75	16	50 %/40 мес.
A. Palumbo et al. [67]	MPT	24	42	9	14

Т — талидомид; С — циклофосфамид; D — дексаметазон; PLD и DVd — пегилированный липосомальный доксорубицин; M — мелфалан; P — преднизолон; CDT — циклофосфамид + дексаметазон + талидомид; T/PLD/D — талидомид + пегилированный липосомальный доксорубицин + дексаметазон; DVd-T — пегилированный липосомальный доксорубицин + дексаметазон + талидомид.

компонентную схему терапии TD (12 мес.). Однако при расчете ОВ различий в группах больных не обнаружено, а выявлена лишь тенденция к ее росту при использовании VTD. Переносимость лечения была вполне удовлетворительной. Повышения риска ТГВ не отмечено.

### ЛЕНАЛИДОМИД

Леналидомид — иммуномодулятор второго поколения со сходной, но более высокой биологической активностью, чем талидомид. Леналидомид имеет иной профиль безопасности и лучше переносится больными. В I фазе клинических исследований с целью определить терапевтическую и максимальную переносимую дозы (МПД) леналидомид назначали в возрастающих дозах [80]. Оптимальная доза составила 25 мг/сут, при назначении которой ОО достигает 71 % (25%-я редукция парапротеина). Среди нежелательных явлений отмечены умеренная сонливость, запор, в единичных случаях — ПН. В последующем была продемонстрирована равнозначность двух дозовых режимов леналидомид: 30 мг 1 раз в сутки и 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед. (табл. 3). Более чем половине пациентов в этом исследовании были добавлены малые дозы дексаметазона, что сопровождалось повышением эффективности лечения примерно на 40 % и стабилизировало или улучшало ответ у половины больных с прогрессией на фоне леналидомид. Это свидетельствовало о синергизме леналидомид и дексаметазона. Следует отметить, что леналидомид как в монорежиме, так и в комбинации с дексаметазоном был эффективен у пациентов, которым ранее выполнена аутоТГСК или резистентных к талидомиду. Токсичность при использовании разных доз леналидомид была сходной и включала нейтропению, тромбоцитопению, лейкопению, лимфопению и анемию. Эпизоды ТГВ встречались крайне редко и только при добавлении дексаметазона [81].

Такие оптимистичные результаты послужили основанием для проведения 2 независимых (североамериканского и европейского) рандомизированных исследований III фазы (ММ-009 и ММ-010), в которых продемонстрированы преимущества комбинации леналидомид с дексаметазоном перед дексаметазоном [82, 83]. В исследования были включены пациенты старше 18 лет, получившие не менее одной линии предшествующей терапии. В каждом исследовании выделено по две группы больных, в одной из которых леналидомид назначался по 25 мг с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла + дексаметазон 40 мг в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни первые 4 цикла, в последующем — 40 мг только в 1–4-й день каждого цикла. Больные 2-й группы получали высокие дозы дексаметазона + плацебо.

Как видно из данных табл. 3, результаты исследований идентичны. Частота ОО при комбинированной терапии составила 60 и 61 % (ПР + пПР — 24 и 25 %), а при использовании дексаметазона в монорежиме — 20 и 24 %

(ПР + пПР — 1,7 и 5 %) соответственно. Медиана ВДП составила 11 мес. в группе больных, получавших леналидомид + дексаметазон, и 4,7 мес. — дексаметазон + плацебо ( $p < 0,001$ ). Медиана ОВ при использовании комбинированной терапии, по результатам исследования ММ-010, оказалась равной 30 мес.

Еще одно важное обстоятельство, на которое было обращено внимание в этих исследованиях. Леналидомид в сочетании с дексаметазоном может успешно использоваться в различных возрастных группах. Так, ОО у пациентов в возрасте до 65 лет составил 62 %, 65–75 лет — 58 %, старше 75 лет — 64 %; в группе с дексаметазоном — 22, 21 и 22 % соответственно. Подтверждением этих результатов служит работа канадской группы исследователей [84], которые установили, что среди молодых и пожилых пациентов с ММ, получавших леналидомид + дексаметазон, нет различий по частоте ЧР (58 vs 56 %;  $p = 0,15$ ), показателям ВБП (43 vs 43 %) и ОВ (74 vs 76 %).

По обновленным данным протоколов ММ-009 и ММ-010, результаты применения леналидомид в сочетании с дексаметазоном оказались еще более лучшими при сравнении с группой дексаметазона + плацебо. ОО составил 60,6 vs 21,9 % ( $p < 0,001$ ), ПР — 15 vs 2 % ( $p < 0,001$ ), медиана ВДП — 13,4 vs 4,6 мес. ( $p < 0,001$ ), медиана продолжительности ответа — 15,8 vs 7 мес. ( $p < 0,001$ ) соответственно [85]. При медиане наблюдения 48 мес. доля пациентов, оставшихся под наблюдением, была больше в группе комбинированной терапии, а медиана ОВ составила 38 мес., в то время как в группе дексаметазона + плацебо — 31,6 мес. ( $p = 0,045$ ).

По завершении исследований авторы обратили внимание на несколько важных обстоятельств. Во-первых, отчетливое улучшение всех анализируемых показателей в группе комбинированной терапии было получено, несмотря на то что 47,6 % больных в связи с прогрессированием ММ перешли в нее из группы дексаметазона + плацебо. Во-вторых, низкий уровень  $\beta_2$ -микроглобулина и невысокое содержание в костном мозге плазматических клеток коррелировали с более длительной выживаемостью. В-третьих, 39 % из 704 больных, включенных в исследования, ранее получали талидомид. Многофакторный анализ показал, что предшествующее лечение талидомидом, а также длительность заболевания и число линий предшествующей терапии служат предикторами меньших ВДП и выживаемости [82, 85]. Так, ОО, показатели ВДП и ВБП были лучше у пациентов, не получавших ранее талидомид (65 vs 54 %,  $p = 0,04$ ; 13,9 vs 8,4 мес.,  $p = 0,004$ ; 13,2 vs 8,4 мес.,  $p = 0,02$  соответственно). Однако в целом леналидомид существенно улучшил показатели ВДП и ВБП у пациентов, ранее получавших талидомид, по сравнению с группой плацебо, что свидетельствовало об отсутствии перекрестной резистентности талидомид и леналидомид [85, 86]. Оценка эффективности лечения в подгруппах больных позволила установить еще один

Таблица 3. Эффективность леналидомид при рецидивах и рефрактерных формах множественной миеломы

Автор	Режим терапии	Число больных	ОО, %	Медиана ВДП, мес.	Медиана ОВ, мес.
P. Richardson et al. [81]	Леналидомид 30 мг 1 раз в сутки	67	18	7,7	28
	Леналидомид 15 мг 2 раза в сутки	35	14	3,9	27
D. Weber et al. [82]	Леналидомид + дексаметазон	177	61	11,1	30
	Дексаметазон	176	20	4,7	20
M. Dimopoulos et al. [83]	Леналидомид + дексаметазон	176	60	11,3	Нет данных
	Дексаметазон	175	24	4,7	21

факт. Если леналидомид + дексаметазон назначались пациентам в первом рецидиве, то ОО был выше (65 vs 58 %), а ВДП длительнее (медиана 18 vs 10 мес.), чем при последующих рецидивах [86, 87].

В оба исследования включены также пациенты с рецидивами после аутоТГСК. Результаты лечения этих больных были сопоставлены с пациентами, которым аутоТГСК не выполнялась. Обнаружено, что в обеих группах эффективность леналидомида в сочетании с дексаметазоном сходная: ОО — 63 и 55 %, ПР — 13 и 16 % соответственно. Более того, выявлена тенденция к увеличению ВДП в группе больных без предшествующей аутоТГСК (медиана 10,3 vs 14,3 мес.;  $p = 0,13$ ) [88]. Перед назначением леналидомида следует учитывать еще несколько характеристик, которые считаются факторами неблагоприятного прогноза, существенно ухудшающими выживаемость больных: тромбоцитопению ( $< 150 \times 10^9/\text{л}$ ), сывороточный  $\beta_2$ -микроглобулин 3 мг/л и более, кальций сыворотки 11 мг/дл и более, креатинин 2 мг/дл и более [89]. Леналидомид выделяется почками, поэтому его эффективность напрямую зависит от их функции [90]. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) ВДП и ОВ при использовании схемы леналидомид + дексаметазон имели тенденцию к уменьшению по сравнению с больными с более высоким клиренсом креатинина ( $> 30$  мл/мин). В то же время эти результаты значимо выше, чем у пациентов, получавших дексаметазон [91]. Тем не менее доза леналидомида при выявлении почечной недостаточности должна быть снижена. Рекомендации по коррекции дозы леналидомида у больных с почечной недостаточностью представлены во II части статьи (Клин. онкогематол. 2013; 6(4): 379–414).

При назначении леналидомида необходимо помнить о влиянии цитогенетических нарушений на исходы лечения больных, о чем свидетельствуют результаты исследования MM016 [92]. Под наблюдением находилось 159 больных с рецидивами/рефрактерностью ММ. У 37,3 % из них выявлена  $\text{del}(13q)$ , у 19,1 % —  $t(4;14)$  и у 11,6 % —  $\text{del}(17p13)$ . Все больные получали комбинацию леналидомида (25 мг/сут с 1-го по 21-й день) с дексаметазоном (40 мг/сут в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни 4 циклов, а с 5-го цикла — в 1–4-й день 28-дневного цикла). Исследование показало, что в целом ОО (ПР + ЧР) составил 77,3 % (ПР/пПР — 14,4 %), медиана ВБП — 10,6 мес., медиана ОВ не была достигнута. Леналидомид + дексаметазон преодолевают влияние таких цитогенетических нарушений, как  $\text{del}(13q)$  и  $t(4;14)$ . ОО у этих больных составил 64,9 и 76,2 % соответственно, без снижения ОВ у пациентов с  $\text{del}(13q)$  (95% ДИ 0,25–1,29;  $p = 0,179$ ) и  $t(4;14)$  (95% ДИ 0,46–3,42;  $p = 0,641$ ). Однако эффективность терапии у больных с  $\text{del}(17p13)$  была ниже

**Таблица 4.** Побочные эффекты леналидомида в группах больных с рецидивами/рефрактерностью множественной миеломы, по данным исследований MM-009 и MM-010

Побочный эффект	MM-009 (n = 352)		MM-010 (n = 351)	
	Len + Dex (n = 177)	Dex (n = 175)	Len + Dex (n = 176)	Dex (n = 175)
Нейтропения	73 (41,2 %)	8 (4,6 %)	52 (29,5 %)	4 (2,3 %)
Тромбоцитопения	26 (14,7 %)	12 (6,9 %)	20 (11,4 %)	10 (5,7 %)
Тромбоз глубоких вен*	26 (14,7 %)	6 (3,4 %)	20 (11,4 %)	8 (4,6 %)
Инфекции	38 (21,5 %)	21 (12 %)	20 (11,4 %)	11 (6,3 %)
Нейропатия	3 (1,7 %)	2 (1,1 %)	НД	НД

\* Без профилактики тромбозов.

НД — нет данных.

(63,6 %). Кроме того, обнаружено снижение показателей ОВ, несмотря на быстрый первоначальный ответ на терапию (95% ДИ 1,34–10,93;  $p = 0,012$ ).

При использовании леналидомида в отличие от талидомида не наблюдалось явных признаков сонливости, запора и ПН. Однако риск ТГВ сходен с таковым при применении талидомида, но гораздо выше, чем при использовании дексаметазона. Особенно часто ТГВ наблюдались в группе леналидомида + дексаметазон (табл. 4) и одновременном использовании эритропоэтинов [93]. Всем больным, получающим леналидомид, показана профилактика ТГВ. Так, по результатам ретроспективного анализа [94], у больных с рецидивами или рефрактерностью на фоне леналидомида риск ТГВ был ниже в случае назначения аспирина.

Методика профилактики ТГВ у пациентов с впервые выявленной ММ и при рецидивах/рефрактерных формах ММ не различается. Она разработана экспертами IMWG и подробно описана во II части статьи (Клин. онкогематол. 2013; 6(4): 379–414).

Применение леналидомида нередко сопровождается развитием нейтропении и тромбоцитопении. Если нейтропения выраженная, то дозу леналидомида снижают или назначают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). D.E. Reese и соавт. считают, что достаточно 4 доз G-CSF, который обычно назначается 2 раза в неделю, начиная с 15-го дня каждого цикла [95]. При снижении уровня тромбоцитов, угрозе геморрагий возможны трансфузии тромбоконцентратов, гемоглобина — использование эритропоэтинов и переливаний эритроцитарной массы. Рекомендации по коррекции указанных осложнений также представлены во II части статьи (Клин. онкогематол. 2013; 6(4): 379–414).

Весьма примечательны результаты применения леналидомида в комбинации с антрациклинами и другими цитостатическими препаратами [96–102]. Как показано в табл. 5, это привело к увеличению частоты и глубины ответа. Например, в клиническом исследовании

**Таблица 5.** Эффективность схем комбинированной противоопухолевой терапии, включающих леналидомид, при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы

Автор	Схема терапии	Число больных	ОО, %	ПР/пПР, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
S. Knop et al. [97]	LDoD	66	73	15	8	88 % (1-летняя)
G.J. Morgan et al. [99]	RCD	21	65	5 (ПР)	—	—
D.E. Reese et al. [100]	LCD	15	74	45 (охЧР)	—	—
R. Baz et al. [96]	L/PLD/Vi/D	62	75	29 (пПР)	61 % (1-летняя)	84 % (1-летняя)
K. Anderson et al. [102]	LVD, фаза II	62	69	26	12	29

L(R) — леналидомид (Ревлимид); Do — доксорубин; D — дексаметазон; C — циклофосфамид; P — преднизолон; PLD — пегилированный липосомальный доксорубин; Vi — винкристин; V — бортезомиб (Велкейд).

I–II фазы была оценена эффективность леналидомида (10 мг/сут в 1–21-й день) в комбинации с в/в пегилированным липосомальным доксорубицином (40 мг/м<sup>2</sup>), винкристином (2 мг в 1-й день цикла) и дексаметазоном (40 мг/сут в 1–4-й день) при рецидивах/рефрактерных формах ММ (**28-дневный цикл L/PLD/Vi/D**). У 41 из 62 больных, включенных в исследование, ранее применялись содержащие талидомид режимы. Объективный ответ наблюдался у 75 % больных (ПР + пПР — 29 %), медиана ВВП составила 12 мес. (1-летняя ВВП — 61 %), 1-летняя ОВ — 84 %. Из неблагоприятных явлений III–IV степени тяжести имели место нейтропения (32 %), тромбоцитопения (13 %), инфекции (13 %), желудочно-кишечные осложнения (12 %) и ТГВ (9 %) [96].

Высокий, но аналогичный ответ выявлен при назначении больным леналидомида (15 мг/сут в 1–21-й день) в сочетании с доксорубицином (9 мг/м<sup>2</sup> в виде продолжительных инфузий в 1–4-й день) и дексаметазоном (40 мг/сут в 1–4-й и 17–20-й дни) (**LDoD/RAD**), а также леналидомида (25 мг/сут в 1–21-й день 28-дневного цикла) с циклофосфамидом (500 мг/сут в 1, 8, 15 и 28-й дни) и дексаметазоном (40 мг/сут в 1–4-й и 12–15-й дни) (**L/RCD**). При использовании протокола LDoD, согласно данным германского многоцентрового исследования, ОО составил 73 % (ПР + пПР — 15 %) [97]. Заключительные результаты этого исследования оказались выше (ОО — 82 %) [98]. Во втором исследовании 28-дневные циклы RCD (до 6 циклов) были назначены больным ММ с числом линий предшествующей терапии от 1 до 8 (медиана 4) [99]. Обнаружена достаточно высокая противоопухолевая активность RCD при удовлетворительной переносимости. Только у 2 больных лечение было прервано из-за прогрессирования ММ ( $n = 1$ ) и токсического повреждения печени ( $n = 1$ ). Еще более обнадеживающие результаты получены при использовании трехкомпонентной комбинации **LVD** (леналидомид + бортезомиб ± дексаметазон) (см. табл. 5). Удивительно, что режим, содержащий два новых препарата, обладал не только высокой противоопухолевой активностью, но и сравнительно низкой токсичностью [101]. Следует отметить, что в исследование по оценке эффективности LVD включены больные ММ с рецидивами/рефрактерностью, получавшие противоопухолевое лечение (медиана предшествующих линий 5, диапазон 1–13). Бортезомиб первоначально назначался в дозе 1 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни, леналидомид — по 15 мг с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла [102].

### Собственные данные

Нами также была поставлена цель оценить эффективность леналидомида в монорежиме и в сочетании с дексаметазоном и бортезомибом при химиорезистентных/рецидивирующих формах ММ, в т. ч. с учетом числа линий и характера предшествующей терапии, возраста больных и других факторов неблагоприятного прогноза, а также проанализировать частоту и характер нежелательных явлений. В этом исследовании приняло участие 4 гематологических центра Санкт-Петербурга [103]. Под наблюдением находилось 34 пациента с ММ в возрасте 37–76 лет. В большинстве случаев установлена III стадия заболевания по V.G.M. Durie, S.E. Salmon, у 4 пациентов отмечено нарушение функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), у 18 (53 %) — уровень сывороточного  $\beta_2$ -микроглобулина более 2,5 мг/л. Все

больные, включенные в исследование, ранее получали различное лечение (программы VCAP, MP, M2, VAD, аутоТГСК, бортезомиб, талидомид, леналидомид). Число линий предшествующей терапии колебалось от 1 до 6. Было сформировано три группы больных. В 1-ю группу включались больные, которые получали леналидомид (Ревлимид — R) по 25 мг внутрь с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла (8 циклов). Во 2-ю группу вошли пациенты, получавшие Rd: леналидомид (25 мг/сут в 1–21-й день каждого 28-дневного цикла) и дексаметазон (40 мг в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни в первые 4 цикла, затем только в 1–4-й день) до 8 циклов. Больным 3-й группы назначалась трехкомпонентная схема VRd: бортезомиб (1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни), леналидомид (25 мг/сут в 1–14-й день), дексаметазон (20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни), 6–7 трехнедельных циклов. Всем больным после достижения ОО проводилось еще 2 цикла консолидации по той же схеме. В последующем 5 пациентам леналидомид назначен в качестве поддерживающей терапии (по 25 мг с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла, число циклов 12–35), а остальные находились под наблюдением (группа сравнения). При развитии нейтропении (нейтрофилы менее  $1 \times 10^9/л$ ) назначались колониестимулирующие факторы (ленограстим, филграстим и др.) с целью предупредить редукцию дозы препаратов и поддержать нейтрофилы на уровне более  $0,5 \times 10^9/л$ . При снижении гемоглобина менее 80 г/л применяли трансфузии эритроцитной массы, в случае тяжелой тромбоцитопении — тромбоконцентрата. Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначался аспирин (Тромбо АСС 100 мг/сут) или низкомолекулярные гепарины (Клексан 40 мг/сут). В случае снижения уровня тромбоцитов ( $< 50 \times 10^9/л$ ) антикоагулянты отменяли.

Первоначально мы оценили эффективность леналидомида у всех больных, включенных в исследование. Установлено, что независимо от возраста, стадии болезни, функции почек, уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и характера предшествующей терапии ОО составил 70,5 %. При этом, как видно из данных табл. 6, у 38 % больных получена ПР/оХЧР. Затем была оценена эффективность лечения больных ММ по группам, т. е. с учетом использованной программы терапии. В 1-й группе больных, получавших R, положительный ответ составил 83 %, при этом у 50 % пациентов зарегистрирована оХЧР, а у 33 % — МО. Однако ПР в этой группе пациентов добиться не удалось. В группе больных, получавших Rd, ОО составил 70,5 %, в т. ч. 47 % пациентов достигли ПР + оХЧР. В 3-й группе больных, лечившихся по схеме VRd, у 18,5 % подтверждена ПР и у 45,5 % — ЧР. Таким образом, отчетливый положительный ответ получен у 64 % больных. Следует отметить, что в 3-й группе перед началом терапии установлена III стадия заболевания и все больные получали ранее 5–6 линий терапии.

**Таблица 6.** Эффективность леналидомида при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы

Схема терапии	ПР, %	оХЧР, %	ЧР, %	МО, %	СЗ, %	Нет ответа, %
R, Rd, VRd, ( $n = 34$ )	17,6	20,4	26,5	6	23,5	6
R ( $n = 6$ )	0,0	50,0	0,0	33	17,0	0
Rd ( $n = 17$ )	23,5	23,5	23,5	0	23,5	6
VRd ( $n = 11$ )	18,5	0,0	45,5	0	27,0	9

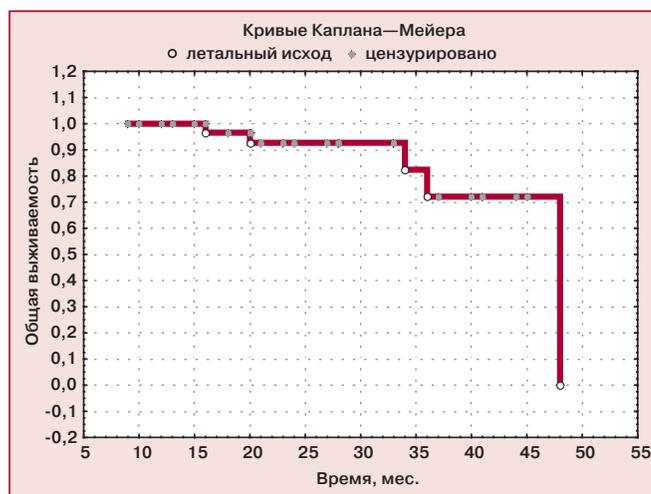
R — леналидомид (Ревлимид); Rd — леналидомид + дексаметазон; VRd — бортезомиб (Велкейд) + леналидомид + дексаметазон.

**Таблица 7.** Эффективность лечения больных множественной миеломой по схемам на основе леналидомида с учетом предшествующей терапии, уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и возраста

Показатель	ПР, %	охЧР, %	ЧР, %	МО, %	СЗ, %	Нет ответа, %
Предшествующее лечение с аутоТГСК ( $n = 5$ )	0,0	60,0	20,0	0,0	20,0	0,0
Предшествующее лечение леналидомидом и талидомидом ( $n = 6$ )	0,0	49,0	17,0	17,0	17,0	0,0
Предшествующее лечение бортезомибом ( $n = 16$ )	25,0	18,7	25,0	0,0	25,0	6,3
$\beta_2$ -микроглобулин $\geq 2,5$ мг/л ( $n = 18$ )	16,8	22,0	27,8	0,0	27,8	5,6
$\beta_2$ -микроглобулин $< 2,5$ мг/л ( $n = 16$ )	18,7	18,7	25,0	12,6	18,7	6,3
Возраст $< 65$ лет ( $n = 23$ )	17,4	17,4	30,4	8,7	17,4	8,7
Возраст $\geq 65$ лет ( $n = 11$ )	18,2	27,3	18,2	0,0	36,3	0,0

Отдельно нами проанализированы результаты лечения больных с рецидивами, развившимися после аутоТГСК, а также терапии бортезомибом, леналидомидом или талидомидом. В исследование включены 5 больных, которым ранее была проведена аутоТГСК (у 3 из них — тандемная). В результате противорецидивной терапии ОО зарегистрирован у 4 больных (табл. 7). Длительность ОО на момент оценки результатов лечения колебалась от 8 до 20 мес. До включения в настоящее исследование 22 пациента получали режимы терапии, содержавшие бортезомиб, леналидомид или талидомид. У 83,3 % больных, получавших ранее леналидомид или талидомид, зарегистрирован положительный ответ. В группе больных с предшествующей терапией бортезомибом эффективность ниже (68,7 %). Однако обращало на себя внимание, что в этой группе в 25 % случаев достигнута ПР и в 18,7 % — охЧР.

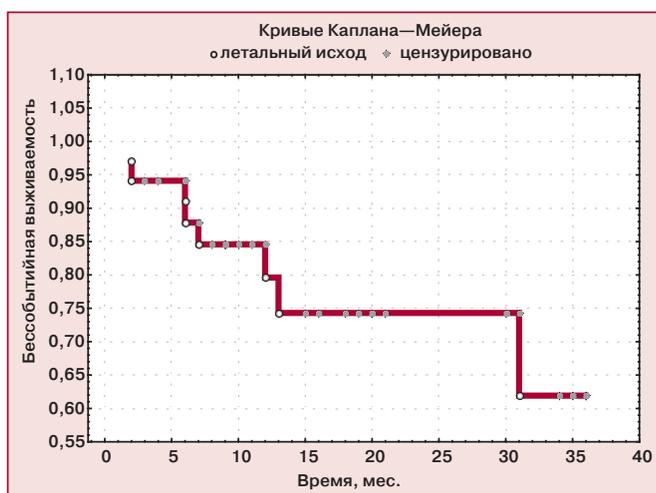
В подгруппах больных с разным уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\geq 2,5$  или  $< 2,5$  мг/л) существенных различий в эффективности не получено (ОО 66,6 vs 75 %, ПР 16,8 vs 18,7 % соответственно;  $p > 0,05$ ). Наряду с этим установлено, что леналидомид позволяет преодолеть отрицательное влияние возраста на эффективность лечения больных ММ. ОО у молодых пациентов ( $< 65$  лет) был равен 73,5 %, а у пожилых ( $\geq 65$  лет) — 63,7 %. При этом получены практически близкие значения полного ответа (17,4 и 18,2 %;  $p > 0,05$ ). Длительность ОО на момент оценки результатов лечения в целом по группе больных колебалась от 6 до 25 мес. Примечательно, что назначение поддерживающей терапии леналидомидом существенно увеличивало продолжительность ОО. Так, медиана продолжительности ответа в группе больных без



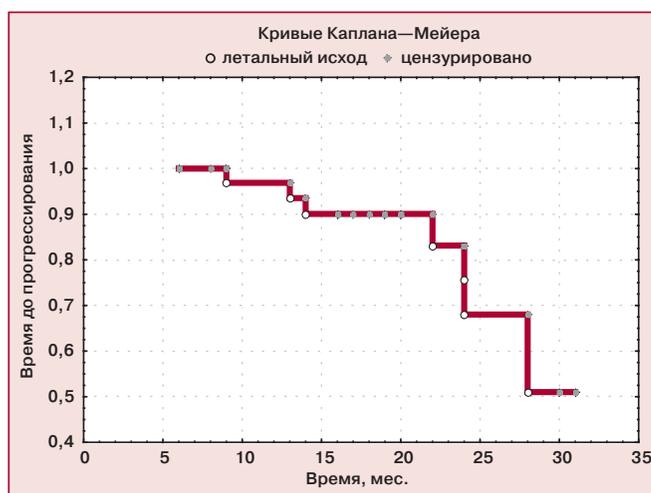
**Рис. 1.** Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших лечение на основе леналидомида ( $n = 34$ )

поддерживающей терапии составила 10 мес., а с поддерживающей терапией — 20 мес. ( $p < 0,05$ ).

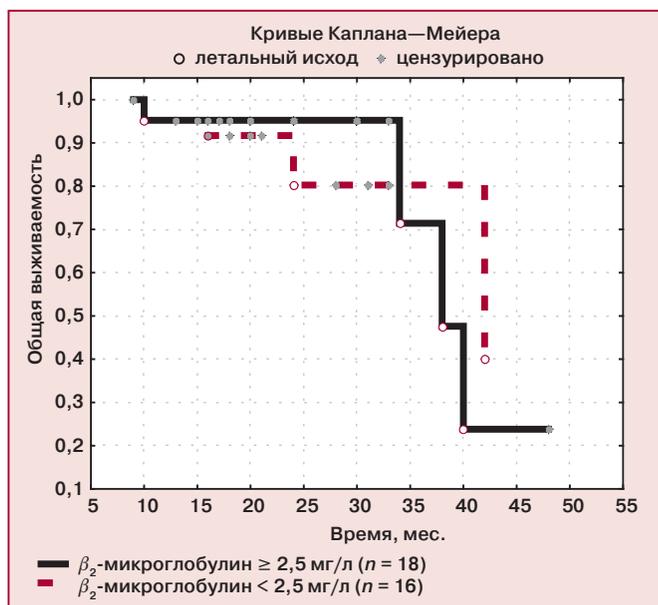
Оценены показатели ОВ и БСВ больных, включенных в исследование. Как видно на рис. 1 и 2, медиана ОВ составила 48 мес., а БСВ — не достигнута. В связи с тем, что непосредственные результаты применения различных программ терапии с леналидомидом имели отличия по частоте ОО, мы рассчитали ОВ в каждой группе больных. Однако различий не обнаружили, т. е. ОВ больных ММ не зависела от выбранной схемы лечения. Так, 1-летняя ОВ в целом у 34 больных составила 94 %, а 2-летняя — 88,3 %. Сопоставимые результаты получены, несмотря



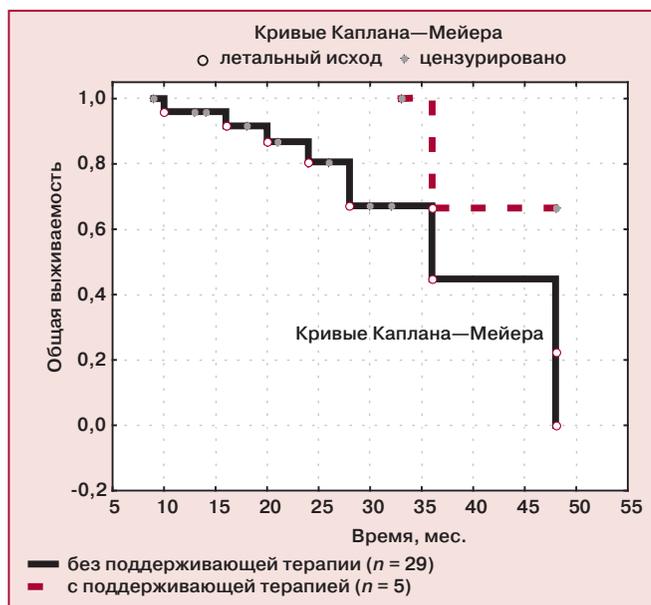
**Рис. 2.** Бессобытийная выживаемость больных множественной миеломой, получавших лечение на основе леналидомида ( $n = 34$ )



**Рис. 3.** Время до прогрессирования у больных множественной миеломой, получавших лечение на основе леналидомида ( $n = 34$ )



**Рис. 4.** Общая выживаемость больных множественной миеломой с различным уровнем сывороточного  $\beta_2$ -микроглобулина ( $n = 34$ )



**Рис. 5.** Общая выживаемость больных множественной миеломой с поддерживающей терапией леналидомидом и без таковой ( $n = 34$ )

на то что больные 3-й группы были с предшествующим лечением и более поздними стадиями ММ. Медиана ВДП за указанный период наблюдения не была достигнута (рис. 3). Проанализированы показатели выживаемости у больных в возрасте до 65 и 65 лет и старше. Независимо от возраста при 3-летнем наблюдении за больными медиана ОВ составила 36 мес. Из пожилых пациентов под наблюдением оставалось 72,8 %, а молодых — 82,6 %. Кроме того, мы оценили показатели ОВ в подгруппах больных с различным уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина (< 2,5 и  $\geq 2,5$  мг/л). Как оказалось, медиана ОВ в этих подгруппах не имела существенных различий ( $p = 0,357$ ), т. е. леналидомид позволил преодолеть отрицательное влияние высокого уровня  $\beta_2$ -микроглобулина на выживаемость больных ММ (рис. 4). Далее нами выполнен расчет показателей выживаемости в группах больных, получавших или не получавших поддерживающую терапию леналидомидом. Медиана ОВ в группе больных с поддерживающей терапией леналидомидом, в отличие от пациентов без поддерживающей терапии, не достигнута (рис. 5).

Переносимость леналидомида представлена в табл. 8. Наиболее часто встречалась нейтропения (38,3 %), в большинстве случаев III степени. В назначении колониестимулирующих факторов нуждалось 11 (32,4 %) больных. У 3 пациентов в связи с развитием IV степени токсичности лечение леналидомидом временно приостанавливалось и при росте числа гранулоцитов ( $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) возобновлялось с редуцией дозы леналидомида. Реже наблюдалось снижение числа тромбоцитов: тромбоцитопения III степени развилась у 14,7 % больных, а IV степени — у 6 %. Это послужило основанием для кратковременной отмены леналидомида с возобновлением терапии при числе тромбоцитов более  $30 \times 10^9/\text{л}$ . Геморрагических проявлений не наблюдалось. У 11,7 % больных развилась анемия II–III степени. Из негематологических побочных явлений отмечались инфекции, диарея, боль в костях, слабость и быстрая утомляемость. У 3 (8,8 %) больных, несмотря на профилактиче-

ский прием аспирина, диагностирован ТГВ нижних конечностей. Был назначен эноксапарин (Клексан) в терапевтических дозах, а леналидомид отменен. После стабилизации состояния лечение леналидомидом было возобновлено, а эноксапарином — продолжено в профилактических дозах. Значительно реже встречались желудочно-кишечные осложнения (диарея, боль в животе). Среди больных, получавших VRd, в 2 случаях наблюдалась ПН, вероятно вызванная бортезомибом. Изредка регистрировалась гипергликемия, гипертензия или ортостатическая гипотензия.

Таким образом, наш опыт применения леналидомида у больных ММ с рецидивами или рефрактерным течением к предшествующей терапии обнадеживает. Большинство больных ММ ответили на терапию

**Таблица 8.** Нежелательные явления у больных множественной миеломой, получавших лечение на основе леналидомида ( $n = 34$ )

Нежелательное явление	Число больных
Нейтропения	13 (38,3 %)
II степени	2 (6 %)
III степени	8 (23,5 %)
IV степени	3 (8,8 %)
Тромбоцитопения	8 (23,7 %)
II степени	1 (3 %)
III степени	5 (14,7 %)
IV степени	2 (6 %)
Фебрильная нейтропения	3 (8,8 %)
Анемия	4 (11,7 %)
Инфекции верхних дыхательных путей, острый бронхит, пневмония, <i>herpes zoster</i>	5 (14,7 %)
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	3 (8,8 %)
Диарея	1 (3 %)
Боль в костях	2 (6 %)
Периферическая нейропатия (только у больных 3-й группы)	2 (18,2 %)
I степени	1 (9,1 %)
II степени	1 (9,1 %)
Астенический синдром (усталость/слабость)	4 (11,2 %)

леналидомидом. Важный вывод, который вытекает из исследования: предшествующее лечение талидомидом, леналидомидом и бортезомибом, а также аутоТГСК не влияют на частоту ответа и его качество. Леналидомид одинаково эффективен у больных ММ в возрасте до 65 и старше 65 лет, а также у пациентов с различным уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина. Еще одно обстоятельство, которое заслуживает внимания, — необходимость длительной терапии леналидомидом. В нашем исследовании была возможность назначить леналидомид в качестве поддерживающей терапии 5 пациентам. Медиана продолжительности ответа в группе больных с поддерживающей терапией была в 2 раза выше, а медиана ОВ не достигнута по сравнению с больными из группы наблюдения.

### БОРТЕЗОМИБ

Бортезомиб — первый представитель ингибиторов протеасомы с выраженной противомиеломной активностью. В 2002 г. R.Z. Orlowski и соавт. сообщили о результатах исследования I фазы, в которое включено 27 больных с рецидивами и рефрактерным течением ММ и лимфом

[104]. МПД составила 1,04 мг/м<sup>2</sup>. В этом исследовании у больных удалось получить ЧР, а у 1 — ПР.

Полученные результаты послужили основанием для начала крупного исследования II фазы SUMMIT, в которое было включено 202 больных с рецидивами/рефрактерностью [105]. Бортезомиб назначался в/в в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (12–21-й день), цикл 21 день (до 8 циклов). Больным, у которых наблюдались ПЗ или СЗ, после 4 циклов дополнительно назначали дексаметазон. У 54 % пациентов, включенных в исследование, ранее выполнена ВДХТ с аутоТГСК, а у 70 % — лечение талидомидом. ОО составил 35 % (табл. 9). Такой результат был, безусловно, впечатляющим и не только потому, что в исследование были включены больные с предшествующим лечением (медиана числа предшествующих линий терапии — 6), но и потому, что у 10 % из них достигнута ПР или пПР. Только 17 % больных, не ответивших на бортезомиб, был добавлен дексаметазон. Кроме того, ответ не зависел от числа линий и типа предшествующей терапии или цитогенетических нарушений [del(13q)]. Медиана ОВ составила 17 мес. Основными нежелательными явлениями

**Таблица 9.** Исследования по оценке эффективности бортезомиба при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы

Исследование	Схема терапии	Число больных	ОО, n (%)	ПР + пПР, n (%)	Отдаленные результаты
Фаза II SUMMIT [105]	Btz ± dex	202	≥ МО: 35 ≥ ЧР: 27	10	ДО: 12,7 мес. ВДП: 7 мес. ОВ: 17 мес.
Фаза II CREST [106, 107]	Btz 1 мг/м <sup>2</sup> ± dex	28	≥ МО: 33 (44) ≥ ЧР: 30 (37)	11 (19)	ДО: 9,5 мес. ВДП: 7 мес. ОВ: 26,8 мес.
	Btz 1,3 мг/м <sup>2</sup> ± dex	26	≥ МО: 50 (62) ≥ ЧР: 38 (50)	4 (4)	ДО: 13,7 мес. ВДП: 11 мес. ОВ: 60 мес.
Фаза III APEX [108, 109]	Btz	333	43	15	ДО: 7,8 мес. ВДП: 6,2 мес. ОВ: 29,8 мес.
	Dex	336	18	2	ДО: 5,6 мес. ВДП: 3,5 мес. ОВ: 23,7 мес.
Фаза III MMY-3021 [120]	Btz н/к	148	52	20	ДО: 9,7 мес. ВДП: 10,4 мес. ВБП: 10,2 мес. 1-летняя ОВ: 73 %
	Btz в/в	74	52	22	ДО: 8,7 мес. ВДП: 9,4 мес. ВБП: 8 мес. 1-летняя ОВ: 77 %
Фаза III MMY-3001 [124]	Btz + PLD	324	44	13	ВДП: 9,3 мес. ВБП: 9 мес. 15-месячная ОВ: 76 %
	Btz	322	41	10	ВДП: 6,5 мес. ВБП: 6,5 мес. 15-месячная ОВ: 65 %
Фаза I–II [128]	VTD	85	63	22	Медиана ОВ: 22 мес.
Фаза III IFM/EBMT [130]	VTD	135	90	30	ВДП: 19,5 мес. ВБП: 18,6 мес. 2-летняя ОВ: 72 %
	TD	132	69	12	ВДП: 13,8 мес. ВБП: 12,7 мес. 2-летняя ОВ: 68 %
Фаза II [134]	VMDT	60	76	11	ВБП: 9,5 мес.
Фаза I–II [131]	VCP	13	85	54	ВБП > 12 мес. ОВ > 12 мес.

Btz — бортезомиб; dex (D) — дексаметазон; VTD — бортезомиб (Велкейд) + талидомид + дексаметазон; TD — талидомид + дексаметазон; С — циклофосфамид; PLD — пегилированный липосомальный доксорубин; P — преднизолон; M — мелфалан; ДО — длительность ответа.

бортезомиба (как правило, I–II степени) были тошнота, диарея, утомляемость, тромбоцитопения и ПН.

В небольшом исследовании II фазы CREST сравнивали эффективность и токсичность двух дозовых режимов бортезомиба: 1 и 1,3 мг/м<sup>2</sup> [106]. Установлено, что доза бортезомиба 1 мг/м<sup>2</sup> менее токсична, гораздо реже наблюдалось развитие ПН и желудочно-кишечных осложнений. Однако частота ОО, его продолжительность и, что является определяющим, показатели выживаемости, как видно из данных табл. 9, при использовании дозы 1,3 мг/м<sup>2</sup> оказались выше. При длительном наблюдении за больными (медиана более 5 лет) 1- и 5-летняя ОВ составила 82 и 32 % в группе больных, получавших бортезомиб в дозе 1 мг/м<sup>2</sup>, и 81 и 45 % — в группе 1,3 мг/м<sup>2</sup> [107]. Если пациент хорошо переносит бортезомиб, то целесообразно использовать дозу 1,3 мг/м<sup>2</sup>. Наряду с этим отмечено, что ОО, в т. ч. количество ПР, можно существенно увеличить, добавив к бортезомибу дексаметазон.

Достаточно впечатляющие результаты II фазы побудили к проведению многоцентрового международного рандомизированного исследования III фазы APEx, в котором убедительно продемонстрированы преимущества бортезомиба (три 5-недельных/четыре 6-недельных цикла бортезомиба по 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15 и 22-й дни) перед пульс-терапией дексаметазоном у пациентов с рецидивами/рефрактерностью ММ [108]. Больным, у которых наблюдались ПЗ или только СЗ после 4 циклов, дополнительно назначался дексаметазон. В исследование включено 669 больных, получивших 1–3 линии предшествующей терапии. ОО составил 38 % (ПР — 6 %) с медианой ВДП 6,2 мес. и 1-летней ОВ 80 %, в то время как при использовании высоких доз дексаметазона эти показатели были существенно ниже — 18 % (1 %), 3,5 мес. и 67 % соответственно (см. табл. 9). При дальнейшем наблюдении за больными ОО при применении бортезомиба достиг 43 %, а среди больных с первым рецидивом — 51 %. Медиана ОВ составила 29,8 vs 23,7 мес. в группе с дексаметазоном (см. табл. 9). Обращал на себя внимание тот факт, что улучшение ОВ произошло, несмотря на то что 60 % больных из группы с дексаметазоном переведены в группу с бортезомибом [109]. Кроме того проанализирована эффективность лечения больных с учетом факторов неблагоприятного прогноза (возраст старше 65, высокий уровень  $\beta_2$ -микроглобулина, рефрактерность). У всех категорий больных эффективность лечения бортезомибом была гораздо выше [110].

Следует отметить, что уже в исследованиях SUMMIT и CREST отмечалось, что эффективность лечения увеличивалась в том случае, если бортезомиб назначался в сочетании с дексаметазоном. Так, в исследовании SUMMIT при использовании такой комбинации у 18 % больных получено улучшение ответа (у 11 % пациентов с СЗ достигнут МО, а у 7 % — ЧР). При этом показатель ОО увеличился с 35 до 53 %. Такие результаты объясняются синергизмом бортезомиба и дексаметазона, что установлено в исследованиях *in vitro* [111]. Подтверждением этому стало одно из исследований II фазы, в котором больным с субоптимальным ответом на бортезомиб или с ПЗ к лечению был добавлен дексаметазон, что повысило степень ответа у 18–39 % больных [112]. В 2 других небольших исследованиях II фазы у больных с рецидивами/рефрактерностью ММ использовали бортезомиб с дексаметазоном, что привело к существенному увеличению ОО

и количества ПР [113, 114]. Согласно результатам III фазы, применение бортезомиба в сочетании с дексаметазоном у больных, не достаточно ответивших на бортезомиб, в 34 % случаев повысило качество и длительность ответа [114].

Важно отметить, что комбинация бортезомиб + дексаметазон (VD) хорошо зарекомендовала себя у пациентов разного возраста. Японские исследователи в 2007–2012 гг. наблюдали 98 больных с рецидивами/рефрактерностью ММ, которые получали VD [115]. Возраст пациентов колебался от 42 до 89 лет. Больные ранее получали дексаметазон, стандартные программы ХТ, ВДХТ с аутоТГСК, талидомид и леналидомид. Медиана циклов VD составила 6 (диапазон 1–52), медиана наблюдения за больными — 28 мес. (диапазон 1–60 мес.). ОО у больных составил 78,6 %, включая 10,2 % ПР, 23,5 % охЧР и 44,9 % ЧР. Различий среди пожилых ( $\geq 65$  лет) и молодых (< 65 лет) пациентов не обнаружено (ОО — 76,5 и 72,4 соответственно). ОВ и ВБП на 32 мес. наблюдения составили 60,2 и 35,6 % соответственно.

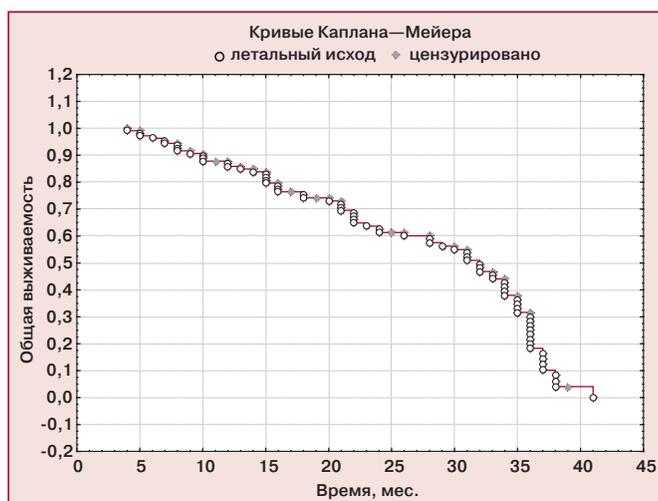
В России бортезомиб был зарегистрирован в 2006 г. для лечения рецидивов/рефрактерных форм ММ. С февраля 2006 г. нами было начато многоцентровое исследование (протокол М-06-09) по оценке эффективности и токсичности бортезомиба, которое было завершено в июле 2009 г. [116]. За указанный период времени в протокол лечения включено 110 больных ММ (50 мужчин и 60 женщин) в возрасте 38–82 года (медиана 67 лет). Ранее все больные, включенные в исследование, получали различное лечение (VAD/VAMP, VCAP, CMVP, ARA-COP, MP, M2, MOCCA, CVAD, hyper-CVAD, средние дозы мелфалана, аутоТГСК, бортезомиб). Число линий предшествующей терапии колебалось от 1 до 9 (медиана 4).

Бортезомиб назначался в сочетании с дексаметазоном (**схема VD**):

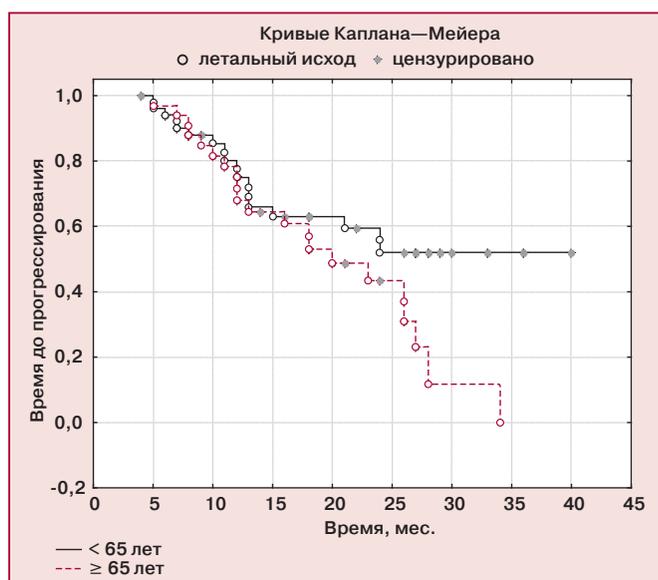
- бортезомиб — 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- дексаметазон — 20 мг внутрь или в/в в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла, до 8 циклов (изредка 9 циклов).

После достижения противоопухолевого эффекта больным проводили еще два таких же цикла консолидирующей терапии. Далее пациентам назначалось поддерживающее лечение, которое заключалось в следующем: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15 и 22-й дни, затем 12 дней перерыв (с 23-го по 35-й день), 5-недельный цикл. Таких циклов каждый больной, достигший ответа, получал три (далее — наблюдение). Суммарное количество циклов (с учетом консолидирующих и поддерживающих) колебалось от 11 до 13 (изредка 14 циклов), а период наблюдения за больными — до 41 мес.

Объективный ответ (ПР + ЧР + МО) в целом у больных независимо от стадии болезни и функции почек составил 69 %. У 18,2 % больных удалось получить ПР, у 21,8 % — пПР и у 15,4 % — ЧР. Число циклов VD до получения ПР колебалось от 3 до 9 (в зависимости от числа линий предшествующей терапии) и в среднем составило 5, ЧР — от 3 до 8 (в среднем 4 цикла). Продолжительность ответа на терапию зависела от его качества. Так, медиана длительности ПР на момент статистического анализа результатов исследования равнялась 19,5 мес., ЧР — 11,8 мес. ( $p < 0,05$ ), МО — 6 мес. ( $p < 0,05$ ). Через 12 мес. от начала исследования под наблюдением оставалось 91,8 % пациентов, включенных в протокол, а через



**Рис. 6.** Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших лечение бортезомибом в сочетании с дексаметазоном (VD) ( $n = 110$ )



**Рис. 7.** Время до прогрессирования множественной миеломы при использовании бортезомиба в комбинации с дексаметазоном у больных до 65 или 65 лет и старше

36 мес. — 67,3 %. Кривая ОВ за весь период наблюдения больных представлена на рис. 6. Медиана ОВ составила 31,7 мес., а медиана бессобытийной и безрецидивной выживаемости — 24 и 26 мес. соответственно. Мы оценили ВДП у пациентов в возрасте до 65 и старше 65 лет. В возрасте старше 65 лет было 42 % больных. Из них у 56,5 % установлена III стадия (по Durie—Salmon), у 32,6 % больных выявлены признаки хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин). Установлено, что медиана ВДП у больных 65 лет и старше составила 19,4 мес., в то время как у лиц до 65 лет она не была достигнута (рис. 7). Отдельно проанализированы результаты применения VD у 10 больных с рецидивами, развившимися после аутоТГСК. У 2 больных была получена ПР, у 2 — пПР, у 3 — ЧР (ОО — 70 %), еще у 2 — СЗ, и только в 1 наблюдении ответа не было. У 3 больных длительность ПР составила 10, 15 и 22 мес. соответственно.

Профиль токсичности бортезомиба к настоящему времени детально охарактеризован и включает тошноту,

**Таблица 10.** Нежелательные явления у больных рецидивами/рефрактерными формами множественной миеломы, получавших лечение по схеме VD

Нежелательное явление	Число больных
Астенический синдром (усталость/слабость)	54,5 %
Тошнота	40,0 %
Рвота	18,2 %
Диарея	26,4 %
Запор	23,6 %
Снижение аппетита и массы тела	26,0 %
Периферическая нейропатия	56,4 %
Лихорадка	27,2 %
Инфекции	34,5 %
Гипертензия	20,0 %
Ортостатическая гипотензия	7,3 %
Головокружение	11,0 %
Боль в эпигастральной области	4,5 %
Кожный зуд, сыпь	11,0 %
Гипергликемия/гликозурия	7,6/3,6 %
Снижение уровня тромбоцитов	36,4 %
I–II степени	21,0 %
III степени	11,8 %
IV степени	3,6 %
Анемия	31,0 %
I–II степени	17,4 %
III степени	10,9 %
IV степени	2,7 %
Нейтропения	24,5 %
I–II степени	15,5 %
III степени	7,2 %
IV степени	1,8 %

диарею, преходящую тромбоцитопению, нейтропению, анемию, астенический синдром и ПН [117, 118]. По результатам заключительного анализа [116], с частотой более 30 % наблюдались астения, желудочно-кишечные осложнения (в основном, тошнота). Реже больные предъявляли жалобы на рвоту, диарею или запор (табл. 10). Астенический синдром (усталость, слабость, недомогание) чаще наблюдался при проведении первых трех циклов терапии и лишь в редких случаях соответствовал III–IV степени (табл. 11; см. табл. 10), что было основанием для временного прекращения терапии (задержка очередного цикла не более чем на 10 дней). У большинства больных усталость была временной, и они могли продолжать лечение. Наиболее частым нежелательным явлением была ПН, которая наблюдалась у 56,4 % больных. Между тем обращало на себя внимание, что у 27,3 % пациентов, включенных в исследование, уже исходно наблюдались признаки ПН I степени (у 3 больных — диабетическая).

У остальных 29,1 % больных первые признаки ПН наблюдались обычно в период проведения 3–5 циклов VD. Однако в преобладающем большинстве случаев диагностирована ПН I–II степени и только у 11 и 4,5 % больных — III и IV степени соответственно. Лечение

**Таблица 11.** Астенический синдром у больных множественной миеломой, получавших лечение по схеме VD

Астенический синдром	Число больных
Общая частота	54,5 %
III степени	18,2 %
IV степени	1,8 %
Периодическая усталость	3,6 %

ПН и методы ее профилактики подробно представлены во II части статьи (Клин. онкогематол. 2013; 6(4): 379–414). Подчеркнем, что правилом номер один следует считать своевременную диагностику нейротоксичности, уточнение степени ее тяжести и строгое соблюдение рекомендаций по коррекции дозы бортезомиба (см. II часть статьи).

При обнаружении признаков сенсорной/сенсомоторной нейропатии I степени исходно или на фоне применения бортезомиба больным назначали витамины группы В, фолиевую и  $\alpha$ -липоевую кислоты. При нарастании симптомов ПН, появлении болевого синдрома наряду с назначением обезболивающих препаратов (лидокаиновые блокады, опиоиды, трамадол) лечение дополняли габапентином или прегабалином, а в тяжелых случаях — карбамазепином, amitриптилином, дулоксетином. На фоне указанной терапии наблюдалось улучшение самочувствия. Больные отмечали уменьшение интенсивности боли в нижних и верхних конечностях, восстановление температурной и тактильной чувствительности, подвижности конечностей. У 72,3 % больных с ПН  $\geq$  II степени удалось либо купировать ее полностью, либо существенно уменьшить тяжесть (до сенсорной I степени) и продолжить лечение бортезомибом. Медиана времени до снижения проявлений ПН или купирования ее симптомов составила 114 дней (диапазон 30–140 дней). В целом по группе отмена бортезомиба в связи с нейротоксичностью проведена у 6,3 % больных с тяжелой ПН. У 3 из этих больных ПН сохранялась в течение 1 года.

В последнее время как альтернатива в/в введению предлагается п/к введение бортезомиба. В рандомизированном исследовании I фазы проводилось сравнение эффективности и токсичности п/к и в/в путей введения бортезомиба при рецидивах/рефрактерных формах ММ. Обнаружено вполне сопоставимые действие на 20S-протеасому, равнозначность ответа и переносимость препарата [119]. Эти предварительные данные были подтверждены в крупном проспективном исследовании III фазы ММУ-3021 (см. табл. 9). Показано, что ОО как при п/к, так и в/в введении бортезомиба достигнут после 4 циклов [120]. Существенных различий между показателями ВДП и 1-летней ОВ в этих группах не получено. Частота ПН любой степени (38 vs 53 %;  $p = 0,04$ ), II степени и выше (24 vs 41 %;  $p = 0,01$ ) и III степени и выше (6 vs 16 %;  $p = 0,03$ ) была меньше при п/к введении бортезомиба. Таким образом, подкожное введение бортезомиба также эффективно, как и внутривенное, а профиль токсичности гораздо ниже. Подкожное введение бортезомиба уже зарегистрировано в России, вероятно, в ближайшее время этот путь введения бортезомиба станет стандартным.

Из других негематологических побочных явлений мы наблюдали проходящую лихорадку (подъем температуры до 38 °C в день введения бортезомиба или на следующий день) у 27,2 % больных и инфекции (см. табл. 10). Среди инфекционных осложнений преобладали случаи *herpes zoster*. Однако следует отметить, что если по результатам промежуточного анализа частота *herpes zoster* составляла 15 % [121], то по данным заключительного анализа — 9 % [116]. Это связано с тем, что больным в течение всех циклов VD профилактически назначался противовирусный препарат ацикловир (400 мг 2–3 раза в сутки) или валтрекс (500 мг/сут). Реже встречались

респираторные аденовирусные инфекции, острый бронхит, отит, инфекции мочевых путей, которые в целом не повлияли на ход лечения основного заболевания. Наиболее серьезным осложнением была пневмония, которая наблюдалась у 3,6 % больных после 2–5 циклов VD, что было основанием для прекращения терапии в 2 случаях. Еще реже встречалась гипертензия или, наоборот, гипотензия (см. табл. 10). У 11 % больных наблюдались изменения со стороны кожи в виде эритематозной сыпи на шее, груди, плечевом поясе, иногда — пигментация или зуд. Однако эти симптомы были проходящими и к началу очередного курса исчезали. Изредка возникали и другие осложнения: гипергликемия/глюкозурия, увеличение активности ЛДГ (3,6 %), гиперурикемия (2,7 %), пароксизмы мерцательной аритмии (2,7 %) и отеки (1,8 %). Суммарная частота негематологических побочных эффектов III–IV степени (за исключением ПН) в целом составила 33,5 %, а только IV степени — 5,4 %.

Что касается гематологической токсичности, то снижение уровня тромбоцитов выявлено у 36,4 % больных (см. табл. 10). При этом развитие токсичности III–IV степени зарегистрировано у 15,4 % больных, из них IV степени — у 3,6 %. Снижение уровня тромбоцитов в основном определялось к 11-му дню лечения и восстанавливалось в период перерыва. Нейтропения наблюдалась у 24,5 % больных и в большинстве случаев имела такой же характер, как и тромбоцитопения. В каждом цикле лечения абсолютное число нейтрофилов снижалось, а в период перерыва возвращалось к исходному уровню. Развитие анемии наблюдалось у 31 % больных, однако III и IV степени — у 7,2 и 1,8 % больных соответственно. Суммарная частота гематологических побочных эффектов III–IV степени составила 38 %, только IV степени — 8,1 %.

Результаты проведенного многоцентрового исследования эффективности бортезомиба с дексаметазоном (VD) при рецидивах/рефрактерных формах ММ позволили сделать следующие выводы.

1. Эффективность бортезомиба в сочетании с дексаметазоном (VD) не зависит от вида предшествующей противоопухолевой терапии. Эта программа одинаково эффективна у больных, получавших ранее кортикостероиды, различные программы ХТ, ВДХТ, аутоТГСК.

2. Пациентам с полученным объективным ответом показано проведение двух консолидирующих циклов, а в последующем — не менее трех 5-недельных циклов поддерживающей терапии бортезомибом.

3. Непосредственные результаты лечения VD выше, а ВДП длительнее у больных моложе 65 лет. Однако число циклов до достижения ПР/ЧР и показатели ОВ не зависят от возраста пациента.

4. Достижение ПР позволяет существенно улучшить показатели ОВ больных ММ.

В последующем было показано, что эффективность бортезомиба можно повысить, путем комбинации его с другими противоопухолевыми препаратами. В частности, *in vitro* был выявлен синергизм между бортезомибом и антрациклинами [122], что получило подтверждение в I фазе исследования [123], а затем и в III фазе, когда проводилось сравнение эффективности бортезомиба в монорежиме (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни каждого 21-дневного цикла) с комбинированным режимом (бортезомиб + пегилированный липосомальный доксорубицин [PLD])

30 мг/м<sup>2</sup> на 4-й день цикла) у 646 больных с рецидивами/рефрактерностью ММ (см. табл. 9) [124]. Согласно полученным данным, медиана ВДП в группе комбинированной терапии была значительно больше (9,3 vs 6,5 мес.; 95% ДИ 1,41–2,35 мес.;  $p = 0,000004$ ). Следует отметить что, 15-месячная ОВ у больных, получавших PLD + бортезомиб, составила 76 %, а только бортезомиб — 65 % ( $p = 0,03$ ). Различий в количестве ПР и ЧР не выявлено, но продолжительность ответа была выше в группе пациентов, получавших PLD + бортезомиб. Следует отметить, что комбинация PLD + бортезомиб оказалась эффективной, в т. ч. у пациентов, получавших ранее иммуномодуляторы, после аутоТГСК и имеющих факторы неблагоприятного прогноза (в частности,  $\beta_2$ -микроглобулин 5,5 мг/л и более, рефрактерность болезни) [125]. Следует отметить, что эффективность бортезомиба в комбинации с PLD у пациентов молодого и пожилого возраста существенно не различалась [126]. Нежелательные явления III–IV степени тяжести, такие как анорексия, тошнота, тромбоцитопения, нейтропения и ладонно-подошвенный синдром, чаще наблюдались при использовании комбинированной терапии (80 vs 64 %). Однако кардиотоксичность была минимальной, а частота ПН в группах больных, получавших бортезомиб в монорежиме или в комбинации с липосомальным доксорубицином, сопоставимой.

A. Palumbo и соавт. использовали трехкомпонентную программу PAD (бортезомиб, доксорубицин, дексаметазон) в группе больных ММ, получавших ранее противоопухолевое лечение (II фаза). У 67 % больных удалось достичь не менее ЧР, а у 25 % — не менее охЧР [127]. При анализе побочных эффектов авторы также обращают внимание на тромбоцитопению, нейтропению, инфекции и ПН. Лишь у 2 из 64 пациентов выявлены признаки застойной сердечной недостаточности. Существенные результаты, как уже указывалось выше, были получены при сочетании бортезомиба и дексаметазона с талидомидом. В I–II фазе эта комбинация назначена 85 больным с рецидивами/рефрактерностью ММ [128]. Лечение начиналось с бортезомиба в дозе 1–1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни (8 циклов), со 2-го цикла дополнительно назначали талидомид в увеличивающихся от 50 до 200 мг/сут дозах. Дексаметазон 20 мг был добавлен с 4-го цикла больным, достигшим менее чем ЧР. Авторы отмечают крайне отягощенный статус больных, включенных в исследование: у всех была ранее выполнена аутоТГСК, в т. ч. тандемная — у 72 %. Большинство больных имели рефрактерность к бортезомибу и талидомиду, у  $1/3$  — продолжительность болезни более 5 лет, у 57 % — обнаружена del(13q). Тем не менее, как видно из данных табл. 9, в 79 % случаев удалось получить не менее чем МО, а в 63 % — ЧР и более. Медиана ОВ составила 22 мес. Примечательно, что при применении бортезомиба в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> 12-месячная БСВ составила 40 %, а при дозе 1 мг/м<sup>2</sup> — 26 %, что подтверждает целесообразность назначения бортезомиба в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup>. Кроме того, показатели выживаемости были лучше у пациентов, не получавших ранее бортезомиб и талидомид. Нежелательные явления III–IV степени включали тромбоцитопению и нейтропению. Частота ПН в целом составила около 60 %, однако III–IV степени встречалась крайне редко и была обратимой. S. Ciulli и соавт. использовали низкие дозы бортезомиба (1 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю в течение 2 нед. 28-дневный цикл, до 6 циклов) в комбинации с талидо-

мидом (100 мг каждый вечер) и дексаметазоном (24 мг в день введения бортезомиба и на следующий день) (**схема LD-VTD**) при рецидивах/рефрактерности ММ у больных пожилого возраста (медиана времени от момента установления диагноза — 5,8 года, медиана предшествующих линий терапии — 4) [129]. На терапию ответило 53 % больных, медиана времени до получения ответа составила 2 мес. Токсичность протокола была вполне приемлемой. Авторы заключают, что режим LD-VTD может с успехом применяться у пожилых пациентов, а также у больных с рецидивами/рефрактерностью после нескольких линий предшествующей терапии.

В 2011 г. опубликованы результаты проспективного многоцентрового исследования III фазы (IFM/EBMT) по сравнительной характеристике двух протоколов: VTD (бортезомиб + талидомид + дексаметазон) и TD (талидомид + дексаметазон) в группах больных с рецидивами после ВДХТ и аутоТГСК [130]. В этом исследовании были убедительно продемонстрированы преимущества VTD перед двухкомпонентной комбинацией TD по всем анализируемым показателям: ОО, ПР, ВДП, ВВП и ОВ (см. табл. 9).

В настоящее время бортезомиб широко используется при ММ, причем в преобладающем большинстве случаев в комбинированной терапии. Его применяют в сочетании с циклофосфамидом, дексаметазоном (VCD) или преднизолоном (VCP), леналидомидом и дексаметазоном (LVD/VRD) (см. табл. 9) [131]. Эффективность этих комбинаций колеблется от 60 до 90 % с медианой ОВ 16–37 мес. M. Kropff и соавт. [132] сообщили о результатах германского многоцентрового исследования, в котором 50 больных ММ с рецидивами/рефрактерностью получали трехкомпонентный режим терапии, включавший бортезомиб (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни каждые 21 день, 8 циклов), дексаметазон 20 мг (в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни цикла) и циклофосфамид 50 мг/сут внутрь постоянно (VCD). Получен чрезвычайно высокий ОО (88 %). При медиане наблюдения 10 мес. медиана БСВ составила 10 мес., а медиана ОВ не достигнута. Неожиданным было то, что присутствие del(13q) у больных коррелировало с еще более высокой эффективностью лечения и увеличением медианы БСВ. Эффективность протокола VCP [131] составила 85 %, включая 54 % ПР. Гематологическая токсичность обоих протоколов была приемлемой, в то время как негематологическая токсичность (III–IV степени) оказалась достаточно высокой: ПН — 25 %, сердечно-сосудистые осложнения — 11 %, слабость — 15 %. Особую озабоченность вызывала частота инфекционных осложнений, которая достигала 39 %.

Весьма любопытными оказались результаты исследования I–II фазы, опубликованные J. Berenson и соавт. в 2004 г. [133]. Использован бортезомиб (в дозе 0,7 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни, при отсутствии токсичности дозы увеличивали до 1 мг/м<sup>2</sup>) в комбинации с мелфаланом для приема внутрь (0,025, 0,05, 0,1, 0,15 и 0,25 мг/кг) в 1–4-й день каждые 4 нед. (всего 8 циклов). В исследование включено 26 больных (возраст 33–90 лет), у 16 из них установлен подтип IgG, у 4 — IgA, у 2 — IgM и у 4 — выявлены легкие цепи. Все больные ранее получили 2–7 линий различной терапии. Так, 12 больных ранее получали мелфалан, 12 — талидомид, 7 — леналидомид, 13 — VAD, 2 — бортезомиб и 8 — аутоТГСК. Эффективность лечения составила 67 %, причем отчетливый ответ

наблюдался при дозе бортезомиба 1 мг/м<sup>2</sup> и мелфалана 0,025 мг/кг. Этому клиническому протоколу предшествовали исследования *in vitro*, в которых продемонстрирован синергизм бортезомиба и мелфалана в отношении выживаемости миеломных клеток различных линий и костномозговых мононуклеарных клеток больных ММ [122].

Е. Tegras и соавт. у больных ММ с предшествующим лечением попытались использовать 28-дневные циклы четырехкомпонентной схемы **VMDT** [134, 135]:

- бортезомиб — 1 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- мелфалан — 0,15 мг/кг внутрь в 1–4-й день;
- талидомид — 100 мг внутрь в 1–4-й и 17–20-й дни;
- дексаметазон — 12 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–4-й и 17–20-й дни.

Целью исследования было оценить переносимость, эффективность этой комбинации, влияние на ангиогенез и ремоделирование костной ткани. Эффективность такого сочетания составила 76 % (см. табл. 9), а негематологическая токсичность в виде I–II степени ПН и инфекционных осложнений — 48 и 36 % соответственно. В то же время ПН III–IV степени не наблюдалось. Наряду с этим выявлено отчетливое положительное воздействие VMDT на костную болезнь. Примечательно, что уже после 4 циклов VMDT наблюдались существенная редукция маркеров костной резорбции (С-телопептидов коллагена типа I — СТХ,  $p < 0,05$ ; остеокальцина,  $p = 0,02$ ) и снижение концентрации регуляторов активности остеокластов, в частности растворимых рецепторов активатора NF- $\kappa$ B (sRANK) ( $p < 0,05$ ), остеопротегерина (OPG), уменьшение соотношения sRANKL/OPG ( $p = 0,005$ ), макрофагального воспалительного протеина- $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) и остеопонтина. Одновременно отмечалось увеличение активности остеобластов.

А. Palumbo и соавт. [136] также предложили четырехкомпонентную комбинацию **V-MPT** при поздних стадиях ММ. Бортезомиб был назначен 20 больным в трех последовательных дозовых режимах:

- бортезомиб — 1, 1,3 и 1,6 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 15 и 22-й дни с последующим 13-дневным перерывом;
- мелфалан — 6 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день цикла;
- преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день;
- талидомид — 100 мг/сут в 1–4-й и 17–20-й дни, с последующим 13-дневным перерывом.

ОО оказался сопоставим с таковым программы VMDT (80 %). Однако у 40 % больных выявлена III степени гематологической токсичности.

Особое внимание, на наш взгляд, следует обратить на трехкомпонентную комбинацию **RVD** или **VRD** (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон). Обоснованность использования этой комбинации в клинике была продемонстрирована в исследованиях *in vitro*. Обнаружено мощное синергичное воздействие бортезомиба и леналидомида на апоптоз опухолевых клеток [137]. Во II фазе клинического исследования больным с рецидивами и рефрактерностью (1–3 линии предшествующей терапии) был назначен бортезомиб 1 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни, леналидомид 15 мг в 1–14-й день и дексаметазон 40 (1–4-й цикл) или 20 мг (5–8-й цикл) в день введения бортезомиба и на следующий день 21-дневного цикла. Результаты впечатляющие: ОО — 86 % ( $\geq$  МО), при этом у 24 % больных достигнута ПР/пПР и у 67 % — не менее ЧР, а медиана длительности ответа составила 21 нед. Обращала на себя внимание эквивалентность ОО в группах больных

стандартного и высокого риска по системе стадирования ISS и цитогенетическим aberrациям. Токсичность VRD включала миелосупрессию I–II степени [138]. Наш опыт использования данной комбинации был подробно описан выше. Сочетание бортезомиба + леналидомид + дексаметазон было использовано в группе больных ММ с предшествующим лечением, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Тем не менее у 18,5 % больных удалось получить ПР и у 45,5 % — ЧР [103].

Несмотря на весьма выразительные результаты лечения ММ бортезомибом, в последующем неизбежно развиваются рецидивы заболевания, что требует проведения противорецидивной терапии. В нескольких исследованиях показано, что в таких случаях бортезомиб может успешно использоваться повторно [139, 140]. В исследованиях II–III фазы была подтверждена чувствительность опухолевых клеток к бортезомибу при повторном его применении, причем практически сопоставимая с таковой при инициальном назначении препарата.

Решение о повторном применении бортезомиба принимается в том случае, когда интервал, свободный от лечения препаратом, составляет не менее 60 дней. Предшествующая терапия бортезомибом должна содержать не менее 4 доз препарата [141, 142]. Американской группой исследователей опубликованы результаты ретроспективного анализа повторного применения бортезомиба у 82 больных ММ [142]. Медиана числа линий предшествующей терапии, включая бортезомиб, составила 4, медиана числа введений бортезомиба при повторном использовании — 12 (диапазон 1–76), что эквивалентно 3 циклам стандартной терапии бортезомибом. У 5 (6 %) больных получена охЧР, у 12 (15 %) — ЧР, у 52 (63 %) — менее ЧР, у 5 (6 %) — ПЗ, и 8 (10 %) пациентов умерли. Среди больных, достигших охЧР, ЧР или менее ЧР, медиана числа доз введенного (медиана числа инъекций) бортезомиба равнялась 12, 19,5 и 12 соответственно, в то время как у больных с прогрессированием — 8, а у умерших — 2,5 дозы. Токсичность стала причиной отмены бортезомиба в 38 % случаев при его первичном применении и в 22 % — при повторном. Основной причиной отмены препарата у 18 и 6 % больных соответственно была ПН. Сходные результаты получены в многоцентровом ретроспективном исследовании

**Таблица 12.** Характеристика больных множественной миеломой ( $n = 130$ )

Показатель	Число больных
Медиана (диапазон) возраста, лет	67 (38–80)
< 65 лет	61
$\geq$ 65 лет	69
Мужчины/женщины	55/75
Варианты	
G/A	94/22
Бенс-Джонса	14
Стадии ММ по Durie—Salmon	
II/III	55/75
Подстадии ММ по Durie—Salmon	
A/B	107/23
Предшествующее лечение бортезомибом в монорежиме	16
Предшествующее лечение по программе VD	74
Предшествующее лечение по программе PAD	15
Предшествующее лечение по программе VMP	25

германской и швейцарской групп. Эффективность повторного применения бортезомиба составила 63 %, а медиана ВДП — 9,3 мес. [143]. По результатам проспективного исследования II фазы, ОО составил 32 % при повторном назначении бортезомиба в монорежиме и 42 % — в комбинации с дексаметазоном [144].

#### Собственные данные

Нами оценена эффективность повторной терапии бортезомибом у 130 больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ (возраст 38–80 лет, медиана 67 лет). В исследовании приняло участие 8 гематологических центров РФ [145]. В большинстве случаев у больных установлена III стадия заболевания, у 36 % пациентов уровень сывороточного  $\beta_2$ -микроглобулина был более 5,5 мг/л (высокий риск по критериям ISS). Все больные, включенные в исследование, ранее получали бортезомиб либо в монорежиме, либо в виде комбинированной терапии. Характеристика больных представлена в табл. 12. У всех больных, включенных в исследование, интервал, свободный от лечения бортезомибом, составил более 60 дней.

В зависимости от используемой программы выделено четыре группы пациентов. При этом исходили из того, что если длительность предшествующего ответа на бортезомиб была менее 6–12 мес. (ранний рецидив), то повторно использовалась иная комбинация препаратов на основе бортезомиба. Если длительность ответа превышала 1 год (поздний рецидив), то бортезомиб назначался в той же комбинации, которая была эффективна в первой линии.

В 1-ю группу включено 46 больных в возрасте 38–75 лет. Лечение проводилось по программе **VD**:

- бортезомиб — 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (12–21-й день);
- дексаметазон — 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла.

На момент анализа результатов лечения больные получили 4–10 циклов терапии.

Во 2-ю группу включено 45 пациентов старше 65 лет, которым назначена комбинация **VMP**.

Циклы 1–4:

- бортезомиб — 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28 и 32-й дни;
- мелфалан — 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–4-й день;
- преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–4-й день.

Циклы 5–9:

- бортезомиб — 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 22 и 29-й дни;
- мелфалан — 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–4-й день;
- преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–4-й день.

На момент анализа результатов лечения проведено 4–9 циклов терапии.

В 3-ю группу включен 21 больной в возрасте 42–72 лет. Им проводилось лечение по схеме **CVD**:

- бортезомиб — 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (12–21-й день);
- дексаметазон — 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла;
- циклофосфамид — 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни цикла.

На момент анализа результатов лечения больные получили 4–9 циклов терапии.

В 4-ю группу включено 18 больных (< 65 лет), которым проводилась терапия по схеме **PAD**:

- бортезомиб — 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- дексаметазон — 40 мг внутрь в 1–4, 8–11 и 15–18-й дни;
- доксорубин — 9 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–4-й день.

На момент анализа результатов проведено 4–7 циклов терапии.

В 1, 3 и 4-й группах больным после достижения ОО проводилось еще два таких же цикла консолидации, а далее назначалась поддерживающая терапия. Во 2-й группе у больных после завершения 9-го цикла VMP начиналось поддерживающее лечение.

**Поддерживающее лечение во всех 4 группах** больных осуществлялось по одной из следующих программ:

1) 5-недельный цикл — бортезомиб по 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни, затем 12 дней перерыв (с 23-го по 35-й день);

2) комбинация VD каждые 3 мес. Пациентам старше 75 лет бортезомиб вводился 1 раз в неделю в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup>, в последующем 1 мг/м<sup>2</sup>, а дозу дексаметазона снижали до 10 мг.

Длительность поддерживающей терапии — до 2 лет или до развития рецидива заболевания.

Длительность заболевания перед включением больных в исследование колебалась от 12 до 124 мес., а длительность периода наблюдения за больными от начала повторного применения бортезомиба — от 4 до 70 мес. (1 пациентка находилась под наблюдением 112 мес.). Для профилактики инфекции *herpes zoster* всем больным в течение всего периода лечения бортезомибом обязательно назначали ацикловир.

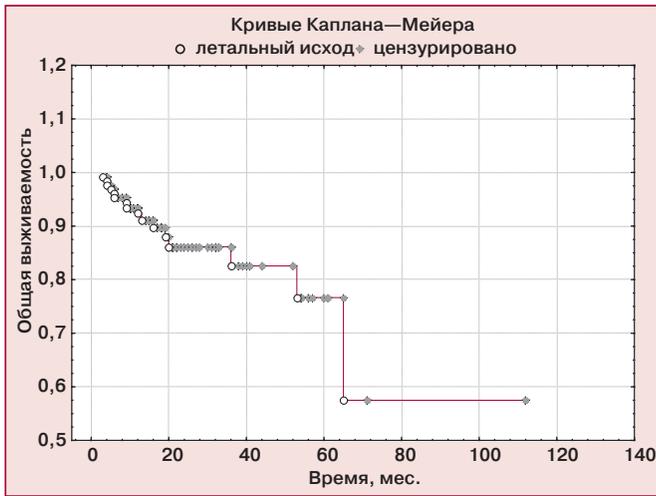
Первоначально мы оценили эффективность повторного назначения бортезомиба у всех 130 больных. ОО (ПР + ЧР + МО) составил 71 %. У 21 % больных получена ПР/пПР, у 35 % — ЧР (табл. 13). Медиана времени до достижения ОО составила 98 дней. Затем была оценена эффективность лечения больных ММ по группам, т. е. с учетом использованной программы лечения. В 1-й группе больных (VD), как видно из данных табл. 13, ПР/пПР были зарегистрированы у 19,5 % человек, ЧР — у 37 %.

Количество ПР в группе больных, получавших VMP, составило 18 %, ЧР — 36 %. В 3-й группе (CVD) у 19 % больных достигнута ПР/пПР, у 33,5 % — ЧР. В 4-й группе, получавших режим PAD, показатель ПР/пПР составил 33,2 %. Аналогичным было количество ЧР (33,2 %), а у 17 % больных установлен МО (ОО — 83,5 %).

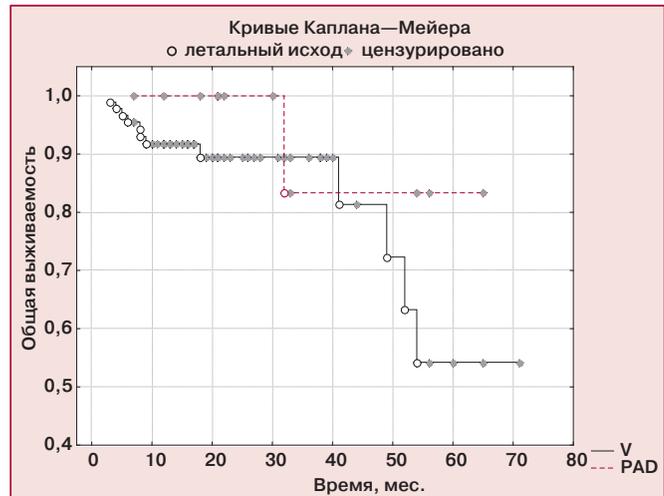
Таким образом, результаты повторного применения бортезомиба в различных схемах показали, что ОО,

**Таблица 13.** Результаты повторного применения бортезомиба при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы (n = 130)

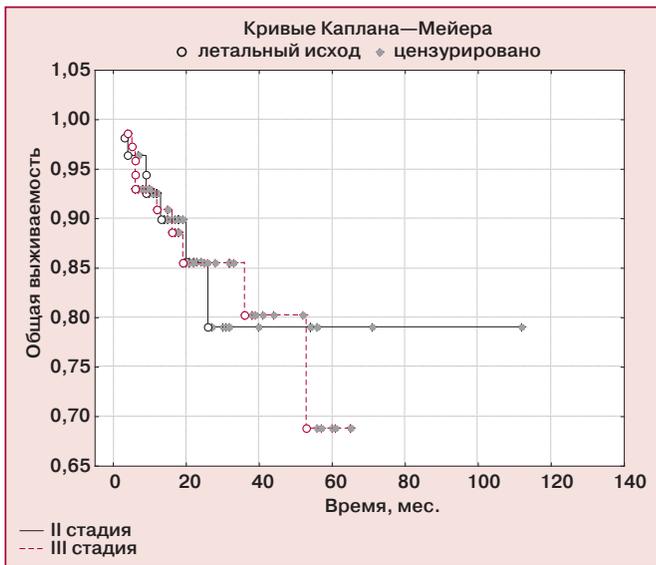
Программа	ПР/пПР, %	ЧР, %	МО, %	СЗ, %	ПЗ, %
1-я группа, VD (n = 46)	19,5	37,0	9	19,5	15,0
2-я группа, VMP (n = 45)	18,0	36,0	18	15,0	13,0
3-я группа, CVD (n = 21)	19,0	33,5	19	19,0	9,5
4-я группа, PAD (n = 18)	33,2	33,2	17	11,0	5,6
Всего (n = 130)	21,0	35,0	19	17,0	12,0



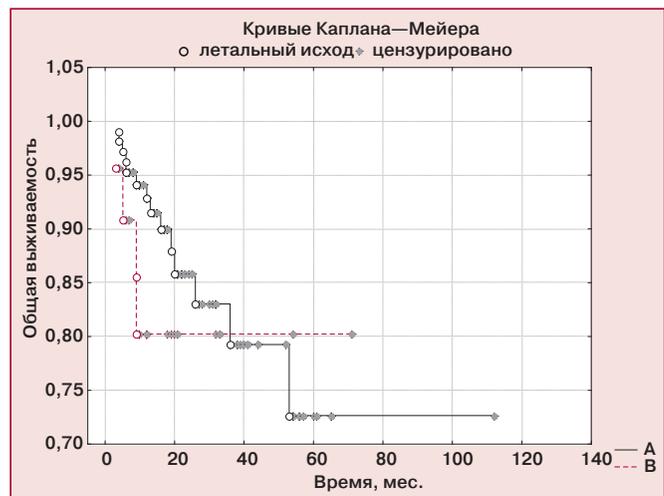
**Рис. 8.** Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших повторно режимы терапии с бортезомибом ( $n = 130$ )



**Рис. 9.** Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших программы VD ( $n = 46$ ), VMP ( $n = 45$ ), CVD ( $n = 21$ ) в сопоставлении с программой PAD ( $n = 18$ ): V — ОВ в 1–3-й группе больных; PAD — ОВ в 4-й группе больных



**Рис. 10.** Общая выживаемость больных множественной миеломой II ( $n = 55$ ) и III ( $n = 75$ ) стадий по Durie—Salmon

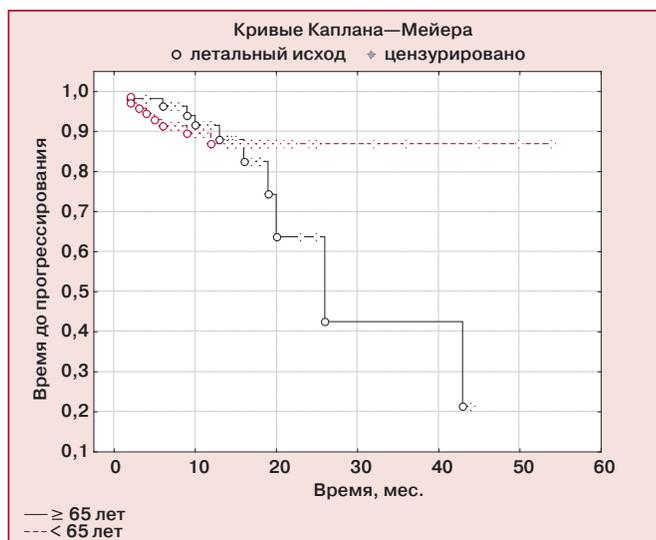


**Рис. 11.** Общая выживаемость больных множественной миеломой в группах с различным функциональным состоянием почек: А — функция почек не нарушена ( $n = 107$ ); В — функция почек нарушена ( $n = 23$ )

количество ПР/пПР и ЧР в 1–3-й группе больных не имели существенных различий. Однако в группе больных, получавших лечение по протоколу PAD, количество ПР/пПР было более чем в 1,5 раза выше, что привело к увеличению объективного ответа.

Оценены показатели выживаемости больных, включенных в исследование, независимо от схемы терапии. Кривая ОВ больных за весь период наблюдения представлена на рис. 8, медиана не достигнута. Учитывая, что непосредственные результаты применения PAD оказались выше, ОВ рассчитана в каждой группе. Различий в 1–3-й группе не обнаружено. Между тем явное отличие выявлено при расчете ОВ в группе больных, получавших PAD (рис. 9). Несмотря на то что медиана ОВ во всех группах не достигнута, кривая выживаемости в группе PAD была существенно ( $p < 0,05$ ) выше. В течение 18 мес. в 1–3-й группе под наблюдением оставалось 93 % больных, а в 4-й группе — 100 %. Следует отметить, что у 33 % больных 4-й группы обнаружен высокий ( $> 5,5$  мг/л) уровень  $\beta_2$ -микроглобулина.

Кроме того, мы оценили показатели ОВ у больных до 65 ( $n = 61$ ) и старше 65 лет ( $n = 69$ ), а также в зависимости от стадии (II стадия:  $n = 55$ , III стадия:  $n = 75$ ) и подстадии ММ по Durie—Salmon (А — функция почек не нарушена,  $n = 107$ ; В — функция почек нарушена, уровень креатинина в сыворотке более 177 мкмоль/л,  $n = 23$ ). Установлено, что ОВ больных до 65 лет лучше, чем у пациентов старшей возрастной группы. Однако следует отметить, что независимо от возраста больных медиана ОВ не достигнута. На протяжении 2 лет 89,8 % пожилых пациентов оставались под наблюдением, а среди молодых — 88,6 % ( $p > 0,05$ ). Аналогичная динамика кривых выживаемости обнаружена в группах больных ММ со II–III стадией заболевания. Медиана ОВ больных с III стадией ММ снижалась, но медиана ОВ не достигнута в обеих группах больных (рис. 10). Что касается пациентов с нарушением функции почек, то важно отметить, что в процессе лечения бортезомибом наблюдалось улучшение функции почек вплоть до ее восстановления. Медиана ОВ больных с подстадиями А



**Рис. 12.** Время до прогрессирования в группах больных множественной миеломой до 65 ( $n = 61$ ) и 65 лет и старше ( $n = 69$ ), получавших повторно режимы терапии с бортезомибом

и В за время наблюдения не достигнута (рис. 11). Медиана БСВ составила 18 мес. При расчете времени до прогрессирования больные были разделены на две возрастные группы ( $< 65$  и  $\geq 65$  лет). Было обнаружено, что медиана ВДП существенно короче (27,6 мес.;  $p < 0,05$ ) у пациентов пожилого и старческого возраста ( $\geq 65$  лет) по сравнению с молодыми ( $< 65$  лет), у которых медиана не достигнута (рис. 12). Переносимость бортезомиба у больных, включенных в исследование, представлена в табл. 14.

У 53 % больных ММ наблюдался астенический синдром, главным образом в период проведения первых 3–4 циклов терапии, и соответствовал I–II степени. Частым осложнением была ПН (54,6 %), однако у 39,2 % больных была диагностирована токсичность I–II степени и только у 15,4 % — III–IV степени. Бортезомиб отменен в связи с тяжелой нейротоксичностью у 5,4 % пациентов. У 24 % больных наблюдалась переходящая лихорадка и у 20 % — инфекции (преобладал *herpes zoster*, однако в целом он встретился лишь у 6 % пациентов). Отмечалась анемия, нейтропения и тромбоцитопения. В преобладающем большинстве случаев развивалась миелосупрессия I–II степени, что не было основанием для снижения дозы бортезомиба или его отмены. Гематологическая токсичность III–IV степени встречалась редко (20 %).

Таким образом, опыт повторного применения бортезомиба при ММ обнадеживает. Мы использовали несколько комбинаций на его основе: VD, CVD, VMP и PAD. Результаты повторного применения бортезомиба в различных сочетаниях продемонстрировали, что показатели ОО при назначении схем VD, CVD и VMP не имели существенных различий. В то же время в группе больных, получавших лечение по протоколу PAD, количество ПР было гораздо больше, что привело к увеличению ОО и улучшению показателей ОВ. Программа PAD имеет очевидные преимущества, что служит основанием для ее назначения пациентам молодого возраста, в т. ч. с факторами неблагоприятного прогноза, с целью возможного проведения им в последующем аутоТГСК. Исследование показало, что бортезомиб в комбинированной терапии

**Таблица 14.** Нежелательные явления у больных с рецидивами/прогрессированием множественной миеломы, получавших повторно режимы терапии с бортезомибом

Нежелательное явление	Число больных
Астенический синдром	53,0 %
Тошнота	27,0 %
Рвота	20,0 %
Диарея	26,4 %
Запор	17,0 %
Снижение аппетита и массы тела	17,0 %
Периферическая нейропатия	54,6 %
I степени	15,4 %
II степени	23,8 %
III степени	12,3 %
IV степени	3,1 %
Лихорадка	24,0 %
Инфекции	20,0 %
Гипертензия	12,3 %
Ортостатическая гипотензия	7,6 %
Головокружение	7,6 %
Боль в эпигастральной области	4,6 %
Кожный зуд, сыпь	9,2 %
Гипергликемия/гликозурия	5,3/3,8 %
Снижение уровня тромбоцитов	25,4 %
I степени	2,3 %
II степени	12,3 %
III степени	10,8 %
Анемия	22,3 %
I степени	9,2 %
II степени	7,7 %
III степени	5,4 %
Нейтропения	21,5 %
I степени	6,2 %
II степени	11,5 %
III степени	1,4 %
IV степени	2,4 %

можно успешно применять у больных ММ с различными факторами прогноза (возраст, стадия болезни, уровень  $\beta_2$ -микроглобулина, функция почек). Переносимость повторного применения бортезомиба вполне удовлетворительна и сопоставима с таковой при первичном применении препарата.

### ПОМАЛИДОМИД

Помалидомид (ПОМ) — препарат третьего поколения иммуномодуляторов, механизм действия которого еще полностью не описан. В исследованиях *in vitro* помалидомид проявил высокую антипролиферативную и антиангиогенную активность, а также имел выраженный проапоптотический эффект. В исследованиях *in vivo* показана гораздо большая активность по сравнению с предшественниками из группы иммуномодуляторов [146–148]. Эффективность помалидомида уже оценена в нескольких крупных клинических исследованиях [149]. В I фазе определялась МПД помалидомида для приема внутрь. Показана хорошая переносимость и высокая активность ( $> \text{ЧР} = 25\text{--}54\%$ ) ПОМ в разных дозах при рецидивах ММ у больных с предшествующим лечением (табл. 15).

В исследование S.A. Schey и соавт. [150] было включено 24 пациента с рецидивами/рефрактерностью ММ, 7 из которых ранее получали талидомид. Эффективность и переносимость разных дозовых режимов ПОМ (см.

**Таблица 15.** Эффективность помалидомида по результатам различных исследовательских групп

Автор	Фаза	Число больных	Режим терапии (каждые 28 дней)	Медиана (диапазон) числа предшествующих циклов терапии	ОО (> ЧР)
S.A. Schey et al. [150]	Фаза I	24	РОМ 1, 2, 5, 10 мг в 1–28-й день (МПД 2 мг)	3 (1–6)	54 %
M.J. Streetly et al. [151]	Фаза I	20	РОМ 1, 2, 5, 10 мг через день в 1–28-й день (МПД 5 мг)	4 (1–7)	50 %
P.G. Richardson et al. [152]	Фаза I	38	РОМ 2, 3, 4, 5 мг в 1–21-й день (МПД 4 мг) D 40 мг/нед.	6 (2–17)	25 %
X. Leleu et al. [154]	Фаза II	84	РОМ 4 мг + D 40 мг/нед. в 1–21-й день (группа А) РОМ 4 мг + D 40 мг/нед. в 1–28-й день (группа В)	Группа А: 4 Группа В: 4	Группа А: 35 % Группа В: 34 %
M.Q. Lacy et al. [156]	Фаза II	35 35	РОМ 2 мг РОМ 4 мг + D 40 мг/нед. в 1–28-й день	6 6	26 % 29 %
J.J. Shah et al. [161]	Фаза I	30	РОМ 4 мг + D 40 мг/нед. в 1–28-й день CFZ в нарастающих дозах	6 (1–15)	50 %
P.G. Richardson et al. [162]	Фаза I	15	РОМ 1–4 мг в 1–14-й день 21-дневного цикла D 20 мг/сут до и после V V 1–1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни	2 (1–4)	73 %
A. Palumbo et al. [160]	Фаза I	55	РОМ 1–2,5 мг длительно P 50 мг C 50 мг каждый 2-й день	3 (1–3)	51 %
T.M. Mark et al. [163]	Фаза II	100	РОМ 4 мг в 1–21-й день Cla 500 мг 2 раза в день D 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни	5 (3–15)	53,6 %

РОМ — помалидомид; D — дексаметазон; CFZ — карфилзомиб; V — бортезомиб; P — преднизолон; C — циклофосфамид; Cla — кларитромицин.

табл. 15) оценивалась не ранее 4-й недели терапии. При этом МПД помалидомида составила 2 мг. У 3 больных развился ТГВ, в то время как нейтропения IV степени — у 6. Желудочно-кишечная токсичность I и II степени, кожные изменения I степени и ПН I степени наблюдались у 18, 18, 21 и 16 % пациентов соответственно. Ортостатическая гипотензия I степени возникла у 2 больных, получавших помалидомид в дозе 5 и 10 мг. У 54 % больных обнаружена более чем 50%-я редукция парапротеина, а 17 % из них достигли ПР (отрицательные результаты электрофореза с иммунофиксацией в сыворотке и моче). Медиана ВБП составила 28 нед., медиана ОВ — 90 нед.

Учитывая тот факт, что ежедневное назначение РОМ сопровождается не только выраженной противомиеломной активностью, но и одновременной миелосупрессией и ТГВ, в другом исследовании I фазы помалидомид в тех же дозах назначали через день [151]. В исследование включено 20 больных с рецидивами ММ, получивших 1–7 линий предшествующей терапии (17 — талидомид). Нейтропения IV степени зарегистрирована у всех больных при дозе помалидомида 10 мг, у 3 из 10 — 5 мг, у 2 из 4 — 2 мг и у 1 из 3 — 1 мг. Нейтропения разрешилась после отмены

РОМ. Тромботических эпизодов не наблюдалось. МПД помалидомида составила 5 мг. Тромбоцитопения III степени выявлена у 2 больных. Негематологическая токсичность обнаружена у 2 больных после 4 нед. терапии и проявилась тремором конечностей. У 10 % пациентов установлена ПР (отрицательный электрофорез с иммунофиксацией), у 30 % — охЧР, у 10 % — ЧР, у 5 % — МО, у 30 % — СЗ. Медианы ВБП и ОВ составили 10,5 и 33 мес. соответственно. Таким образом, назначение помалидомида через день позволяет добиться выраженного противоопухолевого эффекта и снизить частоту нежелательных явлений.

P.G. Richardson и соавт. инициировали исследование I–II фазы, в котором определяли МПД и эффективность РОМ у больных ММ при рефрактерности к двум препаратам. В исследование было включено 38 больных старше 18 лет, получивших не менее двух линий предшествующей терапии, включая леналидомид и бортезомиб [152]. Помалидомид назначался в следующих дозах: 2 мг ( $n = 6$ ), 3 мг ( $n = 8$ ), 4 мг ( $n = 14$ ), 5 мг ( $n = 10$ ) с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла (см. табл. 15). С целью профилактики ТГВ больные получали аспирин 81–100 мг/сут. После 4 циклов при прогрессировании

**Таблица 16.** Нежелательные явления III–IV степени тяжести ( $\geq 5\%$ ) у пациентов с множественной миеломой, получавших разные дозы помалидомида

Нежелательное явление	III–IV степени, $n$ (%)				Любой степени, $n$ (%)	
	РОМ 2 мг ( $n = 6$ )	РОМ 3 мг ( $n = 8$ )	РОМ 4 мг ( $n = 14$ )	РОМ 5 мг ( $n = 10$ )	РОМ в целом ( $n = 38$ )	РОМ в целом ( $n = 38$ )
Нейтропения	1 (17)	4 (50)	7 (50)	8 (80)	20 (53)	23 (61)
Анемия	4 (67)	2 (25)	2 (14)	0	8 (21)	17 (45)
Тромбоцитопения	2 (33)	2 (25)	1 (7)	2 (20)	7 (18)	10 (26)
Сепсис	1 (17)	2 (25)	0	1 (10)	4 (11)	4 (11)
Пневмония	1 (17)	0	2 (14)	0	3 (8)	5 (13)
Слабость	2 (33)	1 (13)	2 (14)	1 (10)	6 (16)	27 (66)
Боль в спине	1 (17)	0	0	1 (10)	2 (5)	8 (21)
Мышечная слабость	0	0	2 (14)	0	2 (5)	2 (5)
Почечная недостаточность	1 (17)	0	1 (7)	0	2 (5)	2 (5)
Тромбоз глубоких вен	0	0	1 (7)	1 (10)	2 (5)	2 (5)

или отсутствии даже МО к лечению добавляли дексаметазон 40 мг/нед. в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого 28-дневного цикла. Нежелательные явления III или IV степени характеризовались развитием нейтропении (53 %), анемии (21 %), тромбоцитопении (18 %) и слабости (16 %) (табл. 16). Нейтропения IV степени наблюдалась главным образом при дозе РОМ 5 мг/сут. G-CSF был назначен 33, 38, 36 и 70 % больным при дозах помалидомида 2, 3, 4 и 5 мг соответственно. Частота ТГВ была не более 5 %. МПД РОМ составила 4 мг/сут [153]. У 21 % больных достигнута ЧР, у 4 % — ПР. Медиана времени до получения ответа составила 4 мес. (диапазон 2–26 мес.), а медиана продолжительности ответа, ВБП и ОВ — 4,6, 4,6 и 18,3 мес. соответственно. Лучший ответ ( $\geq$  ЧР) на РОМ в монорежиме составил 13 %, а при добавлении дексаметазона еще 8 (21 %) больных достигли МО. В это исследование включено 24 (63 %) пациента с ММ, рефрактерных к леналидомиду, и к бортезомибу. ОО составил 25 %, ПР — 4 %. Исследование показало, что 28-дневный цикл **РОМ (4 мг/сут в 1–21-й день каждого цикла) с или без дексаметазона (40 мг/нед.)** обладает отчетливой противоопухолевой активностью и вполне удовлетворительно переносится больными с рецидивами/рефрактерностью ММ.

Эффективность помалидомида в различных прогностических группах и при рефрактерности к двум препаратам была подтверждена в нескольких исследованиях II и III фаз. В исследование IFM 2009-02 были включены пациенты с рецидивами/рефрактерностью ММ. Все больные ранее получали бортезомиб и леналидомид, 73 % — алкилирующие препараты, 76 % — антрациклины и 73 % — талидомид, в 81 % случаев выполнена аутоТГСК [154, 155]. РОМ назначался по 4 мг в сутки с 1-го по 21-й день (группа А) или с 1-го по 28-й день (группа В) 28-дневного цикла (см. табл. 15). Дексаметазон применялся по 40 мг/сут в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого цикла. Как выяснилось, эффективность лечения в группах А и В была сходной: ОО ( $\geq$  ЧР) — 35 (ПР — 2 %, охЧР — 2 %) и 34 % (ПР — 5 %, охЧР — 2 %), медиана ВБП — 5,4 и 3,7 мес., медиана продолжительности ответа — 6,4 и 8,3 мес., медиана ОВ — 14,9 и 14,8 мес. соответственно. Важно отметить, что в целом у 28 % больных (31 % в группе А и 25 % в группе В) в течение 12 мес. не было прогрессирования ММ. Кроме того, медиана ОВ в группах не имела отличий; 57 (одинаково в обеих группах) и 44 % (49 % из группы А и 39 % из группы В) больных оставались под наблюдением после 12 и 18 мес. лечения соответственно. Следует отметить, что результаты лечения больных с двойной рефрактерностью также не различались: ОО — 31 %, медиана ВБП — 3,8 мес., медиана ОВ — 13,8 мес. Неплохие результаты зарегистрированы у больных с цитогенетическими нарушениями [del(17p) и/или t(4;14)]: ОО — 27 %, медиана ВБП — 2,6 мес., медиана ОВ — 5,4 мес. ОО при использовании РОМ и дексаметазона у больных 65 лет и старше в группах А и В был одинаковым (27 %). Однако медиана ВДП у пожилых пациентов (без отличий в обеих группах) составила 4,6 мес., а у молодых — 5,5 мес. У 23 и 30 % больных ( $\geq$  65 и < 65 лет соответственно) не наблюдалось прогрессирования заболевания в течение 12 мес. Медиана ВБП составила 3,8 и 5 мес., а 12- и 18-месячная выживаемость — 50 и 31 % у пожилых пациентов и 60 и 50 % — у молодых.

**Таблица 17.** Нежелательные явления у больных множественной миеломой, получавших РОМ + LoDex или HiDex [158]

Нежелательные явления III–IV степени	РОМ + LoDex	HiDex
<b>Гематологические</b>		
Нейтропения	42 %	15 %
Фебрильная нейтропения	7 %	0
Анемия	27 %	29 %
Тромбоцитопения	21 %	24 %
<b>Негематологические</b>		
Инфекции	24 %	23 %
Геморрагии	3 %	5 %
Нейропатия	1 %	1 %
Тромбоз глубоких вен	1 %	0
Снижение толерантности к глюкозе	3 %	7 %

Еще одно исследование, на которое следует обратить внимание, было проведено в клинике Мейо. Оценена эффективность комбинации помалидомид + дексаметазон при рефрактерности к леналидомиду и бортезомибу (фаза II) с использованием разных доз РОМ (35 больных получали 2 мг, 35 — 4 мг ежедневно в 1–28-й день) [156]. Дексаметазон назначался по 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни цикла. ОО ( $\geq$  ЧР) не имел существенных отличий, в т. ч. при двойной рефрактерности, и составил 26 и 29 %, а медиана ВБП — 6,4 и 3,3 мес. соответственно. Дополнительным подтверждением эффективности РОМ (4 мг в 1–21-й день цикла) и низких доз дексаметазона (40 мг/нед.) при двойной рефрактерности стало исследование ММ-002 (фаза II) [157]. В исследование включено 113 больных ММ, получавших ранее бортезомиб и леналидомид, а 69 из них — оба препарата. ОО составил 30 %, медиана ВБП — 3,8 мес., медиана ОВ — 14,4 мес. Сходные результаты получены у больных с двойной рефрактерностью: ОО — 28 %, медиана ВБП — 3,8 мес., медиана ОВ — 13,5 мес. соответственно.

На 54-м конгрессе Американской гематологической ассоциации в 2012 г. доложены и опубликованы первые результаты многоцентрового исследования ММ-003 (фаза III), в котором сравнивалась эффективность и переносимость РОМ + низкие дозы Dex (LoDex) с высокими дозами Dex (HiDex) [158]. В исследование включено 455 больных, которые были рандомизированы на две группы: РОМ + LoDex (группа А,  $n = 302$ ) и HiDex (группа В,  $n = 153$ ). Пациенты из группы А получали РОМ 4 мг с 1-го по 21-й день и Dex 40 мг (20 мг для пациентов старше 75 лет) в 1, 8, 15 и 22-й дни 28-дневного цикла, а пациенты из группы В — Dex 40 мг (20 мг для пациентов старше 75 лет) в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни 28-дневного цикла. Лечение продолжалось до прогрессирования или выраженной токсичности. У 72 % больных, включенных в исследование, диагностирована двойная рефрактерность (к бортезомибу и леналидомиду). Согласно обновленным данным, доложенным на ASCO-2013, при медиана наблюдения за больными 10 мес. ОО в группе РОМ + LoDex составил 31 %, а HiDex — 10 % ( $p < 0,001$ ), в т. ч. охЧР — 6 и 1 %, а сПР/ПР — 1 и 0 % соответственно [159]. Установлено, что медиана ВБП была длительнее в группе А, чем В (4 vs 1,9 мес.;  $p < 0,001$ ). Медиана ОВ в группе А составила 12,7 мес., а в группе В — 8,1 мес. ( $p < 0,001$ ). Сходные результаты зарегистрированы у пациентов с двойной рефрактерностью: медиана ВБП — 3,2 vs 1,7 мес., медиана ОВ — не достигнута vs 7,4 мес. ОО при двойной рефрактерности составил 28 % ( $\geq$  ЧР). Следует отметить,

Таблица 18. Результаты лечения POM + Cl<sub>a</sub> + D при множественной миеломе с различным цитогенетическим риском [163]

Результат лечения	Высокий риск, del(17p)/t(14;16)	Промежуточный риск, t(4;14)/гиподиплоидия	Стандартный риск, t(11;14)/гипердиплоидия	Эффективность в целом
охЧР	0	0	4 (22 %)	4 (14 %)
ЧР	4 (80 %)	2 (33 %)	6 (33 %)	12 (41 %)
МО	1 (20 %)	1 (17 %)	3 (17 %)	5 (17 %)
СЗ	0	2 (33 %)	3 (17 %)	5 (17 %)
ПЗ	0	1 (17 %)	2 (11 %)	3 (10 %)

что такие результаты получены несмотря на то, что 45 % больных в связи с прогрессированием переведены из группы В в группу А. Частота нежелательных явлений в группах больных была сходной (табл. 17). Основной причиной прерывания лечения было ПЗ, которое составило 35 % в группе А и 49 % в группе В.

В настоящее время начаты исследования по оценке эффективности помалидомида в комбинации с циклофосфамидом, кларитромицином, бортезомибом, карфилзомибом. Первые результаты весьма обнадеживают (см. табл. 15). В исследовании А. Palumbo и соавт. РОМ назначался в дозе 1–2,5 мг/сут в сочетании с циклофосфамидом (50 мг) и преднизолоном (50 мг) через день [160].

Проводилось шесть 28-дневных циклов, затем отивших больных переводили на поддерживающее лечение (РОМ 2,5 мг/сут + преднизолон 25 мг каждый 2-й день до прогрессирования). У 16 из 55 пациентов, включенных в исследование, констатирована двойная рефрактерность. В целом ОО составил 51 % ( $\geq$  охЧР — 24 %), а среди больных с двойной рефрактерностью — 50 % ( $\geq$  охЧР — 19 %) при МПД 2,5 мг. Медиана ВБП составила 10,4 мес., 1-летняя ОВ — 69 % (медиана наблюдения 14,8 мес.). Сходные данные получены при применении РОМ в сочетании с карфилзомибом. Все больные, включенные в исследование, были рефрактерны к леналидомиду и 97 % — к бортезомибу. После шести 28-дневных циклов ОО составил 50 %, включая 13 % охЧР и 37 % ЧР [161]. Данная комбинация оказалась эффективной в различных группах риска. Медиана ВБП составила 7,4 мес., 1-летняя ОВ — 90 %, причем существенных различий в группах высокого и стандартного цитогенетического риска не обнаружено.

Еще более перспективно, по-видимому, использование помалидомида в комбинации с бортезомибом. В I фазе одного из клинических исследований помалидомид назначался в увеличивающихся дозах от 1 до 4 мг в сутки (в 1–14-й день), бортезомиб вводился в/в в дозе 1–1,3 мг/м<sup>2</sup> (в 1, 4, 8 и 11-й дни 1–8-го цикла; в 1-й и 8-й дни с 9-го цикла), дексаметазон для приема внутрь (20 или 10 мг для больных до 75 или старше 75 лет соответственно в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни 1–8-го цикла; в 1, 2, 8 и 9-й дни с 9-го цикла) [161, 162].

Исследование продолжается, но первые результаты применения РОМ в дозе 4 мг и бортезомиба 1,3 мг/м<sup>2</sup> весьма впечатляющие (см. табл. 15): ОО — 73 %, охЧР — 27 %, СЗ — 27 %. Объективный ответ зарегистрирован уже после 1-го цикла лечения. Данная комбинация оказалась эффективной и при высоком цитогенетическом риске.

В настоящее время проводятся исследования I–II фазы по оценке эффективности комбинации помалидомид + дексаметазон + циклофосфамид, пегилированного липосомального доксорубина, различных новых

препаратов у больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ и двойной рефрактерностью. В частности, опубликованы результаты применения помалидомида в сочетании с кларитромицином у пациентов с ММ, рефрактерных к леналидомиду (73 %), бортезомибу (70 %) и к обоим препаратам (64 %) (табл. 18; см. табл. 15). ОО составил 57 % (ЧР — 34 %, охЧР — 17 %, сПР — 6 %). Клинически значимый ответ ( $\geq$  СЗ) достигнут у 90,7 % больных. При рефрактерности к леналидомиду ОО составил 63 % ( $\geq$  охЧР — 23 %), к бортезомибу — 56 % ( $\geq$  охЧР — 22 %), при двойной рефрактерности — 54 % ( $\geq$  охЧР — 20 %). Побочные эффекты III–IV степени включали анемию (25 %), нейтропению (40 %), лимфопению (37 %), фебрильную нейтропению (3 %), гипергликемию (11 %) и слабость (6 %) [163]. Планируется III фаза исследования по сравнению эффективности режимов помалидомид + дексаметазон + бортезомиб и бортезомиб + дексаметазон.

#### КАРФИЛЗОМИБ

Карфилзомиб — представитель второго поколения ингибиторов протеасомы, который продемонстрировал высокую противоопухолевую активность при рецидивах/рефрактерных формах ММ и одновременно более низкую нейротоксичность [164]. Карфилзомиб отличается от бортезомиба тем, что он оказывает более избирательное действие на протеасому, подавляя в первую очередь химотрипсиноподобную активность фермента [165].

В I фазе исследования 19 больным с рецидивами и рефрактерностью к бортезомибу и иммуномодуляторам карфилзомиб назначался в возрастающих дозах от 15 до 27 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни 28-дневного цикла. Эффективность лечения составила 17 % ( $\geq$  охЧР), однако МО был получен у 33 % больных [166]. Нежелательные явления III–IV степени включали анемию, тромбоцитопению, слабость, увеличение уровня креатинина и нарушение психического статуса. Изменения клиренса креатинина (КК) не наблюдалось, поэтому корректировки дозы карфилзомиба не проводилось. МПД была определена как равная 20 мг/м<sup>2</sup>.

В последующем эффективность карфилзомиба при рецидивах/рефрактерных формах ММ оценена в нескольких клинических исследованиях, в частности 003-A0 [167] и 004 [168]. В исследовании 003-A0 карфилзомиб назначали по 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни каждого 28-дневного цикла (до 12 циклов). Среди побочных эффектов чаще отмечались слабость, анемия, тромбоцитопения, тошнота, инфекции верхних дыхательных путей, увеличение уровня креатинина и диарея. ПН наблюдалась менее чем у 10 % больных, причем III–IV степени — у 2,2 %. Эффективность карфилзомиба у больных, получавших ранее бортезомиб, как показано в

табл. 19, составила 18 % (ЧР). Кроме того, у 7 % больных зарегистрирован МО и у 41 % — СЗ (в группе больных с рефрактерностью).

В многоцентровое исследование II фазы PX-171-003-A1 было включено 266 больных ММ в поздних стадиях с прогрессированием и рефрактерностью к предшествующей терапии [169]. Больные ранее получили не менее двух линий терапии (медиана 5), включавшей бортезомиб, талидомид и леналидомид. К бортезомибу были рефрактерны 44 % больных. ОО составил 24 % ( $\geq$  ЧР), у 34 % —  $\geq$  МО, еще у 69 % больных установлена СЗ. Примечательно, что ответ у больных, рефрактерных к бортезомибу, равнялся 31 % ( $\geq$  МО), а у не получавших его ранее — 28 %. У больных ММ с двойной рефрактерностью (к бортезомибу и леналидомиду) ОО ниже (15 %). Медиана продолжительности ответа составила 7,8 мес., медиана ВБП в целом равнялась 3,7 мес., но у больных, достигших МО, она была 8,1 мес., ЧР — 8,8 мес., охЧР — 11,6 мес. Медиана ОВ у больных, включенных в исследование, весьма обнадеживающая — 15,5 мес., но ниже при двойной рефрактерности — 11,9 мес. Согласно обновленным результатам, опубликованным в 2012 г. [170], эффективность лечения не изменилась (ОО — 23,7 %, медиана продолжительности ответа — 7,8 мес., медиана ОВ — 15,6 мес.). Важно, что тяжесть нежелательных явлений была контролируемой без кумулятивной токсичности. Наблюдались слабость (49 %), тошнота (45 %), анемия (46 %) и тромбоцитопения (39 %). Нейтропении III–IV степени выявлена только у 10 % больных. У 12,4 % больных зарегистрированы признаки ПН, в основном I или II степени. Из-за возникших осложнений 12,4 % больных были исключены из исследования. Частота ПН составила 12 %.

В многоцентровое исследование II фазы PX-171-004 были включены больные с рецидивами или рефрактерностью, с числом линий предшествующей терапии от 1 до 3. Выделено две группы: не получавшие и получавшие ранее бортезомиб не менее двух линий. Используются два дозовых режима карфилзомиба (20 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни, двенадцать 28-дневных циклов — 1 когорта; 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й цикл и 27 мг/м<sup>2</sup> со 2-го по 12-й цикл — 2 когорта). В целом ОО у больных ММ составил 48 %. Между тем, как видно из данных табл. 19, у не получавших ранее бортезомиб больных при первом дозовом режиме (1-я когорта) ОО был ниже, чем при втором (2-я когорта), — 42 и 52 %, а с учетом МО — 59 и 64 % соответственно. Показатели охЧР и ПР составили 17 vs 29 % и 3 vs 2 % соответственно [171, 172]. Следует подчеркнуть, что карфилзомиб оказался достаточно эффективным в группе высокого цитогенетического риска [*del*(17p13), *t*(4;14), *t*(14;16)]. ОО у этих пациентов составил 28 % с медианой продолжительности ответа 7 мес. [173].

По результатам комплексного анализа, у 526 больных ММ с рецидивами/рефрактерностью, получавших дозовый режим карфилзомиба 20/27 мг/м<sup>2</sup>, нежелательные явления III степени и ниже характеризовались развитием тромбоцитопении (23 %), анемии (22 %), лимфопении (18 %), пневмонии (11 %) и нейтропении (10 %). ПН встречалась нечасто (14 %) и была умеренно выраженной [174]. Таким образом, риск ПН при использовании карфилзомиба гораздо ниже, чем в/в введении бортезомиба.

Во II фазе исследования была также оценена фармакокинетика, фармакодинамика и эффективность карфилзомиба у больных ММ с нарушением функции почек, в т. ч. находящихся на гемодиализе. Карфилзомиб назначался

**Таблица 19.** Эффективность карфилзомиба, маризомиба и MLN9708 при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы

Исследование	Режим терапии	Число больных	Ответ, %	Отдаленные результаты
PX-171-004 фаза II	Cfz 20	59 (ранее не получавшие бортезомиб)	ОО: 42 $\geq$ охЧР: 17	ДО: 13,1 мес. ВДП: 8,3 мес. ВБП: 8,2 мес.
	Cfz 20/27	70 (ранее не получавшие бортезомиб)	ОО: 52 $\geq$ охЧР: 28	ДО: не достигнута ВДП: не достигнута ВБП: не достигнута
	Cfz 20	35 (ранее получавшие бортезомиб)	ОО: 18 $\geq$ охЧР: 6	ДО: 9 мес. ВДП: 5,3 мес.
PX-171-003-A0 фаза II	Cfz 20	46	ОО: 18 $\geq$ МО: 25 СЗ: 41	ДО: 7,4 мес. ВДП: 6,2 мес.
PX-171-003-A1 фаза II	Cfz 20/27	266	ОО: 24 $\geq$ МО: 36 $\geq$ охЧР: 5	ДО: 7,4 мес.
Фаза Ib	CfzRd	32	ОО: 55 $\geq$ охЧР: 30	Не оценивались
PX-171-006 фаза Ib–II	CfzRd	52	ОО: 78 ЧР: 38 охЧР: 22 ПР/сПР: 18	Не оценивались
Фаза I	Маризомиб* $\pm$ dex	34	ОО: 20 (доза 0,4–0,6 мг/м <sup>2</sup> )	Не оценивались
Фаза I	MLN9708 2 раза в неделю**	56	ОО: 13 $\geq$ МО: 15 ПР: 2	ДО: 16 мес.
Фаза I	MLN9708 1 раз в неделю***	28	1 ЧР из 16 оцененных больных	ДО: 3,7 мес.

\* Маризомиб в дозе 0,075–0,6 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла.

\*\* MLN9708 в дозе 0,24–2,33 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла.

\*\*\* MLN9708 в дозе 0,24–3,95 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни 21-дневного цикла.

dex — дексаметазон; Cfz — карфилзомиб; Rd — леналидомид (Ревлимид) + дексаметазон; ДО — длительность ответа.

в/в (2–10 мг/мин) в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни 28-дневного цикла (до 12 циклов) [175]. Доза карфилзомиба в 1-м цикле была 15 мг/м<sup>2</sup>, при условии хорошей переносимости во 2-м цикле — 20 мг/м<sup>2</sup>, с 3-го цикла — 27 мг/м<sup>2</sup>. В исследование включено 50 больных с различным состоянием функции почек (в норме — КК 80 мл/мин; слабо нарушенная функция — КК 50–79 мл/мин; умеренное нарушение — КК 30–49 мл/мин; тяжелое нарушение — КК < 30 мл/мин). Исследование показало, что клиренс карфилзомиба не зависел от функционального состояния почек. Нежелательные явления III–IV степени в группах больных, в т. ч. находящихся на гемодиализе, были сходными и включали анемию (28 %), тромбоцитопению (20 %), лимфопению (18 %) и слабость (14 %). При дозе 15 мг/м<sup>2</sup> ингибирование протеасомы увеличивалось до 85 % и было одинаковым во всех группах больных. Несмотря на то что 50 % больных были рефрактерны к бортезомибу и леналидомиду, ОО составил 25,5 % (≥ ЧР) с медианой продолжительности ответа 7,9 мес. Таким образом, фармакокинетика и безопасность карфилзомиба не зависят от функционального состояния почек, включая тяжелую степень, требующую гемодиализа.

Дальнейшие исследования показали, что карфилзомиб можно использовать в комбинации с другими препаратами, в частности с леналидомидом и дексаметазоном. Было инициировано исследование Ib фазы по оценке эффективности схемы **CfzRd** у больных с рецидивами/рефрактерностью ММ [176]: карфилзомиб — 15–27 мг/м<sup>2</sup>; леналидомид — 10–25 мг; низкие дозы дексаметазона — 40 мг в неделю [176].

Предположение о синергизме этих препаратов оправдалось. Эффективность протокола CfzRd, как видно из данных табл. 19, составила 55 %.

Результаты, последовавшего вслед за этим исследованием Ib–II фазы (PX-171-006), подтвердили высокую эффективность и вполне приемлемую переносимость CfzRd [177]. В исследование было включено 52 больных с рецидивами/рефрактерностью ММ (1–3 линии предшествующей терапии, в т. ч. с использованием бортезомиба и леналидомида). Назначены 28-дневные циклы лечения, включавшие карфилзомиб 20 мг/м<sup>2</sup> в 1–2-й день в 1-м цикле, а в последующих циклах — 27 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни, леналидомид 25 мг в 1–21-й день и дексаметазон 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни. Установлено, что МПД карфилзомиба в этой схеме равна 20/27 мг/м<sup>2</sup>, леналидомида — 25 мг, дексаметазона 40 мг. Схема CfzRd с указанными дозами использовалась при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ в течение 2 лет. Серьезные нежелательные явления наблюдались лишь у 11,5 % (6 из 52) больных. Гематологические побочные эффекты III–IV степени тяжести включали нейтропению ( $n = 12$ ), анемию ( $n = 8$ ) и тромбоцитопению ( $n = 8$ ), которые были контролируемы. ОО составил 78 % (ПР/сПР — 18 %, охЧР — 22 %, ЧР — 38 %, МО — 2 %, СЗ — 8 %). Полученные данные стали основанием для продолжения исследования, заключительные результаты которого были доложены на ASCO-2013. С июня 2008 г. по ноябрь 2012 г. в исследование включено уже 84 пациента, медиана наблюдения за больными составила 24,4 мес. В целом эффективность (ОО) составила 69 %, а при максимальной планируемой дозе — 76,9 %, при этом охЧР — 36,9 и 38,5 %, сПР — 3,6 и 3,8 % соответственно; медиана длительности ответа равнялась 18,8 (95% ДИ 9,7–41,5 мес.)

и 22,1 мес. (95% ДИ 9,5 мес. — не установлен), медиана ВБП — 11,8 (95% ДИ 7,6–20,7) и 15,4 мес. (95% ДИ 7,9 мес. — не установлен) соответственно. ПН III–IV степени наблюдалась у 1 % больных. Доза карфилзомиба была снижена только у 4 % больных. Препарат отменен у 15 % пациентов из-за побочных эффектов. Авторы заключают, что CfzRd хорошо переносится и обеспечивает получение качественных и продолжительных ответов у больных с рецидивами/рефрактерностью ММ.

В настоящее время начато 2 крупных рандомизированных исследования III фазы. В исследовании ASPIRE ( $n = 700$ ), в котором предполагается сопоставить эффективность CRd (карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон) с Rd (леналидомид + дексаметазон) у больных с рецидивами ММ, определяя ВБП. В исследовании FOCUS ( $n = 302$ ) планируется сравнить карфилзомиб в монорежиме с другими эффективными препаратами (кортикостероиды: преднизолон 30 мг или дексаметазон 6 мг через день либо другой кортикостероид в эквивалентной дозе + циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно до максимальной дозы 1400 мг) при рецидивах/рефрактерности ММ с определением ОВ [178]. Надеемся, что в ближайшее время будут опубликованы первые результаты этих исследований.

## МАРИЗОМИБ

Маризомиб (NPI-0052; salinosporamide A) — новый ингибитор протеасомы, который мощно и устойчиво подавляет активность всех трех субъединиц протеасомы (каспаза-, трипсино- и химотрипсиноподобных) и нарушает таким образом процессы, связанные с ростом и выживанием опухолевых клеток [179]. Эффективность и переносимость маризомиба при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ установлены в 2 параллельных исследованиях I фазы, которые проходили в Австралии и США (см. табл. 19) [180]. Препарат назначался в возрастающих дозах от 0,075 до 0,6 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла. Из 34 больных, включенных в исследования, 88 % ранее лечились бортезомибом и 71 % были к нему рефрактерны. МПД маризомиба составили 0,4 (вводился в течение 60 мин) и 0,5 мг/м<sup>2</sup> (вводился в течение 120 мин). Дозолимитирующая токсичность характеризовалась преходящими галлюцинациями, когнитивными изменениями и потерей равновесия. Наиболее частыми нежелательными явлениями были усталость, желудочно-кишечные осложнения, головокружение и головная боль. Однако ни в одном случае не наблюдалось развития ПН и тромбоцитопении. Среди 15 больных, получавших маризомиб в дозе 0,4–0,6 мг/м<sup>2</sup>, у 3 получена ЧР.

## MLN9708

MLN9708 — еще один ингибитор протеасомы, который характеризуется улучшенной фармакокинетикой, фармакодинамикой и более выраженной противоопухолевой активностью по сравнению с бортезомибом. По результатам исследования I фазы, включавшего больных с рецидивами/рефрактерностью ММ, MLN9708 обладал вполне удовлетворительной переносимостью и противомиеломной активностью (см. табл. 19). Препарат назначался внутрь 2 раза в неделю. МПД составила 2 мг/м<sup>2</sup> [181]. В исследование включено 56 больных, ранее получавших лечение иммуномодуляторами, бортезомибом, карфилзомибом или маризомибом (медиана

линий терапии — 4). Среди нежелательных явлений не выше III степени отмечались тромбоцитопения (34 %), нейтропения (14 %), слабость (9 %) и кожная сыпь (9 %). У 11 % больных наблюдалась ПН I или II степени. ОО составил 13 % (1 ПР, 5 ЧР) с продолжительностью до 16 мес.

В другом исследовании I фазы MLN9708 назначали внутрь в дозе 0,24–3,95 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни 21-дневного цикла [182]. В исследование включено 28 больных с рецидивами/рефрактерностью ММ (медиана числа линий предшествующей терапии — 5). Согласно первым результатам, МПД не была достигнута, при дозе 3,95 мг/м<sup>2</sup> токсичности не выявлено. Нежелательные явления были сходны с таковыми в предыдущем исследовании. Согласно проанализированным данным 16 больных, у 1 пациента получена ЧР и у 5 — СЗ длительностью до 10 мес.

Согласно заключительному анализу, представленному S. Kumar (ASCO-2013), в исследование включено уже 60 больных (40–79 лет). Медиана числа линий предшествующей терапии составила 6 (диапазон 2–18 линий) и включала бортезомиб, леналидомид, талидомид и карфилзомиб (83, 95, 52 и 13 % соответственно); 76 % больных оказались рефрактерны (из них 17 % к бортезомибу). К ноябрю 2012 г. медиана числа циклов лечения составила 2 (диапазон 1–11 линий). Нежелательные явления, выявленные в этом исследовании, наблюдались у 83 % больных, но III степени и выше — у 52 %. Чаще всего регистрировались тромбоцитопения (33 %), диарея, нейтропения (17 %), снижение аппетита, слабость и лимфопения (8 %). Однако число тромбоцитов восстанавливалось в интервале между циклами. В 10 % случаев обнаружена ПН. Лечение прервано у 5 пациентов, смерть наступила у 1 больного. ОО составил 18 % ( $\geq$  ЧР). Кроме того, у 2 % больных получен МО и у 30 % — СЗ. Недавно начато исследование I–II фазы по оценке эффективности MLN9708 в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у больных с впервые выявленной ММ.

### НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Как отмечалось ранее, взаимодействие миеломных клеток с костномозговым стромальным микроокружением — сложный процесс, который зависит от взаимодействия клетка-лиганд и клетка-клетка, что, в свою очередь, активизирует процессы сигнальной трансдукции. Модуляторы сигнальной трансдукции влияют на различные клеточные процессы, включая рост, дифференцировку и гибель. К настоящему времени разработано несколько новых препаратов, целенаправленно воздействующих на эти процессы.

### ПЕРИФОСИН

Перифосин (Perifosine) оказывает точечное воздействие на клеточные мембраны и косвенно влияет на путь фосфатидилинозитол-3-киназы/Akt, который служит важным регулятором выживаемости и роста клеток и может лежать в основе механизма развития резистентности к стандартным препаратам (например, к дексаметазону, доксорубину) при ММ [183, 184]. В I фазу исследования было включено 32 пациента с ММ (94 % ранее получали дексаметазон, 83 % — талидомид и 47 % — бортезомиб). Всем пациентам назначен перифосин (50 или 100 мг/сут в течение 28 дней) в ком-

бинации с леналидомидом (15 или 25 мг в 1–21-й день цикла) и дексаметазоном (20 мг в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни первых 4 циклов, затем — в 1–4-й день). Эффективность была оценена у 30 больных. ОО составил 50 % ( $\geq$  ЧР) [185]. Медиана ВДП у пациентов, достигших не менее ЧР, составила 31 нед., а у всех больных, включенных в исследование, — 23 нед.

Во II фазу исследования включено 64 пациента с рецидивами/рефрактерными формами ММ (95 % ранее получали дексаметазон, 89 % — талидомид, 73 % — бортезомиб и 30 % — леналидомид). Первоначально больным назначался только перифосин (150 мг/сут, 21-дневный цикл). Однако полученные результаты оказались неудовлетворительными. У 1 больного удалось достичь МО и еще у 22 — СЗ. У остальных наблюдалось ПЗ. К лечению больных с ПЗ добавлен дексаметазон 20 мг 2 раза в неделю, что значительно повысило эффективность лечения (38 % ЧР + МО). Из побочных эффектов III–IV степени отмечались тошнота, рвота, слабость, анемия, увеличение креатинина и преходящая нейтропения [186]. Однако более обнадеживающие результаты получены при использовании перифосина в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном [187]. Как видно из данных табл. 20, при использовании такого режима терапии ОО составил 38 % (ПР/ЧР — 20 %), а ОВ — 22,5 мес. (медиана на момент публикации результатов еще не достигнута). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были миелосупрессия, гипонатриемия и диарея.

### ПАНОБИНОСТАТ

Панобиностат (Panobinostat, LBH589) — ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) для приема внутрь [188], который также пытаются использовать при рецидивах/рефрактерных формах ММ [189], в т. ч. в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном [190], мелфаланом [191] или бортезомибом [192, 193] (см. табл. 20). Во II фазе исследования панобиностат использовался в монорежиме. У 2 из 38 больных, рефрактерных к бортезомибу, леналидомиду и талидомиду, удалось получить охЧР и МО без развития тромбоэмболических осложнений [189]. Как показано в табл. 20, более значимые результаты получены при применении панобиностата в комбинированных режимах терапии. Так, при назначении панобиностата и мелфалана больным, рефрактерным к мелфалану, эффективность лечения составила 33 % [191]. Более впечатляющие результаты получены при использовании панобиностата и бортезомиба. В исследовании Ib фазы этот режим терапии был применен у 29 больных (55 % уже получали бортезомиб). У 14 (50 %) из 28 больных была установлена не менее чем ЧР, включая 4 пациентов с ПР [193]. Важно отметить, что объективный ответ (ЧР + МО) наблюдался у 6 (60 %) из 10 больных, рефрактерных к бортезомибу. Имели место нежелательные явления III–IV степени: тромбоцитопения ( $n = 25$ ), нейтропения ( $n = 18$ ) и анемия ( $n = 6$ ).

Синергизм ингибитора HDAC панобиностата и ингибитора протеасомы бортезомиба был оценен в крупном исследовании II фазы PANORAMA 2 [194]. В это исследование включено 55 больных с рефрактерностью или рецидивами ММ (медиана числа линий предшествующей терапии — 4 [диапазон 2–11], включая иммуномодуляторы и бортезомиб). Назначен 21-дневный цикл лечения, со-

державший панобиностат в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (8 циклов). Согласно первым результатам, ОО составил 31 % (оХЧР — 5 %). Недавно опубликованы окончательные результаты этого исследования [194]. ОО составил 34,5 % (1 — пПР, 18 — ЧР). Кроме того, у 10 больных установлен МО. В целом клинически значимый ответ получен у 52,7 % пациентов. Медиана времени до получения ответа составила 1,4 мес., медиана продолжительности ответа — 6 мес., а медиана ВВП — 5,4 мес. Побочные эффекты III–IV степени включали тромбоцитопению (63,6 %), слабость (20 %) и диарею (20 %).

### РОМИДЕПСИН

Ромидепсин (Romidepsin) также является ингибитором HDAC и в настоящее время находит применение при лечении рецидивов/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом. При ММ эффективность ромидепсина оценивалась в комбинации с бортезомибом [196, 197] или бортезомибом и дексаметазоном [198]. По результатам I фазы исследования, МПД ромидепсина при рефрактерных формах ММ составила 10 мг/м<sup>2</sup>. Эффективность ромидепсина в комбинации с бортезомибом оказалась чрезвычайно высокой (71 %). Следует отметить, что не было ни одного случая тяжелой гематологической токсичности [195]. В I–II фазе исследования ромидепсин (8 или 10 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю) применялся в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном [197, 198]. У 12 (67 %) из 18 больных получены отчетливые положительные результаты (4 — ПР/пПР, 4 — оХЧР, 4 — ЧР), у 5 (28 %) удалось добиться МО [197, 198].

### ВОРИНОСТАТ

Еще один ингибитор HDAC — вориностат (Vorinostat) для приема внутрь, который с 2006 г. используется в США для лечения кожных Т-клеточных лимфом [199]. В 2009 г. появились сообщения о первых результатах его применения при рецидивах/рефрактерных формах ММ в комбинации с бортезомибом [200–202], леналидомидом и дексаметазоном [203], PLD и бортезомибом [204]. Согласно результатам I фазы, вориностат продемонстрировал высокую противоопухолевую активность при МПД 400 мг в сутки (с 4-го по 11-й день) в комбинации с бортезомибом (стандартный режим) у больных ММ (100 % больных ранее получали талидомид, 83 % — бортезомиб). У 55 % пациентов наблюдалась ЧР и более (см. табл. 20). Вероятно, более перспективна комбинация вориностата с PLD, что было убедительно продемонстрировано в другом исследовании I фазы. Вориностат назначался по 200–400 мг с 4-го по 11-й день, PLD — 30 мг/м<sup>2</sup> в 4-й день цикла и бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла. У 6 из 7 больных, включенных в исследование, наблюдался отчетливый эффект (1 — ПР, 1 — оХЧР, 4 — ЧР). Дозолимитирующей токсичности, серьезных нежелательных явлений не выявлено [204]. В многоцентровое исследование II фазы VANTAGE 095 было включено 143 пациента с ММ, рефрактерных к бортезомибу, и 87 % — к иммуномодуляторам [205]. После 4 циклов терапии у 17 % больных выявлен отчетливый положительный ответ, включая 12 % ЧР, 4 % оХЧР и 1 % ПР (см. табл. 20). Медиана длительности ОО составила 6,3 мес., медиана ВВП — 3,1 мес., медиана ОВ — 11,2 мес. Безопасность и переносимость вориностата к настоящему

времени документированы результатами его применения у 341 больного. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были слабость (12 %) и тромбоцитопения (11 %). При использовании вориностата в комбинированной терапии у 157 больных чаще всего регистрировалась слабость (13 %). Частота тромбоэмболических осложнений у 1845 больных, получавших вориностат, составила менее 2,6 % [206].

### РОСИЛИНОСТАТ

Исследования I–II фазы, в которых оценивается переносимость и эффективность различных ингибиторов HDAC, продолжаются. Дополнительная информация, безусловно, поможет определить наиболее эффективные и безопасные комбинации препаратов. Появились сообщения еще об одном многообещающем ингибиторе HDAC-6 росилиностате (Rocilinostat, ACY-1215). В ближайшее время планируется публикация по оценке переносимости и эффективности этого препарата, который применяют как в монорежиме, так и в комбинации с бортезомибом и/или дексаметазоном [207].

### ARRY-520

Антимитотические препараты уже давно успешно используются в лечении различных злокачественных неоплазий. Белок веретена кинезина (KSP) (известный также как Eg5, HsEg5, KNSL1 или KIF11) представляет собой один из нескольких подобных кинезину моторных белков, которые локализованы в митотическом веретене и требуются для формирования и/или функционирования биполярного митотического веретена. Кинезины — моторные белки, которые используют аденозинтрифосфат для связывания с микротрубочками и создания механического усилия. Кинезины характеризуются двигательным доменом, включающим приблизительно 350 аминокислотных остатков. Кинезины участвуют во множестве клеточных биологических процессов, в т. ч. в транспорте органелл и пузырьков и в поддержании эндоплазматического ретикула. Некоторые KSP непосредственно взаимодействуют с микротрубочками митотического веретена или с хромосомами и, по-видимому, играют центральную роль во время митотических стадий клеточного цикла. Многие из антимитотических препаратов оказывают целенаправленное воздействие на сборку микротрубочек и их функции [208, 209]. Недавно разработан новый препарат ARRY-520, который является ингибитором KSP. В доклинических моделях и в клинических исследованиях I фазы этот препарат продемонстрировал противоопухолевую активность при рецидивах/рефрактерных формах ММ [210]. Эти результаты послужили основанием для начала II фазы исследования, в котором ARRY-520 был применен в монорежиме (группа 1,  $n = 32$ ) и в комбинации с низкими дозами дексаметазона (группа 2,  $n = 18$ ) [211]. Все больные 2-й группы были рефрактерны к бортезомибу и леналидомиду и 1 — к дексаметазону. Через 3,9 мес. (медиана) от начала терапии ОО составил 22 % с медианой продолжительности 5,4 мес. Нежелательными явлениями III или IV степени были преходящие нейтропения (62 %) и тромбоцитопения (57 %). Среди пациентов 1-й группы 53 % были рефрактерны к бортезомибу и 75 % — к леналидомиду. На фоне терапии ARRY-520 с низкими дозами

Таблица 20. Эффективность новых лекарственных препаратов при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы

Препарат	Автор	Режим терапии	ОО, %	Показатели	
				выживаемости, мес.	Нежелательные явления
Перифосин (Perifosine)	P. Richardson et al. [187]	21-дневный цикл: PER 50 мг ежедневно BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни DEX 20 мг в день до и день после BTZ	ОО ≥ ЧР: 38 ПР/ЧР: 20	ВДП: 6,4 ОВ: 22,5	III–IV степени тромбоцитопения, нейтропения, анемия, гипонатриемия, диарея (≥ 5 % случаев)
Танеспимицин (Tanespimycin)	P. Richardson et al. [222]	21-дневный цикл: TSP 100–340 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни BTZ 0,7–1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни	ОО ≥ МО: BTZ-нелеченные (n = 21) — 48 BTZ-леченные (n = 23) — 22 BTZ-рефрактерные (n = 23) — 13	ДО: 12	III–IV степени тромбоцитопения — 25 %, нейтропения — 3 %
	A.Z. Badros et al. [223]	21-дневный цикл: TSP 50–340 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни	охЧР/ЧР/МО: 14	Не оценивались	III–IV степени тромбоцитопения — 27 %, нейтропения — 18 %, ПН — 5 %
Панобиностат (Panobinostat)	J.R. Berenson et al. [191]	28-дневный цикл: PAN 20 мг в 1, 3, 5, 8 и 10-й дни MLP 0,05 мг/кг в 1, 3 и 5-й дни	ПР/ЧР: 33	Не оценивались	III–IV степени нейтропения, тромбоцитопения
	J. San Miguel et al. [193]	21-дневный цикл: PAN 10–30 мг 3 раза в неделю BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни	ПР/ЧР: 50	Не оценивались	III–IV степени тромбоцитопения, нейтропения, анемия, пневмония, слабость
	M. Alsina et al. [194]	21-дневный цикл: PAN 20 мг 3 раза в неделю BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни DEX 20 мг в 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12-й дни	ОО: 31	Не оценивались	III–IV степени
Ромидепсин (Romidepsin)	S.J. Harrison et al. [198]	28-дневный цикл: RMD 8–14 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни DEX 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 11 и 12-й дни	ПР/пПР/охЧР/ЧР: 67	Не оценивались	III–IV степени тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, периферическая нейропатия, запор
Вориностат (Vorinostat)	S. Jagannath et al. [201]	28-дневный цикл: VOR 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки в 1–14-й день BTZ 0,7 или 0,9 мг/м <sup>2</sup> в 4, 8, 11 и 15-й дни, или 0,9–1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни DEX 20 мг в 1–4-й и 9–12-й дни	ЧР/МО: 78	ВДП: 9,8	III–IV степени нейтропения; диарея, тошнота и слабость (любой степени)
	D. Siegel et al. [202]	28-дневный цикл: VOR 300–400 мг в 1–7-й и 15–21-й дни LEN 10–25 мг в 1–21-й день DEX 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни	ПР/пПР/охЧР/ЧР: 64	Не оценивались	III степени диарея у 1 пациента при дозе VOR 400 мг
	P.M. Voorhees et al. [204]	21-дневный цикл: VOR 200–400 мг в 4–11-й день BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни PLD 30 мг/м <sup>2</sup> в 4-й день	ПР/охЧР/ЧР: 86	Не оценивались	III–IV степени сенсорная нейропатия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения
	D. Siegel et al. [205]	21-дневный цикл: VOR 400 мг в 1–14-й день BTZ 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни	ОО: 17	Не оценивались	—
ARRY-520	J.J. Shah et al. [211]	14-дневный цикл: ARRY-520 1,5 мг/м <sup>2</sup> в 1–2-й день DEX 40 мг/нед., G-CSF в 3–7-й день	ОО: 22	Не оценивались	—

BTZ — бортезомиб; CFZ — карфилзомиб; DEX — дексаметазон; LEN — леналидомид; MLP — мелфалан; NPI — NPI-0052; PAN — панобиностат; PER — перифосин; PLD — пегилированный липосомальный доксорубин; POM — помалидомид; RMD — ромидепсин; TSP — танеспимицин; VOR — вориностат; ДО — длительность ответа.

дексаметазона у 16 % больных наблюдался отчетливый противоопухолевый ответ (≥ ЧР — 16 %). Эти результаты позволяют надеяться, что ARRY-520 в комбинации с новыми препаратами будет достаточно эффективным при двойной рефрактерности.

### БЕНДАМУСТИН

Бендамустин — противоопухолевый препарат с бифункциональной алкилирующей активностью. Механизм действия преимущественно связан с образованием

перекрестных шивков молекул одно- и двухцепочной ДНК вследствие алкилирования. В результате этого нарушается матричная функция ДНК и ее синтез. Существуют также данные о том, что бендамустин обладает дополнительными антиметаболическими свойствами (эффектом пуринового аналога). Антинеопластический эффект бендамустина подтвержден в многочисленных исследованиях *in vitro* на различных опухолевых клеточных линиях (рак молочной железы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и различные виды лейкозов, а также рак толстой кишки, меланома, почечноклеточный рак,

злокачественные новообразования простаты и головного мозга) и *in vivo* на различных экспериментальных моделях опухолей (меланома, рак молочной железы, саркома, лимфомы, лейкозы и мелкоклеточный рак легкого) [212].

Как показали исследования, бендамустин может использоваться в качестве терапии «спасения» у больных с рецидивами/рефрактерностью ММ, в т. ч. с рецидивами после аутоТГСК. Эффективность бендамустина в монорежиме колеблется от 36 до 55 % [213, 214]. В I фазе клинического исследования 28 больным с рецидивами/рефрактерностью ММ (14 % ранее получали бортезомиб, 7 % — талидомид) были назначены 28-дневные циклы, содержавшие бендамустин (60 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни), преднизолон (100 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни) и талидомид (50, 100 или 200 мг в 1–28-й день). Результаты впечатляющие: ОО составил 86 % (ПР + ЧР), в т. ч. на лечение ответили больные с рецидивом, получавшие ранее стандартную ХТ, ВДХТ и аутоТГСК [215]. В целом медиана продолжительности ответа составила 11 мес., а медиана ОВ — 19 мес. В то же время показатели ОВ были лучше у пациентов, получавших ранее ХТ, по сравнению с таковыми в группе с рецидивами после аутоТГСК (32+ vs 16 мес.;  $p = 0,03$ ) [215]. В одном из небольших исследований 7 пациентам с рецидивами/рефрактерностью ММ, достигшим менее чем МО после одного 21-дневного цикла бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни) и дексаметазона (40 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни), был добавлен бендамустин (50–100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни цикла). Полученные результаты, безусловно, обнадеживают: ОО — 86 % (ЧР — 57 %, МО — 29 %) [216].

Новое направление в лечении ММ, которое сейчас также получает развитие, связано с использованием ингибиторов белков теплового шока. Как известно, все живые клетки отвечают на повышение температуры и некоторые другие стрессовые воздействия синтезом специфического набора белков, называемых белками теплового шока (например, HSP27, HSP90). Стрессовое воздействие на клетку вызывает ингибирование синтеза обычных белков, но индуцирует синтез небольшой группы белков, функция которых предположительно заключается в противодействии стрессовому воздействию путем защиты клеточных структур. Внутриклеточные белки теплового шока экспрессируются в опухолевых клетках и необходимы для выживания этих клеток. Они участвуют в формировании перекрестной резистентности и феномена адаптационной стабилизации структур, в восстановлении нативной конформации белковых молекул, активности ферментов; и наконец, они взаимодействуют с антиоксидантной системой и системой генерации оксида азота. В связи с этим обоснованным представляется поиск препаратов, ингибирующих белки теплового шока, индуцирующих цитотоксичность опухолевых клеток, влияющих на их рост, выживание, а также способных преодолевать резистентность. Установлено, что белки теплового шока (HSP27, HSP90) могут использоваться в качестве молекулярных мишеней для противоопухолевой терапии [217, 218]. Например, гиперэкспрессия HSP27 коррелирует с резистентностью к дексаметазону в миеломных клетках, в то время как блокада HSP27 восстанавливает чувствительность к бортезомибу [219, 220].

### ТАНЕСПИМИЦИН

Танеспимицин (Tanesprimycin) является ингибитором HSP90. Этот препарат проявил высокую активность в

комбинации с ингибитором протеасомы бортезомибом при ММ (см. табл. 20) [221, 222]. В I–II фазе клинического исследования 72 больным ММ с двойной рефрактерностью (74 % ранее получали бортезомиб и 69 % — леналидомид) танеспимицин (340 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни каждого 21-дневного цикла) назначен в комбинации с бортезомибом (0,7–1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни). ОО ( $\geq$  МО) зарегистрирован у 48 % больных, не получавших ранее бортезомиб, у 22 % — получавших ранее бортезомиб и у 13 % — рефрактерных к бортезомибу, медиана ответа 12 мес. Несмотря на то что использовался бортезомиб, ПН тяжелой степени не наблюдалось [222]. В исследовании A.Z. Badros и соавт. [223] включено 22 больных ММ (96 % получали талидомид). Танеспимицин (50, 175 или 340 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла) использовался в комбинации с бортезомибом (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни). У 14 % больных удалось добиться не менее МО.

ММ представляет собой заболевание, в лечении которого могут успешно использоваться моноклональные антитела. Опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности множество антигенов. Рост опухолевых клеток зависит от их взаимодействия с клетками стромального микроокружения. Антитела могут воздействовать на факторы роста, их рецепторы или поверхностные антигены, экспрессируемые стромальными клетками при их взаимодействии с опухолевыми. В настоящее время более 10 моноклональных антител представляются кандидатами для использования при ММ: моноклональные антитела против антигенов на поверхности миеломных клеток (CD40, HM 1.24, IGF-1R, CD56, CS1, CD138, CD74, IL-6R, CD38, TRAIL-R1) или ростовых факторов и клеток стромального микроокружения (IL-6, RANKL, DKK1, VEGF, BAFF). CD40 экспрессируется на миеломных клетках и клетках стромального микроокружения.

### ДАЦЕТУЗУМАБ, ЛУКАТУМУМАБ И ДАРАТУМУМАБ

Дацетузумаб (SGN-40) и лукатумумаб (CHIR-12.12, HCD122) — анти-CD40 моноклональные антитела, которые проявили активность в доклинических моделях ММ. Эффективность гуманизованного моноклонального антитела анти-CD74 в сочетании с доксорубицином (IMMU-110) в настоящее время оценивается в I–II фазе [224]. В доклинических исследованиях выявлена высокая противоопухолевая активность гуманизованного антитела к CD38 — даратумумаба (HuMax-CD38). Это стало основанием для начала клинических исследований. В I–II фазе даратумумаб назначался больным с рецидивами/рефрактерностью в дозе 4, 8 и 16 мг/кг. Предварительные результаты оценены у 15 (47 %) из 37 больных ММ с предшествующим лечением: ЧР — 13 %, МО — 19 %, СЗ — 16 % [225].

Одной из характерных особенностей миеломных плазматических клеток является высокая экспрессия синдекана-1 (CD138) на мембране. Благодаря способности связывать и модулировать активность многих эффекторных молекул, таких как белки внеклеточного матрикса, синдекан-1, подобно другим гепарансульфат-протеогликанам, обеспечивает рост, выживание и диссеминацию неопластических клеток. Синдекан-1 вместе с интегринами способствует адгезии миеломных клеток к строме костного мозга, принимает участие в их взаимо-

действиях с гемопозитическим микроокружением и локализуется в клетках вместе с CD138. Этот протеогликан действует на клеточной поверхности, но будучи «сброшенным» с плазматической мембраны под действием протеиназ, проникает в микроокружение костного мозга и затем в периферическую кровь [226, 227].

### ЭЛОТУЗУМАБ

Элотузумаб (HuLuc63) — гуманизированное моноклональное IgG1 антитело, направленное против CS1 [228, 229]. Обнаружен выраженный лизис опухолевых клеток CD138+, полученных от больных с рефрактерной миеломой, под воздействием элотузумаба [227]. Следует отметить, что элотузумаб-индуцированный лизис был увеличен в миеломных клетках, обработанных субтерапевтическими дозами различных таргетных препаратов (бортезомиба, леналидомида, перифосина) [22, 230]. Результаты доклинических исследований побудили к проведению клинических исследований. В I фазу исследования включено 28 больных с рецидивами/рефрактерностью ММ (31 % ранее получали лечение бортезомибом). Больным назначен 21-дневный цикл, включавший элотузумаб (2,5–20 мг/кг с 1-го по 11-й день) в комбинации с бортезомибом (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни). Согласно опубликованным результатам, среди 20 больных, получивших не менее 2 циклов терапии, ОО (≥ МО) составил 60 % (≥ ЧР — 40 %) [230]. У 29 больных (69 % ранее получали бортезомиб, 59 % — талидомид, 21 % — леналидомид) элотузумаб применяли в комбинации с леналидомидом (I–II фазы). Элотузумаб назначался по 5–20 мг/кг (еженедельно в течение первых двух 28-дневных циклов, затем каждую 2-ю неделю) в комбинации с леналидомидом (25 мг в 1–21-й день). ОО составил 82 % (охЧР — 18 %, ЧР — 64 %) [230]. В группе больных, не получавших леналидомид, ОО составил 95 % (охЧР — 23 %, ЧР — 73 %). У пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг/кг, ОО составил 92 % (ПР/сПР — 14 %, охЧР — 39 %), медиана ВБП равнялась 14 мес., а при дозе 20 мг/кг — 73 % (11 и 32 % соответственно), медиана ОВ — 14,3 мес. Побочные явления, связанные с приемом препарата, отмечались в течение 18 мес. от начала лечения. Наиболее распространенными из них были лимфоцитопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, гипергликемия, пневмония, диарея, усталость и гипокалиемия [231]. Обновленные данные этого исследования представлены на 54-м конгрессе Американской гематологической ассоциации [232]. Оценены результаты лечения 73 больных с рецидивами/рефрактерностью ММ. В группе больных с высоким риском [del(13q), t(14;16) или del(17p)] ОО составил 80 % (охЧР — 50 %, медиана ВБП — 9 мес.), в группе стандартного риска — 84 % (охЧР — 56 %, медиана ВБП — 28,6 мес.). Учитывая положительные результаты I–II фазы, начали III фазу исследования (леналидомид + дексаметазон с или без элотузумаба).

### СИЛТУКСИМАБ

Эффективность химерического IgG1κ анти-IL-6-антитела (силтуксимаб — CNTO 328) оценена как в монорежиме, так и в комбинированной терапии. В I фазе исследования, включившей 15 больных с рецидивами/

рефрактерностью ММ, ЧР удалось достичь у 3 больных, а еще у 2 — длительную СЗ (224 и 533 дня). Во II фазе силтуксимаб использовался в комбинации с бортезомибом при рецидивах/рефрактерных формах ММ. ОО составил 57 % с медианой ВДП 8,7 мес. [224].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование новых препаратов, в частности иммуномодуляторов (леналидомида, помалидомида) и ингибиторов протеасомы (бортезомиба, карфилзомиба), при рецидивах/рефрактерных формах ММ позволило значительно повысить эффективность лечения. Установлено, что выбор программы лечения рецидивов/рефрактерных форм ММ зависит от эффективности предшествующей терапии, качества ответа на нее, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии, возможной перекрестной резистентности. Необходимо обратить внимание на осложнения, сопровождающие первоначальную терапию, в частности ПН, ТГВ и миелосупрессию. При ранних рецидивах (< 6–12 мес. после предшествующей терапии) следует выбрать другую программу лечения. Больным, которые получали в индукционной терапии содержащие талидомид или леналидомид режимы, в случае резистентности к иммуномодуляторам или развития раннего рецидива показано применение программ лечения с бортезомибом. Между тем больным с ранним рецидивом, получавшим бортезомиб в первой линии терапии, показано назначение иммуномодуляторов. Если в первой линии терапии использовалась двухкомпонентная терапия, то при первом рецидиве целесообразнее назначить трехкомпонентную схему. Например, если использовалась программа VD, то при рецидиве может быть применена программа VCD или VRD. При втором рецидиве не исключается применение четырехкомпонентной терапии.

При поздних рецидивах можно возобновить первичную терапию. У больных, которым ранее не выполнялась аутоТГСК, или у больных с длительной ремиссией после первой трансплантации (> 2 лет) рассматривается вопрос о ее проведении. Пациентам с более развернутыми рецидивами или агрессивным течением ММ, высоким цитогенетическим риском, длительностью ответа после первой аутоТГСК не более 18 мес. следует назначить альтернативные, трех-, четырехкомпонентные схемы, включающие новые препараты в комбинации с цитостатическими средствами. У отдельных больных терапией выбора в таких ситуациях может быть проведение аллоТГСК.

В России зарегистрированы и уже используются в течение нескольких лет для лечения рецидивов/рефрактерных форм ММ бортезомиб и леналидомид. Лечение рецидивов ММ бортезомибом в сочетании с дексаметазоном (VD) рассматривается в качестве стандартного метода терапии. Результаты проведенных многоцентровых исследований позволили установить, что эффективность VD не зависит от вида предшествующей терапии. Эта программа одинаково эффективна у больных, получавших ранее кортикостероиды, различные программы ХТ, ВДХТ, ТГСК. В последующем было установлено, что эффективность бортезомиба можно повысить путем его комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, в частности с антрациклинами, циклофосфамидом

(PAD, VCD). Практическое значение имеет вопрос о целесообразности и эффективности повторного применения бортезомиба. В исследованиях II–III фазы подтверждена чувствительность опухолевых клеток к бортезомибу при повторном его использовании, причем практически сопоставимая с таковой при инициальном назначении бортезомиба. Наиболее частой причиной прерывания или даже отмены бортезомиба бывает развитие ПН. Однако при п/к введении бортезомиба частота ПН гораздо меньше. Подкожный путь введения бортезомиба зарегистрирован в России, что существенно расширяет возможности врача и улучшает качество жизни пациентов, нуждающихся в лечении. Бортезомиб представляется идеальным препаратом для лечения больных с почечной недостаточностью. По-видимому, вскоре мы получим возможность использовать для лечения больных ММ и другие ингибиторы протеасомы (карфилзомиб, маризомиб и MLN9708), эффективность которых сейчас оценивается.

Высокоэффективной программой лечения рецидивов/рефрактерных форм ММ представляется терапия леналидомидом и дексаметазоном. Применение леналидомида позволяет получить хорошие результаты как у больных молодого, так и пожилого возраста. Весьма примечательны результаты применения леналидомида в комбинации с антрациклинами и другими цитостатическими препаратами. Еще более обнадеживающие данные получены при использовании трехкомпонентной комбинации, включающей леналидомид, бортезомиб и дексаметазон (VRD). Установлено, что режим VRD, содержащий два новых препарата, обладает высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью, в т. ч. у пациентов, получивших несколько линий предшествующей терапии и имеющих другие факторы неблагоприятного прогноза. Следует лишь помнить, что при использовании леналидомида, особенно в комбинированных схемах (с дексаметазоном, антрациклинами, эритропоетинами), существует риск тромбоэмболических осложнений. Для уменьшения частоты развития таких осложнений показана профилактика антикоагулянтами. Перспективным представляется использование иммуномодулятора следующего поколения — помалидомида, эффективность которого, в т. ч. при двойной рефрактерности, уже подтверждена результатами крупных многоцентровых исследований.

Однако, несмотря на действительно весомые достижения в лечении ММ, у большинства больных, хотя и в разный срок, наблюдается развитие рецидивов болезни или рефрактерности к препаратам. В связи с этим разработка новых препаратов, позволяющих эффективно преодолеть двойную (к двум препаратам) рефрактерность, считается приоритетной задачей в онкогематологии. В настоящее время число препаратов, которые изучаются при ММ, достаточно большое. Проводятся клинические исследования I, II и III фаз по оценке эффективности вориностата, панобиностата, ромидепсина, перифосина, танеспимицина, бендамустина и моноклональных антител при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ. Эти препараты еще не имеют регистрации и не могут пока использоваться при ММ. Однако уже сегодня каждый врач должен знать, какие препараты в ближайшее время могут пополнить арсенал лекарственных противоопухолевых средств. В настоящем обзоре описана эффективность различных классов новых лекарственных препаратов. Подробно представлены побочные эффекты новых препаратов.

Химиотерапия пока еще не потеряла своего значения при рецидивах и рефрактерных формах ММ. Иногда в клинику поступают больные с рецидивами/рефрактерностью, которые получили уже несколько линий терапии, содержащих новые препараты: талидомид, бортезомиб, леналидомид, в т. ч. их сочетания. В таких ситуациях могут быть использованы такие программы ХТ, как M2, VAD, CVAD, а в качестве терапии «спасения» — EDAP, DCEP и CED + IFN. У больных с цитопенией могут применяться высокие дозы дексаметазона. У пожилых пациентов и при плохом физическом состоянии, выявлении тяжелой сопутствующей патологии может быть использована программа МОССА, а у пациентов старше 75 лет не утратила своего значения схема МР.

Одним из этапов лечения ММ является консолидирующая/поддерживающая терапия. С целью пролонгировать достигнутый ответ на программы с бортезомибом или леналидомидом и улучшить показатели выживаемости необходимо проведение не менее двух циклов консолидирующей терапии с последующим применением леналидомида или бортезомиба в поддерживающем режиме. Вопрос о консолидирующей/поддерживающей терапии у пациентов с рецидивами, безусловно, пока не имеет однозначного ответа.

Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и проводится с целью предупредить рецидив заболевания. В настоящее время необходимость поддерживающей терапии обоснована у молодых пациентов с впервые выявленной ММ после аутоТГСК. Ее используют и у пациентов, которым не выполнялась аутоТГСК, но достигнут ответ на индукционную терапию. Однако следует заметить, что единого мнения исследователей и экспертов относительно поддерживающей терапии пока нет. Между тем, на наш взгляд, необходимость в поддерживающей терапии у пациентов с впервые выявленной ММ не вызывает сомнений, что подтверждается увеличением длительности ответа на первичную терапию и показателей выживаемости. Для поддерживающей терапии используют интерфероны, талидомид, бортезомиб и леналидомид. Длительное применение бортезомиба в поддерживающем режиме ограничивается развитием осложнений, в первую очередь ПН. Леналидомид в поддерживающей терапии используется в низких дозах и переносится лучше. Однако в последнее время появились данные о возможности возникновения вторых опухолей на фоне длительного приема леналидомида. В то же время убедительных доказательств этому пока нет. Вторые опухоли описаны на фоне применения бортезомиба, мелфалана и других противоопухолевых препаратов. Не исключено, что их возникновение связано с увеличением длительности жизни больных ММ, получивших эффективные лекарственные средства. Что касается использования поддерживающей терапии у больных с рецидивами, то этот вопрос еще более сложный. Наш опыт свидетельствует об очевидной пользе поддерживающей терапии бортезомибом или леналидомидом. Эффективность поддерживающей терапии подтверждена и другими исследовательскими группами. Тем не менее определение роли и места поддерживающей терапии при рецидивах и рефрактерных формах ММ еще предстоит установить.

В заключение хотелось бы отметить, что в данном обзоре мы стремились как можно полнее представить

современное состояние проблемы лечения рецидивов/рефрактерных форм ММ. Накапливаются и научно обосновываются данные, позволяющие рассматривать ММ в более перспективном плане. Разработаны и уже начинают использоваться в лечении этой категории больных различные препараты, оказывающие таргетное действие на опухолевые клетки. В обзоре представлены подходы к ведению пациентов с рецидивами/рефрактерностью ММ, основанные на результатах многоцентровых клинических исследований, целью которых было оптимизировать результаты лечения этой тяжелой категории больных.

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы: Коста, 2007. [Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Mnozhestvennaya miyeloma. Sovremennyy vzglyad na problemu (Multiple myeloma. Current view of the problem). Almaty: Kosta, 2007.]
2. Harousseau J.L., Shaughnessy J.Jr., Richardson P. Multiple myeloma. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2004; 237–56.
3. Stewart A.K. Novel therapies for relapsed myeloma. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2009; 555–65.
4. Podar K., Tai Y.T., Hideshima T. et al. Emerging therapies for multiple myeloma. Expert. Opin. Emerg. Drugs 2009; 14: 99–127.
5. Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю. и др. Структурные особенности паренхимы и стромы костного мозга больных множественной миеломой. Medline.ru. 2012; 13: 515–23. [Rugal V.I., Bessmeltsev S.S., Semenova N.Yu., et al. Structural features of bone marrow parenchyma and stroma in patients with multiple myeloma. Medline.ru. 2012; 13: 515–23. (In Russ.).]
6. Morgan G.J., Kaiser M.F. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. ASH Educ. Book 2012; 2012(1): 342–9.
7. Morgan G.J., Gregory W.M., Davies F.E. et al.; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood 2012; 119(1): 7–15.
8. Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B. et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. Blood 2003; 102(7): 2562–67.
9. Hideshima T., Bergsagel P.L., Kuehl W.M., Anderson K.C. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. Blood 2004; 104: 607–18.
10. Rajkumar S.V., Harousseau J.-L., Durie B. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. Prepublished online Feb 3, 2011; doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.
11. Lonial S. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Hematol. Educ. Ann. Congr. Eur. Hematol. Assoc. 2013; 7: 216–26.
12. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsed after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012; 26: 149–57.
13. Durie B.G.M., Harousseau J.-L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(9): 1467–73.
14. Anderson K.C., Kyle R.A., Rajkumar S.V. et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 2008; 22(2): 231–9.
15. Niesvizky R., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2008; 143(1): 46–53.
16. Dimopoulos M., Kyle R., Fermand J.-P. et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood 2011; 117(18): 4701–5.
17. Avet-Loiseau H. Ultra high-risk myeloma. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2010; 2010: 489–93.
18. Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I. et al. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. Leukemia 2012; 26: 73–85.
19. Kumar S., Mahmood S.T., Lacy M.Q. et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2008; 42: 413–20.
20. Kroger N., Perez-Simon J.A., Myint H. et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose reduced allogeneic stem cell transplantation in patients multiple myeloma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2004; 10: 698–708.
21. Kroger N., Shimoni A., Schilling G. et al. Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. Br. J. Haematol. 2009; 148: 323–31.
22. Garban F., Attal M., Michaller M. et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. Blood 2006; 107: 3474–80.
23. Lonial S. Relapsed multiple myeloma. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2010: 303–9.
24. Mikhael J.R., Goodwin J., Qi X. et al. p53 Deletion Yields High Response Rates but Rapid Progression and Poor Overall Survival in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. ASH Ann. Meet. Abstr. 2007; 110: 953.
25. Kaufman J., Nooka A., Muppidi S. et al. Survival outcomes of early autologous stem cell transplant (ASCT) followed by lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) maintenance in patients with high-risk multiple myeloma (MM). ASCO Ann. Meet. Abstr. 2012: 8100.
26. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br. J. Haematol. 1998; 102(5): 1115–23.
27. Alexanian R., Barlogie B., Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. Ann. Intern. Med. 1986; 105: 8–11.
28. Gertz M.A., Garton J.P., Greipp P.R., Witzig T.E., Kyle R.A. A phase II study of high-dose methylprednisolone in refractory or relapsed multiple myeloma. Leukemia 1995; 9: 2115–8.
29. Barlogie B., Smith L., Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1353–6.
30. Anderson H., Scarffe J.H., Ranson M. et al. VAD chemotherapies remission induction for multiple myeloma. Br. J. Cancer 1995; 71: 326–30.
31. Phillips J.K., Sherlaw-Johnson C., Pearce R. et al. A randomized study of MOD versus VAD in the treatment of relapsed and resistant multiple myeloma. Leuk. Lymphoma 1995; 17: 465–72.
32. Durie B.G., Dixon D.O., Carter S. et al. Improved survival duration with combination chemotherapy induction for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 1986; 4: 1227–37.
33. Giles F.J., Wickham N.R., Rapoport B.L. et al. Cyclophosphamide, etoposide, vincristine, adriamycin, and dexamethasone (CEVAD) regimen in refractory multiple myeloma: an International Oncology Study Group (IOSG) phase II protocol. Am. J. Hematol. 2000; 63: 125–30.
34. Munshi N., Desikan K., Jagannath S. et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP), an effective regimen for relapse after high-dose chemotherapy and autologous transplantation. Blood 1996; 88: Abstract 586a.
35. Passweg J.R., Baldomero H., Bregni M. et al. Hematopoietic SCT in Europe: date and trends in 2011. Bone Marrow Transplant. Advance online publication 15 April 2013; doi: 10.1038/bmt.2013.51.
36. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Возможности применения производных нитрозометилмочевины и везепада в химиотерапии множественной миеломы и злокачественных лимфом. Совр. онкол. 2002; 1: 25–9. [Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Potentials use of nitrosourea derivatives and VePesid in chemotherapy for multiple myeloma and malignant lymphomas. Sovr. onkol., 2002; 1: 25–9. (In Russ.).]
37. Parameswaran R., Giles C., Boots M. et al. CCNU (lomustin), idrubicin and dexamethasone (CIDEX): an effective oral regimen for the treatments of refractory or relapsed myeloma. Br. J. Haematol. 2000; 109: 571–5.
38. Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S. Use of VCAP, ARA-COP and VAD schedules in treatment of patients with multiple myeloma (MM). XVI International Cancer Congress. New Delhi (India), 1994: Abstract NA-02807.
39. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., Рукавицын О.А. Эффективность некоторых программ полихимиотерапии при лечении больных множественной миеломой. Тер. арх. 1998; 3: 46–9. [Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M., Rukavitsyn O.A. Efficacy of some polychemotherapy programs in management of patient with multiple myeloma. Ter. arkh., 1998; 3: 46–9. (In Russ.).]
40. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В. Сравнительная оценка различных методов лечения больных с множественной миеломой. Эфферент. тер. 2000; 2: 54–63. [Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V. Comparative evaluation of various therapeutic methods in patients with multiple myeloma. Efferent. ter. 2000; 2: 54–63. (In Russ.).]
41. Mohrbacher A.F., Gregory S.A., Gabriel D.A. et al. Liposomal daunorubicin (DaunoXome) plus dexamethasone for patients with multiple myeloma. A phase II International Oncology Study Group study. Cancer 2002; 94: 2645–52.
42. Alexanian R., Dimopoulos M.A., Hester I. et al. Early myeloablative therapy for multiple myeloma. Blood 1994; 84(12): 4278–82.
43. Pulsoni A., Villiva N., Cavalieri E. et al. Continuous low dose of melphalan and prednisone in patients with multiple myeloma of very old age or severe associated disease. Drugs Aging 2002; 19: 947–53.

44. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.  $\alpha$ -2a-интерферон (Реаферон) в лечении больных множественной миеломой. *Вопр. онкол.* 1999; 4: 393–7. [Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M.  $\alpha$ -2a-interferon (Reaferon) in management of patients with multiple myeloma. *Vopr. onkol.*, 1999; 4: 393–7. (In Russ.).]
45. Joshua D.E., Penny R., Matthews J.P. et al. Australian Leukemia Study Group myeloma II: a randomized trial of intensive combination chemotherapy with or without interferon in patients with myeloma. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 38–45.
46. Gertz M.A., Kalish L.A., Kyle R.A. et al. Phase III study comparing vincristine, doxorubicin (Adriamycin), and dexamethasone (VAD) chemotherapy with VAD plus recombinant interferon alfa-2 in refractory or relapsed multiple myeloma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am. J. Clin. Oncol.* 1995; 18: 475–80.
47. Peest D. The role of alpha-interferon in multiple myeloma. *Pathol. Biol. (Paris)* 1999; 47(2): 172–7.
48. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Эффективность циклоsporина А при рефрактерных формах множественной миеломы и рецидиве заболевания. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. *Мат-лы Рос. науч.-практ. конф., посвященной 70-летию Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, 18–20 июня 2002 г.* СПб., 2002: 98. [Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Effektivnost tsiklosporina A pri refrakternykh formakh mnozhestvennoy mielomy i retsivide zabolevaniya. Aktualnye voprosy gematologii i transfuziologii. *Mat-ly Ros. nauch.-prakt. konf., posvyashchennoy 70-letiyu Rossiyskogo NII gematologii i transfuziologii.* (Efficacy of cyclosporine A in refractory forms and relapses of multiple myeloma. Current issues in hematology and transfusionology. In: Materials of Rus. scient.-pract. conference dedicated to 70th anniversary of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusionology. Saint Petersburg, June 18–20, 2002, St. Petersburg, 2002: 98.)]
49. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Современные принципы лечения больных множественной миеломой. *Гематол. i трансфузиол.: фундамент приклад. пит. Мат-лы науч.-практ. конф., Киев, 13–14 октября 2005 г.* Киев, 2005: 21–3. [Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Sovremennyye printsipy lecheniya bolnykh mnozhestvennoy mielomoy. *Gematol. i transfuziol.: fund. ta priklad. pit. Mat-ly nauch.-prakt. konf.* (Current principles of management of patients with multiple myeloma. Hematol. and transfusionol.: fund. and pract. issues. In: Material of scient.-pract. conference, Kiev, October 13–14, 2005), Kiev, 2005: 21–3.]
50. Schwarzenbach H. Expression of MDR1/P-glycoprotein, the multidrug resistance protein MRP, and the lung-resistance protein LRP in multiple myeloma. *Med. Oncol.* 2002; 19: 87–104.
51. Uchiyama-Kokubu N., Watanabe T., Nakajima M. A bioassay for the activity of PSC 833 in human serum for modulation of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 583–90.
52. Koskela K., Pelliniemi T.T., Pulkki K., Remes K. Treatment of multiple myeloma with all-trans retinoic acid alone and in combination with chemotherapy: a phase III trial. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 749–54.
53. Singhal S., Mehta J., Desikan R. et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1565–71.
54. Barlogie B., Desikan R., Eddlemon P. et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492–4.
55. Kumar S., Gertz M.A., Dispenzieri A. et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 34–9.
56. Yakoub-Agha I., Mary J., Hulin C. et al. Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: A prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome. *Eur. J. Haematol.* 2012; 88: 249–5.
57. Neben K., Moehler T., Benner A. et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 202; 8: 3377–80.
58. Glasmacher A., Hahn C., Hoffmann F. et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 584–93.
59. Kropff M., Baylon H.G., Hillengass J. et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012; 97(5): 784–91.
60. Mileshkin L., Stark R., Day B. et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4507–14.
61. Richardson P., Schlossman R., Jagannath S. et al. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 875–82.
62. Dimopoulos M.A., Zervas K., Kouvatseas G. et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 991–5.
63. Weber D. Thalidomide: a wide spectrum of activity. *Myeloma Focus Newslett. Multiple Myel. Res. Found.* 2002; IV: 4.
64. Palumbo A., Bertola A., Falco P. et al. Efficacy of low dose thalidomide as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hemat. J.* 2004; 5: 318–24.
65. Fermand J.P., Jaccard A., Macro M. et al. A randomized comparison of dexamethasone + thalidomide (Dex/Tal) vs Dex + Placebo (Dex/P) in patients (pts) with relapsing multiple myeloma (MM). *Blood* 2006; 108: Abstract 3563.
66. Offidani M., Corvatta L., Marconi M. et al. Thalidomide plus oral melphalan compared with thalidomide alone for advanced multiple myeloma. *Hematol. J.* 2004; 5: 312–7.
67. Palumbo A., Avonto I., Bruno B. et al. Intravenous melphalan, thalidomide and prednisone in refractory and relapsed multiple myeloma. *Eur. J. Hematol.* 2006; 76: 273–7.
68. Srakovic G., Elson P., Trebisky B. et al. Use of melphalan, thalidomide and dexamethasone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Med. Oncol.* 2002; 19: 219–26.
69. Kyriakou C., Thomson K., D'Sa S. et al. Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2005; 29: 763–5.
70. Dimopoulos M.A., Hamilos G., Zomas A. et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol. J.* 2004; 5: 112–7.
71. Kropff M.N., Lang N., Bisping G. et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCTD) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 607–16.
72. Garcia-Sanz R., Gonzales-Porras H.R., Hernandez J.M. et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18: 856–63.
73. Offidani M., Corvatta L., Marconi M. et al. Low dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica* 2006; 91: 133–6.
74. Hussein M.A., Baz R., Skralovic G. et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased-frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 889–95.
75. Hussein M.A. Thromboembolism risk reduction in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drug combinations. *Tromb. Haemost.* 2006; 95: 924–30.
76. Pineda-Roman M., Zangari M., van Rhee F. et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419–27.
77. Biehn S.E., Moore D.T., Voorhees P.M. et al. Extended follow-up of outcome measures in multiple myeloma patients treated on a phase I study with bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin. *Ann. Hematol.* 2007; 86: 211–6.
78. Reece D.E., Rodriguez G.P., Chen C. et al. Phase III trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(29): 4777–83.
79. Garderet L., Iacobelli S., Moreau P. et al. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2475–82.
80. Richardson P.G., Schlossman R.L., Weller E. et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(9): 3063–7.
81. Richardson P.G., Blood E., Mitsiades C.S. et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3458–64.
82. Weber D., Knight R., Chen C. et al. Prolonged Overall Survival with Lenalidomide Plus Dexamethasone Compared with Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2007; 110: 412.
83. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–32.
84. Reece D.E., Masih-Khan E., Chen C. et al. Lenalidomide (Revlimid) +/- corticosteroids in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)*; 2006; 108: Abstract 3550.
85. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 Phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23(11): 2147–52.
86. Wang M., Dimopoulos M.A., Chen C. et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008; 112(12): 4445–51.
87. Stadtmauer E., Weber D., Dimopoulos M. et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone is more effective than dexamethasone at first relapse in relapsed multiple myeloma. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)*. 2006; 108: Abstract 3552.
88. Chanan-Khan A.A., Yu Z., Weber D. et al. Lenalidomide (L) in combination with dexamethasone (D) improves time to progression (TTP) in non-stem cell transplant patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (MM): analysis from MM-009 and MM-010 randomized phase III clinical trials. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)*. 2006; 108: Abstract 3554.
89. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 21–33.
90. Chen N., Lau H., Kong L. et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47(12): 1466–75.
91. Weber D., Wang M., Chen C. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of

2 phase III studies (MM-009, MM-010) and subgroup analysis of patients with impaired renal function. *Blood* (ASH Ann. Meet. Abstr.). 2006; 108: Abstract 3547.

**92.** Bahlis N.J., Song K., Trieu Y. et al. Lenalidomide overcomes poor prognosis conferred by del13q and t(4; 14) but not del17p13 in multiple myeloma: results of the Canadian MM016 trial. *Blood* 2007; 110: Abstract 3597.

**93.** Knight R., De Lap R.J., Zeldis J.B. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2079–80.

**94.** Nooka A.K., Kaufman J.L., Heffner L.T. et al. Thromboembolic Events (TEE) with Lenalidomide-Based Therapies for Multiple Myeloma (MM): Emory Experience. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2009; 114: Abstract 3888.

**95.** Reece D.E., Masih-Khan E., Chen C. et al. Use of Lenalidomide (Revlimid(R) +/- Corticosteroids in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients with Elevated Baseline Serum Creatinine Levels. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2006; 108: Abstract 3548.

**96.** Baz R., Walker E., Karam M.A. et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1766–71.

**97.** Knop S., Gerecke C., Topp M.S. et al. Lenalidomide (revlimidTM), adriamycin and dexamethasone chemotherapy (RAD) is safe and effective in treatment of relapsed multiple myeloma — first results of a German multicentre phase I/II trial. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2006; 108: 408.

**98.** Knop S., Gerecke C., Topp M.S. et al. RAD (Revlimid, Adriamycin, Dex) is a new treatment regimen for relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(s2): Abstract PO-658.

**99.** Morgan G.J., Schey S.A., Wu P. et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br. J. Haematol.* 2007; 137: 268–9.

**100.** Reece D.E., Masih-Khan E., Khan A. et al. Phase I-II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide (revlimid (R) (CPR) for treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2009; 114: 1874.

**101.** Richardson P.G., Weller E., Jagannath S. et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5713–9.

**102.** Anderson K., Jagannath S., Jakubowiak A. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Encouraging outcomes and tolerability in a phase II study. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(15S): 8536.

**103.** Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Эффективность лениалидомида при рефрактерных/рецидивирующих формах множественной миеломы. *Онкогематология* 2012; 1: 6–14.

[Bessmeltsev S.S., Karyagina Ye.V., Stelmashenko L.V. et al. Lenalidomide efficacy in refractory/relapsing forms of multiple myeloma. *Onkogematologiya* 2012; 1: 6–14. (In Russ.)].

**104.** Orlowski R.Z., Stinchcombe T.E., Mitchell B.S. et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4420–7.

**105.** Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(26): 2609–17.

**106.** Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2004; 127(2): 165–72.

**107.** Jagannath S., Barlogie B., Berenson J.R. et al. Updated survival analyses after prolonged follow-up of the phase 2, multicenter CREST study of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2008; 143(4): 537–40.

**108.** Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(24): 2487–98.

**109.** Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110(10): 3557–60.

**110.** Richardson P., Sonneveld P., Schuster M. et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed myeloma. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 13–17, 2005; Orlando, Florida. Abstract 6533.

**111.** Horton T.M., Gannavarapu A., Blaney S.M. et al. Bortezomib interactions with chemotherapy agents in acute leukemia in vitro. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006; 58(1): 13–23.

**112.** Jagannath S., Richardson P.G., Barlogie B. et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006; 91: 929–34.

**113.** Kropff M.H., Bisping G., Wenning D. et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Leuk. Res.* 2005; 29: 587–90.

**114.** Mikhael J.R., Belch A.R., Prince H.M. et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br. J. Haematol.* 2009; 144: 169–75.

**115.** Chou T. Multiple Myeloma: Recent Progress in Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Exp. Hematopathol.* 2012; 52(3): 149–59.

**116.** Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Бортезомиб (Велкейд) в комбинации с дексаметазоном в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы. Результаты заключительного анализа. *Клин. онкогематол.* 2009; 2(3): 236–44.

[Bessmeltsev S.S., Karyagina Ye.V., Stelmashenko L.V., et al. Bortezomib (Velcade) in combination with dexamethasone in therapy for refractory/relapsing

forms of multiple myeloma (final analysis results). *Klin. onkogematol.* 2009; 2(3): 236–44. (In Russ.)].

**117.** Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S. et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3113–20.

**118.** Moreau P., Richardson P.G., Cavo M. et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2012; 120(5): 947–59.

**119.** Moreau P., Coiteux V., Hulin C. et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(12): 1908–11.

**120.** Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 431–40.

**121.** Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Бортезомиб (велкейд) и дексаметазон в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы (результаты промежуточного анализа). *Вестн. гематол.* 2008; 4: 14–22.

[Bessmeltsev S.S., Karyagina Ye.V., Stelmashenko L.V., et al. Bortezomib (Velcade) in combination with dexamethasone in therapy for refractory/relapsing forms of multiple myeloma (interim analysis results). *Vest. gematol.* 2008; 4: 14–22. (In Russ.)].

**122.** Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G. et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003; 101(6): 2377–80.

**123.** Orlowski R.Z., Voorhees P.M., Garcia R.A. et al. Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005; 105(8): 3058–65.

**124.** Orlowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P. et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(25): 3892–901.

**125.** Spencer A., Hajek R., Nagler A. et al. Doxil + velcade in previously treated high risk myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 162.

**126.** San Miguel J., Hajek R., Nagler A. et al. Doxil + velcade in previously treated  $\geq 65y$  myeloma pts. *Haematologica* 2007; 92: 159.

**127.** Palumbo A., Gay F., Bringhen S. et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2008; 19(6): 1160–5.

**128.** Pineda-Roman M., Zangari M., van Rhee F. et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419–27.

**129.** Cioli S., Leoni F., Gigli F. et al. Low dose velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): An effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47: 171–3.

**130.** Garderet L., Iacobelli S., Moreau P. et al. Bortezomib (VELCADE)-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to thalidomide-dexamethasone (TD) in patients with multiple myeloma (MM) progressing or relapsing after autologous transplantation [abstract]. *Haematologica* 2011; 96(s2): 420–1. Abstract 1008.

**131.** Reece D.E., Rodriguez G.P., Chen C. et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(29): 4777–83.

**132.** Kropff M., Bisping G., Liebisch P. et al. Bortezomib in combination with high dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Blood* (ASH Ann. Meet. Abstr.) 2005; 106: 2549.

**133.** Berenson J., Yang H., Swift R. et al. Bortezomib in Combination with Melphalan in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Phase I/II Study. *Blood* (ASH Ann. Meet. Abstr.) 2004; 104: Abstract 209.

**134.** Terpos E., Anagnostopoulos A., Kastritis E. et al. The Combination of Bortezomib, Melphalan, Dexamethasone and Intermittent Thalidomide (VMDT) Is an Effective Treatment for Relapsed/Refractory Myeloma: Results of a Phase II Clinical Trial. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2005; 106: 363.

**135.** Terpos E., Kastritis E., Roussou M. et al. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008; 22: 2247–56.

**136.** Palumbo A., Ambrosini M.T., Pugno P. et al. Velcade plus Melphalan, Prednisone and Thalidomide (V-MPT) for advanced multiple myeloma. *Blood* (ASH Ann. Meet. Abstr.) 2005; 106: 2553.

**137.** Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V. et al. Molecular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2002; 99(22): 14374–9.

**138.** Richardson P., Jagannath S., Jakubowiak A. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (MM): encouraging response rates and tolerability with correlation of outcome and adverse cytogenetics in a phase II study. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2008; 112: Abstract 1742.

**139.** Wolf J., Richardson P.G., Schuster M. et al. Utility of bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicenter case series. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2008; 6: 755–9.

**140.** Hrusovsky I., Emmerich B., Enghelhardt M. et al. Response to bortezomib retreatment is determined by duration of preceding treatment free interval — results from a retrospective multicenter survey. *Haematologica* 2008; 93(Suppl. 1): 259. Abstract 0645.

**141.** Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557–60.

- 142.** Conner Th.M., Doan Q.Ch.D., Walters I.B. et al. An Observational, Retrospective Analysis of Retreatment with Bortezomib for Multiple Myeloma. *Clin. Lymph. Myel.* 2008; 8(3): 140–5.
- 143.** Hrusovsky I., Emmerich B., von Rohr A. et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma: results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology* 2010; 79(3–4): 247–54.
- 144.** Petrucci M.T., Blau I., Corradini P. et al. Efficacy and safety of retreatment with bortezomib in patients with multiple myeloma: interim results from RETRIEVE, a prospective international phase 2 study. *Haematologica* 2010; 95(s2): 152. Abstract 0377.
- 145.** Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Лечение рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы. *Medline.ru.* 2011; 12: 763–80.  
[Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Karyagina Ye.V., et al. Management of refractory/relapsing forms of multiple myeloma. *Medline.ru.* 2011; 12: 763–80. (In Russ.)].
- 146.** Verhelle D., Corral L.G., Wong K. et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res.* 2007; 67(2): 746–55.
- 147.** Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V. et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002; 99(12): 4525–30.
- 148.** Schey S., Ramasamy K. Pomalidomide therapy for myeloma. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2011; 20: 691–700.
- 149.** Terpos E., Kanellias N., Christoulas D. et al. Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma. *Oncol. Targ. Ther.* 2013; 6: 531–8.
- 150.** Schey S.A., Fields P., Bartlett J.B. et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3269–76.
- 151.** Streebly M.J., Gyertson K., Daniel Y. et al. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(1): 41–51.
- 152.** Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R. et al. Randomized, Open Label Phase 1/2 Study of Pomalidomide (POM) Alone or in Combination with Low-Dose Dexamethasone (LoDex) in Patients (Pts) with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Prior Treatment That Includes Lenalidomide (LEN) and Bortezomib (BORT): Phase 2 Results. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2011; 118: 634.
- 153.** Richardson P.G., Siegel D., Baz R. et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2013; 121(11): 1961–7.
- 154.** Leleu X., Attal M., Arnulf B. et al. High Response Rates to Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with Refractory Myeloma, Final Analysis of IFM 2009-02. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2011; 118: 812.
- 155.** Leleu X., Attal M., Arnulf B. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. Published online before print January 14, 2013, doi: 10.1182/blood-2012-09-452375. *Blood* 2013; 121(11): 1968–75.
- 156.** Lacy M.Q., Kumar S.K., LaPlant B.R. et al. Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Relapsed Myeloma: Long Term Follow up and Factors Predicting Outcome in 345 Patients. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2012; 120: 201.
- 157.** Vij R., Richardson P.G., Jagannath S. et al. Pomalidomide (POM) with or without low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): outcomes in pts refractory to lenalidomide (LEN) and/or bortezomib (BORT). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(Suppl.): Abstract 8016.
- 158.** Dimopoulos M.A., Lacy M.Q., Moreau P. et al. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone: demonstrates a significant progression free survival and overall survival advantage, in relapsed/refractory MM: a phase 3, multicenter, randomized, open-label study. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2012; 120: Abstract LBA-6.
- 159.** San-Miguel J.F., Weisel K.C., Moreau Ph. et al. MM-003: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). 2013 ASCO Annual Meeting. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(Suppl.): Abstract 8510.
- 160.** Palumbo A., Larocca A., Montefusco V. et al. Pomalidomide Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2012; 120: 446.
- 161.** Shah J.J., Stadtmauer E.A., Abonour R. et al. A Multi-Center Phase I/II Trial of Carfilzomib and Pomalidomide with Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2012; 120: 74.
- 162.** Richardson P.G., Hofmeister C.C., Siegel D. et al. MM-005: A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose for the Combination of Pomalidomide, Bortezomib, and Low-Dose Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *ASH Ann. Meet. Abstr.* 2012; 120: 727.
- 163.** Mark T.M., Boyer A., Rossi A.C. et al. ClaPD (Clarithromycin, Pomalidomide, Dexamethasone) Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2012; 120: Abstract 77.
- 164.** Jain S., Diefenbach C., Zain J., O'Connor O.A. Emerging role of carfilzomib in treatment of relapsed and refractory lymphoid neoplasms and multiple myeloma. *Core Evid.* 2011; 6: 43–57.
- 165.** Reece D.E. Carfilzomib in multiple myeloma: gold, silver, or bronze? *Blood* 2012; 120(14): 2776–7.
- 166.** Badros A.Z., Vij R., Martin T. et al. Phase I study of carfilzomib in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) and varying degrees of renal insufficiency [ASH abstract]. *Blood* 2009; 114: 3877.
- 167.** Jagannath S., Vij R., Stewart A.K. et al. An open-label single arm pilot phase II study (PX-171-003-A0) of low-dose, single agent carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin. Lymph. Myel. Leuk.* 2012; 12: 310–8.
- 168.** Vij R., Wang M., Kaufman J.L. et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 5661–70.
- 169.** Siegel D.S., Martin T., Wang M. et al. Results of PX-171-003-A1, an open-label, single-arm, phase 2 (ph 2) study of carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM). *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2010; 116(21): 433. Abstract 985.
- 170.** Siegel D.S., Martin T., Wang M. et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(14): 2817–25.
- 171.** Vij R., Siegel D.S., Kaufman J.L. et al. Results of an ongoing open-label, phase II study of carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15s): 573s. Abstract 8000.
- 172.** Vij R., Wang M., Kaufman J.L. et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma [published online ahead of print May 3, 2012]. *Blood*. doi: 10.1182/blood-2012-03-414359.
- 173.** Jakubowiak A.J., Martin T., Singhal S. et al. Responses to single-agent carfilzomib (CFZ) are not affected by cytogenetics in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2011; 22(Suppl. 4): iv122. Abstract 117.
- 174.** Singhal S., Siegel D.S., Martin T. et al. Integrated safety from phase 2 studies of monotherapy carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM): an updated analysis [abstract]. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2011; 118(21): 819. Abstract 1876.
- 175.** Badros A.Z., Vij R., Martin T. et al. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. *Leukemia* 2013; 27: 1707–14.
- 176.** Niesvizky R., Wang L., Orlowski R.Z. et al. Phase Ib multicenter dose escalation study of carfilzomib plus lenalidomide and low dose dexamethasone (CRD) in relapsed and refractory multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2009; 114(22): 128–9. Abstract 304.
- 177.** Wang M., Bensinger W., Martin T. et al. Interim results from PX-171-006, a phase (Ph) II multicenter dose-expansion study of carfilzomib (CFZ = CRd), lenalidomide (LEN), and low-dose dexamethasone (LoDex) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM). *ASCO Ann. Meet.* 2011; 29(15): 8025.
- 178.** Hajek R., Bryce R., Ro S. et al. Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer* 2012; 12: 415.
- 179.** Potts B.C., Albitar M.X., Anderson K.C. Marizomib, a proteasome inhibitor for all seasons: preclinical profile and a framework for clinical trials. *Curr. Cancer Drug Targ.* 2011; 11(3): 254–84.
- 180.** Richardson P.G., Spencer A., Cannell P. et al. Phase 1 clinical evaluation of twice-weekly marizomib (NPI-0052), a novel proteasome inhibitor, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2011; 118(21): 140–1. Abstract 302.
- 181.** Richardson P.G., Baz R., Wang L. et al. Investigational agent MLN9708, an oral proteasome inhibitor, in patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): results from the expansion cohorts of a phase 1 dose-escalation study. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2011; 118(21): 140. Abstract 301.
- 182.** Kumar S., Bensinger W.I., Reeder C.B. et al. Weekly dosing of the investigational oral proteasome inhibitor MLN9708 in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from a phase 1 dose-escalation study [abstract]. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2011; 118(21): 371–2. Abstract 816.
- 183.** Hideshima T., Catley L., Yasui H. et al. Perifosine, an oral bioactive novel alkylphospholipid, inhibits Akt and induces in vitro and in vivo cytotoxicity in human multiple myeloma cells. *Blood* 2006; 107: 4053–62.
- 184.** Mitsiades C.S., Mitsiades N., Poulaki V. et al. Activation of NF-kappaB and up-regulation of intracellular anti-apoptotic proteins via the IGF-1/Akt signaling in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Oncogene* 2002; 21: 5673–83.
- 185.** Jakubowiak A., Richardson P., Zimmerman T.M. et al. Phase I results of perifosine (KRX-0401) in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapse or refractory multiple myeloma (mm) [ASH abstract]. *Blood* 2008; 112: 3691.
- 186.** Richardson P., Lonial S., Jakubowiak A. et al. Multi-center phase II study of perifosine (KRX-0401) alone and in combination with dexamethasone (dex) for patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma: promising activity as combination therapy with manageable toxicity [ASH abstract]. *Blood* 2007; 110: 1164.
- 187.** Richardson P., Wolf J.L., Jakubowiak A. et al. Perifosine in combination with bortezomib and dexamethasone extends progression-free survival and overall survival in relapsed/refractory multiple myeloma patients previously treated with bortezomib: updated phase I/II trial results [ASH abstract]. *Blood* 2009; 114: 1869.
- 188.** Khan N., Jeffers M., Kumar S. et al. Determination of the class and isoform selectivity of small-molecule histone deacetylase inhibitors. *Biochem. J.* 2008; 409: 581–9.
- 189.** Wolf J.L., Siegel D., Matous J. et al. A phase II study of oral panobinostat (LBH589) in adult patients with advanced refractory multiple myeloma [ASH abstract]. *Blood* 2008; 112: 2774.

- 190.** Spencer A., Taylor K.M., Lonial S. et al. Panobinostat plus lenalidomide and dexamethasone phase I trial in multiple myeloma (MM) [ASCO abstract]. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 8542.
- 191.** Berenson J.R., Yellin O., Boccia R.V. et al. A phase I study of oral melphalan combined with LBH589 for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MM) [ASH abstract]. Blood 2009; 114: 1855.
- 192.** Siegel D., Sezer O., San Miguel J. et al. A phase IB, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral panobinostat (LBH589) and I.V. bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma [ASH abstract]. Blood 2008; 112: 2781.
- 193.** San Miguel J., Sezer O., Siegel D. et al. A phase IB, multi-center, open-label dose-escalation study of oral panobinostat (LBH589) and I.V. bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma [ASH abstract]. Blood 2009; 114: 3852.
- 194.** Alsina M., Schlossman R., Weber D.M. et al. PANORAMA 2: a phase II study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2012; 30(Suppl.): Abstract 8012.
- 195.** Richardson P.G., Schlossman R.L., Alsina M. et al. PANORAMA 2: Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed and Bortezomib-Refractory Myeloma. Blood 2013. doi: 10.1182/blood-2013-01-481325 (Epub Ahead of Print: bloodjournal.hematologylibrary.org).
- 196.** Prince M., Quach H., Neeson P. et al. Safety and efficacy of the combination of bortezomib with the deacetylase inhibitor romidepsin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: preliminary results of a phase I trial [ASH abstract]. Blood 2007; 110: 1167.
- 197.** Berenson J.R., Yellin O., Mapes R. et al. A phase II study of a 1-hour infusion of romidepsin combined with bortezomib for multiple myeloma (MM) patients with relapsed or refractory disease. [ASCO abstract]. J. Clin. Oncol 2009; 27: e19508.
- 198.** Harrison S.J., Quach H., Yuen K. et al. High response rates with the combination of bortezomib, dexamethasone and the pan-histone deacetylase inhibitor romidepsin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in a phase I/II clinical trial [ASH abstract]. Blood 2008; 112: 3698.
- 199.** Mann B.S., Johnson J.R., Cohen M.H. et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. Oncologist 2007; 12: 1247–52.
- 200.** Badros A., Burger A.M., Philip S. et al. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma. Clin. Cancer Res. 2009; 15: 5250–7.
- 201.** Jagannath S., Weber D., Sobecks R. et al. The combination of vorinostat and bortezomib provides long-term responses in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [ASH abstract]. Blood 2009; 114: 3886.
- 202.** Siegel D., Jagannath S., Lonial S. et al. Update on the phase IIb, open-label study of vorinostat in combination with bortezomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma [ASH abstract]. Blood 2009; 114: 3890.
- 203.** Siegel D., Weber D.M., Mitsiades C. et al. Combined vorinostat, lenalidomide and dexamethasone therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a phase I study [ASH abstract]. Blood 2009; 114: 305.
- 204.** Voorhees P.M., Gasparetto C., Richards K.L. et al. Vorinostat in combination with pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results of a phase I study [ASH abstract]. Blood 2009; 114: 306.
- 205.** Siegel D.S., Dimopoulos M.A., Yoon S.-S. et al. VANTAGE 095: vorinostat in combination with bortezomib in salvage multiple myeloma patients: final study results of a global phase 2b trial. ASH Ann. Meet. Abstr. 2011; 118: 480.
- 206.** Siegel D., Munster P.N., Rubin E.H. et al. The combined safety and tolerability profile of vorinostat-based therapy for solid or hematologic malignancies [ASH abstract]. Blood 2009; 114: 1710.
- 207.** Raje N., Hari P.N., Vogl D.T. et al. Rocilinostat (ACY-1215), a selective HDAC6 inhibitor, alone and in combination with bortezomib in multiple myeloma: preliminary results from the first-in-humans phase I/II study. ASH Ann. Meet. Abstr. 2012; 120: 4061.
- 208.** Kapoor T.M., Mayer T.U., Coughlin M.L. et al. Probing spindle assembly mechanisms with monastrol, a small molecule inhibitor of the mitotic kinesin, Eg5. J. Cell Biol. 2000; 150: 975–88.
- 209.** Sawin K.E., LeGuellec K., Philippe M. et al. Mitotic spindle organization by a plus-end-directed microtubule motor. Nature 1992; 359: 540–3.
- 210.** Shah J.J., Zonder J., Cohen A. et al. ARRY-520 Shows Durable Responses in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in a Phase 1 Dose-Escalation Study. ASH Ann. Meet. Abstr. 2011; 118: 1860.
- 211.** Shah J.J., Zonder J.A., Cohen A. et al. The Novel KSP Inhibitor ARRY-520 Is Active Both with and without Low-Dose Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Refractory to Bortezomib and Lenalidomide: Results From a Phase 2 Study. ASH Ann. Meet. Abstr. 2012; 120: 449.
- 212.** Leoni L.M., Bailey B., Reifert J. et al. Bendamustine (Trenda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309–17.
- 213.** Michael M., Bruns I., Bolke E. et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Eur. J. Med. Res. 2010; 15: 13–9.
- 214.** Knop S., Straka C., Haen M. et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. Haematologica 2005; 90: 1287–8.
- 215.** Ponisch W., Rozanski M., Goldschmidt H. et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. Br. J. Haematol. 2008; 143: 191–200.
- 216.** Fenk R., Michael M., Zohren F. et al. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk. Lymphoma 2007; 48: 2345–51.
- 217.** Havasi A., Li Z., Wang Z. et al. Hsp27 inhibits Bax activation and apoptosis via a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent mechanism. J. Biol. Chem. 2008; 283: 12305–13.
- 218.** Ciocca D.R., Calderwood S.K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. Cell Stress Chaperones 2005; 10: 86–103.
- 219.** Chauhan D., Li G., Hideshima T. et al. Hsp27 inhibits release of mitochondrial protein Smac in multiple myeloma cells and confers dexamethasone resistance. Blood 2003; 102: 3379–86.
- 220.** Chauhan D., Li G., Shringarpure R. et al. Blockade of Hsp27 overcomes bortezomib/proteasome inhibitor PS-341 resistance in lymphoma cells. Cancer Res. 2003; 63: 6174–7.
- 221.** Badros A.Z., Richardson P.G., Albitar M. et al. Tanespimycin + bortezomib in relapsed/refractory myeloma patients: results from the Time-2 study. Blood 2009; 114: 1871 (ASH abstract).
- 222.** Richardson P., Chanan-Khan A.A., Lonial S. et al. Tanespimycin + bortezomib demonstrates safety, activity, and effective target inhibition in relapsed/refractory myeloma patients: updated results of a phase 1/2 study [ASH abstract]. Blood 2009; 114: 2890.
- 223.** Badros A.Z., Richardson P.G., Albitar M. et al. Tanespimycin + bortezomib in relapsed/refractory myeloma patients: results from the Time-2 study (ASH abstract). Blood 2009; 114: 1871.
- 224.** Lonial S., Jagannath S. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. Haematologica. 13<sup>th</sup> International Myeloma Workshop, Paris, France, May 3–6, 2011; Abstract Book: S22–3.
- 225.** Plesner T., Lokhorst H.M., Gimsing P. et al. Daratumumab, a CD38 monoclonal antibody in patients with multiple myeloma — data from a dose-escalation phase I/II study. 54<sup>th</sup> American Society Hematology Annual Meeting and Exposition; December 8–11, 2012; Atlanta, GA.
- 226.** Харченко М.Ф., Бессмельцев С.С. Значение протеогликанов в патогенезе множественной миеломы. Medline.ru. 2010; 11: 404–23. [Kharchenko M.F., Bessmeltsev S.S. Significance of proteoglycans in pathogenesis of multiple myeloma. Medline.ru. 2010; 11: 404–23. (In Russ.)].
- 227.** Dimopoulos M.A., San-Miguel J.F., Anderson K.C. Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. Eur. J. Haematol. 2010; 86: 1–15.
- 228.** Tai Y.T., Dillon M., Song W. et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. Blood 2008; 112: 1329–37.
- 229.** Hsi E.D., Steinle R., Balasa B. et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 2775–84.
- 230.** Van Rhee F., Szmania S.M., Dillon M. et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. Mol. Cancer Ther. 2009; 8: 2616–24.
- 231.** Lonial S., Vij R., Harousseau J. et al. Multiple Myeloma Research Consortium. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase I/II study. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 8020.
- 232.** Richardson P.G., Jagannath S., Moreau P. et al. A phase 2 study of elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: update results: 54<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 8–11, 2012; Atlanta, GA.

**С.С. Бессмельцев** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора

Адрес для переписки: С.С. Бессмельцев, 191024, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, тел.: +7 (812) 7176780, e-mail: bsshem@hotmail.com