

XII Российский онкологический конгресс «Гемобластозы»

Подготовил канд. мед. наук А. Д. Ширин

С 18 по 20 ноября 2008 г. в Москве прошел XII Российский онкологический конгресс. Гематологическая секция проводилась 20 ноября и состояла из двух основных частей. В первой части рассматривались вопросы терапии множественной миеломы. Вторая представляла собой рабочее совещание по лимфомам.

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Канд. мед. наук О. М. Вотякова

Во вступительной части доклада показана целесообразность использования в клинической практике как новой Международной классификация множественной миеломы (ММ) ISS, так и mSMART — классификации, предложенной исследователями клиники Мейо. Классификация mSMART выделяет группы больных ММ стандартного и высокого риска, учитывая прогностическое значение наиболее часто встречающихся цитогенетических изменений. Представлены результаты исследований по использованию новых лекарственных средств — бортезомиба (велкейд), талидомида и леналидомида, которые свидетельствуют о возможности преодоления негативного влияния на результаты лечения неблагоприятных прогностических факторов.

Далее представлены данные, на основании которых новые лекарственные средства входят в клиническую практику на всех этапах лечения ММ.

Результаты крупных рандомизированных исследований III фазы свидетельствуют о том, что сочетание МР (мелфалан и преднизолон) с новыми лекарственными препаратами талидомидом и велкейдом превосходит по эффективности стандартную химиотерапию по схеме МР. Это позволяет улучшить индукционное лечение тех больных с впервые диагностированной ММ, которые не являются кандидатами на ВДХ (высокодозная химиотерапия).

К настоящему времени опубликованы результаты 5 крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности традиционной химиотерапии по схеме МР и сочетания талидомида с МР (МРТ) у больных ММ старше 60 лет.



В исследовании итальянской группы показана более высокая эффективность МРТ терапии по сравнению с МР (76 и 47,6 % соответственно). При этом частота полных ремиссий (ПР) составила соответственно 15,5 и 2,4 %. Также отмечено увеличение 2-летней бессобытийной выживаемости в группе пациентов, получавших лечение по схеме МРТ, по сравнению с лечеными по схеме МР.

В исследовании IFM99-06 сравнивали эффективность трех программ лечения: традиционная химиотерапия мелфаланом и преднизолоном, сочетание МР с талидомидом и лечение промежуточными дозами мелфалана (100 мг/м²) с трансплантацией ГСК у первичных больных старше 65 лет. Общая эффективность лечения по схеме МРТ и использования промежуточных доз мелфалана с трансплантацией была выше, чем терапии МР, и составила 76, 65 и 35 % соответственно. Полные ремиссии достигались чаще при использовании МРТ и промежуточных доз мелфалана, чем при назначении МР (13, 18 и 2 % соответственно). Выживаемость, свободная от прогрессирования, оказалась более дли-

тельной (27,5 мес.) в группе больных, получавших МРТ, чем при терапии МР (17,8 мес.) и применении промежуточных доз мелфалана (19,4 мес.). Более того, продолжительность жизни была существенно лучше при сочетании талидомида с МР (51,6 мес.), чем при лечении по схеме МР (33,2 мес.) и промежуточными дозами мелфалана (33,2 мес.). Таким образом, показано, что лечение МРТ превосходит по эффективности не только традиционную схему МР, но и не уступает по эффективности промежуточным дозам мелфалана с последующей аутотрансплантацией.

Вторым новым эффективным методом лечения первичных пожилых больных ММ является сочетание мелфалана, преднизолона и велкейда (схема VMP). Результаты крупного рандомизированного исследования VISTA показали более высокую эффективность лечения по схеме VMP (70 %) по сравнению со стандартной химиотерапией по схеме МР у пациентов в возрасте старше 65 лет.

В 3 из 7 опубликованных рандомизированных исследований, в которых проведено сравнение стандартной хи-

миотерапии и ВДХ с трансплантацией аутологичных ГСК, было показано, что ВДХ улучшает как непосредственную эффективность лечения, так и отдаленные результаты по сравнению со стандартной химиотерапией.

Данные РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по применению ВДХ с последующей трансплантацией аутологичных ГСК у 30 первичных больных ММ соответствуют опубликованным результатам. После индукционной химиотерапии ПР и очень хорошие частичные ремиссии получены у 37 % больных, после ВХТ частота ПР и очень хороших частичных ремиссий составила 63 %. При длительности наблюдения 30 мес. медиана времени до прогрессирования составила 29 мес., медиана общей выживаемости не достигнута.

Докладчиком обращено особое внимание на недостатки индукционной программы по схеме VAD перед ВДХ, основным из которых является низкая частота ПР (не более 10 %) при использовании этой схемы. Представлены данные исследований индукционных программ, включающих велкейд и талидомид, которые превосходят по эффективности программу VAD, не влияют на качество заготовленных ГСК и восстановление гемопоэза после трансплантации.

Так, при индукции по схеме TAD (талидомид с доксорубицином и дексаметазоном) перед ВДХ общая эффективность составила 72 %, очень хорошие частичные и полные ремиссии получены у 37 % больных. После ВДХ частота ПР и очень хороших частичных ремиссий достигла 49 %.

При использовании программы VD (велкейд и дексаметазон) общая эффективность лечения составила 80 %, очень хорошие частичные ремиссии получены у 47 % больных, частота ПР и почти ПР составила 21 %. После ВДХ очень хороших частичных и более ремиссий достигло 62 % пациентов, из них в 35 % случаев получены ПР и почти ПР.

Одной из наиболее эффективных индукционных программ перед ВХТ является схема VDD (велкейд, липосомный доксорубицин-доксил и дексаметазон). В исследовании A. Palumbo после индукционного лечения по схеме VDD противоопухолевый эффект получен у 95 % больных, 60 % больных достигли как минимум очень хороших частичных ремиссий, 23 % — ПР и почти полных ремиссий. После ВДХ с аутотрансплантацией ГСК общая эффективность осталась прежней, при этом частота не менее чем очень хороших частичных ремиссий увеличи-

лась до 80 %. Частота ПР и почти ПР увеличилась до 60 %.

В следующей части доклада рассмотрена проблема поддерживающей терапии при ММ. Представлены данные рандомизированного исследования M. Attal и соавт., в котором была показана высокая эффективность поддерживающей терапии талидомидом у больных ММ после двойной ВДХ с трансплантацией аутологичных ГСК.

Далее были продемонстрированы результаты исследований и собственные данные, свидетельствующие о реальной возможности уменьшения рецидивов ММ благодаря введению в широкую клиническую практику новых лекарственных агентов.

Согласно данным крупного исследования II фазы SUMMIT, использование велкейда эффективно у 35 % больных ММ с рецидивом, в 10 % случаев получена ПР. Медиана длительности сохранения противоопухолевого ответа составила 12 мес., медиана общей выживаемости — 17 мес.

В исследовании III фазы APEx показана более высокая эффективность велкейда (43 %) по сравнению с высокими дозами дексаметазона (18 %). Частота ПР и почти ПР составила 16 и 2 % соответственно. Медиана времени без прогрессирования была равна 6,2 мес. при лечении велкейдом и 3,5 мес. — дексаметазоном. Медиана общей выживаемости оказалась продолжительнее на 6 мес. при лечении велкейдом и составила 29,8 мес., при использовании дексаметазона — 23,7 мес.

По данным РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, общая эффективность терапии велкейдом в монорежиме или в сочетании с глюкокортикоидами составила 68 %, ПР достигнуты у 14 % больных. Медиана длительности сохранения ответа составила 15 мес.

Представлены результаты рандомизированного исследования III фазы, проведенного R. Z. Orlowski и соавт., в котором было показано, что лечение велкейдом и доксилом значительно увеличивало медиану времени до прогрессирования, длительность сохранения ответа и общую выживаемость по сравнению с монотерапией велкейдом. Несмотря на отсутствие разницы в общей эффективности, которая составила 44 и 41 % соответственно, частота ПР и очень хороших частичных ремиссий оказалось выше при комбинированной терапии двумя препаратами (27 %), чем при лечении одним велкейдом (19 %).

Велкейд также эффективен в сочетании с алкилирующими агентами. В исследовании M. Kropff и соавт. показана высокая эффективность (82 %) комбинированной терапии велкейдом, дексаметазоном и циклофосфаном, ПР получены у 16 % больных. Медианы общей и бессобытийной выживаемости составили 22 и 12 мес. соответственно.

В представленном исследовании R. Papat и соавт. общая эффективность сочетания велкейда с мелфаланом и дексаметазоном равнялась 78 %, очень хорошие частичные ремиссии получены у 40 % больных. Медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, составила 12 мес.

В большинстве стран для лечения рецидивов ММ в настоящее время применяют талидомид в монорежиме и в сочетании с дексаметазоном. Докладчиком представлены результаты опубликованного анализа результатов 42 исследований (II фазы) по оценке применения талидомида при рецидивах и рефрактерной ММ. Частота достижения не менее чем частичной ремиссии у 1674 больных составила 29 %, ПР достигались редко. Противоопухолевый эффект наступал быстро, обычно в течение 2 мес. Медианы бессобытийной и общей выживаемости составили 12 и 14 мес. Результаты большого количества исследований показали, что добавление дексаметазона к талидомиду повышает эффективность лечения до 50–65 %.

Исследования последних лет выявили высокую эффективность сочетания леналидомида с дексаметазоном. Результаты 2 крупных рандомизированных исследований показали, что сочетание леналидомида с дексаметазоном у больных с рецидивом ММ существенно увеличивает общую эффективность лечения (60,6 %) по сравнению с дексаметазоном (21,9 %). Частота ПР также оказалась значительно выше при сочетании леналидомида и дексаметазона (15 %), чем при лечении дексаметазоном (2 %). Высокая эффективность терапии леналидомидом и дексаметазоном сопровождалась и улучшением отдаленных результатов по сравнению с только дексаметазоном. Медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, при лечении леналидомидом и дексаметазоном составила 11,2 мес., при лечении дексаметазоном — 4,7 мес. Медианы общей выживаемости составили соответственно 35 и 31 мес.

В заключение докладчиком высказано предположение, что благодаря внедрению в широкую клиническую практику новых лекарственных агентов возможно реальное преодоление негативного влияния некоторых неблагоприятных прогностических факторов на эффективность лечения ММ.