

## Российский опыт применения бортезомиба в качестве индукционной терапии

### перед аутологичной трансплантацией

Л.П. Менделеева, д.м.н.

История применения химиотерапии при множественной миеломе (ММ) насчитывает более 40 лет. Однако только в течение последнего десятилетия представилась возможность отметить существенное улучшение результатов лечения этой пока еще неизлечимой болезни. Включение в схемы терапии ММ новых лекарственных препаратов (таких как талидомид, бортезомиб, леналидомид), а также использование высокодозных методов лечения с последующим применением трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток позволило не только повысить общую выживаемость больных ММ, но и обеспечить достижение продолжительного полного ответа. [1] В клиническую практику вошли такие понятия как полная иммунохимическая ремиссия, очень хорошая частичная и около-полная ремиссия ММ. Все чаще обсуждается вопрос о возможности достижения молекулярной ремиссии у больных ММ после применения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации.

В настоящее время высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток рассматривается подавляющим большинством клиницистов как стандарт в лечении больных ММ в возрасте моложе 65 лет. [2] При этом вопрос о возможности и необходимости выполнения аутологичной трансплантации для каждого конкретного больного решается на этапе диагностики ММ, и ответ на этот вопрос определяет схему индукционной терапии.

Исследования предыдущих лет определили четкую зависимость показателей долгосрочной выживаемости больных от степени противоопухолевого ответа на проводимое лечение. Так, если в результате химиотерапии (включая и трансплантацию аутологичных гемопоэтических клеток) удавалось получить полную или очень хорошую частичную ремиссию, выживаемость больных была достоверно выше, чем у пациентов с частичной ремиссией. [3,4] Включение новых лекарственных препаратов в индукционные схемы больных, отобранных для ауто-трансплантации, может повысить частоту достижения полных ответов и таким образом улучшить отдаленные посттрансплантационные результаты. Однако для подтверждения этого предположения необходимы большие клинические исследования.

Наиболее часто применяемая схема первичной индукционной химиотерапии VAD (винкристин + доксорубицин + дексаметазон) обеспечивает достижение полного ответа менее чем в 10% случаев. [5] Замена в индукционной схеме винкрестина на талидомид (схема TAD: талидомид + доксорубицин + дексаметазон) позволила по сравнению с VAD-терапией увеличить не только частоту достижения общего ответа (72% против 54%), но и частоту достижения очень хорошего частичного ответа (33% против 15%). Хотя полный ответ наблюдался одинаково редко в обеих группах больных (4% против 2%). [6] Последующая аутологичная трансплантация улучшила результаты индукционной терапии: частота полного+очень хорошего частичного ответа в группе TAD-терапии достоверно превышала таковую в группе VAD-терапии (49% против 32%), однако различия по частоте достижения полного ответа практически отсутствовали.

Весьма оптимистичные результаты представлены французской Группой по изучению миеломы (IFM), которая провела рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность двух схем индукционной терапии: 1) комбинации дексаметазона с новым препаратом бортезомиб и 2) традиционного курса VAD. [7] Результаты индукционного этапа лечения ММ подтвердили преимущества включения бортезомиба в курс терапии. Так, частота общего ответа составила 83% против 66%,

полного+очень хорошего частичного ответа – 47% против 19%, полного+около-полного ответа – 19% против 8%. После выполнения аутологичной трансплантации уже 35% больных из группы бортезомиб+дексаметазон находились в полной+около-полной ремиссии, а у 63% больных фаза болезни оценивалась как полная+очень хорошая частичная ремиссия. Эти показатели достоверно превышали таковые у больных из группы VAD-терапии (23% и 44%, соответственно). Общая выживаемость и выживаемость без прогрессии в течение 18 месяцев после аутологичной трансплантации составила 92% и 90% для больных из группы бортезомиб+дексаметазон, 89% и 85% для больных из группы VAD-терапии.

Замена в схеме VAD винкристина на бортезомиб (схема PAD) также позволила улучшить как пост-индукционные, так и пост-трансплантационные результаты. [8] Итальянская Группа по изучению миеломы (GIMEMA) проводит исследование эффективности сочетания двух новых препаратов бортезомиба и талидомида с дексаметазоном и отмечает положительные результаты как на этапе индукции, так и на этапе высокодозной консолидации с ауто-трансплантацией. [9]

Отделение химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ГИЦ РАМН обладает опытом выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических при MM. С 2001 по 2008 г. 44 больных MM в возрасте 31-68 лет были включены в программу интенсивной индукции и высокодозной консолидации. Схема терапии включала в себя 3-4 курса VAD, мобилизацию гемопоэтических клеток циклофосфаном (6 г/м<sup>2</sup>) с последующим назначением Г-КСФ, курс EDAP, затем две аутологичные трансплантации после высоких доз мелфалана (200 мг/м<sup>2</sup>). В 2006-2008 гг. в схему индукции в качестве II линии лечения (при недостаточном эффекте VAD-терапии) включали препарат бортезомиб в сочетании с дексаметазоном или в виде курсов PAD. Результаты проведенного лечения оказались весьма обнадеживающими. Вероятность 6-летней общей выживаемости для всей группы больных составила 80%, вероятность 6-летней выживаемости без признаков прогрессии – 40%. Смертности, связанной с лечением, не было.

Анализ эффективности индукционного этапа показал, что курсы VAD могут рассматриваться в качестве дифференцирующей терапии, поскольку результаты общей и безрецидивной выживаемости больных после ауто-трансплантации достоверно отличались в зависимости от степени противоопухолевого ответа на VAD-терапию. Так, в группе больных с полной+очень хорошей частичной ремиссией после 3-4 курсов VAD выживаемость без прогрессии в течение 6 лет после ауто-трансплантации составляла 75%, в то время как не более 10% больных с частичной ремиссией после курсов VAD переживали 4-летний период после ауто-трансплантации.

Бортезомиб в качестве II линии индукционной терапии был применен 26 больным, у которых после VAD-терапии наблюдался недостаточный противоопухолевый ответ. У 13 больных (50%) была достигнута полная+очень хорошая частичная ремиссия и 10 из них выполнена аутологичная трансплантация. Период посттрансплантационного наблюдения за этой группой больных пока небольшой: 3–19 месяцев. Ни в одном случае не выявлено признаков прогрессии заболевания.

У 7 больных применение бортезомиба в качестве II линии индукционной терапии способствовало достижению частичной ремиссии. Однако в связи с сохраняющейся плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга и значительным уровнем парапротеина (свыше 20 г/л) от ауто-трансплантации было решено воздержаться. У остальных 6 больных отмечена резистентность опухоли к бортезомиб-содержащим курсам терапии.

Включение бортезомиба в схемы I линии терапии будет способствовать повышению частоты достижения полного и хорошего частичного ответа уже на индукционном этапе лечения MM. Возможно, это позволит улучшить показатели долгосрочной выживаемости больных после аутологичной

трансплантации. Кроме того, применение бортезомиба на дотрансплантационном этапе дает возможность исключить из списка прогностически неблагоприятных факторов такие как нефропатия, высокий уровень ?-2 микроглобулина, низкий уровень альбумина и цитогенетические нарушения. [7, 10, 11]

#### Литература.

Kumar S. et al., Blood 2008,111,2516-2520

Harousseau JL et al., Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004, 237-256

Barlogie B et al., Cancer 2008, 113, 355-359

Cavo M et al., J Clin Oncol 2007, 25, 2434-2444

Reece DE., Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005, 353-359

Lokhorst HM et al., Haematologica 2008, 93, 124-127

Harousseau JL et al., JCO 2008, 26,(abstr 8505)

Popat R et al., Br J Haematol 2008, 141, 512-516

Cavo M et al., Blood 2007,110, (abstr 73)

San Miguel J et al., N Engl J Med 2008, 359,906-917

Roussou M et al., Leuk Lymphoma 2008,49,890-895