



ИНТЕРВЬЮ

Множественная миелома

С.В. Семочкин

Интервью проводил д-р мед. наук, профессор Е.А. Османов.

INTERVIEWS

Multiple Myeloma

SV Semochkin

The interview was conducted by Prof. E.A. Osmanov, MD, PhD.

Глубокоуважаемый Сергей Вячеславович, должен признаться, что еще на этапе подготовки к интервью я с большим интересом воспринял формат, предложенный Вами, — построить интервью на основе обсуждения двух клинических наблюдений из Вашей практики.

Прежде чем приступить к описанию первого из них, позвольте задать несколько, если можно так выразиться, вступительных вопросов.

С.В. Семочкин

📍 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ, ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

✉ *Для переписки:*
Сергей Вячеславович Семочкин, д-р мед. наук, профессор, ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182; тел./факс: +7(495)369-00-36; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

SV Semochkin

📍 NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997; Municipal Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya str., Moscow, Russian Federation, 123182

✉ *For correspondence:*
Prof. Sergei Vyacheslavovich Semochkin, MD, PhD, 3 Pekhotnaya str., Moscow, Russian Federation, 123182; Tel./fax: +7(495)369-00-36; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

- 1. Как Вы думаете, почему во всех трех изданиях классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения раздел, посвященный неизлечимой зрелой В-клеточной злокачественной опухоли, о которой пойдет речь в Вашем интервью, называется «Plasma cell neoplasms», а подраздел — «Plasma cell myeloma». Термин «Multiple myeloma» вынесен в традиционную рубрику «Синонимы» среди прочих названий опухоли и практически не встречается в тексте классификации. «Множественная» — откуда и почему это широко употребляемое в литературе и международных рекомендательных системах понятие берет свое начало только в связи с миеломой?**

Глубокоуважаемый Евгений Александрович! Спасибо за Ваш вопрос. Он действительно очень

интересный. Я позволю себе начать с исторической справки. Термин «множественная миелома» был предложен в 1873 г. О.А. Рустицким, в то время стажировавшимся в институте патологической анатомии профессора Friedrich Daniel von Recklinghausen университета Страсбурга — города, расположенного на границе между Францией и Германией. В 1870 г. после осады Страсбург капитулировал перед Пруссией, а в 1918 г. снова военным путем был присоединен к Франции. В поле зрения д-ра Рустицкого оказался случай 47-летнего мужчины, у которого была опухоль в правой височной области. Опухоль прогрессивно увеличивалась в размерах с мая 1872 г. и привела к развитию правосторонней офтальмоплегии. В последующем вторая опухоль, локализовавшаяся в VI грудном позвонке, пенетрировала в позвоночный канал, что осложнилось нижней параплегией. При аутопсии у пациента было обнаружено 8 отдельных опухолей, исходящих из костей черепа, плечевой кости, ребер, грудины и позвонков, мягких по консистенции и красноватого цвета, которые он и назвал *множественной миеломой* (ММ). При микроскопическом исследовании было установлено, что опухоль состоит из округлых клеток с одним ассиметрично расположенным ядром, прилегающим к клеточной мембране [1].

На момент публикации д-ра Рустицкого уже существовала статья клинического биохимика Henry Vence Jones в журнале «The Lancet» (1847), выделившего из мочи 45-летнего бакалейщика Thomas Alexander McBean — пожалуй, самого известного в истории медицины пациента с ММ, страдавшего оссалгией и нефритом, неизвестный до этого момента белок, названный автором «гидратированный оксид альбумина» [2]. Патолог John Dalrymple при аутопсии у этого пациента обнаружил, что грудина, шейные, грудные и поясничные позвонки были мягкими, хрупкими и легко ломались, их можно было легко резать ножом. В костях были множественные полости с геморрагическим содержимым. По его мнению, болезнь начиналась в губчатой кости, а затем распространялась через надкостницу [3]. В 1850 г. д-р W. Macintyre описал это наблюдение с клинических позиций и обозначил в качестве причины смерти пациента «атрофию в результате альбуминурии» [4]. Связать между собой работы Рустицкого и Бенс-Джонса в одно заболевание удалось в 1889 г. Otto Kahler, описавшему ситуацию 46-летнего врача, страдавшего ММ, в клинической картине которого доминировали боль в костях, анемия и протеинурия [5]. Заслуженно одним из синонимов множественной миеломы может служить название «болезнь Рустицкого—Калера». Очень интересно, что в англоязычной литературе Рустицкий фигурирует как «таинственный русский врач» J. von Rustizky, про которого неизвестно ровным счетом ничего, вплоть до его первого имени [6].

Осип Александрович Рустицкий — хирург, родился в 1839 г. в Черниговской губернии. В 1861 г. окончил курс медицинского факультета Императорского университета им. св. Владимира. В 1870 г. защитил докторскую диссертацию и отправился за границу на франко-германскую войну в качестве врача и заведующего лазаретом. По окончании войны он совершенствовался в Вене, Вюрцбурге и Париже. С 1893 по 1897 г. занимал

должность экстраординарного профессора на кафедре оперативной хирургии с топографической анатомией Казанского университета. В 1897 г. получил звание ординарного профессора и вернулся в университет св. Владимира. Умер в 1912 г. в Киеве [7]. В историю гематологии вошел работой «Multiples Myelom» в журнале «Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie» [1].

Возвращаясь к Вашему вопросу, термин «плазмноклеточная миелома», конечно, более точно отражает морфологическую природу данной опухоли, но используется редко. В клинической практике и научной литературе прочно закрепился термин «множественная миелома». Это не может не радовать хотя бы потому, что термин предложен нашим соотечественником.

2. А что Вы скажете о происхождении самого термина «миелома»?

С этим все просто. Стандартное образование медицинского термина. Миелома от древне-греческого *μυελός* — костный мозг и *-ωμα* — окончание в названиях опухолей от *ὄγκωμα* — опухоль.

3. Насколько удачны понятия «симптоматическая миелома» и «бессимптомная миелома»?

Евгений Александрович, спасибо за вопрос! Вопросы терминологии важны и требуют обсуждения. Хорошо известно, что ММ предшествует бессимптомный этап, обозначаемый термином «моноклональная гаммапатия неясного значения» (МГНЗ). Последняя представляет собой предопухольное заболевание с риском трансформации в ММ [8]. В части случаев прослеживается промежуточная стадия — тлеющая множественная миелома (ТММ), биологически располагающаяся между МГНЗ и ММ [9]. МГНЗ ассоциируется с риском прогрессирования в ММ или близкие к ней опухоли за первый год наблюдения приблизительно в 1–2 % случаев, а ТММ — в 10–20 % [8, 9]. МГНЗ и ТММ протекают бессимптомно и, как правило, диагностируются случайно при обнаружении секреции моноклонального парапротеина во время обследования по поводу другого заболевания. Как правило, пациенты с МГНЗ и ТММ подлежат только динамическому наблюдению. ТММ часто называют бессимптомной миеломой. Терапию же, по крайней мере до 2014 г., начинали при трансформации заболевания в симптоматическую миелому, определяемую при обнаружении любого из четырех признаков симптомокомплекса CRAB: гиперкальциемия (calcium), почечная недостаточность (renal failure), анемия (anemia) и остеолитическое поражение костей (bone lesions). Подобная тактика призвана оградить пациентов с МГНЗ и ТММ от преждевременного начала токсичной химиотерапии, которая, согласно клиническим исследованиям, не приносит никакой пользы. Однако у части пациентов с ТММ высокого риска время до появления признаков CRAB короткое. В такой ситуации нет смысла дожидаться, когда, например, возникнут острое повреждение почек или костные осложнения.

Таблица 1. Обновленные диагностические критерии плазмноклеточных опухолей (IMWG, 2014) [10]

Признак	МГНЗ	ТММ	ММ
М-градиент (IgA или IgG) в сыворотке, г/л	< 30 (неясная)	≥ 30 (и/или)	+/-
М-градиент в моче, мг/сут	< 500	≥ 500 (и/или)	+/-
Количество клональных плазматических клеток в костном мозге, %	< 10	10–59	≥ 10
Симптомы CRAB (любого достаточно):	Нет	Нет	Да (и/или)
<ul style="list-style-type: none"> ● Кальций сыворотки выше верхней границы нормы (> 2,75 ммоль/л) ● Клиренс креатинина < 40 мл/мин или креатинин крови > 177 ммоль/л (> 2 мг/дл) ● Гемоглобин < 100 г/л или снижен на > 20 г/л от нижней границы нормы ● ≥ 1 остеолитического очага по данным рентгенографии, КТ или ПЭТ/КТ 			
Дополнительные биологические маркеры злокачественности (любого достаточно):	Нет	Нет	Да (и/или)
<ul style="list-style-type: none"> ● Количество клональных плазматических клеток в костном мозге ≥ 60 % ● Соотношение между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ ≥ 100 при условии, что уровень секреции вовлеченной СЛЦ ≥ 100 мг/л ● ≥ 2 литических очагов (≥ 5 мм) в костном мозге по данным МРТ 			

МГНЗ — моноклональная гаммапатия неясного значения; ММ — множественная миелома; СЛЦ — свободные легкие цепи; ТММ — тлеющая множественная миелома.

Вопрос только в том, как идентифицировать таких пациентов с ТММ высокого риска.

В 2014 г. экспертами Международной рабочей группы по множественной миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG) были пересмотрены диагностические критерии ММ [10]. Новые критерии ММ позволяют использовать специально предложенные биологические маркеры злокачественности для того, чтобы определить показания к началу лечения в отсутствие у пациента традиционных критериев CRAB (табл. 1).

Морфологическая верификация ММ предполагает необходимость диагностировать ≥ 10 % клональных плазматических клеток в аспирате костного мозга либо подтверждение с помощью гистологического исследования, например, биоптата плазмцитомы или трепанобиоптата подвздошной кости. Помимо этого необходимо наличие одного события, определяющего миелому, или более. Под таковыми понимают наличие одного признака CRAB или более либо биологических маркеров злокачественности. В определение ММ включено 3 биомаркера, которые ассоциируются приблизительно с 80%-м риском раннего прогрессирования в симптоматическую миелому с поражением органов-мишеней. Таким образом, бессимптомную миелому, т. е. ТММ с биомаркерами скорого прогрессирования в симптоматическую миелому, следует начинать лечить. Фактически клиническое значение этих терминов с появлением новых диагностических критериев утрачено.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ДО 65 ЛЕТ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Клиническое наблюдение 1 (часть 1)

Мужчина, 57 лет, направлен на консультацию к нефрологу по поводу впервые выявленной протеинурии. Около 3 мес. назад обратил внимание на внешнее изменение мочи, которая приобрела пенный характер. В течение 4 лет наблюдается терапевтом по поводу артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии. Получает лозартан в дозе 25 мг/сут, гидрохлортиазид 25 мг/сут, аспирин 100 мг/сут и аторвастатин 40 мг/сут. Отец пациента

страдал раком предстательной железы, мать — артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Пациент работает в книжном издательстве. Профессиональных вредностей нет. При осмотре периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков нет. Общий статус по шкале ECOG 0 баллов. Масса тела 80 кг.

В общем анализе крови: гемоглобин — 119 г/л, лейкоциты — $7,6 \times 10^9$ /л без изменений в формуле, тромбоциты — 230×10^9 /л, СОЭ — 65 мм/ч. По данным биохимического анализа, концентрация общего белка в сыворотке составляла 105 г/л (норма 65–85 г/л), альбумина — 40 г/л. При электрофорезе белков сыворотки выявлен М-протеин 41 г/л в зоне γ -глобулинов. Концентрация кальция была 2,24 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л), мочевины — 5,6 ммоль/л (норма 2,5–8,3 ммоль/л), креатинина — 133 мкмоль/л (норма 62–115 мкмоль/л), лактатдегидрогеназы — 430 ед./л (норма 208–378 ед./л), β_2 -микроглобулина — 14,8 мг/л (норма 0,66–2,74 мг/л). Клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта составил 61 мл/мин. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), оцененная по формуле СКД-EPI, — 51 мл/мин/1,73 м². Методом иммунофиксации установлена секреция IgGк в сыворотке 37 г/л. Методом Freelite выявлена высокая концентрация свободных к-цепей в крови (11 500 мг/дл), λ -цепей — 17 мг/дл (соотношение κ/λ = 676). Снижен уровень нормальных иммуноглобулинов классов А и М (иммунопарез). С мочой за сутки выделяется до 3500 мг белка, представленного в основном парапротеином Бенс-Джонса к-типа (В)к 90 %). При стандартном рентгенологическом исследовании костей скелета и МРТ позвоночника остеолитических очагов и плазмцитом не обнаружено. Аспират костного мозга нормоклеточный, содержащий 65 % атипичных плазматических клеток. При флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) выявлена del(17p) в 20 % ядер плазматических клеток и амплификация 1q (2 копии) — в 34 %.

По результатам обследования установлен диагноз: множественная миелома, протекающая с секрецией IgGк и протеинурией В)к, стадия III по международным системам стадирования ISS и R-ISS, группа высокого цитогенетического риска (ESMO, 2017). Имеются показания к началу противоопухолевой терапии.

4. Уважаемый Сергей Вячеславович!
По первой части описания клинического наблюдения давайте остановимся прежде всего на обсуждении вопросов, связанных с диагностикой или постановкой диагноза ММ. В этой связи каковы показания к началу противоопухолевой терапии? Ведь формально у пациента отсутствуют признаки поражения органов или тканей, обусловленных клональной плазмоклеточной пролиферацией? Иными словами, в представленном клиническом наблюдении отсутствуют проявления симптомокомплекса CRAB. Какие дополнительные методы обследования можно или следует рекомендовать в этом случае?

Действительно, у данного пациента на момент диагностики нет ни одного из критериев CRAB. Очевидно, что это не симптоматическая миелома. При этом у пациента выявлен ряд биологических маркеров злокачественности в соответствии с терминологией IMWG (2014), включая измененное соотношение между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями (СЛЦ) иммуноглобулинов ≥ 100 (к/л 676) и клональную плазмоклеточную инфильтрацию костного мозга $\geq 60\%$ (плазматические клетки 65%).

Столь значительная инфильтрация костного мозга с количеством клональных плазматических клеток $\geq 60\%$ в отсутствие симптомов CRAB встречается редко и свидетельствует в пользу скорого прогрессирования в симптоматическую миелому. В частности, в исследовании клиники Мейо только у 3,2% пациентов с ТММ ($n = 651$) имела место подобная картина костного мозга. За 2 года наблюдения трансформация в симптоматическую ММ произошла почти у 95% пациентов этой группы [11]. Похожие результаты показали греческие исследователи, диагностировавшие данное событие у 8% пациентов с ТММ ($n = 96$). Медиана времени до прогрессирования (ВДП) в этой подгруппе составила 15 vs 90 мес. ($p < 0,001$) в случае плазмоклеточной инфильтрации менее 60% [12].

При ТММ нарушение соотношения между СЛЦ также связано с риском скорого прогрессирования. В исследовании клиники Мейо изменение соотношения между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ ≥ 100 наблюдалось у 15% пациентов с ТММ ($n = 586$). У этих пациентов в течение первых 2 лет риск прогрессирования в симптоматическую ММ или AL-амилоидоз составил 79% [13]. Сходные находки представили греческие исследователи, которые выявили данный признак у 7% пациентов с ТММ ($n = 95$). Медиана ВДП составила 8 vs 73 мес. ($p = 0,001$) у пациентов с индексом менее 100 [12]. Эксперты IMWG добавили уточнение, что минимальный уровень вовлеченной СЛЦ должен быть не менее 100 мг/л для того, чтобы этот критерий можно было рассматривать в качестве события, определяющего прогноз ММ [10].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что более корректным, чем «симптоматическая миелома», является термин «миелома, требующая начала терапии».

Отдельного комментария требуют результаты молекулярно-генетического исследования. Как del(17p),

так и амплификация 1q при ММ всегда являются вторичными событиями, даже у первичных пациентов. В отношении del(17p) самым дискуссионным представляется вопрос об истинном числе положительных клеток. По мнению исследователей из Института множественной миеломы (Little Rock, США), таким порогом является величина 60%, а все, что меньше, составляет стандартный риск [14]. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2017 г. высокий риск диагностируется при любом числе клеток [15]. В отношении амплификации 1q21 неблагоприятное значение имеет только выявление не менее 3 копий данной хромосомы в более 20% клеток [16]. У нашего пациента del(17p) обнаружена в 20% ядер плазматических клеток, амплификация 1q21 в виде 2 копий — в 34%. В США он был бы отнесен в группу стандартного риска, а в Европе — высокого.

Далее хотелось бы сказать несколько слов о дополнительных методах обследования, которые могли быть полезными для этого пациента. В прошлом для диагностики поражения костей как одного из симптомов CRAB использовалась исключительно стандартная рентгенография. Новые технологии визуализации в последнее время стали доступными и могут активно применяться для диагностики костных и экстрамедуллярных поражений при ММ. Диагностическая чувствительность сканирования всего тела с помощью МРТ выше в 1,12–1,82 раза по сравнению со стандартной рентгенографией костей, низкодозной КТ — в 1,04–1,33 раза, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой — в 1,0–1,58 раза и совмещенной процедуры ПЭТ/КТ — в 1,27–1,45 раза. КТ и МРТ обладают близкой чувствительностью и позволяют обнаружить до 80% остеолитических очагов [17]. В отношении ПЭТ необходимо сделать важное замечание. Изолированное накопление глюкозы без доказательств реальной деструкции кости (рентгенография, КТ) требует обсуждения вопроса о выполнении биопсии одного из этих очагов поражения для исключения сомнений в диагнозе [10].

5. Какое число циклов индукционной терапии можно считать оптимальным перед аутоТГСК? К какой глубине ответа на лечение следует стремиться?

Традиционно считается, что индукция предполагает проведение 4–6 циклов химиотерапии типа VCD или PAD, свободных от наиболее миелотоксичных препаратов, таких как пероральный мелфалан, поскольку это затрудняет мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Длительная терапия леналидомидом также может стать препятствием для эффективного сбора аутологичных (ауто) ГСК. Современные программы терапии типа RVd или KRd позволяют сократить индукцию до 3–4 циклов [18, 19].

Для того чтобы ответить на вопрос об оптимальной глубине ответа, следует определиться с целью терапии. Согласно данным клиники Мейо

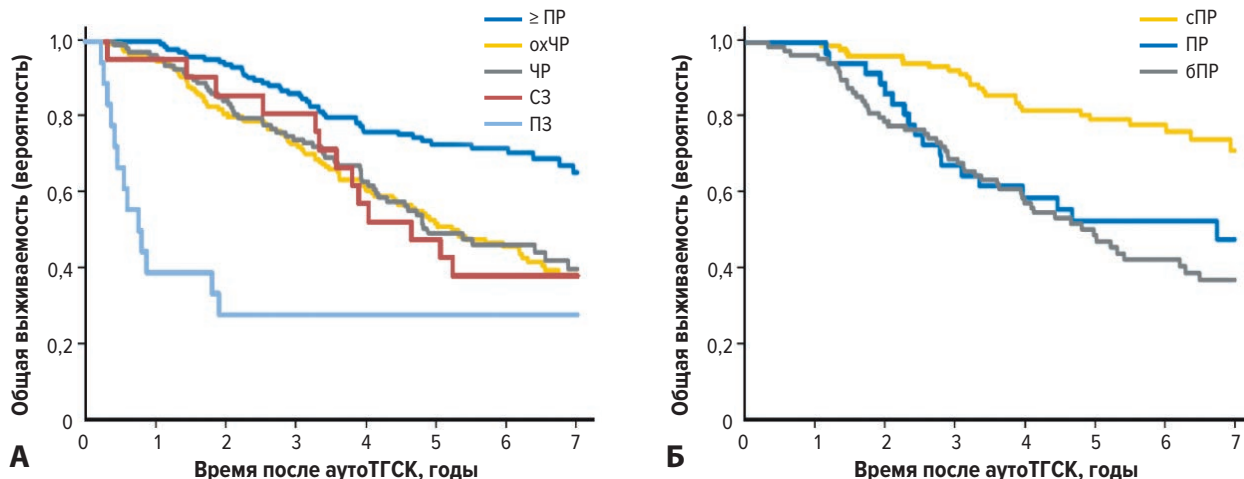


Рис. 1. Общая выживаемость в группах больных с различным ответом после аутоТГСК. (А) Медиана ОВ при достижении сПР составила 109 vs 64, 59 и 56 мес. при охЧР, ЧР и СЗ соответственно. (Б) 5-летняя ОВ — 80, 53 и 47 % в группах больных с сПР, ПР и бПР соответственно ($p < 0,001$) (цит. по [20])

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; бПР — близкая к полной ремиссии; ОВ — общая выживаемость; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; СЗ — стабилизация заболевания; сПР — строгая полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 1. Overall survival of patients with different response to auto-HSCT. (A) Median OS on achievement of sCR was 109 months vs. 64, 59, and 56 months on VGPR, PR, and SD, respectively. (B) 5-year OS was 80 %, 53 %, and 47 % in the groups of patients with sCR, CR, and nCR, respectively ($p < 0.001$) (quoted from [20])

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; бПР — near complete remission; ОВ — overall survival; охЧР — very good partial remission; ПЗ — progressive disease; ПР — complete remission; СЗ — stable disease; сПР — stringent complete remission; ЧР — partial remission.

(США), из 445 пациентов с впервые диагностированной ММ (2002–2008 гг.), получивших одну трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первой линии терапии, непосредственно после аутоТГСК частичной ремиссии (ЧР) достигли 25 %, очень хорошей частичной ремиссии (охЧР) — 14 %, близкой к полной ремиссии — 20 %, полной ремиссии (ПР) — 8 % и строгой полной ремиссии — 25 % [20]. Как оказалось, только достижение ПР или более глубокого ответа коррелировало с максимальными значениями медианы ВДП и общей выживаемости (ОВ) (рис. 1).

Естественно, если удастся добиться отрицательного статуса минимальной остаточной болезни (МОБ), результаты лучше. Так, по данным Университетской клиники Берна (Швейцария), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) после аутоТГСК в случае достижения МОБ-отрицательного ответа (10^{-5}) составила 65 vs 29,5 мес. при обнаружении резидуальных опухолевых клеток, медиана ОВ не достигнута vs 37,5 мес. соответственно [21].

Применение высоких доз мелфалана с последующей аутоТГСК представляет собой этап консолидации ремиссии. К этому этапу обычно достигается достаточно глубокий противоопухолевый ответ. В одной из недавно опубликованных работ было показано, что если в результате индукционной терапии достигнута ПР у 34,1 % пациентов, то после аутоТГСК частота ПР увеличилась до 61 % (рис. 2) [22].

Среди пациентов, которые достигли ПР непосредственно после индукции, удержать ответ после аутоТГСК смогли 92,4 %. Улучшили ответ до ПР 70 % пациентов с исходной охЧР, 45,5 % — с ЧР, 23,1 % — со стабилизацией. Таким образом, формально можно

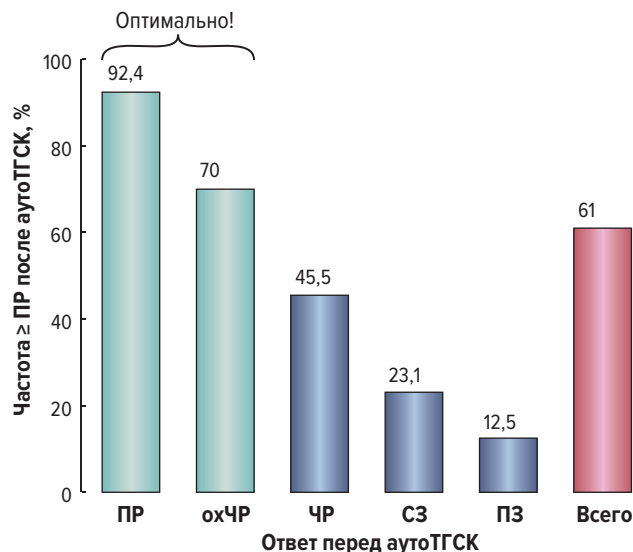


Рис. 2. Частота достижения полной ремиссии после аутоТГСК в группах больных с различным ответом на индукционную химиотерапию (цит. по [22])

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; СЗ — стабилизация заболевания; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 2. Complete remission rate after auto-HSCT in the groups of patients with different response to induction chemotherapy (quoted from [22])

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; охЧР — very good partial remission; ПЗ — progressive disease; ПР — complete remission; СЗ — stable disease; ЧР — partial remission.

проводить аутоТГСК пациентам с любым ответом (\geq ЧР), но ориентироваться следует, несомненно, на достижение охЧР или лучшего ответа.

6. Какой индукционный режим противоопухолевого лечения следует рассматривать как оптимальный для данного пациента с учетом возраста и диагностических находок?

Наилучшие результаты у данного пациента с ММ высокого цитогенетического риска можно было получить с помощью наиболее активных индукционных режимов типа RVd или KRd. Схема RVd позволяет получить в результате индукции до 45 % охЧР и более глубоких ответов [18], KRd — 74 % [19]. В первом исследовании после индукции и одной аутоТГСК частота ответов \geq охЧР составила 77 %, включая 65 % случаев с МОБ-отрицательным статусом, во втором — 89 и 58 % соответственно [18, 19].

7. Какие цитогенетические и молекулярно-генетические исследования необходимо выполнить пациенту перед началом противоопухолевого лечения? Как учитываются цитогенетические находки при выборе адекватной противоопухолевой терапии?

Стандартное кариотипирование при ММ сопряжено с рядом технических трудностей, обусловленных, во-первых, низким числом плазматических клеток в аспирате костного мозга. Это обстоятельство требует их специального выделения, что повышает трудоемкость и стоимость исследований. И самое главное, вероятность выявления хромосомных aberrаций даже на выделенных миеломных клетках в 2–3 раза уступает таковой при использовании FISH на интерфазных клетках. Отчасти дело в исходно низкой пролиферативной активности данной опухоли. Считается, что с помощью кариотипирования на метафазных пластинках при ММ хромосомные поломки можно увидеть в 30–50 % случаев, а с помощью FISH — более чем в 90 %.

На основании первичных цитогенетических событий, произошедших в малигнизированной плазматической клетке, выделяют две основные формы ММ: 1) вариант с трисомиями и 2) вариант с транслокациями, вовлекающими гены тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH). При первом варианте возникает одна или несколько дополнительных копий нечетных хромосом (3, 5, 7, 9, 11, 15, 17). Это прогностически благоприятный профиль развития патогенетических событий, характеризующийся лучшей выживаемостью. Другая форма ММ с транслокациями IgH включает несколько отдельных вариантов, самыми частыми из которых являются t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16) и t(14;20) [23]. При указанных транслокациях онкоген с хромосомы партнера переносится в регион 14q32 (IgH) на хромосоме 14. Генами, работа которых при этом нарушается, являются CCND1 (11q13), FGFR-3 и MMSET (4p16.3), CCND3 (6p21), c-MAF (16q23) и MAF-B (20q11) [24].

К сожалению, мы пока далеки от таргетной терапии, направленной на какой-либо конкретный вариант патогенеза ММ. Пожалуй, только венетоклакс при t(11;14) [25] и помалидомид при del(17p) [26]

Таблица 2. Группы генетического риска по mSMART 3.0 [27]

Высокий риск	Стандартный риск
<ul style="list-style-type: none"> ● Генетические aberrации высокого риска (FISH или эквивалентный метод)*: ● t(4;14)(p16;q32) ● t(14;16)(q32;q23) ● t(14;20)(q32;13.1) ● del(17p) ● мутация p53 ● +1q ● III стадия по R-ISS, высокая пролиферативная активность или высокий риск по GEP ● «Double Hit» миелома: 2 любые aberrации высокого риска ● «Triple Hit» миелома: \geq 3 любых aberrаций высокого риска 	<ul style="list-style-type: none"> ● Все другие поломки, включая: ● трисомии ● t(11;14)** ● t(6;14)

GEP (Gene Expression Profiling) — анализ профиля экспрессии генов.

* Трисомии улучшают прогноз.

** t(11;14) ассоциируется с риском развития плазмноклеточного лейкоза.

показали селективный эффект, но это знание пока не отразилось в каких-либо практических рекомендациях. В настоящее время на основании выявления отдельных хромосомных aberrаций принято выделять пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом для реализации более интенсивного лечения. Самая простая цитогенетическая классификация ММ представлена в рекомендациях ESMO 2017 г. [15]. Европейские эксперты предложили в дебюте заболевания выполнять всем пациентам FISH-исследование с тремя зондами к t(4;14), t(14;16) и del(17p). При обнаружении любой из указанных aberrаций пациент определяется в группу высокого цитогенетического риска. Все остальные случаи — это стандартный риск.

Более усовершенствованной системой является классификация, предложенная исследователями из клиники Мейо (табл. 2).

Отдельно следует остановиться на прогностическом значении del(13q) при ММ. В ранних работах, когда для диагностики было доступно исключительно стандартное кариотипирование, del(13q) всегда определяла плохой прогноз. Если же del(13q) выявляется только с помощью FISH, то самостоятельного значения она не имеет. Как оказалось, del(13q) редко бывает изолированной и, как правило, сочетается с del(17p) в 9–16 % случаев, с t(4;14) — в 22–29 % и с +1q21 — в 41–42 %, что, собственно, и определяет прогноз [28].

8. Когда наиболее оптимально выполнять аутоТГСК? Сразу после очередного цикла индукции или лучше заблаговременно осуществить сбор ГСК, а затем выполнить аутоТГСК при первом рецидиве? Могут ли современные противоопухолевые препараты заменить аутоТГСК?

Сразу можно сказать, что текущие данные говорят в пользу того, что аутоТГСК целесообразно выполнять в первой ремиссии, не откладывая эту опцию на момент рецидива. В этом плане показательным является исследование IFM/DFCI 2009 [18]. Пациенты с впервые диагностированной ММ моложе 65 лет ($n = 700$)

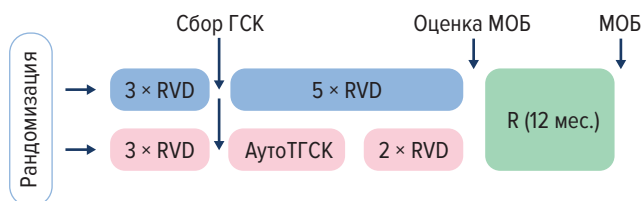


Рис. 3. Дизайн исследования IFM/DFCI 2009 (цит. по [18])

R — леналидомид; RVD — леналидомид, бортезомиб, дексаметазон; аутоТГСК — трансплантация аутологичных ГСК; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Fig. 3. Design of IFM/DFCI 2009 trial (quoted from [18])

R — lenalidomide; RVD — lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; аутоТГСК — autologous HSC transplantation; ГСК — hematopoietic stem cells; МОБ — minimal residual disease.

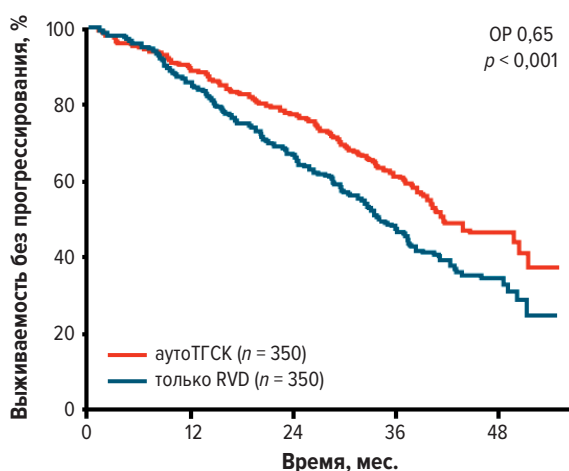


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в исследовании IFM/DFCI 2009 (цит. по [18])

RVD — леналидомид, бортезомиб, дексаметазон; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ОР — отношение рисков.

Fig. 4. Progression-free survival in IFM/DFCI 2009 trial (quoted from [18])

RVD — lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ОР — hazard ratio.

были рандомизированы получать 3 цикла индукции RVD и 5 — консолидации RVD либо 3 цикла индукции RVD, высокодозную терапию мелфаланом 200 мг/м², аутоТГСК и 2 цикла консолидации RVD (рис. 3).

В обеих группах после 3 циклов индукции проводили сбор аутоТГСК. Программа завершалась поддерживающей терапией леналидомидом в течение 12 мес.

Медиана ВБП (рис. 4) оказалась значительно выше в группе аутоТГСК, чем в группе без таковой (50 vs 36 мес.; $p < 0,001$).

Преимущество прослеживалось во всех группах пациентов, включая разные стадии по ISS и цитогенетический риск. Число пациентов с ПР также было выше в группе аутоТГСК (59 vs 48 %; $p = 0,03$). При этом 4-летняя ОВ между группами сравнения не различалась (81 и 82 % соответственно). Естественно, пациенты из группы без аутоТГСК в первой линии могли реализовать эту опцию во второй линии. Однако, анализируя этот факт, важно понимать, что в реальной жизни $\frac{1}{3}$ пациентов с первым рецидивом просто не доживает до этого момента.

Таблица 3. Результаты исследования EMN02/НО95 в центрах, выполнявших тандемную аутоТГСК [36]

Категория пациентов	Группы рандомизации		ОР	p
	1 аутоТГСК (n = 208)	2 аутоТГСК (n = 207)		
3-летняя ВБП, %				
Все	64,0	72,5	0,71	0,040
Высокий цитогенетический риск	44,2	69,2	0,42	0,014
3-летняя ОВ, %				
Все	81,5	88,9	0,51	0,011
Высокий цитогенетический риск	68,1	81,9	0,48	0,042

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

9. Какова роль консолидации и тандемной аутоТГСК?

Вопрос целесообразности консолидации и тандемной аутоТГСК является неоднозначным и активно обсуждаемым. Собственно под тандемной (двойной) трансплантацией мы понимаем ситуацию, когда пациенту планируют две процедуры, выполняемые с интервалом 3–6 мес. До «эры новых препаратов» тандемная аутоТГСК увеличивала как ВБП, так и (часто) ОВ, причем в основном за счет пациентов, которые не достигли \geq охЧР после первой аутоТГСК [29–32]. В настоящее время польза второй аутоТГСК ограничена пациентами с высоким цитогенетическим риском с t(4;14) и/или del(17p) и не достигшими ПР или лучшего ответа после индукции бортезомиб-содержащими программами [33, 34]. Вторая трансплантация связана с большей частотой случаев токсической летальности и поэтому может выполняться не во всех трансплантационных центрах [35]. При этом результаты отдельных исследований очевидным образом противоречат друг другу.

При включении в европейское исследование EMN02/НО95 пациенты моложе 65 лет получали 3–4 цикла VCD с последующим сбором ГСК [36]. Далее центры, способные выполнять тандемную аутоТГСК, рандомизировали 415 пациентов на одну или две аутоТГСК. Ключевые результаты протокола представлены в табл. 3.

Как оказалось, после тандемной аутоТГСК пациенты со стандартным и высоким цитогенетическим риском имели сходную 3-летнюю ВБП — 76,4 и 69,2 % соответственно ($p = 0,483$), т. е. риск был нивелирован. В условиях многофакторного анализа с лучшей ВБП коррелировали рандомизация на вторую аутоТГСК (отношение рисков [ОР] 0,66; $p = 0,029$), стадия I vs II/III по R-ISS (ОР 0,61; $p = 0,042$), стандартный цитогенетический риск (ОР 0,35; $p < 0,001$) и ответ \geq охЧР (ОР 0,28; $p < 0,001$). После второй аутоТГСК качество ответа улучшилось у 24 % пациентов. Таким образом, тандемная аутоТГСК несет несомненную пользу, по крайней мере, для отдельных категорий пациентов.

Совершенно другие данные были получены в американском исследовании StaMINA [37]. По условиям протокола пациенты моложе 70 лет с впервые диаг-

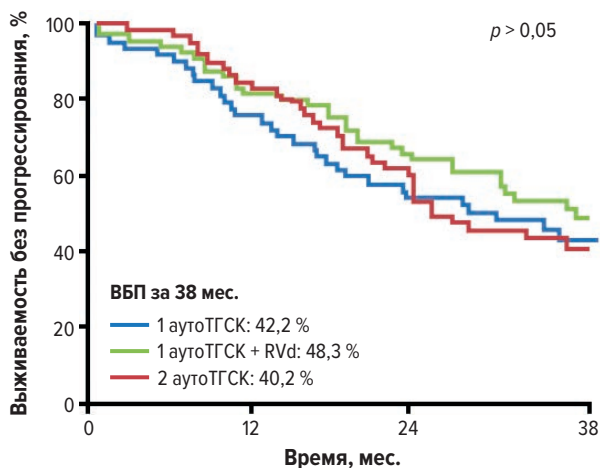


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования пациентов с высоким цитогенетическим риском в исследовании StaMINA (цит. по [37])

RVd — леналидомид, бортезомиб, дексаметазон; аутоТГСК — трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

Fig. 5. Progression-free survival of high cytogenetic risk patients in StaMINA trial (quoted from [37])

RVd — lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВБП — progression-free survival.

Таблица 4. Многофакторный анализ прогностических критериев [40]

Прогностические факторы, влияющие на:	ОР (95% ДИ)	p
Выживаемость без прогрессирования		
● Ответ \geq охЧР после 3 циклов RVD	0,36 (0,23–0,57)	< 0,001
● Нормализация по данным ПЭТ/КТ перед поддерживающей терапией	0,42 (0,28–0,62)	< 0,001
● Экстрamedулярные очаги поражения по данным ПЭТ/КТ до начала лечения	3,39 (2,06–5,61)	< 0,001
Общую выживаемость		
● Высокий цитогенетический риск, включая del(17p) и/или t(4;14)	3,85 (1,53–9,69)	0,040
● Экстрamedулярные очаги поражения по данным ПЭТ/КТ до начала лечения	3,89 (1,54–9,85)	0,040

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия.

ностированной ММ получили не менее 2 циклов индукции по программам RVd, CyBorD, Rd или Vd, вслед за которыми у них были собраны ГСК, реализована высокодозная терапия мелфаланом 200 мг/м² и выполнена одна аутоТГСК. Далее шла рандомизация. В целом на три группы было распределено в равном соотношении 758 пациентов, чтобы получать: (А) сразу поддерживающую терапию, (В) 4 цикла RVd и поддерживающую терапию, (С) вторую аутоТГСК и поддерживающую терапию. Поддерживающая терапия проводилась леналидомидом в дозе 10 мг/сут для циклов 1–3 и далее в дозе 15 мг/сут. До 2014 г. поддерживающая терапия продолжалась в течение 3 лет, а позднее — вплоть до прогрессирования заболевания. Удивительным оказалось то, что в этом исследовании ни консолидация, ни тандемная аутоТГСК никак не влияли на ВБП и ОВ. Преимущества не было выявлено даже в группе пациентов с высоким цитогенетическим риском (рис. 5).

Таким образом, вопрос по консолидации и тандемной аутоТГСК остается открытым и требующим дальнейшего изучения. Возможно, длительная поддерживающая терапия леналидомидом нивелирует преимущества второй аутоТГСК или консолидации за счет дальнейшего углубления ответа и эрадикации МОБ. В исследовании EMN02/H095 поддерживающая терапия была ограничена 12 мес., а протокол StaMINA предусматривал длительное лечение.

10. Объясните, пожалуйста, целесообразность оценки минимальной остаточной болезни после аутоТГСК при ММ. С помощью каких методов и в какие оптимальные сроки ее следует оценивать?

Как и при других онкогематологических заболеваниях, при ММ достижение МОБ-отрицательного статуса коррелирует с более длительной продолжительностью ремиссии [38]. В 2016 г. эксперты IMWG предложили новые критерии оценки ответа при ММ, включающие определение МОБ [39]. К настоящему времени существует 4 метода диагностики МОБ, пригодных для клинических целей: 1) иммунофенотипирование с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии, 2) аллель-специфическая полимеразная цепная реакция с олигонуклеотидными праймерами (ASO-qPCR), 3) секвенирование нового поколения (NGS) и 4) методы визуализации (ПЭТ/КТ). Соответственно предложены термины «МОБ-негативность по данным проточной цитофлуориметрии», «МОБ-негативность по данным NGS» и т. д. Самым доступным методом оценки МОБ, конечно, является проточная цитофлуориметрия. Этот метод хорошо воспроизводим (стандарт EuroFlow) и обладает высокой чувствительностью ($\geq 10^{-5}$). Технологии ASO-qPCR требуют секвенирования исходных образцов ДНК и создания пациент-специфических праймеров, что ограничивает ее применение 60–70 % пациентов. Методика NGS зависит от пока малодоступного оборудования и от наличия исходных образцов ДНК. Стоимость каждого исследования достаточно высокая.

ПЭТ/КТ обладает хорошей чувствительностью и применима для оценки МОБ почти у всех пациентов. В упомянутом ранее исследовании IFM/DFCI 2009 (см. рис. 3) МРТ и ПЭТ/КТ выполняли в трех точках: до лечения, после первых 3 циклов RVD и перед поддерживающей терапией [40]. Результаты многофакторного анализа прогностических критериев, идентифицированных в исследовании IFM/DFCI 2009, представлены в табл. 4.

В условиях однофакторного анализа нормализация ПЭТ/КТ перед поддерживающей терапией также оказывала влияние на ОВ (2-летняя ОВ 94,2 vs 72,9 %; $p=0,05$). Однако при многофакторном анализе значение этого факта утрачивалось. Нормализация картины МРТ после 3 циклов RVD и перед поддерживающей терапией никакого влияния на ВБП и ОВ не имела. По всей видимости, МРТ никак не годится для оценки МОБ. Наилучшая 3-летняя ВБП получена в группе с нормализацией по ПЭТ/КТ и с отрицательной МОБ по данным проточной цитофлуориметрии в точке перед поддер-

живающей терапией по сравнению с теми пациентами, у которых какой-либо из параметров не выполнялся (86,8 vs 52,9 %; $p = 0,05$).

При современной терапии вероятность достижения МОБ-отрицательного результата будет только увеличиваться, что подчеркивает важность данного вопроса.

11. Что известно относительно поддерживающей терапии после аутоТГСК? Какими препаратами ее лучше проводить и, главное, как долго?

Поддерживающая терапия после аутоТГСК у пациентов с впервые диагностированной ММ является обязательной опцией, что обосновывается следующими тезисами: 1) рецидивы случаются даже у пациентов, достигших после аутоТГСК МОБ-отрицательного ответа; 2) поддерживающая терапия леналидомидом по сравнению с плацебо снижает риск прогрессирования или смерти на 50 % [41–44].

На сегодня в качестве поддерживающей терапии после аутоТГСК зарегистрировано два подхода: монотерапия леналидомидом и монотерапия бортезомибом. Леналидомид назначают в дозе 10 мг/сут в 1–21-й день каждые 28 дней. После 3 циклов терапии доза леналидомида может быть повышена до 15 мг в сутки. Бортезомиб назначают в виде подкожной инъекции в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 нед. Общая продолжительность поддерживающей терапии, согласно Российским национальным клиническим рекомендациям, должна составлять 24 мес. В качестве поддерживающей исследуются и другие способы терапии, включая новые ингибиторы протеасомы (иксасомиб, карфилзомиб) и моноклональные антитела (элотузумаб, даратумумаб), а также различные комбинации. Далее я хотел бы сделать акцент на некоторых клинических исследованиях, чтобы стало понятно, в каких ситуациях и какой тип поддерживающей терапии является наиболее обоснованным.

В рандомизированных исследованиях по поддерживающей терапии было продемонстрировано, что леналидомид улучшает ВВП. Мощности отдельных протоколов было недостаточно для оценки влияния на ОВ. В 2016 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) был представлен метаанализ серии исследований по поддерживающей терапии [45]. В обзор было включено 3 проспективных контролируемых исследования: CALGB 100104, IFM 2005-02 и GIMEMA RV-MM-PI-209. Объем наблюдения составил 1208 пациентов с равной рандомизацией на поддерживающую терапию леналидомидом и плацебо/наблюдение. Как оказалось, поддерживающая терапия леналидомидом действительно улучшала ОВ пациентов с впервые диагностированной ММ, получивших аутоТГСК: 7-летняя ОВ 62 vs 50 % (рис. 6); медиана ОВ не достигнута vs 86 мес. (ОР 0,74; $p = 0,001$).

Преимущество леналидомида имело место во всех 3 исследованиях ($p = 0,047$). Польза леналидомида была очевидна во всех подгруппах, за исключением ММ высокого цитогенетического риска с del(17p).

Позднее были опубликованы результаты британского исследования Myeloma XI у пациентов с впервые

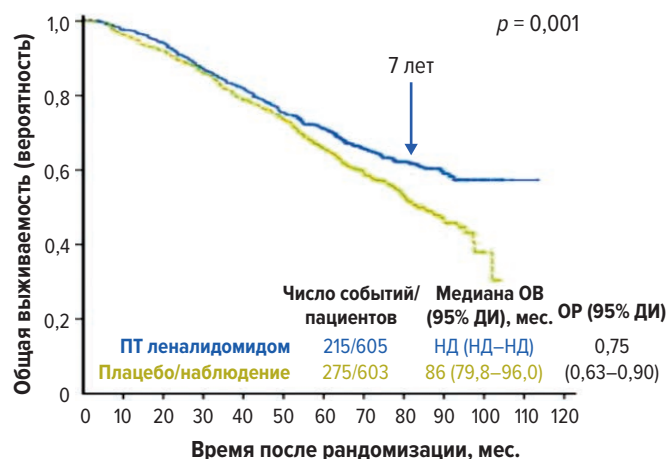


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Программа лечения включала аутоТГСК, поддерживающую терапию леналидомидом или плацебо/наблюдение (цит. по [45])

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; НД — не достигнуто; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ПТ — поддерживающая терапия.

Fig. 6. Overall survival of patients with newly diagnosed multiple myeloma. Treatment regimens included auto-HSCT, maintenance therapy with lenalidomide or placebo/observation (quoted from [45])

95% ДИ — 95 % confidence interval; НД — not reached; ОВ — overall survival; ОР — hazard ratio; ПТ — maintenance therapy.

диагностированной ММ, включая кандидатов ($n = 828$) и не кандидатов ($n = 722$) на аутоТГСК [46]. После выполнения основной программы терапии пациентов рандомизировали в группу поддерживающей терапии леналидомидом 10 мг/сут вплоть до прогрессирования или в группу наблюдения. При поддерживающей терапии леналидомидом вероятность прогрессирования заболевания или летального исхода была ниже как в группе кандидатов на аутоТГСК (медиана ВВП 60 vs 28 мес.; ОР 0,46; $p < 0,0001$), так и в группе не кандидатов (26 vs 12 мес.; ОР 0,44; $p < 0,0001$). Применение леналидомида коррелировало с улучшением ответа (ОР 1,78; $p = 0,0042$).

Роль поддерживающей терапии бортезомибом была продемонстрирована в европейском рандомизированном исследовании III фазы NOVON-65/GMMG-HD4 [47]. В этом исследовании было рандомизировано 833 первичных пациента моложе 65 лет на две группы: (А) 4 цикла VAD, высокодозная терапия и аутоТГСК, поддерживающая терапия талидомидом; (В) 4 цикла PAD, высокодозная терапия и аутоТГСК, поддерживающая терапия бортезомибом. Как оказалось, терапия PAD/бортезомиб преодолевает неблагоприятное прогностическое значение del(17p) по сравнению с более старой схемой VAD/талидомид. ОВ при сроке наблюдения 96 мес. была сходной при наличии и отсутствии del(17p) и составила 52 и 54 % соответственно. В отношении t(4;14) и +1q21 преимуществ бортезомиба не было. Таким образом, формально бортезомиб может рекомендоваться в случаях с del(17p), однако доказательства эффективности весьма слабые хотя бы потому, что терапия различалась не только по типу поддержки (бортезомиб vs талидомид), но и по способу индукции (PAD vs VAD).

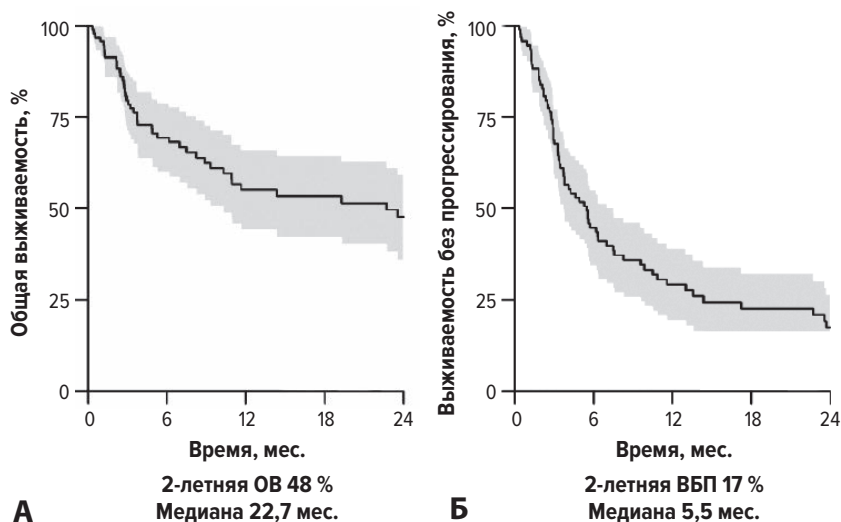


Рис. 7. (А) Общая выживаемость и (Б) выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивами и рефрактерной множественной миеломой. Программа лечения включала гаплогТГСК (регистр EBMT/CIBMTR, 2008–2016) (цит. по [51])

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОБ — общая выживаемость.

Fig. 7. (A) Overall survival and (B) progression-free survival of relapsed/refractory multiple myeloma patients. Treatment regimens included haplo-HSCT (EBMT/CIBMTR registry, 2008–2016) (quoted from [51])

ВБП — progression-free survival; ОБ — overall survival.

12. Какое место занимает аллогенная ТГСК в лечении больных ММ?

Аллогенную (алло) ТГСК рекомендуется выполнять только в клинических исследованиях для строго отобранных пациентов. Для рутинной клинической практики аллогенная ТГСК никак не подходит. Показанием к аллогенной ТГСК в первой линии считается отсутствие ответа на индукционную терапию, первичная рефрактерность и раннее прогрессирование вскоре после первой аутоТГСК. При рецидивах и рефрактерной ММ аллогенная ТГСК может выполняться при условии, что пациент молодого возраста, без существенных сопутствующих заболеваний и с удовлетворительным общим соматическим статусом.

В 1993 г. В. Varlogie и соавт. опубликовали результаты большого совместного исследования SWOG, ECOG и Cancer and Leukemia Group B [48]. В этом протоколе больных рандомизировали на стандартную химиотерапию и высокодозную химиотерапию с аутоТГСК. Однако самым интересным было не это. Небольшая группа пациентов до 55 лет ($n = 39$), имевших HLA-совместимого сиблинга, без рандомизации получила миелоаблативное кондиционирование (мелфалан 140 мг/м^2 + тотальное облучение тела в СОД 12 Гр) и аллогенную ТГСК. Эту группу сразу закрыли, т. к. 50 % пациентов умерли в первые 3 мес. в результате осложнений. 7-летняя ВБП в группе химиотерапии составила 17 vs 14 % в группе аутоТГСК ($p > 0,05$), ОБ — 39 vs 38 % соответственно ($p > 0,05$). В группе аллогенной ТГСК (вне рандомизации) 7-летняя ВБП составила 22 % с достижением плато, ОБ — 39 %. Достижение плато после аллогенной ТГСК на кривой ВБП свидетельствует в пользу выздоровления части пациентов. После противоопухолевого лечения или аутоТГСК такое практически невозможно. К сожалению, аллогенная ТГСК с миелоаблативным кондиционированием сопровождается высокой ранней летальностью (34–53 %) и поэтому трудновыполнима.

Значительно безопаснее выполнение аллогенной ТГСК с немиелоаблативным кондиционированием. Согласно данным регистра CIBMTR (2000–2010), включавшим 1679 пациентов с впервые диагностированной ММ, получивших ТГСК в первой линии, 6-летняя ОБ оказалась лучше после тандемной ауто/аутоТГСК (44 %), чем после ауто/аллогенной ТГСК (35 %; $p = 0,05$).

Однако смертность в результате прогрессирования ММ была ниже в группе ауто/аллогенной ТГСК (69 vs 83 %) [49]. По данным исследователей из Фрайбургского университета (Германия), выполнивших 46 аллогенных ТГСК в первой линии терапии ММ и 63 аллогенных ТГСК в качестве терапии «спасения», 10-летние ВБП и ОБ составили 46,5 и 50,2 % в первом случае и 0 и 5,4 % — во втором соответственно [50]. В качестве альтернативы при ММ может проводиться гаплогенная (гапло) ТГСК. Согласно данным регистра EBMT/CIBMTR (2008–2016), гаплогенная ТГСК была выполнена 96 пациентам с рецидивами и рефрактерной ММ [51]. В основном применялось немиелоаблативное кондиционирование (89 %). Летальность, связанная с токсичностью, за первые 12 мес. составила 21 %. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) \geq II степени развилась у 39 % пациентов, хроническая РТПХ \geq II степени за 2 года — у 46 %. Результаты лечения представлены на рис. 7.

После аллогенной ТГСК также может обсуждаться проведение поддерживающей терапии леналидомидом, однако данная опция несет риск острой РТПХ. В одном из исследований CIBMTR 30 пациентов с ММ получали леналидомид после аллогенной ТГСК с кондиционированием сниженной интенсивности при донорском химеризме более 50 % [52]. Прием леналидомида в дозе 10 мг/сут и более начинали в среднем с 96-го дня (диапазон 66–171-й день) после аллогенной ТГСК. Острая РТПХ II–IV степени имела место в 38 % случаев, токсическая летальность — в 28 %. Авторы сделали вывод в пользу леналидомида, по крайней мере, у пациентов с высоким риском.

В целом складывается мнение, что аллогенная ТГСК при ММ — это не оправдывающая себя опция с неадекватным соотношением токсичности и конечной пользы. Но это уже мое оценочное суждение.

13. Каковы возможности профилактики поражения костей при ММ? Какой категории пациентов следует ее проводить, какова длительность, какие используются препараты (бисфосфонаты, деносумаб)?

Важно отметить, что почти у 80 % пациентов в дебюте ММ имеются рентгенологические признаки поражения костей [53]. Частота костных осложнений

у пациентов с ММ, не получавших профилактической терапии ($n = 179$; медиана наблюдения 39 мес.), достигает 51 % [54]. Лечение и профилактика поражения костей при ММ включают назначение бисфосфонатов (памидронат, золедроновая кислота) или моноклонального антитела (деносумаб), оперативные вмешательства (кифопластика, вертебропластика), спинальную поддержку с помощью корсетов и локальную лучевую терапию. И, конечно же, непосредственно сама противомиеломная химиотерапия является эффективным средством профилактики костных поражений.

Назначение бисфосфонатов в соответствии с рекомендациями IMWG (2013) показано всем пациентам с ММ как с поражением костей (уровень доказательности А), так и без него (уровень доказательности В), получающим системную терапию. Бисфосфонаты показаны при миеломном остеопорозе (уровень доказательности А) и остеопении (уровень доказательности С). Предполагаемая длительность терапии — 2 года или менее (по крайней мере, на период активной болезни). При рецидивах ММ возможно повторное применение бисфосфонатов [55]. При назначении золедроновой кислоты необходимы мониторинг состояния функции почек (клиренс креатинина), кальция (перед каждым введением), адекватная гидратация до и после окончания введения препарата. Риск остеонекроза челюстей, связанный с введением бисфосфонатов, выше у пациентов с заболеваниями зубов, а риск гипокальциемии — в случае почечной недостаточности. Перед назначением золедроновой кислоты следует определить расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта и по нему выбирать оптимальную дозу препарата: > 60 мл/мин — 4 мг, 50–59 мл/мин — 3,5 мг, 40–49 мл/мин — 3,3 мг и 30–39 мл/мин — 3 мг. При клиренсе креатинина < 30 мг/мин золедроновую кислоту не назначают, а реальная эффективность сниженных доз неизвестна.

Альтернативой бисфосфонатам служит моноклональное антитело деносумаб, обладающий высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) на остеокластах. Рекомендуемая доза препарата — 1 подкожная инъекция 120 мг каждые 4 нед. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D в дозе 400 МЕ. У пациентов с почечной недостаточностью коррекции режима дозирования препарата не требуется. Деносумаб идентичен по эффективности золедроновой кислоте. При назначении данного препарата также важен контроль кальция крови и риска остеонекроза челюстей [56].

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Клиническое наблюдение 1 (часть 2)

В качестве индукции пациент получил 2 цикла противоопухолевого лечения по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) и 4 цикла RVd (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон). Достигнута стабилизация и охЧР соответственно. Терапию пациент переносил в целом удовлетворительно.

Из осложнений следует отметить эпизод двусторонней пневмонии и развитие периферической нейтропатии в пределах II степени без болевого синдрома. Осуществлен сбор аутоГСК на одну трансплантацию. Далее проведена высокодозная терапия мелфаланом в дозе 200 мг/м² с последующей аутоТГСК. На 60-й день после аутоТГСК документирована строгая ПР. Затем пациенту выполнено 2 цикла консолидации по программе RVd и начата поддерживающая терапия бортезомибом в дозе 1,3 мг/м² каждые 14 дней.

Через 23 мес. от начала первой линии непосредственно на фоне поддерживающей терапии бортезомибом у пациента развился первый рецидив заболевания. За 3 мес. концентрация IgGк в сыворотке с нулевых значений повысилась до 48 г/л, появилась протеинурия 900 мг/сут и умеренная анемия. В качестве второй линии была предпринята попытка повторить успех первичной терапии. Однако уже по окончании 4-го цикла RVd у пациента диагностируется литический очаг в левой плечевой кости (20 × 25 мм) с мягкотканым компонентом и болевым синдромом. Существует риск патологического перелома. При иммунофиксации IgGк в сыворотке 21 г/л, В]к в моче 2700 мг/сут. Анемия (гемоглобин 96 г/л), нейтропения IV степени. Концентрация креатинина в сыворотке повысилась до 210 мкмоль/л. В качестве терапии «спасения» пациенту начато лечение по программе BRd (бендамустин, леналидомид, дексаметазон). Проведена паллиативная лучевая терапия на область поражения плечевой кости в СОД 24 Гр и начато введение бисфосфонатов (золедроновая кислота). Через 2 мес. у пациента развился лейкоцитоз до $18 \times 10^9/\text{л}$. В мазке периферической крови появилось большое количество плазматических клеток (40,5 %; $7,3 \times 10^9/\text{л}$; рис. 8) с характерным для лейкозных миеломных клеток иммунофенотипом (CD38+CD138+CD20+CD56-).

Появились экстрамедуллярные плазмцитомы на коже левого плечевого пояса (рис. 9), поражение VI ребра, позвонков и спленомегалия (170 × 60 мм)

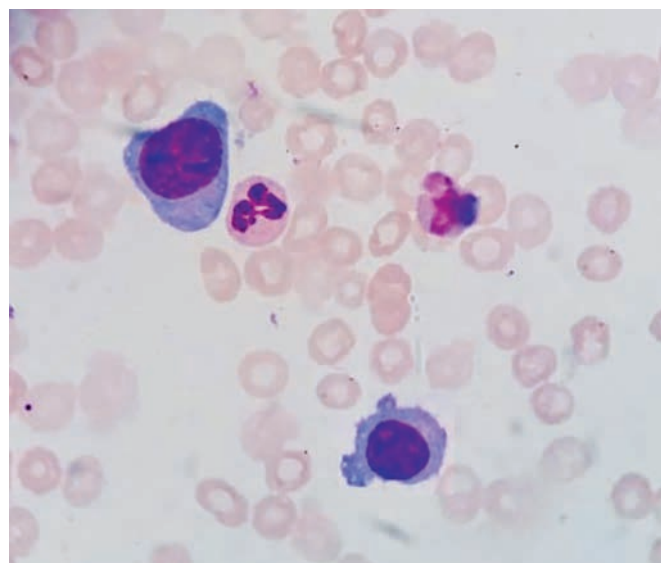


Рис. 8. Мазок периферической крови пациента со вторичным плазмклеточным лейкозом. Миеломные (плазматические) клетки, $\times 400$

Fig. 8. A peripheral blood smear of a patient with secondary plasma cell leukemia. Myeloma (plasma) cells, $\times 400$



Рис. 9. Экстрamedулярные плазмоцитомы на коже левого плеча

Fig. 9. Extramedullary plasmacytomas on the left shoulder skin

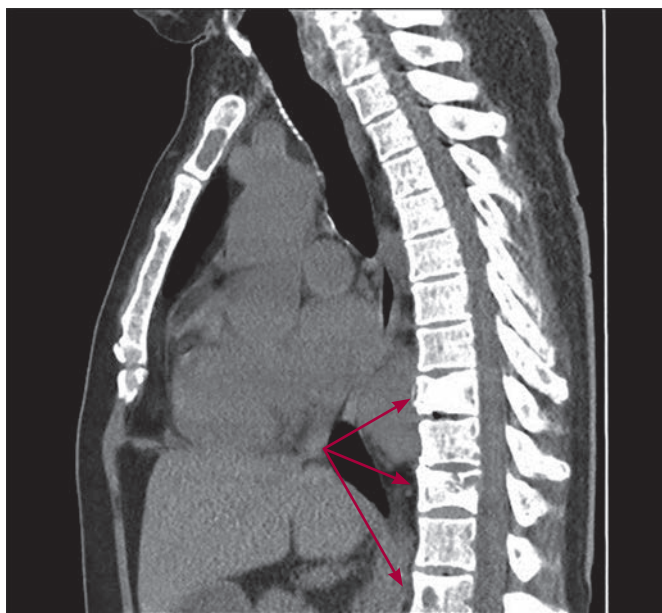


Рис. 11. Множественные литические очаги в позвонках, компрессионные переломы тел позвонков Th_{XI}, L_{II} и L_{IV} (КТ, сагиттальный срез)

Fig. 11. Multiple lytic lesions in spinal bones, compression fractures of Th11, L2, and L4 (CT, sagittal section)

(рис. 10–12). Диагностирован вторичный плазмноклеточный лейкоз (ПКЛ). Дальнейшее лечение носило симптоматический характер. Общая продолжительность жизни от времени диагностики ММ и развития рефрактерного рецидива составила 35 и 8 мес. соответственно. Цитогенетические исследования при рецидиве не проводились.

14. Каковы оптимальные сроки начала лечения рецидивов при ММ? Как поступать с иммунохимическим рецидивом ММ, не сопровождающимся симптомами CRAB?

Показанием для незамедлительного начала следующей линии терапии являются признаки клинического



Рис. 10. Поражение VI ребра слева с мягкотканым компонентом (КТ, сагиттальный срез)

Fig. 10. Lesion in the 6th rib on the left with a soft-tissue component (CT, sagittal section)

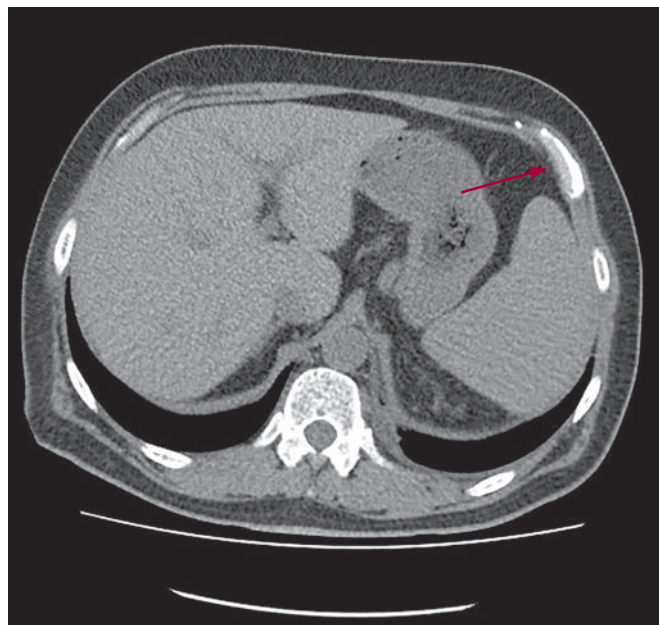


Рис. 12. Спленомегалия (170 × 60 мм) и костная плазмоцитома VI ребра слева (КТ, поперечный срез)

Fig. 12. Splenomegaly (170 × 60 mm) and osseous plasmacytoma in the 6th rib on the left (CT, cross section)

рецидива, т. е. возобновление или появление новых признаков из симптомокомплекса CRAB. При иммунохимическом рецидиве или прогрессировании, когда у пациента постепенно нарастает секреция моноклонального парапротеина без клинических симптомов, возможна выжидательная тактика, как при ТММ. Однако при быстром росте секреции (удвоение за 2 мес.) или у пациентов с анамнезом, свидетельствующим

в пользу агрессивного течения болезни, терапию также следует начинать, не дожидаясь симптомов.

15. На чем основывается выбор оптимальной терапии первого рецидива? Что следует принимать во внимание? Не могли бы Вы представить краткий обзор новых возможностей противоопухолевого лечения при ММ?

При выборе терапии первого рецидива во внимание принимают характер предшествующего лечения и длительность ответа. В ситуации, когда пациент в первой линии получал бортезомиб-содержащие программы (VCD, CyVorD, PAD, VD, VMP и т. п.), при развитии рецидива лучше перейти на программы на основе леналидомид. Это могут быть исходная схема Rd либо тройные комбинации на ее основе с включением даратумумаба (DRd), элотузумаба (Elo-Rd), иксазомиба (IRd) или карфилзомиба (KRd). Все новые тройные комбинации в рандомизированных исследованиях показали преимущество по сравнению с двойной схемой Rd в отношении лучшей частоты ответов и показателей выживаемости. В исследовании с этими схемами пациенты с рефрактерностью к леналидомиду не должны были попадать, поскольку могли быть рандомизированы в группу двойной комбинации Rd.

Высокодозная химиотерапия и аутоТГСК также могут быть реализованы в рамках второй линии, если у пациента хранятся ранее собранные ГСК, трансплантация не была выполнена в первой линии или длительность ремиссии позволяет рассчитывать на успешную мобилизацию ГСК. На эффективность повторной аутоТГСК при рецидиве можно рассчитывать, если ремиссия после первой трансплантации продолжалась более 2 лет и по каким-то причинам не проводилась поддерживающая терапия или более 3 лет, если она проводилась. Повторная терапия бортезомибом часто бывает эффективной. Тем не менее общепризнано, что смена терапии на препараты с другим механизмом действия дает несомненное преимущество для пациента.

Если в первой линии применялся леналидомид, то при рецидиве можно использовать тройные комбинации на основе схемы Vd с включением даратумумаба (DVd), элотузумаба (Elo-Vd) или панобиноста (VD-Pan). Альтернативой также может быть комбинация карфилзомиба и дексаметазона (Kd), проде-

монстрировавшая неоспоримое преимущество перед Vd. Подобная лечебная модель при первом рецидиве в России, однако, представляется нереалистичной, поскольку слишком мало пациентов получают леналидомид непосредственно в первой линии. Да и врачи скорее предпочтут более привычные бортезомиб-содержащие схемы VCD или VMP, чем новые варианты лечения. Проблема резистентности к леналидомиду более актуальна для пациентов со вторым рецидивом ММ. Вот в этой ситуации требуются трехкомпонентные схемы на основе бортезомиба, особенно если пациент продемонстрировал хорошую чувствительность к нему в первой линии. *Истинная рефрактерность к леналидомиду существенно меняет биологию ММ, и эффективность любых схем терапии значительно снижается. Больные с резистентностью к леналидомиду — это одна из наиболее прогностически неблагоприятных категорий пациентов.*

В этом аспекте очень интересны результаты недавно опубликованного исследования III фазы OPTIMISM, в котором сравнивалась тройная комбинация PVd (помалидомид + Vd) и исходная двухкомпонентная схема Vd у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших 1–3 линии терапии [57]. Особенностью данного исследования было то, что все 100 % включенных пациентов ранее получали леналидомид, а 70 % были к нему резистентны (табл. 5).

В случае резистентности к леналидомиду применение трехкомпонентной схемы PVd по сравнению с двухкомпонентной Vd сопровождалось статистически значимым улучшением медианы ВВП (9,5 vs 5,6 мес.; $p < 0,001$) [57]. Близкие результаты в сходной когорте пациентов были получены в исследованиях CASTOR (даратумумаб + Vd медиана 9,3 vs Vd 4,4 мес.; $p = 0,0002$) [58] и ENDEAVOR (Kd медиана 8,6 vs Vd 6,6 мес.) [59].

16. Каковы перспективы применения моноклональных антител (даратумумаб, элотузумаб) при ММ?

Глубокоуважаемый Евгений Александрович! Я абсолютно убежден, что через несколько лет мы не сможем себе представить, как можно лечить ММ без моноклональных антител. Все точно так же, как было в свое время с применением ритуксимаба при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Ограничением для новых моноклональных антител

Таблица 5. Клинические исследования новых режимов терапии у больных множественной миеломой с резистентностью к леналидомиду

Показатель	OPTIMISM		CASTOR		ENDEAVOR	
	PVd (n = 281)	Vd (n = 278)	DVd (n = 251)	Vd (n = 247)	Kd (n = 464)	Vd (n = 465)
Предшествующее лечение леналидомидом, n (%)	281 (100)	278 (100)	89 (36)	120 (49)	177 (38)	177 (38)
Медиана ВВП, мес.	11,2	7,1	9,5	6,1	12,9	7,3
ОР (95% ДИ)	0,61 (0,49–0,77); $p < 0,0001$		0,38 (0,26–0,56); $p < 0,001$		0,69 (0,52–0,92); $p = 0,0052$	
Рефрактерность к леналидомиду, n (%)	200 (71)	191 (69)	45 (18)	60 (24)	113 (24)	122 (26)
Медиана ВВП, мес.	9,5	5,6	9,3	4,4	8,6	6,6
ОР (95% ДИ)	0,65 (0,50–0,84); $p = 0,0008$		0,36 (0,21–0,63); $p = 0,0002$		—	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВВП — выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков.

(даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб) в терапии ММ пока является только их высокая стоимость, но это, очевидно, временное и преодолимое препятствие. Большие перспективы связывают с биспецифическими моноклональными антителами против ВСМА (B Cell Maturation Antigen) BiTE (Bispecific T-cell Engager), которые действуют как мост между ВСМА на опухолевых клетках и CD3 на Т-лимфоцитах.

17. С учетом особенностей течения ММ в первом клиническом наблюдении не могли бы Вы, Сергей Вячеславович, более подробно остановиться на критериях диагностики плазмноклеточного лейкоза и современных подходах к его лечению?

В настоящее время актуальными по-прежнему являются диагностические критерии ПКЛ, предложенные R.A. Kyle и соавт. в 1974 г. [60]. ПКЛ представляет собой лейкозный вариант ММ, при котором в лейкоцитарной формуле крови определяется $\geq 20\%$ плазматических клеток или их абсолютное количество составляет $\geq 2 \times 10^9/\text{л}$. Имеется в виду, что должен выполняться любой из этих количественных параметров. Важно понимать, что в классификации ВОЗ нет никаких других терминов, кроме ПКЛ, и то, что диагноз устанавливается только при наличии циркулирующих плазматических клеток в крови в требуемом количестве. Никакая особая бластная морфология плазматических клеток в костном мозге не является критерием диагностики. Под первичным ПКЛ понимают ситуацию, когда заболевание возникает *de novo*, а под вторичным — естественную эволюцию ММ до этапа развития лейкоза.

Морфология и иммунофенотип злокачественных плазматических клеток при первичном ПКЛ, ММ и вторичном ПКЛ практически не различаются. Экспрессия CD138 и CD38 одинаковая. В случае ПКЛ в отличие от ММ часто утрачивается экспрессия молекулы адгезии CD56 и появляется пан-В-клеточный маркер CD20 [61]. Однако при молекулярно-генетических исследованиях становится ясно, что ПКЛ и ММ представляют собой разные заболевания. Транслокации с вовлечением хромосомы 14, включая t(11;14), t(14;16) и t(4;14), как и при ММ, являются наиболее частыми событиями при ПКЛ [62]. Мутации TP53 и DIS3 чаще встречаются при первичном ПКЛ, чем при ММ, тогда как мутации NRAS, KRAS и BRAF, наоборот, чаще возникают при ММ и вторичном ПКЛ [63]. Мутация TP53, как правило, является результатом делеции локуса 17p13 и предиктором агрессивного биологического поведения опухоли [64]. Другими частыми событиями при первичном ПКЛ бывают aberrации 1p, 6q, 8p, 13q, 14q и 16q [65]. Рearанжировки гена MYC также были описаны при первичном ПКЛ [66]. Для первичного ПКЛ характерно одновременное возникновение множественных генетических поломок.

Лечение первичного и вторичного ПКЛ с помощью традиционных препаратов практически бесполезно. Применение схем на основе бортезомиба, иммуномодуляторов (талидомид, леналидомид), аутоТГСК несколько улучшает ситуацию. АллоТГСК обычно

выполняется вслед за аутоТГСК и с применением немиелоаблативного кондиционирования. Значимость аллоТГСК не совсем ясна. Продолжительность жизни при первичном ПКЛ обычно не превышает 1 года. Новые препараты (венетоклак, помалидомид, карфилзомиб и даратумумаб) применялись при ПКЛ у единичных пациентов и представлены в литературе в виде описания клинических наблюдений.

18. Что такое двойная рефрактерность при ММ и как ее преодолевать? Возможно ли в принципе с помощью новых поколений ингибиторов протеасомы и иммуномодулирующих средств преодолеть резистентность в пределах одного класса препаратов? На Ваш взгляд, такой подход перспективный?

Под термином «двойная рефрактерность» обычно понимают ситуацию, когда пациент оказывается резистентным к двум основным классам противомеломных препаратов: ингибиторам протеасомы и иммуномодуляторам. Часто в этот термин вкладывают резистентность конкретно к бортезомибу и леналидомиду. Исторически в данной ситуации перспективы пациентов с двойной рефрактерностью были весьма печальными. Медиана ОВ не превышала 9 мес. Непосредственно под рефрактерностью к конкретному виду лечения понимают ситуацию, когда болезнь прогрессирует именно при этой терапии или в пределах 60 дней от ее окончания.

Двойную рефрактерность можно преодолеть с помощью препаратов с другим механизмом действия, например моноклональных антител (даратумумаб, изатуксимаб), или с помощью CAR Т-клеточной терапии. В этом случае все понятно. Гораздо интереснее ситуации с применением препаратов того же класса, но более новых поколений (в частности, карфилзомиба) при неудачах терапии бортезомибом или помалидомида после леналидомида.

Карфилзомиб представляет собой производное эпоксимицина, которое необратимо связывается, причем с существенно большей аффинностью, чем бортезомиб, с субъединицей $\beta 5$ протеасомы 26S. В раннем исследовании II фазы применение карфилзомиба в монорежиме было связано с достижением ответа (\geq ЧР) у 18,2 % пациентов с рефрактерностью к бортезомибу в последней линии и у 15,4 % — с двойной рефрактерностью [67]. В недавно опубликованном рандомизированном исследовании III фазы A.R.R.O.W. получены более обнадеживающие данные. Рефрактерными к бортезомибу были 42 % пациентов, к леналидомиду — 84 %. Рандомизацию проводили в соотношении 1:1 на терапию карфилзомибом 1 раз в неделю (70 мг/м²) или стандартно 2 раза в неделю (27 мг/м²) в комбинациях с низкими дозами дексаметазона. Медиана ВБП оказалась лучше в группе с введением карфилзомиба 1 раз в неделю, чем 2 раза (11,2 vs 7,6 мес.; ОР 0,69; $p = 0,0029$). Важно, что преимущество схемы Kd70 перед Kd27 отчетливо продемонстрировано как для пациентов с рефрактерностью к бортезомибу (ОР 0,73; 95%-й доверительный

интервал [95% ДИ] 0,57–1,05), так и к леналидомиду (ОР 0,76; 95% ДИ 0,58–0,99) [68]. Похоже, что карфилзомиб, по крайней мере в высоких дозах, действительно преодолевает резистентность к бортезомибу.

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат третьего поколения, предложенный для лечения пациентов с рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу. Профиль нежелательных явлений препарата оптимален для лечения пациентов с большим количеством линий терапии в анамнезе. В рандомизированном исследовании III фазы CC-4047-MM-003 при терапии помалидомидом в комбинации с дексаметазоном (Pd) ответа (\geq ЧР) достигло 28 % пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ с двойной рефрактерностью [69]. Pd предлагается как база новых трехкомпонентных схем для лечения поздних стадий ММ.

В качестве примера можно привести исследование III фазы ICARIA нового моноклонального антитела против рецептора CD38 — изатуксимаба. В данном протоколе было рандомизировано 307 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ на терапию IsaPd (изатуксимаб + Pd) vs Pd. Рефрактерными к леналидомиду были 92,5 % пациентов, к ингибиторам протеасомы — 75,9 %. Медиана ВВП составила 11,5 мес. в группе IsaPd vs 6,5 мес. в группе Pd (ОР 0,59; $p = 0,001$). Польза прослеживалась во всех группах, включая пациентов с резистентностью к леналидомиду [70].

19. Что известно о применении даратумумаба при рецидивах и рефрактерной ММ? Есть ли смысл в комбинации Dara-Rd или Dara-Vd у пациентов с известной резистентностью к леналидомиду или бортезомибу соответственно? Не лучше ли остановить свой выбор на монотерапии даратумумабом?

Самым первым показанием для назначения даратумумаба была монотерапия у пациентов с рецидивами или рефрактерной ММ, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасомы и иммуномодулирующие препараты. Согласно объединенным данным 2 исследований II фазы GEN501 и SIRIUS ($n = 148$), монотерапия даратумумабом позволяет получить ответ и увеличить медиану ОВ (20,1 vs 7,9 мес. в историческом контроле) в когорте пациентов с большим числом вариантов предшествующего лечения (медиана — 5 линий терапии в анамнезе) и рефрактерностью к ингибиторам протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб) и иммуномодуляторам (леналидомид, помалидомид) [71]. Для столь тяжелой категории пациентов монотерапия является оправданной, поскольку комбинация из нескольких препаратов всегда будет более токсичной, а резервы человека не бесконечны. Хотя, конечно, всегда хочется предложить пациенту максимально эффективное лечение.

В ситуации с резистентностью к бортезомибу особых перспектив у трехкомпонентной схемы DVd нет. Но вот в случае рефрактерности к леналидомиду, как оказалось, не все так однозначно. Молекулярной мишенью для всех иммуномодуляторов является

особый белок — цереблон, входящий в состав убиквитин лигазного комплекса E3, который отвечает за убиквитирование таргетных белков. Помеченный с помощью полиубиквитиновой цепочки белок подвергнется в дальнейшем разрушению в протеасоме 26S. Присоединение любого иммуномодулирующего препарата к цереблону изменяет специфичность белка-субстрата, который претерпевает протеасомную деградацию. Иными словами, убиквитированию начинают подвергаться совсем другие белки, нежели в отсутствие иммуномодулятора. Наиболее изучена индуцированная иммуномодуляторами деградация двух В-клеточных факторов транскрипции Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3), определяющая непосредственный противоопухолевый эффект этого класса препаратов. Точно так же, посредством реагирования с цереблоном, реализуется эффект иммуномодулирующих препаратов в нормальных иммунокомпетентных клетках, включая Т-, NK- и В-лимфоциты.

Как оказалось, развитие резистентности миеломных клеток к леналидомиду вовсе не означает, что клетки иммунной системы на него более не реагируют. Это подтверждено с помощью одного оригинального эксперимента [72]. Рефрактерные к леналидомиду пациенты с ММ ($n = 64$) получали терапию по схеме RCP (леналидомид, циклофосфамид, преднизолон). Леналидомид назначался как обычно в 1–21-й день каждые 28 дней. В 1-й и 14-й дни каждого цикла у пациентов собирали мононуклеарные клетки крови и анализировали экспрессию Ikaros и Aiolos с помощью проточной цитометрии. К 14-му дню терапии в Т-клетках CD4+ и CD8+, NK- и В-клетках было документировано снижение экспрессии таргетных белков на 37–63 %. Данное событие сопровождалось выраженной активацией Т-клеток (рис. 13).

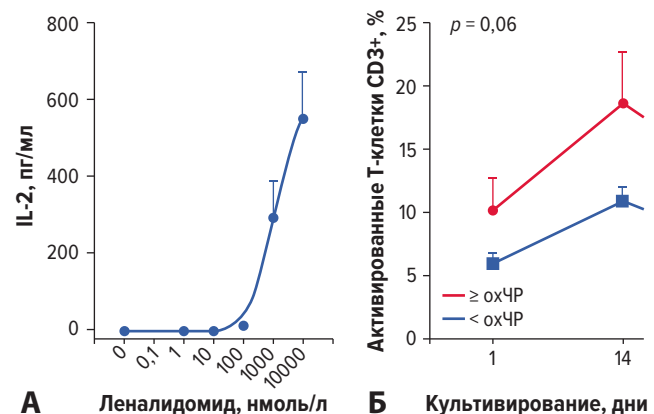


Рис. 13. Леналидомид вызывает активацию Т-клеточного иммунного ответа против миеломных клеток, резистентных к леналидомиду: (А) в супернатанте увеличивается концентрация секретируемого IL-2; (Б) к 14-му дню терапии повышается число активированных Т-лимфоцитов. Т-клеточный ответ более выражен у пациентов с \geq охЧР, чем с $<$ охЧР (цит. по [72])

IL-2 — интерлейкин-2; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия.

Fig. 13. Lenalidomide activates T-cell immune response to lenalidomide-resistant myeloma cells: (A) in supernatant the secreted IL-2 concentration increases; (B) by the 14th day of treatment the count of activated T-lymphocytes increases. T-cell response is more pronounced in patients with \geq VGPR than with $<$ VGPR (quoted from [72])

IL-2 — interleukin-2; oxЧР — very good partial remission.

Авторы сделали вывод о том, что в случае резистентности миеломных клеток к леналидомиду эффект препарата реализуется посредством модуляции иммуноопосредованного повреждения опухоли. Таким образом, комбинация DRd вполне имеет право на существование у рефрактерных к леналидомиду пациентов. Хотя замена леналидомида на помалидомид в этой ситуации была бы более оправданной.

20. Известно, что Нобелевскую премию в области медицины в 2018 г. присудили основоположникам таргетной иммунотерапии злокачественных опухолей Джеймсу Эллисону и Тасуку Хондзе. Эффективность ингибиторов контрольных точек при некоторых опухолях высокая. С чем, по Вашему мнению, может быть связан «провал», в частности, пембролизумаба (анти PD-1) при ММ?

Спасибо за этот интересный вопрос, Евгений Александрович! Действительно в 2017 г. FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) остановило проведение 2 клинических исследований KEYNOTE-183 (пембролизумаб, помалидомид, дексаметазон vs Pd) у пациентов с рецидивами или рефрактерной ММ и KEYNOTE-185 (пембролизумаб, леналидомид, дексаметазон vs Rd) у пациентов с впервые диагностированной ММ. Причиной этому стала большая частота иммуноопосредованных нежелательных явлений III–V степени в исследуемых группах, включая инфаркт кишечника, внезапную смерть, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), пневмонии, миокардиты, перфорацию толстой кишки и сердечную недостаточность. Возможное биологическое объяснение этому кроется в том, что леналидомид и помалидомид способны сами по себе ингибировать экспрессию PD-L1 на опухолевых плазматических клетках [73, 74]. По всей видимости, иммуномодуляторы чрезмерно потенцируют активность пембролизумаба, представляющего собой ингибитор PD-1. Получается, что одновременно ингибируется PD-1 на иммунных клетках и его лиганд PD-L1 на опухолевых клетках. Для пембролизумаба более эффективной может оказаться комбинация с ингибиторами протеасомы.

21. В 2018 г. ASCO в ежегодном докладе «Успехи клинической онкологии 2018» объявило CAR T-клеточную терапию главным достижением года. Каковы перспективы этой технологии в лечении ММ?

В 2019 г. Европейской кооперированной группой по изучению ММ (European Myeloma Network) был опубликован консенсус по применению CAR T-клеточной терапии (CAR-T) при ММ [75]. Ожидается, что CAR-T может быть одобрена FDA и EMA для лечения рецидивов и рефрактерной ММ уже в 2020 г.

CAR-T — это метод адаптивной клеточной терапии, при котором перепрограммированные *in vitro* собственные Т-клетки получают новый химерный

антигенный рецептор (Chimeric Antigen Receptor, CAR) и приобретают высокую селективность к тому, чтобы связываться с конкретным антигеном опухолевых клеток. Обратная инфузия модифицированных Т-клеток пациенту сопровождается их активацией и реализацией иммуноопосредованной цитотоксичности в отношении опухоли. В качестве универсального антигена для CAR Т-клеточной терапии при ММ была выбрана молекула BCMA, относящаяся к семейству белков фактора некроза опухолей. Данный антиген экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов, нормальных и злокачественных плазматических клеток, включая отдельные экспериментальные культуры миеломных клеток.

Самое первое исследование по CAR-T при ММ было опубликовано в 2016 г. В целом в серии исследований I–II фазы у пациентов с рефрактерной ММ была продемонстрирована высокая частота глубоких ответов, включая МОБ-отрицательные случаи. Медиана ВВП составляет около 15–18 мес., но, к сожалению, плато на кривой выживаемости не формируется. Почти у всех пациентов развиваются рецидивы. Токсичность CAR Т-клеточной терапии отличается от таковой при аллоТГСК. У пациентов не развивается РТПХ и нет необходимости в профилактической иммуносупрессии. Ключевой токсичностью CAR-T у пациентов с ММ является синдром высвобождения цитокинов. В настоящее время при содействии крупных биотехнологических компаний организованы исследования III фазы. Технология CAR Т-клеточной терапии представляется одной из наиболее перспективных опций для лечения ММ.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ И ОСЛАБЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ СО МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Клиническое наблюдение 2

Мужчина, 64 года, был госпитализирован в начале 2010 г. с клинической картиной острого повреждения единственной почки. 2 года назад пациент перенес нефрэктомию по поводу рака почки. Хронических заболеваний нет. Никакой лекарственной терапии не получает. Профессиональных вредностей нет. Пациент занят в консультативной сфере и хочет продолжать активную профессиональную деятельность. При осмотре: жалобы на тошноту, слабость, увеличение массы тела на 5–6 кг и умеренную боль в спине. Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены. Умеренные периферические отеки преимущественно нижних конечностей. Объем суточной мочи 400 мл. Общий статус по шкале ECOG 2 балла. Масса тела 77 кг.

В общем анализе крови без значимых отклонений, концентрация гемоглобина 117 г/л. По данным биохимического анализа крови, общий белок, альбумин, кальций, лактатдегидрогеназа и печеночные ферменты в норме. Креатинин сыворотки 310 мкмоль/л (норма 62–115 мкмоль/л), калий 5,3 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л), β₂-микроглобулин 7,6 мг/л (норма 0,66–2,74 мг/л). Клиренс креатинина снижен до 23 мл/мин. СКФ, оцененная по формуле СКД-EPI, — 17 мл/мин/1,73 м².

При иммунохимическом исследовании белков выявлена секреция IgGκ в сыворотке (16,5 г/л) и селективная протеинурия ВЖк (800 мг/сут). Исследование легких цепей иммуноглобулинов на тот момент не проводилось по техническим причинам. МРТ позвоночника показала диффузный остеопороз и единичные очаги остеолитического характера в телах поясничных позвонков размером 5–8 мм. В аспирате костного мозга с помощью проточной цитофлуориметрии выявлена популяция (14,5 %) клональных по κ-цепи плазматических клеток с aberrантным иммунофенотипом. При FISH-исследовании в выделенных с помощью магнитной метки плазматических клетках хромосомных aberrаций высокого риска, включая del(17p), t(4;14), t(14;16) и +1q, не обнаружено. От биопсии единственной почки воздержались.

Таким образом, установлен диагноз: множественная миелома, протекающая с секрецией IgGκ и протеинурией ВЖк, стадия III по ISS и стадия II по R-ISS, стандартный цитогенетический риск (ESMO, 2017). Миеломная нефропатия. Имеются показания к началу противоопухолевого лечения.

В рамках первой линии пациент получил 3 цикла противоопухолевого лечения по программе VCD и 5 циклов RVd (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон). Смена терапии была связана с ограниченным ответом (снижение секреции IgGκ на 38 %) и решением пациента отказаться от выполнения аутоТГСК. После первого цикла VCD достигнут минимальный почечный ответ (СКФ увеличилась с 17 до 45 мл/мин/1,73 м²). Наилучший противоопухолевый ответ документирован после 6 циклов терапии как ЧР, что выражалось снижением секреции IgGκ в крови на 53 % и купированием протеинурии. В последующем пациент получил 7 циклов поддерживающей терапии бортезомибом (1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни каждые 3 мес.). Токсичность ограничивалась сенсорной нейропатией II степени без болевого синдрома. Терапия проводилась вплоть до развития биохимического рецидива (появление в серии анализов белка ВЖк в моче 260–340 мг/сут). Клинических проявлений не было. Следующую линию терапии решено начинать сразу во избежание повторного повреждения почки.

В качестве второй линии проводилось лечение по программе Rd (леналидомид, дексаметазон). Ни один из новых препаратов для трехкомпонентных схем на тот момент времени в России не был зарегистрирован. В целом проведено 48 циклов терапии (36 — Rd, 12 — R). ЧР была достигнута после 3 циклов Rd, а строгая ПР — после 36 циклов (!). Из значимых осложнений лечения следует отметить тромбоз глубоких вен нижних конечностей после 6-го цикла Rd. Кроме того, последние 12 циклов, которые проводились уже без дексаметазона, осложнились 3 эпизодами кожной сыпи (рис. 14). Попытки повторного назначения леналидомида в меньших дозах (15 и 10 мг/сут) после разрешения кожной сыпи приводили к ее рецидиву через некоторое время, что послужило причиной прекращения лечения. Пациент остается под наблюдением, работает. Длительность строгой ПР без терапии ко времени подготовки публикации составляет уже более 2 лет, а общая продолжительность жизни от времени диагностики ММ — более 9 лет.



Рис. 14. Кожная сыпь по типу мультиформной эритемы на фоне приема леналидомида

Fig. 14. Erythema multiforme-like skin rash on lenalidomide therapy

22. Какие схемы в первой линии терапии наиболее часто применяются в России и других странах для лечения пациентов, не рассматриваемых в качестве кандидатов на аутоТГСК?

Наиболее часто используемыми в нашей стране схемами терапии первой линии для пациентов, не рассматриваемых в качестве кандидатов на трансплантацию, являются бортезомиб-содержащие комбинации VD (бортезомиб, дексаметазон), VDC (VD + циклофосфамид) и VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). Схема Rd в качестве первой линии терапии была зарегистрирована в России лишь в 2017 г. и пока используется редко. Цель лечения пациентов с впервые диагностированной ММ, некандидатов на трансплантацию, заключается в достижении максимально возможного по глубине ответа, поскольку у этой категории пациентов ПР также ассоциируется с лучшими показателями выживаемости. Проблема токсичности отдельных противоопухолевых схем у пожилых пациентов может быть критичной. Вопрос, какие режимы являются оптимальными: на основе двух, трех или большего количества противоопухолевых препаратов, остается открытым.

В качестве примера: в американском исследовании UPFRONT (фаза IIIB) было выполнено рандоми-

зирванное сравнение трех бортезомиб-содержащих режимов (VD, VTD, VMP) в когорте довольно пожилых пациентов (медиана возраста 73 года). В этой работе не выявлено никаких преимуществ тройных комбинаций (VTD, VMP) по сравнению с двойной (VD). Получается, что более высокая интенсивность лечения пожилых пациентов не всегда ассоциируется с лучшей выживаемостью [76].

23. Как изменяется тактика лечения у пациента с тяжелой почечной недостаточностью? Каковы показания к диагностической биопсии почки?

Почечная недостаточность — угрожающее жизни и частое осложнение ММ. Ухудшение функции почек имеет место у 20–40 % больных с впервые диагностированной ММ, которая в 2–4 % случаев может манифестировать с острого повреждения почек (ОПП), требующего проведения заместительной почечной терапии. Кроме того, повреждение почек возможно еще у 1/4 больных на этапе развития рецидивов и при рефрактерном течении ММ. Данное осложнение ассоциируется с риском ранней смерти, частыми госпитализациями из-за проблем, связанных с сосудистым доступом, инфекциями, белковыми и электролитными нарушениями.

Миеломная нефропатия потенциально обратима, и это определяет важность ранней диагностики и незамедлительного начала системной противоопухолевой терапии. На протяжении индукционной химиотерапии важны все компоненты сопроводительного лечения, включая коррекцию гиперкальциемии, адекватную гидратацию, заместительную терапию препаратами крови и фармакологический контроль системы гемостаза. Цель противоопухолевой терапии в плане миеломной нефропатии заключается в том, чтобы максимально быстро оборвать секрецию СЛЦ. Отложенное начало лечения снижает вероятность восстановления функции почек.

В последних рекомендациях IMWG была предложена обновленная детализация термина «почечная болезнь» как симптома CRAB, которая теперь подразумевает только вероятную или доказанную цилиндрическую («cast») нефропатию, обусловленную избыточной секрецией СЛЦ иммуноглобулинов. Другие варианты поражения почек, опосредованные секрецией моноклонального парапротеина, такие как болезнь накопления легких цепей, мембранопротеративный гломерулонефрит и AL-амилоидоз, рассматриваются как отдельные заболевания, не относящиеся к ММ [10]. Диагностический алгоритм анализа почечной недостаточности у пациентов с впервые установленной ММ представлен на рис. 15.

Нефробиопсия для уточнения этиологии поражения почек рекомендуется пациентам с предполагаемой «cast»-нефропатией в ситуации, когда уровень вовлеченных СЛЦ в сыворотке ниже 500 мг/л и для диагностики других заболеваний почек [77]. В случае неселективной протеинурии (преимущественно альбуминурия) в первую очередь следует исключить AL-амилоидоз. Рекомендуется окраска конго красным биоптата подкожной жировой клетчатки, слизистых,

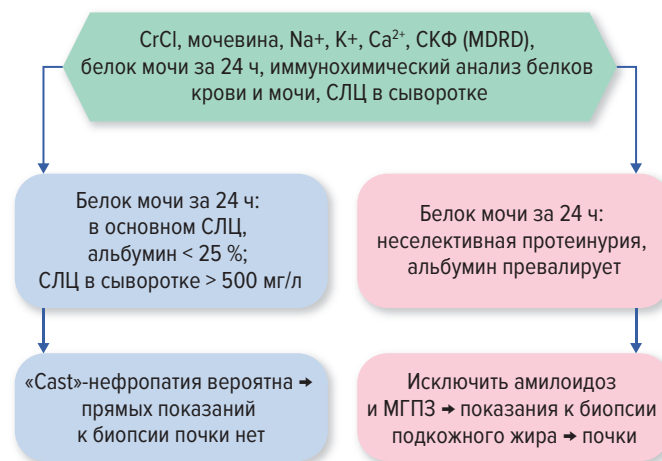


Рис. 15. Диагностический алгоритм для пациентов с первичной множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью (цит. по [77])

CrCl — клиренс креатинина; МГПЗ — моноклональная гаммапатия почечного значения; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СЛЦ — свободные легкие цепи.

Fig. 15. Diagnostic algorithm for patients with primary multiple myeloma complicated by renal failure (quoted from [77])

CrCl — creatinine clearance; МГПЗ — monoclonal gammopathy of renal significance; СКФ — glomerular filtration rate; СЛЦ — free light chains.

трепанобиоптата костного мозга и (реже) непосредственно почки.

Чаще всего ОПП при ММ является следствием избыточной продукции миеломными клетками СЛЦ моноклонального иммуноглобулина, превышающей способности клеток канальцев их реабсорбировать и катаболизировать. Усиленный эндоцитоз СЛЦ клетками проксимальных канальцев приводит к активации в них сигнальных каскадов NF-κB и MAPK, секреции провоспалительных цитокинов (IL-6, CCL2, IL-8 и TGF-β), а в конечном итоге — к развитию интерстициального фиброза и гибели перегруженных белком клеток канальцев (рис. 16) [78]. Нереабсорбированные СЛЦ соединяются с белком Тамма—Хорсфалла, образуя в просвете канальцев восковидные цилиндры («cast»-нефропатия). Развитие восходящей обструкции на фоне усиливающегося фиброза и прогрессивной гибели клеток проксимальных канальцев со временем приводит к формированию необратимой хронической болезни почек [79].

24. Как быстро следует ожидать улучшения функции почек и как оценивать почечный ответ?

Для оценки почечного ответа чаще всего используются критериями IMWG 2010 г., предусматривающими три градации: полный почечный ответ, который диагностируют при увеличении СКФ до > 60 мл/мин/1,73 м²; частичный почечный ответ при увеличении СКФ с исходного уровня < 15 до 30–50 мл/мин/1,73 м²; минимальный почечный ответ при улучшении СКФ с < 15 до 15–29 мл/мин/1,73 м² или улучшении СКФ с исходного уровня 15–29 до 30–59 мл/мин/1,73 м² [79]. Любой почечный ответ предусматривает отсут-

ствие зависимости от гемодиализа. Иначе просто невозможно рассчитать реальную СКФ.

Улучшение функции почек после начала системной лекарственной противоопухолевой терапии можно ожидать достаточно быстро. Так, по данным М.А. Dimoroulos и соавт., при бортезомиб-содержащих программах медиана времени до достижения минимального почечного ответа составила 23 дня (диапазон 4–238 дней), частичного или полного — 140 дней (диапазон 7–238 дней). Независимыми от гемодиализа пациенты становились в среднем к 217-му дню (диапазон 11–724-й день) от начала противоопухолевого лечения [80].

25. Что известно о применении противоопухолевых иммуномодулирующих препаратов в первой линии терапии у пациентов с ММ, не рассматриваемых в качестве кандидатов на аутоТГСК?

Согласно данным исследования FIRST (фаза III), непрерывная терапия леналидомидом (программа Rd) обеспечивает несомненное преимущество в 4-летней ВБП по сравнению с 18 циклами Rd и 12 — MPT (32,6 vs 14,3 и 13,6 %; $p < 0,00001$). Наибольший выигрыш получили пациенты, достигшие на программе Rd как минимум охЧР или лучшего ответа. В этой подгруппе время до следующей линии терапии составило 69,5 vs 39,9 и 37,7 мес. соответственно [81]. Возможно, пациенты с более слабым ответом после 18 циклов Rd могут получить выигрыш в выживаемости при смене терапии на альтернативную комбинацию VMP. При последовательной терапии в объеме 9 циклов Rd и 9 — VMP медиана ВБП составила 32 мес., 18-месячная ОВ — 72 % [82].

Важным вопросом является оптимальная продолжительность терапии дексаметазоном. Роль кортикостероидов понятна в начале терапии, а вот после достижения ремиссии не совсем ясна. Длительный прием дексаметазона, особенно у пожилых пациентов, — это скорее риск инфекционных, эндокринных и сердечно-сосудистых осложнений. Когда же можно остановиться? Ответ на этот вопрос получен в исследовании III фазы RV-MM-PI-0752, в котором 199 пациентов старше 65 лет с промежуточным риском были рандомизированы получать в первой линии 9 циклов Rd (леналидомид 25 мг/сут в 1–21-й день, дексаметазон 20 мг ежедневно) и далее поддерживающую терапию леналидомидом (R) в дозе 10 мг/сут в 1–21-й день каждые 28 дней без дексаметазона либо стандартную терапию Rd. В обеих группах терапию проводили до прогрессирования заболевания [83].

При медиане наблюдения 25 мес. медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составила 9,3 и 6,6 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99; $p = 0,04$) в группах терапии Rd-R и непрерывной Rd соответственно (рис. 17).

По частоте ответа статистически значимых различий между группами не было: \geq ЧР 73 vs 63 %; \geq охЧР 43 vs 35 % ($p > 0,05$). Медиана ВБП составила 18,3 vs 15,5 мес. (ОР 0,93; 95% ДИ 0,64–1,34), 18-месячная ОВ — 85 vs 85 % (ОР 0,73; 95% ДИ 0,40–1,33).

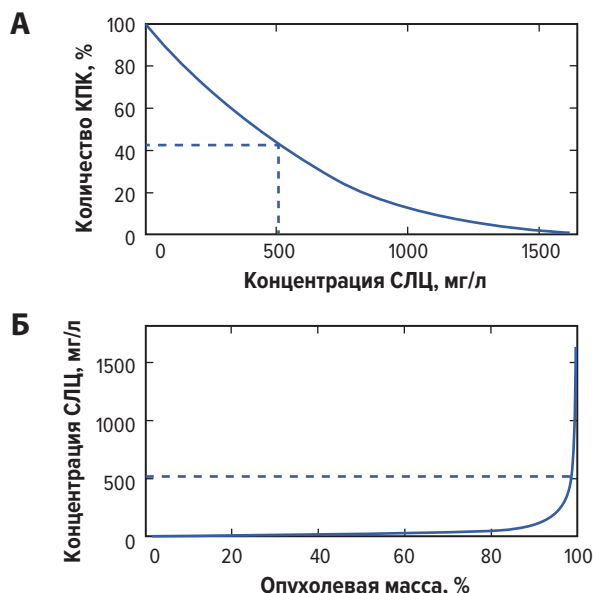


Рис. 16. Компьютерная модель прогрессирования множественной миеломы в период от обнаружения первых опухолевых клеток до развития клинических симптомов (цит. по [78]). (А) По мере увеличения секреции СЛЦ происходит гибель клеток проксимальных канальцев почек и развивается интерстициальный фиброз. (Б) Вслед за превышением порога секреции СЛЦ в сыворотке > 500 мг/л отмечается экспоненциальный рост популяции опухолевых клеток

КПК — клетки проксимальных канальцев; СЛЦ — свободные легкие цепи иммуноглобулинов.

Fig. 16. Computer model of multiple myeloma progression during the period from the detection of the first tumor cells to the appearance of clinical symptoms (quoted from [78]). (A) With increase of FLC secretion renal proximal tubule cells die and interstitial fibrosis develops. (B) After threshold crossing of serum FLC > 500 mg/L exponential growth of tumor cell population is observed

КПК — proximal tubule cells; СЛЦ — free light chains.

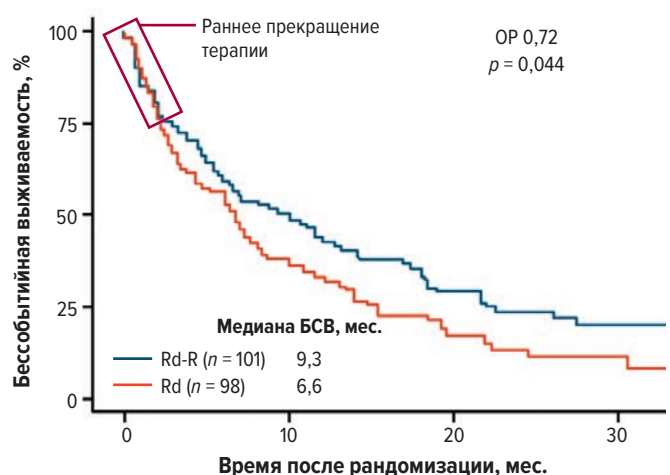


Рис. 17. Бессобытийная выживаемость в группах терапии Rd-R vs Rd у пожилых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (цит. по [83])

R — леналидомид на поддерживающем этапе; Rd — леналидомид, дексаметазон; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОР — отношение рисков.

Fig. 17. Event-free survival of Rd-R vs. Rd treated elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma (quoted from [83])

R — lenalidomide maintenance; Rd — lenalidomide, dexamethasone; BCS — event-free survival; OP — hazard ratio.

Нежелательные явления, которые учитываются при расчете БСВ (гематологическая токсичность IV степени, негематологическая токсичность III–IV степени), реже встречались в группе Rd-R, чем Rd (30 vs 39 %). Частота кожных реакций была менее 10 % в обеих группах. В целом после 9 циклов терапии Rd-R значимых токсических осложнений было меньше (3 vs 7 %). Таким образом, через 9 мес. терапии Rd-содержащими схемами целесообразно обсудить отмену дексаметазона, по крайней мере, у пациентов со стабильным ответом.

26. На проведение какого количества циклов индукционной терапии следует ориентироваться врачу, начиная противоопухолевое лечение пожилого пациента с впервые диагностированной ММ? Обсуждается ли поддерживающая терапия у этой категории больных?

При назначении программы VMP формально следует ориентироваться на 9 циклов терапии, при VD и VCD — на 8, как было в соответствующих исследованиях. Программа Rd проводится вплоть до прогрессирования или появления признаков неприемлемой токсичности, либо после 9 циклов полных Rd можно переводить на поддерживающую монотерапию леналидомидом.

В отношении поддерживающей терапии бортезомибом у неандидатов на аутоТГСК существует рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали 9 циклов VMPT (VMP + талидомид) с последующей 2-летней поддерживающей терапией по схеме VT (бортезомиб, талидомид) и 9 циклов VMP без поддерживающей терапии [84]. В этом протоколе медиана ВВП была значительно лучше при терапии VMPT-VT (35,3 мес.), чем при VMP (24,8 мес.; ОР 0,58; $p < 0,001$), так же как время до следующей линии — 46,6 vs 27,8 мес. (ОР 0,52; $p < 0,001$) и 5-летняя ОВ — 61 vs 51 % (ОР 0,70; $p = 0,01$). Однако это, конечно, заслуга не монотерапии бортезомибом, а комбинации ингибитора протеасомы и иммуномодулирующего препарата. Сказать, эффективна ли поддерживающая монотерапия бортезомибом у пациентов, не получивших аутоТГСК, затруднительно.

Длительная терапия всегда более перспективна с биологических позиций в плане возможной полной эрадикации опухоли. В частности, объединенный анализ трех больших исследований по впервые диагностированной ММ показывает, что пациенты, рандомизированные на терапию с фиксированной продолжительностью ($n = 604$), проиграли пациентам с длительной терапией ($n = 614$). Медиана ВВП составила 32 vs 16 мес. (ОР 0,47; $p < 0,001$), 4-летняя ОВ — 69 vs 60 % соответственно (ОР 0,69; $p = 0,003$) [85].

В недавно опубликованном исследовании III фазы ALCYONE было рандомизировано 706 пациентов с впервые диагностированной ММ, неандидатов на аутоТГСК, на 9 циклов VMP без поддерживающей терапии vs 9 циклов D-VMP (даратумумаб + VMP) с последующей поддерживающей терапией даратумумабом вплоть до прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 27,8 мес. в группе терапии

D-VMP медиана ВВП не достигнута vs 19,1 мес. в группе VMP (ОР 0,43; $p < 0,0001$) [86]. Данное исследование также говорит в пользу длительной терапии.

27. Пациенты с ММ — это преимущественно лица старшей возрастной группы со многими сопутствующими заболеваниями. Каков Ваш лечебный выбор именно у этой категории больных ММ? Следует ли принимать во внимание цитогенетические находки у пожилых и ослабленных больных? Существуют ли возможности улучшить прогноз у пациентов с цитогенетическими нарушениями высокого риска?

Спасибо, Евгений Александрович, за этот вопрос! Действительно, у пациентов старшей возрастной группы очень важно оценить физическое состояние и спектр сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на предстоящее лечение ММ. В 2017 г. европейскими экспертами был предложен обновленный индекс коморбидности у больных ММ (Revised Myeloma Comorbidity Index, R-MCI), который позволяет сделать предположение в отношении прогноза и рисков, связанных с терапией [87]. На основании возраста, состояния функции легких и почек, общего статуса по шкале Карновского и наличия неблагоприятных цитогенетических аберраций можно дифференцировать больных на три прогностические группы: низкого, промежуточного и высокого риска (http://myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html). В соответствии с данным инструментом пациент, описанный во 2-м клиническом наблюдении, относится к промежуточной группе риска.

Рекомендации ESMO-2017 определяют для пациентов, не рассматриваемых как кандидатов на аутоТГСК, в качестве лучших методов терапии схемы VMP, Rd и RVd [15]. Здесь я обсуждаю выбор терапии для пациентов с впервые диагностированной ММ. Альтернативой может быть очень часто применяемая у нас в стране схема VCD. У ослабленных пациентов либо больных старческого возраста можно рассматривать схему Vd или даже комбинации со старыми препаратами — МР или ВТ (бендамустин, преднизолон). У пациентов с нарушенной функцией почек также разумно начинать терапию с Vd, а после стабилизации состояния и хотя бы частичного восстановления функции почек можно перевести на трехкомпонентные схемы. Как мы уже обсуждали, при любой терапии пожилые пациенты также получают выигрыш не от фиксированного по времени лечения, а от максимально длительной, направленной на пролонгирование ответа терапии. Дозолимитирующей токсичностью бортезомиба являются нейротоксичность и гастроинтестинальные нарушения, в связи с чем важно своевременно проводить коррекцию дозы препарата. Пациенты старшего возраста гораздо легче переносят введение бортезомиба 1 раз в неделю вместо стандартных 2 раз в неделю, и при этом эффективность лечения особенно не страдает [88].

У пациентов старшего возраста с ММ высокого цитогенетического риска следует рассмотреть воз-

возможность назначения трехкомпонентной схемы RVD или RVD-lite. Более активные комбинации Dara-VMP или Dara-Rd, конечно, еще лучше в данной ситуации, но с экономических позиций в первой линии мы себе позволить их, к сожалению, пока не можем. Идеальной альтернативой бортезомибу является иксазомиб — пероральный ингибитор протеасомы второго поколения, также производное борной кислоты. При впервые диагностированной ММ терапия с помощью IRd позволяет получить ответ у 88 % пациентов, включая 32 % ПР (исследование I–II фазы). Пожилые пациенты хорошо переносят подобную терапию. Доинтенсивность иксазомиба удавалось сохранить в 96 % случаев, леналидомида — в 88 % и дексаметазона — в 92 % [89]. Назначение схемы IRd в настоящее время рекомендуется при рецидивах ММ. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы TOURMALINE-MM1 ($n = 722$) при терапии IRd в группе пациентов с высоким цитогенетическим риском медиана ВБП составила 21,4 мес. по сравнению с 9,7 мес. при терапии плацебо + Rd (ОР 0,54; $p = 0,02$). Преимущество в выживаемости отмечено у пациентов как с $del(17p)$, так и с $t(4;14)$. Особенно важно, что медиана ВБП в группе высокого риска оказалась идентичной таковой в группе стандартного цитогенетического риска — 21,4 и 20,6 мес. соответственно [90]. В отношении пациентов с впервые диагностированной ММ будем ожидать результатов исследования TOURMALINE-MM2.

28. Каковы возможности профилактики артериальных и венозных тромбозов у пациентов, получающих противоопухолевые иммуномодулирующие препараты?

Риск тромботических осложнений при ММ достаточно высок. Вероятность возникновения венозных тромбозов (ВТЭО), включая тромбозы глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА, за 5 лет наблюдения выше в 4,6 раза (95% ДИ 4,1–5,1), чем в общей популяции, а артериальных тромбозов (инфаркт миокарда, инсульт) — в 1,5 раза (95% ДИ 1,4–1,6). Удивительно, что при МГНЗ, собственно говоря не требующей никакого лечения, риск также выше в 2,1 (95% ДИ 1,7–2,5) и 1,3 раза (95% ДИ 1,2–1,4) соответственно [91]. Противомиеломная терапия повышает риск тромбозов. Наибольшим тромбогенным потенциалом, как оказалось, обладают комбинации иммуномодуляторов с дексаметазоном. Терапия RD, если она проводится без антитромботической профилактики, сопровождается ВТЭО в 15–19 % случаев [92, 93]. При монотерапии леналидомидом риск не превышает 2 %. Одобренными опциями для профилактики ВТЭО в соответствии с рекомендациями IMWG и NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) являются аспирин в дозе 81–325 мг/сут, низкомолекулярные гепарины в дозе, эквивалентной 40 мг/сут эноксапарина, и полные дозы варфарина (целевое МНО 2,0–3,0) [94]. Выбор терапии определяется риском развития указанных осложнений. Новые пероральные антикоагулянты официально в рекомендации не входят. Однако данные по применению

Таблица 6. Шкала рисков венозных тромботических осложнений у больных множественной миеломой, получающих терапию иммуномодуляторами [96]

Предиктор	Баллы
Терапия любым иммуномодулятором	4
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	1
Переломы костей таза и нижних конечностей	4
Эритропоэз-стимулирующие агенты	1
Доксорубин	3
Дексаметазон:	
● высокие дозы (≥ 480 мг/мес.)	4
● низкие дозы	2
Этническое происхождение (Азия, острова Тихого Океана)	-3
ВТЭО в анамнезе до диагностики ММ	5
Центральный венозный катетер	2
НМГ или варфарин:	
● терапевтические дозы	-4
● профилактические дозы	-3

ВТЭО — венозные тромбозы; ММ — множественная миелома; НМГ — низкомолекулярный гепарин.

с профилактической целью, в т. ч. у пациентов с ММ, апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки выглядят весьма убедительно [95]. Профилактику антикоагулянтами следует проводить как минимум на протяжении первых 6 мес. противоопухолевого лечения [94, 95].

В 2019 г. американскими исследователями была предложена специализированная шкала для расчета риска ВТЭО у пациентов с ММ, получающих иммуномодулирующие препараты (табл. 6) [96]. В данной системе на большой когорте пациентов ($n = 4256$) валидированы прогностические критерии, рекомендуемые экспертами IMWG/NCCN. Такие почти традиционные факторы, как недавно выполненное хирургическое вмешательство, наличие сахарного диабета и заболевания почек, никак не влияли на риск тромботических осложнений и исключены из новой шкалы.

Кумулятивная частота ВТЭО за 6 мес. у пациентов, набравших по данной шкале ≤ 3 (стандартный), 4–7 (высокий) и ≥ 8 баллов (очень высокий риск) составила 3,3, 8,3 и 15,2 % соответственно [96]. По мнению авторов, пациентам с ≤ 3 баллов вообще никакая профилактика не требуется, поскольку риск невелик. В европейской популяции, судя по методике расчетов, таких пациентов почти не будет.

В России в реальной практике чаще всего для профилактики ВТЭО при терапии иммуномодулирующими препаратами используется аспирин. Виною тому стоимость. В соответствии с текущими рекомендациями IMWG/NCCN аспирин можно назначать только пациентам с ММ низкого риска, т. е. тем, у кого, кроме собственно применения иммуномодуляторов, нет других предикторов ВТЭО. Целесообразность назначения аспирина для профилактики ВТЭО вызывает вопросы. Ни при каком другом онкологическом заболевании с такой целью он не используется. Собственно говоря, показание для аспирина при ММ возникло в результате проведения 2 рандомизированных исследований. В первом 667 пациентов с впервые диагностированной ММ, получавших талидомид-содержащие схемы, ран-

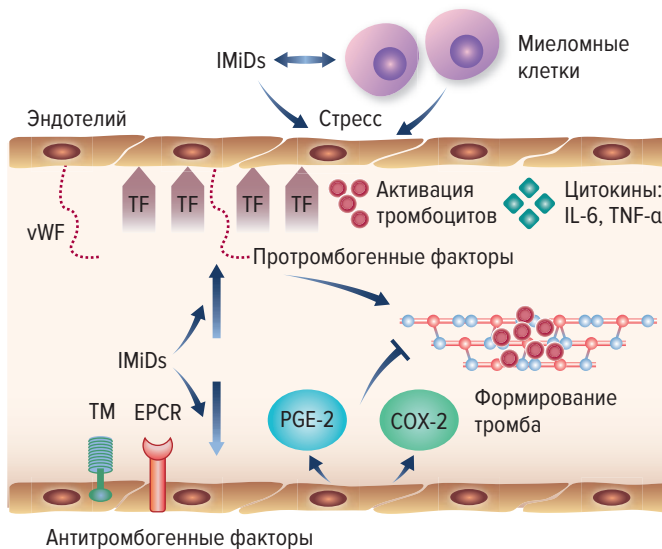


Рис. 18. Предполагаемый механизм развития венозных тромботических осложнений, связанных с применением иммуномодулирующих препаратов (цит. по [99])

COX-2 — циклооксигеназа-2; EPCR — рецептор эндотелиального протеина С; IL-6 — интерлейкин-6; IMiDs — иммуномодулирующие препараты; PGE-2 — простагландин E2; TF — тканевой фактор; TM — тромбомодулин; TNF- α — фактор некроза опухоли α ; vWF — фактор фон Виллебранда.

Fig. 18. Suggested mechanism of the development of venous thrombotic complications associated with immunomodulatory drugs (quoted from [99])

COX-2 — cyclooxygenase-2; EPCR — endothelial protein C receptor; IL-6 — interleukin-6; IMiDs — immunomodulatory drugs; PGE-2 — prostaglandin E2; TF — tissue factor; TM — thrombomodulin; TNF- α — tumor necrosis factor α ; vWF — von Willebrand factor.

домизировали в группы аспирина в дозе 100 мг/сут, фиксированной дозы варфарина 1,25 мг/сут и эноксапарина 40 мг/сут [97]. Во втором исследовании 342 первичных пациента, получавших терапию RD, были рандомизированы на профилактику аспирином 100 мг/сут или эноксапарином 40 мг/сут [98]. В результате аспирин показал сопоставимые результаты с эноксапарином и только варфарин, который назначали без коррекции МНО, признан неадекватным.

Объяснение действия аспирина как средства профилактики ВТЭО, связанных с применением иммуномодулирующих препаратов, все-таки есть. Как оказалось, иммуномодуляторы изменяют соотношение между про- и антикоагулянтными белками эндотелия и именно в эти процессы может вмешиваться аспирин (рис. 18) [99].

Иммуномодулирующие препараты могут изменять баланс про- и антикоагулянтных белков на поверхности эндотелиальных клеток, стимулируя экспрессию фосфатидилсерина, тканевого фактора, активированного гликопротеида GPIIb/IIIa и, наоборот, ингибируя экспрессию рецептора эндотелиального протеина С и тромбомодулина. Иммуномодуляторы могут через катепсин G активировать тромбоциты, повышать активность фактора VIII и фактора фон Виллебранда, ингибировать продукцию циклооксигеназы-2 и синтез простагландина E2, в конечном счете приводя к стрессу и повреждению эндотелиальных клеток.

Таким образом, часть пациентов, не имеющих никаких факторов риска, может на всем протяжении

лечения получать только аспирин. Пациенты с факторами риска как минимум первые 6 мес. должны получать антикоагулянты. Таких пациентов в реальной жизни большинство.

29. Каковы перспективы современной противоопухолевой терапии с точки зрения полного излечения пациентов с ММ?

В течение последних 5 лет мы стали свидетелями целой серии открытий в понимании патогенеза ММ, отдельных патофизиологических механизмов, лежащих в основе онкогенеза и создания новых таргетных препаратов. С помощью ставших доступными новых иммуномодулирующих препаратов, ингибиторов протеасомы и моноклональных антител стало возможным получение МОБ-отрицательных ответов даже у пациентов с рецидивами ММ. Многие стали понятны в механизмах клеточной и молекулярной резистентности к отдельным классам препаратов, роли костномозгового окружения в поддержании жизнеспособности опухолевых клеток. Будущее терапии ММ, несомненно, лежит в области иммунологии. Перспективным выглядит таргетная Т-клеточная иммунотерапия, направленная против ВСМА, особенно если она будет применяться в первой линии терапии в комбинациях с новыми агентами, моноклональными антителами (CD38, SLAMF7), ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и модуляторами активности цереблona. Потенциальное излечение, по крайней мере, части пациентов с ММ — это уже дело ближайших лет.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rustizky J. Multiples myelom. Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie. 1873;3(1-2):162-72. doi: 10.1007/BF02911073.
2. Jones BH. Papers on chemical pathology. Lancet. 1847;50(1247):88-92. doi: 10.1016/S0140-6736(02)86528-X.
3. Dalrymple J. On the microscopical character of mollities ossium. Dublin QJ Med Sci. 1846;2(1):85-95. doi: 10.1007/BF02963147.
4. Macintyre W. Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. J Royal Soc Med. 1850;MCT-33(1):211-32. doi: 10.1177/095952875003300113.
5. Kahler O. Zur Symptomalogie des multiple Myleoms: Beobachtung von Albo-mosurie. Prager Medizinische Wochenschrift. 1889;14:45.
6. Roberts J. Marrow Me: One Man's Entrance into the Merry World of Multiple Myeloma. Altadena: Bitingduck Press LLC; 2019. p. 176.
7. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона в 86 томах. СПб.: Семеновская Типолитография (И.А. Ефрона), 1890-1907. Т. 27. 509 с. [Enciklopedicheski slovar' Brokgauza i Efrona v 86 tomakh. (The Brockhaus and Efron encyclopedic dictionary in 86 volumes.) St. Petersburg: Semenovskaya Tipolitografiya (I.A. Efrona) Publ.; 1890-1907. Vol. 27. 509 p. (In Russ)]
8. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med. 2018;378(3):241-9. doi: 10.1056/NEJMoa1709974.
9. Muchtar E, Kumar SK, Magen H, Gertz MA. Diagnosis and management of smoldering multiple myeloma: the razor's edge between clonality and cancer. Leuk Lymphoma. 2018;59(2):288-99. doi: 10.1080/10428194.2017.1334124.
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
11. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;365(5):474-5. doi: 10.1056/NEJM1106428.
12. Kastritis E, Terpos E, Moullopoulos L, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. Leukemia. 2013;27(4):947-53. doi: 10.1038/leu.2012.309.
13. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2013;27(4):941-6. doi: 10.1038/leu.2012.296.

14. Thanendrarajan S, Tian E, Qu P, et al. The level of deletion 17p and biallelic inactivation of TP53 has a significant impact on clinical outcome in multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102(9):e364–e367. doi: 10.3324/haematol.2017.168872.
15. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl_4):iv52–iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096.
16. An G, Xu Y, Shi L, et al. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value. *Haematologica*. 2014;99(2):353–9. doi: 10.3324/haematol.2013.088211
17. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol*. 2013;162(1):50–61. doi: 10.1111/bjh.12346.
18. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
19. Gay F, Cerrato Ch, Petrucci MT, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: Results from the FORTE trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl):8002. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8002.
20. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4529–35. doi: 10.1200/JCO.2013.49.0086.
21. Moor I, Bacher VU, Jeker B, et al. Peripheral flow-MRD status at the time of autologous stem cell collection predicts outcome in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(12):1599–602. doi: 10.1038/s41409-018-0245-y.
22. Kumar L, Ramavath D, Kataria B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *Indian J Med Res*. 2019;149(6):730–9. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1593_18.
23. Saxe D, Seo EJ, Bergeron MB, Han JY. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1):5–14. doi: 10.1111/ijlh.12882.
24. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*. 2003;102(7):2562–7. doi: 10.1182/blood-2003-02-0493.
25. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(22):2401–9. doi: 10.1182/blood-2017-06-788786.
26. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*. 2015;125(9):1411–7. doi: 10.1182/blood-2014-11-612069.
27. Классификация mSMART 3.0 [электронный документ]. Доступно по: https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5b802d8270a6adbc6a79a678/1535126914646/Risk+Strat+3.0rev_svr.pdf. Ссылка активна на 30.11.2019.
- [Классификация mSMART 3.0. (mSMART 3.0 classification.) [Internet]. Available from: https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5b802d8270a6adbc6a79a678/1535126914646/Risk+Strat+3.0rev_svr.pdf. [accessed 30.11.2019]. (In Russ)]
28. Knop S, Engelhardt M, Liebisch P, et al. Allogeneic transplantation in multiple myeloma: long-term follow-up and cytogenetic subgroup analysis. *Leukemia*. 2019. doi: 10.1038/s41375-019-0537-2.
29. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495–502. doi: 10.1056/NEJMoa032290.
30. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434–41. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2509.
31. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica*. 2007;92(7):928–35. doi: 10.3324/haematol.11168.
32. Mai EK, Benner A, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*. 2016;173(5):731–41. doi: 10.1111/bjh.13994.
33. Gagelmann N, Eikema DJ, Koster L, et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.004.
34. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955–62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.
35. Mahajan S, Tandon N, Kumar S. The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(5):123–33. doi: 10.1177/2040620718761776.
36. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, et al. Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):401. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.401.401
37. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). *Blood*. 2016;128(22):LBA-1. doi: 10.1182/blood.V128.22.LBA-1.LBA-1.
38. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3059–68. doi: 10.1182/blood-2014-11-568907.
39. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
40. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2911–8. doi: 10.1200/JCO.2017.2.2975.
41. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895–905. doi: 10.1056/NEJMoa1402888.
42. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782–91. doi: 10.1056/NEJMoa114138.
43. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770–81. doi: 10.1056/NEJMoa114083.
44. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1759–69. doi: 10.1056/NEJMoa1112704.
45. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, et al. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):8001.
46. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn Ch, et al. Lenalidomide Is a Highly Effective Maintenance Therapy in Myeloma Patients of All Ages; Results of the Phase III Myeloma XI Study. *Blood*. 2016;128(22):1143. doi: 10.1182/blood.V128.22.1143.1143.
47. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32(2):383–90. doi: 10.1038/leu.2017.211.
48. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):929–36. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5807.
49. Htu M, D'Souza A, Krishnan A, et al. Autologous/Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation versus Tandem Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Comparison of Long-Term Postrelapse Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):478–85. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.024.
50. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G, et al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica*. 2019;104(2):370–9. doi: 10.3324/haematol.2018.200881.
51. Sahebi F, Garderet L, Kanate AS, et al. Outcomes of Haploidentical Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: An EBMT/CIBMTR Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):335–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.018.
52. Alsina M, Becker PS, Zhong X, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(8):1183–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.04.014.
53. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21–3. doi: 10.4065/78.1.21.
54. Body JJ, Pereira J, Sleeboom H, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events: results from a retrospective European study. *Eur J Health Econ*. 2016;17(6):711–21. doi: 10.1007/s10198-015-0716-7.
55. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347–57. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7901.
56. Raju N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370–81. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
57. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781–94. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
58. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079–87. doi: 10.3324/haematol.2018.194118.

59. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017;31(1):115–22. doi: 10.1038/leu.2016.186.
60. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med*. 1974;133(5):813–8. doi: 10.1001/archinte.133.5.813.
61. Gundersen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(1):8. doi: 10.1007/s11912-019-0754-x.
62. Jurczynszyn A, Radocha J, Davila J, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol*. 2018;180(6):831–9. doi: 10.1111/bjh.15092.
63. Cifola I, Lionetti M, Pinatel E, et al. Whole-exome sequencing of primary plasma cell leukemia discloses heterogeneous mutational patterns. *Oncotarget*. 2015;6(19):17543–58. doi: 10.18632/oncotarget.4028.
64. Lionetti M, Barbieri M, Manzoni M, et al. Molecular spectrum of TP53 mutations in plasma cell dyscrasias by next generation sequencing: an Italian cohort study and overview of the literature. *Oncotarget*. 2016;7(16):21353–61. doi: 10.18632/oncotarget.7241.
65. Mosca L, Musto P, Todoerti K, et al. Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles. *Am J Hematol*. 2013;88(1):16–23. doi: 10.1002/ajh.23339.
66. Chiecchio L, Dagrada GP, White HE, et al. Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48(7):624–36. doi: 10.1002/gcc.20670.
67. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817–25. doi: 10.1182/blood-2012-05-425934.
68. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):953–64. doi: 10.1016/S1473-0245(18)30354-1.
69. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055–66. doi: 10.1016/S1473-0245(13)70380-2.
70. Richardson PG, Attal M, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl):8004. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8004.
71. Usmani SZ, Diels J, Ito T, et al. Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: An adjusted treatment comparison. *Am J Hematol*. 2017;92(8):E146–E152. doi: 10.1002/ajh.24781.
72. Franssen LE, Nijhof IS, Bjorklund CC, et al. Lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone modulates Ikaros and Aiolos in lymphocytes, resulting in immunostimulatory effects in lenalidomide-refractory multiple myeloma patients. *Oncotarget*. 2018;9(74):34009–21. doi: 10.18632/oncotarget.26131.
73. Gorgun G, Samur MK, Cowens KB, et al. Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade-Induced Immune Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(20):4607–18. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0200.
74. Fujiwara Y, Sun Y, Torphy RJ, et al. Pomalidomide Inhibits PD-L1 Induction to Promote Antitumor Immunity. *Cancer Res*. 2018;78(23):6655–65. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1781.
75. Moreau P, Sonneveld P, Boccadoro M, et al. CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a consensus statement from The European Myeloma Network. *Haematologica*. 2019. doi: 10.3324/haematol.2019.224204.
76. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase III Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3921–9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7618.
77. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544–57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
78. Walk JC, Ayati BP, Holstein SA. Modeling the Effects of Multiple Myeloma on Kidney Function. *Sci Rep*. 2019;9(1):1726. doi: 10.1038/s41598-018-38129-7.
79. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4976–84. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8791.
80. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol*. 2016;91(5):499–502. doi: 10.1002/ajh.24335.
81. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(3):301–10. doi: 10.1182/blood-2017-07-795047.
82. Mateos MV, Martinez-Lopez J, Hernandez MT, et al. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. *Blood*. 2016;127(4):420–5. doi: 10.1182/blood-2015-08-666537.
83. Larocca A, Salvini M, De Paoli L, et al. Efficacy and Feasibility of Dose/Schedule-Adjusted Rd-R Vs. Continuous Rd in Elderly and Intermediate-Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: RV-MM-PI-0752 Phase III Randomized Study. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):305. doi: 10.1182/blood-2018-99-111796.
84. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):634–40. doi: 10.1200/JCO.2013.52.0023.
85. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, et al. Continuous Therapy Versus Fixed Duration of Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3459–66. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2466.
86. Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, et al. One-Year Update of a Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Patients (Pts) with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Alcyone. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):156. doi: 10.1182/blood-2018-156.
87. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910–21. doi: 10.3324/haematol.2016.162693.
88. Ozaki S, Hata H, Abe M, et al. Reduced frequency treatment with bortezomib plus dexamethasone for elderly patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase 2 study of the Japanese Myeloma Study Group (JMSG-0902). *Ann Hematol*. 2016;95(6):921–9. doi: 10.1007/s00277-016-2661-7.
89. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up including ixazomib maintenance. *Leukemia*. 2019;33(7):1736–46. doi: 10.1038/s41375-019-0384-1.
90. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621–34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.
91. Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010(1):437–44. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.437.
92. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133–42. doi: 10.1056/NEJMoa070596.
93. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):29–37. doi: 10.1016/S1473-0245(09)70284-0.
94. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1289–303. doi: 10.6004/jnccn.2018.0084.
95. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol*. 2019;94(6):635–40. doi: 10.1002/ajh.25459.
96. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1176–84. doi: 10.1002/ajh.25603.
97. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):986–93. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6844.
98. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933–9. doi: 10.1182/blood-2011-03-344333.
99. Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):980–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3350.