

А. Л. Усс

ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ И РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска

В данной статье представлен обзор современных данных о распространенности и результатах лечения множественной миеломы, применении протокола терапии рецидивирующей и резистентной формы болезни с использованием двойной трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток в Республике Беларусь.

Ключевые слова: *множественная миелома, высокодозная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических клеток.*

A. L. Uss

THERAPY OF RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FORM IN BELARUS

This article provides an overview of recent data on the prevalence and treatment outcomes in multiple myeloma, application protocol therapy relapsed and refractory forms of the disease with the use of a double autologous hematopoietic cell transplantation.

Key words: multiple myeloma, high-dose chemotherapy and transplantation of hematopoietic cells.

Множественная миелома характеризуется пролиферацией клона плазматических клеток (В-лимфоцитов) костного мозга, которые синтезируют и секретируют моноклональный иммуноглобулин (парапротеин или М-протеин). В сыворотке крови и моче пациентов этот М-протеин может быть обнаружен в виде свободных легких цепей иммуноглобулинов. Клинически болезнь сопровождается болевым синдромом (боль в костях вследствие их разрушения), остеопорозом, анемией, почечной недостаточностью, гиперкальциемией и увеличением восприимчивости к инфекциям [1].

По оценкам экспертов, в США ежегодно проходит лечение более 40 000 пациентов с миеломой, число заболевших составляет примерно 14 000 человек и около 11 000 больных умирают от этой болезни [2]. В Европе ежегодно отмечаются около 19 000 новых случаев множественной миеломы и регистрируются более 14 000 смертей от данной патологии. Распространенность множественной миеломы в Европе и Америке, по сведениям различных зарубежных авторов, колеблется от 3–5 до 7,5 случаев на 100 000 человек. При этом число заболевших увеличивается в старшей возрастной группе, достигая 20 случаев на 100 000 человек у пациентов в возрасте 70–79 лет.

Заболеваемость множественной миеломой в России в 2000 году составила 1,2 на 100 000 населения. В Республике Беларусь заболеваемость множественной миеломой выше и в 2007 г. составила 2,3 на 100 000 человек, а ежегодный прирост первичных случаев множественной миеломы составил 13% по сравнению с 2006 г.

Эпидемиология множественной миеломы в Республике Беларусь

Согласно данным Республиканского регистра болезней крови, функционирующего в Республиканском центре гематологии и пересадки костного мозга на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» города Минска установлено, что среди взрослого населения, проживающего в Республике Беларусь, за 35 лет наблюдения (1979–2014 гг.) гемобластозами заболели 62 153 человека.

Из 62153 пациентов, заболевших гемобластозами в 1979–2014 гг., множественная миелома установлена у 7007 пациентов, что составляет 11,3%.

Из 7007 пациентов, заболевших множественной миеломой в период 1979–2014 гг. количество впервые выявленных случаев составило:

- 1979–1985 гг. – 761 человек (10,7%);
- 1986–1992 гг. – 1016 человек (14,5%);
- 1993–1999 гг. – 1294 человека (18,5%);
- 2000–2007 гг. – 1933 человека (27,6%);
- 2008–2014 гг. – 2003 человека (28,7%).

Регистрируемые в указанных периодах показатели заболеваемости множественной миеломой у населения Республики Беларусь в сравниваемых периодах соответственно составили: 1,31‰; 1,57‰; 1,83‰, 2,32‰

и 3,79‰. Следует отметить, что по сравнению с 1-м периодом в 5-м периоде наблюдения показатель заболеваемости возрос в 2,9 раза.

Из 7007 пациентов с множественной миеломой, заболевших за 35 лет наблюдения, 4632 человек (66,1%) были жителями городов и 2375 (33,9%) проживали в сельской местности. За 35 лет наблюдения множественной миеломы выявлена у 3994 мужчин (57,0%) и у 3013 (43,0%) женщин. У лиц от 20 до 39 лет включительно показатели заболеваемости множественной миеломой в сравниваемых периодах значительных изменений не претерпели. В возрастной группе от 40 до 59 лет, начиная с 2000 года, отмечается тенденция к росту заболеваемости множественной миеломой. Самые высокие показатели заболеваемости множественной миеломы регистрируются в Республике Беларусь у лиц в возрасте от 60 до 79 лет включительно (4,09‰; 5,93‰; 7,15‰; 9,48‰; 12,82‰).

Терапия множественной миеломы

Неудовлетворительные результаты лечения пациентов с множественной миеломой при помощи традиционной химиотерапии, обусловлены тем, что плазматические клетки не делятся, а эффективность цитотоксических препаратов зависит от прохождения клеток по клеточному циклу, и поэтому была невысокой. Наиболее эффективными традиционными препаратами для терапии множественной миеломы длительное время являлись алкилирующие препараты (такие, как мелфалан и циклофосфамид), а также кортикостероиды. В обычной клинической практике для определения показаний для начала терапии используется факт наличия четырех клинических симптомов: гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии, поражений костей.

Основными критериями начала терапии являются:

Гиперкальциемия: кальций сыворотки > 0,25 ммоль/л выше верхних нормальных значений (> 2,75 ммоль/л (> 11 мг/дл));

Почечная недостаточность: креатинин сыворотки > 173 мкмоль/л;

Анемия: уровень гемоглобина снижен на 20 г/л ниже нижней границы нормы или уровень гемоглобина < 100 г/л;

Поражение костей: остеолитические поражения костей или остеопения с компрессионными переломами;

Наличие других симптомов: синдрома гипервязкости, амилоидоза, рецидивирующих бактериальных инфекций (> 2 эпизодов за 12 месяцев).

Несмотря на достижения современной медицины до настоящего времени множественная миелома остается неизлечимым заболеванием. Медиана продолжительности жизни составляет 3–5 лет [3].

У большинства пациентов заболевание рецидивирует, независимо от режима химиотерапии или первоначального ответа на терапию. Для улучшения исходов и увеличения продолжительности жизни необходим поиск новых схем терапии.

Неудовлетворительные результаты лечения с помощью стандартной химиотерапии привели к увеличению числа клинических исследований с использованием высокодозной химиотерапии (ВХТ) и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у этой категории пациентов. Основанием для выбора этого метода послужил установленный факт присутствия дозозависимого эффекта при использовании режимов химиотерапии различной интенсивности. Было показано, что применение более интенсивных химиотерапевтических режимов приводит к увеличению числа и длительности ремиссий.

В связи с тем, что с помощью стандартной химиотерапии невозможно добиться долговременного эффекта при лечении множественной миеломы, а применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сопровождается высоким риском развития летальных осложнений, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время является терапией выбора при лечении этой патологии у пациентов моложе 70 лет.

В нашем центре с 1995 года у пациентов с множественной миеломой выполнено 270 трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на значительное увеличение длительности ремиссии у большинства пролеченных наступала прогрессия болезни и требовалась коррекция терапии.

Благодаря результатам, полученным при проведении больших рандомизированных исследований, удалось установить, что двойная аутоотрансплантация, во-первых, выполняема у пациентов с множественной миеломой (была применена у 78% больных с вновь диагностированным заболеванием), во-вторых, безопасна (связанная с лечением летальность не превышала 3%), в-третьих, может способствовать увеличению продолжительности бессобытийной и общей выживаемости больных. Несмотря на более высокие показатели ответа на терапию и увеличение общей и бессобытийной выживаемости двойной высокодозной химиотерапии с ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, вопрос о месте двойной аутологичной трансплантации в лечении множественной миеломы еще остается нерешенным.

Каким пациентам, в какие сроки должна проводиться вторая трансплантация, а также необходимость поддерживающей терапии при лечении множественной миеломы – все эти вопросы еще остаются предметом пристального внимания исследователей.

В настоящее время дискутируется вопрос о возможности назначения аутоотрансплантации в качестве первой линии терапии пациентов с множественной миеломой моложе 65 лет и продолжают исследования по оценке эффективности повторных курсов высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток крови. Также остаются неизученными вопросы консолидационной и поддерживающей терапии множественной миеломы с целью контроля минимальной остаточной болезни и поддержания ремиссии после высокодозной химиотерапии.

В Республике Беларусь утвержденным протоколом для лечения пациентов с множественной миеломой является «Клинический протокол лечения пациентов множественной миеломой с помощью высокодозной химиотерапии и тандемной аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток». Данный протокол выполняется у 70–75% пациентов с множественной миеломой в возра-

сте до 65 лет в части проведения трансплантации. Этапы консолидации и поддерживающей терапии проводятся у 20–25% пациентов.

Аутоотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполняется в Республиканском центре гематологии и пересадки костного мозга, на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Для выполнения аутоотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток все пациенты с множественной миеломой, у которых определены показания и зарегистрирован полный ответ на терапию индукции, направляются на консультацию в центр.

Показаниями для проведения аутоотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Республике Беларусь являются:

- подтвержденный диагноз множественная миелома;
- возраст до 65 лет;

– удовлетворительная функция внутренних органов, включая показатели билирубина и креатинина в пределах нормальных величин, АЛТ и АСТ < 2 нормальных величин, фракция сердечного выброса > 50%, нормальные показатели внешнего дыхания;

- достаточная мотивация пациента.

Использование данного протокола позволило улучшить результаты лечения пациентов с множественной миеломой в Республике Беларусь.

По нашим данным высокодозная химиотерапия с двойной аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе в качестве терапии первой линии значительно превосходит стандартную химиотерапию по вероятности достижения четырехлетней общей выживаемости: 33% в группе пациентов, получавших стандартную химиотерапию, против 72% ($p < 0,001$) в группе пациентов после высокодозной химиотерапии с двойной аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, но 4-х летняя безрецидивная выживаемость составляет только 32%, что требует разработки новых подходов к лечению пациентов с рецидивами после высокодозной химиотерапии с аутоотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [4].

На протяжении 35 лет пероральный прием мелфалана и преднизолона был стандартным способом лечения пациентов с впервые выявленной множественной миеломой [5]. В настоящее время в лечении множественной миеломы активно используются новые препараты, включая талидомид, леналидомид и бортезомиб [6, 7, 8, 9].

Бортезомиб – это обратимый ингибитор химоотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих. Эта протеасома представляет собой крупный белковый комплекс, который расщепляет белки, конъюгированные с убиквитином. Убиквитин-протеасомный комплекс играет ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации некоторых белков и, таким образом, поддерживает внутриклеточный гомеостаз. Подавление активности протеасомы предотвращает этот селективный протеолиз, что может влиять на многие каскады реакций передачи сигнала в клетке. Нарушение механизма поддержания гомеостаза может приводить к гибели клетки. In vivo бортезомиб вызывал замедление роста опухоли во многих экспериментальных моделях, включая множественную миелому.

В доклинических модельных исследованиях было показано, что бортезомиб обладает высокой активностью в клеточных линиях даже при устойчивости последних, а также усиливает действие других препаратов, таких, как дексаметазон, адриамицин и мелфалан [1-].

Эффективность бортезомиба при рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломе была показана в ходе многих исследований I и II фазы [11, 12].

В ходе рандомизированного клинического исследования III фазы (APEX) было проведено сравнение эффективности дексаметазона, назначаемого в высокой дозировке, и бортезомиба, у пациентов с рецидивом множественной миеломы. В группе бортезомиба частота ответов на терапию составила 38%, с полным ответом на терапию – 6%, в то время как в группе терапии дексаметазоном аналогичные показатели были равны, соответственно, 18% и < 1%. Выживаемость в течение одного года в группах монотерапии бортезомибом и дексаметазоном составила 80% и 66%, соответственно [13].

Терапия бортезомибом сопровождалась нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, герпес-вирусными инфекциями, периферической полинейропатией, нейтропенией, тромбоцитопенией. Терапия бортезомибом не ассоциировалась с увеличением риска тромбозов глубоких вен или эмболией легочной артерии.

Показатели безопасности для бортезомиба при использовании его в качестве химиотерапии при рецидивах множественной миеломы хорошо изучены и считаются в целом контролируруемыми. Принято считать, что препарат хорошо переносится, в том числе, пациентами, получающими его длительное время. В ходе расширенного наблюдения в рамках исследований SUMMIT и CREST не было отмечено случаев новой или накопленной токсичности [14].

Гематологическая токсичность при химиотерапии бортезомибом также хорошо описана, считается прогнозируемой и контролируемой. Периодическими и преходящими являются вызываемые бортезомибом тромбоцитопения и нейтропения. У пациентов, у которых обнаруживается тромбоцитопения, количество тромбоцитов снижается и восстанавливается предсказуемым образом во время каждого цикла терапии бортезомибом, в отсутствие признаков кумулятивной токсичности [15].

Основной целью разработки новых протоколов высокодозной химиотерапии является улучшение отдаленных результатов лечения – увеличение длительности общей и безрецидивной выживаемости. Один из путей достижения этой цели – повышение противоопухолевой эффективности каждого этапа терапии (индукции ремиссии, курсов высокодозной химиотерапии, консолидационной, поддерживающей и противорецидивной терапии) при условии сохранения или улучшения их переносимости. Исключение заведомо неэффективных этапов терапии позволяет уменьшить его токсичность и связанную с ней летальность, а также снизить стоимость лечения.

Для точной и оперативной оценки противоопухолевой эффективности этапов терапии и выбора ее общего алгоритма необходимо применение высокочувствительных методов выявления минимальной остаточной болезни. На сегодняшний день оптимальным, с точки зрения чувствительности и доступности, методом определения клональных маркеров миеломных клеток следует считать многоцветную проточную цитометрию, которая позволяет выявлять 1 опухолевую клетку на 10000–100000 миелокариоцитов.

Применение этого метода контроля минимальной остаточной болезни позволяет построить алгоритм терапии с оптимальным сочетанием противоопухолевой эффективности и переносимости, что должно привести к достижению максимально возможных отдаленных результатов.

На основе международных исследований и собственного опыта нами предложен алгоритм терапии ре-

цидивирующей/резистентной формы множественной миеломы.

Пациенту с установленным по стандартным критериям диагнозом множественной миеломы и определенным с помощью многоцветной проточной цитометрии исходным иммунным фенотипом миеломных плазматических клеток проводится терапия индукции ремиссии.

После четвертого курса терапии (индукция ремиссии) выполняется костномозговая пункция с определением содержания миеломных плазматических клеток в костном мозге.

При содержании в костном мозге 10% и более миеломных клеток пациента считают резистентным и переводят на терапию резистентных и рецидивных вариантов множественной миеломы. После проведения 4 курсов бортезомиб + дексаметазон выполняют оценку уровня клеток в костном мозге, при их количестве > 10% пациент переводится на стандартную терапию, при минимальных клетках < 10% проводят еще 4 курса бортезомиб + дексаметазон.

При содержании плазматических клеток в костном мозге менее 10% больному проводят 1-й курс высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

При наличии в костном мозге плазматических клеток в количестве менее 10% после 1-го курса высокодозной химиотерапии с ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток пациенту проводят 2-й курс высокодозной химиотерапии для увеличения противоопухолевого эффекта терапии.

После проведения 2-го курса высокодозной химиотерапии через 3 и 6 месяцев определяют содержание уровня клеток в костном мозге. Пациентов с содержанием миеломных клеток в пределах 0–5% переводят на поддерживающую терапию препаратами α -интерферона. При содержании их количества в костном мозге в интервале более 5% – менее 10% пациенту проводят четыре курса консолидирующей ремиссии химиотерапии. Пациентам с содержанием количества клеток 10% и более проводят терапию для резистентных и рецидивных форм множественной миеломы.

Пациентов, у которых после 1-го курса высокодозной химиотерапии содержание плазматических клеток превышает 10%, переводят на терапию резистентных и рецидивных больных, поскольку 2-й курс высокодозной химиотерапии у них приводит лишь к увеличению кумулятивной токсичности, но не к улучшению отдаленных результатов терапии.

Выводы

1. Применяемая в настоящее время стандартная химиотерапия для лечения множественной миеломы не позволяет существенно увеличить продолжительность жизни данной группы пациентов.

2. Выполнение высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток является одним из путей улучшения результатов лечения этой патологии.

3. Для улучшения результатов лечения пациентов с рецидивирующей/резистентной формой множественной миеломы, показано раннее включение в индукционные режимы новых лекарственных средств – бортезомиб, леналидомид.

4. Для повышения эффективности терапии множественной миеломы необходима разработка комплексного метода терапии пациентов с множественной миеломой на основе стратификации групп риска по ответу на терапию, динамике маркеров минимальной остаточной болезни и применении высокодозной химиотерапии в сочетании с двойной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Литература

1. *Minnema, M. C., van der Spek E., van de Donk N. W., Lokhorst H. M.*, New developments in the treatment of patients with multiple myeloma. *Neth J Med*, 2010. 68(1): p. 24–32.
2. *Cancer statistics, 2009.* / A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2009. – Vol. 59. – P. 225–249.
3. *Richardson, P. G., et al.*, New drugs for myeloma. *Oncologist*, 2007. 12(6): p. 664–89.
4. Усс, А. Л. и др. Высокодозная химиотерапия с тандемной трансплантацией гемопоэтических клеток при множественной миеломе, Весці НАН Беларусі. Серія мед. навук. – 2009. – № 4. – С. 33–37.
5. *Multiple myeloma* / M. S. Raab [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 324–339.
6. *Thalidomide maintenance following high-dose therapy in multiple myeloma: A UK myeloma forum phase 2 study* / S. Feyler [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 139, № 3. – P. 429–433.
7. *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma patients* / M. Attal [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108, № 10. – P. 3289–3294.
8. *Maintenance thalidomide following single cycle autologous peripheral blood stem-cell transplant in patients with multiple myeloma* / F. Sahebi [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 37, № 9. – P. 825–829.
9. *Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy* / T. Hideshima [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, № 9. – P. 2943–2950.
10. *Mitsiades, N., et al.*, The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood*, 2003. 101(6): p. 2377–80.
11. *Orlowski, R. Z., et al.*, Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*, 2002. 20(22): p. 4420–7.
12. *Richardson, P. G., et al.*, A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 2003. 348(26): p. 2609–17.
13. *Richardson, P. G., et al.*, Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2005. 352(24): p. 2487–98.
14. *Berenson, J. R., et al.*, Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*, 2005. 104(10): p. 2141–8.
15. *Lonial, S., et al.*, Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*, 2005. 106(12): p. 3777–84.