

Эффективность леналидомида при рефрактерных/ рецидивирующих формах множественной миеломы

С.С. Бессмельцев¹, Е.В. Карягина³, Л.В. Стельмашенко¹, Г.Н. Салогуб², Е.Р. Мачюлайтене²,

К.М. Абдулкадыров¹, Н.А. Котова⁴, И.И. Кострома¹, Н.В. Медведева⁴, Л.И. Крылова³, Е.Ю. Илюшкина³

¹ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова;

³Городская больница № 15, Санкт-Петербург;

⁴Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

Контакты: Станислав Семенович Бессмельцев bsshem@hotmail.com

Для лечения 34 больных в возрасте 37–76 лет с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы (ММ) был использован леналидомид (ревлимид) в монорежиме (R), леналидомид в сочетании с дексаметазоном (Rd) и бортезомиб + дексаметазон + леналидомид (VRd). При применении леналидомида в целом по группе ответ был получен у 70,5 %. Количество полных и очень хороших частичных ответов составило 38 %. Медиана общей выживаемости больных с момента включения их в исследование составила 48 мес. Установлено, что леналидомид эффективен у больных с неблагоприятными факторами прогноза (высокий уровень β_2 -микроглобулина, возраст > 65 лет). Показана роль поддерживающей терапии. Медиана продолжительности ответа в группе больных без поддерживающей терапии составила 10 мес, а с поддерживающей терапией – 20 мес ($p < 0,05$). Медиана общей выживаемости в группе больных с поддерживающей терапией не достигнута, в то время как без поддерживающей терапии – 36 мес. Побочные эффекты леналидомида предсказуемы и управляемы. В преобладающем большинстве случаев наблюдалась нейтропения (38,3 %) и тромбоцитопения (23,7 %). Серьезные осложнения встречались крайне редко.

Ключевые слова: множественная миелома, леналидомид, полный ответ, очень хороший частичный ответ, общая выживаемость

Lenalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma

S.S. Bessmeltsev¹, E.V. Kariagina³, L.V. Stelmashenko¹, G.N. Salogub², E.R. Machulaitene²,

K.M. Abdulkadyrov¹, N.A. Kotova⁴, I.I. Kostroma¹, N.V. Medvedeva⁴, L.I. Krylova³, E.Yu. Ilushkina³

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg;

²Pavlov State Medical University of St.-Petersburg;

³City Hospital 15, St.-Petersburg;

⁴City Hospital 31, St.-Petersburg

We report the activity of lenalidomide (revlimide – R), lenalidomide plus dexamethasone (Rd), lenalidomide plus bortezomib plus dexamethasone (RVd) in 34 patients with relapsed and refractory myeloma. For patients who received lenalidomide the overall response rate was 70.5 %. 38 % patients achieved very good partial response (VGPR) + complete response (CR). Median overall survival (OS) was 48 months. Lenalidomide may overcome the poor prognostic impact of various factors, particularly elevated beta (2)-microglobulin. Lenalidomide is highly active in elderly patients (> 65 years). Significantly increased OS with a lenalidomide-based induction and lenalidomide maintenance therapy was revealed. The median duration of the overall response without lenalidomide maintenance therapy was 10 months. The median duration of the overall response with lenalidomide maintenance therapy was 20 months ($p < 0,05$). Median OS with lenalidomide maintenance therapy was not reached. Median OS without lenalidomide maintenance therapy was 36 months ($p < 0.05$). Side effects were predictable and manageable. The most common adverse events reported were neutropenia (38.3 %) and thrombocytopenia (23.7 %). Serious adverse events were rare.

Key words: multiple myeloma, lenalidomide, complete response, very good partial response, overall survival

Введение

За последние годы в диагностике и лечении множественной миеломы (ММ) произошли большие изменения. В клинической практике широко используют метод иммунофиксации, что позволяет обнаружить моноклональный парапротеин в низких концентрациях и произвести измерение в сыворотке свободных легких цепей, что важно при оценке активности заболевания и диагностике низкосекре-

тирующих форм ММ, а также уточнения полноты противоопухолевого ответа. При лечении больных ММ применяют новые препараты (бортезомиб, талидомид, леналидомид и др.), способные эффективно воздействовать на ангиогенез и апоптоз опухолевых клеток, различные звенья множественной лекарственной устойчивости [1].

Одним из препаратов, проявивших высокую активность в продвинутых стадиях ММ, является

леналидомид (ревлимид). Леналидомид – структурный аналог талидомида со сходной, но более высокой биологической активностью, обладающий иным профилем безопасности. Этот препарат, в отличие от талидомида и бортезомиба, не вызывает развития периферической нейропатии. К настоящему времени получены данные о высокой эффективности леналидомида при лечении рефрактерных/рецидивирующих форм ММ и при впервые выявленном заболевании, причем они наиболее убедительны при использовании леналидомида в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Так, по результатам 2 параллельных многоцентровых исследований (ММ-009 и ММ-010), в которых сравнивалась эффективность леналидомида + дексаметазон с дексаметазоном при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ, были продемонстрированы явные преимущества комбинации леналидомида с дексаметазоном [2, 3]. Частота общего ответа на комбинированную терапию в этих 2 исследованиях составила 60 % и 61 %, а на дексаметазон в монорежиме – 20 % и 24 %. Весьма успешными оказались попытки использовать леналидомид в комбинации с бортезомибом. В частности, хорошо зарекомендовала себя программа VRd (велкейд, ревлимид, дексаметазон). По данным P.G. Richardson et al. [4], объективный ответ (ОО) при использовании такой комбинации при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ составил 86 %, включая 24 % полных ремиссий. Все большее применение леналидомид находит в первой линии терапии ММ, в том числе при выявлении факторов неблагоприятного прогноза, что продемонстрировано S.V. Rajkumar et al. [5], S.K. Kumar et al. [6], A. Palumbo et al. [7].

Цель настоящего исследования – определить эффективность леналидомида (ревлимида) в монорежиме и в сочетании с дексаметазоном и бортезомибом при лечении химиорезистентных/рецидивирующих форм ММ, в том числе с учетом количества и характера предшествующей терапии, возраста больных и других факторов неблагоприятного прогноза, а также проанализировать частоту и характер неблагоприятных побочных явлений.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 34 пациента с ММ (женщин – 20, мужчин – 14) в возрасте 37–76 лет. В большинстве случаев у больных установлена III стадия заболевания, у 4 пациентов отмечено умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина – 30–50 мл/мин). У пациентов был определен уровень сывороточного β_2 -микроглобулина (β_2 -м), при этом у 18 (53 %) из них он оказался выше 2,5 мг/л, что позволило отнести их к группе неблагоприятного прогноза. Длительность заболевания перед включением больных в исследование колебалась от 24 до 120 мес. Все больные, включенные в исследо-

вание, ранее получали различное лечение (химиотерапию, аутологичную трансплантацию периферических стволовых клеток, бортезомиб, талидомид, леналидомид) с развитием резистентности или рецидива заболевания. Число линий предшествующей терапии колебалось от 1 до 6. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных ММ (n = 34, рефрактерность/рецидив)

Характеристика	Значение
Медиана возраста (диапазон), годы	60 (37–76)
< 65 лет	23
> 65 лет	11
Мужчины : женщины	14 : 20
Варианты:	
G	18
A	10
Бенс-Джонса	6
Стадии ММ по Durie, Salmon: II/III ст.	8/26
Подстадии ММ: А/В	30/4
β_2 -м > 2,5 мг/л, число больных	18
Число предшествующих линий терапии (медиана, колебания)	4 (1–6)
Предшествующее химиотерапевтическое лечение: ВЦАП, МП, М2, ВАД (число больных)	7
Предшествующее лечение с проведением аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток, число больных	5
Предшествующее лечение бортезомиб-содержащими программами (VD, PAD, VMP, VCD), число больных	16
Предшествующее лечение леналидомидом (леналидомид + дексаметазон, МР-Р) и талидомидом (талидомид + дексаметазон, МР-Т), число больных	6

В зависимости от схемы лечения были сформированы 3 группы больных. В 1-ю группу вошли 6 человек, которые получали леналидомид (ревлимид – R) по 25 мг внутрь (р. о.) с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла (8 циклов). Вторую группу составили 17 больных, получавших леналидомид (25 мг/день с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла) и дексаметазон (40 мг в 1–4-й, 9–12-й и 17–20-й дни – первые 4 цикла). После завершения 4 циклов дексаметазон назначался только в 1–4-й дни (больные этой группы на момент оценки результатов получили от 4 до 8 циклов такой комбинации – Rd). Одиннадцати больным 3-й группы была назначена трехкомпонентная терапия по программе VRd – бортезомиб (велкейд) 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11; леналидомид (ревлимид) 25 мг/день р. о., дни 1–14; дексаметазон

20 мг р. о., дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (6–7 21-дневных циклов). У 2 пациентов из 1-й группы и 2 из 3-й группы в связи с клиренсом креатинина > 30 , но < 50 мл/мин доза леналидомида была редуцирована до 10 мг. После достижения ОО во всех группах больным проводилось еще 2 одноименных цикла консолидации. В последующем леналидомид в качестве поддерживающей терапии (по 25 мг с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла, число циклов – от 12 до 35) был назначен 5 пациентам, а остальные находились под наблюдением. При развитии повторного рецидива среди больных, вошедших в исследование, начиналось иное лечение. Обычно это были программы, содержащие бортезомиб, у отдельных больных – леналидомид. Мы оценивали лишь эффективность леналидомида при назначении его при резистентных/рецидивирующих формах ММ – непосредственные (ответ, качество ответа) и отдаленные (выживаемость от начала использования леналидомида, в том числе с учетом поддерживающего лечения) результаты. Пациенты, включенные в исследование, подписывали форму информированного согласия.

Всем больным в течение всего периода применения леналидомида ежемесячно вводились бисфосфонаты (золедронат, бондронат). При развитии нейтропении (нейтрофилов $< 1 \times 10^9$ /л) назначались колониестимулирующие факторы (ленограстим, филграстим и др.) с целью предупреждения редукции дозы и фебрильной нейтропении и поддержания нейтрофилов на уровне $> 0,5 \times 10^9$ /л. При снижении гемоглобина < 80 г/л применяли трансфузии эритроцитарной массы, а в случае тяжелой тромбоцитопении – тромбоконцентраты. Для профилактики тромбоэмболических осложнений больные получали аспирин (Тромбо АСС 100 мг/сут) или низкомолекулярные гепарины (клексан 40 мг/сут). В случае снижения уровня тромбоцитов ($< 50 \times 10^9$ /л) антикоагулянты отменяли. При проведении тромбопрофилактики учитывали факторы риска тромбозов – венозные катетеры, химиотерапия, применение доксорубина, эритропоэтинов, высоких доз дексаметазона, большая масса опухоли, присоединившиеся инфекции, пожилой возраст, предшествующие тромбозы, тромбофилия. При выявлении не более 1 фактора риска назначали аспирин, > 1 фактора риска – низкомолекулярные гепарины.

В этом исследовании приняли участие несколько гематологических центров Санкт-Петербурга, а именно: Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, городская больница № 15 и городская больница № 31. Больные находились на лечении в указанных центрах в период с 2005 по 2011 г.

Результаты лечения оценивали с использованием критериев ЕВМТ [8] с дополнениями Международной рабочей группы [9]. Выделяли полный

ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), очень хороший частичный ответ (очЧО), минимальный ответ (МО) и стабилизацию опухолевого процесса. ПО (ремиссию) диагностировали у больных ММ, у которых в пунктате костного мозга число плазматических клеток нормальной морфологии было менее 5%, моноклональный иммуноглобулин и легкие цепи в моче не обнаруживались. Для уточнения полноты ремиссии использовали тест иммунофиксации. ЧО (ремиссию) устанавливали в том случае, если наблюдалось $> 50\%$ уменьшение количества моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и $> 90\%$ – уровня легких цепей в суточной моче; для очЧО было характерно $> 90\%$ снижение парапротеина в сыворотке крови или моче (< 100 мг/сут), а для минимального – $> 25\%$ и $< 49\%$ снижение сывороточного М-протеина и 50–89% – мочевого. Прогрессирование болезни (рецидив) устанавливали при 25% увеличении (или появлении) уровня моноклонального иммуноглобулина (в сыворотке крови $> 0,5$ г/дл, а в моче > 200 мг/сут), выявлении новых очагов деструкции в костях скелета или появлении костной или мягкотканной плазмоцитомы, появлении или усугублении гиперкальциемии (больше 11,5 мг/дл или 2,8 ммоль/л или 6,3 мг/дл или 1,5 ммоль/л в ионизированной форме (не объяснимое какими-либо причинами).

Оценка безопасности препарата проводилась у всех пациентов на основании учета всех возможных и серьезных нежелательных явлений, выявленных по данным физикального обследования, анализа показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных анализов и инструментальных методов, заложенных в дизайн исследования. Показатели, связанные с оценкой токсичности (по критериям ВОЗ), повторялись после каждого цикла и, по клинической ситуации, – в период проведения цикла. Все изменения лабораторных показателей, равные или превышающие установленные предельные показатели, регистрировали как негативные проявления.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2003 и STATISTICA 6.0 в среде Windows XP. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана–Майера. Вычисляли время общей (промежуток времени от даты включения в протокол (среди всех больных) до смерти от любой причины или до даты последней явки больного)), бессобытийной (промежуток времени от момента включения в протокол (среди ответивших больных) до любого события – прогрессии, перехода на другую линию терапии, рецидива, смерти от любой причины) выживаемости, а также время до прогрессирования заболевания (срок от даты включения в протокол до даты первого обнаружения прогрессии заболевания (или рецидива) у больных, достигших ответа).

Медиану (Me) выживаемости вычисляли с использованием 50-го перцентиля функции выживаемости. Для сравнения кривых выживаемости в группах больных применяли log-rank test. Различие считали статистически достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Вначале мы оценили эффективность леналидомида среди всех 34 больных, вошедших в исследование. Как наглядно представлено на рис. 1, ОО (ПО + очЧО + ЧО + МО) независимо от возраста, стадии болезни, функции почек, уровня β_2 -м и характера предшествующей терапии составил 70,5 %.

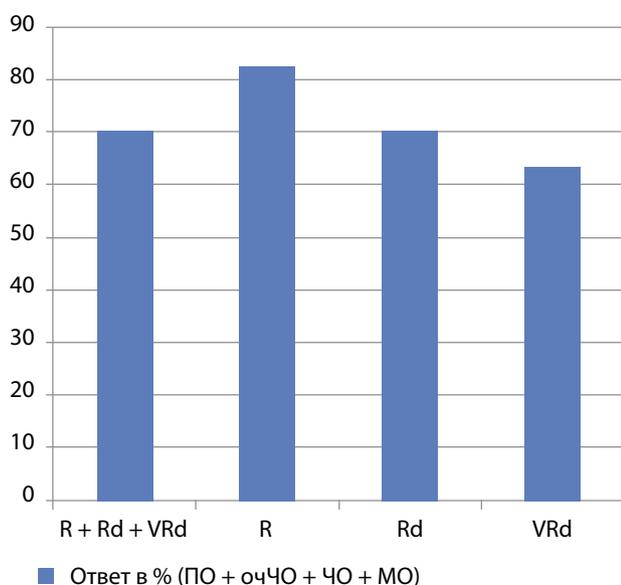


Рис. 1. Частота общего ответа больных ММ на леналидомид-содержащие программы терапии

При этом, как видно из табл. 2, у 13 (38 %) из 34 больных получен ПО либо очЧО, у 9 (26,5 %) – ЧО и у 2 (6 %) – МО. У 23,5 % больных удалось добиться стабилизации опухолевого процесса и только 2 (6 %) пациента не ответили на лечение леналидомидом. Затем была произведена оценка эффективности лечения больных ММ по группам, т. е. с учетом использованной программы лечения. В 1-й группе больных, получавших леналидомид в монорежиме, положительный ответ составил 83 %, при этом у 3 (50 %) пациентов зарегистрирован очЧО, а у 2 (33 %) – МО.

Таблица 2. Эффективность леналидомида в группе больных ММ

Терапия	ПО	очЧО	ЧО	МО	Стабилизация	Нет ответа
R, Rd, VRd (суммарный показатель), $n = 34$	6 (17,6 %)	7 (20,4 %)	9 (26,5 %)	2 (6 %)	8 (23,5 %)	2 (6 %)
R, $n = 6$	0	3 (50 %)	0	2 (33 %)	1 (17 %)	0
Rd, $n = 17$	4 (23,5 %)	4 (23,5 %)	4 (23,5 %)	0	4 (23,5 %)	1 (6 %)
VRd, $n = 11$	2 (18,5 %)	0	5 (45,5 %)	0	3 (27 %)	1 (9 %)

Однако ПО в этой группе пациентов добиться не удалось. Между тем в группе больных, получавших двухкомпонентную схему Rd, ОО составил 70,5 %, что не имело существенных различий с ОО в 1-й группе ($p > 0,05$). Кроме того, количество полных ремиссий в этой группе больных составило 23,5 %. Еще у 8 (47 %) пациентов зарегистрирован очЧО или ЧО.

Не ответил на лечение 1 (6 %) больной, а у остальных удалось достичь стабилизации опухолевого процесса (см. табл. 2). В 3-й группе больных, лечившихся по схеме VRd, у 2 (18,5 %) больных верифицирован ПО и у 5 (45,5 %) – ЧО. Таким образом, отчетливый положительный ответ получен у 64 % больных. В 3 (27 %) случаях наблюдалась стабилизация и у 1 больного этой группы – прогрессия. Следует отметить, что у всех больных 3-й группы была III стадия заболевания, они были более предлеченными (5–6 линий предшествующей терапии, в том числе бортезомиб- и леналидомидсодержащие режимы – PAD, VD, CVD, VRd).

Отдельно нами проанализированы результаты лечения больных с рецидивами, развившимися после проведения им аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток (АТПСК), терапии бортезомиб-, леналидомид- или талидомидсодержащими режимами. Как известно, при подборе терапии больным ММ важное значение придается выявлению факторов неблагоприятного прогноза, в том числе таким, как возраст и уровень β_2 -м [1, 11]. Такие больные обычно хуже отвечают на химиотерапию, полученные ремиссии короткие, а частота рецидивов, наоборот, высока. Даже использование высокодозовой терапии не всегда бывает эффективным. Поэтому нами оценена эффективность леналидомида с учетом уровня β_2 -м и возраста больных.

В исследование вошли 5 больных, которым ранее была проведена успешная АТПСК (у 3 из них – двойная) с последующим переводом 2 пациентов на поддерживающую терапию талидомидом или бортезомибом. Остальные поддерживающую терапию не получали. Однако в последующем у всех 5 больных развился рецидив, в связи с чем им было начато лечение леналидомидом (R) либо леналидомидом в сочетании с дексаметазоном (Rd).

В результате проведенной терапии ОО (очЧО, ЧО) нами был зарегистрирован у 4 больных (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность лечения леналидомидом у больных ММ с учетом предшествующей терапии, уровня β_2 -м и возраста больных

Терапия (R, Rd, VRd), β_2 -м, возраст	ПО	очЧО	ЧО	МО	Стабилизация	Нет ответа
Предшествующее лечение с проведением аутоТПСК, $n = 5$	0	3 (60 %)	1 (20 %)	0	1 (20 %)	0
Предшествующее лечение леналидомидом и талидомидом, $n = 6$	0	3 (49 %)	1 (17 %)	1 (17 %)	1 (17 %)	0
Предшествующее лечение бортезомибом, $n = 16$	4 (25 %)	3 (18,7 %)	4 (25 %)	0	4 (25 %)	1 (6,3 %)
β_2 -м > 2,5 мг/л, $n = 18$	3 (16,8 %)	4 (22 %)	5 (27,8 %)	0	5 (27,8 %)	1 (5,6 %)
β_2 -м < 2,5 мг/л, $n = 16$	3 (18,7 %)	3 (18,7 %)	4 (25 %)	2 (12,6 %)	3 (18,7 %)	1 (6,3 %)
< 65 лет, $n = 23$	4 (17,4 %)	4 (17,4 %)	7 (30,4 %)	2 (8,7 %)	4 (17,4 %)	2 (8,7 %)
> 65 лет, $n = 11$	2 (18,2 %)	3 (27,3 %)	2 (18,2 %)	0	4 (36,3 %)	0

Длительность достигнутого ответа на момент оценки результатов лечения колебалась от 8 до 20 мес.

Двадцать два пациента до включения в настоящее исследование получали бортезомиб-, леналидомид- или талидомидсодержащие режимы терапии. В связи с прогрессией заболевания им было начато лечение леналидомидом. Как видно из табл. 3, у 5 (83,3 %) больных, ранее получавших леналидомид или талидомид, в ответ на леналидомид был зарегистрирован положительный ответ. В группе пациентов с предшествующей терапией бортезомибом ОО был ниже и составил 68,7 %. Однако обращало на себя внимание, что в этой группе больных в 25 % случаев достигнут ПО и в 18,7 % – очЧО (суммарный показатель – 43,7 %). В то же время среди пациентов, ранее лечившихся леналидомидом и талидомидом, получен только очЧО, равный 49 %. В подгруппах больных с разным уровнем β_2 -м (> 2,5 мг/л или < 2,5 мг/л) существенных различий в частоте ОО и ПО не получено (66,6 % vs 75 % и 16,8 % vs 18,7 % соответственно; $p > 0,05$). Наряду с этим установлено, что леналидомид преодолевает негативное влияние возраста на

эффективность лечения больных ММ. Как видно из табл. 3, ОО среди молодых пациентов (< 65 лет) был равен 73,5 %, а среди пожилых (> 65 лет) – 63,7 %. При этом получены практически равнозначные значения ПО (17,4 % и 18,2 %; $p > 0,05$).

Длительность достигнутого ОО на момент оценки результатов лечения в целом по группе больных колебалась от 6 до 25 мес. Продолжительность ОО мы оценили также с учетом поддерживающей терапии. Как указывалось выше, после получения ответа была возможность 5 больным назначить леналидомид в качестве поддерживающей терапии (25 мг с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла; от 12 до 36 циклов в 1 случае). Остальные пациенты поддерживающую терапию не получали. Ме продолжительности ответа в группе больных без поддерживающей терапии составила 10 мес, а с поддерживающей терапией – 20 мес ($p < 0,05$).

Оценены показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости пациентов, включенных в исследование. Кривая ОВ больных за весь период наблюдения показана на рис. 2, а бессобытийной – на рис. 3.

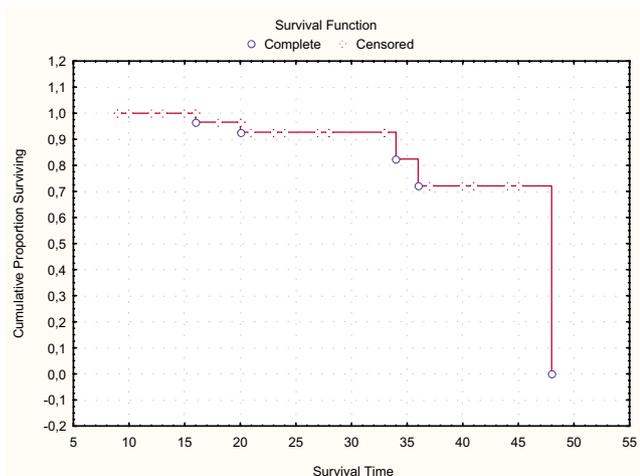


Рис. 2. Кривая ОВ больных ММ, получавших лечение леналидомидом

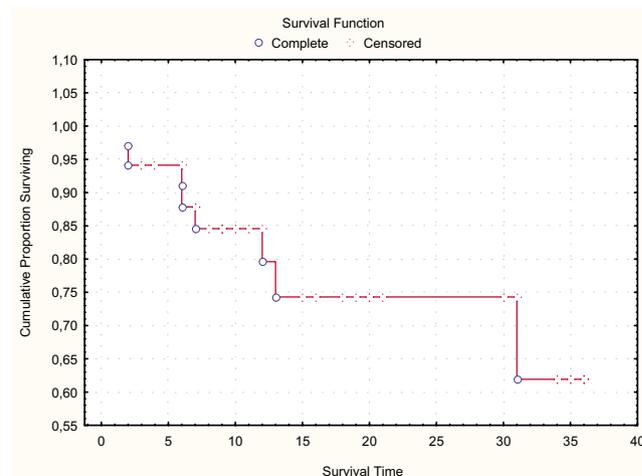


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость больных ММ, получавших леналидомид

Как видно, Ме ОВ составила 48 мес, а бессобытийной не была достигнута. Учитывая то, что непосредственные результаты применения различных леналидомидсодержащих программ терапии имели умеренные отличия по частоте ОО, мы рассчитали ОВ в каждой группе больных.

Однако различий не обнаружено, т. е. ОВ больных ММ не зависела от выбранной схемы лечения. Однолетняя выживаемость в целом среди 34 больных составила 94 %, а 2-летняя – 88,3 %. Также было рассчитано время до прогрессирования заболевания. Ме времени до прогрессии за указанный период наблюдения не была достигнута (рис. 4).

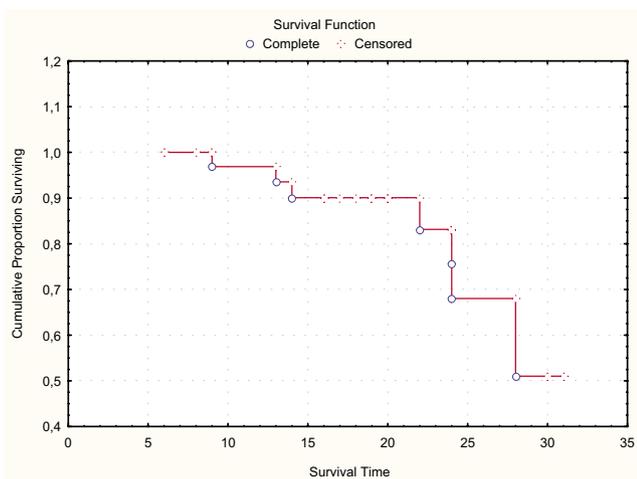


Рис. 4. Время до прогрессии заболевания у больных, получавших леналидомид

Как было показано выше, непосредственные результаты лечения больных в возрастных группах не различались. Мы проанализировали также показатели выживаемости больных, получавших леналидомид, с учетом их возраста (≤ 65 лет и > 65 лет). Группу больных в возрасте до 65 лет составили 23 пациента, а старше 65 лет – 11. Как видно из рис. 5, кривая выживаемости больных до 65 лет в течение

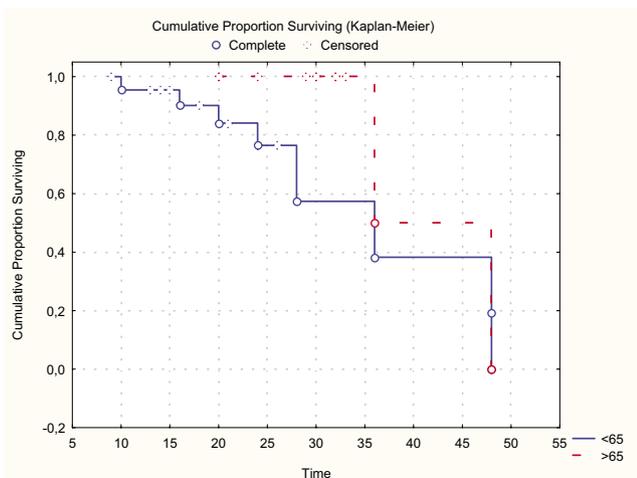


Рис. 5. ОВ больных ММ в возрастных группах, получавших леналидомид

3 лет наблюдения гораздо выше. В эти сроки 72,8 % пожилых пациентов (> 65 лет) оставались в живых, а среди молодых (≤ 65 лет) – 82,6 % ($p < 0,05$). Между тем в последующем обе кривые сходятся, и Ме ОВ больных независимо от возраста составила 36 мес.

Кроме того, мы оценили показатели ОВ по Каплану–Майеру в подгруппах больных с учетом уровня сывороточного β_2 -м ($< 2,5$ мг/л и $> 2,5$ мг/л). Повышенный уровень β_2 -м обнаружен у 18 больных ММ. Как оказалось, Ме ОВ в этих подгруппах не имела существенных различий ($p = 0,357$), т. е. леналидомид преодолевает негативное влияние высокого уровня β_2 -м на выживаемость больных ММ (рис. 6).

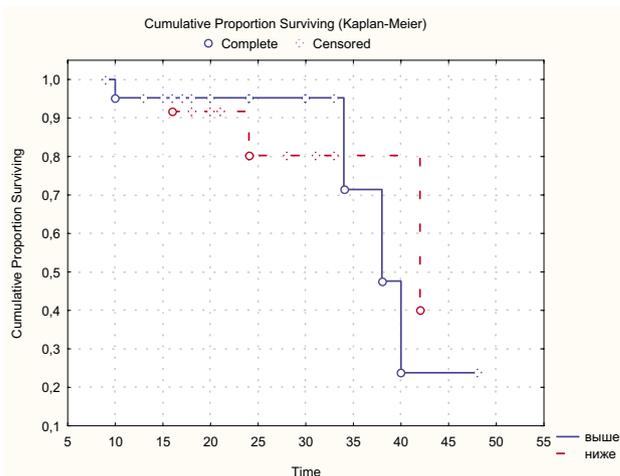


Рис. 6. ОВ больных ММ с учетом уровня β_2 -м: выше – уровень сывороточного β_2 -м $> 2,5$ мг/л; ниже – уровень сывороточного β_2 -м $< 2,5$ мг/л

Далее нами произведен расчет показателей выживаемости в группах больных, получавших или не получавших поддерживающую терапию леналидомидом. Как показано на рис. 7, Ме ОВ в группе больных с поддерживающей терапией леналидомидом не достигнута, в то время как без поддерживающей те-

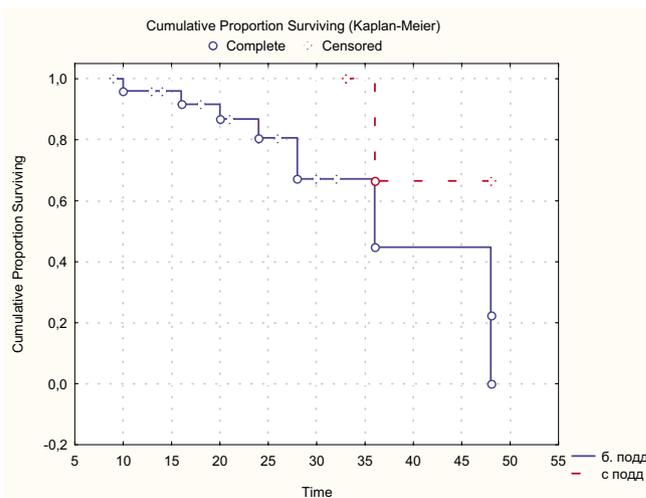


Рис. 7. Кривые ОВ больных ММ с учетом поддерживающей терапии леналидомидом: б. подд – без поддерживающей терапии, с подд – с поддерживающей терапией

рапии она составила 36 мес ($p < 0,05$). Все пациенты, получавшие длительную терапию леналидомидом, на момент оценки результатов лечения живы.

Переносимость леналидомида у всех больных, вошедших в исследование, представлена в табл. 4. Обращала на себя внимание миелосупрессия. Наиболее часто при использовании леналидомида встречалась нейтропения (38,3 %), в преобладающем большинстве случаев III степени тяжести (23,5 %). В назначении колониестимулирующих факторов нуждались 11 (32,4 %) из 34 больных. У 3 пациентов в связи с развитием токсичности IV степени лечение леналидомидом временно приостанавливалось и при увеличении количества нейтрофилов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) возобновлялось с редуцией дозы леналидомида. Реже наблюдалось снижение числа тромбоцитов (23,7 %), при этом III степень развилась у 14,7 %, а IV – у 2 (6 %) больных, что было основанием для кратковременной отмены леналидомида и возобнов-

ления терапии при числе тромбоцитов $> 30 \times 10^9/\text{л}$. Однако геморрагических проявлений не наблюдалось, и необходимости в назначении тромбоконцентрата не было. У 11,7 % больных в процессе лечения леналидомидом развилась анемия II–III степени, не потребовавшая трансфузий эритроцитарной массы. Двум больным был назначен рекомбинантный эритропоэтин.

Из негематологических побочных явлений мы наблюдали инфекции, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, жидкий стул и боли в костях скелета. Инфекционные осложнения развились у 14,7 % больных – инфекции верхних дыхательных путей, острый бронхит, herpes zoster и реже острая пневмония. Наиболее серьезным осложнением была острая пневмония (в 2 случаях). У 1 пациента, достигшего ПО, в межкурсовом периоде (после 6 циклов терапии) была выявлена очаговая пневмония. Однако это не повлияло на основную терапию. У другого больного с ЧО на леналидомид наблюдалось развитие тяжелой острой плевропневмонии через 2 недели после завершения 7-го цикла лечения леналидомидом. Обращало на себя внимание, что оба пациента имели длительный анамнез заболевания, у них установлена миелома IgA λ , III стадия (в 1 случае с высоким уровнем β_2 -м и нарушением функции почек), число линий предшествующей комбинированной терапии, включающей бортезомиб, талидомид, мелфалан, – более 3. Использование иммуномодуляторов на фоне существенно сниженных защитных сил организма и иммуносупрессии, по-видимому, было основной причиной развития тяжелых инфекций.

В 11,2 % случаев наблюдался астенический синдром, тяжесть которого не превышала I–II степени. Все больные, несмотря на появление усталости, могли продолжать лечение. У 3 (8,8 %) больных, получавших аспирин, обнаружен тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Больным был назначен клексан в терапевтических дозах, а леналидомид отменен. После стабилизации состояния лечение было возобновлено, клексан продолжен в профилактических дозах. Артериальных тромбозов, кардиоваскулярных эпизодов мы не наблюдали. Значительно реже встречались гастроинтестинальные проявления (диарея, боли в животе). Среди больных, получавших трехкомпонентную терапию VRd, в 2 случаях наблюдалась периферическая нейропатия, вероятно, вызванная бортезомибом. Изредка регистрировались гипергликемия, гипертензия или ортостатическая гипотония. На усиление болей в костях скелета жаловались 2 (6 %) больных.

Обсуждение

Таким образом, наш опыт по применению леналидомида у больных ММ с рецидивом или рефрактерностью к предшествующей терапии обнадеживает. Большинство больных ММ отвечает на терапию

Таблица 4. Побочные эффекты у больных, получавших леналидомид

Побочные эффекты	n = 34 (%)
Нейтропения	13 (38,3)
II степени	2 (6)
III степени	8 (23,5)
IV степени	3 (8,8)
Тромбоцитопения	8 (23,7)
II степени	1 (3)
III степени	5 (14,7)
IV степени	2 (6)
Фебрильная нейтропения	3 (8,8)
Анемия	4 (11,7)
Инфекции (инфекции верхних дыхательных путей, острый бронхит, пневмония, herpes zoster)	5 (14,7)
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	3 (8,8)
Жидкий стул	1 (3)
Боли в костях	2 (6)
Периферическая нейропатия (только среди больных 3-й группы)	2 (18,2) I степени – 1 больной II степени – 1 больной
Астенический синдром (усталость/слабость)	4 (11,2)

леналидомидом. ОО в группах больных, получавших леналидомид в монорежиме или в комбинированной терапии, не имел существенных различий. При использовании леналидомида в монорежиме не удалось добиться ПО, но в 50 % случаев зарегистрирован очЧО. Близкие результаты получены при назначении Rd и VRd. Общий ответ составил 70,5 % и 64 % ($p > 0,05$). Обращало на себя внимание, что во 2-й и 3-й группах больных, в отличие от 1-й группы, ответ более качественный, а именно: удалось достичь ПО. Важное обстоятельство, которое было установлено в нашем исследовании, заключается в том, что лечение талидомидом и леналидомидом в анамнезе не повлияло на ответ (очЧО – 49 %, ЧО – 17 %). Аналогичным образом ответ не зависел от ранее проведенной терапии бортезомибом (ПО – 25 %, очЧО – 18,7 %, ЧО – 25 %). Отчетливый и длительный ответ на леналидомид зарегистрирован также в группе больных с рецидивом после АТПСК. Оценены показатели ОВ и бессобытийной выживаемости больных, вошедших в исследование. Ме ОВ больных составила 48 мес, а бессобытийной – не была достигнута. При этом, как выяснилось, ОВ больных ММ не зависела от выбранной схемы лечения. Однолетняя выживаемость составила 94 %, а 2-летняя – 88,3 %. Время до прогрессирования заболевания также не достигнуто.

Следует отметить, что леналидомид зарекомендовал себя в различных возрастных группах больных ММ (≤ 65 лет и > 65 лет). Получены равнозначные значения ПО (17,4 % и 18,2 % соответственно). Ме ОВ больных независимо от возраста составила 36 мес. Также показано, что леналидомид преодолевает негативное влияние повышенного уровня β_2 -м.

Еще одно важное обстоятельство, которое заслуживает внимания, – необходимость длительной терапии леналидомидом. В нашем исследовании была возможность назначить леналидомид в качестве поддерживающей терапии 5 больным. Остальные пациенты поддерживающую терапию не получали. Ме продолжительности ответа в группе больных без поддерживающей терапии составила 10 мес, а с поддерживающей терапией – в 2 раза выше (20 мес; $p < 0,05$). Наглядны результаты расчета показателей выживаемости больных: Ме ОВ в группе больных с поддерживающей терапией не достигнута, в то время как без поддерживающей терапии составила 36 мес.

В целом переносимость леналидомида вполне удовлетворительная. Наиболее часто встречалась нейтропения (38,3 %), причем в преобладающем большинстве случаев III степени тяжести. В 32,4 % случаев это было основанием для использования колониестимулирующих факторов. Однако лишь у 3 пациентов с IV степенью тяжести временно прерывалось лечение леналидомидом. Реже наблюдалась

тромбоцитопения, но без клинических проявлений. Как известно, при использовании иммуномодуляторов (леналидомида, талидомида) существует риск развития тромбоэмболических осложнений, в том числе тромбоэмболии легочной артерии. Причем при назначении больным с впервые выявленной ММ леналидомида в комбинации с высокими дозами дексаметазона частота тромбоэмболизма колеблется от 26 до 67 % [12, 13]. Риск тромбоза снижается до 12 % при назначении низких доз дексаметазона [12]. При резистентных/рецидивирующих формах ММ частота тромбоэмболических осложнений, по результатам многоцентровых исследований ММ-009 и ММ-010, составила 14,7 % и 11,4 % соответственно [2, 3]. В 2008 г. Международной рабочей группой по лечению множественной миеломы разработаны рекомендации по профилактике тромбоэмболизма у больных, получающих талидомид или леналидомид [14]. Предлагается учитывать факторы риска развития тромбозов. К ним относятся: венозные катетеры, химиотерапия, использование доксорубина, эритропоэтинов, высоких доз дексаметазона, большая масса опухоли, присоединившиеся инфекции, пожилой возраст, предшествующие тромбозы, тромбофилия. Всем больным, получающим талидомид- или леналидомидсодержащие режимы терапии, рекомендуется назначать аспирин (при выявлении не более 1 фактора риска) или низкомолекулярные гепарины (в случае обнаружения > 1 фактора риска). В нашем исследовании все пациенты в соответствии с рекомендациями получали аспирин либо клексан. Только у 3 (8,8 %) больных на фоне терапии леналидомидом развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей, послуживший основанием для временной его отмены.

Заключение

Таким образом, применение леналидомида дает возможность достичь высоких результатов лечения у больных с рецидивом/рефрактерностью к предшествующей терапии. Леналидомид одинаково эффективен у больных, получавших ранее различные программы химиотерапии, высокодозовые режимы, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, бортезомиб, талидомид, леналидомид. Применение леналидомида позволяет получить хорошие результаты как у больных молодого, так и пожилого возраста. Как показало наше исследование, с целью увеличения длительности достигнутого ответа и показателей выживаемости необходимым является применение леналидомида в качестве поддерживающей терапии. Длительное применение леналидомида требует тщательного наблюдения за больными.

Правильное использование леналидомида гематологами расширит их терапевтические возможности и приведет к улучшению помощи больным ММ.

Л и т е р а т у р а

1. Бессмельцев С.С. Новые противоопухолевые препараты в лечении множественной миеломы. Вестн гематол 2006;2(2):27–41.
2. Weber D., Knight R., Chen C. et al. Prolonged overall survival with lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2007;110:abstr. 412.
3. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
4. Richardson P.G., Weller E., Jagannath S. et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5713–9.
5. Rajkumar S.V., Hayman S.R., Lacy M.Q. et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050–3.
6. Kumar S.K., Lacy M.Q., Hayman S.R. et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: Results from a phase 2 trial. *Am J Hematol* 2011 Apr 18. doi: 10.1002/ajh.22053.
7. Palumbo A., Dimopoulos M.A., Delforge M. et al. A phase III study to determine the efficacy and safety of lenalidomide in combination with melphalan and prednisone (MPR) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2009;114:253 (abstr. 613).
8. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115–23.
9. Rajkumar S.V., Harousseau J.-L., Durie B. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. Prepublished online Feb 3, 2011. doi:10.1182/blood-2010-10-299487.
10. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.
11. Kurabayashi H., Kubota K., Tsuchiya J. et al. Prognostic value of morphological classifications and clinical variables in elderly and young patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 1999;78:19–23.
12. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
13. Zonder A.J., Crowley J., Hussein M.A. et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial. *Blood* 2010;116:5838–41.
14. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–23.