

Роль трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток в терапии пациентов, страдающих множественной миеломой. Обзор литературы и результаты работы одного центра

Е. И. Дарская, С. М. Алексеев, Ю. В. Рудницкая, Е. В. Бабенко, М. А. Эстрина, Б. В. Афанасьев

High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Survey of literature and experience of department bone marrow transplantation Pavlov State Medical University

E. I. Darskaya, S. M. Alexeev, Yu. V. Rudniskaya, E. V. Babenko, M. A. Ystrina, B. V. Afanassyev

SUMMARY

Autologous stem cell transplantation improves response rates and survival in multiple myeloma (MM). A lot of trials showed benefit from high-dose therapy. Autografted myeloma patients continue to relapse several years after transplantation and the procedure is not curative in the majority of patients. This review focuses on the efficacy of single and double transplantation, incorporating novel agents as part of induction therapy. We have analyzed the results of treatment MM in ours center.

Keywords

multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, efficacy, survival.

Pavlov State Medical University, St.-Petersburg

Контакты: моб. тел. 8-921-979-75-85.

Принято в печать: 15 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) увеличивает частоту ответов и выживаемость пациентов с множественной миеломой (ММ). Эффективность трансплантации аутологичных ГСК доказана многими рандомизированными исследованиями. Несмотря на это, ММ остается инкурабельным заболеванием и у всех пациентов развивается рецидив. В обзоре литературы приводятся результаты наиболее значимых исследований эффективности как одной, так и двойной трансплантации, а также освещены проблемы поиска новых подходов в лечении больных ММ.

Проанализированы результаты лечения больных ММ с применением трансплантации аутологичных ГСК в отделении трансплантации костного мозга для взрослых СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Ключевые слова

множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, эффективность терапии, выживаемость.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) до настоящего времени остается инкурабельным заболеванием. В странах Северной Америки и Европы аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) считается стандартной терапией для вновь выявленных больных ММ. В США и Канаде проводится более 5000 АТГСК в год у пациентов с ММ. Роль АТГСК в лечении ММ была доказана многими рандомизированными исследованиями.

В настоящее время существует два подхода в лечении ММ: высокодозная терапия и стандартная химиотерапия (ХТ). Необходимо, однако, заметить, что термин «стандартная химиотерапия» нельзя считать правильным, т. к. в странах Северной Америки, Европы и других странах высокодозная терапия считается стандартным методом лечения больных с впервые выявленной ММ, не имеющих противопоказаний к применению данного метода. Мы будем подразумевать под терми-

ном «стандартная химиотерапия» лечение цитостатиками без последующей высокодозной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Успехи, достигнутые в лечении ММ за последние 20 лет, связаны с использованием программ, включающих высокодозную терапию, а также новых противомиеломных препаратов. Применение высокодозных режимов с последующей трансплантацией аутологичных или аллогенных ГСК увеличило как общую, так и безрецидивную выживаемость пациентов с ММ, улучшило качество их жизни, однако, несмотря на это, остаются неясными многие вопросы, требующие дальнейшего изучения, а именно:

- поиск наиболее оптимальной индукционной терапии;
- улучшение режимов кондиционирования перед АТГСК — эскалация дозы мелфалана и интеграция в режимы кондиционирования новых противомиеломных препаратов;

- стратификация групп риска и выбор адекватного времени проведения и количества ТГСК;
- выбор адекватной поддерживающей терапии — интерферон- α , кортикостероиды, талидомид, комбинированная ХТ, новые препараты;
- иммунотерапия — вакцины.

Большинство пациентов с вновь диагностированной ММ в возрасте моложе 65 лет могут быть кандидатами для высокодозной терапии, для этих пациентов индукционная терапия не должна содержать препаратов, вызывающих кумулятивный миелосупрессивный эффект, т. к. данная терапия препятствует получению адекватного количества и качества стволовых гемопоэтических клеток периферической крови (СГКПК). Программное лечение с АТГСК включает несколько этапов терапии: индукционная терапия, аферез СГКПК (чаще всего после высоких доз циклофосфана — 4 г/м²) и высокие дозы мелфалана с последующей АТГСК.

В настоящее время исследуется роль поддерживающей терапии после АТГСК.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫСОКОДОЗНОЙ И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

Многие рандомизированные исследования [1, 2] подтвердили преимущество АТГСК по сравнению со стандартной ХТ и показали как увеличение частоты ответов на терапию, так и увеличение бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) пациентов. Первым проспективным исследованием, сравнивавшим эффективность стандартной терапии и программы с АТГСК, было исследование IFM-90, включившее 200 пациентов в возрасте до 65 лет. Это исследование убедительно доказало преимущества высокодозной ХТ. Пациенты наблюдались в течение 7 лет [1].

Результаты этого исследования приведены в табл. 1.

Результаты других многоцентровых исследований, также продемонстрировавшие преимущества высокодозной терапии по сравнению со стандартной (например, MRC VII) [2], были опубликованы в 2003 и 2004 гг. В исследовании MRC VII было включено 407 ранее нелеченных пациентов в возрасте моложе 65 лет и продемонстрировано преимущество высокодозной терапии у пациентов из группы высокого риска, т. е. с высоким уровнем $\beta 2$ -микроглобулина.

Результаты исследования MRC VII приведены в табл. 2.

Прспективные рандомизированные исследования, проведенные группой IFM [1] (Франция) и британской груп-

пой [2], убедительно доказали, что АТГСК в качестве первой линии терапии увеличивала частоту полных ремиссий (ПР), БСВ и ОВ пациентов с ММ. Однако существует два исследования, не показавшие преимуществ использования АТГСК [3, 4]. Исследование US-группы (США) не подтвердило значительного увеличения частоты ПР в группе АТГСК по сравнению со стандартной терапией. Необходимо заметить, что в этом исследовании режим кондиционирования включал 140 мг/м² мелфалана с тотальным облучением тела (ТОТ), в настоящее время подобный режим кондиционирования не применяется. В то же время в этом исследовании в группу АТГСК входили пациенты, не ответившие на стандартную терапию, что, безусловно, ухудшало ОВ в группе пациентов, получивших АТГСК.

МАГ-группа (Франция) [3] также не показала разницы в выживаемости между пациентами с ранней и поздней АТГСК.

РЕТНЕМА-группа (Испания) [4] рандомизировала пациентов в зависимости от ответа на индукционную терапию, а именно: больные, у которых достигнут ответ при индукционной терапии, в дальнейшем получали высокодозную терапию, не достигшие частичного ответа продолжали получать терапию без последующей АТГСК. Хотя частота ПР была выше в группе АТГСК, однако разница в БСВ и ОВ между двумя исследуемыми группами отмечена не была.

В группе пожилых больных преимущества АТГСК не были показаны несколькими группами исследователей. Эти данные важны, т. к. средний возраст больных с вновь диагностированной ММ составляет 66 лет, в то время как средний возраст пациентов в группе АТГСК в исследованиях IFM и MCR был 55 и 57 лет соответственно. Оба эти исследования подтверждают преимущества АТГСК перед стандартной ХТ. Однако рандомизированное исследование, проведенное группой МАГ у пациентов в возрасте от 55 до 57 лет, с последующим 10-летним наблюдением показало, что, несмотря на большую частоту ответов и БСВ в группе АТГСК, ОВ не различалась в группах АТГСК и стандартной ХТ.

В настоящее время многие исследователи считают получение ПР или очень хорошего частичного ответа предиктором улучшения выживаемости больных ММ. АТГСК увеличивает выживаемость пациентов, ответивших на индукционную терапию [3].

В настоящее время нет единого мнения о применении одной или двойной АТГСК. Однако, по данным исследований IFM и других групп по изучению ММ, частота ПР после одной АТГСК составляет 25–35 %, в то время как ожидаемая частота ПР после двойной АТГСК — 35–50 %.

Таблица 1. Эффективность терапии и выживаемость пациентов с ММ в зависимости от интенсивности проводимого лечения

Ответ и выживаемость	Стандартная терапия	Высокодозная терапия	<i>p</i>
Общий ответ	57 %	81 %	< 0,001
Полный ответ	5 %	22 %	< 0,001
Медиана БСВ	18 мес.	28 мес.	0,01
7-летняя БСВ	8 %	15 %	< 0,001
Медиана ОВ	44 мес.	57 мес.	0,03
7-летняя ОВ	25 %	43 %	< 0,001

Таблица 2. Эффективность лечения и выживаемость пациентов с ММ в зависимости от терапии

Ответ и выживаемость	Стандартная терапия	Высокодозная терапия	<i>p</i>
Общий ответ	66 %	89 %	Нет данных
Полный ответ	8 %	44 %	< 0,001
Медиана БСВ	19,5 мес.	31,2 мес.	< 0,001
Медиана ОВ	42,2 мес.	56,3 мес.	< 0,001

Резистентные к лечению больные

Поиски адекватных подходов к лечению пациентов, резистентных к терапии первой линии, по-прежнему остаются важной и до сих пор не разрешенной задачей.

У пациентов, не ответивших на индукционную терапию, т. е. имевших только минимальный ответ, или первично-резистентных, АТГСК остается наиболее эффективным методом получения ответа на терапию. По данным R. Alexanian [5], пациенты с первично-резистентным течением на фоне индукции ремиссии и получившие интенсификацию в течение первого года, продемонстрировали ответ на терапию в 69 % случаев, в т. ч. ПР были достигнуты у 16 % больных; выживаемость пациентов этой группы была выше по сравнению с контрольной группой без АТГСК. Выполнение АТГСК спустя 1 год и более было менее эффективно для этой группы пациентов, что еще раз подтверждает значение ранней АТГСК для больных с минимальным ответом или ре-

зистентных к индукционной терапии. В другом исследовании [6] 40 % пациентов, не ответивших на индукционную терапию CVAMP (циклофосфан, винкристин, доксорубин, метилпреднизолон), имели ПР после высокодозной терапии (200 мг/м² мелфалана).

В клинике Мейо (США) проводилось исследование по сравнению эффективности высокодозной терапии [7] в двух группах больных: у пациентов с первично-резистентным течением ПР была достигнута в 20 % случаев, в группе химиочувствительных больных — в 35 %; однако обе эти группы имели сходные показатели безрецидивной выживаемости.

Таким образом, по мнению многих авторов, отсутствие ответа на индукционную терапию не препятствует получению хорошего ответа после АТГСК. Рандомизированные данные показывают увеличение выживаемости и демонстрируют улучшение качества жизни при ранней АТГСК в группе первично-резистентных пациентов [7].

Новые подходы

Традиционно в качестве индукционной терапии перед АТГСК в большинстве исследований использовался режим VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон), предложенный Б. Барлоги [8]. У 50 % пациентов, получавших схему VAD в качестве индукции ремиссии, наблюдался ответ на терапию, из них у 5–10 % больных достигалась ПР. В последнее десятилетие в качестве индукционной терапии используются новые противомиеломные препараты, такие как талидомид, леналидомид, велкейд. Применение новых препаратов увеличивает количество ответов. Недавние данные показывают, что использование новых противомиеломных препаратов способствует получению ответа на терапию в 100 % случаев, в т. ч. у 70 % больных наблюдаются очень хорошие частичные ответы и почти полные ремиссии (пПР) [9]. Комбинация талидомида с дексаметазоном в отличие от схемы VAD не требует постановки центрального венозного катетера. Частота ответа при этом индукционном режиме составляет 58 %, однако необходимо отметить и высокую частоту развития такого осложнения, как тромбоз (18 %) [10]. Велкейд- и леналидомидсодержащие режимы также с успехом применяются в качестве индукционной терапии, частота ответов достигает 70–90 %.

В табл. 3 приведены данные об эффективности различных индукционных режимов, используемых у нелеченных ранее пациентов.

Учитывая эффективность режимов ХТ с использованием новых агентов, возникает вопрос о целесообразности

Таблица 3. Эффективность различных индукционных режимов, используемых у нелеченных ранее больных ММ

Автор	Режим	Общий ответ, %	Частота ПР + пПР, %	Число пациентов
Cavenagh [11]	PAD	95	29	21
Harousseau [12]	VD	73	17	18
Jagannath [13]	VD или V	88	25	32
Wang [14]	VDT	92	19	36
Richardson [15]	V	30	11	46
Barlogie [16]	VDT-PAGE + двойная АТГСК	Нет данных	81 после АТГСК	113
Rajkumar [17]	Леналидомид + Д	91	38	34
Rajkumar [18]	TD	63	—	103
Goldschmidt [19]	TAD + АТГСК	80	7	406

Сокращения: PAD — велкейд + адриабластин + дексаметазон; VD — велкейд + дексаметазон; V — велкейд; VDT — велкейд + талидомид + дексаметазон; TD — талидомид + дексаметазон; TAD — талидомид + адриабластин + дексаметазон.

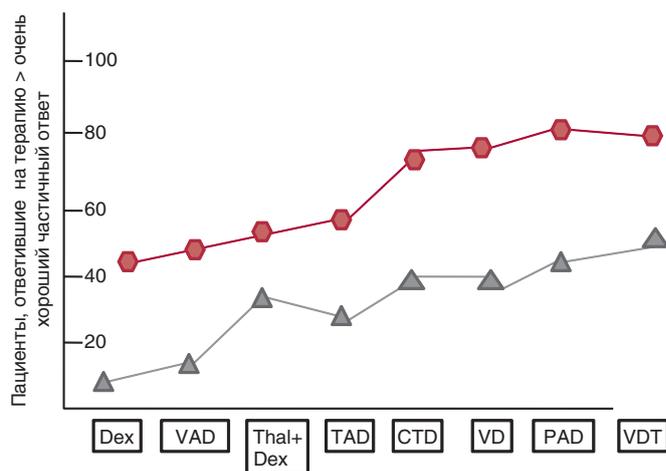


Рис. 1. Сравнительная эффективность стандартной и высокодозной терапии при использовании в индукции ремиссии новых противомиеломных препаратов

дополнительного проведения АТГСК. Однако, как видно на рис. 1, применение новых препаратов в индукционной терапии с последующей АТГСК увеличивает ответ на терапию по сравнению с использованием этих препаратов без последующей АТГСК [20–24].

Возможность получать ПР или пПР, используя новые индукционные режимы, уже до АТГСК должна, по мнению многих исследователей, увеличить выживаемость пациентов. Большинство исследований подтвердило улучшение выживаемости у пациентов, достигших ПР или пПР, однако долгосрочных результатов еще нет.

Необходимо заметить, что продолжительность ПР, достигнутых на фоне применения новых препаратов без последующей АТГСК, в настоящее время также еще не определена.

Факторы риска

Факторами риска при ММ являются высокий уровень β2-микроглобулина, низкий уровень альбумина, высокий уровень индекса клеточной пролиферации, высокая активность лактатдегидрогеназы, наличие неблагоприятных цитогенетических поломок. Система стадирования ВОЗ при ММ использует такие показатели, как уровень альбумина и β2-микроглобулина. Стадия ММ служит предиктором ОВ даже у больных, получивших АТГСК в первые 9 мес. от момента диагностики, а именно 111, 68, 45 мес. соответственно в зависимости от стадии на момент диагностики [25].

К неблагоприятным цитогенетическим поломкам при ММ относятся t(4;14)(p16q32), 17p-, 13q-, 1q-, гипоплоидия.

Делеция хромосомы 13 — наиболее изученная хромосомная поломка при ММ. По данным некоторых авторов [26], негативное влияние делеции хромосомы 13 на выживаемость не преодолевается даже после АТГСК и аллогенной трансплантации. Медиана выживаемости после одной АТГСК у пациентов с делецией хромосомы 13 составляет 24–27 мес. по сравнению с 60 мес. у пациентов без данной хромосомной аномалии.

Другие цитогенетические поломки с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (14q32) связаны с различной выживаемостью. Аберрации с вовлечением тяжелых цепей иммуноглобулинов и 4p16 или 16q23 ассоциируются с очень плохой выживаемостью (табл. 4). Напротив, у больных ММ с t(11;14) наблюдается улучшение выживаемости. Гиподиплоидия также связана с плохой выживаемостью [25].

Таблица 4. Общая выживаемость пациентов, получивших АТГСК, в зависимости от наличия цитогенетических поломок [26]

Поломка	Количество пациентов	Медиана ОВ	Риск уменьшения ОВ в зависимости от поломок (95% ДИ)*	p
Делеция Р53	10	14,7	4,5 (1,5–13,1)	0,0025
t(4;14)	15	18,3	4,8 (1,8–12,7)	0,0005
t(11;14)	16	37,2	1,5 (0,5–4,8)	0,5231
Делеция 13q	39	34,4	2,3 (1,0–5,2)	0,0498
Без поломок	43	Не достигнута	1,0	

* 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Выбор оптимального времени и режимов кондиционирования для АТГСК

Как показали многие исследования, ОВ пациентов, получивших раннюю и позднюю АТГСК, не различалась. Большинство исследователей не подтвердили статистически достоверной разницы ОВ у больных с ранней и поздней АТГСК (табл. 5).

Таблица 5. Выживаемость больных ММ в зависимости от времени проведения АТГСК

Исследование	Результат
J.-L. Harousseau [27]	Нет достоверной разницы в ОВ и БСВ при ранней и поздней АТГСК
J. P. Fermand [28]	Нет разницы в ОВ (65 и 64 мес.), но ранняя АТГСК улучшает БСВ (39 vs 13 мес.) и качество жизни пациентов
A. Alegre [29]	Улучшение ОВ и БСВ связано с меньшими курсами ХТ
S. Kumar [30]	Сравнимая ОВ, но лучшая БСВ при ранней АТГСК

Однако ранняя трансплантация (менее 1 года от начала индукционной терапии) предпочтительнее поздней, т. к. уменьшает токсичность алкилирующих цитостатиков и вероятность повреждения АТГСК. К тому же у пациентов с ранней АТГСК качество жизни лучше.

Барт Барлоги в университете Арканзаса впервые применил **двойную АТГСК** в качестве системной терапии ММ в своей программе Total Therapy I; ПР была достигнута у 41 % больных, медиана ОВ составляла 79 мес. [31]. IFM 94 было первым рандомизированным исследованием по сравнению эффективности одной и двойной АТГСК. Предполагаемая бессобытийная 7-летняя выживаемость после одной АТГСК составила 10 % по сравнению с 20 % после двойной АТГСК, соответственно наблюдалось и увеличение ОВ с 21 до 42 %. В целом данные указывают, что двойная АТГСК увеличивает безрецидивную выживаемость, в то время как влияние ее на ОВ различается в разных исследованиях [32–35].

Результаты программы Total Therapy II с применением талидомида и последующей двойной АТГСК показали увеличение частоты ПР до 60 % и улучшение 5-летней БСВ до 50 %. 10-летняя БСВ и ОВ пациентов, лечившихся по про-

грамме Total Therapy III с включением бортезомиба в индукционную и посттрансплантационную терапию (891 пациент), составили 18 и 23 % соответственно [36].

Два исследования [32, 33] показали, что двойная АТГСК наиболее эффективна и целесообразна у пациентов, не достигших ПР или пПР после первой АТГСК.

Другая стратегия, применяемая некоторыми исследователями для терапии ММ, — собирать СГКПК в количестве, достаточном для двух трансплантаций, но вторую АТГСК проводить при появлении признаков рецидива заболевания. В настоящее время еще недостаточно данных для суждения о целесообразности подобного подхода.

Сравнение эффективности одной и двойной АТГСК, по данным рандомизированных исследований, представлено в табл. 6.

Использование мелфалана в дозе более 200 мг/м² до АТГСК ограничивается развитием тяжелых мукозитов. Использование мелфалана в дозе 240–300 мг/м² совместно с амифостином снижает риск развития мукозитов III–IV степени токсичности и повышает частоту ПР после одной АТГСК до 60 %. Наиболее приемлемой дозой в данном случае некоторые исследователи считают 280 мг/м² [41].

Введение новых препаратов в режимы кондиционирования

Использование новых препаратов в сочетании с высокими дозами мелфалана в качестве режима кондиционирования перед АТГСК в настоящее время еще недостаточно изучено. По данным Б. Барлоги, добавление бортезомиба в режим кондиционирования увеличивает частоту ПР [42].

Поддерживающая терапия

Интерферон в качестве поддерживающей терапии использовался во многих исследованиях. Результаты длительного наблюдения показали, что он не может быть рекомендован в качестве стандартной поддерживающей терапии из-за токсичности и недостаточной эффективности. Исследования не продемонстрировали увеличения беспрогрессивной (БПВ) и ОВ пациентов, получавших в качестве поддерживающей терапии интерферон-α [43]. Поддерживающая терапия талидомидом и памидронатом после высокодозной терапии может увеличивать продолжительность полученного ответа и уменьшать выраженность остеодеструктивного синдрома [44]. В исследовании IFM сравнивались три группы пациентов после АТГСК: пациенты первой группы не получали поддерживающей терапии, пациенты второй группы получали поддерживающую терапию только памидронатом, и пациенты третьей группы получали талидомид в сочетании с памидронатом. В этом исследовании было показано, что 3-летняя БПВ была значительно выше в третьей группе (56 %) по сравнению со второй (37 %) и первой группами (34 %).

Группа исследователей из Университета Арканзаса (США) впервые использовала повторные курсы миелосу-

Таблица 6. Рандомизированные исследования по сравнению эффективности одной и двойной АТГСК

Исследование	Число пациентов	Режимы кондиционирования 1 и 2 АТГСК	ПР, % (одна/две)	ОВ, % (одна/две)	БСВ, % (одна/две)	Срок наблюдения, мес.	Возраст пациентов, лет
IFM-04 [37]	399	Мелфалан 140 мг/м ² + TOT и мелфалан 140 мг/м ²	42/50	25/30	48/58	75	< 60
HOVON 94 [35]	354	Мелфалан 140 мг/м ² и циклофосфан 120 мг/кг + TOT	13/28	20/22	55/50	56	< 63
GMMG 03 [38]	261	Мелфалан 200 мг/м ² + мелфалан 200 мг/м ²	—	23/29	Нет разницы	—	60
MAG 96 [39]	287	Мелфалан 140 мг/м ² + этопозид + циклофосфан + TOT и мелфалан 140 мг/м ² + мелфалан 140 мг/м ² + TOT	38/37	31/33	48/72	52	56
Bologna [40]	228	Мелфалан 200 мг/м ² + мелфалан 200 мг/м ² + бусульфид 12 мг/кг	35/48	22/35	59/73	55	60

прессивной терапии после АТГСК. Программа Total Therapy II включала индукцию ремиссии с последовательным использованием VAD, DCEP (дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, цисплатин) и CAD (циклофосфамид, доксорубин, дексаметазон) с или без талидомида с последующей двойной АТГСК и консолидирующей терапией по схеме DCEP и CAD и поддержкой интерфероном. Она показала эффективность подобного лечения. Частота ПР или пПР была 80 % с увеличением БПВ и ОВ по сравнению с программой Total Therapy I у пациентов без делеции хромосомы 13 и гиподиплоидии [45, 46]. Результаты Total Therapy II показали большую частоту достижения ПР и увеличение продолжительности БПВ при использовании талидомида. Однако улучшения ОВ не наблюдалось, а пациенты, получавшие талидомид, имели худшую выживаемость на фоне рецидива. Важной находкой было выявление новой неблагоприятной цитогенетической поломки — 1q21 [47].

Новые препараты были введены в посттрансплантационную терапию в программе Total Therapy III, включавшую VDT-PAGE (бортезомиб, дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид) и VDT (бортезомиб, дексаметазон, талидомид) после АТГСК [48]. Результаты этого исследования показали, что добавление бортезомиба способно преодолеть негативное влияние делеции хромосомы 13 и улучшить эффект терапии больных из группы высокого риска — с t(4;14) и 1q21 [49].

В настоящее время продолжают клинические исследования по изучению эффективности различной поддерживающей терапии после АТГСК. В исследовании NOVON-65/GMMG-HD4 сравнивается эффективность посттрансплантационной терапии талидомидом и бортезомибом [24]. Эффективность леналидомида в качестве посттрансплантационной поддерживающей терапии изучается сейчас во многих клинических исследованиях.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

В исследование вошли пациенты с ММ, лечившиеся в отделении трансплантации костного мозга для взрослых Института детской гематологии и транспантологии им. Р.М. Горбачевой в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. В протокол включались больные с верифицированным диагнозом ММ I–III стадии в возрасте до 61 года и с отсутствием тяжелой сердечной недостаточности III–IV функционального класса, печеночной и почечной недостаточности и креатинином сыворотки крови менее 200 мкмоль/л.

Диагноз ММ ставился на основании международных критериев, эффективность терапии определялась по критериям ЕВМТ.

АТГСК была выполнена у 60 пациентов, из них у 45 — одна АТГСК и у 15 — двойная АТГСК.

IA стадия ММ была у 5 больных, IIА — у 14, IIВ — у 1, IIIА — у 34 и IIIВ — у 5 больных. У 32 пациентов была выявлена ММ IgG, у 14 — ММ IgA, у 11 — ММ Бенс-Джонса, у 1 — биклональная ММ, у 2 пациентов иммунологический вариант не был верифицирован.

По возрасту пациенты распределялись следующим образом: моложе 40 лет — 5 пациентов, от 40 до 55 лет — 33 пациента, старше 55 лет — 22 пациента.

В качестве индукционной терапии пациенты получали следующие режимы: схема VAD-D-D (винкристин, доксорубин 96-часовая в/в инфузия и дексаметазон) в количестве 4–6 курсов была применена у 32 больных; идарубин + дексаметазон — у 6; схема PAD (велкейд, доксорубин, дексаметазон) — у 10; схема VD (велкейд, дексаметазон) — у 5;

12 пациентов, лечившихся на начальных этапах в других учреждениях, получали другие схемы (CVAD, M2, MP, CGVP).

В качестве индукции ремиссии 11 пациентов получали две линии ХТ и более.

Пациентам, ответившим на индукционную терапию или интенсификацию, проводился аферез СГКПК после мобилизации колониестимулирующего фактора.

По окончании индукционной терапии 38 пациентов получали в качестве интенсификации следующие схемы: Dexam-VEAM (15 больных), высокие дозы циклофосфана (20 больных), IEV (2 больных), EDAP (1 больной). АТГСК по возможности собирались в количестве, достаточном для двух трансплантаций. Эффективность афереза контролировалась по количеству собранных CD34⁺-клеток.

В качестве режима кондиционирования первой трансплантации все пациенты получали высокие дозы мелфалана: 200 мг/м² — 44 пациента, 180 мг/м² — 9, 140 мг/м² — 5, 160 мг/м² — 2 больных. Режим кондиционирования при второй трансплантации у всех больных включал мелфалан 200 мг/м².

Результаты трансплантации

Из 45 пациентов, получивших одну АТГСК, эффект был оценен у 44.

Одна пациентка умерла в первые 30 дней после трансплантации от присоединившейся инфекции.

Среди больных, получавших в качестве индукционной терапии схему VAD-D-D, у 14 достигнута ПР или пПР, у 10 — частичный ответ, у 8 больных отмечалась прогрессия заболевания. Индукционную терапию по схеме идарубин + дексаметазон получили 6 пациентов: у 2 больных достигнута ПР или пПР, у 3 — частичный ответ, прогрессия заболевания наблюдалась у 1 пациента. 3 больных, получавших в качестве индукционной терапии схему PAD, достигли ПР или пПР, 6 — частичного ответа, у 1 больного наблюдалась стабилизация заболевания. Из 5 пациентов, проходивших терапию VD, у 4 достигнута пПР, у 1 наблюдалась прогрессия заболевания.

При рестадировании спустя 2 мес. после первой АТГСК у 45 больных была констатирована ПР или пПР; у троих пациентов, ответивших на индукционную терапию, но потерявших ответ и находившихся на момент трансплантации в стадии прогрессии заболевания, также была достигнута пПР; у 8 пациентов наблюдался частичный ответ, у 2 — стабилизация заболевания.

Однако целью высокодозной ХТ с использованием АТГСК является не столько достижение ремиссии, сколько увеличение продолжительности жизни пациентов. На рис. 2 показана ОВ пациентов ММ после высокодозной терапии.

На рис. 2 видно, что 5-летняя ОВ больных составила 45 %, медиана ОВ — 55 мес.

Предположительная ОВ пациентов после одной АТГСК зависит от величины ответа на индукционную терапию. На рис. 3 показано, что 5-летняя ОВ пациентов, достигших по окончании индукционной терапии только стабилизации заболевания, не превышает 40 %, тогда как в группе пациентов, достигших частичного ответа или ПР либо пПР, она значительно выше — 60 и 48 % соответственно. Уменьшение ОВ в группе больных, достигших ПР или пПР, по сравнению с группой пациентов, достигших частичного ответа, видимо, связано с тем, что часть больных этой группы не получала интенсификации.

Об эффективности трансплантации костного мозга в гораздо большей степени можно судить, анализируя продолжительность БПВ пациентов.

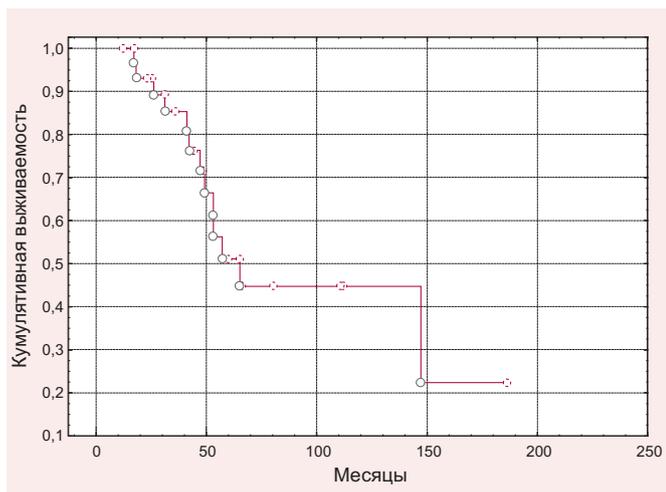


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов после одной АТГСК

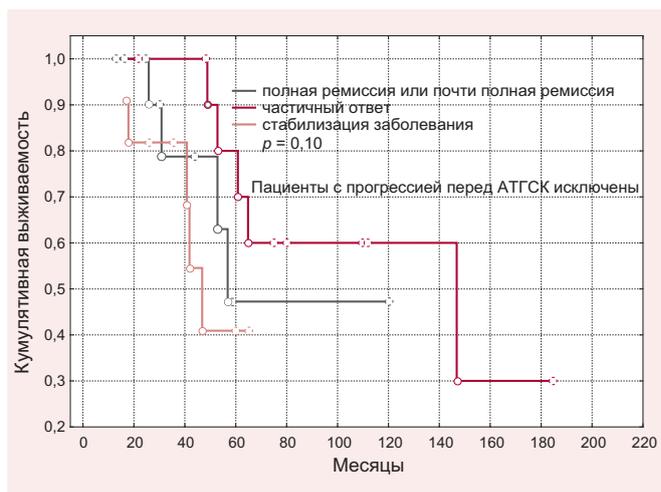


Рис. 3. Зависимость общей выживаемости пациентов после одной АТГСК от ответа на индукционную терапию

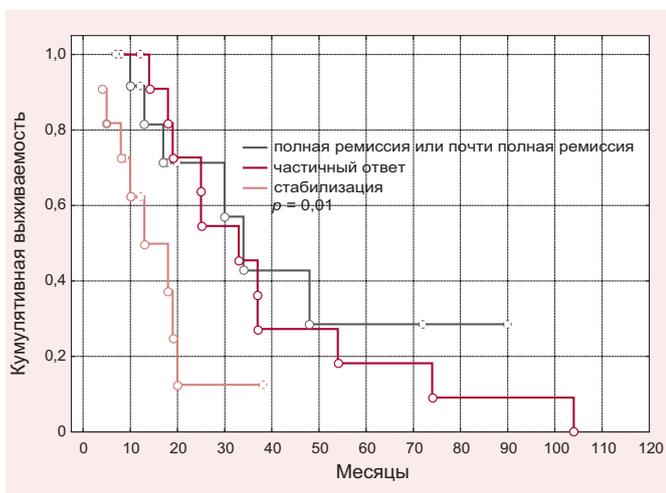


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость после одной АТГСК в зависимости от ответа на индукционную терапию

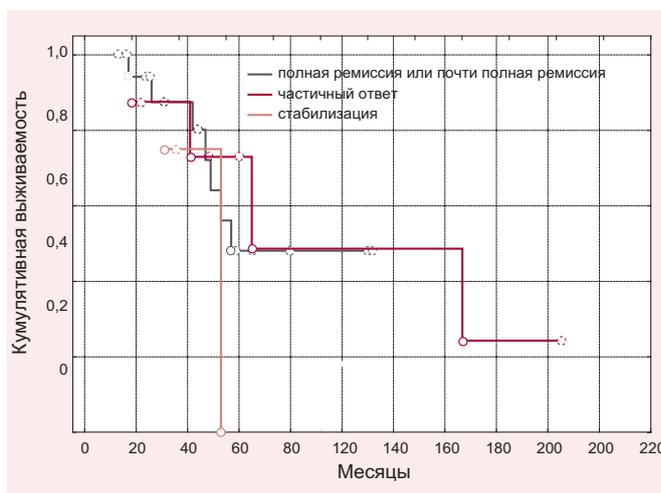


Рис. 5. Общая выживаемость после одной АТГСК в зависимости от состояния до трансплантации

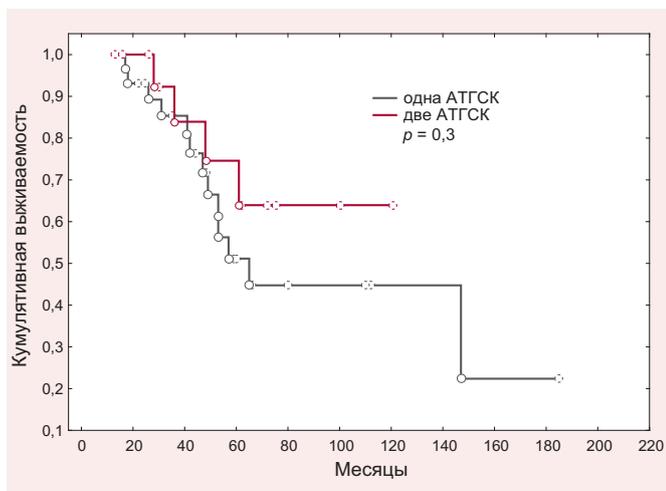


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов в зависимости от количества АТГСК

На рис. 4 видно, что медиана БПВ в группе пациентов, ответивших на индукционную терапию ПР или пПР, составляет 36 мес., в группе пациентов с частичным ответом — 33 мес., в группе пациентов со стабилизацией или прогрессией на фоне индукции ремиссии — 12 мес. Отсутствие значимых различий в первых двух группах пациентов можно объяснить тем, что больные, ответившие на индукционную терапию только частичной ремиссией, как правило, дополнительно по-

лучали 1 или 2 курса интенсификации в отличие от пациентов, достигших после индукционной терапии ПР или пПР.

Многие исследователи считают, что на продолжительность жизни пациента влияет не только ответ на индукционную терапию, но в еще большей степени ответ, полученный перед АТГСК. Наши данные также подтверждают это предположение.

На рис. 5 представлена ОВ пациентов в зависимости от величины ответа перед АТГСК. ОВ больных, ответивших на предшествующую терапию (индукцию ремиссии или интенсификацию), значительно превышала выживаемость больных, не ответивших на предшествующую терапию, т. е. имевших стабилизацию или прогрессию заболевания. 5-летняя ОВ в первых двух группах составила 48–49 %, тогда как в третьей группе 5-летняя ОВ равнялась 0.

В нашем исследовании двойную АТГСК получили 15 больных, что затрудняет статистический анализ этой группы пациентов, а также сравнение с пациентами после одной АТГСК.

Однако, как видно на рис. 6, ОВ пациентов после двух АТГСК была лучше по сравнению с выживаемостью пациентов после одной АТГСК: 5-летняя выживаемость в первой группе составила 63 %, во второй группе — 42 %. Различия не были статистически достоверными, что, вероятно, связано с различным количеством пациентов в группах.

БПВ пациентов в обеих группах была сравнима, что объясняется неоднородностью пациентов в группе с двойной трансплантацией. У части больных вторая АТГСК применя-

лась через 2–4 мес. после первой для консолидации полученного ответа. У части пациентов перед второй АТГСК имела прогрессия заболевания.

ВЫВОДЫ

Высокодозная ХТ с последующей АТГСК — эффективный метод лечения больных с впервые выявленной ММ.

Лучшие результаты наблюдаются у пациентов, ответивших на индукционную терапию, продолжительность жизни больных зависит от эффективности индукционной терапии и интенсификации, а также от момента получения фазы плато. Выживаемость пациентов, получивших АТГСК в период прогрессии заболевания, значительно хуже (5-летняя выживаемость равна 35 %) по сравнению с пациентами, имевшими на момент трансплантации частичный или полный ответ (50 %).

ОВ пациентов, получивших двойную АТГСК, выше по сравнению с пациентами, получившими одну АТГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma/Intergroup Francais du Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 35: 91–7.
2. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1875–83.
3. Blade J., Rosinol L., Suredia A. et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy. Long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755–9.
4. Fermand J.P., Katsahian S., Divine M. et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in multiple myeloma patients aged 55–65 years: Long-term results of a randomized control trial from the Croup Myeloma-Autogreffe. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9227–33.
5. Alexanian R., Weber D., Delasalle K. Clinical outcomes with intensive therapy for patients with primary resistant multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 34: 229–34.
6. Singhal S., Powles R., Sirohi B. et al. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. *Haematologica* 2002; 30: 673–9.
7. Kumar S., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Haematologica* 2004; 34: 161–7.
8. Barlogie B., Tucker S., Alexanian R. Vad-based regimes as treatment for multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 1990; 33: 86–9.
9. Richardson P., Mitsiades C., Laubach J. et al. Realizing the Anticancer Potential of Proteasome Inhibition: The Clinical Development of Bortezomib and Second-generation Proteasome Inhibitors. *Blood* 2008; 112: Abstract 92.
10. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D.H. et al. Thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (E1A00): Results of a phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004; 104: 63a.
11. Cavenagh J., Popat R., Curry N. et al. PAD combination therapy (PS-34-1/bortezomib, adriamycin and dexamethason) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: 413a.
12. Harousseau J.L., Attal M., Leleu X. et al. Bortezomib (Velcade) plus dexamethason as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Preliminary results of an IFM phase II study. *Blood* 2004; 104: 416a.
13. Wang M., Delasalle K., Giral S. et al. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy. *Blood* 2005; 106: 231a.
14. Jagannath S., Durie B.G., Wolf J. et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 776–83.
15. Richardson P., Chanan-Khan A., Schlossman R. et al. A multicenter phase II trial of bortezomib in patients with previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 716a.
16. Barlogie B., Tricot G., Rasmussen E. et al. Total therapy 3 (TT3) incorporating Velcade into upfront management of multiple myeloma. *Blood* 2005; 106.
17. Rajkumar S.V., Hayman S.R., Lacy M.Q. et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethason for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050–3.
18. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D. et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–6.
19. Goldschmidt H., Sovenelnd P., Breitkreuz I. et al. HOVON 50/GMMG-HD3-Trial: Phase III study on the effect of thalidomide combined with high dose melphalan in myeloma patients up to 65 y. *Blood* 2005; 106.
20. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(11): Abstract 158.
21. Lokhorst Henk M., Schmidt-Wolf I., Sonneveld P. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93: 124–7.
22. Macro M., Divine M., Uzunhan Y. *Blood* 2006; 108 (abstract 57), updated data from ASH 2006.
23. Morgan G., Davies F.E., Owen R.G. et al. Thalidomide Combinations Improve Response Rates; Results from the MRC IX Study. *Blood* 2007; 110: Abstract 3593.
24. Sonneveld P., van der Holt B., Schmidt-Wolf I.G.H. et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2008; 112(11): Abstract 653.
25. Hari P., Pasquini M., Vesole D. et al. New questions about transplantation in multiple myeloma. *Oncology* 2005; 20: 10.
26. Chang H., Qi X.Y., Samiee S. et al. Genetic risk identifies multiple myeloma patients who do not benefit from autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2005; Aug 22.
27. Harousseau J.L., Milpied N., Laporte J.P. Double-Intensive Therapy in High-Risk Multiple Myeloma. *Blood* 1992; 79: 2827–83.
28. Fermand J.P., Chevret S., Ravaud P. High-dose chemoradiotherapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a phase II trial involving 63 patients. *Blood* 1998; 92(9): 3131–6.
29. Alegre A., Bjorkstrand B., Ljungman P. Bone marrow transplantation in multiple myeloma: Current Opinion. *Bone Marrow Transpl.* 1998; 21: 133–40.
30. Kumar A., Kharfan-Dabaja M.A., Glasmacher A. Tandem Versus Single Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101(2): 100–6.
31. Barlogie B., Shaughnessy J., Tricot G. et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20–32.
32. Fermand J.P., Alberti C., Marolleau J. Single versus tandem autotransplantation (HDT) supported with autologous stem cell transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. *Hematol J.* 2003; 4(Suppl.): 559–60.
33. Cavo M., Zamagni E., Celliri C. et al. Single versus tandem autologous transplants in multiple myeloma: Italian experience. *Hematol J.* 2003; 4: 60.
34. Goldschmidt H. Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica* 2005; 90(s1): 38.
35. Sonneveld P., van der Holt B., Segeren C. Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: updated analysis of the randomized phase III study HOVON 24 MM. *Blood* 2004; 104: 271a.
36. Tricot G., Rasmussen E., Anaissies E. et al. Total therapy II for multiple myeloma; Thalidomide effects superior complete response and event-free survival; similar overall survival linked to shorter post-relapse survival. *Blood* 2005; 106: 127a.
37. Attal M., Harousseau J.-L., Facon T. Single vs. double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *New Engl. J. Med.* 2003; 349: 2495–502.
38. Goldschmidt H., Sonneveld P., Cremer F.W. Single vs double high-dose therapy in multiple myeloma: Second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematol.* 2005; 90: 38.
39. Fermand J.P., Chevret S., Ravaud P. High dose therapy supported with autologous blood stem cell transplantation multiple myeloma. *Haematol.* 2005; 90: 40.
40. Cavo M., Cellini C., Zamagni. Update on high dose therapy — Italian studies. *Haematol.* 2005; 90: 39.
41. Reece D.E., Vesole D., Flomberg N. Intensive therapy with high-dose melphalan 280 mg/m plus amifostine cytoprotection and ASCT as part of initial therapy in patients with multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 432a.
42. Holmig K., Stover J., Talamo G. Addition of bortezomib to high-dose melphalan as an effective conditioning regimen with autologous stem cell support in multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: 266a.
43. Moreau P., Garban F., Facon T. Preliminary results of IFM 9903 and IFM 9904 comparing autologous followed by miniallo-transplantation and double autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 43a.
44. Barlogie B., Kyle R., Anderson K. Comparable survival in employing Mel 140 mg/m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance: results of Intergroup trial S 9321. *Blood* 2003; 102: 42a.
45. Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. et al. Maintenance treatment with thalidomide after autologous transplantation for myeloma: first analysis of a prospective randomized study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 99 02). *Blood* 2004; 104(11): Abstract 535.
46. Barlogie B., Shaughnessy J., Tricot G. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20–32.
47. Barlogie B., Tricot G., Shaughnessy J. Results of total therapy II (TT2) a phase III randomized trial, to determine the role of thalidomide in upfront management of multiple myeloma. *Proc. Am. Soc. Oncol.* 2005; 24: 560s.
48. Barlogie B., Holmig K., Zangari. Total therapy III (TT3) for newly diagnosed myeloma, incorporating Velcade into remission with efficacy DT PAGE: early results. *Blood* 2004; 104: 156a.
49. Jagannath S., Richardson P.G., Sonneveld P. Bortezomib appears to overcome poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Proc. Am. Soc. Oncol.* 2005; 24: 560s.