

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Докт. мед. наук Л. П. Менделеева

В течение длительного времени велись споры о том, что же лучше и эффективнее при множественной миеломе (ММ): стандартная, традиционная терапия или интенсивные высокодозные методы.

Как известно, высокодозные методы терапии (использование высоких доз мелфалана — примерно 140–200 мг/м²) выделяли как ключевую тактику при ММ в конце 1980-х — начале 1990-х годов. В течение 10 последующих лет велись многочисленные исследования, которые подтвердили, что в большинстве случаев интенсивное лечение (высокодозная терапия) с последующей аутологичной трансплантацией способствует большей эффективности при ММ. Так, достижение полной ремиссии (ПР) практически во всех исследованиях после трансплантации значительно и часто достоверно превышало результаты химиотерапии, выживаемость без прогрессии после аутологичной трансплантации и показатель общей выживаемости (ОВ) тоже выше.

На сегодняшний момент аутологичная трансплантация принята как стандарт терапии молодых ММ относительно молодого возраста (до 60–65 лет). Именно возможность выполнения аутологичной трансплантации определяет дальнейшую тактику и выбор схем терапии. Пациенты, которым можно провести аутологичную трансплантацию, — молодые пациенты и без сопутствующих заболеваний — сразу включаются в интенсивные методы индукции. Те пациенты, которым невозможно выполнить трансплантацию, включаются в традиционные методы лечения, и только этим больным на индукционном этапе назначают такие препараты, как мелфалан, в сочетании с дексаметазоном, велкейдом, талидомидом. Докладчик подчеркнула, что больным, которым планируется трансплантация, на индукционном этапе мелфалан противопоказан, т.к. он подавляет кроветворение и сбор аутологических клеток крайне затруднен.

В предыдущие годы основная схема заключалась в том, что индукция выполнялась несколькими курсами, преимущественно курсами VAD, и последующая консолидация включала в себя сбор стволовых клеток, высокие дозы мелфалана 200 мг/м² и транс-

плантацию. Оценка эффективности индукционного этапа показала, что частота ПР после VAD, который является стандартом индукционной терапии, составляет всего 10 %. ОВ может достигать после трансплантации (после консолидирующего этапа) 5 лет, выживаемость без прогрессии — около 3 лет.

В последние годы в клиническую практику стали активно внедряться новые препараты другого механизма действия, такие как талидомид, бортезомиб и леналидомид. Все эти препараты используются в схемах как индукции, так и консолидации и поддерживающего лечения.

В 2005 г. проводился анализ результатов по включению **талидомида** в сочетании с дексаметазоном на этапе индукции и сравнение эффективности двух индукционных подходов: VAD и талидомид с дексаметазоном с последующей консолидацией (сбор клеток, высокие дозы мелфалана и трансплантация). Оказалось, что после этапа индукции до трансплантации частота ПР как после талидомида, так и VAD была примерно одинаковой — не более 10 %. При этом очень хорошие частичные ремиссии (ЧР) после применения талидомида с дексаметазоном почти в 3 раза превышали таковые после VAD. После аутологичной трансплантации частота очень хороших ЧР и ЧР фактически сравнялась, но общий ответ после талидомида, безусловно, выше. Таким образом, преимущества талидомида заключались в большей продолжительности ответа.

При следующем варианте индукции шло сравнение индукции по схеме VAD и индукции бортезомибом с дексаметазоном. Частота ПР после бортезомиба с дексаметазоном составила тоже 10 %. Но частота очень хороших частичных ответов и общего ответа после включения бортезомиба в фазе индукции значительно превышает эти показатели после VAD, а после аутологичной трансплантации наблюдалось дальнейшее увеличение очень хороших частичных ответов и общих ответов. Частота ПР в этой группе практически в 2 раза превышала этот показатель после индук-



ционного применения по сравнению с группой, получавшей VAD.

Итальянской группой исследователей проводилось сравнительное изучение эффективности двух схем с включением на индукционном этапе новых препаратов: **бортезомиб, талидомид** и дексаметазон сопоставлялись с талидомидом и дексаметазоном. Докладчик обратила внимание на перемещение акцентов трактовки этого алгоритма. Теперь высокодозная терапия с трансплантацией некоторыми авторами рассматривается как индукционный этап, а консолидация уже применяется после трансплантации. В этой схеме консолидация проводилась практически по тем же программам, что и индукция, а после назначался дексаметазон. Таким образом, значительно усилилось воздействие на посттрансплантационном этапе. Аналогичный подход был предложен В. Barlogie, т.е. это не единичное исследование, которое обращает внимание на необходимость продолжения лечения после трансплантации. Каковы результаты включения на индукционном этапе двух новых препаратов? ПР и почти ПР значительно превысили 10 %, очень хорошие ЧР — 60 %, общий ответ — порядка 80 %. После аутологичной трансплантации ПР и почти ПР превышают 50 %, очень хорошие ЧР — 70 %. Включение двух новых препаратов на этапе индукции значительно улучшило результаты аутологичной трансплантации.

Следующий препарат — **леналидомид**, тоже используется сейчас на этапах индукции, причем в сочетании как с высокими, так и низкими дозами дексаметазона. После 4 курсов общий ответ довольно высокий, после

аутотрансплантации ОВ — 99 %, через 2 года — 94 %. Но исследование еще продолжается, наверное, будут внесены какие-то дополнения со временем.

Итак, индукционный этап на сегодняшний день — это талидомид в сочетании с дексаметазоном, доксорубицином и циклофосфаном; велкейд с дексаметазоном в составе схемы PAD или велкейд с талидомидом и дексаметазоном; леналидомид с различными дозами дексаметазона и затем все та же обязательная программа — сбор клеток, высокие дозы мелфалана и трансплантация.

Итак, если сопоставить три индукционных этапа, то талидомид в сочетании с дексаметазоном и доксорубицином на этапе индукции дает около 35 % результата, после аутологичной трансплантации — 44–50 %; велкейд с дексаметазоном увеличивает и постиндукционный и посттрансплантационный результаты; самые оптимальные показатели дает сочетание велкейда с талидомидом и дексаметазоном: после этапа индукции — очень хорошие ЧР порядка 60 %, после этапа аутологичной трансплантации — 77 %.

Далее автор представила **опыт работы отделения трансплантации костного мозга ГИЦ**. За последние 7 лет трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток была выполнена 44 больным. Возраст от 29 до 68 лет, средний возраст — 49 лет, 6 пациентов были старше 60 лет. Стадии II и III были представлены примерно в равных пропорциях. Иммунохимические варианты — преимущественно G, но встречались A, единичные D и несекретирующие миеломы. В 2001–2005 гг. за основу схемы предтрансплантационной индукции и высокодозной консолидации была выбрана схема, предложенная В. Barlogie, которая включала 3 курса VAD, высокие дозы циклофосфана (6 г/м^2), затем Г-КСФ для мобилизации клеток CD34+, курс EDAP (платиносодержащий курс), две ауто-ТСКК с мелфаланом 200 мг/м^2 с последующей поддерживающей терапией интерфероном. Докладчик обратила внимание на то, что проводилась селекция больных: пациенты, которые на I индукционном этапе после 3 курсов VAD не достигали ЧР, выбывали из протокола, т. е. не

включались в дальнейшую интенсификацию и трансплантацию.

В последние годы, с 2006 г., когда стал использоваться велкейд, его стали включать на II этапе терапии. Программа лечения была модернизирована: больным, у которых после I этапа (2 курса VAD) наблюдался хороший ответ, т. е. больше, чем ЧР, продолжали лечение по этому химиотерапевтическому направлению, и им проводилась аутологичная трансплантация. При отсутствии достаточного ответа пациент включался в терапию велкейдом, либо в схему PAD, либо получал велкейд и дексаметазон. Если достигалась полная или очень хорошая ЧР, собирались клетки CD34+ и больной опять становился кандидатом для аутологичной трансплантации. При наличии на этом этапе высокого показателя М-градиента ($> 10 \text{ г/л}$) больные выбывали из протокола и продолжали лечиться велкейдом.

Итак, в нашем исследовании применялось три подхода к высокодозному лечению. Первый — индукция (VAD), мобилизация с трансплантацией (30 пациентов); второй — с последующим включением велкейда, или велкейд + дексаметазон, или PAD с последующей трансплантацией (11 пациентов); третий — 3 больных, несколько месяцев назад получивших трансплантацию, у которых в первой линии терапии применялся велкейд, далее мобилизация, трансплантация. Но анализ этих случаев не проводился, поскольку после трансплантации прошло только 2–3 мес.

Рассмотрим эти 2 первые группы несколько подробнее. Итак, первый подход: индукция VAD с последующей трансплантацией — 30 больных. Уже на этапе индукции ПР и очень хорошие ЧР отмечены у 60 % больных, ЧР — у 40 %. Химиорезистентных пациентов из этого протокола мы исключали. После аутологичной трансплантации уже 80 % больных демонстрировали ПР и очень хорошую ЧР и 19 % больных — ЧР. ОВ пациентов в течение 7 лет составила почти 80 %. В группе больных, которым лечение проводилось только химиотерапевтическими препаратами, в течение 7 лет выживаемость без прогрессии наблюдалась у 45 %. Рецидивы случались в течение первых 2–4 лет.

При более подробном анализе оказалось, что у тех больных, у которых

достигнута ПР или очень хорошая ЧР, были получены лучшие результаты: в течение 7 лет ОВ превышает 90 %. По безрецидивной выживаемости кривые довольно сильно разделились: и в зависимости от фазы перед аутологичной трансплантацией и (в большей степени) от фазы заболевания после курсов VAD. Если у больных после курсов VAD была достигнута только ЧР, то через 4 года практически у всех развился рецидив, если после VAD была достигнута ПР или очень хорошая ЧР, то 70 % пациентов сохраняли ремиссию в течение 7 лет.

Докладчик обратила внимание на важность достижения противоопухолевого ответа после курсов VAD уже на индукционном этапе. При проведении программы VAD и отсутствии очень хорошей ЧР добавлялся велкейд (2-я группа). Далее осуществлялась трансплантация. После индукции получено 80 % ПР и очень хороших ЧР и 20 % ЧР, после ауто-ТСКК уже в 100 % случаев была достигнута ПР или очень хорошая ЧР.

Общие результаты по всем нашим 44 больным. Двойные трансплантации были выполнены 25 больным, одинарные — 19. На сегодняшний момент 64 % пациентов живы и сохраняют ПР или очень хорошую ЧР, рецидивы были у 36 % больных. Смертность, связанная с ауто-ТСКК, составила 0 %. Умерло 5 (11 %) больных, у всех них причиной смерти являлась прогрессия ММ. Эти пациенты лечились в начале 2000-х годов, до момента, когда в нашей клинике использовался велкейд. После включения велкейда на этапе посттрансплантационных рецидивов все рецидивы были купированы.

Выводы автора доклада

- Интенсивная индукция и высокодозная консолидация с ауто-ТСКК при условии химиочувствительности обеспечивают 80%-ю ОВ и 45%-ю выживаемость без прогрессии в течение 7 лет.
- Включение препарата велкейд на этапе индукции позволяет повысить показатели выживаемости без прогрессии после ауто-ТСКК.

Необходима адекватная поддерживающая терапия после ауто-ТСКК для предупреждения рецидивов ММ.