

Помалидомид в терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы: презентация клинического случая и обзор литературы

С. В. Сёмочкин

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Сергей Вячеславович Сёмочкин s.semochkin@gmail.com

Рецидивирующая и рефрактерная форма множественной миеломы (ММ) определяется в случае прогрессирования заболевания непосредственно на фоне противоопухолевой терапии или в пределах 60 дней после ее завершения. Прогноз в случае одновременной резистентности к 2 ключевым противомиеломным препаратам бортезомибу и леналидомиду абсолютно неблагоприятный. Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, изученный в комбинации с низкими дозами дексаметазона (НДД) в качестве «терапии спасения» для пациентов с «двойной» рефрактерностью.

Представленный обзор посвящен вопросам клинической фармакологии, терапевтической эффективности и безопасности, особенностям практического применения помалидомида. Обсуждаются вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений и действия в случае развития гематологической токсичности. Статья иллюстрируется описанием клинического случая пациентки 59 лет, страдающей рецидивирующей и рефрактерной ММ. Анамнез заболевания перед назначением помалидомида включал 8 линий терапии, проведенных в течение 6,5 лет с формированием в итоге «двойной» рефрактерности к леналидомиду и бортезомибу. В марте 2012 г. в качестве 9-й линии была начата терапия помалидомидом (4 мг в 1–21-й дни каждые 28 дней) в комбинации с НДД (160 мг/цикл). Суммарно по март 2014 г. пациентка получила 30 циклов терапии помалидомидом. После первых 2 циклов документирован частичный ответ (редукция уровня парапротеина Gk на 52 %), наиболее глубокий ответ получен после 10 циклов (редукция на 82 %). Длительность ответа на помалидомид составила 25 мес, а общая продолжительность жизни с момента его назначения — более 37 мес. В обзоре представлены результаты основных клинических исследований по тестированию комбинации помалидомида с НДД. Обсуждаются проблемы создания на основе помалидомида новых режимов лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, рецидивирующая и рефрактерная множественная миелома, помалидомид, дексаметазон, иммуномодулирующие препараты, «терапия спасения», клинический случай

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-44-52

Pomalidomide for the management of relapsed and refractory multiple myeloma: a case report and review of literature

S. V. Semochkin

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Relapsed and refractory multiple myeloma (MM) is defined as progression during anticancer therapy, or within 60 days of therapy completion. Patients with double resistance to bortezomib and lenalidomide that is two key anti-myeloma drugs are considered to have a very poor prognosis, and new regimens are needed to improve this setting. Pomalidomide is an immunomodulatory drug third generation, studied in combination with low-dose dexamethasone (LDD) as salvage therapy for patients with double refractory. This article reviews the clinical pharmacology, therapeutic efficacy and safety, dosage and administration, peculiar properties of the practical application of pomalidomide. The article is illustrated by the description of a 59-year-old woman with relapsed and refractory MM, who received pomalidomide in combination with LDD. Medical history prior to treatment with pomalidomide was included 8 lines of therapy conducted over 6.5 years, with the formation of the double refractory to lenalidomide and bortezomib. In March 2012, treatment with pomalidomide (4 mg days 1–21 of a 28-day cycle) and LDD (160 mg/cycle) has been started as the ninth line. In total, up to March 2014 the patient received 30 cycles of therapy with pomalidomide. After the first 2 cycles documented partial response (52 % reduction of IgGk), the deepest response is received after 10 cycles (82 % reduction). The patient is alive at the time of this article. The duration of response to pomalidomide is 25 months and overall survival from the time of his appointment is more than 37 months. In addition, this review presents the results of base clinical trials testing pomalidomide and LDD. Problems of development of new treatment regimens based on pomalidomide for relapsed and refractory MM are also discussed.

Key words: multiple myeloma, refractory and relapsed multiple myeloma, pomalidomide, dexamethasone, immunomodulatory drug, salvage therapy, case report

Введение

Множественная миелома (ММ) — плазмоклеточная опухоль, характерными проявлениями которой

являются поражение костей, гиперкальциемия, анемия и почечная недостаточность. В 2012 г. в России было диагностировано 2842 новых случая заболева-

ния, а умерли от него 2097 человек. Прирост заболеваемости с 2007 по 2012 г. составил 16,2 % у мужчин и 22,5 % у женщин [1]. Мужчины болеют чаще (соотношение 1,0/1,2–1,3), а медиана возраста первичных пациентов составляет 63,7 года [2]. По данным эпидемиологических исследований, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при ММ выросла с 25 % в 1975–1977 гг. до 46 % в 2002–2008 гг. [3]. Прогресс в лечении ММ объясняется улучшением диагностических возможностей, широкой доступностью трансплантационных технологий, появлением новых классов противоопухолевых препаратов (леналидомид, бортезомиб) и совершенствованием сопроводительной терапии. ММ весьма чувствительна к терапии, однако не рассматривается в качестве излечимого заболевания. После достижения первичного ответа у всех пациентов рано или поздно появляются рецидивы.

Терапевтические опции для симптоматической ММ дифференцируются в зависимости от того, станет ли пациент кандидатом для высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) или нет [4]. Возможность выполнения данной опции ограничивается, как правило, возрастом моложе 65 лет и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии. Наиболее распространенный режим индукционной терапии перед АТГСК – комбинация бортезомиба с дексаметазоном (VD), часто с добавлением доксорубина (PAD) или циклофосфида (VCD). Для пациентов, которые не рассматриваются в качестве кандидатов для трансплантации, в 1-й линии терапии предпочтительны комбинации мелфалана и преднизолона с бортезомибом (VMP) или леналидомидом (MPR).

Выбор метода лечения рецидива зависит от эффективности предшествующей терапии, спектра применявшихся препаратов, длительности ремиссии, общего состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, наблюдавшихся на предшествующих этапах. Основу большинства схем лечения рецидивов ММ также составляют комбинации бортезомиба, леналидомида, глюкокортикостероидов и алкилирующих агентов. В процессе прогрессирования может формироваться приобретенная устойчивость к действию отдельных противоопухолевых препаратов.

Согласно рекомендациям Международной группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group, IMWG) терминологически выделяют 3 группы пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной формами болезни [5]. К 1-й категории «рецидивирующей миеломы» относят пациентов, у которых впервые прогрессирует заболевание после успешной инициальной терапии, т.е. так описывают больных с первым рецидивом. Во 2-ю категорию входят пациенты с «рецидивирующей и рефрактерной миеломой», которая определяется как прогрессия непосредствен-

но на фоне специфической терапии или в пределах 60 дней после ее завершения. Исторически средства терапии были ограничены глюкокортикостероидами и алкилирующими агентами, поэтому термин «рефрактерность» был достаточно общим. С появлением новых специфических препаратов стали выделять такие термины, как бортезомиб- или леналидомид-рефрактерная болезнь. Очевидно, что пациенты с рефрактерностью к бортезомибу могут быть вполне чувствительными к леналидомиду и наоборот. Прогноз в случае «двойной» резистентности к обоим препаратам пока абсолютно неблагоприятный. Медиана ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) таких пациентов не превышает 9 и 5 мес соответственно [6]. Это больные, прошедшие много курсов терапии, накопившие медикаментозную токсичность, с ограниченными резервами костномозгового кроветворения и часто тяжелыми сопутствующими заболеваниями. К 3-й категории относится «первичная рефрактерность», характеризующая пациентов, у которых не достигнут ответ на индукционное лечение. Выделение этого термина необходимо с позиций разработки новых препаратов и схем, ориентированных на преодоление инициальной резистентности.

Помалидомид – иммуномодулирующий препарат (Immunomodulatory drug, IMiD) 3-го поколения, лицензированный в комбинации с низкими дозами дексаметазона (НДД) в качестве «терапии спасения» для пациентов с одновременной рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу. В мае 2015 г. помалидомид под названием Имновид® был зарегистрирован для клинического применения в России. Официально помалидомид назначают пациентам с рецидивирующей и рефрактерной ММ, которые получили не менее 2 линий лечения, включая леналидомид и бортезомиб, и прогрессировали непосредственно во время последнего курса терапии либо в пределах 60 дней после ее окончания.

Представленный обзор посвящен вопросам фармакологии, клинической эффективности, безопасности и особенностям практического применения помалидомида. Статья иллюстрируется собственными наблюдениями успешного применения препарата.

Фармакологическая активность

Помалидомид, как и леналидомид, – это IMiD, обладающий высокой активностью при рецидивирующей и рефрактерной ММ [7]. Помалидомид способен подавлять опухолевые клетки как в результате прямой цитотоксичности, так и опосредованно, через воздействие на T-/NK-клеточный иммунитет, костномозговое и опухолевое микроокружение [8]. В качестве ключевой мишени для всех IMiDs идентифицирован специфический высококонсервативный белок цереблон (CRBN), выполняющий в клетках функцию убиквитинлигазы [9]. Активность экспрессии цереблона в опухолевых плазмочитах коррелирует с вероятностью достижения ответа и пролонгированной выживаемостью пациентов

с ММ, получающих IMiDs [10]. В результате взаимодействия IMiDs с цереблном запускаются убиквитинирование и активация протеосомной системы деградации белков Ikaros и Aiolos – В-клеточных факторов транскрипции, регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки [11]. Протеосомная деградация этих белков определяет противомиеломную активность помалидомида и других IMiDs [12, 13].

IMiDs блокируют клеточный цикл в фазе G1, что опосредуется подавлением циклинзависимых киназ CDK4 и CDK6, снижением уровня ряда изоформ белка C/EBPβ и регуляторного фактора интерферона 4 (IRF4) [14]. Взаимодействие IMiDs с костномозговым микроокружением приводит к ингибированию стромальной поддержки миеломных клеток и изменению профиля цитокиновой активности [15]. Иммуномодулирующий эффект IMiDs включает стимуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов [16], усиление активности NK-клеток [17] и ингибирование некоторых регуляторных Т-лимфоцитов [18].

Критически важно, что антипролиферативный эффект помалидомида и индукция апоптоза проявляются на миеломных клетках, резистентных к леналидомиду [7].

Фармакокинетика

После приема внутрь 1 дозы помалидомида максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2–3 ч. У пациентов с ММ, получающих помалидомид в дозе 4 мг/сут в монорежиме либо в комбинации с дексаметазоном, площадь под фармакокинетической кривой составляла 400 нг/ч/мл, а максимальная концентрация в плазме – 75 нг/мл. Накопление помалидомида в результате длительного применения реализуется повышением концентрации приблизительно на 27–31 % [19]. Помалидомид метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450, в основном изоэнзимами CYP1A2 и CYP3A4 и минимально CYP2C19 и CYP2D6 [20]. Период полувыведения помалидомида у здоровых мужчин составляет приблизительно 9,5 ч, у пациентов с ММ – 7,5 ч [19].

Клинические исследования I/II фазы

Целью одного из первых исследований I фазы было определение максимально переносимой дозы помалидомида [21]. По 3 пациента с подтвержденной и «измеримой» болезнью в отдельных группах получали 1, 2, 5 или 10 мг помалидомида в течение 28 дней. Медиана возраста пациентов в этом исследовании составила 66 лет. Участвовали «сохранные» пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 балл.

В случае отсутствия дозозимитирующей токсичности следующая группа из 3 пациентов получала очередную, более высокую дозу препарата. Максимально переносимой оказалась доза 2 мг в день. Дозозимитирующей токсичностью 5 мг в день была нейтропения.

В следующем протоколе была протестирована возможность прерывистого назначения препарата [22]. Как и в предыдущем исследовании, был выбран дизайн «3+3» и пациенты ($n = 20$) получали помалидомид в дозе 1, 2, 5 или 10 мг, но не постоянно, а через день. В процессе проведения методология была изменена. К терапии стали добавлять дексаметазон по 20 мг в 1–4-й и 15–18-й дни тем пациентам, которые не ответили или у которых не отмечали улучшений в пределах 12 нед. Медиана возраста составила 58 (34–75) лет, количества линий терапии – 4 (1–7). Троем больным, получавшим по 5 мг через день, в последующем доза была повышена до 10 мг через день, но при этом у всех развилась нейтропения IV степени, и лечение было прекращено. Добавление дексаметазона потребовалось в 9 (41 %) случаях, в результате чего 2 пациента достигли очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), 1 – частичного ответа (ЧО), 1 – минимального (критерии IMWG) и 3 – стабилизации. Промежуточные дозы от 2 до 5 мг в день в исследованиях I фазы не тестировались.

Первое исследование II фазы ($n = 60$) было выполнено с целью определения максимально переносимой дозы помалидомида в комбинации с дексаметазоном [23]. Помалидомид назначали в дозе 2 мг в день с дексаметазоном по 40 мг/нед (схема 1–28/28). Не ответившим на 2 мг ($n = 23$) доза помалидомида была увеличена до 4 мг в день. В целом ответ был получен у 38 (63 %) пациентов, в том числе полный (ПО) – в 5 %, ОХЧО – 28 % и ЧО – в 30 % случаев. Доза 4 мг не сопровождалась избыточной токсичностью.

В другом исследовании II фазы ($n = 34$) выбрали пациентов с рефрактерностью к леналидомиду, определяемой как прогрессирование на фоне терапии или в пределах 60 дней после ее окончания [24]. Помалидомид в дозе 2 мг в день давали в комбинации с НДД 40 мг/нед (160 мг/цикл) в 1–21-й дни каждые 28 дней (схема 1–21/28). Дозу препарата не повышали. Медиана возраста больных составила 62 года. Все пациенты в последней линии обязательно получали леналидомид. В предыдущих линиях в 58 % случаев использовался талидомид, в 59 % – бортезомиб, в 68 % – ВДХТ и АТГСК. Положительную реакцию на помалидомид отметили у 32 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,8 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,7–10,1) мес. Результатом исследования стало доказательство отсутствия перекрестной резистентности между леналидомидом и помалидомидом.

В следующем исследовании II фазы участвовали уже пациенты с «двойной» рефрактерностью – одновременно к леналидомиду и бортезомибу [25]. Целью данного протокола было подтверждение безопасности дозы помалидомида 4 мг в день, поскольку в предыдущем исследовании отдельным больным приходилось повышать дозу с 2 до 4 мг в день для получения ответа. Это не сопровождалось дозозими-

тирующей миелотоксичностью, которая наблюдалась в исследованиях I фазы, когда назначали 5 мг в день. Было набрано 2 группы по 35 человек. Пациенты получали помалидомид 2 или 4 мг в день в комбинации с НДД (1–28/28). Медиана возраста составила 62 (39–77) года. В исследовании не было выявлено достоверных различий между группами по частоте общего ответа (26 % против 28 %) и медиане ВБП (6,5 (95 % ДИ 3,9–8,9) мес против 3,2 (1,9–8,6) мес). Таким образом, доза 4 мг в день является максимальной, при которой не наблюдается дозозимитирующей токсичности.

В рандомизированном исследовании II фазы (IFM 2009-02) также проводилось тестирование оптимального режима назначения препарата [26]. Помалидомид в дозе 4 мг в день комбинировали с НДД. Больные ($n = 84$) получали схему с недельным перерывом (1–21/28) либо постоянно (1–28/28). Медиана возраста больных составила 60 (42–83) лет. «Двойную» рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду имели 76 % больных. Медиана общей продолжительности ответа составила 7 мес. В 44 % случаев ответ был длительным и продержался более 12 мес. Медиана ОВ была сходной для 2 групп: 14,9 мес против 14,8 мес (отношение рисков (ОР) 1,23 (95 % ДИ 0,7–2,0); $p = 0,45$). В условиях идентичной частоты ответа и показателей выживаемости 21-дневный режим (1–21/28) оказался менее токсичным и поэтому выбран в качестве оптимального для исследований III фазы.

Клинические исследования III фазы

Для мультицентрового открытого исследования III фазы СС-4047-ММ-003 выбрали 455 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, ранее получавших леналидомид, бортезомиб и полные дозы алкилирующих агентов [27]. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1 на помалидомид 4 мг в день + НДД 40 мг/нед (20 мг в день для пациентов > 75 лет) в режиме 1–21/28 ($n = 302$) или высокие дозы дексаметазона (ВДД) – 40 мг в день в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни ($n = 153$). В случае прогрессии пациенты из группы ВДД могли свободно получать помалидомид в дополнительном наблюдательном исследовании ММ003/С. Медиана возраста больных составила 65 (35–87) лет. Обязательным условием было наличие документированной рефрактерности к леналидомиду и/или бортезомибу. В итоге 338 (74 %) пациентов были с «двойной» рефрактерностью.

В целом ответ (\geq ЧО) на терапию в группе «помалидомид + НДД» был документирован в 31 % случаев против 10 % ($p < 0,0001$) в группе ВДД (рис. 1). Указанная закономерность прослеживается у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду (30 % против 9 %), бортезомибу (31 % против 13 %) и обоим препаратам (28 % против 12 %).

Медиана ВБП составила 4,0 (95 % ДИ 3,6–4,7) мес против 1,9 (1,9–2,2) мес (ОР 0,45 (0,39–0,60); $p <$

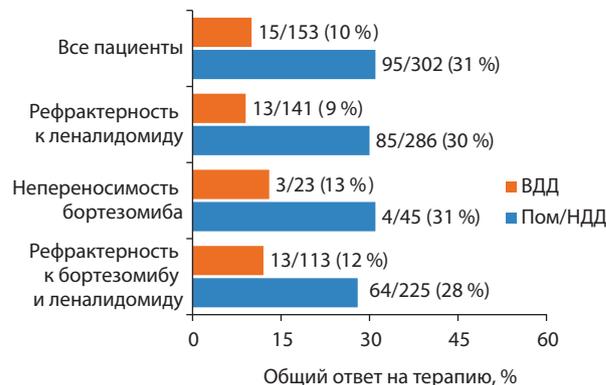


Рис. 1. Общий ответ на терапию в разных группах пациентов по данным исследования СС-4047-ММ-003 [27].

0,0001), ОВ – 12,7 (10,4–15,5) мес против 8,1 (6,9–10,8) мес (ОР 0,74 (0,56–0,97); $p = 0,0285$).

В результате исследования стало очевидным преимущество комбинации помалидомида с НДД в виде лучшей выживаемости пациентов с ММ, которые были рефрактерными к бортезомибу и леналидомиду.

В одногрупповое исследование III фазы STRATUS (ММ-010) по состоянию на 15.09.2014 были включены 604 пациента с рецидивирующей и рефрактерной ММ и медианой возраста 66 (37–88) лет [28]. Медиана количества линий предшествующей терапии составила 5 (2–18). Рефрактерными к леналидомиду были 95 %, одновременно к леналидомиду и бортезомибу – 78 %.

Все пациенты получали помалидомид 4 мг в день и НДД 40 или 20 мг/нед для лиц \leq или $>$ 75 лет (1–21/28). ЧО достигли не менее 35 % больных, включая \geq ОХЧО – 7 % и ПО – 1 %. При медиане наблюдения 9,3 мес медиана ВБП составила 4,2 мес, ОВ – 11,9 мес. Пациенты с резистентностью только к леналидомиду и «двойной» рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу продемонстрировали сходные показатели ВБП (медиана 4,2 и 4,1 мес), ОВ (12 мес в 2 группах) и частоты общего ответа (34 % и 35 %). Данные этого исследования фактически повторяют результаты регистрационного исследования СС-4047-ММ-003.

Профиль нежелательных явлений

По данным исследования СС-4047-ММ-003, профиль нежелательных явлений у пациентов, получавших помалидомид в комбинации с НДД, был схож с таковым для ВДД (рис. 2) [27]. Самым частым нежелательным явлением III–IV степени была миелосупрессия: анемия (33 % против 37 %), нейтропения (48 % против 16 %) и тромбоцитопения (22 % против 26 %). Основная негематологическая токсичность III–IV степени включала пневмонии (13 % против 8 %), боли в суставах (7 % против 5 %) и слабость (5 % против 6 %). Развитие нейтропении не коррелировало с риском инфекционных осложнений III–IV степени



Рис. 2. Наиболее частые (> 5 % случаев в любой из групп) нежелательные явления III–V степени по данным исследования CC-4047-MM-003 [27].

(30 % против 24 %). Большинство инфекционных эпизодов (все степени), наоборот, имели место вне нейтропении (66 % против 86 %). Периферическая нейропатия была зарегистрирована в 15 % и 11 % случаев, осложнения III–IV степени – по 1 % случаев в обеих группах. Выбор профилактики тромбоэмболических осложнений проводился по решению лечащего врача. Венозные тромбоэмболии (ВТЭ), включая тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоз эмболию легочной артерии, были документированы в редких случаях: все степени – 2 % против 1 % и ≥ III степени – 1 % против 0 %. У 4 пациентов в группе, принимавшей помалидомид, были диагностированы вторые первичные опухоли (2 случая солидных опухолей и 2 – базальноклеточного рака кожи). У 1 больного в группе ВДД обнаружили базальноклеточный рак кожи.

В исследовании STRATUS основными проявлениями токсичности III–IV степени были нейтропения (42 %), анемия (29 %), тромбоцитопения (22 %), пневмония (11 %) и слабость (5 %). Риск ВТЭ и периферической нейропатии III–IV степени не превышал 1 % [27]. В целом частота негематологических осложнений после терапии помалидомидом ниже, чем для леналидомида, особенно если сравнивать тяжело предлеченных пациентов, у которых плохое общее состояние [19].

Подобно другим IMiDs, помалидомид связывает специфический внутриклеточный белок цереблон (CRBN) и таким образом ингибирует его убиквитинлигазную активность, которая критична не только для роста сосудов опухоли, но и для формирования конечностей плода, что определяет его потенциальную тератогенность [29]. Помалидомид противопоказан при беременности, поэтому следует принимать все меры, чтобы пациентка или партнерша пациента-мужчины не забеременела. Все пациенты должны быть обучены по программе REMS (risk evaluation and mitigation strategy) с целью предупреждения тератоген-

ного риска. Женщины детородного возраста в начале терапии помалидомидом должны иметь 2 отрицательных теста на беременность (за 10–14 дней до назначения препарата и в пределах 24 ч после). Повторные тесты следует выполнять перед каждым циклом терапии. Пациенты мужского пола, включая тех, у кого была вазэктомия, также должны соблюдать методы контрацепции на всем протяжении терапии и в течение 28 дней после окончания приема помалидомида, пока сохраняется риск выделения препарата со спермой [19].

Дозы и режим назначения

Помалидомид представляет собой капсулы по 1, 2, 3 и 4 мг для орального применения. Официальным показанием в России, так же как в США и странах Евросоюза, являются рецидивирующая и рефрактерная формы ММ у пациентов, которые получили по крайней мере 2 линии терапии, в том числе прием леналидомида и бортезомиба, и прогрессировали на последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания. Рекомендуемая стартовая доза помалидомида должна составлять 4 мг в день в 1–21-й дни каждые 28 дней (1–21/28). Пациенты, впервые принимающие помалидомид, должны иметь относительно сохраненные гемопоэз (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$) и почечную функцию (клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта ≥ 45 мл/мин). Терапия проводится вплоть до прогрессирования или появления признаков неприемлемой токсичности.

В процессе лечения необходима коррекция дозы помалидомида при появлении признаков гематологической токсичности [19]. При 1-м эпизоде нейтропении IV степени (АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) необходимо продолжить терапию помалидомидом в дозе 4 мг/сут, назначив препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и еженедельно контролируя гематологические показатели. Если удается поддерживать АЧН на уровне $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, целесообразно сохранять стартовую дозу. Если условия не выполняются, следует последовательно сокращать дозу помалидомида до 3 мг/сут, а при последующих рецидивах нейтропении – до 2 мг/сут и далее – 1 мг/сут. В случае фебрильной нейтропении ($t \geq 38,5^\circ\text{C}$) и АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ следует остановить терапию помалидомидом, назначить Г-КСФ, антибактериальную терапию и еженедельно контролировать АЧН. При разрешении лихорадки и повышении АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ следует возобновить терапию со сниженной на 1 степень дозой и т.д. При тромбоцитопении IV степени (тромбоциты $< 25 \times 10^9/\text{л}$) также временно приостанавливают прием помалидомида. Контроль числа тромбоцитов осуществляют еженедельно и при повышении $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ возобновляют терапию в дозе, сниженной до 3 мг/сут. При очередном эпизоде глубокой тромбоцитопении следует действовать аналогичным

Таблица 1. Риск-обоснованная модель профилактики ВТЭ у пациентов с ММ, получающих IMiDs [29, 30]

Алгоритм действий	Факторы риска	
	Индивидуальные	Связанные с терапией
<ul style="list-style-type: none"> • IMiD плюс ≤ 1 ФР → стандартный риск (аспирин) • IMiD плюс ≥ 2 ФР → высокий риск (низкомолекулярные гепарины или полные дозы варфарина с целевым МНО 2,0–3,0) 	Иммобилизация ВТЭ в анамнезе Сердечно-сосудистые заболевания Инфекции Операции, травмы (в пределах 40 дней) Прогрессия ММ Тромбофилии Центральный венозный катетер, водители ритма Заместительная гормональная терапия (антиэстрогены, диэтилстильбэстрол)	Высокие дозы кортикостероидов (эквивалентные ≥ 480 мг дексаметазона в месяц) Эритропозитины Доксорубин Полихимиотерапия

способом, последовательно снижая дозу препарата еще на 1 ступень до 2 и 1 мг/сут. Сходные действия рекомендуются в случае негематологической токсичности III–IV степени.

Доза дексаметазона определяется в зависимости от возраста пациентов: 40 мг (≤ 75 лет) или 20 мг (> 75 лет) в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого цикла. Для некоторых пациентов по решению лечащего врача стартовая доза дексаметазона может быть снижена исходя из конкретной клинической ситуации [19].

Профилактика ВТЭ является обязательной. Алгоритм выбора терапии представлен в табл. 1. Для пациентов низкого риска (0–1 фактор) достаточно назначения на всем протяжении лечения аспирина 81–325 мг в день. В случае высокого риска (≥ 2 факторов) показано назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе, эквивалентной 40 мг в день эноксапарина, или полных доз варфарина (международное нормализованное отношение (МНО) 2,0–3,0) минимум на протяжении первых 4 циклов терапии, поскольку в этот период риск тромбозов максимален [30, 31]. Перед каждым последующим циклом следует повторно оценивать риск ВТЭ. В реальной практике большинству пациентов начиная с 5-го цикла для профилактики назначается аспирин.

Клинический случай и его обсуждение

В июле 2005 г. у пациентки 52 лет диагностировали ММ, сопровождающуюся парапротеинемией Gk, распространенным остеодеструктивным процессом (литические очаги в грудных и поясничных позвонках, грудине, ребрах, костях таза и черепа), IIIA стадии по Durie–Salmon, I стадии по ISS. При инициальном FISH-исследовании диагностирована транслокация гена IGH (14q32) – 18 % и трисомия 11-й хромосомы – 20 %. Хромосомные aberrации высокого риска не выявлены. С августа 2005 г. по февраль 2012 г. пациентка получила 8 линий химиотерапии (VBMCP – 3, доксорубин + MP – 6, CP – 6, бортезомиб – 6, PAD – 6, VD – 10, леналидомид/НДД – 8 и VD – 3) и лучевую терапию на область грудных и поясничных позвонков. ЧО, как наилучший ре-

зультат, был документирован на 5-й (PAD) и 7-й (Rd) линиях терапии, а на других достигались лишь стабилизация или минимальный ответ. Из осложнений следует отметить асептический некроз нижней челюсти в 2009 г., ассоциированный с применением золедроновой кислоты. Лечение леналидомидом (Rd-линия) проводилось вплоть до начала прогрессирования, после которого больная уже не ответила на 3 цикла бортезомиб/дексаметазон (VD-линия).

В марте 2012 г. в качестве 9-й линии была начата терапия помалидомидом (4 мг в день) в комбинации с НДД (160 мг на цикл). Пациентке на данный момент было 59 лет, а длительность терапевтического анамнеза составляла 6,5 лет. Уровень парапротеина Gk в сыворотке крови достиг 33 г/л, β_2 -микроглобулина – 4,19 (норма 0,70–1,80) мг/л. При FISH-исследовании неблагоприятные t(4;14) и del(17p13) не выявлены. Суммарно пациентка получила 30 циклов терапии помалидомидом. Динамика изменения уровня парапротеина Gk и соотношения свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке крови представлена на рис. 3. После 2 циклов терапии документирован ЧО (редукция уровня Gk на 52 %), наиболее глубокий ответ получен после 10 циклов (редукция на 82 %). Ответ сохранялся вплоть до 29-го цикла (общая продолжительность 25 мес). Из нежелательных явлений следует отметить эпизод нейтропении IV степени и пневмонию на 2-м цикле, обострение предсуществующего бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти после 5-го и 15-го циклов, потребовавшее назначения внутривенных антибиотиков, стоматологических вмешательств и в конечном итоге последовательного снижения дозы помалидомида с 4 до 3 и далее до 2 мг/сут. Лечение продолжалось по март 2014 г., вплоть до подтверждения прогрессирования заболевания.

По состоянию на 01.07.2015 пациентка жива, получает терапию по программе VCD и достигла минимального ответа. Суммарная продолжительность анамнеза ММ к настоящему времени составляет 10 лет.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинации помалидо-

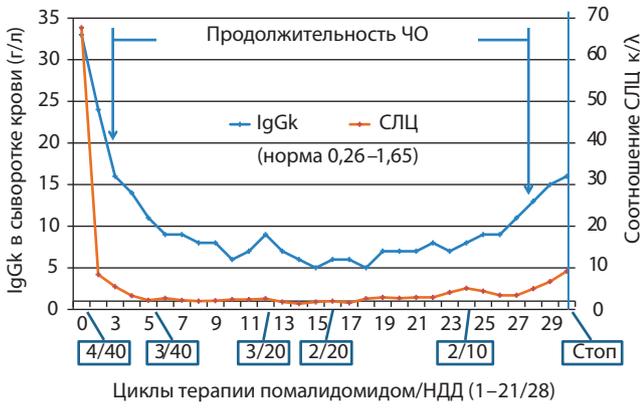


Рис. 3. Динамика изменения уровня парапρωтеина Gk и соотношения СЛЦ в сыворотке крови (клинический случай)

мида и НДД у тяжело предлеченной пациентки (8 линий) с «двойной» рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу. Согласно данным литературы, прогноз для таких пациентов при отсутствии доступа к новым поколениям противомиеломных препаратов абсолютно неблагоприятный (медиана БСВ < 5 мес, ОВ — 9 мес) [6]. Положительная динамика выживаемости в данном случае несомненна. Продолжительность ответа на помалидомид составила 25 мес, а ОВ — более 37 мес.

К сожалению, распространение представленного клинического случая на всех пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формами ММ будет скорее ошибкой, чем отражением общей тенденции. Согласно данным исследования IFM 2009-02, лишь 12 % больных получили более 30 циклов терапии помалидомидом, т. е. достигли экстремально длительного ответа [26]. В протоколе СС-4047-ММ-003 медиана количества циклов терапии помалидомидом равнялась 4, а медиана продолжительности ответа составила 7,0 (95 % ДИ 5,8–9,0) мес, что немало для столь сильно предлеченных больных.

Таблица 2. Схемы лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ, основанные на помалидомиде

Схемы	Препараты и режим введения	Ссылки
Pd	Помалидомид 4 мг <i>per os</i> в дни 1–21 (схема 1–21/28) Дексаметазон 40 мг (20 мг > 75 лет) в дни 1, 8, 15 и 22 Следующий цикл начинают на 29 день	[27, 28]
PVD	Помалидомид 4 мг <i>per os</i> в дни 1–21 (схема 1–21/28) Бортезомиб 1,3 мг/м ² подкожно в дни 1, 8, 15 и 22 Дексаметазон 40 мг (20 мг > 75 лет) в дни 1, 8, 15 и 22	[35]
PVD	Помалидомид 4 мг <i>per os</i> в дни 1–14 (схема 1–14/21) Бортезомиб 1,3 мг/м ² подкожно в дни 1, 4, 8 и 11 (циклы 1–8), в дни 1 и 8 (циклы 9+) Дексаметазон 20 мг (10 мг > 75 лет) в дни 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12 (циклы 1–8), в дни 1–2 и 8–9 (циклы 9+)	[34]
PCD	Помалидомид 4 мг <i>per os</i> в дни 1–21 (схема 1–21/28) Циклофосфамид 400 мг в дни 1, 8 и 15 Дексаметазон 40 мг (20 мг > 75 лет) в дни 1, 8, 15 и 22	[37]

Примечание. Список терапевтических схем ограничен препаратами, зарегистрированными для лечения рефрактерной ММ в России по состоянию на 1.07.2015.

Терапевтические перспективы

ММ является заболеванием, характеризующимся значительной генетической нестабильностью и гетерогенностью, приводящими к селекции отдельных опухолевых клонов в процессе лечения. Этот феномен объясняет невозможность полной эрадикации опухоли и излечения больных имеющимися в настоящий момент средствами. С другой стороны, появление новых противомиеломных агентов с контролируемым профилем нежелательных явлений позволит создавать комбинированные режимы из 3 и более препаратов. Возможно, что в условиях прогрессирующей болезни вовлечение препаратов с разными молекулярными точками приложения позволит преодолеть резистентность [32]. Препятствием, конечно, может стать неприемлемая токсичность (миелосупрессия, инфекционные осложнения и т.п.), которая осложнит состояние соматически тяжелой категории больных. В настоящее время инициировано несколько исследований по тестированию «тройных» комбинаций, построенных на основе помалидомида. Комбинирование IMiDs и ингибиторов протеасомы обеспечивает глубокий и продолжительный ответ у пациентов с продвинутыми стадиями ММ [33].

В 2014 г. инициировали глобальное мультицентровое открытое исследование III фазы ММ-007, призванное сравнить эффективность и безопасность комбинации помалидомида, бортезомиба и дексаметазона (PVD) со стандартной схемой VD. Планируемая мощность должна составить 782 пациента с рецидивирующей и рефрактерной формами ММ после 1–3 линий терапии, включая не менее 2 циклов с леналидомидом. Пациенты с известной рефрактерностью к бортезомибу не участвуют [34]. Предварительные результаты этого протокола еще не доступны, но по данным II фазы 34 (81 %) из 42 пациентов ответили на терапию по программе PVD, в том числе строго полного ответа

(сПО) достигли 7 %, ПО – 12 % и ОХЧО – 19 %. Медиана ВБП составила 17,7 мес [35].

Комбинация карфилзомиба с помалидомидом и НДД была протестирована в многоцентровом исследовании Ib/II фазы ($n = 27$) [36]. Карфилзомиб – ингибитор протеасомы 2-го поколения, структурно отличный от бортезомиба. Ответа (\geq ЧО) достигли 18 (72 %) из 25 оцененных пациентов, включая \geq ОХЧО – 28 %, сПО/ПО – 12 %. При медиане наблюдения 9,5 мес 14 пациентов продолжали терапию, у 11 отметили прогрессию и 2 – умерли.

Еще в одном исследовании II фазы была протестирована возможность добавления циклофосфида к комбинации помалидомида и НДД [37]. Всего 36 пациентов в стандартном режиме получали помалидомид 4 мг в день + НДД \pm циклофосфамид в дозе 400 мг в 1, 8 и 15-й дни (1–21/28). Усиление терапии циклофосфамидом сопровождалось пролонгированием медиан ВБП (9,2 мес против 4,4 мес; $p = 0,004$) и ОВ (16,4 мес против 10,5 мес;

$p = 0,08$). По гематологической токсичности группы не различались.

Обнадёживающие результаты в ходе проведения клинических исследований I/II фазы получены при комбинировании помалидомида с даратумумабом (моноклональные анти-CD38-антитела) [38] и пегилированным липосомальным доксорубицином [39].

Дизайн наиболее изученных в исследованиях II/III фазы режимов применения помалидомида в комбинации с другими препаратами представлен в табл. 2.

Ожидается, что результаты проспективных исследований по комбинированным режимам на основе помалидомида уже в ближайшем будущем помогут изменить алгоритм принятия терапевтических решений для пациентов с продвинутыми стадиями ММ [40]. Комбинация помалидомида с НДД – идеальная базовая схема для новых режимов по включению 3-го препарата, поскольку она обеспечивает эффективный контроль у тяжело предлеченных рефрактерных пациентов и демонстрирует длительную хорошую переносимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and the CIS in 2012. Edited by M.I. Davydov, E.M. Aksel. M.: N.N. Blochin RORC, 2014; 226 p. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 250 с. [Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: Gertsen MROI, 2015; 250 p. (In Russ.)].
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29.
4. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология 2014;59(S3):2–24. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.M. et al. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(S3):2–24 (In Russ.)].
5. Lonial S. Relapsed Multiple Myeloma. *ASH Education Book 2010*;2010(1):303–9.
6. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma orking group study. *Leukemia* 2012;26(1):149–57.
7. Sehgal K., Das R., Zhang L. et al. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. *Blood* 2015;125(26):4042–51.
8. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология* 2010;(1):21–31. [Semochkin S.V. Biological basis of immunomodulatory preparations using in treatment of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;1:21–31 (In Russ.)].
9. Lopez-Girona A., Mendy D., Ito T. et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26(11):2326–35.
10. Heintel D., Rocci A., Ludwig H. et al. High expression of cereblon (CRBN) is associated with improved clinical response in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Br J Haematol* 2013;161(5):695–700.
11. Lu G., Middleton R.E., Sun H. et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 2014;343(6168):305–9.
12. Gandhi A.K., Kang J., Havens C.G. et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN). *Br J Haematol* 2014;164(6):811–21.
13. Krönke J., Udeshi N.D., Narla A. et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 2014;343(6168):301–5.
14. Huang X., Di Liberto M., Jayabalan D. et al. Prolonged early G(1) arrest by selective CDK4/CDK6 inhibition sensitizes myeloma cells to cytotoxic killing through cell cycle-coupled loss of IRF4. *Blood* 2012;120(5):1095–106.
15. Corral L.G., Haslett P.A., Muller G.W. et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol* 1999;163(1):380–6.
16. Haslett P.A., Corral L.G., Albert M., Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998;187(11):1885–92.
17. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001;98(1):210–6.
18. Galustian C., Meyer B., Labarthe M.C. et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(7):1033–45.

19. Hanaizi Z., Flores B., Hemmings R. et al. The European medicines agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 2015;20(3):329–34.
20. Kasserra C., Assaf M., Hoffmann M. et al. Pomalidomide: evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential in vitro and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55(2):168–78.
21. Schey S.A., Fields P., Bartlett J.B. et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3269–76.
22. Streetly M.J., Gyertson K., Daniel Y. et al. Alternate day pomalidomide retains antimyeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br J Haematol* 2008;141(1):41–51.
23. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(3):5008–14.
24. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010;24(11):1934–99.
25. Lacy M.Q., Allred J.B., Gertz M.A. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118(11):2970–5.
26. Leleu X., Attal M., Arnulf B. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 2013;121(11):1968–75.
27. Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055–66.
28. Dimopoulos M.A., Palumbo A., Corradini P. et al. The STRATUS (MM-010) trial: a single-arm, phase 3b study evaluating safety and efficacy of pomalidomide + low dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. 20th Congress of the European Hematology Association. *Haematologica* 2015;100:abstr P273.
29. Ito T., Ando H., Suzuki T. et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010;327(5971):1345–50.
30. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414–23.
31. Kristinsson S.Y. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010(1):437–44.
32. Torimoto Y., Shindo M., Ikuta K., Kohgo Y. Current therapeutic strategies for multiple myeloma. *Int J Clin Oncol* 2015;20(3):423–30.
33. Bianchi G., Richardson P.G., Anderson K.C. Best treatment strategies in high-risk multiple myeloma: navigating a gray area. *J Clin Oncol* 2014;32(20):2125–32.
34. Richardson P.G., Bensmaine A., Doerr T. et al. MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):abstr TPS8610.
35. Lacy M.Q., LaPlant B.R., Laumann K.M. et al. Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVD) for Patients with Relapsed Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma (MM). 2014 ASH Annual Meeting. *Blood* 2014;124(21):304.
36. Rosenbaum C.A., Kukreti V.A., Zonder J. et al. Phase 1b/2 Study of Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd) in Patients (Pts) with Lenalidomide-Exposed and/or -Refractory but Proteasome Inhibitor (PI)-Naive or -Sensitive Multiple Myeloma: A Multiple Myeloma Research Consortium Multi-Center Study. 2014 ASH Annual Meeting. *Blood* 2014;124(21):2109.
37. Baz R., Martin T.G., Alsina M. et al. Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone is Superior to Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Myeloma: Results of a Multicenter Randomized Phase II Study. 2014 ASH Annual Meeting. *Blood* 2014;124(21):303.
38. Mateos M.V., Moreau Ph., Comenzo R. et al. An open-label, multicenter, phase 1b study of daratumumab in combination with pomalidomide-dexamethasone and with backbone regimens in patients with multiple myeloma. 20th Congress of the European Hematology Association. *Haematologica* 2015;100:abstr 275.
39. Berenson J.R., Stampleman L., Bessudo A. et al. Safety and efficacy of pomalidomide (POM), dexamethasone (DEX), and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):abstr. 8591.
40. Moreau P., Touzeau C. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;35:e504–11.