

Гусева С.А.

Киевская медицинская академия  
последипломного образования им.

П.Л.Шурика

**Ключевые слова:** множественная  
миелома, терапия, талидомид,  
эффективность.

## ТАЛИДОМИД: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

*Резюме.* Представлены результаты исследований эффективности талидомида при лечении множественной миеломы (ММ) при рецидивах и рефрактерном варианте заболевания, а также в качестве инициальной терапии.

Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное В-лимфопротеративное заболевание, при котором пролиферация плазматических клеток обусловлена аутокринным или паракринным действием различных цитокинов [1].

До настоящего времени "золотым стандартом" терапии является сочетание мелфалана с преднизолоном [2]. При применении стандартной химиотерапии (ХТ) медиана выживаемости не превышает 3-х лет, и только увеличение дозы с целью преодоления химиорезистентности цитостатических препаратов позволяет повысить выживаемость больных [3,4]. Использование высокодозовой ХТ у больных ММ ограничено возрастом больных (обычно старше 60 лет), тяжелой сопутствующей патологией, неблагоприятными токсическими эффектами. Среди 60 - 75% пациентов, ответивших на ХТ умень-

шением опухолевой массы, лишь у небольшого количества пациентов зарегистрировано исчезновение всех симптомов заболевания. Именно поэтому некоторые ученые высказывают сомнения о преимуществах полихимиотерапии перед монотерапией мелфаланом [5, 6]. Длительная ХТ, особенно с применением алкилирующих препаратов [6], способствует развитию вторичных опухолей и миелодиспластического синдрома. В этом отношении мелфалан является одним из высококанцерогенных препаратов [7].

Известно, что при ММ часть миеломных клеток (МК) имеет на своей мембране гликопротеин, являющийся продуктом гена *MDR-1*, который получил название Р-гликопротеин (р-170) [8, 9]. Данный Р-гликопротеин препятствует входу цитостатических препаратов в клетку и способствует выбросу из МК

многих попавших в нее химиопрепаратов. Кроме того, множественная лекарственная резистентность (МЛР) обусловлена также и повышенной экспрессией *bcl-2* гена, ингибирующего апоптоз опухолевых клеток [10 - 13].

Для преодоления МЛР в настоящее время используют несколько подходов [13]: высокодозовую терапию, применение цитостатических препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью, введение в программы терапии препаратов, влияющих на эффективность работы Р-гликопротеина - так называемой "лекарственной помпы" [14]. К таким препаратам относят циклоспорин А, верапамил, дексерапамил, квинин, вальсеподар (PSC 833) и другие [15-20]. Однако использование этих препаратов, к сожалению, не позволило принципиально изменить ситуацию и уменьшить процент резистентности ММ.

В течение последних лет для преодоления первичной и вторичной химиорезистентности при ММ используется новый нецитостатический препарат талидомид, синтезированный в Германии еще в 1957 году. Механизм действия талидомида при ММ пока не совсем ясен. Считают, что он блокирует ангиогенез в опухоли [21 - 23], обладает иммуномодулирующими свойствами, вызывает супрессию ФНО-а [24] и коррекцию баланса интерлейкинов (ИЛ). Талидомид и его аналоги непосредственно ингибируют рост МК *in vitro* [25, 26]. Известно, что ФНО-а стимулирует секрецию стромальными клетками КМ ИЛ-6 и индуцирует экспрессию молекул адгезии на МК и клетках стромы КМ [25, 27]. Талидомид, ингибируя ФНО, способствует уменьшению экспрессии этих молекул адгезии на стромальных клетках КМ и уменьшает стимулированную ФНО секрецию ИЛ-6 [28]. Талидомид также способствует росту стимулированных анти-СБЗ Т-лимфоцитов, которые могут повкиттат уровень нктоккинов (интерферона-а или ИЛ-12) и киллерных лимфоцитов, которые ингибируют рост МК [29].

Целью I фазы клинических исследований было установление оптимальной дозы талидомида. Было установлено, что при дозе талидомида более 42 г в течение 3 месяцев частота ответа на терапию составляет 54% с выживаемостью более 2-х лет у 63% пациентов. В группе пациентов, получавших талидомид в дозе менее 42 г, исследованные показатели составили соответственно 21% и 45% [30]. Другие исследователи зарегистрировали положительный ответ при дозе талидомида 400 мг/сутки и менее [31, 32], но при наличии нескольких побочных эффектов, а также при дозе препарата 100 мг и менее [33, 34] без развития побочных осложнений. Стандартная дозировка Глтидомида составляет 200 мг/сутки

в день внутрь ежедневно с постепенным увеличением дозы до 800 мг.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАЛИДОМИДА ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ВАРИАНТЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

*Монотерапия при ММ.* Применение талидомида в виде монотерапии [35] в начальной дозе 200 мг с последующим увеличением дозы на 200 мг каждые две недели (максимальная доза 800 мг) в течение 80 дней у 25% пациентов сопровождалось более чем на 50% снижением уровня М-протеина [35]. Эффективность талидомида в виде монотерапии подтверждена также другими исследователями (табл.1). М. Hus и соавт. [36] провели лечение 53 пациентам с ММ (рефрактерность/рецидив) талидомидом (начальная доза 200 мг/сутки с увеличением каждую неделю на 100 мг до максимальной дозы в 400 мг) на протяжении 12 месяцев. Проведенный авторами анализ показал, что уже через 4 недели терапии состояние пациентов значительно улучшилось, однако отчетливый положительный ответ был зарегистрирован у 51% пациентов только через 12 месяцев терапии, при этом полная ремиссия (ПР) достигнута у 7, частичная ремиссия (ЧР) - у 12 и минимальный ответ - у 8 человек.

Barlogie В. и соавт. [30] опубликовали результаты II фазы клинических испытаний эффективности талидомида у 169 пациентов с рецидивом ММ или с резистентностью к ранее проводимой ХТ. У 30% после лечения талидомидом наблюдалась значительная редукция М-протеина, а 2-летняя свободная от симптомов заболевания выживаемость и общая выживаемость зарегистрированы у 20 и 48% соответственно.

Таким образом, талидомид оказался достаточно активным агентом в режиме монотерапии при ММ, **однако** у большинства пациентов наблюдались рецидивы заболевания.

*Применение талидомида в комбинации с другими препаратами.* Многочисленными исследованиями было доказано, что противоопухолевая эффективность талидомида усиливается при его сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Наибольшее распространение среди клиницистов получила комбинация талидомида и дексаметазона (Thal-D) [49]. В 1999 году были опубликованы результаты терапии талидомидом (доза 200 мг/сутки) с перемежающимися курсами дексаметазона в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1 - 5 дни и 15 - 19 дни с повторением через 30 дней (всего 2 курса) [31, 50]. Среди 47 пациентов с резистентной к ХТ ММ у 46% получена ПР, несмотря на предшествующую лечению резистентность к талидомиду (в виде моноте-

рапии) и к дексаметазону. На основании этих исследований авторы сделали вывод о синергизме этих двух препаратов [31, 50].

Таблица 1

Эффективность монотерапии талидомида при рефрактерном варианте множественной миеломы [37]

Исследователи	Суточная доза ( мг )
<b>Монотерапия</b>	
Signhal et si., [35]	200 - 800
Weber et al., [31 ]	100 -400
Dune et al., [33]	50 - 400
Juliussonet al., [38]	200 - 800
*Rajkumar et al., [39]	200 - 800
Raza et al., [40]	200 - 800
Tosi et al., [41]	100-800
Yakoub-Agha et al., [42]	50 - 800
Barlogie et al., [30]	200- 800
Grosbois et al., [43]	200 - 800
Hus et al., [36]	200-400
<b>Комбинированная терапия</b>	
Weber et al., [31]	200 - 800 + дексаметазон
Coleman et al., [34]	50 - 200 + кларитромицин, дексаметазон
Barlogie et al., [44]	400 + дексаметазон, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
Dimopoulos et al., [45]	200 - 800 + дексаметазон
Moehler et al., [46]	400 + циклофосфамид, дексаметазон, этопозид
Palumbo et al., [47]	100 + дексаметазон
Tosi et al., [48]	100 + дексаметазон

М.А. Dimopoulos и соавт. 44 пациентам с рефрактерной к ХТ ММ провели лечение с использованием талидомида в дозе 200 мг в день внутрь с постепенным увеличением до 400 мг к 14-му дню [45]. Дексаметазон назначали по 2 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 — 4, 9 — 12 и 17 - 20-й дни. Использование данной комбинации способствовало развитию частичной ремиссии ЧР у 55% пациентов. Медиана времени прогрессирования у этих пациентов составила 10 месяцев, а медиана выживаемости - 12 месяцев.

В. Barlogie и соавт. [44] для терапии резистентной к ХТ формы МБ у одних пациентов с большой опухолевой массой или прогностически неблагоприятной цитогенетикой применили схему препаратов, включающую дексаметазон, циклофосфамид, этопозид и цисплатин (DCEP), а у других - только схему DCEP. Сравнительный анализ полученных результатов через 17 месяцев терапии показал, что в группе пациентов получавших талидомид в комплексе со схемой DCEP (3 цикла), позитивный ответ зарегистрирован у 36% пациентов, тогда как после использования только схемы DCEP - у 18% пациентов.

В исследовании по определению эффективности режима цитостатической терапии DT-PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, талидомид) пациенты были рандомизированы на две группы: паци-

енты 1-й группы получали схему DT-PACE, а пациентам 2-й группы схему DT-PACE применили в тандеме с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (ТСКК) [44]. Полная ремиссия (ПР) получена у 26 из 39 пациентов, получавших схему DT-PACE с ТСКК, и только у 11 из 41 пациентов, лечение которых проводилось только с использованием схемы DT-PACE (p <0,01).

ПРИМЕНЕНИЕ ТАЛИДОМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНИЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

*Монотерапия.* Учитывая эффективность талидомида при лечении рефрактерных форм ММ, отдельные исследователи предприняли попытку применить данный препарат в качестве 1 -й линии терапии [51]. Талидомид назначали в дозе 100 - 200 мг/м<sup>2</sup>/сутки с увеличением дозы до 400 мг/м<sup>2</sup>/сутки у 38 пациентов с высоким риском прогрессирования МБ и отсутствием симптомов заболевания. Полную ремиссию (редукция синтеза сывороточных протеинов на 75%, белка Бенс-Джонса - на 95% и более) получили у 36% пациентов. Сходные результаты при применении талидомида в 1 -й линии терапии МБ были получены и другими авторами [39, 52, 53].

*Талидомид в комбинированной терапии с другими препаратами.* Активность схемы Thal-D у пациентов с рефрактерным вариантом ММ побудила исследователей применить данную комбинацию в качестве инициальной терапии. S.V. Rajkumar и соавт. [50] опубликовали результаты терапии 50 пациентов, которым применили талидомид в дозе 200 мг/день (с повышением дозы препарата на 200 мг/сутки каждые 2 недели до максимальной дозы 800 мг) в комбинации с дексаметазоном (40 мг/сутки 1 - 4, 9 - 12, 17-20 дни. В результате терапии у 64% пациентов наблюдали снижение на 50% и более сывороточного М-протеина. D.M. Weber и соавт. [54] у ранее не леченных 40 пациентов с ММ талидомид назначали в дозе 100 - 200 мг с эскалацией дозы до 400 мг, а дексаметазон (20мг/м<sup>2</sup>/сутки) назначали 1 - 4, 9 -12, 17 - 20 в течение двух 28-дневных циклов. Кроме того, этим пациентам проводили дополнительные 4-дневные циклы с месячным интервалом в качестве поддерживающей терапии до развития рецидива. У 72% пациентов в этом исследовании был зарегистрирован позитивный ответ, ПР развилась у 18% (табл.2).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАЛИДОМИДА В КАЧЕСТВЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ИНТЕНСИВНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ С ТСКК

R. Alexanian и соавт. [57] использовали схему Thal-D после стабилизации ММ, полученной в ре-

зультате миелоаблативной терапии и ТСКК. Начальная доза талидомида составляла 100 мг с повышением дозы до 300 мг в сутки, дексаметазон назначали по 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 дни с возобновлением схемы на 30 день. В результате терапии у 57% пациентов наблюдалось значительное (90% и ниже) снижение уровня М-протеина.

Таблица 2

Результат клинических исследований по применению талидомида в качестве инициальной терапии множественной миеломы [37]\*

Статус заболевания	Авторы	Год	Доза талидомида	Количество пациентов	Ответ на терапию (%)
Без клинической симптоматики	Weber et al.	2000 [51]	100-400	28	36
	Rajkumar et al.	2003 [55] 2002 [56]	200 - 800	16	38
клиническом матикой	Weber et al.	2001 [54] 2003 [55]	100-400 + дексаметазон	40	72
	Rajkumar et al.	2001 [51] 2002 [56]	200 - 400 + дексаметазон	50	64

\*Ответ на терапию устанавливали при редукции уровня моноклонального протеина на 50% и более.

**Токсичность талидомида.** Талидомид обладает выраженными тератогенными свойствами, поэтому его применение противопоказано беременным женщинам. Учитывая то, что талидомид обладает седативным эффектом, препарат следует назначать в вечернее время, хотя выраженная утомляемость может быть проблемой на следующий день [35, 25, 31, 32, 50]. Другим побочным эффектом талидомида, ухудшающим качество жизни пациентов, являются запоры, возникновение которых необходимо контролировать назначением адекватного количества жидкости и слабительными препаратами [35, 25, 31, 32, 50]. Часто при лечении талидомидом у пациентов появляется сухость кожи и расчесы, которые могут быть предотвращены применением кремов, не содержащих алкоголь, и ограничением приема теплых ванн; Эритематозное повреждение кожи в отдельных случаях может потребовать либо отмены, либо снижения дозы препарата. Сенсорная периферическая нейропатия (обычно нижних конечностей) развивается при длительном приеме талидомида [25, 32, 50]. Редко могут развиваться периферические отеки, тремор, брадикардия, гипотиреозидизм. В очень редких случаях при приеме талидомида регистрировали нейтропению и увеличение концентрации печеночных ферментов [35, 25, 31, 32, 50]. Другим осложнением терапии талидомидом являются тромбогеморрагические осложнения. Эти осложнения нехарактерны при проведении монотерапии талидомидом [55], но их частота увели-

чивается до 15% при приеме талидомида в комплексе со стероидными препаратами или стероид-антрациклиновыми комбинациями [58, 59, 37].

Таким образом, результаты исследований многих авторов позволяют заключить, что талидомид является эффективным средством терапии множественной миеломы, как при первичной рефрактерности так и при рецидивах заболевания. Кроме того отмечена высокая эффективность талидомида в качестве инициальной терапии как в виде монотерапии так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Multiple Myeloma* / Eds: P.G. Richardson, K.C. Anderson. Remedica publishing. London-Chicago 2004:198 p.
2. *Gregory W.M., Richards M.A., Malpas J.S.* Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 334 - 343.
3. *Goldsmith H., Hegenfart U., Wallmeier M. et al.* High-dose chemotherapy in multiple myeloma/ Leukemia 1997; 11, suppl 5: 27-31.
4. *Nievsvizky R., Chey C.G., Zhu A. et al.* A highly effective induction regimen for patients with advanced. Poor prognosis multiple myeloma/40<sup>th</sup> Ann. Met. The Am. Soc. Hematol. 1998: abstr. 445.
5. *Quaglino D., Di Leonardo G., Pasqualoni E. et al.* Therapeutic management of hematologica! malignancies in elderly patients. Biological and clinical considerations. Part IV: Multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Aging (Milano)* 1998; 10: 5 - 12.
6. *Mahgoub N., Taylor B.R., Le Beau M.M. et al.* Myeloid Malignancies Induced by Alkylating Agents in Nf 1 Mic/ Blood 1999; 93: 3617-3623.
7. *Kyle R.A., Gertz M.A.* Second malignancies after chemotherapy. In: Perry M.C.(ed). *The Chemotherapy Source Book.* Baltimore: Williams & Williams 1992:629.
8. *Ross D.D.* New mechanisms of drug resistance in leukemia. *Leukemia* 2000; 14:467 - 473.
9. *Harada N., Hata H. Yoshida M. et al.* Expression of Bcl-2 family of proteins in fresh myeloma cells. *Leukemia* 1998; 12: 1817-1820.
10. *Gazitt Y, Rothenberg M.L., Hilsenbeck S.G. et al.* Bcl-2 overexpression is associated with resistance to paclitaxel, but not gemcitabine, in multiple myeloma cells. *Int. J. Oncol* 1998;13: 839-848.
11. *Gazitt Y, Thomas C et al.* Bcl-2 overexpression is associated with to dexamethasone, but not melphalan, in multiple myeloma cells. *Int. J. Oncol* 1998; 13: 397 - 405.
12. *Tu Y, Xu F.H., Liu J. et al.* Unregulated expression of Bcl-2 in multiple myeloma cells induced by exposure to doxorubicin, etoposide, and hydrogen peroxide. *Blood* 1996; 88: 1805-1812.
13. *Shain K.H., Alsina M.* Mechanisms of drug resistance and therapeutic implications. *Multiple Myeloma* / Eds: P.G. Richardson, K.C. Anderson. London, NW1 3ND, 2004: 25 - 56.
14. *Motomura S., Motoji T., Takanashi M. et al.* Inhibition of P-glycoprotein and recovery of drug sensitivity of human acute leukemia blast cells by multidrug resistance gene (mdr1) antisense oligonucleotides. *Blood* 1994; 91:3163 - 3174.