

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

(обзор Rafael Fonseca, Mayo Clinic Arizona Cancer Center)

Стратегии риск-адаптированной терапии миеломы

В терапии множественной миеломы (ММ) произошла революция, когда стали доступны новые препараты. Эти препараты кардинально улучшили возможность достижения ответа на лечение, его качества и продолжительности. Хотя ответ на терапию традиционно не являлся хорошим предиктором отдаленного результата, большинство недавних исследований показывают, что ответ является адекватным сурrogатным показателем улучшения выживаемости. Недавнее исследование 3 фазы Французской группой по миеломе (IFM) показало значительные улучшения в непосредственном ответе и в выживаемости при добавлении талидомида к мелфалановому режиму по сравнению со стандартным режимом мелфалан/преднизолон (МР) и высокодозной терапией с трансплантацией стволовых клеток (НДТ). То же самое показывают данные исследования 2 фазы, касающиеся использования леналидомида в сочетании с дексаметазоном для первичного лечения пациентов. В обзоре представлен логический алгоритм подходов к лечению, основанный на определении степени риска болезни.

Определение болезни «высокого риска»

Правильная идентификация пациентов с высоким риском ранней смерти является первостепенной в установлении правильного лечения и более тщательного наблюдения. Авторы поставили цель определить группу из 25% пациентов, у которых медиана выживаемости была 2 года или менее, как условное определение ММ высокого риска. Напротив, идентификация всех других пациентов (ММ стандартного риска) позволяет оптимизировать их лечение с минимальной токсичностью, избежать чрезмерного лечения. С этой целью наиболее распространенной и приспособленной является международная стадирующая система (ISS), предложенная Greipp и соавторами. Эта классификация основана исключительно на уровне β_2 -микроглобулина и сывороточного альбумина. Пациенты с β_2 -микроглобулином $< 3,5$ мг/дл и альбумином $> 3,5$ мг/дл относятся к I стадии (медиана выживаемости 62 мес),

пациенты с β_2 -микроглобулином $< 3,5$ мг/дл и альбумином $< 3,5$ мг/дл или β_2 -микроглобулином $3,5$ – $5,5$ мг/дл отнесены ко II стадии (медиана выживаемости 44 мес), пациенты с β_2 -микроглобулином более $5,5$ мг/дл — к III стадии (медиана выживаемости 29 мес) независимо от лечебной тактики, возраста или географического расположения.

Для определения прогноза были проанализированы генетические маркеры. Результаты показали, что существуют генетические признаки, определяющие подгруппы болезни с различным исходом, уникальными клинико-патологическими характеристиками и ответом на терапию. По крайней мере два подтипа болезни очевидны: гипердиплоидная ММ (Н-ММ) с низкой частотой IgH транслокаций и негипердиплоидная ММ (NH-ММ) с высоким преобладанием IgH транслокаций. NH-ММ может быть в будущем подразделена на группы со специфическими хромосомными транслокациями t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и другими, менее частыми. Вместе взятые, эти категории охватывают около 85% пациентов. В клинике Mayo они внедрены в рутинную клиническую практику. Эта информация помогает формировать базис для дискуссии о стратегиях ведения пациентов. Пациенты, имеющие какой-либо из следующих маркеров, определяемый методом FISH: t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) или del 17 p13, делецию 13 хромосомы или гиподиплоидию, определяемые цитогенетически, или высокий уровень пролиферации (индекс метки плазматических клеток $> 3\%$), относятся к категории высокого риска. Все другие, имеющие гипердиплоидию, t(11;14), t(6;14) (за исключением пациентов с β_2 -микроглобулином более $5,5$ мг/дл при отсутствии почечной недостаточности или повышенной активности ЛДГ) относятся к стандартному риску. Исходя из этой информации, разработан лечебный алгоритм, который учитывает два главных фактора: является ли пациент оптимальным кандидатом для высокодозной терапии (НДТ) и входит ли пациент в группу высокого риска по генетическим признакам. Информация доступна на сайте www.msmaart.org.

Определять пациентов «высокого риска», для которых необходимы

новые стратегии, возможно с помощью профиля экспрессии генов (GEP). Одна из прописей GEP для ММ высокого риска предложена университетом Арканзаса. Другая пропись GEP основана на анализе генов клеточного цикла. Прогностическая значимость GEP такова, что он будет выполняться в III фазе клинического исследования. Однако рутинное клиническое применение этих прописей является сложным, так как требуется селекция клеток перед выполнением GEP, и даже для опытных лабораторий это может быть затруднительным. Многие другие предложенные прогностические маркеры, которые доступны в литературе, скорее всего, исчезнут с внедрением метода определения группы риска, основанного на исследовании генома.

Роль высокодозной терапии (НДТ) при болезни высокого риска

Главное применение генетической стратификации в настоящее время сосредотачивается на выборе кандидатов для НДТ. Несколько больших исследований показали, что пациенты высокого риска, отнесенные в эту группу на основании генетических исследований, не демонстрируют длительных ответов при НДТ и у многих развивается рецидив в течение 1 года. Этот способ лечения не должен расцениваться, как неэффективный, но его терапевтическое преимущество ограничено короткой продолжительностью ответов и может быть улучшено введением новых препаратов. НДТ в последнее время стала широко используемой и более безопасной, так как смертность при ее проведении меньше 1–2%, эта терапия может выполняться амбулаторно, но остается дорогой и может быть токсичной. Сторонники этого способа лечения утверждали, что поскольку пациенты с болезнью высокого риска имеют более короткие ремиссии, НДТ до сих пор остается эффективной терапией, и для этих пациентов нет способов лучше, чем НДТ. Однако показания для пациентов с болезнью высокого риска остаются неуверенными и самые большие проспективные исследования показали низкий результат. Для ММ высокого риска необходимы лучшие стратегии лечения. Последние исследования показали, что раннее введение бортезомиба приводит к

лучшему качеству ответа и продлевает выживаемость пациентов из группы высокого риска. Учитывая вышеупомянутые ограничения HDT для болезни высокого риска и надежды на бортезомиб, в клинике Mayo у пациентов с болезнью высокого риска, кандидатов на HDT, стволовые клетки собираются после индукции, и бортезомиб вводится рано в ходе лечения.

Индукционная терапия

В настоящее время ожидается, что все больные ММ будут демонстрировать ответ на индукционную терапию и, что только небольшое меньшинство будет оставаться рефрактерным. В исследовании II фазы, проведенном в клинике Mayo, показано, что при комбинации леналидомида с дексаметазоном общий уровень ответа составил 91%. Этот уровень был достигнут при лечении бортезомибом в комбинации с дексаметазоном. Это выше, чем при VAD-химиотерапии, высоких дозах дексаметазона и даже при применении талидомида и дексаметазона в комбинации. Качество, глубина и длительность ответа так же хороши, как и безопасность. Внедрение генетических маркеров, вероятно, будет полезным и для анализа качества ответов. В исследовании E4A03 Восточной Кооперативной Онкологической Группы (ECOG) пациенты, получающие леналидомид с дексаметазоном в низкой дозе, имели 1-годичную вероятность выживания 96% (пресс-релиз ECOG, апрель 2007, доступен на http://www.newratings.com/analyst_news/article_1506504.html). В этом исследовании многие пациенты, несмотря на первоначальные планы провести им раннюю HDT, были отобраны для продолжения терапии леналидомидом с надеждой на дальнейшее улучшение качества ответа через какое-то время. Показано, что с увеличением продолжительности терапии леналидомидом в комбинации с дексаметазоном достижим уровень очень хорошего частичного ответа или даже лучшие показатели у 65% пациентов. Есть надежда, что генетические методы позволят более точно измерить качество полного ответа (CR) и улучшат нашу способность более детально оценивать эффекты терапии.

Токсичность препарата, как и простота его введения учитываются в выборе новых режимов индукции. В исследовании E4A03 использование низких доз дексаметазона (120 мг/цикл в противоположность классическому 12-дневному расписанию, предусматривающему 480 мг/цикл) связано с

улучшением выживаемости, снижением количества инфекций и более низкой частотой венозного тромбоза, что обуславливает более низкую смертность. В то время как смертность при лечении высокими дозами дексаметазона (доза, первоначально выбранная только на эмпирическом основании) приближается к 10%, смертность в исследовании E4A03 при применении более низких доз была меньше 2%. Другие исследования показали превосходный ответ при сочетании низкой дозы дексаметазона с другими агентами типа бортезомиба. Теперь проводятся исследования, направленные на определения возможности полного исключения дексаметазона из схем терапии.

Консолидация

Для консолидации первоначального ответа традиционно использовалась HDT, но ее ограничения, особенно при болезни высокого риска, являются очевидными. Основанное на нескольких недавних исследованиях раннее введение бортезомиба важно при болезни с плохим прогнозом. Mateos et al у пациентов старше 65 лет нашли, что добавление бортезомиба к МР привело к одинаковому уровню ответа независимо от делеции 13 хромосомы (FISH) или статуса IgH генов. Сравнивая свои данные с исторически подобранными случаями, они нашли явное улучшение выживания по сравнению с результатами при использовании МР. Большое международное исследование III фазы (VISTA) было недавно закончено и его результаты должны быть скоро доступны, чтобы подтвердить это в дальнейшем. Несколько других больших исследований показали, что при использовании бортезомиба вероятность ответа была одинаковой у пациентов с или без делеции 13 хромосомы. В клинике Mayo теперь у всех пациентов с болезнью высокого риска — кандидатов на HDT производится ранний сбор стволовых клеток с последующей консолидацией бортезомибсодержащим режимом. Если действительно бортезомибсодержащие режимы приведут к лучшему долгосрочному результату для болезни высокого риска, то это будет главным шагом вперед, позволяя использовать HDT для лечения рецидивов болезни.

Стратегии применения аллогенной трансплантации для ММ высокого риска

Стратегии HDT для лечения ММ продолжают оцениваться. Учитывая сложности этого способа и существенный

риск болезни «трансплантат против хозяина», эту стратегию лечения, возможно, лучше всего сохранить для больных ММ высокого риска. В настоящее время ведутся исследования в разных странах для более точного определения пациентов, подлежащих различным видам HDT.

Поддерживающая терапия

Роль терапии поддержания для ММ — область активного исследования. В то время как интуитивно кажется разумным применять стратегию поддержания для больных группы высокого риска или с персистирующей болезнью, данные, полученные в больших клинических исследованиях, все еще не убедительны. В исследовании, выполненном Университетом Арканзаса, пациенты были рандомизированы на получение поддерживающей терапии талидомидом и наблюдение. Исследование показало увеличение бессобытийной выживаемости, но не было разницы в общей выживаемости. В то же время большое рандомизированное исследование французской кооперативной группы показало, что поддерживающая терапия талидомидом привела к улучшению общей выживаемости. Интересно, что этот эффект был наиболее заметным у пациентов, которые имели делецию 13 хромосомы и у пациентов, не продемонстрировавших очень хорошего частичного ответа после HDT.

Пациенты старшей возрастной группы

Появление новых методов терапии привело к улучшению результатов лечения пожилых пациентов. Пациенты этой группы обычно не являются кандидатами на HDT, они ограничены в вариантах лечения, и поэтому при рецидиве после МР у них применяются менее эффективные способами лечения второй линии. Две главные комбинации появились для терапии пожилых больных: МР в комбинации с иммуномодулирующими препаратами и МР в комбинации с бортезомибом. Оба этих подхода привели к превосходящим результатам по сравнению с предшествующим использованием одного МР. Два больших исследования стоит отметить. Французская группа провела исследование III фазы, которое сравнило МР против МР + талидомид против внутривенного введения мелфалана. Исследование продемонстрировало превосходство МР + талидомид и над МР и над HDT, поэтому-то эта комбинация стала новым стандартом лечения в этой популяции больных. Исследование эф-

фективности бортезомиба в комбинации с МР показало беспрецедентную частоту полных ремиссий (CR): 43% CR и неуверенных CR. Этот эффект наблюдался даже у больных с генетическими показателями высокого риска.

Предварительное сообщение французской кооперативной группы (IFM) показывает, что выгоды МР в сочетании с талидомидом по сравнению с МР также очевидны для больных старше 75 лет. Сравнение МР + бортезомиб против МР (исследования VISTA) уже закончено и результаты нетерпеливо ожидаются. Учитывая, что добавление бортезомиба во многих исследованиях показало дополнительную эффективность при ММ высокого риска, возможно, что для пациентов с плохим прогнозом программа МР + бортезомиб станет новым стандартом, в то время как для пациентов с болезнью стандартного риска использование МР + один из иммуномодулирующих агентов будет достаточным.

В связи с высокой эффективностью указанных комбинаций у пожилых больных возникает вопрос, нужно ли рассмотреть возможность их использования у молодых пациентов в качестве единственной первичной терапии, не применяя HDT. Однако важно помнить, что генетическая природа ММ у пожилых потенциально отличается от таковой у молодых, пожилые пациенты могут чаще иметь более индолентную болезнь (N-MM и t(11;14)(q13;q32)), ММ IgGκ типа, больше повреждение костей и реже делецию 13 хромосомы. Напротив, молодые пациенты будут чаще иметь признаки высокого риска, включая NH-MM, множественные транслокации IgH, IgA λ-изотип, почечную недостаточность, остеодеструкцию и чаще экстрамедуллярную ММ.

Рецидивирующая и рефрактерная ММ

Информация относительно роли генетической стратификации для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ ограничена. Mulligan et al изучили профиль экспрессии генов у больных, включенных в различные исследования. Все эти исследования использовали бортезомиб при рецидивирующей и рефрактерной ММ, поэтому авторы были в состоянии достаточно точно связать вероятность ответа на лечение с определенными факторами, которые они оценили как ответственные за чувствительность. Они нашли активацию NF-κB у пациентов, которые достигли стабилизации болезни или улучшения, и не нашли ее у тех, кто не получил пре-

имущества от лечения. Несмотря на то что это усилие остаётся единственным, оно отражает многообещающий будущий путь для анализа болезни и предполагаемого выбора препарата.

Несколько других исследований показали, что при терапии бортезомибом преодолевается отрицательный эффект делеции 13 хромосомы.

Трансплантация стволовых клеток

Аутологичная трансплантация стволовых клеток у молодых пациентов

Французская кооперативная группа (IFM) в рандомизированном исследовании впервые продемонстрировала преимущества HDT с трансплантацией аутологичного костного мозга (BMT) по сравнению с традиционной химиотерапией (CC) для ММ. В IFM 90 исследовании HDT значительно повысила частоту CR, бессобытийную выживаемость (EFS) и общую выживаемость (OS) у пациентов с вновь диагностированной ММ в возрасте до 65 лет. Следуя этой публикации, были выполнены похожие рандомизированные исследования. Три исследования, включая IFM 90, использовали кондиционирующий режим без или с низкими дозами тотального облучения тела (TBI). При HDT получено увеличение OS во всех трех исследованиях. Высокие дозы TBI или высокие дозы бусульфана были использованы в трех других исследованиях, и ни одно из них не показало преимущества в выживаемости при HDT. В исследовании IFM 95 было показано негативное влияние TBI в кондиционирующем режиме. Пациенты были рандомизированы для получения только высокой дозы мелфалана (HDM) или HDM плюс TBI с поддержкой трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ASCT). Уровни и продолжительность ответа были одинаковы в обеих группах. Однако OS была значительно улучшена в группе только HDM благодаря меньшей токсичности и лучшей выживаемости после рецидива. В совокупности HDM с поддержкой ASCT рассматривается как стандарт лечения у молодых пациентов.

Тандемная аутологичная трансплантация

В исследовании IFM 90 достижение как минимум очень хорошей частичной ремиссии (более 90% снижение M-компонента, очень хорошая частичная ремиссия — VGPR) коррелировало с более длительной выживаемостью. Это показывает, что при миеломе, как и при других гематологических опухолях,

первичной целью индукции и консолидирующей терапии должно быть достижение CR. Barlogie et al из Арканзаса доложили, что подходом к увеличению частоты CR было повторное интенсивное лечение. IFM провела рандомизированное исследование (IFM 94), сравнивающее одиночную и двойную ASCT. В этом исследовании 399 ранее не леченных пациентов моложе 60 лет были равномерно распределены для лечения однократной ASCT с мелфаланом 140 мг/м² (Mel 140) плюс TBI или двойной ASCT, первая с Mel 140 и вторая с Mel 140 + TBI. CR или VGPR была достигнута у 42% пациентов в группе одиночной ASCT против 50% в группе двойной ASCT. Вероятность семилетней EFS была 10 против 20%, а вероятность 7-летней OS — 42 против 21%. Однако преимущество в выживаемости при двойной трансплантации наблюдалось только среди пациентов, которые не достигли VGPR после первой трансплантации. В другой ветви пациенты, уже достигшие VGPR после первой трансплантации, не имели существенных преимуществ от второй трансплантации. Было опубликовано несколько исследований, оценивающих результаты одной и двойной трансплантации. В трех из пяти исследований (включая IFM 94) показано увеличение выживаемости при тандемной трансплантации, а в двух не показано. Таким образом, двойная трансплантация может быть предложена молодым пациентам, не достигшим VGPR после первой трансплантации.

Прогностические факторы при ASCT

Несмотря на значительное улучшение выживаемости пациентов, леченных HDT, наблюдалась большая гетерогенность в результатах терапии. Фактически преимущество HDT не может быть оценено у некоторых из них, поскольку прогрессирование заболевания происходит до выполнения HDT. Даже у тех, которые получают лечение полностью, имеется существенная вариабельность в результатах. Много факторов могут быть ответственными за недостаточную эффективность HDT. Большинство этих факторов связано с биологией болезни.

Международная прогностическая система (ISS) показывает, что простые биологические параметры, такие как β2-микроглобулин (β2m) и уровень альбумина, могли быть использованы для весьма правильного предсказания результата после обычной химиотерапии (CC) или HDT. В группе пациентов, леченных HDT, OS была 111, 66 и 45 мес для пациентов с ISS стадий

1, 2 или 3 соответственно. Возможность предсказания результатов при использовании ISS у пациентов, леченных HDT в исследовании IFM 99, была подтверждена (медиана 48 мес для пациентов стадии 3 и не достигнута у пациентов в стадиях 1 и 2). Однако и уровни β_2m , и альбумина отражают факторы, свойственные болезни, такие как особенность моноклонального белка, массы опухоли, и/или почечной недостаточности. Чтобы привлечь внимание к параметрам, свойственным болезни непосредственно, исследования были сосредоточены на хромосомных аномалиях. Из-за трудностей в получении метафаз в пределах опухолевого клона, большинство исследователей использовало метод FISH. При использовании этой техники показано, что несколько хромосомных аберраций связаны с плохим прогнозом: del(13), t(4; 14), del(17p) или t(14; 16). В исследовании IFM 99 прогностическое значение del(13), t(4; 14) и del(17p) было изучено у более чем 700 пациентов, леченных двойными интенсивными режимами. Показано, что del(13), t(4; 14) и del(17p) были связаны с более короткой выживаемостью. В многовариантном анализе, включающем del(13), t(4; 14), del(17p), добавочный материал в районе 1q, уровень β_2m , анемию, тромбоцитопению и гипоальбуминемия, показано, что 3 параметра были независимыми предикторами более короткой выживаемости: t(4; 14), del(17p) и высокий β_2m . Были и другие факторы, связанные с плохим результатом. Среди них наиболее важный — пролиферативный индекс. Пациенты с высокой пролиферацией патологических клеток имеют короткую выживаемость. Однако этот лабораторный параметр не всегда доступен или должным образом оценивается. Также сообщалось, что предвещающим фактором является ответ на HDT. Однако этот результат доступен только после лечения и поэтому имеет ограниченную ценность до или в течение начальной терапии. Наконец, более свежие исследования показывают ценность исследования генома для прогноза. Анализ результатов терапии пациентов в Арканзасе по программе тотальной терапии II, показал, что набор из 70 (или даже 17) генов может идентифицировать пациентов с быстрой прогрессией. Однако изучение геномного профиля (GEP) не считается стандартным подходом, и его результаты требуют подтверждения в серии независимых исследований, чтобы получить большую прогностическую ценность.

Как улучшить результат ASCT: воздействие новых препаратов

Введение новых агентов, таких как талидомид (THAL), бортезомиб или леналидомид в HDT логично. Оно активно исследовалось для улучшения качества ответа в терапии индукции, HDT и поддерживающей терапии после ASCT.

Новые лекарства в фазе индукции

Пациенты, кандидаты на ASCT, должны избежать терапии индукции с алкилирующими агентами, чтобы обеспечить адекватный сбор стволовых клеток. Дексаметазон (DEX), один или в сочетании с винкристином и доксорубином (режим VAD), долго был стандартным режимом индукции. Однако за последние несколько лет в различных исследованиях показывающие, что комбинация DEX плюс новые лекарства значительно улучшает уровень ответа перед ASCT. Ассоциация THAL и DEX была активно исследована. В сравнительном анализе случай-контроль Savo et al сообщили о 52% PR и 8% CR после VAD, против 76% PR, включая 10% CR, после DEX-THAL. В исследовании III фазы Macro et al сообщили о 7% CR после VAD, против 25% после DEX-THAL. В исследовании III фазы Rajkumar et al получили 41% PR без CR после DEX против 63% PR, включая 4% CR, после DEX-THAL. В исследовании III фазы Goldschmidt et al получили 63% PR, включая 3% CR, после VAD, против 80% PR, включая 7% CR после TAD (THAL, Adriamycin).

Сочетание бортезомиба и DEX было оценено в предварительном исследовании IFM. Было показано, что эта комбинация может индуцировать 67% PR, включая 21% CR. Эта комбинация была сравнена с VAD в большом исследовании 3 фазы (IFM 2005 01). Первый анализ этого протокола сообщил о 82% PR, включая 26% CR с DEX-бортезомиб, против 67% PR, включая 26% CR с VAD.

Ассоциация леналидомид и DEX была оценена в маленьком предварительном исследовании (31 пациент). Rajkumar et al сообщили о беспрецедентной 91% PR, включая 32% CR или почти-CR. Таким образом, хотя рандомизированные исследования все еще продолжаются, следует ожидать, что эти новые лекарства с DEX увеличат PR и CR перед HDT по сравнению с VAD. Кроме того, так как адекватный сбор стволовых клеток был получен с использованием этих новых режимов индукции, особенно с бортезомибом, VAD нельзя продолжать рассматривать как стандартный режим индукции.

Новые лекарства в комбинации с HDT

При MM стандартным режимом HDT является единственный агент Mel (мелфалан) в дозировке 200 мг/м². Попытки улучшить этот режим обычными препаратами или TBI не повысили уровень ответа, но увеличили гематологическую и негематологическую токсичность. Синергистический эффект между бортезомибом и Mel демонстрировался *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, токсичность этих двух препаратов отличается. IFM провела пилотное исследование HDM (200 мг/м² в день -2) и бортезомиб (1 мг/м² в дни -6, -3, +1, +4) с поддержкой ASCT (день 0). 35% больных с признаками плохого прогноза (определенного безуспешной попыткой достичь PR после терапии индукции [n = 26] или безуспешной попыткой достичь VGPR после первой пересадки [n = 9]) были включены в программу. Летальных исходов от токсичности не было, и медиана продолжительности нейтропении (< 500/мм³) и тромбоцитопении (< 20,000/мм³) была 7 и 1 день соответственно. Частота серьезного мукозита (степень 3/4) была 20%. Спустя 3 мес после ASCT наблюдался драматический уровень ответа: 63% VGPR, включая 31% CR. Кроме того, 6 из 9 пациентов, не достигших VGPR после первой ASCT, выполненной с одним Mel, достигли CR (n = 4) или VGPR (n = 2) при использовании этой комбинации. Таким образом, это исследование предполагает, что комбинация бортезомиб и Mel может существенно улучшить норму VGPR по сравнению с одним Mel без дополнительной токсичности. Так как достижение VGPR является одним из самых важных предвещающих факторов для выживания после HDT, эта комбинация может улучшить OS.

Новые лекарства как терапия консолидации/поддержки после трансплантации

Роль поддерживающей терапии при MM остается областью активного исследования. Поддерживающая химиотерапия не продемонстрировала никаких преимуществ. Большинство рандомизированных исследований и метаанализы, оценивая поддерживающую терапию интерфероном, показали скромное увеличение выживаемости без прогрессии (PFS) с минимальным или никаким преимуществом выживаемости после СС или HDT, но добавили токсичность. Поддержка кортикостероидами, как было обнаружено, продлевала продолжительность ответа однако, улучшение показателей выживаемости было скромным. THAL — пероральный агент с иммуномодулирующей

щими свойствами, который является активным у одной трети пациентов с рефрактерной болезнью в дозе 50 мг и без миелосупрессивной токсичности. Таким образом, THAL был привлекательным кандидатом на использование в поддерживающей терапии, особенно после HDT. В 1999, IFM начала рандомизированное исследование (IFM 99 02) с намерением оценить роль THAL как поддерживающего лечения после трансплантации. Спустя два месяца после ASCT, 597 пациентов моложе 65 лет были рандомизированы на отсутствие поддерживающей терапии (плечо А), памидронат (плечо В), или памидронат плюс THAL (плечо С). THAL назначался со средней продолжительностью 15 мес в средней дозировке 200 мг/сут. CR или VGPR были достигнуты у 55% пациентов в плече А, 57% в плече В и 67% в плече С. 3-летняя вероятность EFS после рандомизации составила 36, 37 и 52% соответственно; 4-летняя вероятность OS после диагноза — 77, 74 и 87%. Доля пациентов, которые имели скелетные повреждения, требующие специфической терапии (химиотерапия, облучение или хирургическое лечение), составила 24,

21 и 18% соответственно. Таким образом, THAL улучшает уровень ответа, EFS и OS и должен быть рекомендован. Однако преимущество выживания с THAL не наблюдалось среди пациентов с VGPR после ASCT, поэтому предполагается, что это преимущество не было связано с эффектом поддерживающей терапии. Преимущество выживаемости с THAL наблюдалось только среди пациентов, не достигших VGPR после ASCT, предполагая, что эта преимущество связано с сокращением остаточной массы опухоли. Так как THAL улучшает выживаемость путем консолидации, а не чистым эффектом поддерживающей терапии, прекращение приема THAL как только VGPR будет достигнута (2 или 3 мес), может быть эффективной стратегией с уменьшением побочных эффектов и резистентности к препарату во время рецидива. Кроме того, 39% пациентов должны были прекратить THAL из-за связанных с препаратом неблагоприятных событий, и периферическая нейропатия была главной причиной прекращения терапии. Леналидомид, более мощный аналог THAL без неврологической токсичности, мог бы быть привлекатель-

ным кандидатом для использования в консолидации и для поддерживающей терапии после ASCT. Лечение леналидомидом в настоящее время оценивается несколькими различными группами (IFM, SWOG, CALGB) в Европе и Америке.

ASCT у молодых пациентов

У молодых пациентов одиночная ВДТ с поддержкой ASCT, использующая кондиционирующий режим только Мелфаланом, должна рассматриваться, как стандартное лечение. Двойная трансплантация может быть предложена пациентам, не достигшим VGPR после первой ASCT. Кроме того, внедрение новых лекарств в высокодозную стратегию (индукцию, ВДТ, консолидацию и поддержку) привело к существенному улучшению CR (до 70–80%) и длительности ответа. Различные исследования продемонстрировали, что комбинация CC с новыми препаратами может индуцировать от 70 до 90% PR и 30–40% CR. Таким образом, новые проспективные исследования требуются для сравнения новых лекарств плюс CC против новых лекарств плюс ВДТ/ASCT.

