

## Материалы 55-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2013 г., Новый Орлеан)

С 7 по 10 декабря 2013 г. состоялся 55-й конгресс Американского гематологического общества (ASH) в г. Новый Орлеан (США). Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений, доложенных на конгрессе.

*Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма*

Образовательная программа конгресса ASH-2013 по множественной миеломе включала три лекции. Лекции на английском языке, списки литературы, ссылки на таблицы и рисунки см. по адресу: [asheducationbook.hematologylibrary.org](http://asheducationbook.hematologylibrary.org).

### Лекция 1. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения и тлеющая множественная миелома: понимание биологии и стратегии раннего лечения (Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies)

*Ola Landgren*

*Multiple Myeloma Section, Metabolism Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD*

#### ВВЕДЕНИЕ

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) в литературе обычно имеет единое название, но на самом деле существует два ее типа: лимфоидная (или лимфоплазмоцитоидная) и плазмноклеточная МГНЗ. Приблизительно 15–20 % МГНЗ секретируют IgM, и большинство случаев имеют лимфоидный или лимфо-плазмоцитоидный фенотип. В то же время большинство не-IgM случаев МГНЗ (IgG > IgA > только легкая цепь Ig > IgD > IgE) имеют плазмноклеточный фенотип. У пациентов с плазмноклеточной МГНЗ есть риск прогрессирования до множественной миеломы (ММ) или других заболеваний, связанных с плазматическими клетками, в то время как у пациентов с лимфоидной МГНЗ возможны макроглобулинемия Вальденстрема, лимфомы или другие злокачественные лимфопролиферативные заболевания. Результаты молекулярно-генетических исследований патогенеза двух видов МГНЗ подтверждают, что они представляют собой довольно разные биологические процессы. Тлеющая множественная миелома (ТММ) характеризуется более высокой массой моноклональных плазматических клеток в костном мозге (КМ) и отличается от МГНЗ. Данный обзор посвящен плазмноклеточным МГНЗ и ТММ.

#### МГНЗ И ТЛЕЮЩАЯ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: С 1978 ГОДА ПО XXI ВЕК

Эти два известных состояния, нередко предшествовавшие ММ, были впервые описаны R.A. Kyle и P.R. Greipp в 1978 и 1980 гг. соответственно как состояния, которые характеризуются наличием М-протеина в сыворотке и/или избытком плазматических клеток в КМ при отсутствии клинических признаков ММ или другого лимфо-пролиферативного заболевания. В 2003 г. Международная рабочая группа по множественной миеломе (IMWG) разработала первые определения МГНЗ и ТММ на основе консенсуса. МГНЗ была определена как состояние с наличием в сыворотке М-протеина менее 3 г/дл с менее чем 10 % моноклональных плазматических клеток в КМ; ТММ — как болезнь с уровнем сывороточного М-протеина 3 г/дл и более или не менее 10 % моноклональных плазматических клеток в КМ. В отличие от приведенных выше определений на основе лабораторных показателей диагноз ММ основывается на клинической оценке поврежденных органов-мишеней, обусловленных наличием М-протеина и/или моноклональных плазматических клеток. В руководстве IMWG 2003 г. повреждение органов-мишеней описывается с использованием как

классических критериев CRAB [это гиперкальциемия (сывороточный кальций более 11,5 мг/дл), почечная недостаточность (креатинин более 1,95 мкмоль/л без другой причины), анемия (гемоглобин менее 10 г/дл), поражение костей (остеодеструкция, остеопороз с патологическими переломами или сдавлением спинного мозга)], так и дополнительных критериев, включающих рецидивирующие бактериальные инфекции (> 2 в течение 12 мес.), а также амилоидоз или гипервязкость. В обновленных диагностических критериях IMWG 2010 г. плазмноклеточная МГНЗ была определена как патологическое состояние с сывороточным М-протеином менее 3 г/дл, клональной плазмноклеточной популяцией в КМ < 10 % и отсутствием повреждений органов-мишеней по критериям CRAB.

В критерии CRAB были внесены незначительные изменения. В версии 2010 г. они включают гиперкальциемию (кальций более 11,5 мг/дл), почечную недостаточность (креатинин более 2 мг/дл или клиренс креатинина менее 40 мл/мин), нормохромную нормоцитарную анемию (гемоглобин менее 10 г/дл или на 2 г/дл ниже нижнего предела нормы) и костные повреждения (очаги остеодеструкции, тяжелый остеопороз или патологические переломы). ТММ отличается от МГНЗ более высокими показателями, отражающими массу моноклональных плазматических клеток в КМ, при отсутствии повреждений органов-мишеней. Диагностические критерии IMWG 2010 г. определяют ТММ как заболевание, при котором сывороточный М-протеин не менее 3 г/дл и/или клональная плазмноклеточная популяция в КМ  $\geq 10\%$  при отсутствии повреждений органов-мишеней в соответствии с критериями CRAB. На основании ретроспективных данных из клиники Мейо риск прогрессирования от ТММ до ММ составляет 10 % в год в течение первых 5 лет, 3 % в год в течение следующих 5 лет и 1 % для последующих 10 лет. Риск прогрессирования МГНЗ до ММ в среднем равен 1 % в год.

#### ОТ ПРЕДВЕСТНИКА БОЛЕЗНИ К МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ

Исходя из проспективного исследования по скринингу рака простаты, легкого, ободочной и прямой кишки, яичников, ежегодные пробы сыворотки были собраны от 77 469 здоровых доноров. Из них у 71 пациента в течение последующего 10-летнего периода развилась ММ. Общее понимание взаимодействий микроокружения опухоли и генетических aberrаций, приводящих к ММ, побудило исследователей лучше охарактеризовать молекулярные и патогенетические события, сопутствующие заболеванию-предшественнику ММ. На основании существующих стандартных технологий (например, флуоресцентной гибридизации *in situ* [FISH]), молекулярный состав заболеваний-предшественников и ММ поразительно сходен и никаких определяющих молекулярных особенностей, уникальных для ММ, не обнаружено.

Кроме того, трансформирующие генетические события, которые приводят к прогрессированию заболевания, неясны. Например, цитогенетические aberrации при ММ можно разделить на две общие группы с частично перекрывающимися чертами: гипердиплоидность (примерно 50 %) и негипердиплоидность (примерно 40 %). Гипердиплоидная группа включает трисомии по хромосомам 48–74. Негипердиплоидная группа (< 48

или > 74 хромосом) часто ассоциируется с транслокациями, вовлекающими локус тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH) на хромосоме 14, и включает гиподиплоидные, околотетраплоидные и псевдодиплоидные опухоли. В исследовании с использованием FISH 72 (42 %) из 189 МГНЗ, 70 (63 %) из 127 ТММ и 223 (57 %) из 338 случаев ММ оказались гипердиплоидными.

Рearанжировки генов IgH были обнаружены с аналогичными показателями распространенности: 78 (41 %) из 189 МГНЗ, 44 (35 %) из 125 ТММ и 183 (46 %) из 398 пациентов с ММ. Хотя распространенность делеции хромосомы 13 выше среди пациентов с ММ (50 %) по сравнению с МГНЗ (25 %), исследования показывают более высокую частоту *del*(13) у больных с *t*(4;14) и *t*(4;16). В 2003 г. Международное рабочее совещание рассмотрело цитогенетические данные, чтобы оценить, насколько часто при МГНЗ и ТММ обнаруживаются аномалии, которые встречаются при ММ. Делеции, приводящие к мутациям *p53* и *p18*, были связаны с агрессивной экстрамедуллярной ММ. Точечные мутации, приводящие к гиперрегуляции генов *N-RAS*, *K-RAS*, *MYC*, удлинению или укорочению соответствующего плеча хромосомы 1*q* или 1*p*, коррелируют с прогрессированием заболевания от МГНЗ и ТММ до ММ.

Для идентификации молекулярных маркеров, связанных с различными рисками прогрессии от заболевания-предшественника до ММ, был использован профиль экспрессии генов (ПЭГ). Например, в одном исследовании 52 гена были изучены в плазматических клетках, полученных от здоровых доноров и больных МГНЗ, ТММ, ММ. Исследователи показали, что при ПЭГ-анализе выделяются четыре группы. Однако корреляция ПЭГ-групп в независимой когорте пациентов с заболеваниями-предшественниками и клиническими исходами еще не подтверждены. ПЭГ-анализ МГНЗ имеет ограничения, обусловленные низким числом плазматических клеток в КМ (< 10 %). Кроме того, у пациентов с МГНЗ в отличие от больных ММ среди моноклональных плазматических клеток имеется значительное число нормальных плазматических клеток (из-за относительно низкой доли моноклональных плазматических клеток при МГНЗ). В отсутствие более совершенных методов сортировки и анализа клеток нужно быть осторожным при интерпретации результатов ПЭГ-анализа плазматических клеток, отобранных по экспрессии CD138 у больных МГНЗ.

В классическом представлении для трансформации МГНЗ/ТММ в ММ требуется инициирующее событие для иммортализации миеломной клетки, в которой со временем произойдут дополнительные генетические события (потеря гетерозиготности, амплификация генов, мутации или эпигенетические изменения). С этой традиционной точки зрения дополнительные генетические события обуславливают дальнейшую дерегуляцию плазматических клеток и приводят к манифестации клинически распознаваемых признаков ММ. Однако на основе имеющихся наилучших технологий можно предположить, что есть существенные сложности в генетической основе ММ и ее предшественников. Стандартные технологии скорее отражают преобладающую клональную популяцию и не фиксируют внутриопухольную субклональную гетерогенность. При использовании метода картирования однонуклеотидных полиморфизмов наблюдается прогрессивное увеличение частоты числовых аномалий от МГНЗ к ТММ

и до ММ (медиана 5, 7,5 и 12 на 1 случай соответственно;  $p = 0,006$ ). Удлинение хромосом 1q, 3p, 6p, 9p, 11q, 19p, 19q и делеции 21q, 1p, 16q и 22q были значительно реже при МГНЗ, чем при ММ. Хотя ММ имеет больше количественных аномалий и нейтральной потери гетерозиготности, чем ее предшественники, МГНЗ является генетически aberrантной, как и ММ. На основании имеющихся знаний представляется, что переход от МГНЗ к ММ не связан с конкретной хромосомной аномалией, а скорее обусловлен расширением измененных клонов, которые уже присутствовали при МГНЗ.

В соответствии с предположением G.J. Morgan и соавт. гетерогенность, наблюдаемая при трансформации МГНЗ/ТММ в ММ, с точки зрения естественного отбора по Ч. Дарвину, вероятно, является необходимым признаком клональной эволюции, прогрессирования заболевания и рецидива. Становится все более очевидным, что после начала болезни молекулярные события, которые необходимы для развития миеломы, не выстраиваются в линейном порядке, а имеют ветвления, нелинейные пути, которые аналогичны предложенным Ч. Дарвином для объяснения эволюции видов.

Идея этой модели состоит в том, что мутации приобретаются случайно и отбираются на основе клонального преимущества, которое они дают. Кроме того, согласно предположению G.J. Morgan и соавт., если клетки, ведущие к миеломе, являются источником устойчивого ее роста, то они тоже должны быть генетически и эпигенетически разнообразными для поддержания клонального преимущества и достижения перехода между стадиями болезни.

Мало что известно об эпигенетических изменениях, необходимых для прогрессирования от МГНЗ/ТММ до ММ. ДНК может быть модифицирована путем метилирования остатков цитозина в CpG динуклеотидах, структура хроматина может быть изменена модификациями гистонов, такими как метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование. Как ДНК, так и модификация гистонов могут играть роль в модуляции генной экспрессии. Основываясь на последних данных, наиболее важными эпигенетическими изменениями во время перехода от МГНЗ к ММ являются глобальное гипометилирование ДНК и геноспецифическое гиперметилирование ДНК. Профилирование микроРНК также дало интересные результаты, характеризующие МГНЗ и ТММ относительно ММ. МикроРНК являются некодирующими одноцепочечными молекулами РНК с известным влиянием на поведение опухоли путем регуляции генной экспрессии. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с МГНЗ и ММ гиперрегулируется микроРНК-21, микроРНК-106b, микроРНК-181a и микроРНК-181b. Все они участвуют в дифференцировке В- и Т-лимфоцитов и регуляции онкогенов.

Костномозговое микроокружение играет ключевую роль в инициации и распространении МГНЗ/ТММ. Хотя микроокружение КМ обычно считают «неопухолевой» составляющей, нужно иметь в виду, что это сложная система, включающая широкий диапазон клеток и факторов. Действительно, микроокружение КМ состоит из трех компонентов: клеточного (гемопоэтических и негемопоэтических клеток, в т. ч. клеток сосудов), внеклеточного матрикса (волоконные белки, протеоглики, гликозаминогликаны и небольшие интегринсвязыва-

ющие лиганд N-связанные гликопротеиды) и растворимого внеклеточного компонента (цитокины, факторы роста, молекулы адгезии, а также другие факторы). Все три компонента микроокружения КМ переплетены множественными обратными связями внутри и между компартаментами. Общие положительные и отрицательные взаимодействия между клетками КМ (стромальными клетками, остеокластами, остеобластами, клетками иммунной системы, другими кроветворными клетками и их предшественниками, а также клетками сосудистого эндотелия) опосредованы с помощью различных молекул адгезии, цитокинов и рецепторов. Дополнительные стимулы, такие как гипоксия, приводят к активации HIF-1 $\alpha$  и секреции VEGF. При МГНЗ/ТММ состав клеток КМ микроокружения нарушен. Остается неизвестным, обусловлено ли изменение состава клеток в КМ микроокружении аномальными плазматическими клетками, или изменению состава клеток в микроокружении КМ предшествует пролиферация/активация аномальных плазматических клеток, или имеет место комбинация этих механизмов.

#### ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МГНЗ И ТММ

Соотношение свободных легких цепей сыворотки (ССЛЦ) является одним из наиболее перспективных клинических биомаркеров при бессимптомной миеломе. ССЛЦ было использовано в качестве прогностического показателя у пациентов с МГНЗ и ТММ. В настоящее время существует общее мнение, что уровень плазматических клеток КМ  $\geq 10\%$ , сывороточного М-протеина не менее 3 г/дл и аномальное ССЛЦ ( $\leq 0,125$  или  $\geq 8$ ) увеличивают вероятность развития ТММ в ММ. В одном исследовании пациенты с не-IgG МГНЗ, аномальным ССЛЦ (определяемым как  $\leq 0,26$  или  $\geq 1,65$ ), а также высоким уровнем М-протеина в сыворотке ( $> 1,5$  г/дл) имели абсолютный риск прогрессирования заболевания 58% на протяжении 20 лет, в то время как больные МГНЗ с не более одного фактора риска — только 21%. У больных ТММ с ССЛЦ  $\geq 100$  ММ развивалась через 15 мес. (медиана) по сравнению с 55 мес. у пациентов со ССЛЦ  $< 100$ . Кроме того, нормализация ССЛЦ может привести к более благоприятному клиническому исходу независимо от других параметров. В одном исследовании показано, что ССЛЦ может быть хорошим прогностическим маркером для определения пациентов с ТММ высокого риска, требующих раннего лечения. Учитывая эти результаты, исследователи рекомендовали начинать лечение на ранней стадии у больных ТММ с высоким риском и ССЛЦ  $\geq 100$ . Хотя уровень плазматических клеток и ССЛЦ имеют прогностическое значение, эти показатели не столь специфичны и не имеют достаточной прогностической ценности, позволяющей решать вопросы о начале лечения у больных с ранней миеломой.

На основе последних достижений в области иммунофенотипирования плазматических клеток и измерения ССЛЦ две независимые схемы стратификации риска при МГНЗ и ТММ были разработаны учеными из клиники Мейо и испанской исследовательской группой РЕТНЕМА. Критерии клиники Мейо в основном базируются на уровне сывороточных белковых маркеров (белок сыворотки при электрофорезе с иммуофиксацией и анализ СЛЦ). В ретроспективном исследовании

у 1148 пациентов с диагнозом МГНЗ при долгосрочном наблюдении М-протеин более 1,5 г/дл, не-IgG МГНЗ и ССЛЦ < 0,26 или > 1,65 были независимыми факторами риска прогрессирования. В течение 20 лет пациенты без факторов риска имели 5%-ю вероятность прогрессирования в сравнении с 21, 37 и 58 % у пациентов с одним, двумя или тремя факторами риска соответственно. Недавнее скрининговое исследование на аномалии ССЛЦ без обнаруживаемого М-протеина выявило гораздо более низкий риск прогрессирования до ММ по сравнению с обычной МГНЗ. В другом исследовании у 276 пациентов с ТММ независимыми факторами риска прогрессирования оказались М-протеин не менее 3 г/дл, плазматические клетки КМ  $\geq 10$  % и отклонение ССЛЦ от диапазона 0,125–8,0. Через 5 лет риск прогрессирования до ММ составил 25, 51 и 76 % у пациентов с одним, двумя или тремя факторами риска соответственно. В отличие от этой схема стратификации риска у группы РЕТНЕМА основывалась на использовании многопараметрической проточной цитометрии КМ с целью определить количественное соотношение аномальных неопластических и нормальных плазматических клеток.

#### СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ

В 2013–2014 г. основой ведения МГНЗ/ТММ считается взвешенная стратегия «наблюдай и жди». Вне клинических исследований не существует каких-либо текущих стандартизованных вариантов лечения МГНЗ или ТММ. Мониторинг пациентов с МГНЗ и ТММ определяется факторами риска согласно модели клиники Мейо и испанской исследовательской группы. Руководство IMWG 2010 г. впервые предлагает стратифицировать всех пациентов с МГНЗ и ТММ и дифференцированно мониторировать, исходя из категории риска.

Согласно рекомендациям, пациенты с МГНЗ низкого риска (~ 50 % всех случаев) по критериям клиники Мейо (IgG М-протеин менее 1,5 г/дл с нормальным ССЛЦ) в отсутствие таких симптомов, как анемия или нарушение функции почек, в дополнительных исследованиях не нуждаются. Пациентам с МГНЗ и низким уровнем риска следует проводить электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией, общий анализ крови, определять кальций и креатинин через 6 мес. Если показатели стабильные, контроль осуществляют каждые 2–3 года. В качестве альтернативной стратегии в 2010 г. IMWG предполагала, что контроль МГНЗ низкого риска может быть выполнен только тогда, когда возникают симптомы ММ. Таким образом, отменялась необходимость запланированного долгосрочного наблюдения у пациентов со стабильными показателями.

Руководство IMWG 2010 г. утверждает, что в отличие от МГНЗ низкого риска у пациентов с МГНЗ среднего или высокого риска в дополнение к рентгенографии костей должны быть исходно выполнены исследования КМ с цитогенетическим анализом, включая FISH. Пациентам с МГНЗ среднего и высокого риска следует проводить электрофорез белков с иммунофиксацией каждые 6 мес. в течение первого года, а затем ежегодно, как и рутинные лабораторные тесты. Учитывая повышенный риск прогрессирования у больных ТММ, электрофорез с иммунофиксацией и визит к врачу должны повторяться каждые 2–3 мес. в первый

год, а затем каждые 4–6 мес. ежегодно с возможным удлинением до 12 мес., если сохраняется стабилизация. При ТММ обязательно исходное исследование КМ и скелета, рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и таза для обнаружения скрытых поражений, которые предсказывают более быстрое прогрессирование в ММ.

У пациентов с ТММ или МГНЗ высокого риска, весьма подозрительных на скрытое повреждение костей, оценка изображения может быть улучшена с помощью МРТ или позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), а не традиционными исследованиями скелета. У больных МГНЗ или ТММ с необъяснимой анемией или нарушением функции почек следует исключить другие причины и выполнить полное исследование КМ, включая цитогенетику и FISH. Как уже отмечалось в разделе «Предикторы прогрессирования МГНЗ и ТММ», дополнительные показатели, такие как плазматоз КМ  $\geq 60$  %, аномальное ССЛЦ  $\geq 100$  (когда вовлечена цепь  $\kappa$ ) либо не более 0,01 (когда вовлечена цепь  $\lambda$ ) и/или очаговые поражения КМ, обнаруженные методами функциональной визуализации, включая ПЭТ-КТ и/или МРТ, возможно, послужат основанием для клинического диагноза ММ. От результатов обсуждений экспертов на совещании IMWG в Стокгольме в июне 2013 г. ожидается, что обновленные согласованные критерии будут определены в ближайшее время.

#### ОТ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ДО МОЛЕКУЛЯРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Определение заболевания-предшественника ММ основано на отсутствии повреждений органов-мишеней, в т. ч. литических повреждений костей. Согласно последнему руководству IMWG, рентгенологическое исследование скелета по-прежнему считается «золотым стандартом» для начального обследования больных ММ. Это означает, что большая часть результатов клинических исследований основана на определении наличия поражения костей, которое обнаружено с помощью обычной рентгенографии. Исследование скелета легкодоступно и сравнительно дешево. При нынешних цифровых сканерах доза облучения низкая (около 3–4 мЗв). Тем не менее обычная рентгенография имеет некоторые существенные недостатки. Прежде всего то, что 30–50 % костной массы должны быть разрушены, чтобы обычная рентгенография позволила обнаружить повреждение. Это означает, что если ММ рассматривается как непрерывно прогрессирующее состояние от МГНЗ до ТММ и далее до симптоматического заболевания, возникновение костной деструкции — относительно позднее событие. Новые методы визуализации позволяют обнаружить проявления ММ раньше, чем обычная рентгенография. МРТ дает возможность оценить болезнь в самом КМ независимо от типа роста и, следовательно, может предоставить информацию о фактической опухолевой массе. В дополнение к этому такие функциональные методы, как ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ, МРТ с динамическим повышением контрастности и диффузно-взвешенные изображения МРТ позволяют получить информацию об активности болезни. При использовании МРТ всего тела 30 % пациентов с ТММ имеют признаки инфильтрации КМ в виде картины, похожей на ММ.



## РАЗВИТИЕ СТРАТЕГИЙ РАННЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Было выполнено рандомизированное контролируемое исследование раннего (от времени установления диагноза) по сравнению с отсроченным (при появлении симптомов) лечения мелфаланом и преднизолоном у 50 пациентов с ТММ или индолентной ММ (бессимптомное заболевание, но с доказанным повреждением органа-мишени). Не было никакой разницы в частоте и продолжительности ответов и выживаемости. На основании этих наблюдений, проводившихся в течение нескольких лет, было признано нецелесообразным рекомендовать пациентам «тяжелые» режимы химиотерапии без очевидной клинической пользы. Однако исследование было выполнено, когда наилучшим режимом лечения ММ был мелфалан + преднизолон. Развитие современных методов лечения с повышенной эффективностью и меньшей токсичностью вернуло интерес к лечению ТММ. В 2001 г. было выполнено исследование по применению талидомида при ТММ у 16 пациентов. Частичный ответ был достигнут в 38 % случаев. Эти данные могут быть опровергнуты в связи с включением пациентов с вялотекущей ММ, которые теперь будут классифицированы как имеющие ММ. В 2008 г. исследование II фазы с одной группой лечения, включавшее 76 больных ТММ, получавших талидомид и памидронат, не показало явного общего преимущества лечения. Как это ни парадоксально, пациенты, которые изначально достигли по крайней мере частичного ответа на талидомид, имели меньшую медиану времени до последующего лечения (< 2 лет), чем пациенты, которые не показали улучшения (медиана не достигнута за 8 лет). Исследователи предполагают, что это может быть связано с большим первоначальным ответом у пациентов с более пролиферирующей опухолью или отбором агрессивных клонов в процессе лечения. Это исследование в дальнейшем осложнилось плохой переносимостью талидомида из-за периферической нейропатии и головокружений и в результате прекращено более чем у половины пациентов. Эта ограничивающая дозу токсичность побудила использовать менее токсичные препараты.

Леналидомид с дексаметазоном имеют доказанную эффективность как при рецидивирующей/рефрактерной, так и при первичной ММ. Хотя профиль побочных эффектов у леналидомида лучше относительно талидомида, подавление КМ и тромбоз вен остаются серьезными осложнениями. Необходимо отметить, что результаты первого клинического исследования (фаза III) с использованием новых препаратов (леналидомид + дексаметазон *vs* клиническое наблюдение) при ТММ были опубликованы в 2013 г. При медиане наблюдения 40 мес. медиана времени до прогрессирования была значительно больше в группе лечения, чем в группе наблюдения (медиана не достигнута *vs* 21 мес.). Выживаемость в течение 3 лет была также выше в группе лечения (94 *vs* 80 %). Частичный или лучший ответ были достигнуты у 79 % пациентов в группе лечения после фазы индукции и у 90 % на этапе поддерживающей терапии. Токсические эффекты были в основном II степени или ниже. Эти данные служат доказательством того, что лечение ТММ высокого риска может проводиться без чрезмерной токсичности с задержкой прогрессирования до ММ. Неизвестно, будут ли различия между двумя группами исследования в отношении качества жизни, а также, будут ли пациенты в группе ле-

чения леналидомидом и дексаметазоном, у которых позже развилась ММ, иметь измененную восприимчивость к терапии. Это очень важные вопросы, требующие своего решения.

В течение нескольких последних лет инициированы новые исследования лечения ТММ в США. Например, Восточная кооперативная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и Юго-западная онкологическая группа (Southwest Oncology Group, SWOG) в Северной Америке начали совместное рандомизированное исследование III фазы по сравнению монотерапии леналидомидом и клинического наблюдения у пациентов с ТММ. Недавно было разработано несколько исследований на основе моноклональных антител при ТММ. Используются моноклональные антитела анти-DDK1, анти-CS-1, анти-IL-6, антитело к молекуле межклеточной адгезии 1, анти-KIR. Результаты этих исследований в настоящее время находятся на рассмотрении. Недавно в Национальном институте рака и Национальных институтах здоровья США (NCI/NIH) в Бетесде было открыто пилотное исследование с использованием леналидомида и дексаметазона в сочетании с карфилзомибом. Предварительные результаты этого исследования были представлены на заседании IMWG в 2013 г. в Киото (Япония). Общий ответ был 100 %, а почти полная и полная ремиссии составили 75 %. Ожидается, что результаты некоторых из этих текущих исследований станут доступными в ближайшее время. С целью ограничить прогрессирование ТММ или МГНЗ используется анакинра (anakinra) — целевой антагонист рецепторов к IL-1, куркумин (curcumin) — традиционная индийская специя с доклинической антимиеломной активностью, а также бисфосфонаты, способные блокировать первоначальное образование литических очагов и изменить микроокружение КМ. В 2008 г. рандомизированное исследование золедроновой кислоты по сравнению с наблюдением при ТММ продемонстрировало снижение частоты костных осложнений в лечебной группе (золедроновая кислота — 55,5 %, наблюдение — 78,3 %;  $p < 0,041$ ). Однако не было никакого различия в медиане времени до прогрессирования в ММ ( $p < 0,83$ ). В то же время ни одно из этих исследований не было достаточным, чтобы существенно изменить клиническую практику. Некоторые данные еще более ограничены из-за использования нестандартных оцениваемых показателей и критериев ответа. Несмотря на эти недостатки, исследования имеют решающее значение и способны открыть новые возможности в дальнейшем.

## ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Основываясь на руководстве IMWG 2010 г., пациентов с диагнозом МГНЗ и ТММ не следует лечить вне клинических исследований. В рутинной клинической практике при ТММ рекомендуется тщательное наблюдение с повторными лабораторными исследованиями через каждые 2–3 мес. в течение первого года и, если они стабильные, далее каждые 4–6 мес. в связи с высоким начальным риском прогрессирования.

Лечение в рамках клинических исследований для пациентов с МГНЗ сложное, т. к. эти лица являются относительно здоровыми и большинство имеют низкий риск прогрессирования пожизненно.

Высокая скорость прогрессирования ТММ в симптоматическую болезнь делает идею раннего лечения привлекательной для пациентов и врачей. Несколько перспективных клинических исследований уже проводится в Европе и США. В будущем новые препараты, которые в настоящее время используются для лечения рецидивирующей или рефрактерной ММ, могут быть применены в клинических исследованиях у пациентов с ТММ. Новые препараты с более благоприятным профилем токсичности могут использоваться в лечении ТММ. Такие исследования должны проанализировать основные оцениваемые показатели, такие как время до прогрессирования и общая выживаемость, поскольку

прошлый опыт показал, что частичные и полные ответы не могут быть иллюстрацией преимущества. Таким образом, хотя в настоящее время в руководстве не поддерживается лечение ТММ вне клинических исследований, кажется разумным поддерживать развитие идеи раннего лечения. Целями этих исследований должны быть: 1) предсказание на молекулярном уровне трансформации МГНЗ/ТММ в ММ; 2) использование молекулярных маркеров для определения пациентов, которые подлежат клиническому наблюдению или лечению, оценка связанного со здоровьем качества их жизни и общего эффекта терапии; 3) разработка новых методов лечения больных ТММ высокого риска с целью задержать прогрессирование.

## Лекция 2. Как следует лечить пациентов с первичной множественной миеломой? (How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients?)

*Maria-Victoria Mateos<sup>1,2</sup>, Jesus F. San Miguel<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup> Hospital Universitario de Salamanca and <sup>2</sup> Instituto de Investigacion Biomedica de Salamanca, Instituto de Biologia Molecular y Celular del Cancer (Universidad de Salamanca-Consejo Superior de Investigaciones Cientificas), Salamanca, Spain; <sup>3</sup> Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain*

### ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — смертельная болезнь, которая составляет 1 % всех случаев рака и 10 % онкогематологических заболеваний. В первую очередь она поражает пожилых лиц, медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 70 лет,  $\frac{2}{3}$  больных старше 65 лет. Увеличение продолжительности жизни населения в целом означает, что рост числа пожилых больных ММ будет продолжаться в течение продолжительного времени. Поскольку лечение ММ быстро развивается, его результаты за последнее десятилетие существенно улучшились. Основные достижения касаются в первую очередь молодых пациентов, которые получают преимущество от применения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ-аутоТГСК) в первой линии терапии и использования новых препаратов в качестве начальной терапии. Однако лишь незначительные сдвиги наблюдаются у пациентов старше 65 лет. Тем не менее наличие новых схем лечения первой линии также расширило варианты для пациентов, не способных перенести аутоТГСК. В связи с увеличением продолжительности жизни населения в целом и улучшением выживаемости благодаря новым препаратам число больных ММ в будущем существенно возрастет во всем мире. Начальная терапия пациентов с ММ зависит от их способности перенести ВДХТ-аутоТГСК. Данная лекция посвящена лечению больных, не способных перенести трансплантацию. Также обсуждается роль новых методов лечения пациентов с высоким цитогенетическим риском и сопутствующими заболеваниями. Конечная цель заключается в создании алгоритма для помощи врачам в выборе и оптимизации стратегии лечения данной популяции пациентов.

### МОЖЕМ ЛИ МЫ ВЫЙТИ ЗА РАМКИ ТЕРМИНА «ПОЛНОГО ОТВЕТА» В КАЧЕСТВЕ ЦЕЛИ ТЕРАПИИ?

Внедрение новых методов лечения пациентов, не способных перенести трансплантацию, изменило цели терапии. Улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) остается конечной целью. Однако достижение длительных интервалов без лечения и хорошего качества жизни также стали важными задачами, особенно для пожилых пациентов. В эпоху применения МР (мелфалан + преднизолон) цель лечения заключалась в достижении частичного ответа (ЧО). С появлением новых препаратов полный ответ (ПО) стал новой задачей, в т. ч. у пожилых пациентов. Важность достижения ПО была изучена у пожилых пациентов. В ретроспективном анализе объединенных данных 1175 пациентов с впервые диагностированной ММ, леченных новыми препаратами и МР, достижение ПО было связано с улучшением ВБП и ОВ. Кроме того, при использовании более чувствительных параметров, таких как соотношение свободных легких цепей, многопараметрическая проточная цитометрия для определения глубины ответа, проспективный анализ испанской исследовательской группы у пожилых пациентов, получавших новые препараты, показал, что достижение иммунофенотипического ПО отражается на лучшей ВБП по сравнению с обычным ПО или строгим ПО. В связи с этим мониторинг эффективности лечения высокочувствительными методами также должен использоваться при лечении пожилых пациентов, поскольку это помогает определить оптимальный уровень ответа, индивидуализировать интенсивность и продолжительность лечения, принимая во внимание токсичность.

## ВАРИАНТЫ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

**Индукционные режимы, содержащие алкилирующие препараты**

Мелфалан был первым активным алкилирующим препаратом, используемым для лечения больных ММ, а режим МР был стандартом терапии в течение более 30 лет. Этот режим приводил к ЧО 40–60 %, ПО < 5 %, медиане ВБП около 18 мес., а ОВ — 2–3 года. Хотя это лечение больше не должно рассматриваться как стандарт, режим МР был основой для комбинаций с ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами и используется в качестве сравнения для оценки новых препаратов у пожилых больных ММ.

В 6 рандомизированных исследованиях сравнивалось сочетание МР + талидомид (МРТ) со стандартным МР. Уровень ЧО был 42–76 % при лечении МРТ по сравнению с 28–48 % при МР, а медиана ВБП составила 14–28 мес. по сравнению с 10–19 мес. соответственно. В 3 из 6 исследований преимущество ВБП, наблюдаемое при использовании МРТ, выражалось в значительном увеличении ОВ (медианы 37–52 vs 28–32 мес.), но это не было подтверждено в 3 других исследованиях. Мета-анализ объединенных данных 1682 пациентов из упомянутых выше 6 клинических исследований МРТ продемонстрировал, что добавление талидомида к МР связано со значительным улучшением показателей ВБП (5,4 мес. преимущества медианы) и улучшением ОВ (6,6 мес. преимущества медианы). Эти результаты показывают, что комбинация из трех препаратов намного превосходит МР и режим МРТ может использоваться в качестве одного из стандартов лечения пожилых пациентов. Что касается токсичности, в среднем частота периферической нейропатии (ПН) III–IV степени и венозной тромбоемболии (ВТЭ) была 13 и 6 % соответственно. При использовании режима МРТ необходима антитромботическая профилактика.

Леналидомид вместо талидомида в сочетании с МР и в качестве последующей поддерживающей терапии (MPR-R) сравнивался в режимах фиксированной продолжительности МР и MPR (9 циклов) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (MM-015) у пожилых пациентов с первичной ММ. По сравнению с МР индукция MPR давала более высокий уровень ответов (77 vs 50 %) и уровень ПО (18 vs 5 %). Наиболее значительными нежелательными явлениями (НЯ) были нейтропения (36 % IV степени), тромбоцитопения (13 % IV степени) и инфекции (15 % IV степени). Медиана ВБП существенно не отличалась между двумя индукционными режимами, и преимущество этой комбинации в основном связано с поддерживающей терапией.

В рандомизированном исследовании III фазы VISTA сравнивали ингибитор протеасом бортезомиб + МР (VMP) с МР. Режим VMP превосходил МР по уровню общего ответа (ОО) (71 vs 35 %;  $p < 0,001$ ), ПО (30 vs 4 %;  $p < 0,001$ ) и ВБП (медиана 24,0 vs 16,6 мес.;  $p < 0,001$ ). С первого анализа после 16,3 мес. наблюдения до последнего обновления данных с медианой наблюдения 60 мес. режим VMP показал стойкое значительное преимущество с увеличением медианы ОВ на 13,3 мес. (56,4 vs 43,1 мес.). Однако добавление бортезомиба к режиму МР также увеличило частоту НЯ III–IV степени, связанных с лечением, в частности ПН (14 %) и желудочно-кишечные

осложнения (19 %). Антивирусная профилактика требуется для предотвращения реактивации вируса герпеса. На основе этих данных VMP был признан в качестве нового стандарта лечения для пожилых больных с первичной ММ. Несмотря на клинические преимущества VMP, важной проблемой остаются НЯ.

Испанская группа исследовала режим VMP, но со сниженной интенсивностью введения бортезомиба — еженедельно. Пациенты получали первый цикл в обычном режиме 2 раза в неделю, а остальные 5 циклов в еженедельном режиме. После 6 циклов частота ПН III–IV степени снизилась до 7 % при ОО 80 % (ПО 20 %), после поддерживающей терапии VT или VP (см. ниже) медианы ВБП и ОВ составляли 37 и 60 мес. соответственно. Итальянская группа получила аналогичные результаты в рандомизированном исследовании, сравнивавшем VMP (9 циклов) с VMPT с последующей поддерживающей терапией VT. Первоначально предусматривалось стандартное введение бортезомиба 2 раза в неделю, но впоследствии была внесена поправка на еженедельное введение. Частота ПН III–IV степени в еженедельных режимах VMP и VMPT была 5 и 8 % соответственно. Добавление 4-го препарата к VMP (VMPT) и поддержка VT привели к повышению частоты ОО и ПО в сравнении с VMP (ОО 89 vs 81 % и ПО 38 vs 24 % соответственно).

Циклофосфамид, другой алкилирующий препарат с доказанной эффективностью при ММ, был оценен Советом по медицинским исследованиям Великобритании (MRC-UK). В рандомизированном исследовании у пожилых пациентов сравнивали эффективность и безопасность режима циклофосфамид, талидомид и дексаметазон в сниженной дозе (CTDa) с МР. CTDa демонстрировал значительное улучшение ОО в 2 раза (64 % CTDa vs 33 % МР), хотя показатели выживаемости существенно не отличались. Режим CTDa был связан с более высокими показателями ВТЭ, ПН, инфекций, запора по сравнению с режимом МР, указывая, что требуется адекватный контроль НЯ, чтобы позволить пациентам продолжать лечение и в конечном итоге получить успешные результаты терапии CTDa. Та же группа в настоящее время изучает эту же комбинацию, но с заменой талидомида на леналидомид в исследовании III фазы.

Совсем недавно в арсенал лечения ММ был включен бендамустин. Он имеет структурные сходства с алкилирующими препаратами и пуриновыми аналогами и в настоящее время одобрен в Европе для лечения впервые выявленных больных ММ, которые не способны перенести трансплантацию и не могут получать талидомид или бортезомиб из-за ПН. Основанием для одобрения были результаты рандомизированного исследования, в котором режим ВР (бендамустин + преднизолон) оказался лучше МР по уровню ПО (32 vs 13 %;  $p = 0,007$ ) с преимуществом медианы времени до неудачи лечения (14 мес. для ВР vs 10 мес. для МР;  $p = 0,020$ ), но без преимущества ОВ. Профиль токсичности был сопоставим. Гематологическая токсичность, тошнота и рвота были самыми частыми НЯ для режима ВР. Бендамустин + преднизолон в сочетании с бортезомибом в настоящее время оценивается в нескольких пилотных клинических исследованиях.

Алкилирующие препараты в сочетании с ингибиторами протеасом второго поколения рассматриваются как новые терапевтические возможности для больных с пер-



вичной ММ, не способных перенести трансплантацию. В пилотном исследовании I–II фазы карфилзомиб в сочетании с МР (СМР) демонстрирует обнадеживающие результаты по эффективности (ОО 92 % и уровень очень хорошего частичного ответа [ОХЧО] 42 %) с приемлемым профилем токсичности и отсутствием ПН III–IV степени. Это служит основанием для рандомизированного исследования по сравнению СМР и VMP. Сочетание карфилзомиба, циклофосамида и дексаметазона в низких дозах в настоящее время оценивается в исследовании с участием 53 пациентов пожилого возраста с первичной ММ. ОО составил 100 %, включая 53 % ПО и 22 % строгого ПО. Не сообщалось о ПН III–IV степени, и переносимость была хорошей. Иксазомиб (Ixazomib, MLN9708), пероральный ингибитор протеасом второго поколения, в комбинации с МР в режимах 2 раза в неделю или 1 раз в неделю в настоящее время проходит клинические исследования I–II фазы.

### **Индукционные режимы, не содержащие алкилирующие препараты**

Режим TD (талидомид + дексаметазон) был одобрен в США у больных с первичной ММ по результатам 2 рандомизированных исследований. TD сравнивали с МР в когорте пожилых пациентов с ММ. Хотя этот режим индуцировал более высокий уровень ответов, чем МР (68 vs 50 %;  $p = 0,002$ ), медиана ОВ была значительно короче при режиме TD (41,5 vs 49,4 мес.;  $p = 0,024$ ). Это было особенно выражено у пациентов старше 75 лет (20 vs 41 мес.). Данный парадокс объясняется более высокой частоты летальных исходов, не связанных с болезнью, наблюдаемых в группе TD в течение первого года. В связи с этим режим TD у пожилых пациентов не является оптимальным вариантом, если не снижать дозы обоих препаратов. Испанская группа по ММ оценила сочетание талидомида в суточной дозе 100 мг + преднизолон + бортезомиб (VTP) в том же редуцированном режиме введения бортезомиба, о котором упоминалось в предыдущем разделе, по сравнению с VMP в качестве индукционной терапии. После 6 циклов ОО составил 81 %, в т. ч. ПО 28 % с ПН III–IV степени 9 %.

Замена одного иммуномодулирующего препарата, талидомида, на леналидомид в комбинации с дексаметазоном (Len/Dex) оказалась лучше дексаметазона + плацебо в рандомизированном исследовании SWOG у больных с первичной ММ, в т. ч. старше 65 лет. В этом исследовании режим Len/Dex приводил к увеличению ОО и 12-месячной ВБП, но не было преимущества ОВ. Доза дексаметазона, используемого в комбинации с леналидомидом, очень важна для переносимости режима, особенно у пожилых пациентов. Рандомизированное открытое исследование ECOG сравнило леналидомид + высокие дозы дексаметазона (Len/Dex) с леналидомидом и низкими дозами дексаметазона (Len/dex) у больных с первичной ММ. В это исследование включались как пожилые, не способные перенести трансплантацию пациенты, так и более молодые. У молодых пациентов была альтернатива после 4 циклов продолжать лечение или выполнить аутоТГСК. Режим Len/Dex показал более высокий уровень ОО, чем Len/dex (79 vs 68 %;  $p = 0,008$ ), но 1-летняя ОВ была выше в группе низкодозного дексаметазона, хотя не было разницы через 3 года. Преимущество в выживаемости наблюдалось при низкодозном

режиме дексаметазона у пациентов старше 65 лет, когда использовали ограниченный анализ с исключением 5 % ранних летальных исходов в первые 4 мес. лечения. Эта разница, как минимум частично, была обусловлена более высокой токсичностью высокодозного дексаметазона (ВТЭ III–IV степени 26 vs 12 %, инфекции 16 vs 9 %, утомляемость 15 vs 9 % соответственно). Результаты эффективности и безопасности, полученные в группе Len/dex, позволили рассматривать эту комбинацию, как новый стандарт лечения для впервые выявленных пациентов с ММ, по крайней мере, в США, а также как новую основу для комбинации с ингибиторами протеасом и другими препаратами.

Карфилзомиб использовался с Len/dex (CRd) в пилотном исследовании I–II фазы у больных с первичной ММ, включая молодых и пожилых. Результаты анализа у 23 пожилых пациентов показали впечатляющую эффективность (ОО 100 %, строгий ПО 65 %) и приемлемый профиль токсичности (ПН I–II степени 13 %). Все пациенты оставались под наблюдением без прогрессирования при медиане наблюдения 1 год. Эти результаты послужили основанием для проведения исследования III фазы CRd vs Rd во всех возрастных группах. Режим Len/dex также сравнивался с режимом Len/dex + иксазомиб (MLN9708) в рандомизированном исследовании у пациентов с ММ, не способных перенести трансплантацию.

Элотузумаб (моноклональное антитело анти-CS1) оказался безопасным и эффективным в комбинации с Len/dex у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ. Рандомизированное исследование, сравнивающее Len/dex с элотузумабом или без него у пожилых пациентов с первичной ММ, продолжается в настоящее время.

### **Есть ли какие-либо доводы, что пожилым пациентам необходимы алкилирующие препараты?**

Испанская исследовательская группа сравнила VMP с VTP в рандомизированном исследовании (см. выше) с целью определить, какой партнер лучший для бортезомиба: алкилирующий агент или иммуномодулятор. Режим VTP показал большую эффективность (частота ПО 28 % для VTP vs 20 % для VMP), но также большую токсичность, особенно кардиальную (11 % для VTP и отсутствие при VMP) и ПН (9 % III–IV степени для VTP и 7 % для VMP).

В исследовании IIIb фазы UPFRONT оценивалась эффективность и безопасность начального лечения тремя индукционными режимами на основе бортезомиба: две комбинации неалкилирующих препаратов (бортезомиб + дексаметазон [VD] и бортезомиб + талидомид + дексаметазон [VTD]) и один режим с мелфаланом (VMP). Частота ЧО или лучше была несколько выше для VTD (80 vs 73 % для VD и 69 % для VMP). Однако, как и в испанском исследовании, была также большая частота побочных эффектов, ПН III–IV степени (24 vs 19 % для VD vs VMP). Учитывая эффективность, токсические эффекты и стоимость, авторы заключили, что мелфалан предпочтителен талидомиду в комбинации с бортезомибом у пожилых пациентов с ММ. Тем не менее это заключение не может быть экстраполировано на леналидомид, который имеет лучший профиль безопасности и большую эффективность, чем талидомид.

В исследовании FIRST (IFM 07-01, ММ-020) в настоящее время сравнивается Len/dex до прогрес-



сирования болезни и Len/dex до 18 циклов vs MPT до 12 циклов с оценкой ВБП как первичной конечной точки. Это исследование должно ответить на важные вопросы у пожилых больных с первичной ММ: нужна ли комбинация с алкилирующими препаратами или (при условии достаточности Len/dex) сохраняется ли необходимость в поддерживающем лечении до прогрессирования болезни либо достаточно обеспечить его в течение более короткого периода?

#### **Как можно улучшить и поддержать эффективное лечение?**

Несмотря на улучшение результатов лечения и показателей выживаемости, связанных с внедрением новых режимов, у всех пациентов с ММ со временем развиваются рецидивы вследствие персистенции резидуальной болезни. Последние данные указывают, что консолидация или пролонгированное лечение могут закрепить ремиссию с сохранением контроля над опухолью. У пожилых пациентов эффективность пролонгированного лечения должна быть сбалансирована с переносимостью и удобством использования.

#### **Поддерживающее лечение талидомидом**

В 3 исследованиях сравнивалась поддержка талидомидом после МРТ (МРТ-Т) vs МР без поддержки. Выявлено увеличение ВБП, и только в германско-бельгийском исследовании отмечено существенное улучшение медианы ОВ для МРТ-Т по сравнению с МР (40 vs 31 мес.;  $p = 0,05$ ). Однако частота ПН  $\geq$  II степени в период поддержки была очень высокой (54 %). В исследовании MRC IX ММ режима STD в редуцированных дозах vs МР также проводилась рандомизация на поддержку талидомидом. Поддерживающая терапия талидомидом была связана с улучшением ВБП ( $p = 0,01$ ), но не ОВ. Поддержка талидомидом плохо переносилась, пациенты продолжали лечение около 7 мес. (медиана). Эти исследования показывают, что поддерживающее лечение талидомидом не является привлекательной опцией для пожилых пациентов из-за его плохой переносимости.

#### **Поддерживающее лечение бортезомибом**

Упомянутое выше испанское исследование, сравнивавшее VMP и VTP в качестве индукционной терапии, включало фазу поддержки в виде VT или VP на протяжении 3 лет. Поддерживающая терапия улучшала уровень общего ПО с 24 до 42 % с незначительно большими значениями для VT, чем для VP (46 vs 39 %;  $p =$  незначимо). Медиана ВБП составила 39 мес. в группе VT по сравнению с 32 мес. в группе VP ( $p =$  незначимо) с тенденцией к улучшению 5-летней ОВ для VT (69 vs 50 % на протяжении 5 лет). Оба режима отличались хорошей переносимостью без значимой гематологической токсичности, несмотря на то что поддержка VT была связана с более высокой частотой ПН (9 vs 3 %). Ранее упомянутое итальянское исследование, которое сравнивало VMPT как индукционную терапию с VMP, также включало поддерживающую фазу VT в первой группе. Частота ПО после поддержки возросла до 38 % в группе VMPT-VT. Медиана ВБП была существенно длиннее в группе VMPT-VT, чем в VMP (37 vs 27 мес.), что привело к значительному преимуществу в ОВ (61 vs 51 % на протяжении 5 лет;  $p < 0,01$ ). Поддержка VT хорошо переносилась: гематологические НЯ III–IV степени были у 3 %

пациентов, ПН III–IV степени — у 5 %. В настоящее время проводится несколько исследований, в которых изучают различные комбинации на основе бортезомиба с целью определить его роль в качестве долгосрочного лечения.

#### **Поддерживающее лечение леналидомидом**

Эффективность и безопасность длительного лечения леналидомидом у пожилых, не способных перенести трансплантацию пациентов была оценена в исследовании III фазы ММ-015. После индукции MPR в одной группе пациенты получали поддержку леналидомидом до прогрессирования заболевания (MPR-R), а в другой (MPR) — не получали поддержку. Медиана ВБП была значительно лучше в группе MPR-R по сравнению с MPR (31,0 vs 13,2 мес.;  $p < 0,001$ ), без различий в ОВ до настоящего времени. Поддержка леналидомидом была так же хорошо переносима, как и плацебо, с очень низким уровнем тромбоцитопении, нейтропении, ВТЭ и усталости III–IV степени (1–3 %). Риск второй опухоли в течение 3 лет составил 7 % и ограничивался острыми лейкозами или миелодиспластическими синдромами. Взаимодействие между мелфаланом и леналидомидом может увеличить риск развития лейкозов. Тем не менее преимущества от лечения перевешивают риск второй опухоли. Когда проанализировали эффективность и безопасность у пациентов 65–75 лет, преимущество непрерывного лечения леналидомидом было еще более очевидным, и оно может представлять собой новый стандарт медицинской помощи для данной категории пациентов. Хотя проблема второй опухоли уменьшается с увеличением срока наблюдения, тщательный контроль по-прежнему необходим. В настоящее время в нескольких исследованиях продолжается оценка роли леналидомида в качестве поддерживающей терапии у этой категории пациентов как в монорежиме, так и в комбинации с преднизолоном или дексаметазоном.

Наконец, ингибиторы протеасом второго поколения в настоящее время оцениваются в рамках консолидации (карфилзомиб в модифицированном режиме) или поддерживающей терапии (иксазомиб еженедельно до прогрессирования заболевания).

#### **Новые препараты в лечении пожилых больных ММ с цитогенетическими аномалиями высокого риска**

Приблизительно 25 % пожилых больных ММ имеют цитогенетические аномалии, которые связаны с высоким риском прогрессирования заболевания и плохим прогнозом. Цитогенетический профиль высокого риска прогрессирования включает del(17p), t(4;14) и/или t(14;16).

Результаты исследования Myeloma IX режима STDa в качестве индукции с последующей поддержкой талидомидом показали, что ВБП не улучшилась у пациентов с высоким цитогенетическим риском, ОВ была значительно хуже в подгруппе высокого риска ( $p = 0,009$ ).

В исследовании по сравнению режимов Len/Dex и Len/dex у пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска прогрессирования реже достигались ОХЧО (46 % для стандартного риска и 30 % для высокого риска).

В исследовании VISTA режим VMP сравнивался с МР. Пациенты с высоким риском по цитогенетическому профилю при наличии t(4;14), t(14;16) и/или del(17p) имели такую же частоту ПО и аналогичные показатели

ВБП и ОВ, как и пациенты с цитогенетическими параметрами стандартного риска. Предполагалось, что добавление бортезомиба к МР позволит преодолеть плохой прогноз у этих пациентов. Однако из-за малого числа пациентов ( $n = 26$ ) в этой подгруппе рекомендуется осторожность в интерпретации результатов. Кроме того, обновленные данные показали, что конечный результат у этих пациентов был все же хуже, чем в группе стандартного риска. В итальянском исследовании, преимущество ВБП в ответах на VMPT с поддержкой VT перед VMP было отмечено у больных с неблагоприятными цитогенетическими параметрами и в группе стандартного риска. В испанском исследовании индукция в режимах VMP/VTP и поддержка VP/VT показала сходный уровень ответов у больных с неблагоприятными и стандартными цитогенетическими показателями. Однако эти режимы на основе бортезомиба не позволили преодолеть отрицательное влияние цитогенетических нарушений высокого риска. Показатели ВБП и ОВ были значительно хуже у пациентов с  $t(4;14)$  и/или  $del(17p)$ .

Группа IFM недавно сообщила аналогичные результаты в когорте 1890 пожилых пациентов. Наличие  $t(4;14)$  и  $del(17p)$  ассоциируется с более худшими ВБП и ОВ независимо от полученного лечения. Этот результат был аналогичен у пациентов младше или старше 75 лет. Таким образом, первое поколение новых препаратов не позволяет преодолевать плохой прогноз при цитогенетических аномалиях высокого риска у пациентов пожилого возраста с первичной ММ.

#### **Как выбрать оптимальный вариант терапии: индивидуализированные стратегии лечения**

Различные новые лечебные комбинации с алкилирующими препаратами или без них дают возможность приспособить подходы к лечению, принимая во внимание индивидуальный статус пациента и его предпочтения. Важным фактором в этой пожилой популяции является то, что она представляет собой гетерогенную группу и многие из нее, независимо от биологического возраста, физически слабы, со множественными сопутствующими заболеваниями и осложнениями (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артрит, слабоумие, почечная недостаточность). Кроме того, ключевым вопросом для больных ММ остается переносимость лечения. Ретроспективный анализ у 1435 пациентов пожилого возраста, получавших исходно бортезомиб и/или талидомид, показал, что наличие таких факторов, как возраст не менее 75 лет или исходная почечная недостаточность, инфекции, сердечные или желудочно-кишечные НЯ, отрицательно влияет на выживаемость. В связи с этим врачи, лечащие пожилых больных ММ, перед назначением терапии должны: 1) оценить биологический возраст пациента, сопутствующие заболевания, слабость и способность к самообслуживанию (желательно иметь простые гериатрические опросники, чтобы оценить, насколько пациент ослаблен); 2) оценить степень функциональных нарушений, чтобы выбрать оптимальный лекарственный режим, адаптировать дозы препаратов при необходимости; 3) оптимизировать сопроводительное лечение бисфосфонатами, антибиотиками, противовирусными препаратами, антикоагулянтами, ростовыми факторами и препаратами для контроля боли.

Вне клинических исследований доступность новых препаратов в различных странах отличается, и это опреде-

ленно влияет на выбор терапии. Бортезомиб назначается большинством врачей во всем мире для лечения больных старшей возрастной группы.

Для пожилых пациентов без сопутствующих заболеваний или слабости одним из вариантов может быть содержащий алкилирующий препарат трехкомпонентный режим, например VMP или MPT, до 9 циклов или до завершения 1 года лечения. Их эффективность доказана, и они были одобрены для использования. Лечение может быть оптимизировано путем еженедельного или подкожного введения бортезомиба и назначения талидомида в дозе, не превышающей 100–200 мг.

Другим вариантом может быть использование комбинаций без алкилирующих препаратов. Бортезомиб + дексаметазон считается доступным вариантом, который был протестирован в исследовании UPFRONT. В отличие от него талидомид и дексаметазон плохо переносятся пожилыми пациентами (особенно в больших дозах). Len/dex как непрерывная терапия до прогрессирования заболевания — очень привлекательный режим, но, к сожалению, еще не одобрен в большинстве стран. Тем не менее он часто используется в США. Режим VTD, изученный в испанском исследовании и UPFRONT, учитывая его эффективность и токсичность, должен быть ограничен у пациентов без каких-либо (в первую очередь, сердечных) сопутствующих заболеваний.

Другой альтернативный последовательный подход может быть выбран для соответствующих пациентов (в возрасте 65–70 лет): индукционный режим без алкилирующих препаратов на основе бортезомиба и/или иммуномодулирующих препаратов, а затем консолидация режимом, содержащим алкилирующие препараты. В исследовании II фазы индукция проводилась бортезомибом, пегилированным липосомальным доксорубицином и дексаметазоном (PAD), затем дважды вводился мелфалан 100 мг/м<sup>2</sup> с поддержкой стволовыми гемопоэтическими клетками, консолидация режимом Len/dex и поддержка леналидомидом в монорежиме. Частота ПО была 53 %, медиана ВБП — 48 мес., 83 % пациентов оставались под наблюдением в течение 5 лет. Следует отметить, что использование консолидации и поддержки режимом Len/dex не утверждено и в настоящее время ограничено клиническими исследованиями.

У пожилых пациентов корректировка дозы служит ключом к улучшению переносимости. Бортезомиб всегда должен вводиться по еженедельной схеме и в виде подкожных инъекций в сочетании с низкими дозами кортикостероидов. Рассматриваются низкие дозы мелфалана или циклофосфамид как возможная лучшая альтернатива. Пероральные препараты могут быть более удобными для ослабленных пожилых пациентов. Леналидомид в стандартной дозе может назначаться с низкими дозами дексаметазона, в то время как талидомид не следует давать в дозах, превышающих 50–100 мг в сутки, в сочетании с пероральным циклофосфамидом и преднизолоном через день. Токсичность и эффективность лечения следует оценивать в каждом цикле, чтобы попытаться получить максимальное преимущество от этого индивидуального подхода к терапии, избежать избыточного лечения и развития неожиданной токсичности.

При принятии клинических решений следует учитывать и другие факторы. У пациентов, которые имеют в анамнезе ВТЭ, комбинация на основе бортезомиба может

## ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

быть предпочтительным выбором, т. к. она менее тромбогенна. Тем не менее соответствующая антикоагулянтная профилактика показана для уменьшения осложнений в виде ВТЭ у пациентов, получающих режимы, содержащие леналидомид или талидомид. У больных с изначальной ПН режимы MPR, Rd или бендамустин + преднизолон будут хорошим выбором для начального лечения, т. к. они не вызывают нейротоксичность. Больным с почечной недостаточностью бортезомиб, талидомид и бендамустин можно вводить в полных дозах, для леналидомид требуется корректировка начальной дозы по клиренсу креатинина.

Непрерывная длительная поддерживающая терапия улучшает ВВП, однако никакого влияния на ОВ до сих пор не отмечено. Соответственно, подходы к поддерживающей терапии должны быть ограничены клиническими исследованиями для решения неясных вопросов. Остаются нерешенными следующие вопросы: следует ли проводить поддержку у всех пациентов, существуют ли какие-либо клинические или биологические характеристики, предопределяющие ее преимущество, какой препарат и доза являются оптимальными, какая оптимальная продолжительность лечения?

Появление новых комбинированных режимов, включающих новые препараты (талидомид, бортезомиб и леналидомид), улучшило лечебные возможности у пожилых пациентов с ММ. Комбинации MPT, VMP, MPR и Len/dex определяют новый стандарт индукции для пожилых пациентов. Другие комбинации, включающие новые препараты второго и третьего поколений, находятся в клинической разработке. Поддерживающее лечение новыми препаратами становится новой стратегией сохранения контроля над болезнью и задержки ее прогрессирования. Оптимальный подход к лечению должен обеспечить хороший баланс эффективности и безопасности с учетом расходов. Кроме того, качество жизни также должно быть оценено, поскольку оно не включено в критерии ответа. Все эти комбинации на основе новых препаратов приводят к более глубоким и продолжительным ремиссиям. Однако также необходимо оптимизировать инструменты для мониторинга пациентов (оценка минимальной остаточной болезни, новые методы визуализации и т. д.) параллельно с разработкой новых препаратов.



### Лекция 3. Стратегии индукции, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, консолидации и поддерживающей терапии у пациентов, способных перенести трансплантацию (Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients)

*Philip L. McCarthy<sup>1</sup>, Theresa Hahn<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Roswell Park Cancer Institute, BMT Program, Department of Medicine, Buffalo, NY*

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) представляет собой пролиферацию злокачественных плазматических клеток. Наличие критериев CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и остеодеструкция) служит наиболее распространенным поводом для начала терапии. Другие показания включают симптоматическую гипервязкость, рецидивирующие бактериальные инфекции и амилоидоз с вовлечением органов. В этой лекции рассматривается лечение пациентов с ММ, способных перенести аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Индукционные режимы для пациентов, способных перенести аутоТГСК, направлены на снижение опухолевой массы и увеличение глубины ответа. Глубина ответа после аутоТГСК коррелирует с продолжительностью контроля болезни до ее прогрессирования, когда возникает необходимость терапии «спасения». Для контроля над болезнью и улучшения результатов у больных ММ предпринимались различные стратегии. В дополнение к глубине ответа другие прогностические критерии также влияют на долгосрочные результаты. К ним относятся стадия болезни (уровень  $\beta_2$ -микроглобулина и альбумина), активность лактатдегидрогеназы сыворотки, цитогенетические аномалии, выявляемые

методом FISH [t(4;14), t(14;16), del(17p), del(1q), +1q] и плазмоклеточный лейкоз при манифестации. Факторы риска будут пересматриваться по мере разработки новых препаратов, которые будут изменять стратификацию риска. В качестве примера: цитогенетическая аномалия del(13) при метафазном кариотипировании считалась фактором высокого риска до широкого применения бортезомиба, который снизил этот риск. В настоящее время молекулярная стратификация риска по профилю экспрессии генов (ПЭГ) становится важным инструментом выделения групп очень высокого риска. Тем не менее до сих пор нет утвержденных подходов к лечению ММ очень высокого риска.

ПЭГ и другие молекулярные методы, в т. ч. секвенирование следующего поколения и картирование однонуклеотидных полиморфизмов, — стратегии будущего. Разработка новых диагностических подходов в сочетании с новыми методами лечения, возможно, позволит поддерживать долгосрочный контроль над болезнью и улучшить результаты лечения всех больных ММ.

## ИНДУКЦИОННЫЕ РЕЖИМЫ

Индукционные режимы для больных ММ, нуждающихся в терапии, в течение последнего десятилетия усовершен-

ствоваались. В недавнем докладе S. Kijana и соавт. обновлены данные о продолжающемся улучшении выживаемости больных ММ, способных и не способных перенести аутоТГСК, за последние 10 лет. Индукционные режимы для больных ММ, способных перенести трансплантацию, были усовершенствованы со времени внедрения высоких доз дексаметазона в комбинации с доксорубицином и винкристином (H. Ludwig et al.). Иммуномодулирующие препараты и ингибиторы протеасом были впервые использованы в качестве терапии «спасения», а затем в составе комбинированной индукционной терапии. Сочетание иммуномодуляторов и ингибиторов протеасом вместе с дексаметазоном дало заметное улучшение результатов лечения. Большая глубина ответа привела к улучшению показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Увеличение частоты и глубины ответа после индукции с последующей аутоТГСК привело к улучшению результатов лечения. Различные стратегии были использованы для повышения ВБП. Большинство стандартных схем индукции содержит три препарата и включает иммуномодуляторы или ингибиторы протеасом. Оба препарата используются в сочетании с дексаметазоном. Попытки интенсифицировать режимы индукции до четырех препаратов или более пока не привели к улучшению ответов в связи с повышением токсичности. Сложным вопросом остается выбор лечения для достижения плато: резервировать ли терапию на случай прогрессирования заболевания в будущем или лечь до достижения максимального противоопухолевого ответа с самого начала, а затем поддерживать полученный эффект? Принцип продолжения терапии от минимальной до непрерывной относится к пациентам, как способным, так и не способным перенести трансплантацию. Не проводилось никаких исследований III фазы, сравнивающих эти подходы, но должны быть возможности для изучения различных стратегий контроля ММ. В настоящее время достижение полного ответа (ПО) и его поддержание по-прежнему считается разумным подходом для сохранения контроля над болезнью и улучшения ОВ. Достижение не менее чем очень хороший частичный ответ (ОХЧО) или выше предсказывает долгосрочный контроль над болезнью, а достижение и поддержание ПО связано с улучшением ОВ. Таким образом, лечение с фиксированным числом индукционных циклов или лечение до лучшего ответа остаются общей стратегией. Согласно опубликованной литературе, лечение до лучшего ответа может быть оптимальным подходом. В отсутствие ответа после 1–2 циклов индукции переход на другой режим для достижения не менее ОХЧО является стандартным подходом, т. к. аутоТГСК без контроля над болезнью, как правило, приводит к краткосрочному эффекту.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

### Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пациенты, способные перенести трансплантацию, могут быть определены по возрасту и/или сопутствующим заболеваниям. В некоторых странах большинство пациентов в возрасте старше 65 лет не подвергаются аутоТГСК. В США возраст старше 65 лет не считается абсолютным противопоказанием. Другие факторы, особенно сопутствующие заболевания и общее состояние,

влияют на принятие решения о проведении аутоТГСК. АутоТГСК стала стандартным подходом к улучшению или углублению ответа и может рассматриваться как форма консолидации. Мы будем использовать термин «консолидация» на период интенсификации терапии после аутоТГСК. После достижения оптимального ответа стволовые клетки периферической крови собирают хотя бы для одной или, как правило, больше чем для одной аутоТГСК. Подходы по сбору включают химиотерапию мобилизации с поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ): Г-КСФ с плериксафором или Г-КСФ в монорежиме. Вторая трансплантация может быть предложена больному ММ с рецидивом через 12–24 мес. после первой аутоТГСК. Ранний сбор стволовых клеток уменьшает воздействие потенциально мутагенной терапии. Было показано, что двойная (тандемная) аутоТГСК превосходит однократную у пациентов, которые не достигают по меньшей мере ОХЧО. Нет уверенности, лучше ли по результатам исходная тандемная аутоТГСК, чем однократная с последующей второй аутоТГСК, при прогрессировании заболевания.

В 2 ранних исследованиях III фазы изучалась химиотерапия в сравнении с исходной тандемной аутоТГСК. Показано улучшение ВБП, но не ОВ. Одно исследование включало 402 впервые выявленных больных ММ, получавших индукцию Rd (леналидомид, дексаметазон), с последующей рандомизацией на группу MPR (мелфалан, преднизолон, леналидомид) или тандемную аутоТГСК с мелфаланом 200 мг/м<sup>2</sup> (Mel200) в каждой трансплантации. Все пациенты затем были рандомизированы на получение поддержки леналидомидом до прогрессирования. При медиане наблюдения 45 мес. медиана ВБП в группе тандемной Mel200 аутоТГСК значительно превосходила таковую в группе MPR (38 vs 26 мес.;  $p < 0,0001$ ). В другом исследовании проанализировано 389 впервые выявленных больных ММ, которые получили индукцию Rd, затем были рандомизированы на режим CRD (циклофосфамид, леналидомид, дексаметазон) или тандемную аутоТГСК с Mel200. Вторая рандомизация проводилась на леналидомид/преднизолон или поддержку леналидомидом до прогрессирования. ВБП в течение 2 лет составила 72 % для группы Mel200 и 61 % для группы CRD ( $p < 0,001$ ). В этих 2 исследованиях не использовали бортезомиб во время индукции или поддержки; необходимо также более длительное наблюдение, чтобы определить, будет ли разница в ОВ. Другие исследования III фазы, которые помогут определить роль аутоТГСК, консолидации и поддерживающей терапии в долгосрочном контроле ММ, продолжаются. АутоТГСК в интенсивном дозовом режиме предполагает высокую дозу мелфалана (Mel200). До сих пор не было показано, что какой-либо другой режим, заменяющий или добавляющий препараты к мелфалану, превосходит высокие дозы последнего в монорежиме.

### Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Аллогенная трансплантация не принята в качестве стандартного подхода к лечению для большинства больных ММ, а пациентам с высоким риском, при возможности, рекомендуется участие в клинических исследованиях. Недавно проведенный метаанализ включал 6 исследований, в которых сравнивались тандемная аутоТГСК vs аутоТГСК +



последующая аллоТГСК со сниженной интенсивностью кондиционирования (СИК). АллоТГСК СИК после аутоТГСК была связана с более высокой частотой ПО и смертности, связанной с лечением, без очевидного преимущества ВБП и ОВ. Дизайн исследования, длительность наблюдения и вопросы токсичности влияли на этот анализ. Молодые пациенты с очень высоким риском, высокой активностью лактатдегидрогеназы, плазмоклеточным лейкозом, *del(17)* или ПЭГ-70 высокой степени риска могут рассматриваться в качестве кандидатов на проведение аллогенной трансплантации костного мозга. Тем не менее ранние исследования с применением миелоаблативной аллогенной трансплантации были ограничены из-за высокой летальности, обусловленной лечением, и тем, что у большинства пациентов после тандемной ауто/аллоТГСК СИК развивался рецидив. Таким образом, уменьшение смертности, связанной с лечением, и улучшение долгосрочных результатов с помощью новых стратегий, таких как консолидация и поддержка, необходимы для того, чтобы аллоТГСК могла более широко предлагаться больным ММ высокого риска.

### КОНСОЛИДАЦИЯ ПОСЛЕ аутоТГСК

Консолидацией называется короткий курс лечения, предназначенный для интенсификации и углубления ответа на начальную терапию. Консолидация для больных ММ состоит из различных форм интенсификации после однократной или тандемной аутоТГСК. Все исследования показали улучшение уровня ответа после короткого курса консолидации вслед за аутоТГСК. В исследовании III фазы итальянской группы (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, GIMEMA), включавшем 480 пациентов, изучалась индукционная терапия VTD (бортезомиб, талидомид и дексаметазон) vs талидомид + дексаметазон (TD) с последующей тандемной аутоТГСК с Mel200, затем два цикла консолидации VTD для группы индукции VTD или два цикла консолидации TD для группы индукции TD. После консолидации VTD частота ПО (61 vs 47 %;  $p = 0,012$ ) и частота ПО/пПО (73 vs 61 %;  $p = 0,020$ ) были значительно выше для VTD по сравнению с TD консолидирующей терапии. Преимуществ ОВ в последнем исследовании не было.

В другом исследовании III фазы изучалась консолидация бортезомибом (20 еженедельных доз) по сравнению с ее отсутствием у 370 пациентов. В этом исследовании показано преимущество ВБП (медиана 27 vs 20 мес.;  $p = 0,05$ ) для группы консолидации бортезомибом без преимуществ ОВ. Было значительное улучшение в частоте не менее чем ОХЧО (71 vs 47 %;  $p < 0,01$ ) и улучшение уровня ПО/пПО (45 vs 35 %;  $p = 0,055$ ). Однако не было преимуществ ОВ с консолидацией бортезомибом на момент подготовки настоящего доклада.

В ряде работ продемонстрировано улучшение молекулярного ответа при режиме VTD после тандемной аутоТГСК, а также улучшение ответов при консолидации режимом RVD (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон) после индукции RVD и однократной аутоТГСК. Кроме того, отмечено улучшение в ответе с консолидацией леналидомидом после однократной или тандемной аутоТГСК или улучшение ответа и ВБП с консолидацией VTD после однократной аутоТГСК по сравнению с нерандомизированной когортой пациентов, не получавших консолидации

после однократной аутоТГСК. Консолидация может рассматриваться у пациентов, которые достигли менее чем ПО после однократной аутоТГСК.

### ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ аутоТГСК

ММ — это заболевание, при котором развиваются рецидивы и наблюдается прогрессирование у большинства пациентов. В некоторых исследованиях изучалась роль нескольких вариантов поддерживающей терапии, включавших интерфероны, глюкокортикоиды и пероральный мелфалан, для улучшения ответов и результатов (см. обзор McCarthy et al.). Поддерживающая терапия должна быть легко доступна и удобна для пациента, иметь незначительную токсичность, а также должна улучшать ВБП и (в идеале) ОВ по сравнению с повторным лечением при рецидиве. Поддержка талидомидом ограничена из-за токсичности, хотя длительное применение ( $\geq 1$  года), как было показано в отдельных исследованиях, улучшало ВБП и ОВ. Это представляется наибольшим преимуществом у больных ММ стандартного риска и может быть более эффективным в сочетании с глюкокортикоидами или бортезомибом.

В кооперированном исследовании голландско-бельгийской и германской групп NOVON-65/GMMG-HD-4 поддержка бортезомибом после аутоТГСК улучшила и ВБП и ОВ, прежде всего, у пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска [*del(13)*, *t(4;14)*, *del(17)*]. Бортезомиб был частью индукции и поддержки и сравнивался с индукцией VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) и поддержкой талидомидом. Улучшение ВБП и ОВ в этом исследовании, возможно, было связано с использованием бортезомиба во время индукции, т. к. режим индукции PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон) демонстрировал лучшие результаты по сравнению с VAD. Интересно, что при анализе подгрупп пациенты, получавшие тандемную аутоТГСК (в Германии), имели лучшую ВБП по сравнению с пациентами, получавшими однократную аутоТГСК (в Нидерландах).

Испанская группа PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatias Malignas) GEM (Grupo Espanol de MM) изучала индукцию режимом VTD и нашла его превосходство над другими схемами химиотерапии, в т. ч. TD. Пациенты были дополнительно рандомизированы на VT или две группы с использованием талидомида и интерферона в монорежиме. Группа VT превосходила в ВБП по сравнению с другими группами, но в первую очередь у пациентов с цитогенетическими аномалиями низкого риска. Это различие с исследованием NOVON-65/GMMG-HD-4 может быть обусловлено интенсивностью лечения бортезомибом (52 дозы в течение 2 лет vs 48 доз в течение 3 лет). Было установлено, что бисфосфонаты как сопроводительная терапия во время индукции с и без аутоТГСК и продолжение их применения во время поддержки уменьшают частоту костных осложнений, а использование золедроновой кислоты было связано с улучшением ОВ, как сообщает Совет по медицинским исследованиям Великобритании (MRC-UK) в исследовании MRC IX ММ. Причина этой находки, возможно, объясняется антимиеломным эффектом бисфосфонатов, но точный механизм остается неясным.

Поддержка леналидомидом после аутоТГСК изучалась в 3 исследованиях, каждое из которых показало преимущество ВБП и только одно — преимущество

ОВ. В исследовании CALGB 100104 изучались данные 462 пациентов с ММ после однократной аутоТГСК, которые были рандомизированы на поддержку леналидомидом 10 мг ежедневно (доза от 5 до 15 мг) или плацебо до прогрессирования заболевания. Индукционная терапия не была регламентирована протоколом, однако большинство пациентов получали режимы на основе иммуномодуляторов (в 74 % случаев — талидомид или леналидомид). Консолидации после аутоТГСК не было. Медиана ВВП составила 46 мес. в группе леналидомидом и 27 мес. в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). При медиане наблюдения 34 мес. 3-летняя ОВ составила 88 и 80 % в группе леналидомидом и группе плацебо соответственно ( $p = 0,028$ ). Коды пациентов этого исследования были раскрыты за 22 мес. до публикации настоящего анализа, и 86 (67 %) из 128 больных, получавших плацебо, переведены на лечение леналидомидом.

Отмечалось увеличение случаев вторых злокачественных опухолей в группе леналидомидом по сравнению с плацебо (3,5 vs 0,4 % онкогематологических заболеваний и 4,3 vs 2,1 % солидных опухолей). Совокупный риск вторых опухолей был больше в группе леналидомидом по сравнению с плацебо ( $p < 0,008$ ). Совокупный риск прогрессирования заболевания ( $p < 0,001$ ) или смерти ( $p < 0,002$ ) был больше для плацебо, чем для леналидомидом. У всех пациентов наблюдалось преимущество от поддержки леналидомидом независимо от статуса ремиссии или предварительного воздействия талидомидом либо леналидомидом во время индукции. В частности, у пациентов, получавших индукцию с леналидомидом и последующую поддерживающую терапию леналидомидом, улучшилась ВВП.

Новый анализ был проведен и представлен на Международном совещании по миеломе (IMW) весной 2013 г. Преимущество ВВП и ОВ все еще сохранялось при анализе по намерению лечить (intention to treat), несмотря на переход большинства пациентов из группы плацебо. В исследовании IFM 05-02 было рандомизировано 605 больных ММ на леналидомидом 10 мг ежедневно или плацебо до прогрессирования после однократной (79 %) либо тандемной (21 %) аутоТГСК и консолидации двумя циклами леналидомидом для всех пациентов до рандомизации. Индукционными режимами были VAD или VD. Примерно 25 % пациентов получали консолидацию дексаметазоном, циклофосфамидом, этопозидом и цисплатином перед аутоТГСК. Медиана ВВП была 41 мес. для группы с леналидомидом и 23 мес. для группы плацебо ( $p < 0,001$ ). ВВП в течение 4 лет составила 43 % в группе леналидомидом и 22 % в группе плацебо ( $p < 0,001$ ); 4-летняя ОВ — 73 и 75 % соответственно ( $p = 0,7$ ) при медиане наблюдения 45 мес. Исследование было раскрыто за 22 мес. до приведенного выше анализа, и вся поддержка была прекращена при медиане около 32 мес. поддержки в группе леналидомидом. Пациенты в группе плацебо не переходили на поддерживающую терапию леналидомидом при раскрытии кода. Было увеличение случаев вторых опухолей в группе леналидомидом по сравнению с плацебо (4,2 vs 3,3 % онкогематологических заболеваний и 1,3 vs 2,1 % солидных опухолей). В исследовании IFM 05-02 было показано преимущество поддержки леналидомидом для всех подгрупп пациентов, в т. ч. с цитогенетическими аномалиями высокого риска и в состоянии ремиссии.

В 3-м исследовании результаты поддержки леналидомидом у 402 пациентов были опубликованы в форме

реферата, а в дополнение к сравнению поддержки и ее отсутствия сравнивалась химиотерапия и тандемная аутоТГСК. Медиана ВВП была 37,5 мес. в группе поддержки леналидомидом и 25,7 мес. в группе без поддержки ( $p = 0,0008$ ). ОВ в течение 4 лет с момента постановки диагноза составила 76 % в группе поддержки и 68 % в группе без поддержки ( $p = 0,08$ ). ОВ в течение 3 лет от начала поддержки равна 81 и 72 % для групп поддержки и без нее соответственно ( $p = 0,04$ ). Не было никаких различий в числе вторых опухолей между группами поддерживающей терапии и без нее.

## РЕКОМЕНДАЦИИ И СТРАТЕГИИ В ОТНОШЕНИИ ДОЛГОСРОЧНОГО КОНТРОЛЯ НАД БОЛЕЗНЬЮ

### Индукция

Пока нет исследований III фазы, в которых сравнивались бы новые режимы индукции: RVD, VCD и VTD. Согласно результатам исследований II фазы, режимы RVD, VCD и, возможно, VTD дают более глубокие ответы, чем двухкомпонентные режимы типа VD или RD/Rd. Таким образом, трехкомпонентные режимы рекомендуются для индукционной терапии. VTD плохо переносится из-за нейропатии. Было показано, что замена внутривенного введения бортезомиба на подкожное в рамках индукционной терапии уменьшает нейропатию без влияния на результаты лечения. Лечение должно быть до максимального ответа с последующим сбором аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

### Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АутоТГСК рекомендуется, поскольку ранняя трансплантация дает преимущество в ВВП. Тем не менее нет никаких данных, свидетельствующих, что отсроченная аутоТГСК будет иметь отрицательные последствия. Другим вариантом лечения является аутоТГСК в первом рецидиве заболевания. Рекомендуется однократная аутоТГСК, хотя пациенты, достигшие менее чем ОХЧО на первоначальной терапии, должны рассматриваться как кандидаты на консолидирующую терапию или на вторую аутоТГСК для углубления ответа. Dana Farber Cancer Institute совместно с IFM будут исследовать роль ранней аутоТГСК по сравнению с отсроченной аутоТГСК после индукционной терапии. Группа IFM завершила включение в исследование пациентов, которые будут получать поддержку леналидомидом в течение 1 года. В исследовании в США проводится поддержка леналидомидом до прогрессирования. Это даст возможность косвенно сравнить влияние на результаты 1-летней поддерживающей терапии леналидомидом и долгосрочной. European Myeloma Network (EMN) будет изучать роль химиотерапии и однократной или тандемной аутоТГСК. Все три группы будут рандомизированы на консолидацию с последующей поддержкой по сравнению с прямой поддерживающей терапией. Во всех группах поддержка леналидомидом 3 нед. в месяц назначается до прогрессирования.

### Консолидация

Консолидация в основном используется за пределами США, но может рассматриваться у пациентов, которые не достигли ОХЧО или более после аутоТГСК. ВВП улучшается с консолидацией VTD или V. Еще предстоит опре-

делиться, будет ли консолидация RVD улучшать результаты после однократной аутоТГСК. В исследовании III фазы ВМТ-СТН 0702 изучается однократная аутоТГСК с последующей второй трансплантацией, консолидация RVD и отсутствие дальнейшей интенсивной терапии. Все три группы предусматривают 3-летнюю поддерживающую терапию леналидомидом. Это исследование должно помочь установить, ведет ли повышение частоты ПО к улучшению ВБП и ОВ. В исследовании ЕМС-02 также изучается роль консолидации RVD после химиотерапии и однократной или тандемной аутоТГСК.

#### **Поддерживающая терапия**

Было показано, что талидомид с глюкокортикоидами или без них улучшает ВБП, а в некоторых случаях и ОВ. Однако поддерживающая терапия талидомидом вызывает нейропатию, которая может серьезно повлиять на качество жизни, поэтому большинство пациентов не могут оставаться на поддерживающей терапии даже в малых дозах. Бортезомиб или леналидомид рекомендуются в качестве основных препаратов, которые применяются для долгосрочной поддержки. Согласно результатам исследования NOVON-65/GMMG-HD-4, поддержка бортезомибом может проводиться в течение 2 лет после аутоТГСК и может быть лучше при использовании режима с бортезомибом в индукции. Не было замечено увеличения количества вторых опухолей при поддержке бортезомибом. В исследовании CALGB 100104 было показано, что поддержка леналидомидом до прогрессирования заболевания у пациентов, достигших и не достигших ПО, улучшает ВБП и ОВ, особенно у тех, кто получает индукцию на основе леналидомида. Исследование IFM 05-02, не обнаружившее преимуществ в ОВ, продемонстрировало преимущество ВБП для всех пациентов, включая больных с высоким риском. В исследовании CALGB 100104 показано, что кумулятивный риск вторых опухолей выше у больных, получавших поддержку леналидомидом, но риск прогрессирования и смерти выше у пациентов без поддерживающей терапии. Риск развития второй опухоли должен быть оценен в контексте риска прогрессирования заболевания и смерти в связи с ММ. Нет убедительных данных исследования III фазы, на основании которых можно выбрать поддержку для пациентов с очень высоким риском. У пациентов с очень высоким

риском — плазмочитарным лейкозом, цитогенетическими аномалиями  $t(14;16)$ ,  $del(17p)$ ,  $del(1p)$  и  $+1q$  или позитивностью по ПЭГ-70 — может рассматриваться комбинированная поддерживающая терапия бортезомибом и леналидомидом.

#### **ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Лечение пациентов с ММ за последние 10 лет улучшилось. Медиана ВБП после аутоТГСК приближается к 4 годам. Новые препараты, полученные на основе изучения путей роста и развития клеток и антител, которые оказывают противоопухолевое действие вместе с существующими препаратами или в монорежиме, будут исследоваться для терапии «спасения» при рецидивах и рефрактерных формах болезни. Несколько перспективных препаратов будут изучены в рамках индукции и могут быть добавлены к поддерживающей терапии бортезомибом или леналидомидом после трансплантации. К этим препаратам относятся новые ингибиторы протеасом, такие как маризомиб (Marizomib) и пероральные иксазомиб (Ixazomib) и опрозомиб (Oprozomib), недавно одобренные FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) ингибитор протеасом карфилзомиб (Carfilzomib) и иммуномодулятор помалидомид (Pomalidomide), ингибиторы деацетилазы, новые алкилирующие препараты, включая бендамустин (Bendamustine) и мелфалан-флюфенамид (Melfalan-flufenamide), ингибитор протеинкиназы Argv-520, ингибиторы киназ, ингибиторы белков теплового шока. Другие варианты иммунотерапии включают элтозумаб (моноклональное антитело анти-CS1), который активен в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, и антитело к CD38 даратумумаб (Daratumumab), которое активно в монотерапии. Антитела к активину А, BAFF, CD40, CD56, CD74, CD138, DKK-1, IL-6/R, RANKL, TRAIL и VEGF/R в монорежиме или в сочетании с цитотоксическими препаратами, иммуномодуляторами, ингибиторами протеасом находятся в стадии разработки. Изучаются и другие стратегии — вакцинация против антигенов ММ вместе с иммуномодулирующими препаратами или анти-PD-1-антителами. Включение новых препаратов в лечение пациентов с ММ должно привести к дальнейшей пролонгации ответов и долгосрочному контролю над болезнью.

