

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL TRIALS

Эффективность и токсичность индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования

Efficacy and Toxicity of Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis: Results of a Prospective Single-Center Clinical Study

И.Г. Рехтина, В.А. Хышова, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева

IG Rehtina, VA Khyshova, MV Solov'ev, LP Mendeleeva

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Оценить результаты индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом (AL-A).

Aim. To assess the outcomes of induction therapy in patients with newly diagnosed systemic AL amyloidosis (AL-A).

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое клиническое исследование включено 60 пациентов (32 женщины, 28 мужчин) с впервые диагностированным системным AL-A I–IIIA стадии. Медиана возраста составила 59 лет (диапазон 34–74 года). В качестве терапии первой линии у 57 пациентов применялась программа BorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). У 3 пациентов лечение проводилось по схеме RCd (леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон). При недостаточной эффективности или выраженной токсичности пациентов ($n = 24$) переводили на вторую линию индукционной терапии леналидомидом или мелфаланом в сочетании с дексаметазоном. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) выполнена 11 (18 %) пациентам.

Materials & Methods. The prospective single-center clinical study enrolled 60 patients (32 women and 28 men) with newly diagnosed systemic AL-A stage I/IIIA. The median age was 59 years (range 34–74 years). In 57 patients, BorCyDex (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) was used as first-line therapy. RCd regimen (lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone) was administered to 3 patients. Patients with the lack of efficacy or pronounced toxicity ($n = 24$) received second-line induction therapy with lenalidomide or melphalan combined with dexamethasone. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was administered to 11 (18 %) patients.

Результаты. Целевая степень гематологического ответа (полная ремиссия [ПР] и очень хорошая частичная ремиссия [охЧР]) на терапию BorCyDex достигнута у 62 % пациентов. В результате всех линий индукционной терапии, включая аутоТГСК, целевая степень ответа повысилась до 69 %, в т. ч. у 7/51 (14 %) — строгая ПР (сПР), у 8/51 (16 %) — ПР, у 20/51 (39 %) — охЧР. Почечный ответ после терапии BorCyDex констатирован у 10/38 (26 %) пациентов, сердечный — у 6/31 (19 %), печеночный — у 4/5 (80 %). После всех линий терапии с аутоТГСК органный ответ (по ≥ 1 органа) наблюдался у 15/46 (32 %) больных. Клинический ответ отмечался у всех пациентов при достижении сПР, у 67 % — при ПР, у 47 % — при охЧР ($p = 0,04$). При меньшей степени гематологического ответа клинического улучшения не наблюдалось. Медиана безрецидивной выживаемости (без признаков гематологического и клинического прогрессирования) при сроке наблюдения 36 мес. не достигнута. 3-летняя общая выживаемость со-

Results. Hematologic targeted response (complete remission [CR] and very good partial remission [VGPR]) to BorCyDex was achieved in 62 % of patients. As a result of all lines of induction therapy, including auto-HSCT, targeted response increased to 69 %, specifically in 7/51 (14 %) patients with stringent CR (sCR), 8/51 (16 %) patients with CR, and 20/51 (39 %) patients with VGPR. Renal response after BorCyDex was registered in 10/38 (26 %) patients, 6/31 (19 %) patients showed heart response, and in 4/5 (80 %) patients liver response was reported. All therapy lines with auto-HSCT led to organ response (in ≥ 1 organ) in 15/46 (32 %) patients. Clinical response was shown by all patients with achieved sCR, by 67 % of patients with CR, and 47 % with VGPR ($p = 0.04$). With lower hematologic response rates, no clinical improvement was observed. With follow-up duration of 36 months, the median disease-free survival (without signs of hematologic and clinical progression) was not achieved. The 3-year overall survival was 80 %. Mortality during induction therapy was 10 % (6 patients died, including 2 patients with COVID-19). The planned 6 courses of BorCyDex could be completed only in 13 (23 %) out of 55

ставила 80 %. Летальность во время индукционной терапии составила 10 % (умерло 6 пациентов, в т. ч. 2 на фоне инфекции COVID-19). Планируемые 6 курсов BorCyDex удалось провести лишь у 13 (23 %) из 55 пациентов. Во время индукционной терапии по программе BorCyDex умерло 4 пациента. Терапия была досрочно прекращена у 7 (12 %) из 55 больных ввиду ее неэффективности, у 22 (39 %) — из-за развития тяжелой периферической и автономной полинейропатии. У 9/55 (16 %) пациентов отмечалось резкое нарастание NT-proBNP при достигнутом гематологическом ответе, что сопровождалось сердечно-сосудистыми осложнениями и послужило причиной отмены противоопухолевого лечения.

Заключение. Низкая обратимость органных дисфункций остается краеугольным камнем в проблеме лечения AL-A. Глубина гематологического ответа (достижение ПР) имеет основополагающее значение для достижения клинического эффекта. Полученные данные подтвердили высокую токсичность схемы BorCyDex у больных AL-A. Несмотря на достигнутые успехи в терапии AL-A, связанные с применением ингибиторов протеасом, необходимы новые, более эффективные подходы к лечению этого заболевания.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, бортезомиб, леналидомид, эффективность, токсичность.

Получено: 31 октября 2022 г.

Принято в печать: 3 марта 2023 г.

Для переписки: Виктория Александровна Хышова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(983)413-02-00; e-mail: viktoria2102@icloud.com

Для цитирования: Рехтина И.Г., Хышова В.А., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Эффективность и токсичность индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2023;16(2):166–73.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-166-173

patients. During the induction therapy using BorCyDex, 4 patients died. The treatment was discontinued in 7/55 (12 %) patients due to its inefficacy and in 22/55 (39 %) patients because of severe peripheral and autonomic polyneuropathy. Nine (16 %) out of 55 patients with the achieved hematologic response showed excessive NT-proBNP elevation, which was accompanied by cardiovascular complications and provided ground for chemotherapy withdrawal.

Conclusion. Low organ recovery rate remains the most challenging issue for AL-A treatment. Hematologic response depth (achieved CR) is a critical factor in achieving clinical effect. The obtained data confirmed high toxicity of BorCyDex regimen in AL-A patients. Despite the advances in AL-A therapy which are associated with the use of proteasome inhibitors, treatment of this disease calls for new and more effective approaches.

Keywords: AL amyloidosis, bortezomib, lenalidomide, efficacy, toxicity.

Received: October 31, 2022

Accepted: March 3, 2023

For correspondence: Viktoriya Aleksandrovna Khyshova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(983)413-02-00; e-mail: viktoria2102@icloud.com

For citation: Rehtina IG, Khyshova VA, Solov'ev MV, Mendeleeva LP. Efficacy and Toxicity of Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis: Results of a Prospective Single-Center Clinical Study. Clinical oncohematology. 2023;16(2):166–73. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-166-173

ВВЕДЕНИЕ

AL-амилоидоз (AL-A) — вторая по частоте (после множественной миеломы) плазмоклеточная неоплазия с заболеваемостью 8–14 человек на 1 млн населения в год [1, 2]. Прогноз определяется степенью дисфункции вовлеченных органов, в первую очередь сердца. Терапия AL-A направлена на редукцию клональных плазматических клеток, секретирующих моноклональные свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов, входящих в состав амилоида. В настоящее время убедительно доказано, что остановить прогрессирование поражения внутренних органов и уменьшить степень органной дисфункции можно лишь при достижении глубокого гематологического ответа [3, 4].

Наиболее эффективный подход в лечении AL-A предусматривает высокодозную консолидацию мелфаланом с последующей трансплантацией аутоло-

гичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). По данным ретроспективного исследования, включавшего 629 пациентов с AL-A, которым выполнена аутоТГСК, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 7,63 года, при этом 28,6 % больных остаются под наблюдением в течение 20 лет [3]. К сожалению, выполнить аутоТГСК удается лишь у 20–25 % пациентов, у большинства больных выявляются противопоказания в виде выраженной дисфункции внутренних органов [5].

В качестве первой линии терапии у пациентов с впервые диагностированным AL-A применяют бортезомиб в сочетании с циклофосфамидом или мелфаланом и дексаметазоном [4, 6, 7]. Гематологический ответ на терапию BorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) отмечается у 65–75 % больных, в т. ч. полная ремиссия (ПР) — у 24–49 %, очень хорошая частичная ремиссия (охЧР) — у 26–27 %. Улучшение функции сердца наблюдается у 17–61 %

пациентов, почек — у 15,4–53,0 %, печени — у 21–32 % [4, 8, 9]. Отмечается, что частота сердечного ответа уменьшается в зависимости от тяжести поражения миокарда: при I стадии улучшение функции сердца наблюдается у 29 % больных, при IIIA стадии — у 17 %, при IIIB — лишь у 4 %. При анализе частоты почечного ответа столь выраженных различий в зависимости от степени поражения почек не выявлено (27, 26 и 18 % при I, II и III стадиях соответственно) [8].

Медиана времени до второй линии терапии крайне вариабельная и составляет от 13 мес. до 7 лет [4, 8].

Обращает на себя внимание, что результаты эффективности терапии по программе VorCyDex существенно варьируют в различных исследованиях, что может быть обусловлено различиями в дозах противоопухолевых препаратов и режимах их введения, а также критериями оценки ответа.

Тяжелая дисфункция внутренних органов — причина высокой летальности в процессе индукционной терапии. В исследовании, включавшем 916 пациентов с AL-A, 40 % больных умерли в течение первых 6 мес. терапии VorCyDex. В течение года умерло 45,8 % больных с поражением сердца и 25 % — с поражением почек [4]. В этой связи крайне важным аспектом является токсичность терапии VorCyDex при AL-A. По данным литературы, токсичность III–IV степени при использовании схемы VorCyDex составляет 20–50 % [4, 18]. Вместе с тем, по другим данным, нежелательные серьезные побочные эффекты на фоне этой терапии были единичными [8].

В связи с противоречивыми данными мы приводим собственные результаты индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-A. Анализ проведен с учетом последних принятых международных критериев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее проспективное одноцентровое клиническое исследование включено 60 пациентов с впервые диагностированным AL-A. Определение типа белка-предшественника амилоида проводили иммуногистохимическим методом. Стадию заболевания устанавливали по Mayo Cardiac Staging System [10]. Медиана возраста пациентов составила 59 лет (диапазон 34–74 года), соотношение мужчин/женщин — 28:32. Концентрацию СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки определяли методом нефелометрии. У 3 пациентов в дебюте отмечалась периферическая полинейропатия/ортостатическая гипотония. По этой причине проводилась индукционная терапия, включавшая леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон (RCd). У остальных 57 пациентов в качестве первой линии применялась программа VorCyDex, в т. ч. у 4 больных в сочетании с даратумумабом (DaraVorCyDex). Дозы препаратов в схеме VorCyDex различались в зависимости от степени вовлечения сердца.

Пациентам без вовлечения сердца терапия проводилась по протоколу:

- бортезомиб — 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- циклофосфамид — 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

- дексаметазон — 40 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни.

Начало следующего курса на 21-й день.

Больным с поражением сердца во время первого курса снижали дозы препаратов. Протокол терапии при поражении сердца:

- бортезомиб — 1 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни 1-го курса;
- циклофосфамид — 300 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 1-го курса;
- дексаметазон — 20 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни 1-го курса.

При отсутствии осложнений и признаков кардиотоксичности со 2-го курса бортезомиб и дексаметазон вводили в полной дозе по схеме:

- бортезомиб — 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- циклофосфамид — 300 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни;
- дексаметазон — 40 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни.

Начало следующего курса на 21-й день.

У пациентов старше 70 лет со многими сопутствующими заболеваниями, асцитом, перикардальным и/или плевральным выпотом, рефрактерностью к диуретикам разовая доза дексаметазона составляла 20 мг.

Планировалось 6 курсов индукционной терапии.

Вторую линию индукционной терапии проводили 24 больным, в т. ч. 8 — с частичной ремиссией (ЧР) и отсутствием клинического ответа, 7 — в связи с отсутствием гематологического ответа, 9 — ввиду токсичности III–IV степени при первой линии лечения. Терапия леналидомидом и дексаметазоном проведена 12 больным, мелфаланом и дексаметазоном — 5, даратумумабом в монорежиме — 4, даратумумабом в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном — 3. Улучшить достигнутый ранее противоопухолевый эффект удалось у 6 (25 %) из 24 пациентов: у 4 — при терапии леналидомидом и дексаметазоном, у 1 — при терапии мелфаланом и дексаметазоном, у 1 — при терапии даратумумабом, леналидомидом и дексаметазоном.

Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК выполнена у 11/60 (18 %) пациентов. Летальность, связанная с трансплантацией, составила 9 % (умерла 1 больная). После аутоТГСК у 2/11 (20 %) больных отмечалось углубление гематологического ответа.

Гематологический и клинический ответы оценивали на основании критериев Международного общества по амилоидозу (International Society of Amyloidosis) после окончания индукционной терапии, далее — динамическое наблюдение 1 раз в 6 мес. в течение 3 лет [11, 12]. Помимо этого выделяли строгую ПР (сПР) при разнице концентраций вовлеченных и невовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов менее 10 мг/л и отсутствии плазматических клеток с aberrantным иммунофенотипом при подсчете 2 млн клеток костного мозга [13, 14].

В зависимости от уровня парапротеина заболевание считали «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке 10 г/л и более или 200 мг и более в суточной моче либо при разнице вовлеченных и невовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов более 50 мг/л. «Малоизмеряемым» считали заболевание, если исходно разница концентраций СЛЦ иммуноглобулинов составляла 20–50 мг/л, а концентрация

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с AL-амилоидозом (n = 60)

| Показатель | Число пациентов, n (%) |
|---|------------------------|
| Медиана (диапазон) числа плазматических клеток в костном мозге, % | 5,4 (1–41) |
| Изотип легких цепей | |
| κ | 18 (30) |
| λ | 42 (70) |
| Изотип тяжелых цепей | |
| Отсутствие секреции | 39 (66) |
| IgG | 19 (31) |
| IgA | 2 (3) |
| Пациенты с «малоизмеряемым» AL-A | 8 (13) |
| Поражение сердца | 46 (77) |
| I стадия | 3 (5) |
| II стадия | 25 (42) |
| IIIА стадия | 18 (30) |
| Поражение других органов | |
| Почки | 43 (80) |
| Печень | 11 (18) |
| Мягкие ткани | 8 (13) |
| Периферическая нервная система | 7 (12) |
| Легкие | 6 (10) |
| Кости | 3 (5) |
| Желудок | 1 (1) |
| Кишечник | 1 (1) |
| Сочетание с MM | 8 (15) |

AL-A — AL-амилоидоз; MM — множественная миелома.

парапротеина была менее 10 г/л. При «малоизмеряемом» заболевании результат терапии оценивали как частичный ответ, если после лечения разница СЛЦ составляла менее 10 мг/л. Заболевание считали «неизмеряемым», если в дебюте разница СЛЦ составляла менее 20 мг/л, а содержание парапротеина было менее 10 г/л. В подобных ситуациях оценивали только сПР по результатам проточной цитофлуориметрии [4, 15, 16].

Пациентам с ЧР и ниже после первой линии терапии, а также с неприемлемой токсичностью проводили вторую линию индукционной терапии с применением леналидомида, мелфалана или даратумумаба.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 г. (США). Кривые выживаемости построены с применением метода Каплана—Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов и терапии

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Во время индукционной терапии умерло 6 (10 %) из 60 пациентов, в т. ч. 2 на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Индукционная терапия по программе VorCyDex проводилась 4 больным, по программе RCd — 2. Эти пациенты исключены из дальнейшего анализа.

У 8 (13 %) из 60 больных показатели моноклональной секреции соответствовали критериям «малоизмеряемого» AL-A, в т. ч. у 1 пациента — «неиз-

Таблица 2. Показатели моноклональной секреции у пациентов с «малоизмеряемым» системным AL-A до и после индукционной терапии

| Пациент | Проводимое лечение (количество курсов) | Вовлеченная СЛЦ, мг/л | | Разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ, мг/л | | Отношение вовлеченной СЛЦ к невовлеченной | | Парапротеин, г/л | | Следы ВJ в моче | | Гематологический ответ |
|---------|--|-----------------------|---------------|---|---------------|---|---------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|------------------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | |
| A.B.A. | VorCyDex (4) | 37 | X | 26 | X | 3,6 | X | Нет | Нет | Да | Нет | X |
| D.C.A. | VorCyDex (4) | 67 | 65 | 39 | 50 | 2,5 | 4,1 | Нет | Нет | Нет | Нет | Нет |
| B.D.A. | VorCyDex (2) | 30 | 20 | 11 | 9 | 1,6 | 1,8 | 5,0 | 2,8 | Нет | Нет | X |
| D.B.B. | VorCyDex (6) | 31 | 37 | 22 | 26 | 3,0 | 3,3 | 3,0 | 1,4 | Нет | Нет | Нет |
| K.C.A. | VorCyDex (4) | 58 | 27 | 43 | 21 | 3,8 | 3,1 | 5,2 | 1,0 | Нет | Нет | Нет |
| P.H.B. | VorCyDex (6) | 52 | 20 | 47 | 8 | 10,0 | 1,6 | 1,2 | Нет | Да | Нет | сПР |
| P.E.A. | VorCyDex (6) | 51 | X | 34 | X | 3,0 | X | Нет | Нет | Нет | Нет | X |
| S.E.B. | VorCyDex (6) | λ 35 | 40 | 24 | 35 | 3,0 | 9,0 | 2,2 | 2,2 | Нет | Нет | Нет |

ПРИМЕЧАНИЕ. Нормальные значения содержания СЛЦ в сыворотке — 5,7–26,3 мг/л; нормальное значение отношения вовлеченной СЛЦ к невовлеченной составляет < 1,65, при почечной недостаточности — < 3,1. Наличие парапротеина в сыворотке и моче подтверждено методом иммунофиксации.

AL-A — AL-амилоидоз; ВJ — белок Бенс-Джонса; СЛЦ — свободные легкие цепи; сПР — строгая полная ремиссия; X — значения не определены или оценить ответ невозможно.

Таблица 3. Результаты первой линии индукционной терапии у пациентов с «измеряемым» системным AL-A

| Гематологический ответ | Частота гематологического ответа на терапию VorCyDex (n = 39), n (%) | Частота гематологического ответа на терапию RCd (n = 3), n (%) | Частота гематологического ответа на терапию DaraVorCyDex (n = 4), n (%) |
|------------------------|--|--|---|
| сПР | 4 (11) | 1 (34) | |
| ПР | 7 (18) | | 2 (50) |
| охЧР | 13 (33) | 2 (66) | 2 (50) |
| ЧР | 8 (20) | | |
| < ЧР | 7 (18) | | |
| ПР + охЧР | 24 (62) | 3 (100) | 4 (100) |

AL-A — AL-амилоидоз; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; сПР — строгая полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

меряемого». Эта группа пациентов представляет наибольшие трудности для мониторинга эффективности терапии и определения гематологического ответа. В табл. 2 представлены показатели моноклональной секреции до и после терапии у пациентов с «малоизмеряемым» системным AL-A.

Из 8 пациентов с «малоизмеряемым» AL-A (в т. ч. у 1 — с «неизмеряемым») гематологический ответ оценен у 5. Лишь в одном наблюдении констатирована сПР, у 4 пациентов гематологический ответ (даже ЧР) не достигнут.

Результаты индукционной терапии у пациентов с «измеряемым» системным AL-A представлены в табл. 3.

Целевая степень ответа (ПР и охЧР) на терапию VorCyDex была достигнута у 62 % пациентов. Другие схемы индукционной терапии первой линии проводились единичным больным, что не позволяет сделать вывод об их эффективности.

Таким образом, в результате всех линий индукционной терапии, включая аутоТГСК, целевая степень ответа была достигнута у 69 % пациентов, в т. ч. у 7/51 (14 %) — сПР, у 8/51 (16 %) — ПР, у 20/51 (39 %) — охЧР.

Клинический ответ

Почечный ответ после терапии VorCyDex констатирован у 10/38 (26 %) пациентов, сердечный — у 6/31 (19 %), печеночный — у 4/5 (80 %). Улучшение функции хотя бы одного органа наблюдалось у 15/46

(32 %) больных. После терапии DaraVorCyDex у 2 пациентов отмечалось улучшение функционального состояния пораженных органов. После аутоТГСК дополнительно у 4 пациентов появился клинический ответ. В целом после завершения индукционной терапии, включая аутоТГСК, улучшение функции хотя бы одного вовлеченного органа установлено у 22/51 (43 %) больных.

Частота гематологического и клинического ответов после всех линий терапии представлена в табл. 4.

Из приведенных в табл. 4 данных следует, что клинический ответ наблюдался только при ПР и охЧР и не отмечался ни в одном случае при меньшей глубине ответа. При сПР в 100 % наблюдений установлено улучшение функции хотя бы одного органа, при ПР — в 67 %, при охЧР — в 47 % ($p = 0,04$). У пациентов с органным ответом частота ПР составила 57 %.

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

Медиана выживаемости без гематологического и клинического прогрессирования (ВБП) не достигнута при сроке наблюдения 36 мес. В течение этого времени гематологическая ремиссия сохранялась у 60 % пациентов, у 50 % пациентов функция внутренних органов оставалась стабильной (рис. 1, А). 3-летняя ОВ составила 80 % (рис. 1, Б).

Нежелательные побочные явления при терапии VorCyDex

Планируемые 6 курсов терапии по программе VorCyDex/DaraVorCyDex удалось провести лишь у 13 (23 %) из 57 пациентов. У 7 (12 %) больных причинами досрочного прекращения лечения были неэффективность или прогрессирование на фоне лечения. У 22 (39 %) пациентов терапия была прекращена после 4-го курса из-за развития тяжелой периферической и автономной полинейропатии. У 9 (16 %) больных отмечалось резкое нарастание N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в процессе терапии VorCyDex при достигнутом гематологическом ответе (табл. 5). У всех представленных в табл. 5 пациентов был достигнут целевой гематологический ответ (ПР и охЧР). Однако в течение 1–2 курсов терапии отмечалось повышение NT-proBNP в 1,5–2,4 раза, что сопровождалось у 2 пациентов тяжелыми осложнениями (отек легких, инфарктоподобные

Таблица 4. Частота гематологического и клинического ответов после всех линий терапии

| Гематологический ответ (n = 51) | Почечный ответ (n = 16) | Сердечный ответ (n = 12) | Печеночный ответ (n = 5) | Нервная система (n = 1) | Клинический ответ по ≥ 1 пораженного органа (n = 22) |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| сПР (n = 7) | 5 | 5 | 1 | | 7 |
| ПР (n = 9) | 3 | 4 | 3 | 1 | 6 |
| охЧР (n = 19) | 8 | 3 | 1 | | 9 |
| ЧР (n = 5) | | | | | |
| < ЧР (n = 8) | | | | | |
| ПЗ (n = 3) | | | | | |

охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; сПР — строгая полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

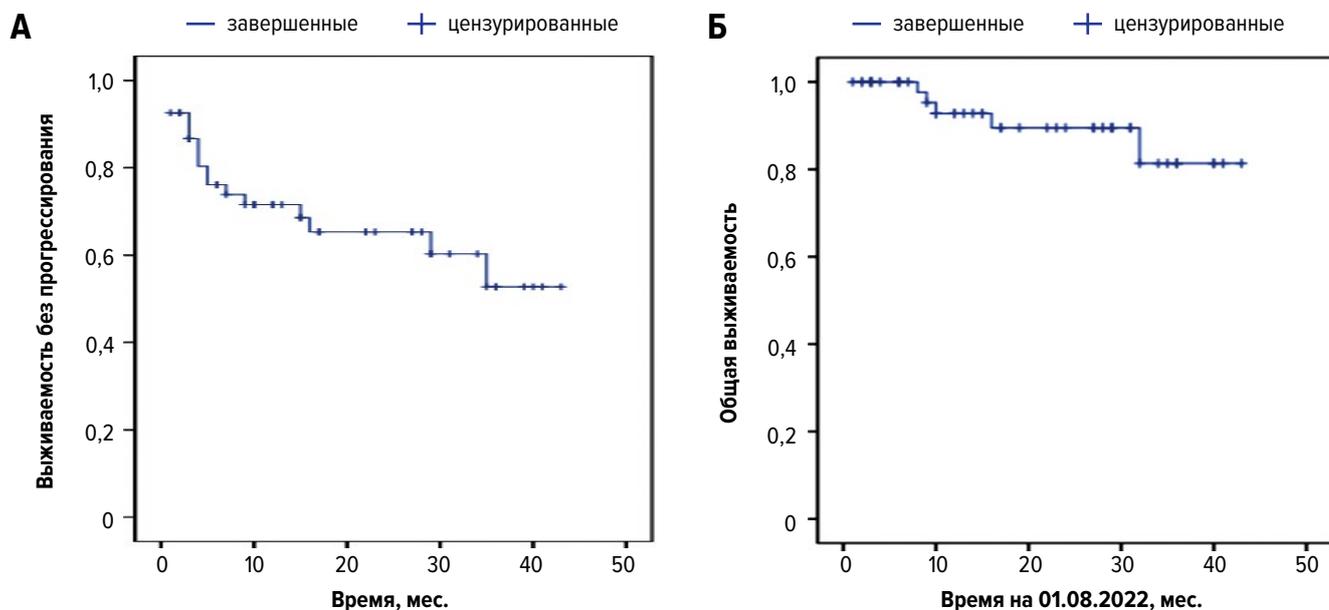


Рис. 1. (А) Выживаемость без прогрессирования и (Б) общая выживаемость пациентов с системным AL-амилоидозом (метод Каплана—Мейера) ($n = 60$)

Fig. 1. (A) Progression-free and (Б) overall survival of patients with systemic AL amyloidosis (Kaplan-Meier estimate) ($n = 60$)

Таблица 5. Динамика уровня NT-proBNP и клинические симптомы у пациентов с гематологическим ответом при терапии по схеме BorCyDex

| Пациент | Число курсов BorCyDex | Гематологический ответ | NT-proBNP до начала терапии, пг/мл | NT-proBNP во время терапии, пг/мл | Сердечно-сосудистые события и дальнейшая тактика лечения |
|---------|-----------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Ф.Р.А. | 2 | ПР | 7256 | 14 700 | Внезапная сердечная смерть на фоне лечения |
| Т.М.Ю. | 2 | ЧР | 7582 | 14 236 | Летальный исход (на фоне COVID-19) |
| С.Г.И. | 2 | ПР | 1790 | 4118 | Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| В.Н.Е. | 2 | ПР | 7704 | 12 120 | Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| Т.А.М. | 1 | охЧР | 9669 | 14 200 | Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| Т.Е.А. | 1 | ПР | 635 | 1540 | Инфарктоподобные изменения на ЭКГ. Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| Л.С.Б. | 1 | НУ | 2882 | 6286 | Отек легких. Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| Б.В.Ф. | 4 | охЧР | 1225 | 3000 | Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| Ц.А.В. | 1 | охЧР | 1552 | 3343 | Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |

NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пропептид; НУ — не установлен; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

изменения на ЭКГ), у 2 других больных констатирован летальный исход на фоне нарушения сердечной деятельности и новой коронавирусной инфекции COVID-19. После отмены бортезомиба показатели NT-proBNP нормализовались в течение 1–3 мес. Следует отметить, что у всех пациентов в патологический процесс было вовлечено сердце.

Нежелательные побочные эффекты терапии по содержащим леналидомид схемам

Терапия на основе леналидомида проводилась 13 пациентам, в т. ч. 3 — в качестве первой линии,

10 — второй линии. У 4 (40 %) из 10 пациентов с поражением сердца на фоне 1–4 курсов лечения отмечалось резкое нарастание NT-proBNP (в 3–7 раз). У 1 пациента развился отек легких, у 1 — внезапная сердечная смерть (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целевая степень гематологического ответа (ПР и охЧР) при терапии BorCyDex была достигнута у 62 % пациентов, что оказалось существенно выше, чем в

Таблица 6. Динамика уровня NT-proBNP и клинические симптомы у пациентов при терапии по схемам на основе леналидомида

| Пациент | Число курсов на основе леналидомида | Гематологический ответ | NT-proBNP до начала терапии, пг/мл | NT-proBNP во время терапии, пг/мл | Сердечно-сосудистые события и дальнейшая тактика лечения |
|---------|-------------------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Ш.Д.А. | 1 | ЧР | 9982 | 27 214 | Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| А.В.А. | 1 | НО | 4431 | 16 000 | Отек легких. Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| Н.Л.Е. | 4 | ЧР | 771 | 2117 | Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений |
| К.О.Н. | 1 | ЧР | 4392 | 27 000 | Внезапная сердечная смерть на фоне терапии |

NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пропептид; НО — не определяли; ЧР — частичная ремиссия.

других центрах (43–49 %) [4, 8]. В результате второй линии индукционной терапии число глубоких гематологических ответов повысилось лишь на 7 %. Почечный и сердечный ответы наблюдались у 26 и 19 % больных соответственно, что согласуется с результатами других исследователей [4, 8]. Из всех пораженных органов после индукционной терапии наиболее часто наблюдалось улучшение функции печени (80 % больных).

Низкая обратимость органных дисфункций остается краеугольным камнем в проблеме системного AL-A. Наши результаты подтвердили полученные ранее другими исследователями данные о том, что глубина гематологического ответа имеет основополагающее значение для достижения клинического ответа [4]. Оказалось, что при достижении СПР у 100 % пациентов наблюдалось улучшение функции хотя бы одного органа, при ПР этот показатель составил 67 %, а при охЧР — 47 % ($p = 0,04$). У пациентов с органным ответом частота ПР составила 57 %. В то же время при терапии VorCyDex частота ПР была лишь 31 %, а после второй линии терапии, включая аутоТГСК, — 32 %. Следует отметить, что вторая линия индукционной терапии практически не приводила к повышению числа полных гематологических ответов. В такой ситуации достаточно перспективным подходом к терапии представляется добавление даратумумаба к комбинации VorCyDex. Результаты исследования III фазы ANDROMEDA показали, что при комбинированной терапии даратумумабом в сочетании с VorCyDex частота ПР составила 49 %, а почечного и сердечного ответов — 54 и 42 % соответственно [3, 17]. По-видимому, индукционная терапия с применением моноклональных антител вскоре станет новым стандартом в лечении этого заболевания.

У 8 (13 %) из 60 пациентов диагностирован «малоизмеряемый» системный AL-A. По данным литературы, «неизмеряемый» или «малоизмеряемый» AL-A выявляется в 20 % случаев [4]. В нашем исследовании эффективность терапии VorCyDex у пациентов с «малоизмеряемым» AL-A оказалась крайне низкой: лишь у 1 (12 %) из 8 больных был достигнут гематологический ответ. Результаты других работ крайне противоречивы. Одни исследователи также отмечают низкую частоту гематологического ответа при «малоизмеряемом» AL-A, но при этом более высокие показатели ОВ [4]. По другим данным, при «малоизмеряемом» AL-A значительно выше частота ПР после первой линии

терапии, а также лучше показатели ВБП и ОВ по сравнению с пациентами с «измеряемым» AL-A [13, 14].

Важным остается вопрос, касающийся токсичности терапии. Наши данные подтвердили высокую токсичность терапии VorCyDex (при введении препаратов 2 раза в неделю) у больных системным AL-A. Терапия была прекращена преждевременно у 57 % пациентов, в т. ч. у 41 % — по причине нейротоксичности III–IV степени, у 16 % — из-за резкого нарастания уровня NT-proBNP. По данным литературы, дискордантность в виде повышения NT-proBNP и снижения концентрации моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов наблюдается часто (58 % больных) при терапии леналидомидом. Патогенез этого феномена, а также его клиническое значение неясны. Тем не менее выявлено, что у 33 % больных развивались аритмии [19, 20]. Мы наблюдали резкое повышение NT-proBNP не только при терапии леналидомидом (40 % пациентов), но и бортезомибом (16 % пациентов). Обращает на себя внимание, что у всех пациентов в патологический процесс было вовлечено сердце. Быстрое прогрессирование органных повреждений при амилоидозе у пациентов с глубоким гематологическим ответом маловероятно, гиперволемиа и гипергидратация также отсутствовали. Возможным предположением, объясняющим резкое нарастание NT-ProBNP в процессе терапии, является усиливающаяся эндотелиальная дисфункция. Этот вопрос требует детального изучения, однако маловероятно, что повышение NT-proBNP — просто лабораторный феномен. Из 13 наблюдаемых нами пациентов с резким повышением уровня NT-proBNP у 3 констатирован летальный исход, у 2 развился отек легких, у 1 больной зарегистрированы инфарктоподобные изменения на ЭКГ. Таким образом, резкое нарастание NT-proBNP в процессе терапии, по нашему мнению, является показанием к отмене противоопухолевого лечения. Важно особо отметить, что при лечении пациентов с системным AL-A и поражением сердца необходим мониторинг кардиомаркеров после каждого курса противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении системного AL-A, несомненно, достигнуты определенные успехи, связанные с применением ингибиторов протеасом. Однако нерешенной проблемой

остаётся редкость улучшения функционального состояния поражённых органов и низкая частота ПР при лечении по схеме VogCyDex. Следует учитывать высокую токсичность терапии, что требует тщательного мониторинга лабораторных показателей и своевременной отмены противоопухолевых препаратов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.Г. Рехтина.

Сбор и обработка данных: И.Г. Рехтина, В.А. Хышова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: И.Г. Рехтина, В.А. Хышова.

Подготовка рукописи: И.Г. Рехтина, В.А. Хышова.

Окончательное одобрение рукописи: Л.П. Менделеева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018;2(10):1046–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
2. Hemminki K, Li X, Forsti A, et al. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health.* 2012;12:974. doi: 10.1186/1471-2458-12-974.
3. Santhorawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood.* 2015;126(20):2345–7. doi: 10.1182/blood-2015-08-662726.
4. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019;134(25):2271–80. doi: 10.1182/blood.2019000834.

5. Gertz MA. How to manage primary amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(2):191–8. doi: 10.1038/leu.2011.219.
6. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2012;119(19):4391–4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930.
7. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2016;91(9):947–56. doi: 10.1002/ajh.24433.
8. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612–5. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302.
9. Shen KN, Feng J, Huang XF, et al. At least partial hematological response after first cycle of treatment predicts organ response and long-term survival for patients with AL amyloidosis receiving bortezomib-based treatment. *Ann Hematol.* 2017;96(12):2089–94. doi: 10.1007/s00277-017-3132-5.
10. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3751–7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029.
11. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4541–9. doi: 10.1200/JCO.2011.377614.
12. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325–32. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010.
13. Ditttrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood.* 2017;130(5):632–42. doi: 10.1182/blood-2017-02-767475.
14. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood.* 2017;130(5):625–31. doi: 10.1182/blood-2017-02-767467.
15. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989–95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
16. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(11):2317–25. doi: 10.1038/leu.2012.100.
17. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136(1):71–80. doi: 10.1182/blood.2019004460.
18. Wechalekar A, Foard D, Rannagan L, et al. Characteristics and outcomes of 714 patients with systemic AL amyloidosis – analysis of a prospective observational study (ALCHEMY study) [abstract]. *Haematologica.* 2014;99:221.
19. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol.* 2010;85(10):757–9. doi: 10.1002/ajh.21822.
20. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica.* 2013;98(10):1593–9. doi: 10.3324/haematol.2013.084574.