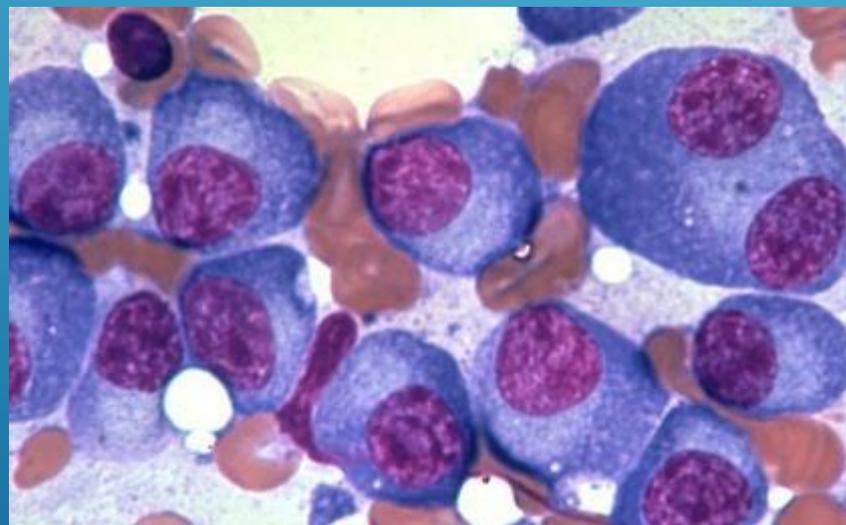




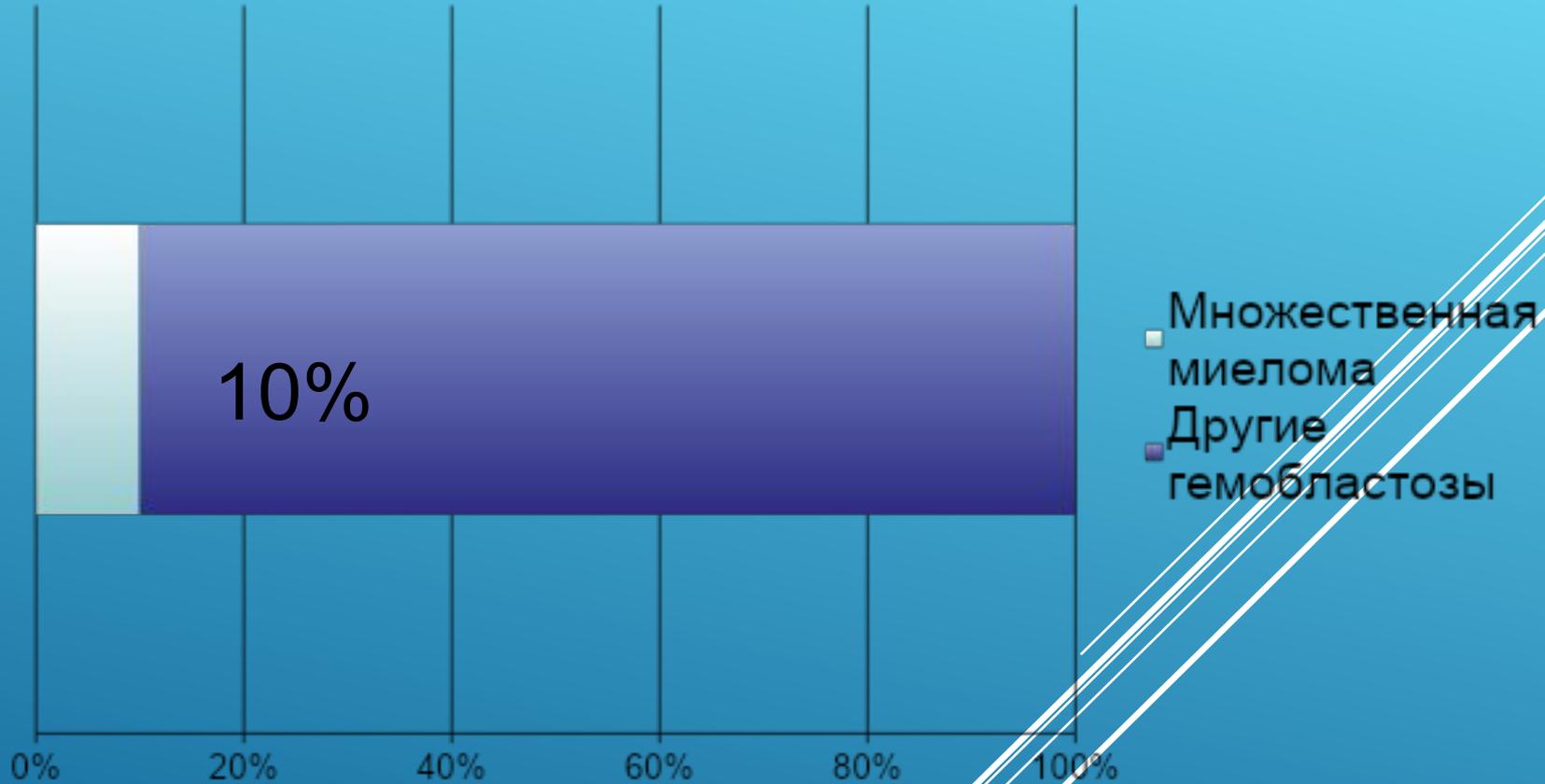
Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра внутренних болезней 3

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Самура Б.Б. к.мед.н., доцент
Черная И.В. к.мед.н., доцент



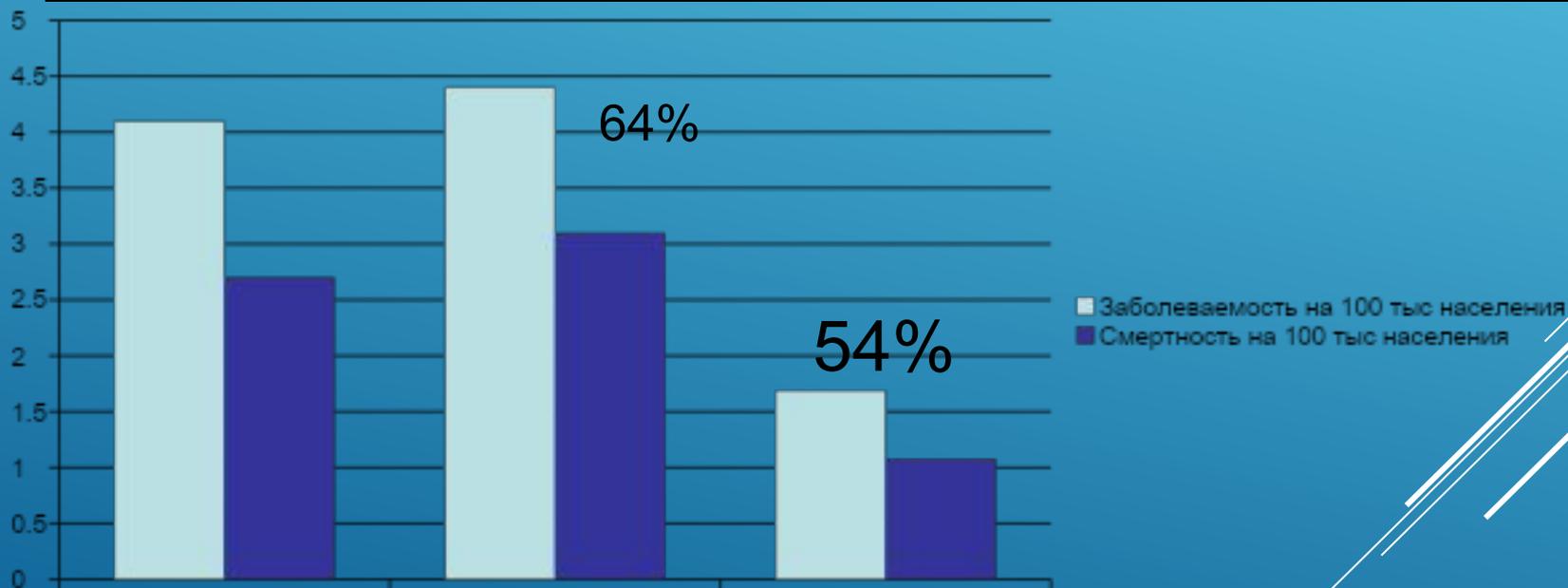
Удельный вес ММ в структуре гемобластозов



1% всех злокачественных опухолей

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

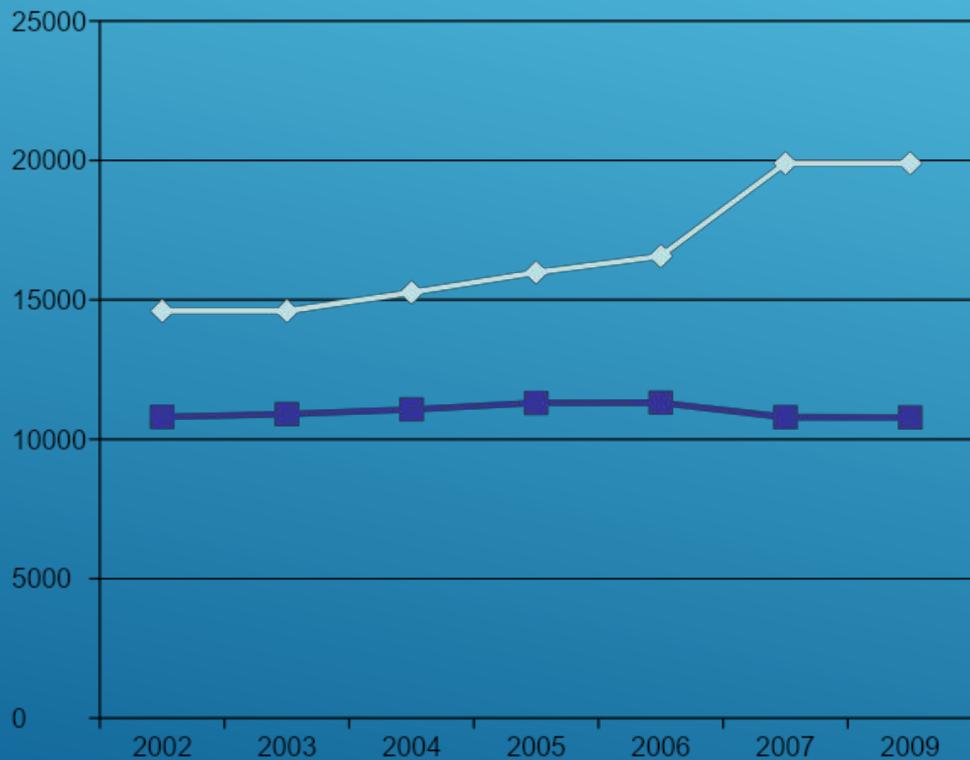
Показатель	США	Европа	Украина
Новые случаи	19,900	21,420	777
Заболеваемость, на 100 тыс. населения	4,3	4,1	1,53
Смертность, на 100 тыс. населения	3,1	2,7	1,12



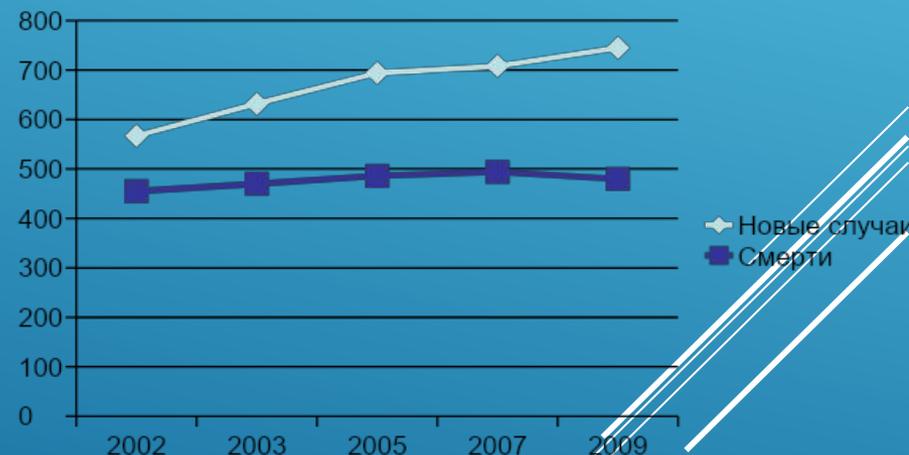
1. Multiple Myeloma Research Foundation. Causes & incidence. http://www.multiplemyeloma.org/about_myeloma/2.03/php. Accessed May 2, 2007.
2. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma: disease overview. 2006. http://www.multiplemyeloma.org/downloads/about_myeloma/Disease_Overview.pdf. Accessed April 30, 2007.
3. American Cancer Society. Detailed guide: multiple myeloma - what are the risk factors for multiple myeloma? http://www.cancer.org/docroot/CRI/content//CRI_2_4_2X_What_are_the_risk_factors_for_multiple_myeloma_30.asp?sitearea=. Accessed April 30, 2007
4. UICC.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

США



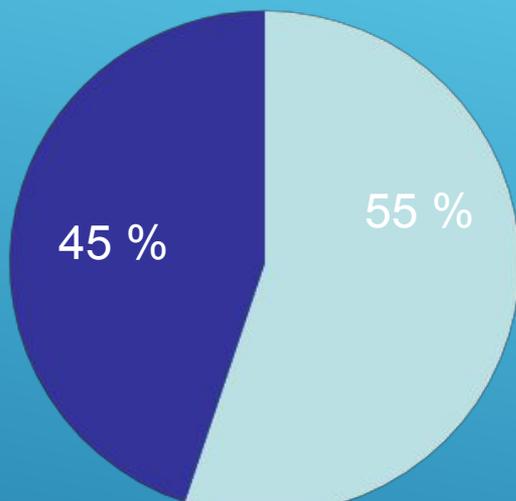
Украина



1. American Cancer Society. Cancer facts & figures. 2002. 2003. 2004. 2005. 2006. 2007. <http://www.cancer.org>. Accessed April 30, 2007.
2. International Myeloma Foundation. Concise review of the disease and treatment options. 2006. <http://www.myeloma.org/pdfs/ConciseReview2006.pdf>. Accessed April 30, 2007.

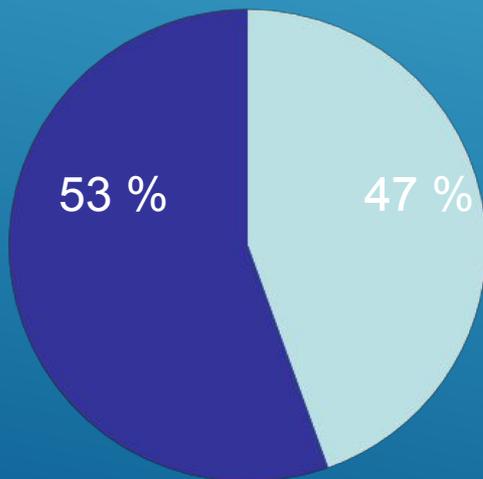
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

США



■ Мужчины
■ Женщины

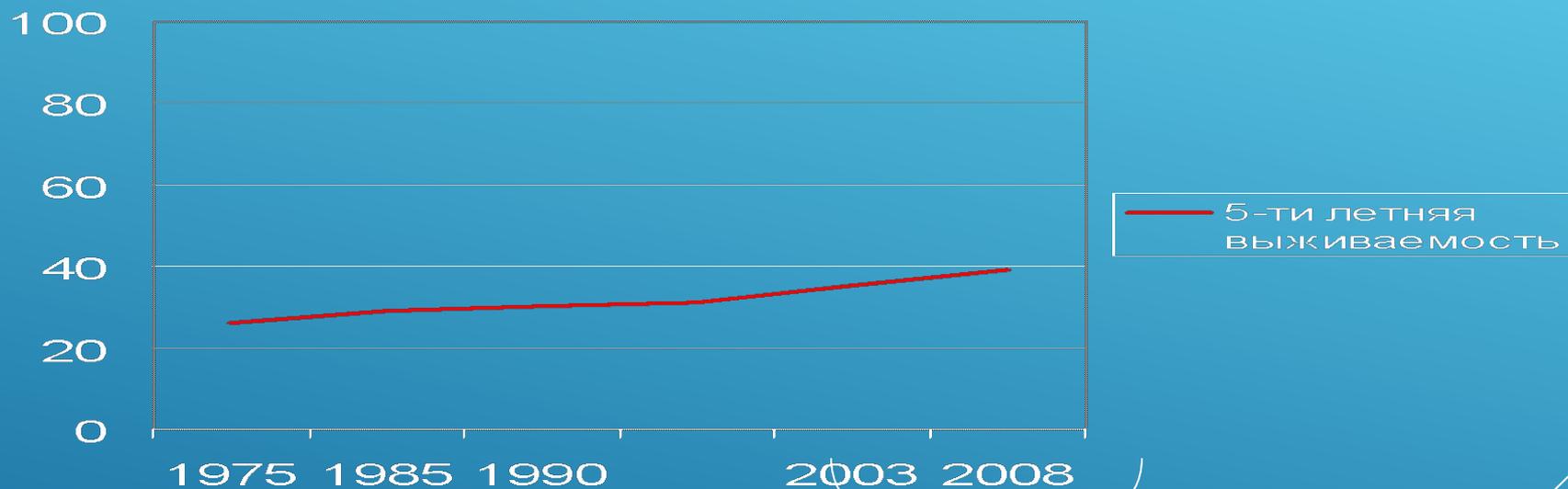
Украина



- Большинство больных старше 60 лет
- Средний возраст 68 лет в США

- Большинство больных старше 55 лет
- Средний возраст 62 года в Украине

ДИНАМИКА ПЯТИЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ 1975-2008 ГГ.



↑
мелфалан

↑
VAD

↑
бисфосфонаты

↑
ВДХ+ СТПСК

↑
талидомид

↑
Бортезомиб

↑
Леналидомид

↑
Липосомальный доксорубин

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ММ В УКРАИНЕ И ВЕЛИКОБРИТАНИИ



Украина

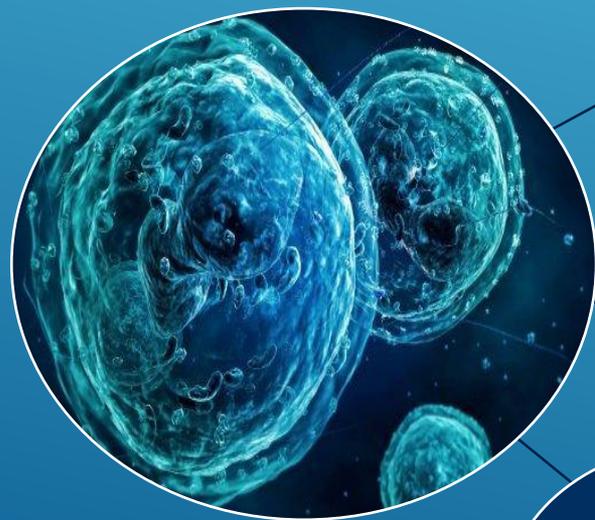
1-летняя выживаемость



Украина

5-летняя выживаемость

ДИАГНОЗ И СТАДИРОВАНИЕ ММ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРОВЕДЕНО СОГЛАСНО:



Durie-Salmon, 1975

- Морфологическое исследование костного мозга/патологического очага
- определение М-протеина крови и мочи
- рентгенологическое исследование костей скелета
- Плазматические клетки в костном мозге
- Моноклональный протеин в сыворотке крови и/или моче

CRAB, 2003

- С (уровень кальция)
- R (уровень креатинина)
- А (анемия) —
- В (поражение костей)

ISS, 2005

- уровень альбумина
- уровень β 2-микроглобулина

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ММ

Активная миелома	<p>Моноклональная пролиферация плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$ и / или наличие плазмоцитомы, подтвержденной гистологически</p> <p>Наличие моноклонального парапротеина в сыворотке и / или в моче</p> <p>Дисфункции внутренних органов как следствие миеломы (≥ 1):</p> <ul style="list-style-type: none">• [C] Увеличение кальция в крови (кальций сыворотки $> 10,5$ мг / л или выше нормы)• [R] Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки > 2 мг/100 мл)• [A] Анемия (уровень гемоглобина < 10 г/100 мл или 2 г $<$ нормы)• [B] литические поражения костей или остеопороз
MGUS	<p>Уровень моноклонального парапротеина низкий</p> <p>Количество плазматических клеток в костном мозге $< 10\%$</p> <p>Нет поражений внутренних органов, которые возникают при клональной пролиферации плазматических клеток:</p> <ul style="list-style-type: none">• Нормальные уровни кальция сыворотки, гемоглобина и креатинина• Отсутствие поражений при полном рентгенологическом исследовании костей скелета или при проведении других визуализирующих методик• Отсутствие клинических или лабораторных признаков амилоидоза или болезни легких цепей

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ММ

<p>Неактивная миелома (вялотекущая)</p>	<p>Наличие моноклонального парапротеина в сыворотке крови 3 гр/100 мл или выше, или наличие клональной пролиферации плазматических клеток в костном мозге 10% или выше, и / или наличие плазмацитомы, что подтверждено гистологически</p> <p>Нет поражений внутренних органов, которые возникают при клональной пролиферации плазматических клеток:</p> <ul style="list-style-type: none">• Нормальные уровни кальция сыворотки, гемоглобина и креатинина• Отсутствие поражений при полном рентгенологическом исследовании костей скелета или при проведении других визуализирующих методик• Отсутствие клинических или лабораторных признаков амилоидоза или болезни легких цепей
<p>Солидарная плазмацитом</p>	<p>Гистологически подтвержденная плазмацитома только в одном очаге. Рентгенологические исследования или МРТ костей (если проводилось) должны быть отрицательными всюду, кроме первичного очага поражения. Первичное поражение может быть ассоциировано с низким уровнем М-компонента в сыворотке и / или в моче</p> <p>Клональная пролиферация плазматических клеток в костном мозге отсутствует.</p> <p>Нет других нарушений внутренних органов, связанных с миеломой.</p>

СТАДИРОВАНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Система диагностических критериев ММ (CRAB), 2003:

1. Плазматические клетки в костном мозге $\geq 10\%$ и/или наличие плазмоцитомы, подтвержденной гистологически
2. Моноклональный протеин в сыворотке крови и/или мочи.
3. Нарушение функции органов в результате наличия миеломы (хоть один критерий):
 - C (calcium) — повышение уровня кальция в крови (уровень кальция в сыворотке крови > 11 мг/дл или выше нормы);
 - R (renal failure) — почечная недостаточность (уровень креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл);
 - A (anemia) — анемия (Hb < 100 г/л или на 20 г/л ниже нормы);
 - B (bone lesions) — литическое поражение костей или остеопороз

Международная система стадирования (International Staging System — ISS), 2005:

Стадия 1 — уровень $\beta 2$ -микроглобулина $< 3,5$ мг/л, альбумина ≥ 35 г/л.

Стадия 2 — уровень $\beta 2$ -микроглобулина $< 3,5$ мг/л, альбумина < 35 г/л или уровень $\beta 2$ -микроглобулина $3,5 - < 5,5$ мг/л независимо от уровня альбумина.

Стадия 3 — уровень $\beta 2$ -микроглобулина $\geq 5,5$ мг/л.

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРОВОДИТСЯ СОГЛАСНО КРИТЕРИЕВ EBMT, IBMT, ABMT ИЛИ КРИТЕРИЕВ IMWG

Ответ	EBMT-критерии	IMWG-критерии
Полный ответ	Отсутствие М-протеина в сыворотке крови и моче при исследовании методом иммунофиксации в течение 6 недель и менее 5% плазматических клеток в костном мозге	Отрицательные результаты исследования сыворотки крови и мочи методом иммунофиксации и отсутствие каких-либо проявлений плазмоцитомы в тканях и <5% плазматических клеток в костном мозге
Частичный ответ	>50% снижение уровня М-протеина в сыворотке крови и/или ≥90% снижение экскреции свободных легких цепей в моче или снижение до уровня <200 мг/24 часа в течении 6 мес	≥ 50% снижение уровня М-протеина в сыворотке крови и снижение М-протеина в суточной моче ≥ 90% или до <200 мг/24 ч ≥ 50% уменьшение размеров плазмоцитомы мягких тканей, если она была диагностирована в начале заболевания

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРОВОДИТСЯ СОГЛАСНО КРИТЕРИЕВ EBMT, IBMT, ABMT ИЛИ КРИТЕРИЕВ IMWG (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Ответ	EBMT-критерии	IMWG-критерии
Минимальный ответ	25 - 49% уменьшения уровня М-протеина в сыворотке и / или 50-89% уменьшение экскреции свободных легких цепей в моче, которые все еще превышают 200 мг/24 ч в течение ≥ 6 недель	Данные отсутствуют
Без изменений или стабилизация	Не отвечают критериям ни минимальной ответа, ни прогрессии заболевания	Не отвечают критериям ни минимальной ответа, ни прогрессии заболевания
Плато	Отсутствие доказательств поражения внутренних органов и тканей, связанных с заболеванием, $<25\%$ изменение уровня М-протеина и экскреции легких цепей в течение > 3 месяцев	Отсутствуют

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРОВОДИТСЯ СОГЛАСНО КРИТЕРИЕВ EBMT, IBMT, ABMT ИЛИ КРИТЕРИЕВ IMWG (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

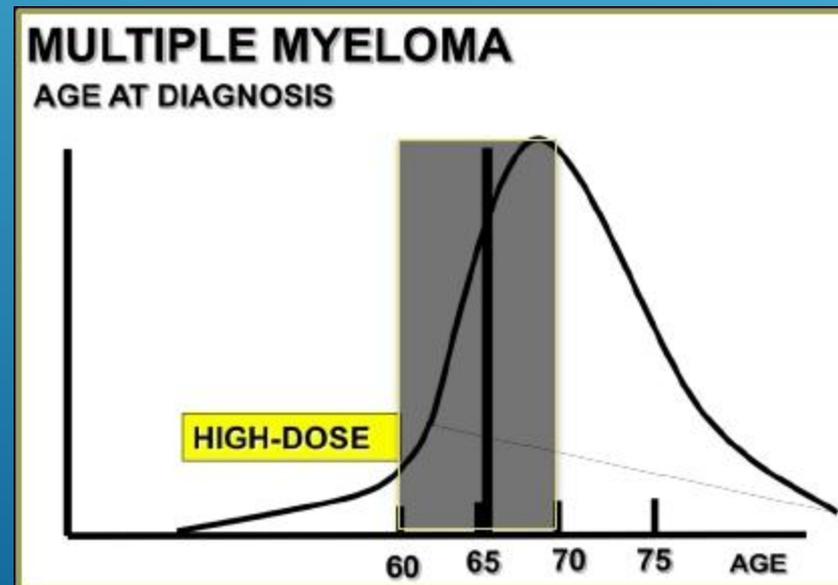
Ответ	EBMT-критерии	IMWG-критерии
Прогрессия заболевания	Поражение внутренних органов продолжается, или появление симптомов в фазу плато, >25% увеличение уровня М-протеина в сыворотке (>5г/л) и / или >25% увеличение в моче уровня М-протеина (>200 мг/24 ч) и/или >25% увеличение количества плазматических клеток в костном мозге (как минимум 10%)	Увеличение $\geq 25\%$ при малейшем достигнутого уровня ответа любого одного или нескольких следующих критериев: <ul style="list-style-type: none">• М-протеина сыворотки и мочи• Количество плазматических клеток: абсолютный процент должен быть $\geq 10\%$• Подтверждено увеличение количества или размеров костных поражений• Усиление гиперкальциемии
Рецидив	Появление симптомов заболевания у пациентов, которые ранее достигли полного ответа, включая определение парапротеина методом иммунофиксации	<ul style="list-style-type: none">• Появление новых плазмцитом мягких тканей или новых костных поражений или увеличение размеров на 50%• Гиперкальциемия (> 11,5 мг/100мл) (2,65 ммоль/л)• Снижение уровня гемоглобина ≥ 2 мг/100 мл или более

Пациент с впервые установленным диагнозом

Кандидаты на трансплантацию

Не кандидаты на трансплантацию

- 65 лет – макс. возраст для трансплантации
- 37% пациентов <65 лет
- Наличие сопутствующих заболеваний
- Биологический возраст



Пациент с впервые
установленным диагнозом

Кандидаты на
трансплантацию

Не кандидаты на
трансплантацию

Индукционная терапия

ВХ + АКСПК

Поддерживающая
терапия

ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ **КАНДИДАТАМИ** НА АТПСК

- Дексаметазон
- Талидомид/дексаметазон (Tal/Dex)
- Липосомальный доксорубин/винкристин/дексаметазон (DVD)
- Леналидомид (Ревлимид)/дексаметазон (Len/Dex)

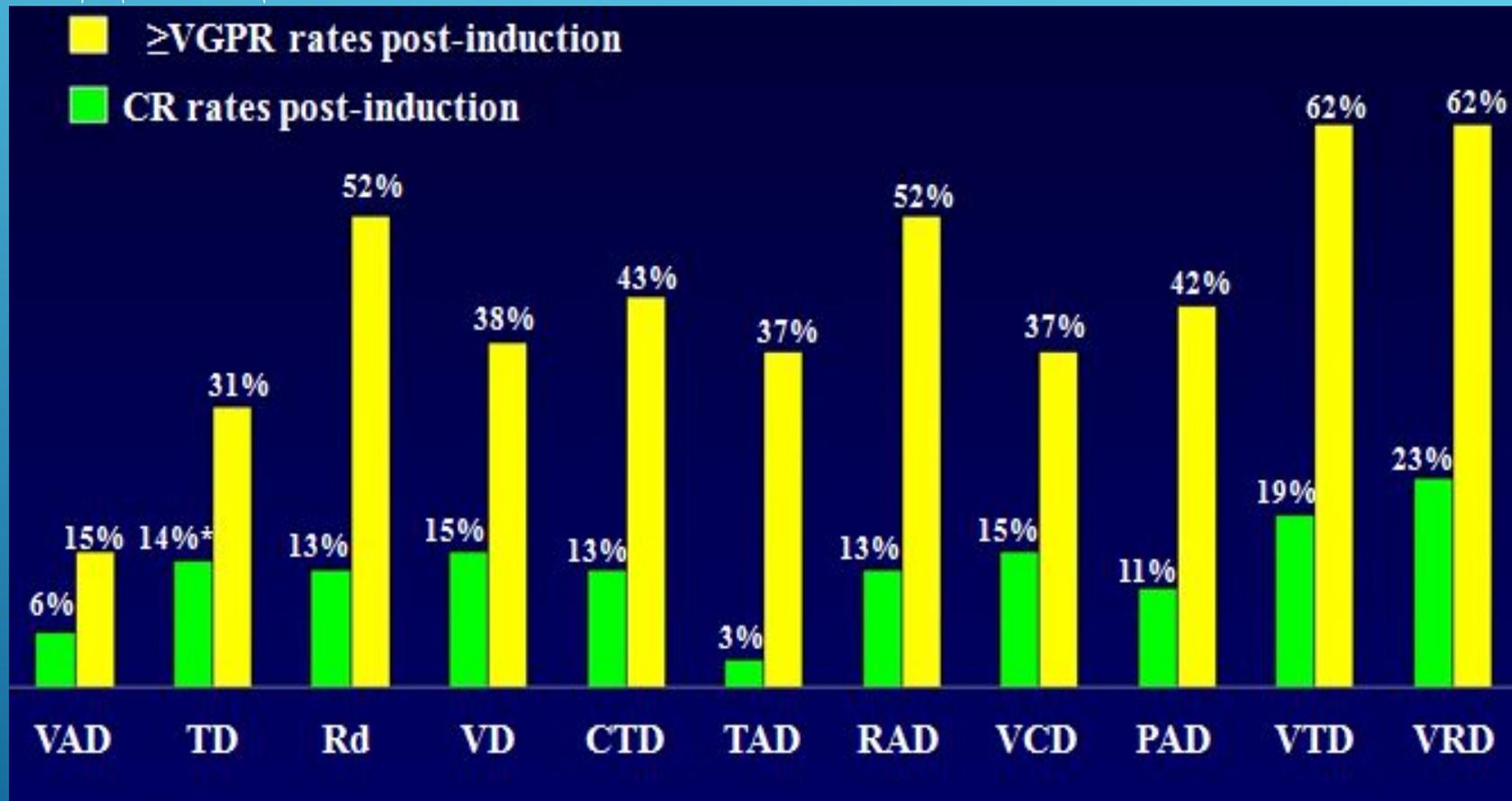
С 2008 года включены схемы:

- Бортезомиб(Велкейд)/дексаметазон (V/Dex)
- Бортезомиб/доксорубин (V/Dox)
- Бортезомиб/доксорубин/дексаметазон (V/Dox/Dex)
- Бортезомиб/талидомид/дексаметазон (V/Tal/Dex)
- Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон (V/C/D)

Сравнительная эффективность курсов ПХТ

Исследования	Эффективность лечения (%)
Дех-моно, (Shang-Yi Huang, 2004)	44 %
Tal/Dex, Італійська група (Bologna 2002 study)	76 %
Len/Dex, (Rajkumar SV et al, 2005)	91 %
V/Dex	54 %
V/Dox, (Orlowski et al.)	44 %
V/Dox/Dex, (Palumbo A et al. 2008)	25 %
V/Tal/Dex, Італійська група (GIMEMA)	36 %

СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПОЛНЫХ И ОЧЕНЬ ХОРОШИХ ЧАСТИЧНЫХ ОТВЕТОВ ПОСЛЕ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ



Zamagni E, et al. *Blood*. 2009;114: Abstract 349. Morgan GJ, et al. *Haematologica*. 2011 Nov 4. [Epub ahead of print]. Morgan GJ, et al. *Blood*. 2011;118: Abstract 993. Lokhorst HM, et al. *Blood*. 2010;115(6):1113-1120. Boccadoro M, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl): Abstract 8020. Palumbo A, et al. *Blood*. 2011;118: Abstract 3069. Knop S, et al. *Blood*. 2011;118: Abstract 3967. Harousseau JL, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4621-4629. Sonneveld P, et al. *Blood*. 2010;116: Abstract 40. Einsele H, et al. *Blood*. 2009;114: Abstract 131. Cavo M, et al. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-2085. Cavo M, et al. *Blood*. 2011;118: Abstract 1871. Rosiñol L, et al. *Haematologica*.

Пациент с впервые
установленным диагнозом

Кандидаты на
трансплантацию

Не кандидаты на
трансплантацию

Оценка состояния

Индукционная
терапия

Поддерживающая
терапия

ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ **КАНДИДАТАМИ** НА АТПСК

- ▶ Мелфалан/преднизолон (MP)
- ▶ Мелфалан/преднизолон/талидомид (MPT)
- ▶ Мелфалан/преднизолон/бортезомиб (VMP)
- ▶ Талидомид/дексаметазон (Tal/Dex)
- ▶ Бортезамиб/дексаметазон
- ▶ Высокие дозы дексаметазона
- ▶ Леналидомид/дексаметазон в низких дозах (Len/Dex)
- ▶ Липосомальный доксорубицин/винкристин/дексаметазон (DVD)

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА ПЕРЕД НАЧАЛОМ ТЕРАПИИ БАЗИРУЕТСЯ НА:

- ОБЩЕМ СОСТОЯНИИ
- ПОВСЕДНЕВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУРСОВ ПХТ

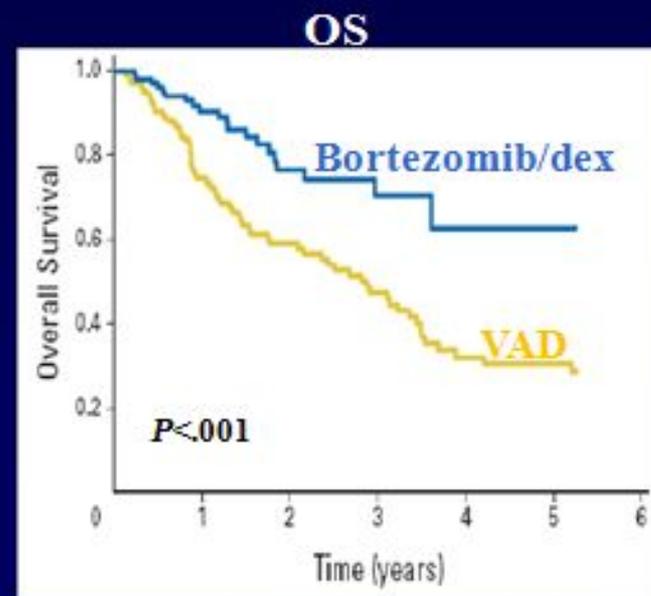
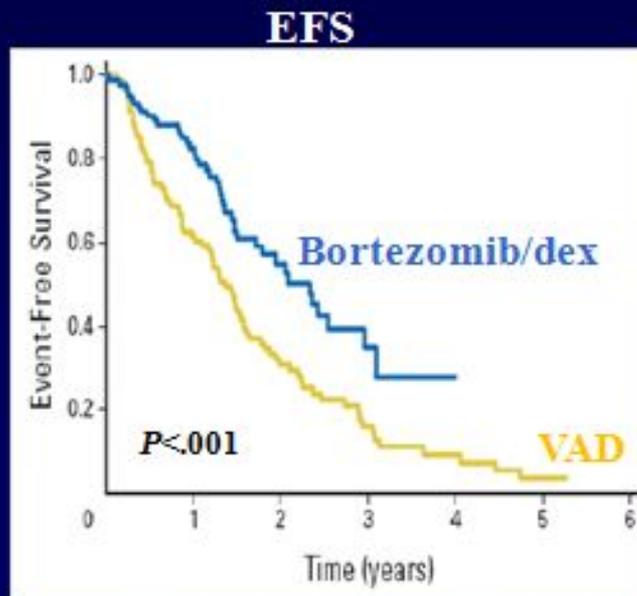
Исследования	Эффективность лечения (%)
MP, (Bergsagel D et al., 1989; Gregory VM et al., 1992)	50-60 %
MPT, (Palumbo A et al, 2006)	76 %
VMP, (III фази VISTA, міжнародна робоча група, 2007)	82 %
Tal/Dex, Італійська група (Bologna 2002 study)	76 %
Len/Dex low doses, (Rajkumar SV et al, 2005)	91 %
Високі дози Dex, (Jackson D et al., 1981)	50 %

ТАЛИДОМИД ПРИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЯХ

Режим		
Thal/dex	<p>Пациенты с: t(4;14), del17</p> <p>Время до прогрессии, БРВ, ОВ значительно ниже</p>	<p>Zamagni E, et al. <i>Blood</i>. 2010;116: Abstract 3562.</p>
<p>CTD or CVAD</p> <p>индукция +/- thal</p> <p>Поддерж.</p>	<p>Пациенты с: 1q+, 1p32-, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 17p-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сравнимая БРВ и ОВ для обоих режимов индукции • Thal поддерж: • Не влияет на БРВ ($P = .48$), 	<p>Morgan GJ, et al. <i>Blood</i>. 2011;118: Abstract 993.</p>
CTD or MPT	<p>amp1q21 + др.аномалии (del13q14, t(4;14), del17p13) ассоциируются с худшей БРВ. ОВ</p>	<p>Grzasko N, et al. <i>Blood</i>. 2011;118: Abstract 2874</p>

Влияние t(4:14) в исследовании III фазы IFM 2005/01: Bortezomib/dex vs VAD₁

t(4;14) остается негативным прогностическим маркером
Bortezomib улучшает результаты по сравнению с обычным лечением



VISTA: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ , ФАЗА 3 (N=682), СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ VELCADE В/В В КОМБИНАЦИИ С МР ПРОТИВ МР У ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ММ

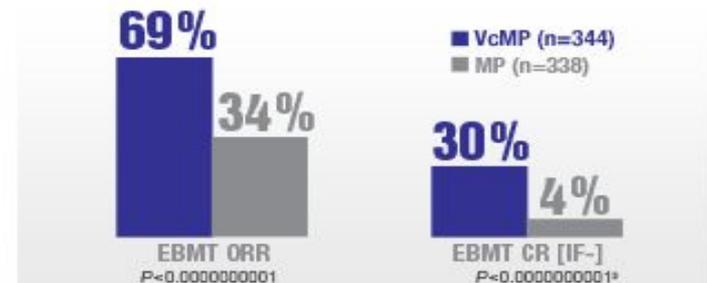
	Пациенты группы VELCADE + МР	Пациенты группы МР
Общий уровень ответа	69%	34%
Время до прогрессии	20.7 мес	15.0 мес
Безрецидивная выживаемость	18.3 мес	14.0 мес

TTP



HR 0.54; P=0.000002

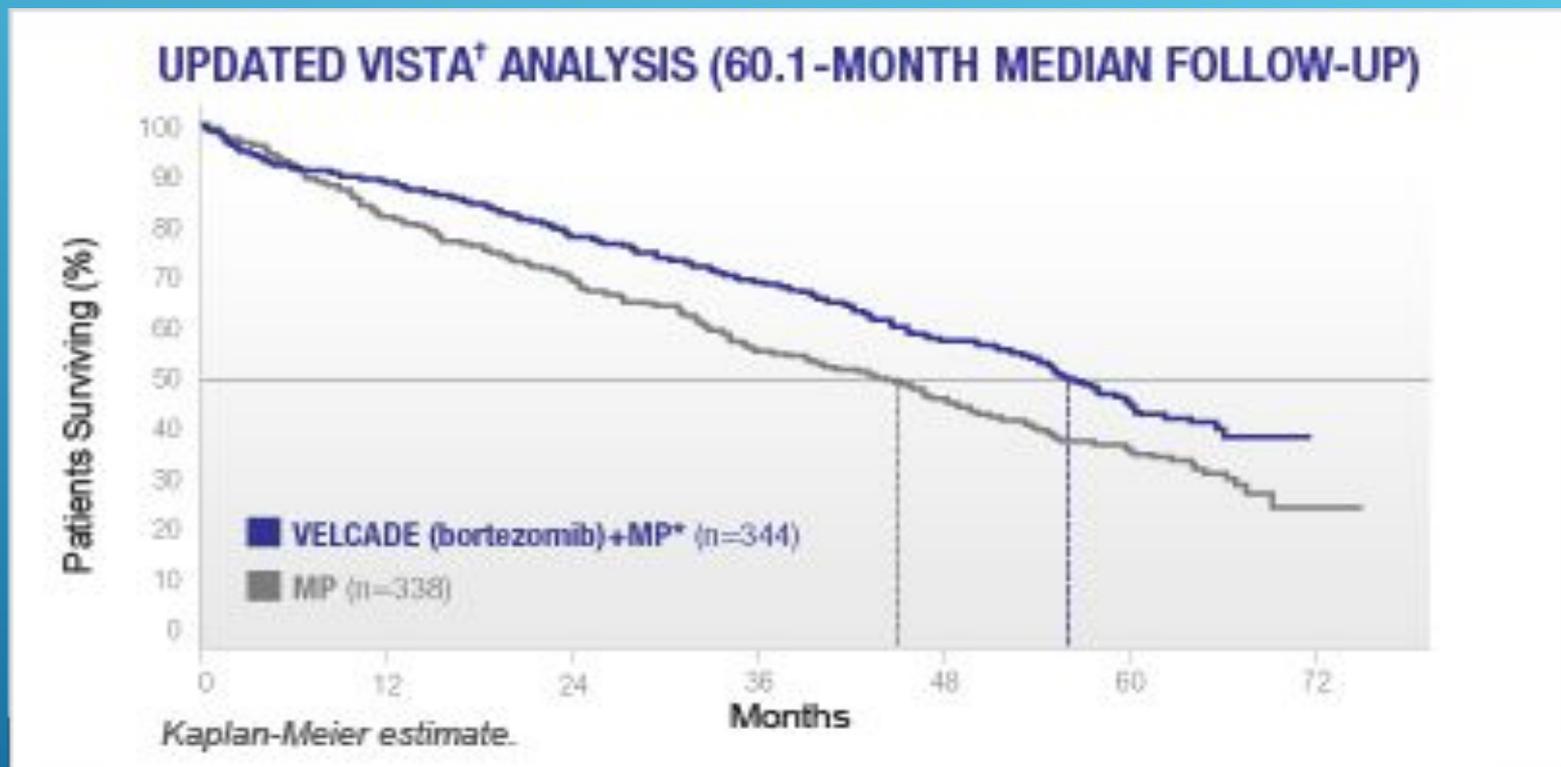
RESPONSE RATES†



P<0.0000000001

P<0.0000000001*

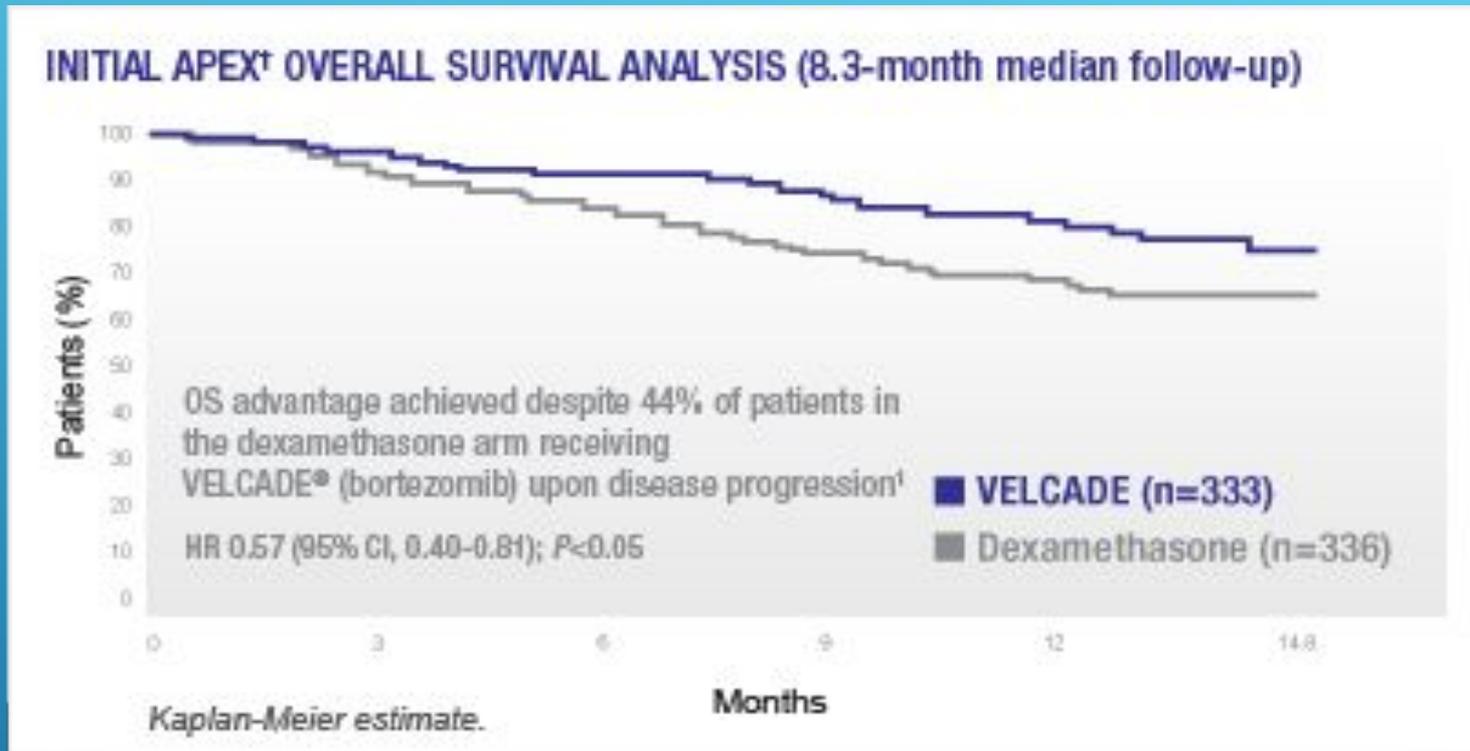
VISTA: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ , ФАЗА 3 (N=682), СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ VELCADE В/В В КОМБИНАЦИИ С МР ПРОТИВ МР У ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ММ



Медиана OS 56.4 мес для VELCADE +MP против медианы OS 43.1 мес для MP; $P < 0.05$;

Общая медиана наблюдения составила 60.1 мес

ИССЛЕДОВАНИЕ АРЕХ



Медиана наблюдения 22 месяца

При режиме с VELCADE наблюдалась медиана OS 30 мес против 24 мес при использовании высоких доз дексаметазона

СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ММ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

- Комбинация *мелфалана с преднизолоном* много лет считалась «золотым стандартом» лечения больных ММ, которые не являются кандидатами для проведения трансплантации. Общая эффективность такой терапии не превышает 50%-60%, полный ответ достигается не более чем в 10% случаев (Bergsagel D et al., 1989; Gregory VM et al., 1992).
- Комбинация *MPT* (мелфалан / преднизолон / талидомид) сейчас рекомендуется как новый «золотой стандарт» для больных ММ пожилого возраста, которые не являются кандидатами для проведения трансплантации (Palumbo A et al, 2006).
- По данным исследования III фазы (VISTA) схема *VMP* (Велкейд / мелфалан / преднизолон) рекомендована как новый стандарт терапии больных ММ, которым не планируется проведение трансплантации (San Miguel JF et al, 2007). В этой комбинации показатель общей эффективности составил 82%. Положительный ответ достигается очень быстро (1,4 и 4,2 мес., соответственно, при лечении по схеме VMP и MP). Достигнуто значительное статистическое преимущество показателя общей выживаемости – примерно на 40% снижается риск смертности.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ММ:

Содержащие алкилирующие

агенты:

- ▶ MPT (GIMEMA_{1,2}, IFM_{3,4},
- ▶ NMSG₅, HOVON₆)
- ▶ MPV (PETHEMA₇, VISTA₈)
- ▶ PR (GIMEMA₉, CC-5013-015
- ▶ CTD_{10,11} (MRC IX)

Palumbo A, et al. Lancet. 2006;367(9513):825-831.

Palumbo A, et al. Blood. 2008; 112(8):3107-3114.

Facon T, et al. Lancet. 2007;370(9594):1209-1218.

Hulin C, et al. J Clin Oncol. 2009;27(22):3664-3670.

Waage A, et al. Blood. 2010;116(9):1405-1412.

Wijermans P, et al. J Clin Oncol. 2010;28(19):3160-3166.

Mateos MV, et al. Blood;108(7):2165-2172.

San Miguel JF, et al. N Engl J Med. 2008;359(9):906-917.

Содержащие дексаметазон:

- THAL-DEX (ECOG12, CC-5013-00313, CEMSG₁₄)
- REV-DEX (SWOG₁₅, ECOG₁₆, CC-5013-020 / IFM 07-01)

9. Palumbo A, et al. J Clin Oncol. 2007;25(28):4459-4465.

10. Morgan GJ, et al. Blood. 2007;110: Abstract 3593.

11. Morgan GJ, et al. Blood. 2008;112: Abstract 656.

12. Rajkumar SV, et al. J Clin Oncol. 2006;24(3):431-436.

13. Rajkumar SV, et al. J Clin Oncol. 26(13):2171-2177.

14. Ludwig H, et al. Blood. 2009;113(15):3435-3442.

15. Zonger JA, et al. Blood. 2007;110: Abstract 77.

16. Rajkumar SV, et al. Blood. 2005;106(13):4050-4053.

Преперат	Доза	1 уровень	2 уровень
Дексаметазон, д 1,8,15,22	40 мг	20 мг	10 мг
Преднизолон, 3раза /нед.	50 мг	2 5 мг	12,5 мг
Мелфалан 104 день каждые 4 нед.	0,25 мг/кг	0,18 мг/кг	0,13 мг/кг
Циклофосфамид 3 раза в неделю	150 мг	100 мг	50 мг
Талидомид ежедн.	200 мг	100мг	50 мг
Ленолидомид 1-21 день	25 мг	15 мг	10 мг
Бортезомиб, д 1,8,15,22	1,3 мг/м	1,3 мг/кг	1.0 мг/м

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ММ является высокоррадиочувствительной опухолью, однако лучевую терапию как самостоятельный метод используют очень редко (только для лечения солитарных плазмоцитом)



Согласно новым рекомендациям: доза составляет **45** Гр (ранее - 30-35 Гр) за 4-5 недель.

Пациент с впервые
установленным диагнозом

Кандидаты на
трансплантацию

Индукционная терапия

ВХ + АКСПК

Поддерживающая
терапия

Не кандидаты на
трансплантацию

Оценка состояния

Индукционная
терапия

Поддерживающая
терапия

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- ▶ Бортезомиб
- ▶ Талидомид
- ▶ Леналидомид
- ▶ Интерферон
- ▶ Стероиды
- ▶ Талидомид/преднизолон





Увеличение:

- длительности ответа
- Общей выживаемости

- Индукция резистентных клонов
- Ухудшение качества жизни

ПО
Т
Ш

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: БОРТЕЗОМИБ, ТАЛИДОМИД, ЛЕНАЛИДОМИД

	Талидомид	Леналидомид	Бортезомиб
Эффективность -улучшение ответа -улучшение БРВ -влияние на ОВ	Да Да Зависит от цитогенетики	Да (консолидация) Да Да (1исследование)	Да Да Не определено
Доза	50-100 мг	10-15 мг	Изучается
Длительность	6-12 мес	До прогрессии?	2-3 года
Побочные эффекты	Необратимая нейропатия	Гематологическа я	Обратимая нейропатия
Поддерживаю- щая терапия или консолидация	Консолидация> Поддерживаю- щая	Поддерживаю- щая	Изучается

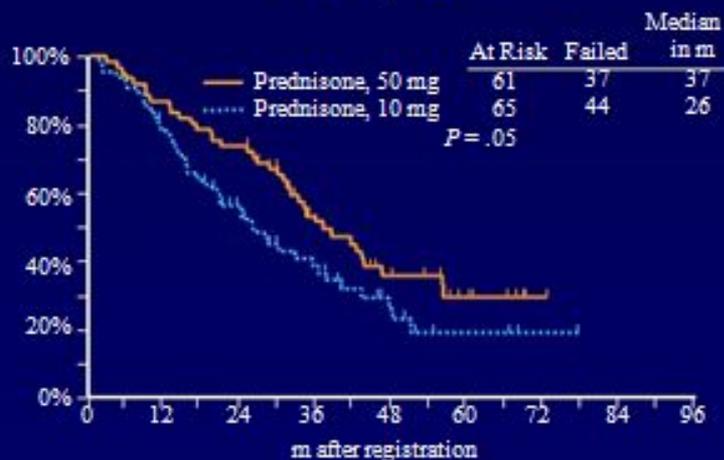
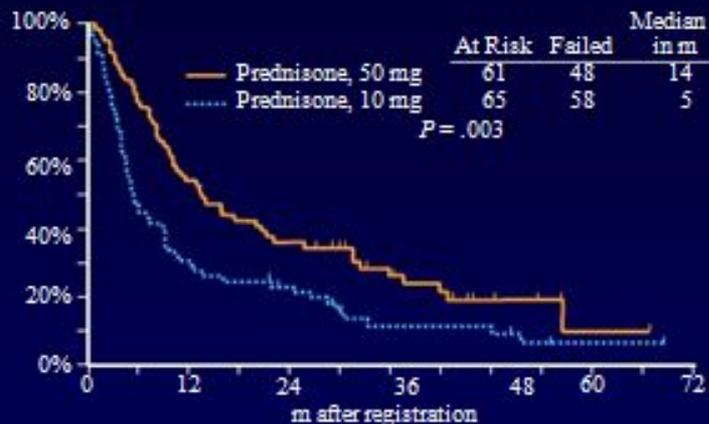
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ТАЛИДОМИДОМ ПОСЛЕ АСКТ

	N	Длительность лечения	CR + VGPR, %	БРВ, %	ОВ, %
IFM 99-02 ^{1,2}	597	Двойная АСКТ ramidronate + thal vs ramidronate vs none До прогрессии	67 vs 57 vs 55 <i>P</i> = .03	52 vs 37 vs 36 (3 года) <i>P</i> < .009	87 vs 74 vs 77 (4 года) <i>P</i> < .04
Spencers ³	243	Одна АСКТ pred + thal vs pred 12 мес	63 vs 40 <i>P</i> < .001	42 vs 23 (3 года) <i>P</i> < .001	86 vs 75 (3 года) <i>P</i> = .004
TT2 ^{4,5}	668	Двойная АСКТ thal или без до прогрессии	64 vs 43* <i>P</i> < .001	52 vs 41 (5 years) <i>P</i> = .0005	57 vs 44 (8 year) <i>P</i> = .09
Lokhorst ⁶	556	Двойная или одна АСКТ thal vs interferon- α До прогрессии	66 vs 54 <i>P</i> = .005	34 vs 22 <i>P</i> < .001	73 vs 60 <i>P</i> = .77
Morgan ⁷	818	Thal vs no поддерж До прогрессии	NA	14% улучшение в БРВ in PFS (<i>P</i> < 0.001). Нет преимуществ в группе Высокого риска (66 mo)	

* CR rate only. § pooled analysis of transplant candidates and elderly patients

1. Attal M, et al. *Blood*. 2006;108(10):3289-3294.
2. Barlogie et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1209-1214.
3. Spencer A, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1788-1793.
4. Barlogie, et al. *New Engl J Med* 2006;354:1021.
5. Barlogie B, et al. *Blood*. 2008;112(8):3115-3121.
6. Lokhorst HM, et al. *Blood*. 2010;115(6):1113-1120.
7. Morgan GJ, et al. *Blood*. 2010;116: Abstract 311.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ



- $n = 250$

- Индукция - VAD

После индукции преднизолон 10 мг против 50 мг через день

- БРВ: мес против 14 мес ($P = .003$)

- ОВ: 26 vs 37 мес ($P = .05$)

- степень ≥ 3 токсичности: 21% vs 25% ($P = ns$)

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ИНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА

- Мета-анализ
- 1615 пациентов в 13 исследованиях
- Исследования включали >100 пациентов
- БРВ: + 4.4 мес
- ОВ: + 7 мес
- Токсичность

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Агрессивное течение/неагрессивное	Комбинация 3/2 препаратов
Периферическая нейропатия	Леналидомид
Почечная недостаточность	Бортезомиб (тал, лен)
Тромбоз	Бортезомиб
Плохой статус	Леналидомид
Низкие резервы костного мозга	Бортезомиб или талидомид
Расстояние до больницы	Леналидомид или талидомид



Новые препараты: pomalidomide, carfilzomib, inhibitors of NF-κB, MAPK, and AKT, histone deacetylase inhibitors (vorinostat and panobinostat), humanized monoclonal antibodies (elotuzumab and siltuximab)

Внедрение новых препаратов (thalidomide, bortezomib, lenalidomide) значительно улучшили результаты лечения

Персонализация терапии

Доступность новых препаратов

Остается открытым вопрос оптимальной продолжительности поддерживающего лечения

Новые и менее токсичные комбинации необходимы для пожилых и слабых пациентов

ВЫВОДЫ:

Индукционные режимы на основании новых препаратов улучшают результаты при наличии цитогенетических аномалий по сравнению с обычной терапией

ВЫСОКОДОЗОВАЯ ТЕРАПИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КМ

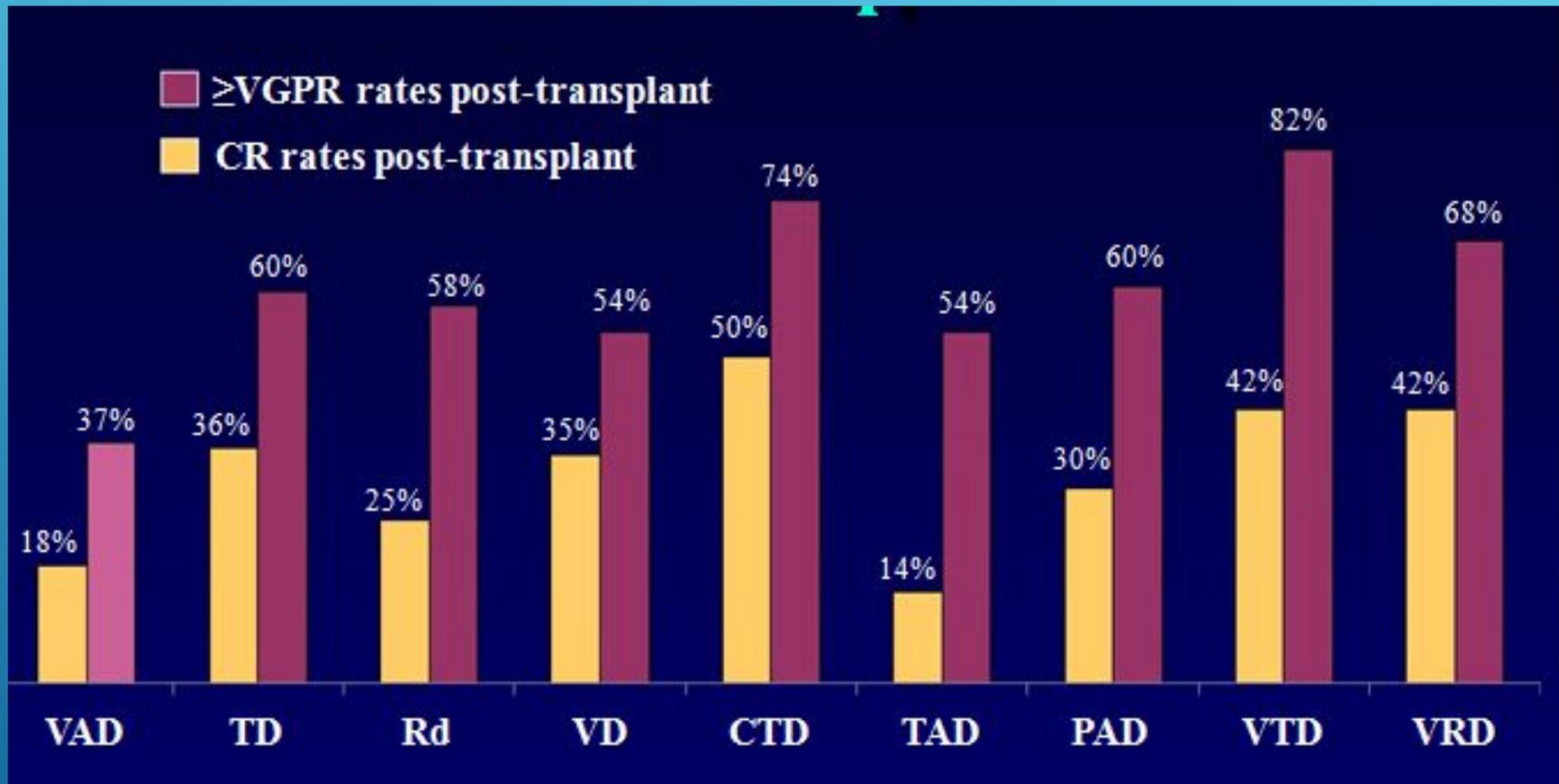
- ▶ При применении ВД ХТ с аутотрансплантацией количество истинных полных ремиссий составляет около 70%, 6-ти летняя выживаемость в группе с полной ремиссией достигает 50%.
- ▶ Ограничения: **возраст больного**(65-70 лет), наличие почечной недостаточности, тяжелой сопутствующей патологии.
- ▶ **Почечная недостаточность** является относительным противопоказанием к трансплантации, трансплантации больным ММ с почечной недостаточностью проводятся в клиниках, которые имеют большой опыт в проведении данного метода лечения.
- ▶ В Украине данный метод терапии до сих пор не является стандартом, так как количество клиник, в которых есть возможность выполнения ВДХТ + АТСПК, является очень ограниченным

ВЫСОКОДОЗОВАЯ ТЕРАПИЯ С АТСК ПРОТИВ ОБЫЧНОЙ ТЕРАПИИ

Исследования	Возраст	Tx	n	ПО (%)	Средняя БСВ (мес)	Средняя ОВ (Мес)
Attal et al. ¹ (IFM90)	< 65	konv	100	5*	18*	44*
		HDT	100	22*	28*	57*
Ferland et al. ² (MAG91)	55–65	konv	91	–	19*	50
		HDT	94	–	24*	55
Blade et al. ³ (PETHEMA)	Median 56	konv	83	11*	33	64
		HDT	81	30*	42	72
Child et al. ⁴ (MRC7)	< 65	konv	200	8*	20*	42*
		HDT	201	44*	32*	54*

1Attal M, et al. *N Engl J Med.* 1996;335:91. 2Ferland J, et al. *Blood.* 1998;92:3131.
3Blade J, et al. *Hematol J.* 2001;2:272. 4Child JA, et al. *N Engl J Med.* 2003;348:1875.

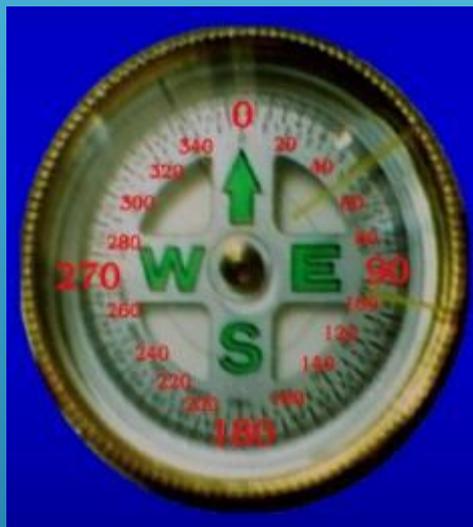
СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПОЛНЫХ И ОЧЕНЬ ХОРОШИХ ЧАСТИЧНЫХ ОТВЕТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ



Zamagni E, et al. *Blood*. 2009;114: Abstract 349. Morgan GJ, et al. *Haematologica*. 2011 Nov 4. [Epub ahead of print]. Morgan GJ, et al. *Blood*. 2011;118: Abstract 993. Lokhorst HM, et al. *Blood*. 2010;115(6):1113-1120. Boccadoro M, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl): Abstract 8020. Palumbo A, et al. *Blood*. 2011;118: Abstract 3069. Harousseau JL, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4621-4629. Sonneveld P, et al. *Blood*. 2010;116: Abstract 40. Cavo M, et al. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-2085. Cavo M, et al. *Blood*. 2011;118: Abstract 1871. Rosiñol L, et al. *Haematologica*. 2011;96 (Suppl 1): Abstract P-138. Moreau GJ, et al. *Blood*. 2011;118(22):5752-5758. Roussel M, et al. *Blood*. 2011;118: Abstract 1872

ТАКТИКА ПРИ РЕЦИДИВЕ ЗАВИСИТ:

Тип рецидива



Эффективность
предыдущей терапии

Токсичность
предыдущей терапии

РЕЦИДИВ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ:

- Ранний (<1 года)
- Промежуточный (1-3года)
- Поздний (>3 лет)



- Клинический
- Биохимический

ВПЕРВЫЕ ОПРЕДЕЛЕНО ПОНЯТИЕ БИОХИМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА (2012)

- ▶ CRAB симптомы: Ca >11.5 mg/dL Cr >2 мг/дл
- ▶ Hb <10 g/dL (or >2 points below the LNL) Новые очаги поражения в костях
- ▶ Асимптоматический рецидив не нужно лечить, а следует тщательно наблюдать каждые 1-2 месяца

РЕЦИДИВ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АСКТ

Ранний рецидив (<1 года после АСКТ)

- *“Преодолеть резистентность к препаратам”*
- Комбинации неперекрестно-резистентных агентов
- VTD-PACEorVRD+/-Doxorubicin&Cyclo +RIC-Allo

Промежуточный рецидив (1-3 года после АСКТ)

- *“Продлить выживаемость, пока не будут разработаны новые препараты”*
- Последующие комбинации новых препаратов
- Начать с препарата, отличного от применяемого в поддерживающей терапии
- *Если <55 лет и субоптимальный ответ - RIC-Allo?*

Поздний рецидив (>3 лет после АСКТ)

- Реиндукция и 2 АСКТ

УРОВЕНЬ ОТВЕТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВА ММ

	Моно	+ Дексаметазон	+ ХТ
Талидомид	29 %	35%-55%	55% - 76%
Леналидомид	26 %	60 %	60% - 87%
Бортезомиб	43 %	55%-65%	50% - 88%

T: TCyD; TCyD+VP16; TD+PLD+Vincr; TD+Melph

L: RAD; RV; RVD; RCD; DVdR

B: VPLD; PAD; VCyD; VCyPred; VMD; VMPT; VMTD

+Bortezomib + IMiDs: VTD; VMPT; VMTD; VLD; 64%

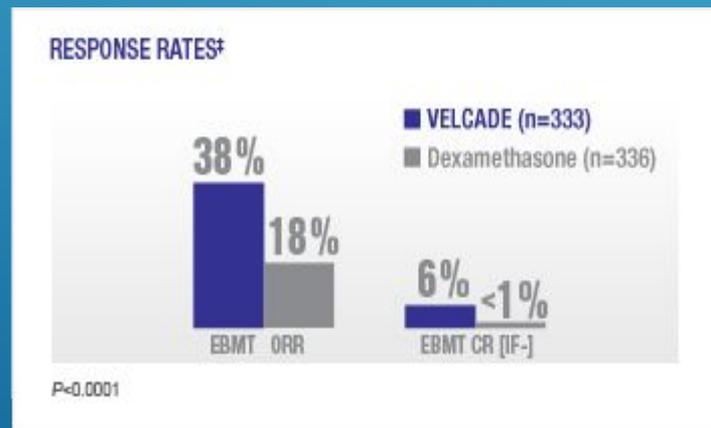
Dimopoulos M, et al. N Eng J Med. 2007;357(21):2123-2132. Weber DM, et al. N Eng J Med. 2007;357(21):2123-2142.

Ferland J-P, et al. Blood. 2006;108: Abstract 3563. Richardson PG, et al. N Eng J Med. 2005;352(24):2487-2498.

Orlowski RZ, et al. J Clin Oncol. 2007;25(25):3892-3901. Singhal S, et al. N Engl J Med. 1999;341(21):1565-1571.

РЕЦИДИВ ММ (APEX)

	Пациенты группы VELCADE	Пациенты группы Dexamethasone
Общая эффективность	80%	66%
ORR на период 8.3 мес	38%	18%
TTP*	6.2 мес	3.5 мес



БЕНДАМУСТИН В ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНЫХ/РЕЦИДИВНЫХ ФОРМ ММ

	Результаты
Бендамустин (31 пациент с рецидивом)	ОО – 55% (2-ПО, 7-ЧО)
Бендамустин – Бортезомиб (25 пациентов)	ОО – 30 %
Бендамустин – бортезомиб – дексаметазон (40 пациентов))	ОО – 72% (ПО – 25%, ЧО – 47%)
Бендамустин – бортезомиб – преднизолон (46 пациентов))	ОО – 75% (ПО – 15%, ЧО – 40 %)
Бендамустин-талидомид-преднизолон (28 пациентов)	ОО – 86% (ПО – 32 %, ЧО – 50 %)
Бендамустин – леналидомид-дексаметазон (25 пациентов)	ОО – 63%,

1. Knop S, et al. *Haematologica*. 2005;90(9):1287-1288. 2. Berenson JR, et al. *Blood*. 2010;116: Abstract 3057. 3. Hrusovsky I, Heidtmann H-H. *Blood*. 2007;110: Abstract 4851. 4. Pönisch W, et al. *Lugano*. 2008. 5. Pönisch W, et al. *Br J Haematol*. 2008;143(2):191-200. 6. Lentzsch S, et al. *Blood*. 2010;116: Abstract 989.

Главное – оценка общего состояния пациента

Не кандидаты для активного лечения:

Циклофосфамид (50 mg/день) + преднизолон (30 mg)

Кандидаты для активной терапии

1 шаг - Альтернативные препараты, которые ранее использовались

2 шаг – Клинические исследования

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В СООТВЕТСТВИИ С ВОЗРАСТОМ

25-64
года

- Стандартная индукционная терапия 1-линии
- АТКМ - метод выбора

65-75
лет

- Полихимиотерапия (6-8 курсов)
- + лучевая терапия

Более
75 лет

- 4-6-8 курсов полихимиотерапии (редукция дозы химиопрепаратов)
- + лучевая терапия

РЕКОМЕНДАЦИИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кандидаты
на ТКМ

Индукционн
ая терапия

VAD
(винкристин/доксорубицин/
дексаметазон)
• DVD (Липосомальный
доксорубицин/винкристин/
дексаметазон)
• Дексаметазон

НЕ
Кандидаты
на ТКМ
Индукционн
ая
терапия

MP
TMP
M2
VMP
Tal/Dex

Thal-Dex
(Талидомид/дексаметазон)
Vort-Dex (Бортезомиб
(Велкейд)/дексаметазон)
PAD
(Бортезомиб/адриабластин/
дексаметазон/)
VDT
(Бортезомиб/талидомид/де
ксаметазон)

Высокие дозы
дексаметазона
(медрол)
Tal/Cyc/Dex
(талидомид/циклоф
осфан/дексаметазо
н)

РЕКОМЕНДАЦИИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Поддерживающ ая терапия:

- Талидомид 50-200 мг
- Интерферон-альфа (Роферон, Реальдирон, Биоферон, Интрон А) 3 млн. Ед/3 раза в неделю п/к.

II-а линия терапии при прогрессии/ рецидиве:

- VAD
- Циклофосфамид моно или +VAD (С- VAD)
- Талидомид, Thal-Dex
- Бортезомиб, Бортезомиб/DEX
- EDAP , DCEP, DT-PACE

РЕКОМЕНДАЦИИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Самостоятельная лучевая терапия

На пораженную зону в режиме стандартного фракционирования до суммарной дозы 45 Гр

Самостоятельная – только для лечения солитарных плазмоцитом

Лучевая терапия в схемах химиолучевого лечения

На пораженные зоны (пат. переломы и / или обширные зоны поражения) в режиме стандартного фракционирования до суммарной очаговой дозы 10-30 Гр

ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ММ (ПРИКАЗ № 647 ОТ 30/06/2012)

Кандидаты
на ТКМ

Индукцион
ная
терапия

• VAD
(винкристин/доксор
убицин/дексаметаз
он)

Thal-Dex
(Талидомид/дексаметазо
н)

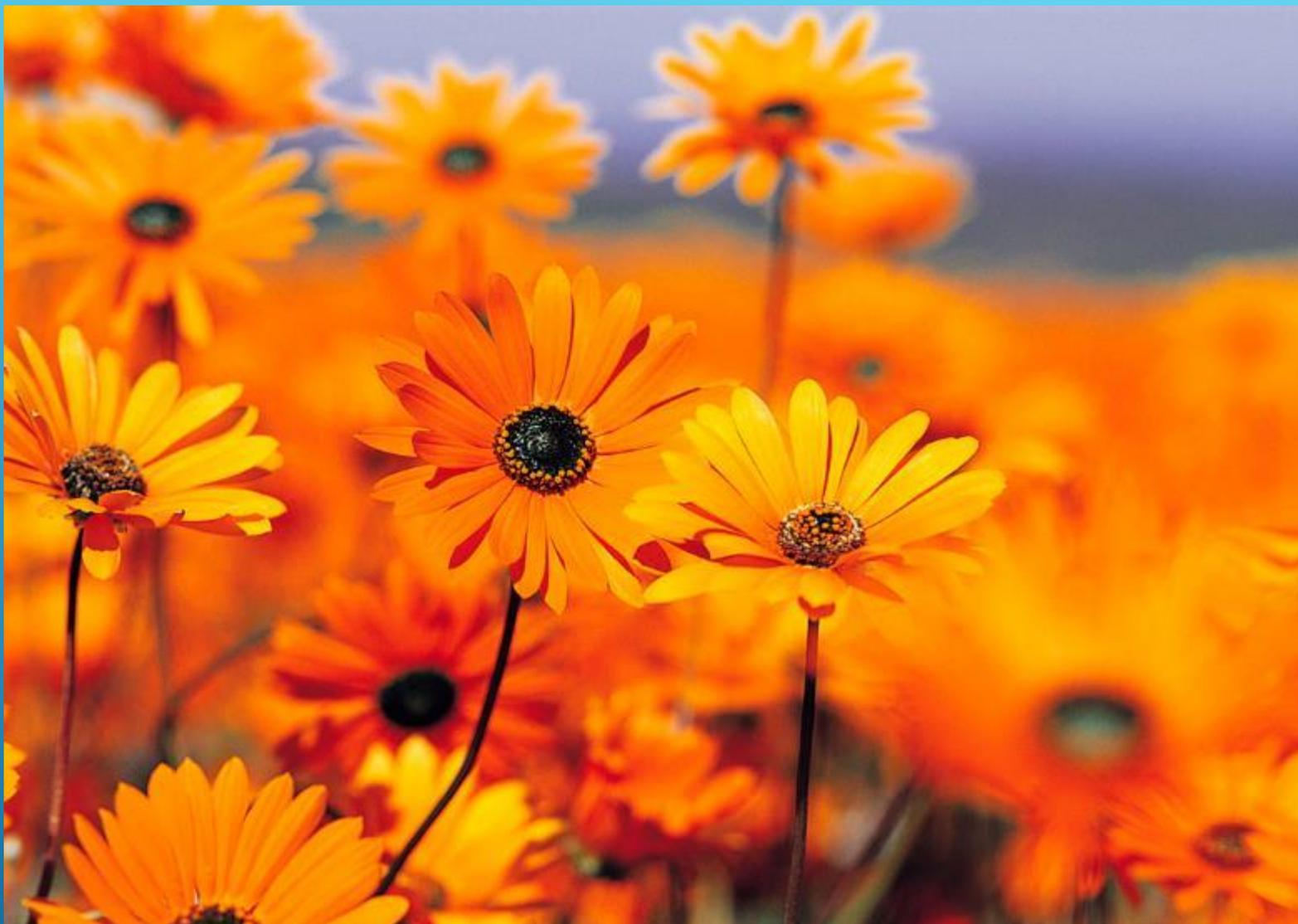
Bort-Dex (Бортезомиб
(Велкейд)/дексаметазон)

НЕ Кандидаты
на ТКМ
Индукционная
терапия

MP
TMP
M2
VMP
Tal/Dex
VAD

РЕЦИДИ
В

CVP
PAD
VMPT
DCEP
DT-PA
CE



Спасибо за внимание!