

Множественная миелома: актуальные вопросы диагностики и лечения

Поп В.П.

**Главный военный клинический госпиталь
им. акад. Н.Н. Бурденко
Москва, 2015**



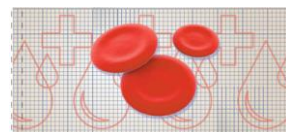
Множественная миелома

- Злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с клональной пролиферацией атипичных плазматических клеток в костном мозге, реже – в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих клональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи (κ , λ), характеризующееся значительной цитогенетической, молекулярной и пролиферативной гетерогенностью, и сопровождающееся гематологическими, инфекционными, костными, почечными и, нередко, неврологическими осложнениями
- ММ – множество клинических сущностей, что предполагает множество лечебных опций
- Основные события: пересмотренная классификация R-ISS и диагностические критерии ММ



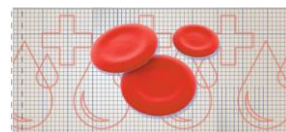
Из истории

- 1844 г. – S. Solly: размягчение костей и инфильтрация костного мозга
- 1847 г. – H. Vence Jones описал уникальные физические характеристики белка в моче больных ММ («оксид альбумина особого свойства»)
- 1883 г. – О.А. Рустецкий, а в 1889 г. O. Kahler описали опухолевые плазматические клетки
- 1929 г. – М.И. Аринкин предложил прижизненное исследование пунктата грудины костного мозга для диагностики ММ
- 1932 г. – И.А. Кассирский разработал новую конструкцию иглы для аспирации костного мозга, которая с незначительными модификациями используется и в настоящее время



Из истории-2

- 1956 г. – L. Korngold и R. Lipari показали взаимоотношение между протеином Бенс Джонса и сывороточным парапротеином; в честь авторов названы легкие цепи κ (каппа) и λ (лямбда) протеина Бенс Джонса
- 1962 г. – продемонстрировано (G. Edelman, J. Gally), что молекула легкой цепи сывороточного иммуноглобулина и белок Бенс Джонса в моче имеют идентичную аминокислотную последовательность



Эпидемиология

- ММ – второе по частоте онкогематологическое заболевание
- До 15% всех гемобластозов и 1% всех случаев рака
- В России заболеваемость ММ (данные ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН), в 2009 г. составляла 1,9 на 100 000 человек в год (вместе с макроглобулинемией Вальденстрема)
- Количество заболевших ММ было 2723 человек с медианой возраста 63,7 г.; умерли от ММ (и плазмоклеточных новообразований) в 2009 г. 1991 больной (1,4 на 100 000)



Эпидемиология-2

- Заболеваемость в США (2007-2011 гг.) – 6,1 на 100 000 в год, а смертность (2006-2010 гг.) – 3,4 на 100 000 в год
- Регистр SEER в США: оценочное количество новых случаев ММ в 2014 г. составило 24050, а умерших – 11090
- Среди представителей негроидной расы в США показатели заболеваемости/смертности в 2 раза выше, чем среди белых
- 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных ММ в США за период с 2004 по 2010 г. составила 45% (за период 1987-1989 гг. ОВ равнялась 28%)
- При локализованной стадии ММ (5%) 5-летняя ОВ составила 66,9%, а при распространенной (95%) – 43,7%



Многоступенчатый молекулярный патогенез ММ



Первичная транслокация гена Ig
циклины D1 или D3, FGFR3 и MMSET
c-maf, mafB, и др.

Нестабильность кариотипа
делеция 13q

Соматические мутации
N-ras, K-ras, FGFR3

Вторичные транслокации гена Ig
с-тус, мутации p53
другие

----- возможное вовлечение



Клональная эволюция при ММ

- Геном опухолевых клеток пациентов стандартного риска претерпевает незначительные изменения со временем – линейная эволюция ММ

Клональная эволюция при ММ-2

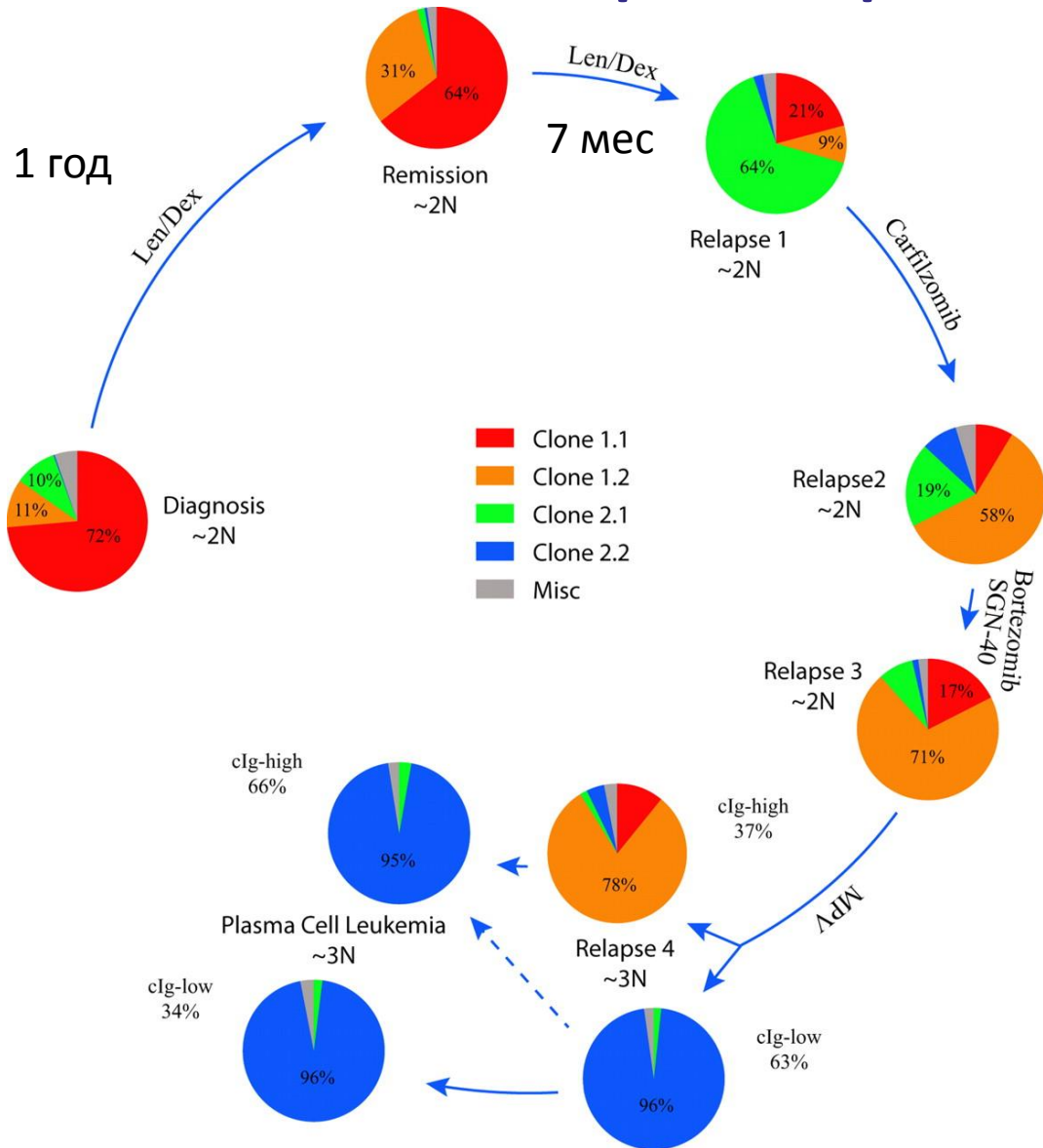
- У пациентов с ММ высокого риска множество опухолевых клонов могут присутствовать уже на момент диагноза
- Борьба субклонов в геноме опухолевых клеток приводит к выраженным изменениям и появлению новых доминантных клонов

Войны клонов

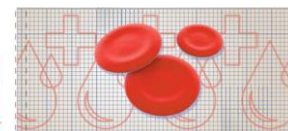
- Преобладающий клон может меняться со временем, особенно на фоне терапии
- Эффективная терапия не только элиминирует доминантный клон, но способствует клональной селекции существующих неактивных клонов
- Рецидив развивается при вытеснении ранее доминантного клона новым клоном, который мог приобрести дополнительные мутации и получить преимущества в росте и выживании



Динамика опухолевых клонов у пациента с ММ высокого риска с развитием ПКЛ



Jonathan J. Keats et al. Blood 2012;120:1067-1076



Варианты миеломы по типу секреции

Тяжелая цепь:

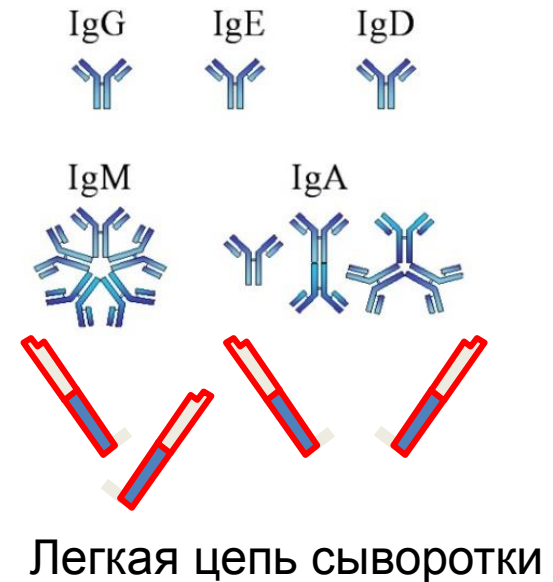
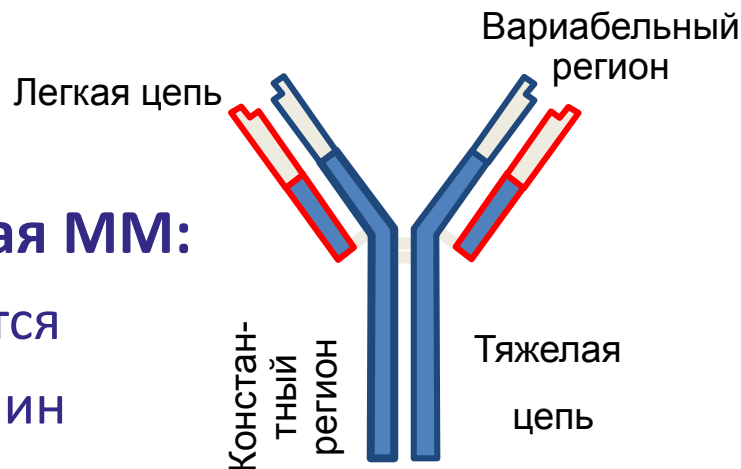
- IgG, IgA, IgD, IgM, IgE
- **77%** случаев миеломы
- IgG и IgA миелома – наиболее часто

Легкая цепь (белок Вепсе Jones):

- Каппа (κ) или лямбда (λ)
- **20%** случаев миеломы

Несекреторная ММ:

- Не выявляется иммуноглобулин
- **1-2%** случаев миеломы



MGUS и родственные плазмноклеточные заболевания

- Асимптоматическая MGUS почти всегда предшествует MM; после 20 лет наблюдения активная MM развивается у 80% случаев MGUS
 - **Не-IgM MGUS** предшествует MM почти в 80% случаев (иногда – плазмоцитоме или амилоидозу); риск развития миеломы очень низкий – 1% в год
 - **IgM MGUS:** риск развития макроглобулинемии Вальденстрема (иногда – амилоидоза, MM) – 1,5% в год
 - MGUS с вовлечением легких цепей иммуноглобулинов, скорость прогрессирования в MM (амилоидоз) – 0,3% в год
- Солитарная плазмоцитома; MM развивается в 10% случаев за 3 года
- Солитарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга; частота прогрессирования в MM: 60% (костная плазмоцитома) или 20% (мягкотканная плазмоцитома) за 3 года
- POEMS-синдром
- Системный AL-амилоидоз; у некоторых пациентов может развиваться MM

S.V. Rajkumar et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538–48.



От MGUS – к MGRS

- В 2012 г. Nelson Leung и соавт. обратили внимание на тот факт, что некоторые пациенты с MGUS могут иметь повреждения почек М-компонентом, что может приводить к полной почечной недостаточности
- М-компонент при MGUS также связан с нейропатией при аутоиммунных заболеваниях (миозит, дерматит, артериит) и коагулопатиями (приобретенной гемофилии или кровотечениях Von Willebrand'a)
- N. Leung и соавт. предложили новое название для патологии почек, связанной с повреждением М-компонентом: моноклональная гаммопатия почечного значения – monoclonal gammopathy of renal significance или **MGRS**, т.к. это состояние требует специального лечения для подавления опухолевого клона и предотвращения серьезного повреждения почек

N. Leung et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant//Blood. 2012 Nov 22;120(22):4292-5.



Би-, триклональная гаммапатия и ММ

- Биклональная гаммапатия неопределенного значения (с двумя клональными протеинами) у 47 из 1626 случаев клональных гаммапатий – 2,89%– biclonal gammopathies of undetermined significance (BGUS): при наблюдении у 81% больных отмечалась потеря секреции одного из парапротеинов; эволюции в ММ не отмечено (P. García-García et al., 2015)
- Би- и триклональная гаммапатия (напр., IgGκ + IgGλ + IgAκ) может также ассоциироваться как с ММ, так и с другими заболеваниями (или сочетаться): неходжкинские лимфомы, мелкоклеточный рак бронхов, рак толстой кишки, рак груди (Tenenbaum N, Meignan S, Vincent JP., 1992); ММ + рак предстательной железы (N Kim et al., 2011) и др.
- ММ с более чем 1 клоном одновременно может иметь худший прогноз



Обоснования для пересмотра критериев диагноза ММ

- Критерии 2003 г. были преимущественно клинико-патологическими (напр., для диагноза ММ нужны явные остеодеструкции и/или почечная недостаточность), что не позволяло начать раннюю терапию для предотвращения поражения конечного органа
- Прежние критерии были приемлемы в эру ограниченных лечебных опций с выраженными токсическими эффектами без очевидных клинических преимуществ от раннего вмешательства
- За последнее время значительно улучшились лабораторные возможности для выявления пациентов высокого риска и новые техники визуализации раннего поражения конечных органов-мишеней
- Появление новых эффективных препаратов существенно повышает возможности терапии, а результаты клинических исследований подтверждают, что раннее начало терапии у асимптоматических пациентов высокого риска увеличивают их выживаемость

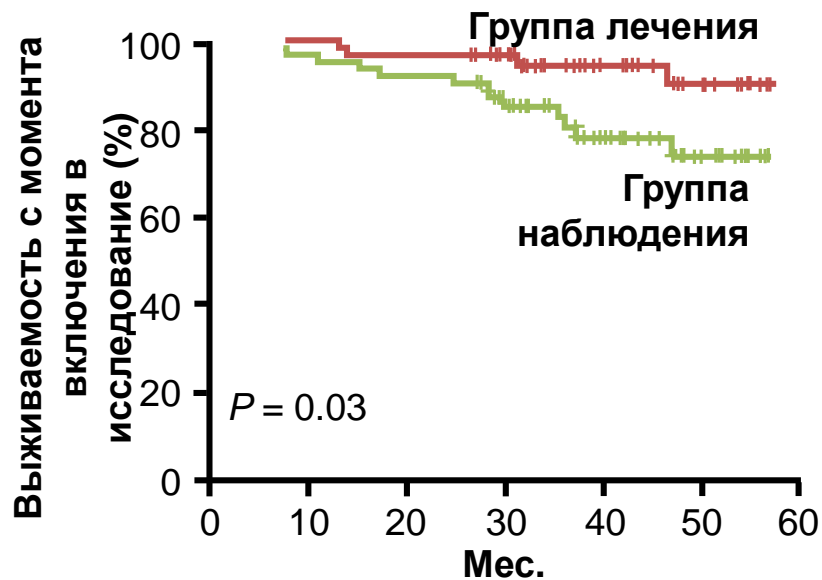


Новый алгоритм переклассификации больных с асимптоматической ММ (определение биомаркеров злокачественности)

- При отсутствии критериев CRAB принципиальное значение имеет высокий плазмоцитоз костного мозга ($\geq 60\%$, встречается у 2–3%),
- Аберрантное соотношение вовлеченных (в патологический процесс моноклональных СЛЦ) и не вовлеченных СЛЦ (≥ 100 , встречается у 15%)
- Выявление более одного костного очага повреждений с учетом данных ПЭТ/КТ или МРТ (встречается у 15%)



Раннее начало лечения или наблюдение при асимптоматической ММ высокого риска?



- Рандомизированное исследование III фазы (PETHEMA-GEM, Mateos et al., 2013)
- Медиана наблюдения 40 мес.
- Раннее начало лечения (Len/Dex) этой когорты (n=57) больных задерживает прогрессирование в активную ММ и увеличивает их выживаемость по сравнению с группой наблюдения (n=62)
- 3-летняя ВБП была 77% против 30% ($p < 0,001$), а 3-летняя ОВ – 94% против 80% ($p = 0,03$)

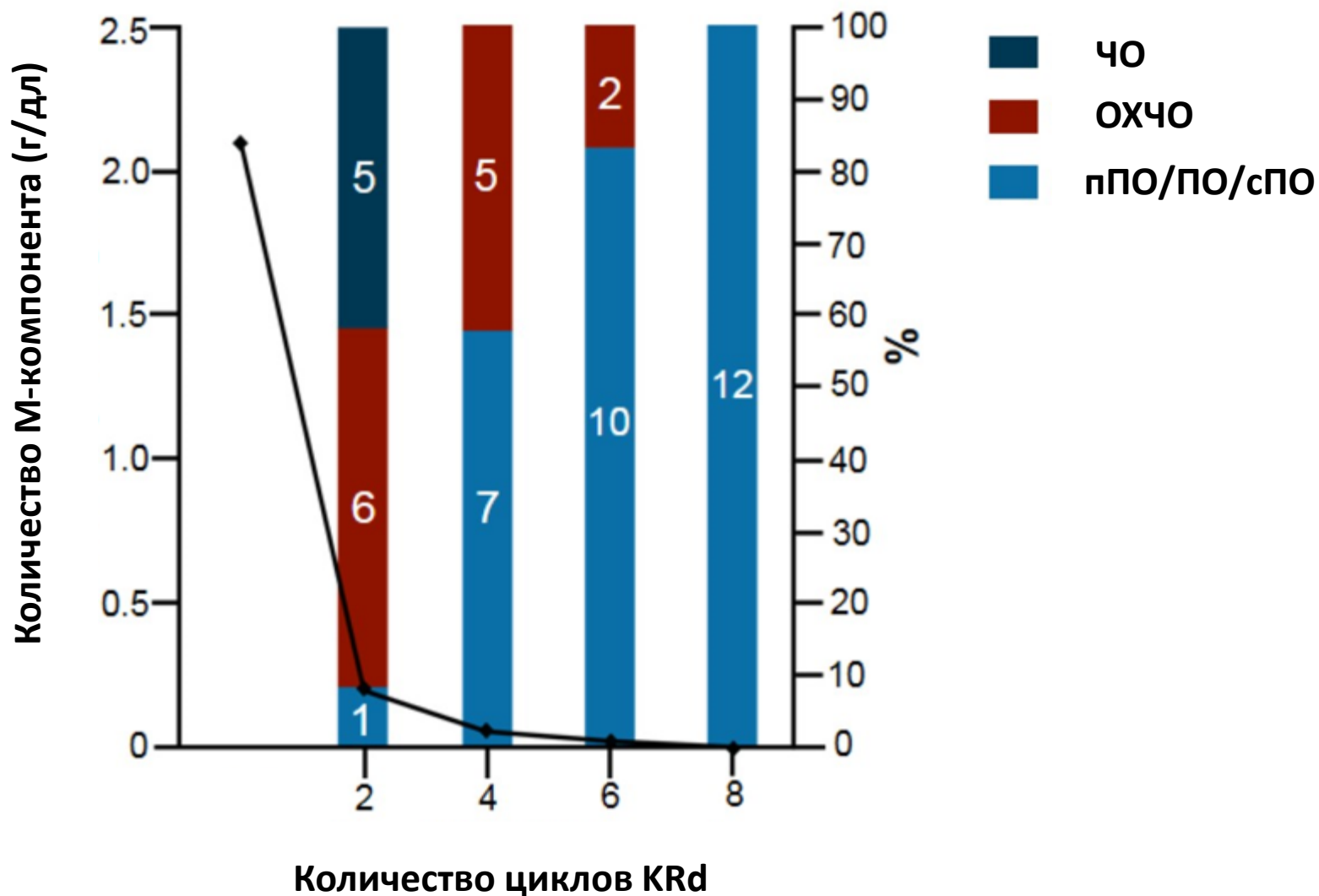


Раннее начало лечения или наблюдение при асимптоматической ММ высокого риска? - исследование KRd-R

- 8 циклов KRd (карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон)
- n= 12
- При достижении как минимум стабилизации – 2 года поддерживающей терапии леналидомидом







Исследование KRd-R – результаты



Критерии диагноза ММ

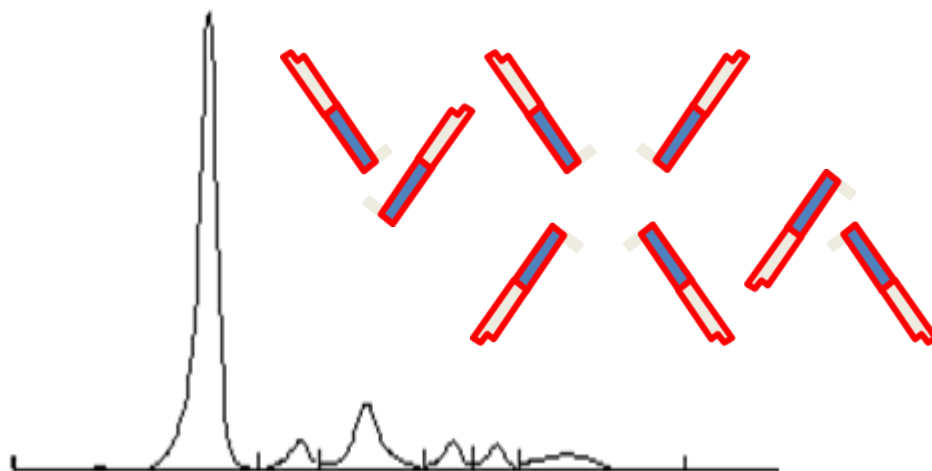
(Пересмотренные диагностические критерии Международной рабочей группы по миеломе International Myeloma Working Group; S. Rajkumar и соавт., 2014)

- Клональные плазматические клетки в КМ $\geq 10\%$ или экстрамедуллярная плазмоцитома, подтвержденная при биопсии¹ и любое другое из следующих нарушений, определяющих миелому:
- Признаки поражения конечного органа, которые могут быть связаны с лежащим в основе плазмоклеточным пролиферативным заболеванием (CRAB):
 -  [C] Повышение кальция в крови: сывороточный кальций $> 0,25$ ммоль/л (> 1 мг/дл), чем верхняя граница нормы или $> 2,75$ ммоль/л (> 11 мг/дл);
 -  [R] Почечная недостаточность: клиренс креатинина < 40 мл/мин. или креатинин сыворотки > 177 мкмоль/л (> 2 мг/дл);
 -  [A] Анемия: гемоглобин на 20 г/л $<$ нижней границы нормы или < 100 г/л;
 -  [B] Литические повреждения костей: одно или более повреждений при рентгенографии скелета, КТ или ПЭТ/КТ².
- **Любой один или более из следующих биомаркеров злокачественности:**
 - клональный плазмоцитоз костного мозга $\geq 60\%$ ¹; (встречается у 2-3% б-х)
 - аберрантное соотношение вовлеченных к невовлеченным свободных легких цепей сыворотки $\geq 100^3$; (до 15% случаев)
 - выявление более одного фокального очага повреждения кости при магнитно-резонансной томографии (МРТ)⁴. (до 15% случаев)



Количественное исследование белков сыворотки крови:

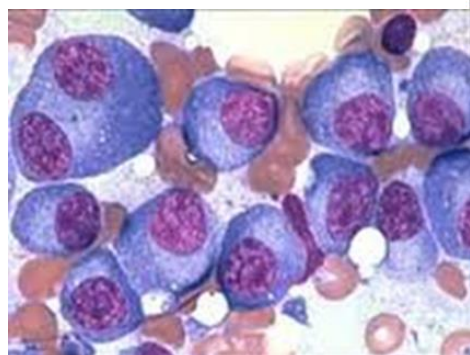
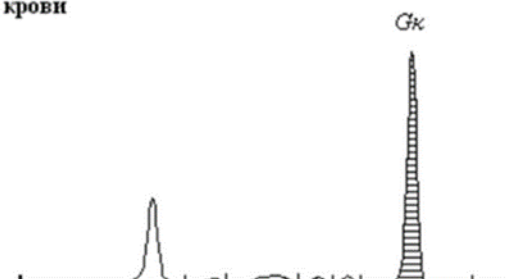
Показатель	Значение	Норма	Ед. измерения
IgG	74	95-235	МЕ/мл
IgA	17	55-250	МЕ/мл
IgM	16	60-405	МЕ/мл
κ/λ	2.5	1.1-2.9	
криоглобулины	нет	нет	
b2-m	9.46	< 2,4	мг/л
κ -СЛЦ	1570	3,3 - 19,4	мг/л
λ -СЛЦ	4.91	5,7 - 26,3	мг/л
κ/λ -СЛЦ	319	0,26 - 1,65	



Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

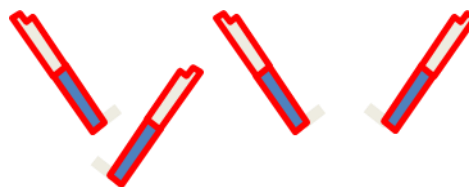
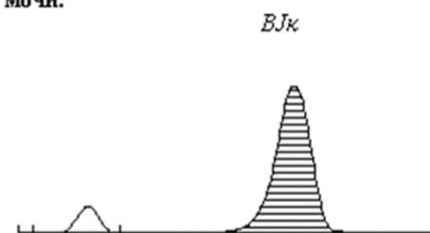
Белковые фракции	%	Норма %
Альбумин	26.4---	55.8 66.1
Глобулины:		
альфа 1	2.8-	2.9 4.9
альфа 2	7.9	7.1 11.8
бета	5.2---	7.9 13.7
гамма	57.7+++	11.1 18.8

Комментарии: М-градиент в γ -зоне образован парапротеином Gk и составляет 56.3% от общего белка сыворотки крови или 80.5 г/л.



Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи:

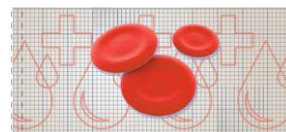
Белок Бенс-Джонса:					Белок мочи г/л	Суточный Диурез
Зона Миграции	Тип	%	г/л	г/сутки		
β_2	κ	84.2	0.93	1.67	1.1	1.80



Неактивная (smoldering) ММ

(оба критерия должны присутствовать)

- Сывороточный моноклональный протеин (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или моноклональный протеин в моче ≥ 500 мг/сут. и/или клональный плазмоцитоз в костном мозге 10-60%;
- Отсутствие нарушений, определяющих миелому, или амилоидоз.



Риск ММ: цитогенетическая классификация

Высокий риск - 20%

Промежуточный риск - 20%

Стандартный риск - 60%

- FISH
 - Del(17p)
 - t(14;16)
 - t(14;20)
- Профиль экспрессии генов
 - Высокий риск

ОВ - 3 года

- FISH
 - t(4;14)
 - 1q+
- Сложный кариотип
- Метафазная делеция 13 или гиподиплоидность
- Высокий индекс метки плазмоцита

ОВ - 4-5 лет

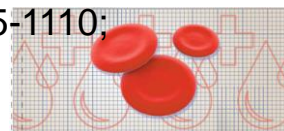
Все остальные, включая:

- Трисомии
- t(11;14)
- t(6;14)

ОВ - 8-10 лет

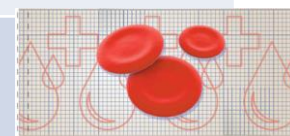
- **Клиника Mayo: классификация активной миеломы – mSMART 2.0**

Dispenzieri et al. Mayo Clin Proc 2007;82:323-341; Kumar et al. Mayo Clin Proc 2009 84:1095-1110; Mikhael et al. Mayo Clin Proc 2013;88:360-376. v12 //last reviewed March 2014



Молекулярно-генетическая классификация ММ (IMWG, 2014): разнообразие форм

Нарушения	Процент больных	Клинические и лабораторные признаки
Гипердиплоидность	45	Более благоприятный профиль, IgG-каппа, пожилые пациенты
Негипердиплоидные	40	Агрессивное течение, IgA-ламбда, молодые больные
Транслокация циклина D	18	
t(11;14)(q13;q32)	18	Нарушение регуляции CCND1; благоприятный прогноз; костные повреждения. 2 подтипа при анализе генной экспрессии
t(6;14q)(p21;32)	2	Профиль сходный с CCND1
t(12;14)(p16;q32)	<1	
MMSET translocation	15	
t(4;14)(p16;q32)	15	Нарушение регуляции MMSET; в 75% – FGFR3; неблагоприятный прогноз при традиционной терапии; костные повреждения менее частые
Транслокация MAF	8	Агрессивное течение
t(14;16)(q32;q23)	5	Агрессивное течение
t(14;20)(q32;q11)	2	Агрессивное течение
t(8;14)(q24;q32)	1	Предположительно агрессивное течение
Неклассифицируемые (другие)	15	Различные подтипы с перекрестами



Стадирование ММ по системе ISS (2005 г., n= 10750)

Стадия	Показатели	Медиана ОВ, мес.
I	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин > 3,5 мг/л	62
II	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин < 3,5 мг/л Или $\beta 2$ -микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л (независимо от количества альбумина)	44
III	$\beta 2$ -микроглобулин > 5,5 мг/л	29

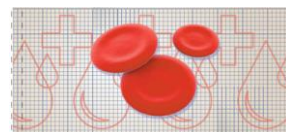


Пересмотренная классификация ISS: R-ISS (revised ISS);

S. Oliva и соавт., 2014, n= 2359

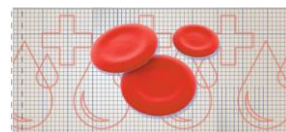
(19-й конгресс European Hematology Association, Милан)

- Стадия ISS
- Хромосомные аномалии методом FISH
- Уровень ЛДГ сыворотки



R-ISS

- I стадия R-ISS: пациенты с I стадией ISS, нет цитогенетических аномалий высокого риска, нормальный уровень ЛДГ (n=636; 27%)
- III стадия R-ISS: больные с III стадией ISS и цитогенетическими аномалиями высокого риска и/или повышенным уровнем ЛДГ (n=246; 11%)
- II стадия R-ISS включала всех остальных пациентов (n=1477; 62%)



R-ISS и выживаемость

(n= 2359, медиана наблюдения – 4 года)

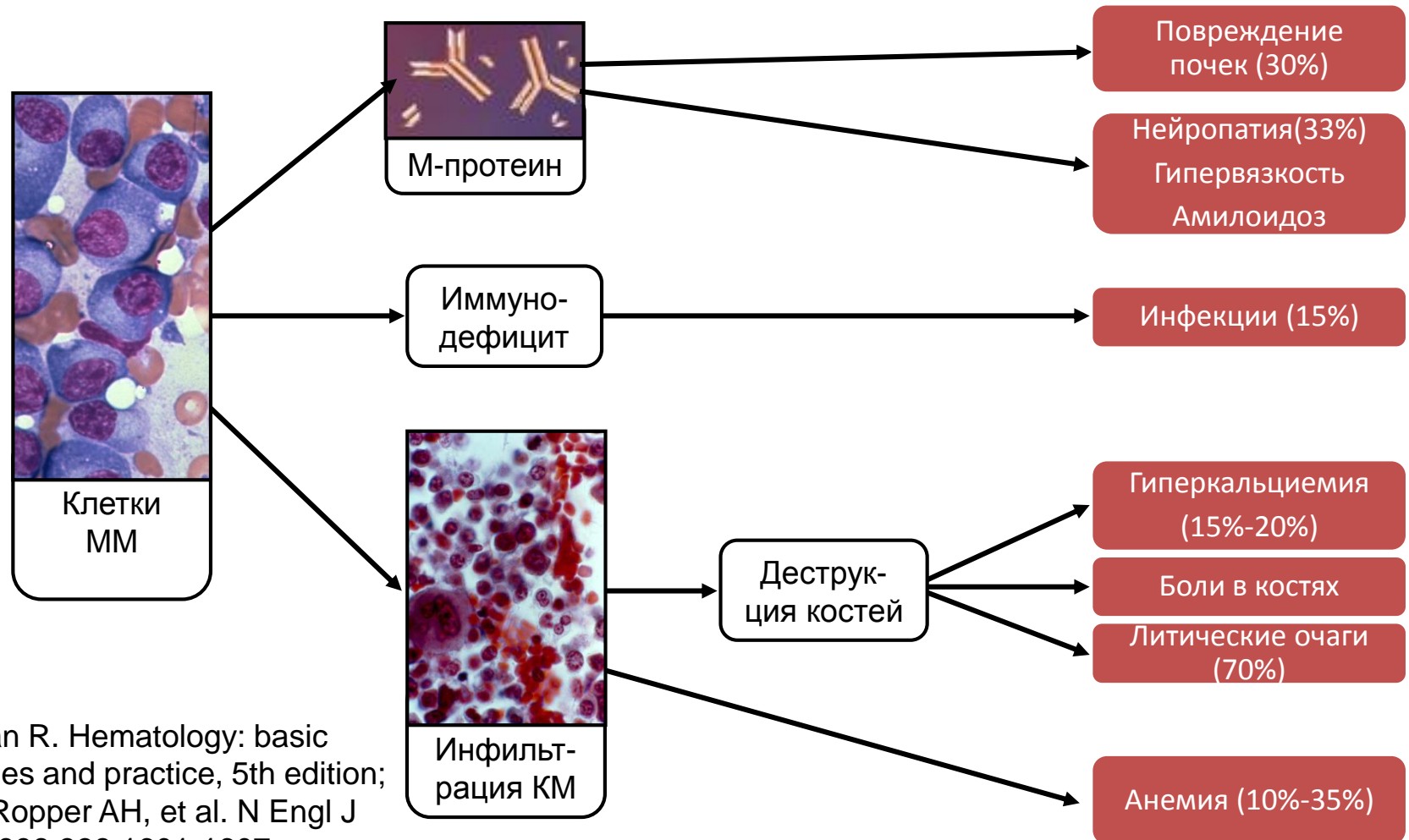
Выживаемость, %	I стадия R-ISS	II стадия R-ISS	III стадия R-ISS
5-летняя ОВ	81	62	39
5-летняя ВБП	56	37	20
Медиана ВБП	65	41	25

ОВ – общая выживаемость;

ВБП – выживаемость без прогрессирования



Широкий спектр клинических проявлений миеломы



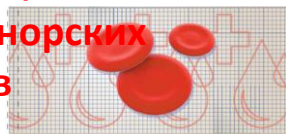
Hoffman R. Hematology: basic principles and practice, 5th edition; 2008. Ropper AH, et al. N Engl J Med. 1998;338:1601-1607.

Принципы лечения ММ

- Противоопухолевое лечение
 - Стандартная химиотерапия и новые методы лечения
 - Высокодозная химиотерапия
 - Локальная лучевая терапия
 - Поддерживающая противомиеломная терапия
 - Сопроводительное лечение (бисфосфонаты, антибиотики, противовирусные препараты, антикоагулянты, факторы роста и препараты для контроля боли)
- Симптоматическая терапия осложнений



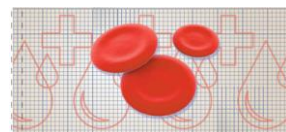
Схема терапии активной ММ у пациентов, подходящих для трансплантации



Ответы на лечение

- sCR=строгий полный ответ
- CR=полный ответ
- VGPR=очень хороший частичный ответ
- PR=частичный ответ
- Нет изменений/стабилизация (не рекомендуется как индикатор ответа; стабильность заболевания наилучшим образом описывается временем до прогрессирования)
- Прогрессирование заболевания
- Рецидив
- Рецидив из полного ответа (используется только, если конечной точкой является выживаемость, свободная от прогрессирования)
- Понятия «Минимальный ответ» и «Плато» – не применяются

В. Durie и соавт. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia (2006) 1-7. Kyle RA, Rajkumar SV. Leukemia 2008;23:3-9.



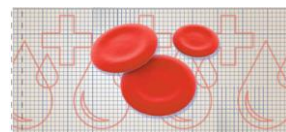
Ответы на лечение: количество опухолевых клеток



М-компонент
сыворотки



**Старые и новые
точки приложения
в действии противомиеломных
препаратов**



Большая пятерка

Класс	Представитель
Алкилирующие	Мелфалан Циклофосфамид
Кортикостероиды	Дексаметазон Преднизолон
Антрациклины	Доксорубцин Липосомальный доксорубцин
Иммуномодуляторы (IMiDs)	Талидомид Леналидомид Помалидомид
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб Карфилзомиб

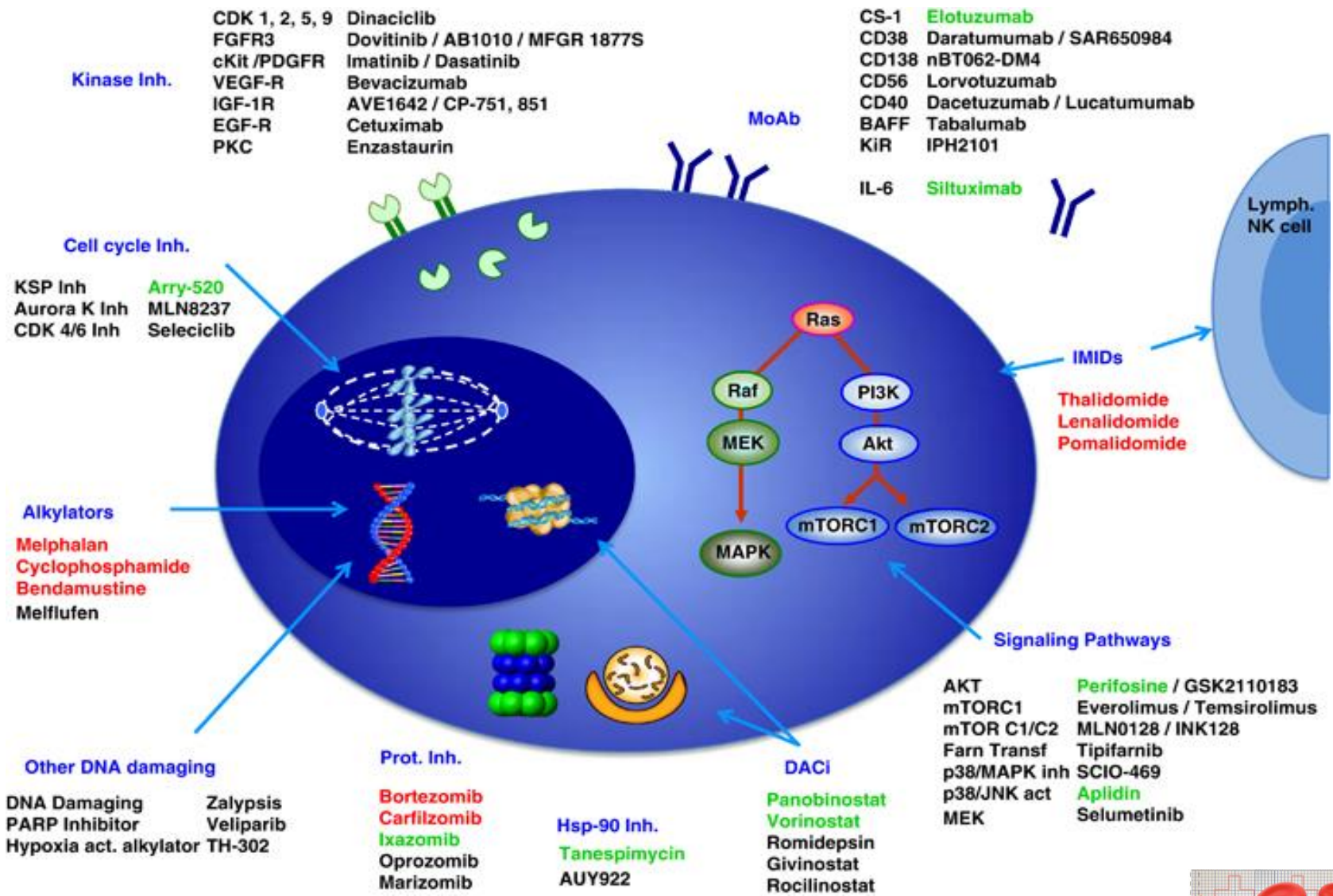


Новые кандидаты

Класс	Представитель
Новые алкилирующие препараты	Бендамустин Мелфлуфен (мелфалан «таргетного» действия)
Пероральные ингибиторы протеасом	Иксазомиб Опрозомиб
Моноклональные антитела	Элотузумаб (анти-CS1) Даратузумаб (анти-CD-38) Индатуксимаб (анти-CD-138)
Ингибиторы клеточного цикла	Филанесиб
Ингибиторы гистоновой деацетилазы	Панобиностат Вориностат
Ингибиторы киназ и сигнальных путей	Афуресертиб Динациклиб Дазатиниб Темстролимус
Ингибиторы белков теплового шока (HSP-90)	Танеспимицин
Иммунотерапия	Анти-PD1, анти-PDL1

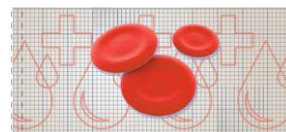


Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, и соавт., New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG), Leukemia. 2014 Mar;28(3):525-42.



Цели индукционной терапии

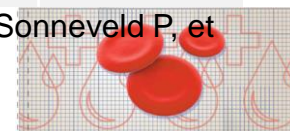
- Достижение максимального ответа (\geq ОХЧО vs ПО vs MRD–)
- Высокая частота ответа; быстрый ответ
- Улучшение соматического статуса
- Восстановление качества жизни
- Не ограничивать возможность мобилизации периферических гемопоэтических стволовых клеток (для молодых пациентов)



ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ: основные препараты для индукции перед 1-й аутотрансплантацией

Исследование	Режимы	n	≥ ОХЧО, %			ОВ, %
			После индукции	После 1-й трансплантации	После поддерж. терапии	
Cavo ^[1]	VTD x 3	241	62	79	3 г.: 86 3 г.: 84	
	TD	239	28	58		
IFM 2005-01 ^[2]	VD x 4	223	37.7	54.3	3 г.: 81,4 3 г.: 77,4	
	VAD	218	15.1	37.2		
HOVON-65/ GMMG-HD4 ^[3]	PAD x 3	371	42	62	5 л.: 61 5 л.: 55	
	VAD	373	14	36		
PETHEMA/GEM ^[4]	TV T IFN-α2b			74	Частота ПО улучшилась на 23% (TV), 11% (T) и 19% (α2-IFN)	-
PETHEMA/GEM ^[5]	VTD	130	60			4 г.: 74
	TD	127	29		4 г.: 65	
	VMBCP/VBAD /B	129	36		4 г.: 70	
E4A03 ^[6]	RD	445	50		3 г.: 92 не достиг.	
	Rd	422	40			

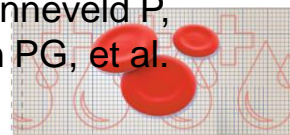
1. Cavo M, et al. Lancet. 2011;376:2075-2085. 2. Harousseau JL, et al. J Clin Oncol. 2010;28:4621-4629. 3. Sonneveld P, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2946-2955. 4. Rosiñol L, et al. ASH 2011. Abstract 3962. 5. Rosiñol L, et al. Blood. 2012;120:1589-1596. 6. Rajkumar SV, et al. Lancet Oncol. 2010;11:29-37.



Исследования I-II фазы: новые индукционные режимы для трансплантабельных больных

Режимы	Фаза	≥ VGPR, %	Выживаемость
Bortezomib/lenalidomide/ dexamethasone (RVD) ^[1]	I/II (n = 66)	67 (после индукции)	18-мес ВБП: 75% (с или без трансплантации)
Carfilzomib/lenalidomide/ dexamethasone (CRD) ^[2-4]	I/II (n = 53)	87 (медиана - 24 цикла) ^[3] 88 (медиана - 12 циклов) ^[4] <i>быстрые/глубокие ответы улучшались со временем</i>	12-мес ВБП: 97% ^[2] 24-мес ВБП: 92% ^[2] 3-летн. ВБП: 79% ^[3] 3-летн. ОВ: 96% ^[3]
Carfilzomib/thalidomide/ dexamethasone (CTD) ^[5]	II (n = 70)	64 (после индукции) 71 (после трансплантации) 84 (после консолидации)	
Bortezomib/cyclophosphamide/ dexamethasone (CyBorD) ^[6]	II (n = 63)	67 (если закончены все 4 цикла) <i>Сходная активность одно- или двукратной дозы в неделю</i>	
Ixazomib/lenalidomide/ dexamethasone ^[7]	I/II (n = 62)	70 (после индукции)	

1. Richardson, PG et al. Blood. 2010;116:679-686. 2. Jakubowiak A, et al. Blood. 2012;120:1801-1809.
3. Jasielc J, et al. ASH 2013. Abstract 3220. 4. Korde N, et al. ASH 2013. Abstract 538. 5. Sonneveld P,
et al. ASH 2013. Abstract 688. 6. Reeder CB, et al. Blood. 2010;115:3416-3417. 7. Richardson PG, et al.
ASH 2013. Abstract 535.



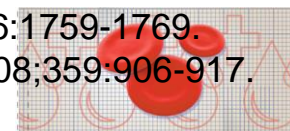
Исследования III фазы: Новые индукционные режимы для нетрансплантательных больных

Исследование	Режимы	n	Медиана наблюдения, мес.	Медиана ОВ	Медиана ВБП, мес.
IFM 99-06 ^[1]	MP	196	51.5	33.2 мес.	17.8
	MPT	125		51.6 мес.	27.5
	MEL100	126		38.3 мес.	19.4
IFM 01/01 ^[2]	MPT	223	47.5	44.0 мес.	24.1
	MP	218		29.1 мес.	18.5
Rajkumar SV et al ^[3]	RD	371	1-год. промежуточный анализ	96%*	19.1
	Rd	373		87%*	25.3
MM-015 ^[4]	MPR-R	152	30	45%*	31
	MPR	153		53%*	14
	MP	154		68%*	13
VISTA ^[5,6]	VMP	344	60	56.4 мес.	24 [†]
	MP	338		43.1 мес.	16.6 [†]

*Медиана ОВ еще не достигнута; % живых (на момент наблюдения)

†Сообщалось как время до прогрессирования

1. Facon T, et al. Lancet. 2007;370:1209-1218.
2. Hulin C, et al. J Clin Oncol. 2009;27:3664-3670.
3. Rajkumar SV, et al. Lancet Oncol. 2010;11:29-37.
4. Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2012;366:1759-1769.
5. San Miguel JF, et al. J Clin Oncol. 2013;31:448-455.
6. San Miguel JF, et al. N Engl J Med. 2008;359:906-917.



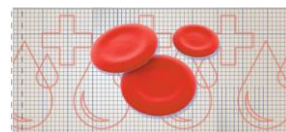
Эффективность новых препаратов зависит от хромосомных нарушений

Лечебный подход, обеспечивающий успех	Нарушение
Бортезомиб	t(4;14)
Помалидомид	Del(17p)
Карфилзомиб	t(4;14)
Помалидомид+Карфилзомиб	Del p53
Тандемная аутотрансплантация	t(4;14)



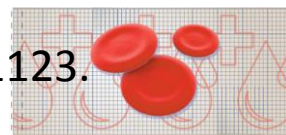
Способность перенести трансплантацию – решающее правило для улучшения результата лечения

- Основным противопоказанием является общая ослабленность пациента (выраженные сопутствующие заболевания)
- Возраст, соматический статус и нарушение функции почек не исключают безопасность трансплантации



США: высокодозная терапия с трансплантацией при ММ используется все чаще, при этом выживаемость больных пропорционально увеличивается

	1994– 1995	1996– 1997	1998– 1999	2000– 2001	2002– 2003	2004– 2005	P _{тренд}
Количество больных	276	541	718	1567	2423	3192	
Общая выживаемость (в теч-е 1 г.), %	83	84	87	90	92	92	<0.001



Неоднозначная роль аутотрансплантации

- Аутотрансплантация не увеличивала общую выживаемость (ОВ) при ММ, как показано в систематическом обзоре и метаанализе 9-ти рандомизированных клинических исследований, сравнивавших проведение высокодозной химиотерапии с одной аутотрансплантацией в первой линии терапии у 2411 больных [Koreth J. et al., 2007]
- В рандомизированном исследовании (III фаза) индукционной химиотерапии Rd с консолидацией аутотрансплантацией против CRD (с поддерживающей терапией леналидомидом) продемонстрировано достоверное увеличение ВБП, но не ОВ в группе консолидации аутотрансплантацией, n=389 [Palumbo A, et al., Blood 2013;122(21):763]
- Остается предметом дебатов тема являются ли ответы лучше при ранней или отсроченной аутотрансплантацией [Bensinger, 2009; Rotta et al., 2009]



В то же время **t(4;14)**, **del(17p13)**, и **+1q21** могут стать важными основаниями к аутотрансплантации

- IFM 99: у 20% из 520 больных была 75% вероятность 8-летней выживаемости – все без указанных хромосомных нарушений (Avet-Loiseau H et al., *J Clin Oncol.* 2012;30:1949-1952)
- Однако назначение бортезомиба до (PAD vs VAD) и после аутотрансплантации (2-летняя поддерживающая терапия бортезомибом против талидомидом) достоверно улучшает результаты (ОВ и ВБП) при делеции 17p, n=354 (Neben K et al., *Blood.* 2012;119:940-948)
- Реиндукция бортезомибом или леналидомидом также достоверно улучшала результаты после повторной аутотрансплантации в качестве терапии спасения, n=200 (Sellner L et al., *Cancer.* 2013 Jul 1;119(13):2438-46)



Исследования Total Therapy

(TT1: n = 231, TT2: n = 668 и TT3a: n = 303)

Медиана
наблюдения:

21 г.

12 лет

9 лет

TT1	TT2 (randomization Thal vs No Thal)		TT3A	
INDUCTION	INDUCTION		INDUCTION	
VAD x 3	VAD	VAD	V-DTPACE	+HPC Collection
HD-CTX +HPC Collection	DCEP 1	DCEP 1	V-DTPACE	
EDAP	CAD +HPC Collection	CAD +HPC Collection		
	DCEP 2	DCEP 2		
TRANSPLANT	TRANSPLANT		TRANSPLANT	
MEL200 x 2	MEL200 x 2	MEL200 x 2	MEL200 x 2	
CONSOLIDATION	CONSOLIDATION		CONSOLIDATION	
<i>Not Applicable</i>	DPACE x 4 cycles	DPACE x 4 cycles	V-DTPACE x 2	
MAINTENANCE	MAINTENANCE		MAINTENANCE	
	YEAR 1	YEARS 2-3	YEAR 1	YEARS 2-3
IFN TW	Dex + IFN±Thal	IFN±Thal	Monthly VDT	Thal + Dex

10-летняя ВБП: 9%

Длительность ПО: 18%

5-л ВДП из ПО: 59%

5-л ВДР из ПО: 58%

16% 25%

28% 36%

43% 28%

41% 33%

33%

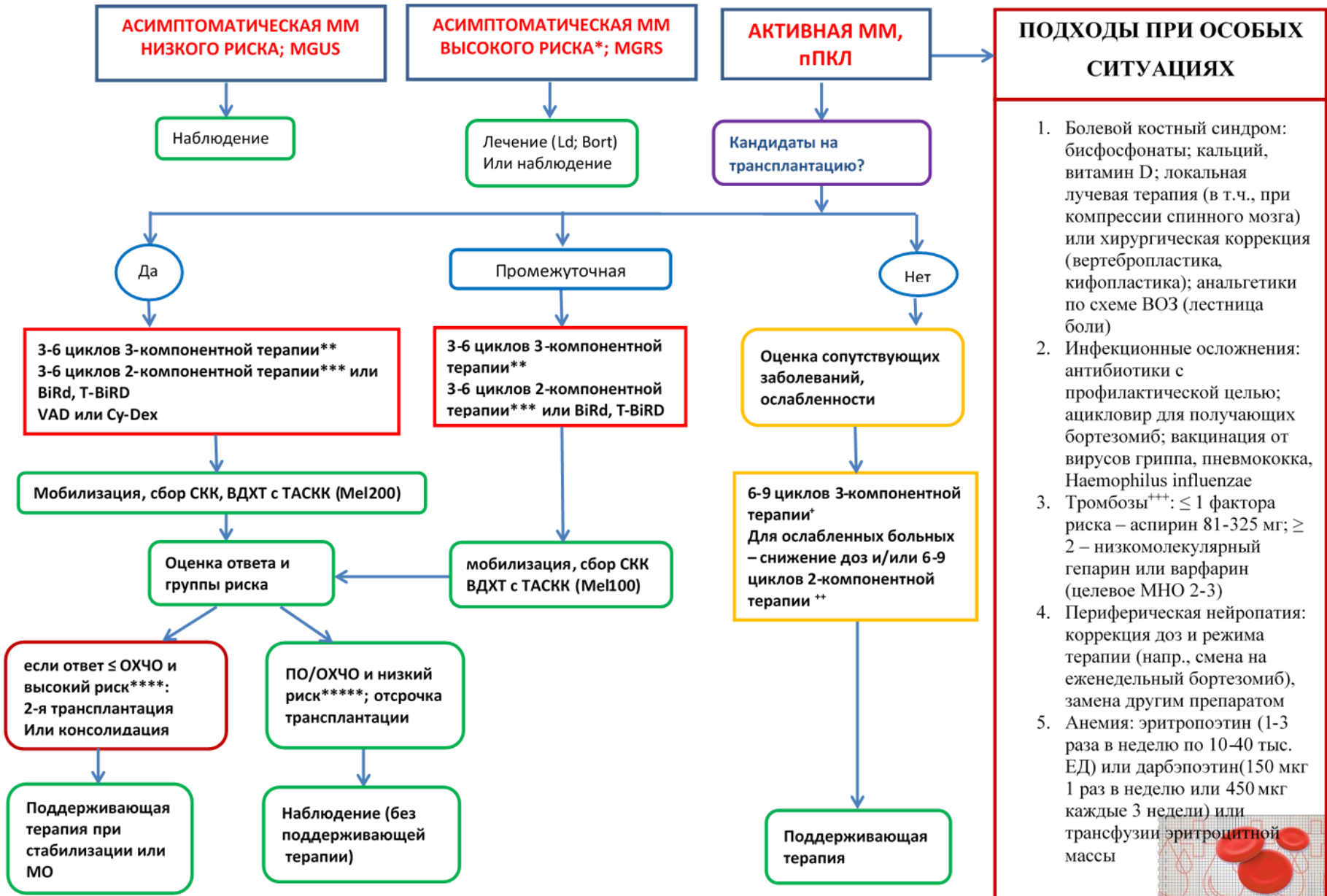
49%

22%

18%



Алгоритм первой линии лечения больных с ММ



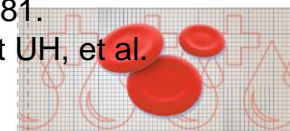
Поддерживающая терапия



Исследования III фазы для трансплантабельных пациентов

Исследование	N	Режим	Исходы
IFM 2005-02 ^[1]	614	Поддержка леналидомидом vs placebo после 1-й или 2-й трансплантации	Медиана ВБП: 41 vs 23 мес.
CALGB 100104 ^[2]	460	Поддержка леналидомидом vs placebo после трансплантации	Медиана времени до прогрессирования: 46 vs 27 мес.
RV-MM-PI-209 ^[3]	402	MPR + поддержка леналидомидом vs MPR vs MEL200 + поддержка леналидомидом vs MEL200	Медиана ВБП (R vs no R): 37 vs 26 мес. 4-г. ОБ (R vs no R): 80 vs 62 мес.
HOVON-65 ^[4]	827	VAD vs PAD с последующей ВД мелфаланом и трансплантацией, затем талидомид или бортезомиб как поддержка	Медиана ВБП: 28 vs 35 мес. ПО/пПО: 15% vs 31%
Nordic MSG 15 ^[5]	370	Бортезомиб x 21 нед. vs нет поддержки	≥ пПО: 45% vs 35%

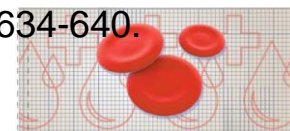
1. Attal M, et al. N Engl J Med. 2012;366:1782-1791. 2. McCarthy PL, et al. N Engl J Med. 2012;366:1770-1781.
3. Gay F, et al. ASH 2013. Abstract 2089. 4. Sonneveld P, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2946-2955. 5. Mellqvist UH, et al. Blood. 2013;121:4647-4654.



Исследования III фазы для нетрансплантабельных пациентов

Исследование	N	Режим	Исходы
MM-015 ^[5]	459	MPR с последующей поддержкой леналидомидом vs MPR vs MP	Медиана ВБП: 31 vs 14 vs 13 мес. Медиана ОВ: 56 vs 52 vs 54 мес.
GIMEMA-MM-03-05 ^[2]	511	VMPT с последующей поддержкой бортезомиб/талидомид vs VMP	Медиана ВБП: 35 мес. vs 25 мес. 5-л. ОВ: 61% vs 51%
GEM2005MAS6 5 ^[3]	260	VMP с последующей поддержкой бортезомиб/талидомид vs VTP с последующей поддержкой бортезомиб/преднизолон	Median PFS: 39 vs 32 mos 5-yr OS: 69% vs 50%

1. Dimopoulos MA, et al. ASH 2013. Abstract 405.
2. Palumbo A, et al. J Clin Oncol. 2014;32:634-640.
3. Mateos MV, et al. Blood. 2012;120:2581-2588.



Прогрессирование, рецидив, рефрактерное течение ММ



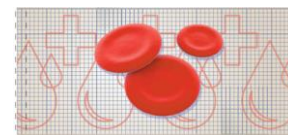
Оценка риска прогрессирования асимптоматической ММ

- ПЭТ/КТ
 - Прогрессирование до симптоматической ММ в течение 2 лет
 - **56%** (ПЭТ/КТ положит.) vs **28%** (ПЭТ/КТ отрицат.)
 - Прогрессирование до симптоматической ММ в течение 3 лет
 - 65% (ПЭТ/КТ положит.) vs 42% (ПЭТ/КТ отрицат.)
- **Эволюция асимптоматической ММ** (увеличение парапротеина $\geq 10\%$ за 6 мес. после диагноза)
 - Риск прогрессии в симптоматическую ММ 45% за 2 года и 78% за 5 лет
 - При наличии иммунопареза (снижение уровня одного или двух не вовлеченных нормальных иммуноглобулинов более чем на 25%) и $\geq 20\%$ клональных плазмочитов в КМ риск прогрессии составил **81,8%** за 2 года

Dykstra BL, et al. ASH[®] 2014. Abstract 3382

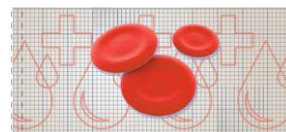
Zamagni E, et al. ASH[®] 2014. Abstract 3371

de Larrea CF, et al. ASH[®] 2014. Abstract 3363



Рефрактерность

- Рецидив – после максимального ответа развивается прогрессирование
- Рефрактерность – нет ответа на текущую терапию или прогрессирование в течение 60 дней от последнего цикла лечения
- Рефрактерность при прогрессировании **в ходе терапии** различается от рефрактерности при прогрессировании **после остановки лечения** в течение 60 дней
- Первично-рефрактерные пациенты представляют значительную проблему
- При выявлении рефрактерности отмечается препарат, к которому пациент рефрактерен (т.е., стероиды, мелфалан, бортезомиб и др.)



Высокий риск рефрактерности

- Цитогенетический профиль высокого риска
- Мутации с отсутствием cereblon (входит в E3 убиквитинлигазный комплекс) приводят к резистентности к иммуномодуляторам
- Мутация (G322A) гена, кодирующего белок PSMB5, являющийся частью протеасомы, с которой взаимодействует бортезомиб (приводит к резистентности к бортезомибу)
- Клональная гетерогенность исходного опухолевого клона MM (войны клонов)
- Почечная недостаточность, повышение ЛДГ, плазмоклеточный лейкоз
- II-III стадии ISS (R-ISS)
- Сопутствующие заболевания, ограничивающие проведение терапии (высокий индекс коморбидности)



Лечить или не лечить?

Когда возобновлять лечение?

- Необходимо принимать во внимание тип рецидива: биохимический или симптоматический (клинический)
 - Пациенты с асимптоматическим повышением М-протеина могут наблюдаться, чтобы определить скорость развития и природу рецидива
 - Но: у больных с известной агрессивной ММ или ММ с высоким риском следует предусмотреть терапию спасения даже на стадии биохимического рецидива
- Использовать критерии CRAB



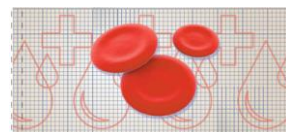
Клинические исследования моноклональных антител при рецидивирующей ММ

<i>Препарат</i>	<i>Мишень</i>	<i>Комбинация</i>	<i>Фаза</i>	<i>n</i>	<i>Кол-во предш. линий</i>	<i>Общий ответ (≥ЧО)</i>	<i>Клин. улучшение (≥МО)</i>
Elotuzumab	CS1	—	1	35	4 (2–10)	0%	0%
		+Len–Dex	1	29	3 (1–10)	82%	—
		+Len–Dex	2	73	55% 2	84%	—
		+Bort–Dex	1	28	2 (1–3)	40%	60%
Daratumumab (HuMax-CD38, Ab005)	CD38	—	1	32	6 (2–12)	14% 42% in >4 mg/kg	28% 66% in >4 mg/kg
nBT062-DM4	CD138	—	1	32	—	4%	52%
		—	1/2a	29	—	4%	4%



Клинические исследования моноклональных антител при рецидивирующей ММ -2

<i>Препарат</i>	<i>Мишень</i>	<i>Комбинация</i>	<i>Фаза</i>	<i>n</i>	<i>Кол-во предш. линий</i>	<i>Общий ответ (≥ЧО)</i>	<i>Клин. улучшение (≥МО)</i>
Lorvotuzumab (IMGN901–huN901-DM1)	CD56	—	1	37 CD56+patients	Most of them 6	7%	18%
		+Len–Dex	1	44	2 (1–11)	59%	—
Dacetuzumab(SGN-40)	CD40	—	1	44	5 (2–14)	0%	0%
		+Len–Dex	1b	36	4 (2–14)	39%	81%
Lucatumumab	CD40	—	1	28	8 (2–17)	4%	4%
Tabalumab	BAFF	+Bort ±Dex	1	48	3 (1–10)	46%	—
Siltuximab	IL6	+Dex	2	49	4 (2–9)	19%	28%
		+Bort–Dex	2	21Bort naive	2 (1–3)	57%	—
IPH2101	KIR	—	1	32	2 (1–7)	0%	0%
		+Len	1	13	4 (1–8)	31%	46%



Клинические исследования с ингибиторами клеточного цикла

<i>Механизм</i>	<i>Название</i>	<i>Комбинация</i>	<i>Фаза</i>	<i>n</i>	<i>Кол-во предш. линий</i>	<i>Общий ответ (≥ЧО)</i>	<i>Клин. улучшение (≥МО)</i>
CDK 4/6 inhibitors	Seleiciclib PD0332991	+Bort-Dex	2	30	2 (1-8)	18%	24%
Aurora kinase A inhibitors	MLN8237	+Bort	1	19	—	26%	52%
KSP inhibitors			1	31	6 (1-16)	10%	13%
	ARRY-520		2	32	6 (2-19)	16%	19%
		+Dex	2	18	10 (5-13)	22%	28%



Клинические исследования с ингибиторами Hsp-90 и сигнальных путей

<i>Механизм</i>	<i>Название</i>	<i>Комбинация</i>	<i>Фаза</i>	<i>n</i>	<i>Кол-во предш. линий</i>	<i>Общий ответ (≥ЧО)</i>	<i>Клин. улучшение (≥МО)</i>
ИНГИБИТОРЫ HSP-90							
Hsp-90 inhibitors			1	29	4 (2–19)	0%	3%
	Tanespimycin	+Bort–Dex	1	22	5 (3–11)	9%	15%
		+Bort–Dex	1/2	72	5 (1–15)	15%	27%
ИНГИБИТОРЫ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ							
AKT inhibitors		±Dex	2	64	4 (1–11)	–Dex: 0% +Dex: 13%	–Dex: 2% +Dex: 38%
	Perifosine	+Bort±Dex	1/2	84	5 (1–13)	–Dex: 23% +Dex: 32%	–Dex: 41% +Dex: 64%
		+Len–Dex	1	32	2 (1–4)	50%	73% MR
	GSK2110183		1	34	5 (2–8)	9%	19%
mTORC1 inhibitors	Everolimus		1/2	17	—	7%	7%
		+Len	1	26	4	21%	58%
			2	16	2 (1–5)	6%	38%
	Temsirolimus	+Bort	1/2	63	5 (1–14)	28%	42%
		+Len	1	21	3 (1–6)	12%	47%

Какие современные возможности
бендамустина при ММ?



Бендамустин

- **Бендамустин** имеет структурные сходства с алкилирующими препаратами и пуриновыми аналогами. Синтезирован в 1963 г. (Йена, Германия), при ММ впервые применен в 1969 г.
- **Бендамустин** одобрен для лечения впервые выявленных больных ММ, которые не способны перенести трансплантацию, а также для тех, кто не может получать талидомид или бортезомиб из-за периферической нейропатии
- В **III фазе** клинического исследования **режим ВР** (бендамустин 150 мг/м² в 1-2 дни + преднизолон 1-4 дня) **оказался лучше МР для первичных больных**: 32 % ПО против 13% ПО, P = 0,007), с преимуществом по времени до прогрессирования (14 месяцев для ВР против 10 месяцев для МР, P = 0,02), но без преимущества в ОВ (Ponisch W, et al., 2006)
- Несколько пилотных исследований II фазы оценили активность бендамустина в различных комбинациях **при рецидивирующей/рефрактерной ММ**: с бортезомибом (50–75% ОО в комбинации с дексаметазоном), талидомидом (26–86% ОО) или леналидомидом (52–76% ОО с 24–33% ОХЧО)
- Токсичность монотерапии бендамустином и в комбинации со стероидами, как правило, гематологическая, низкой степени. Сопроводительной терапии, кроме антиэметиков, не требуется



Бендамустин и аутотрансплантация при ММ

- Терапия бендамустином **НЕ СНИЖАЕТ** возможность успешной коллкции стволовых клеток для последующей аутологичной ТСКК: результат ТСКК был успешным у 54 (**96%**) из 56 пациентов, ранее получавших бендамустин (W. Ponisch и соавт., 2010).
- Однако для кандидатов на трансплантацию бендамустин еще не утвержден в качестве одного из стандартных индукционных препаратов
- В то же время, по предварительным данным, кондиционирование мелфаланом с бендамустином, не повышает токсичность и **МОЖЕТ УЛУЧШИТЬ** результаты ТСКК, продолжается исследование II фазы (Т. Mark и соавт., 2013)



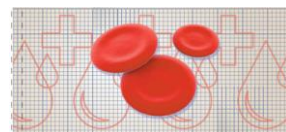
Бендамустин при почечной недостаточности

- В исследовании W. Ponisch и соавт. (2012) проводилась оценка эффективности и безопасности комбинации **бендамустина, бортезомиба и преднизолона** у 18 первичных пациентов с ММ и почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин)
- Бендамустин (60 мг/м²) в 1-й и 2-й дни + преднизолон (100 мг) перорально в 1; 2; 4; 8 и 11-й дни + бортезомиб (1,3 мг/м²) в/в в 1; 4; 8 и 11-й дни. Циклы повторяли через 21 день, максимальное количество циклов – 5
- Результаты: у большинства пациентов (15–83%) достигнут ответ на лечение ММ **в конце 1-го цикла** химиотерапии: стойкая ПР – у 3 пациентов, почти ПР – у 5, ОХЧР – у 5, ЧР – у 2
- БРВ составила 18 мес. у 57% больных, а ОВ — 61% (Ме наблюдения = 17 мес.)
- У 13 пациентов (72%) отмечали улучшение функции почек после лечения



Бендамустин+ Len/Dex

- **Бендамустин+ Len/Dex** – 3-недельная схема: бендамустин – 75 мг/м² в 1-й и 2-й дни, леналидомид – 10 мг в 1-21-й дни, дексаметазон – 40 мг 1 раз в неделю (интервал – 28 дней)
- По данным S. Lentzsch и соавт. (2012) у 29 рецидивирующих или рефрактерных к лечению пациентов с ММ в I и II фазу исследования отмечена хорошая эффективность этой схемы: **76% ОО с 24% ОХЧР**. Медиана БРВ составила 6,1 мес., а у 20% пациентов – 1 год. 1-годичная ОВ (при Me наблюдения 13 мес.) составила 93%
- Похожий ответ отметили у 72 аналогичных больных S. Kumar и соавт. (2012), где леналидомид был в дозе 25 мг (57% в I фазе имели ЧО или лучше, и 40% – во II фазе, из них 21% – ОХЧО и 19% – ЧО)



«Противоопухолевый» антибиотик для повышения эффективности Len/Dex (Rd)

- **ViRd: klaritromicin** (биаксин) 500 мг дважды в день + леналидомид 25 мг в 1-21 дни и дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю
- Первые результаты (Niesvizky и др., 2008): 90% ОО у 72 больных за два года наблюдения
- После медианы наблюдения 6,6 лет ОО составил 93% (ОХЧО 68%), медиана ВБП 49 мес.
- По завершении индукционного лечения 36 пациентов продолжили лечение по программе ViRd, медиана ОВ не достигнута, 5-летняя медиана ОВ составила 75,0%;
- Высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией выполнена 33 пациентам, медиана ОВ не достигнута, 5-летняя медиана ОВ составила 75,2%. Не отмечено роста числа вторичных опухолей (Rossi и др., 2013).



BiRd в рецидиве

- Прогрессирование на терапии Rd
- Группа из 24 пациентов (медиана возраста 61 год, интервал: 41-80 лет)
- Ответ (ПО+ ОХЧО+ ЧО+ МО) достигнут у 45,8%, медиана ОВ была 25 мес. при медиане наблюдения 27,5 мес. (Ghosh N и др., 2013)



Ингибиторы киназ при ММ

- Новые возможности воздействия на ММ
- Иматиниб оказался малоэффективным, но **дазатиниб+ Len/Dex – весьма перспективное сочетание!**

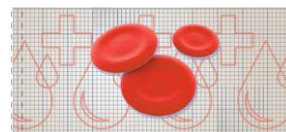


Клинические исследования с ингибиторами киназ

<i>Механизм</i>	<i>Название</i>	<i>Комбинации</i>	<i>Фаза</i>	<i>n</i>	<i>Кол-во предш. линий</i>	<i>Общий ответ (≥ЧО)</i>	<i>Клин. улучшение (≥ МО)</i>
CDK 1, 2, 5, 9 inhibitors	Dinaciclib		1/2	29	4 (1–5)	11%	18%
FGFR3 inhibitors	Dovitinib (TKI-258)		2	43	86% 3	0%	0%
	AB1010	+Dex	—	24 t(4:14)+	—	–Dex: 0% +Dex: 18%	–Dex: 0% +Dex: 36%
	MFGR1877S		1	14	5 (1–10)	0%	0%
cKIT/PDGFR inhibitors	Imatinib		2	23 c-kit+	—	0%	0%
	Dasatinib		2	21	3 (1–14)	5%	5%
		+Len–Dex	1	16	3 (1–6)	57%	93%
VEGF-R inhibitors	Bevacizumab	+LD	2	31	3 (1–7)	71%	—
IGF1-R inhibitors	AVE1642		1	15	4	0%	7%
		+Bort	1	11	4	18%	45%
	CP-751,851	±Dex	1	47	4 (0–8)	–Dex: 0% +Dex: 22%	–Dex: 0% +Dex: 33%
EGF-R inhibitors	Cetuximab	±Dex	2	15	—	–Dex: 0% +Dex: 7%	–Dex: 0% +Dex: 27%
PKC inhibitors	Enzastaurin	+Bort	1	23	70% 3	17%	26%

Двойная рефрактерность

- Недавно появилось понятие двойная рефрактерность при ММ
- Двойная рефрактерность (ДР): чаще всего к бортезомибу и леналидомиду
- При ДР отмечается плохой прогноз с медианой ОВ и БПВ в 9 мес. и 5 мес., соответственно (S. Kumar и соавт., 2012)



Клинические исследования при ДР

ФАЗА	ПРЕПАРАТ/РЕЖИМ	n (DR n)	ОО (DR ОО)
II	Carfilzomib 20/27 mg/m ² D1-2, 8-9, 15-16 (28-day cycle)	257 (169)	24% (15%)
II	Arm A: Pomalidomide 4 mg D1-21, dexamethasone 40 mg/week Arm B: Pomalidomide 4 mg D1-28, dexamethasone 40 mg/week (28-day cycle)	84 (64)	Arm A: 35% Arm B: 34% (31% both arms)
II	Cohort 3: Pomalidomide 2 mg D1-28, dexamethasone 40 mg/week Cohort 4: Pomalidomide 4 mg D1-28, dexamethasone 40 mg/week (28-day cycle)	70 (70)	Cohort 3: 26% (26%) Cohort 4: 29% (29%)
II	Pomalidomide 4 mg on D1-21, dexamethasone 40 mg/week (28-day cycle)	113 (69)	30% (28%)
III	Arm A: Pomalidomide 4 mg D1-21, dexamethasone 40 mg/week Arm B: Dexamethasone 40 mg D1-4, 9-12, 17-20 (28-day cycle)	455 (329)	Arm A: 21% (N/A) Arm B: 3% (N/A)
II	Pomalidomide 2.5 mg D1-28, cyclophosphamide 50 mg QOD, prednisone 50 mg QOD (28-day cycle)	55 (16)	51% (50%)
II	Vorinostat 400 mg on D1-14, bortezomib 1.3 mg/m ² D1, 4, 8, 11 (21-day cycle)	143 (N/A) ^c	17% (N/A)
II	Panobinostat 20 mg TIW, bortezomib 1.3 mg/m ² D1, 4, 8, 11, dexamethasone 20 mg D1-2, 4-5, 8-9, 11-12 (21-day cycle)	55 (N/A)	31% (N/A)
II	ARRY-520 1.5 mg/m ² D1-2, dexamethasone 40 mg/week, G-CSF D3-7 (14-day cycle)	18 (18)	22% (22%)



Помалидомид

- 3-е поколение иммуномодуляторов (прямой антимиеломный эффект, ингибирование стромальной поддержки опухолевых клеток и иммуномодулирующая противоопухолевая активность)
- Эффективен у больных, резистентных к бортезомибу и леналидомиду
- Исследование III фазы MM-003: POM + LoDEX (n = 302) или HiDEX (n = 153)



Помалидомид – результаты ММ-003

		POM + LoDEX vs HiDEX		
	N (%)	ОВ (мес, <i>p</i>)	ВБП (мес, <i>p</i>)	Общий ответ, % (<i>p</i>)
Все больные	302 (100) vs 153 (100)	12.7 vs 8.1 (0.028)	4.0 vs 1.9 (< 0.001)	31 vs 10 (< 0.001)
≤ 65 лет	167 (55) vs 81 (53)	12.7 vs 8.7 (0.18)	3.9 vs 2.0 (< 0.001)	31 vs 11 (< 0.001)
> 65 лет	135 (45) vs 72 (47)	13.1 vs 7.7 (0.09)	4.0 vs 1.9 (< 0.001)	32 vs 8 (< 0.001)

Weisel K. et al. ASH® 2013. Abstract 3198



Клинические исследования помалидомида при рецидивирующей ММ

Фаза	±Dex или др. комбинация	n	Количество предшествующих линий	Доза	Программа	Общий ответ (≥ЧО)	Клин. улучшение (≥МО)	ВБП (мес.)	ОВ (мес.)
2	Dex	35	6 (3–9)	2 mg	1–28	26%	49%	6.4	16
	Dex	35	6 (2–11)	4 mg	1–28	29%	43%	3.3	9.2
2	Dex	43	5 (1–13)	4 mg	1–21	35%	—	5.4	14.9
	Dex	41		4 mg	1–28	34%	—	3.7	14.8
3	Dex	302	5 (1–17)	4 mg	1–21	31%	—	4	NR
2	Clarithromycin/Dex	100	5 (3–15)	4 mg	1–21	54%	59%	8.2	NR
1/2	Carfilzomib/Dex	32	6 (2–15)	4 mg	1–21	33%	56%	70%	—
2	PLD/Dex	27	5 (1–18)	MTD: 3 mg	1–21	22%	39%	—	—
1	Bortezomib/Dex	21	1–4	MTD: 4 mg	1–21	72%	—	—	—
1	Cyclophosphamide/Dex	10	5 (3–10)	4 mg	1–21	40%	50%	—	—
1/2	Cyclophosphamide/prednisone	55	3 (1–3)	MTD: 2.5 mg	—	51%	—	10.4	—



ClaPD – антибиотик против рефрактерности

- В 2012 г. было проведено исследование, в котором 97 предлеченных (3-15 линий терапии) больных с рефрактерной (к леналидомиду – 73%, к бортезомибу – 70%, с двойной рефрактерностью (к леналидомиду и бортезомибу – 64%) и рецидивирующей ММ, помимо помалидомида и дексаметазона получали кларитромицин (ClaPD): кларитромицин 500 мг дважды в день; помалидомид 4 мг в 1-21 дни 28-дневного цикла и дексаметазон 40 мг в 1,8, 15 и 22 дни (Mark и др., 2012)
- ОО составил 53,6% (при этом ОХЧО или лучше отмечен в 21,6%). После медианы наблюдения 10,1 мес. у 42% больных не отмечалось признаков заболевания с медианой ВБП 8,2 мес., медиана ОВ не достигнута



Новые возможности протеасомных ингибиторов

- Карфилзомиб
- Иксазомиб
- Маризомиб



Исследование III фазы ASPIRE: KRd vs Rd (n=792)

- 18 циклов **KRd**
(карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон)

- 18 циклов **Rd**
(леналидомид + дексаметазон)

- Интервал 28 дней

- Интервал 28 дней

• ВБП, мес **26,3**

• 17,6

• ОВ (% за 24 мес) **73,3**

• 65,0

• ОО, % **87,1**

• 66,7

• ПО, % **31,8**

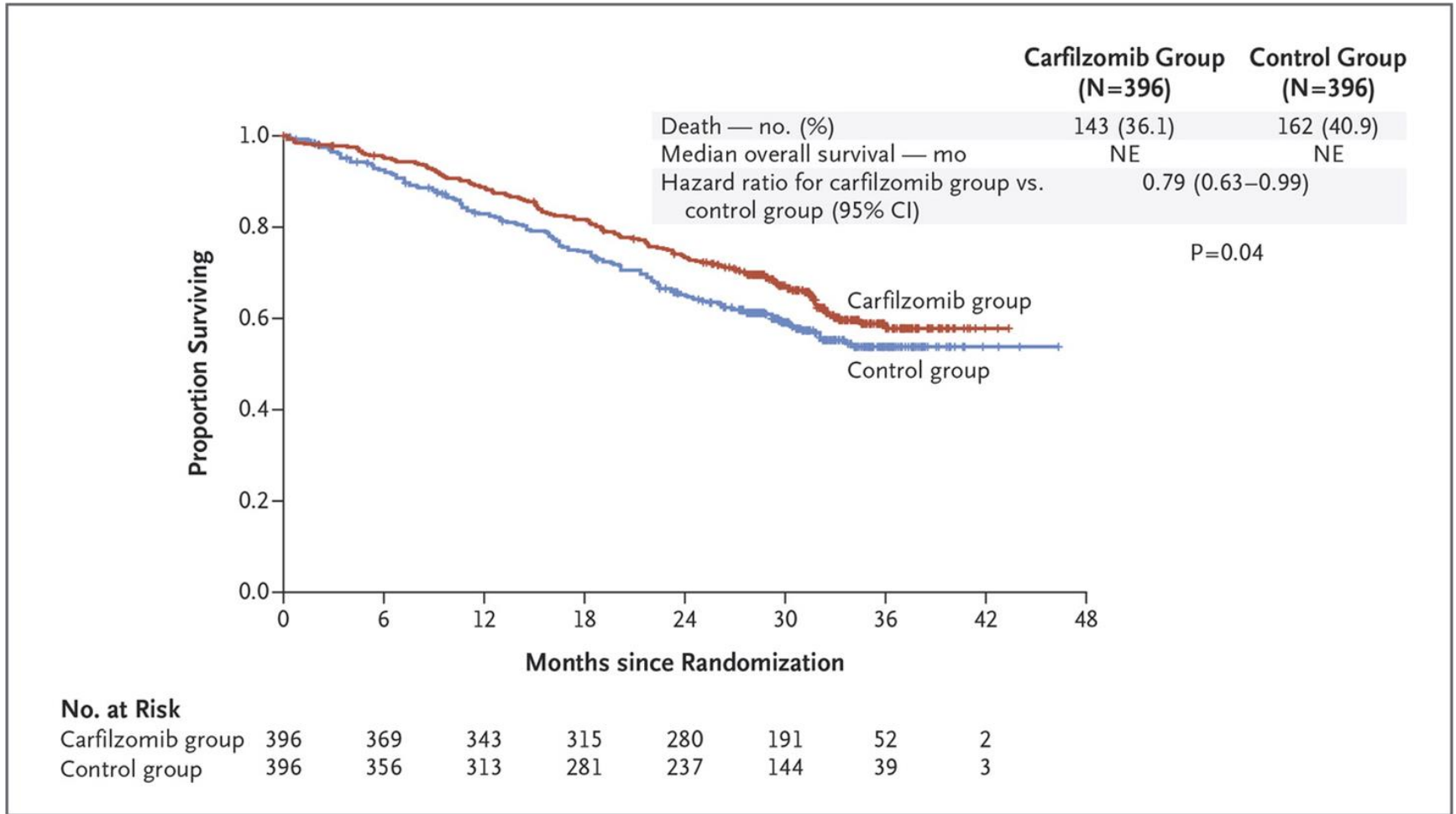
• 9,3

• Длит. ответа, мес. **28,6**

• 21,2



ASPIRE: OB

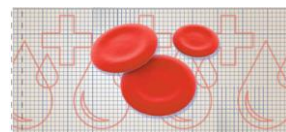


Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142-152.



Ингибиторы гистоновой деацетилазы

- Ингибиторы гистоновой деацетилазы прочно входят в противоопухолевое лечение в онкогематологии
- В монотерапии они, практически, малоприменимы для лечения ММ



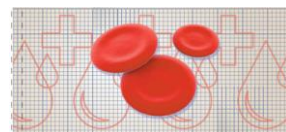
Клинические исследования с ингибиторами гистоновой деацетилазы

<i>Препараты</i>	<i>Фаза</i>	<i>n</i>	<i>Кол-во предш. линий</i>	Общий ответ (≥ЧО)	Клин. улучшение (≥МО)
МОНОТЕРАПИЯ					
Vorinostat	1	13		0%	10%
Panobinostat	2	38	5	3%	5%
Romidepsin	2	13	3 (2–4)	0%	0%
Givinostat±Dex	2	19	3 (1–8)	0%	0%
Rocilinostat	1/2	13	88% 3	0%	0%



Вориноустат против рефрактерности

- В то же время вориноустат способен преодолевать рефрактерность как к бортезомибу, так и леналидомиду, будучи включенным в эти же комбинации с дексаметазоном



Клинические исследования с ингибиторами гистоновой деацетилазы-2

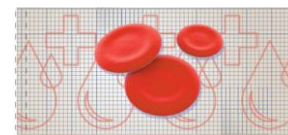
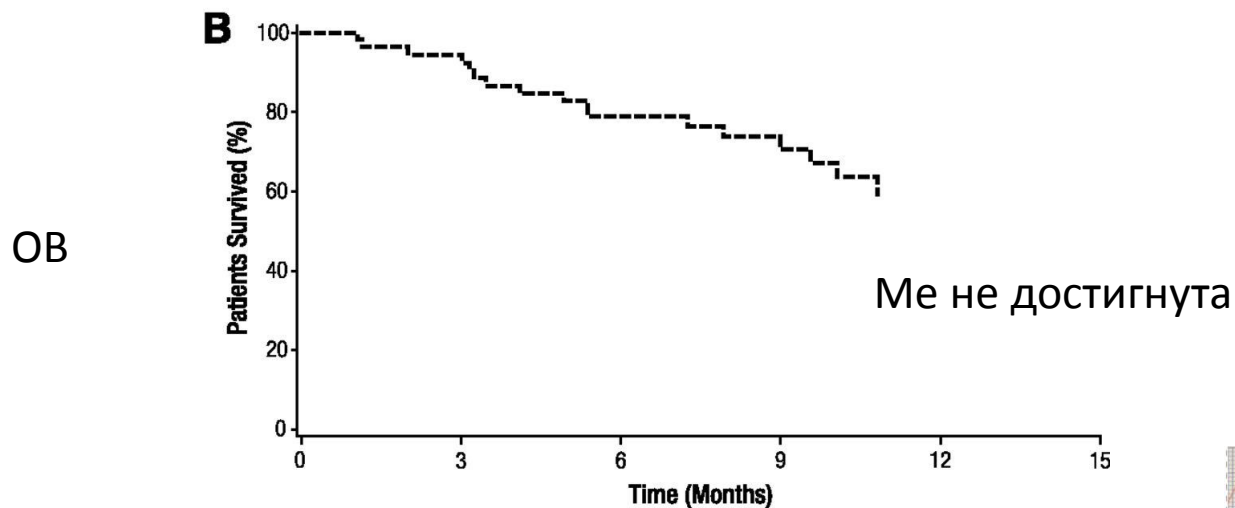
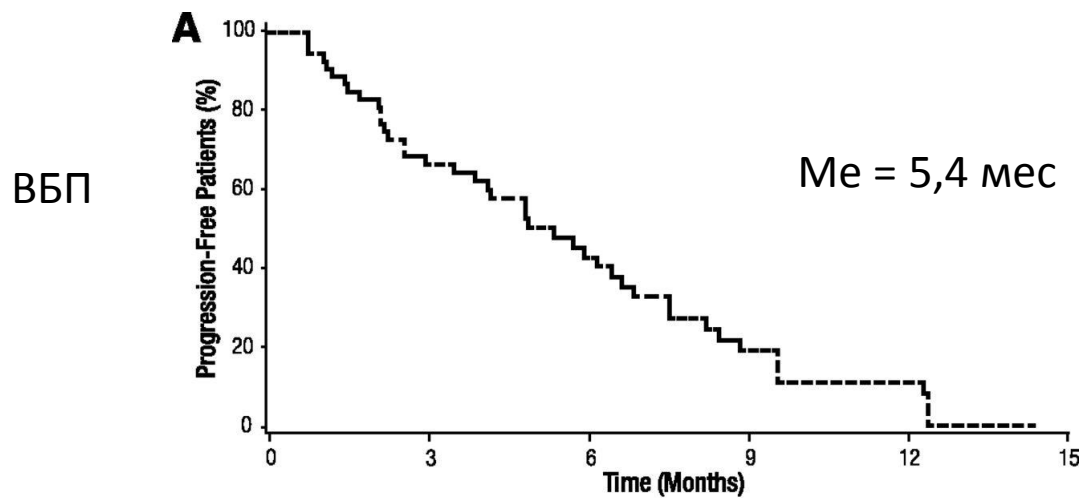
Препараты	Фаза	n	Кол-во предш. линий	Общий ответ (≥ 40)	Клин. улучшение ($\geq MO$)	Ответ у рефрактерных пациентов	
						Общий ответ (≥ 40)	Клин. улучшение ($\geq MO$)
+LEN+DEX							
Vorinostat+Len+Dex	1	31	4 (1–10)	53%	70%	20%	30%
Vorinostat+Len+Dex	2	29 LD refractory	4 (2–13)	24%	51%	24%	51%
Panobinostat+Len+Dex	1b	46	2 (1–8)	57%	—	—	—



Клинические исследования с ингибиторами гистоновой деацетилазы-3

Препараты	Фаза	n	Кол-во предш. линий	Общий ответ (≥ЧО)	Клин. улучшение (≥ МО)	Ответ у рефрактерных пациентов	
						Общий ответ (≥ЧО)	Клин. улучшение(≥ МО)
+BORT±DEX							
Vorinostat+Bort± Dex	1	23	7 (3–13)	43%	90%	38%	88%
Vorinostat+Bort± Dex	1	34	4 (1–14)	27%	32%	14%	14%
Vorinostat+Bortezo mib	3	317	2 (1–3)	56%	71%	—	—
Panobinostat+Bort+ Dex	1b	62	2 (1–10)	68%	82%	43%	71%
Romidepsin+Bort+ Dex	1/2	25	2 (1–3)	60%	72%	—	—
Quisinostat+Bort+ Dex	1b	18	2 (1–3)	88%	—	—	—
Vorinostat+Bort	2	143 Bort refractory	4 (2–17)	18%	33%	18%	33%
Panobinostat+Bort+ Dex	2	55 Bort refractory	4 (2–11)	35%	53%	35%	53%

РАНОРАМА 2: панобиностат+бортезомиб+дексаметазон

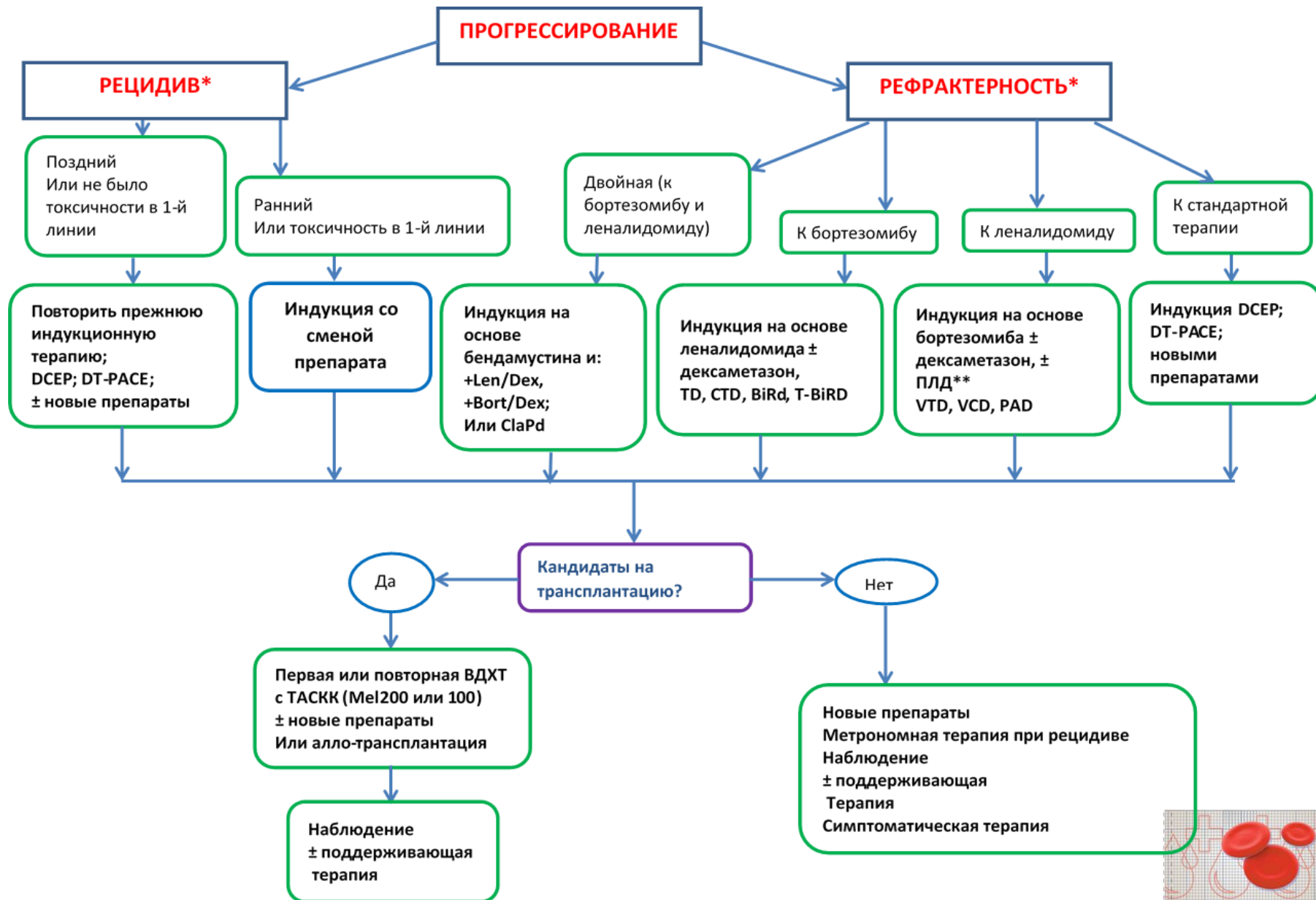


Метрономная терапия для предлеченных больных с ММ

- Постоянное назначение цитотоксических препаратов в низких дозах может ингибировать опухолевую прогрессию путем нарушения ангиогенеза без увеличения токсичности
- X. Papanikolaou et al. (2013 г.) опубликовали результаты метрономной терапии 186 тяжело предлеченных (от 1 до 51 видов терапии, медиана – 14) больных с ММ (проведено от 1 до 5 циклов)
- Состав программы:
 - бортезомиб: 1.0 или 1.3 мг/м² в дни 1, 4, 7, 10, 13, 16;
 - талидомид: 200 мг ежедневно 16 дней;
 - дексаметазон: 12, 20 или 40 мг в дни 1, 4, 7, 10, 13, 16; доксорубицин: 1-3 мг/м² постоянной 24-ч в/в инфузией 16 дней;
 - цисплатин: 1.0-3 мг/м² (в зависимости от функции почек) постоянной 24-ч в/в инфузией 16 дней, с или без добавления ингибитора m-TOR рапамицина: 3 мг в день 1, затем 1 мг в дни 2–16 (в зависимости от функции почек).
- Результаты: ПО – 6%, ОХЧО – 7%, ЧО – 36%, мин. ответ – 16%; ОВ после терапии – 11,2 мес.



Алгоритм лечения рецидивирующих/рефрактерных больных с ММ



Краткие собственные примеры эффективности лечения ММ



Ответ на терапию 1-й линии в добортезомибную эру,
собственные данные, 1995-2006 г. (n=142) **ОБЩИЙ ОТВЕТ – 35,3%**

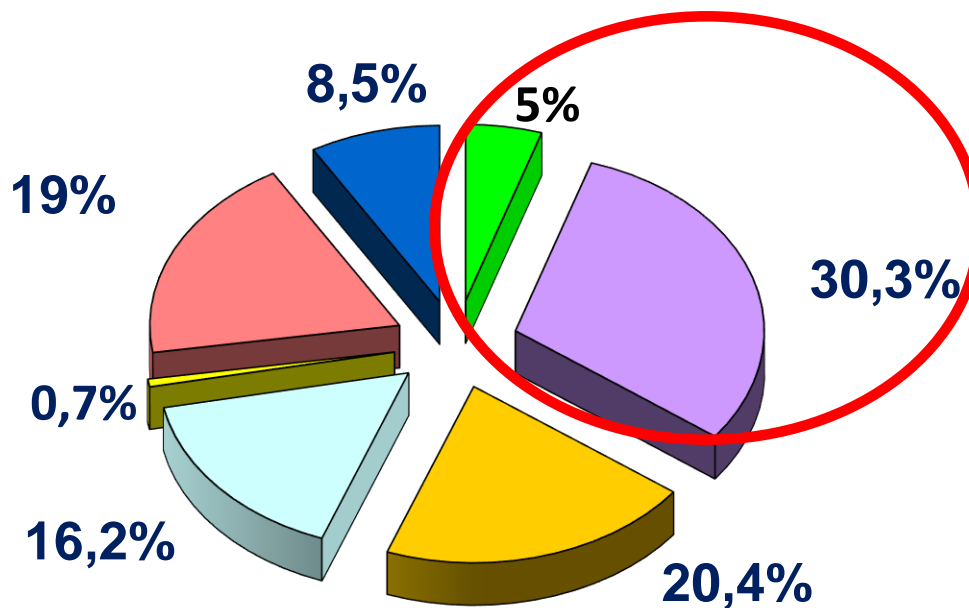
Виды химиотерапии:

M2: 43%

MP+CP+ CP-like: 31,7%

VAD +VAD-like: 17,7%

VMCP: 7,7%



- Полный ответ (n=7)
- Частичный ответ (n=43)
- Минимальный ответ (n=29)
- Стабилизация (n=23)
- Стадия плато (n=1)
- Прогрессирование (n=27)
- Отсутствие ответа (n=12)



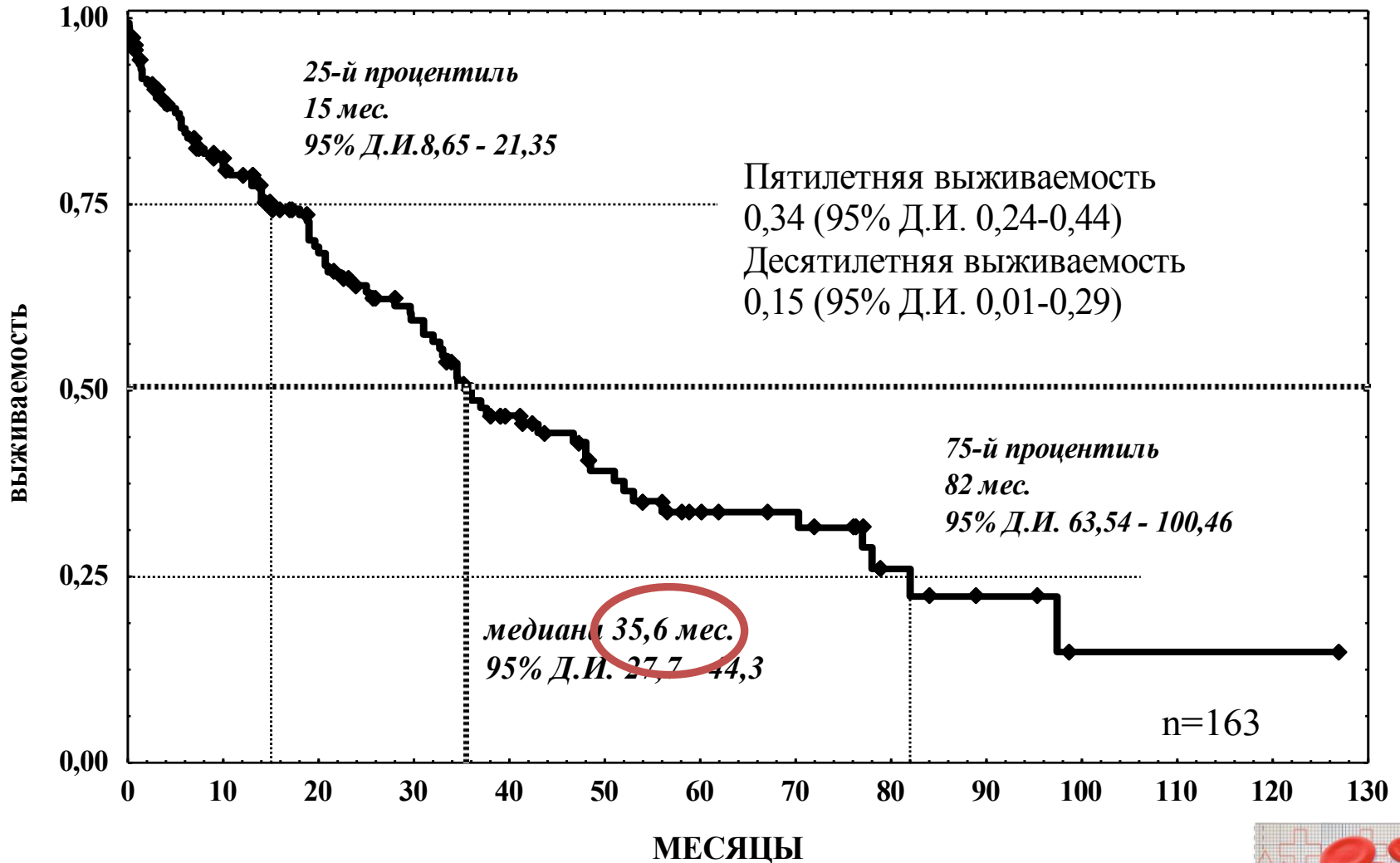
Ответ на терапию бортезомибом при рецидиве ММ

	SUMMIT (n=193), 2003/ 2006	CREST (n=54), 2004	APEX (n=657), 2005	Собственные данные (n=85), 2006
Полный ответ, %	4	9	13	5,9
Общий ответ (Полный ответ + частичный ответ), %	38 – без Dex 50 – с Dex	50 – без Dex, 62 – с Dex	38 - без Dex	62,4 (V, VD, VMP, VCP)

**Увеличение ответа связано
с добавлением дексаметазона**



Общая выживаемость больных ММ, леченных стандартными методами химиотерапии (Г.И. Сидорович, 2003; n=163, 1990-1999 гг.)



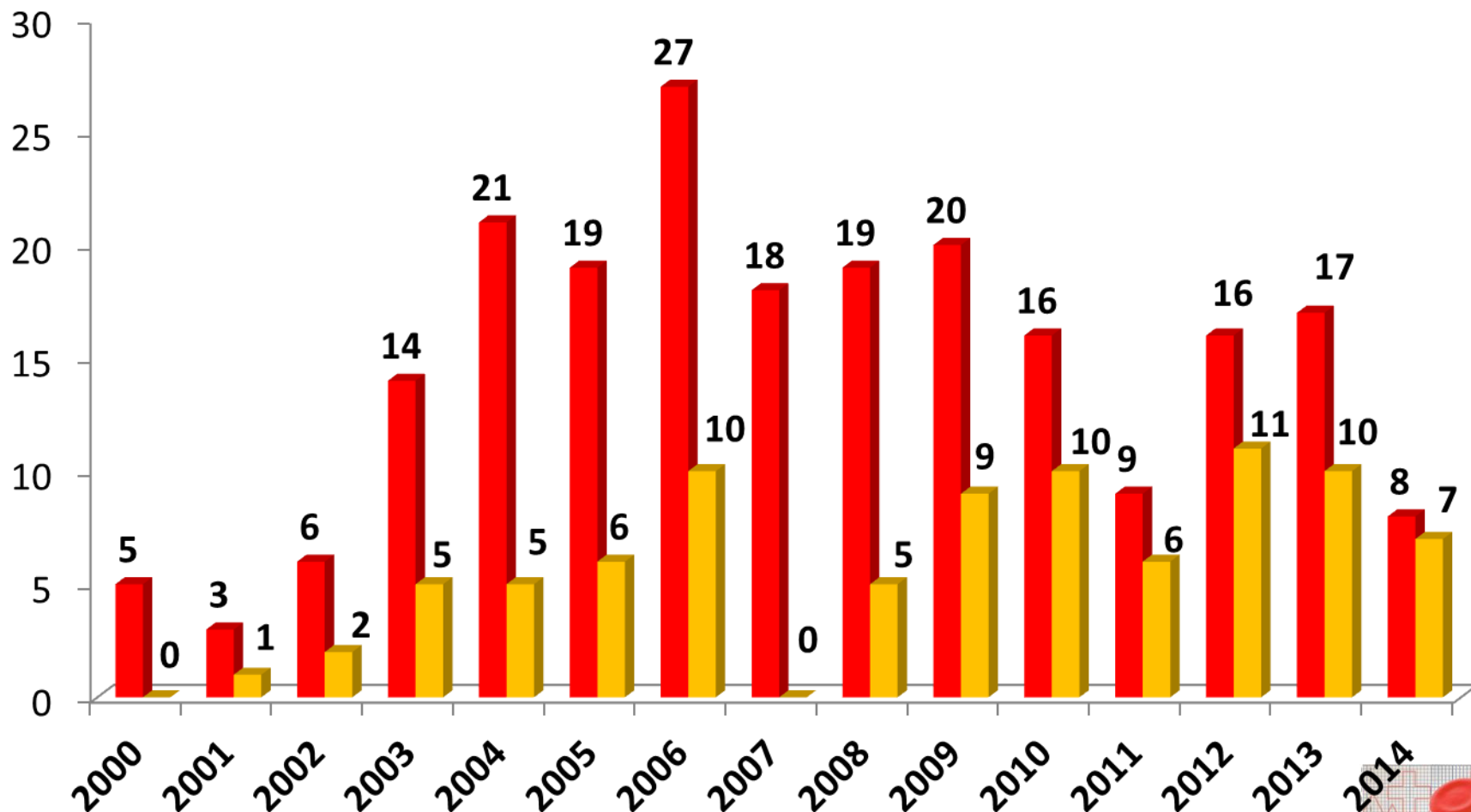
Выживаемость больных с ММ в случайной выборке (2003-2014 гг., n=81)



Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2000 - декабрь 2014 г. (абс)

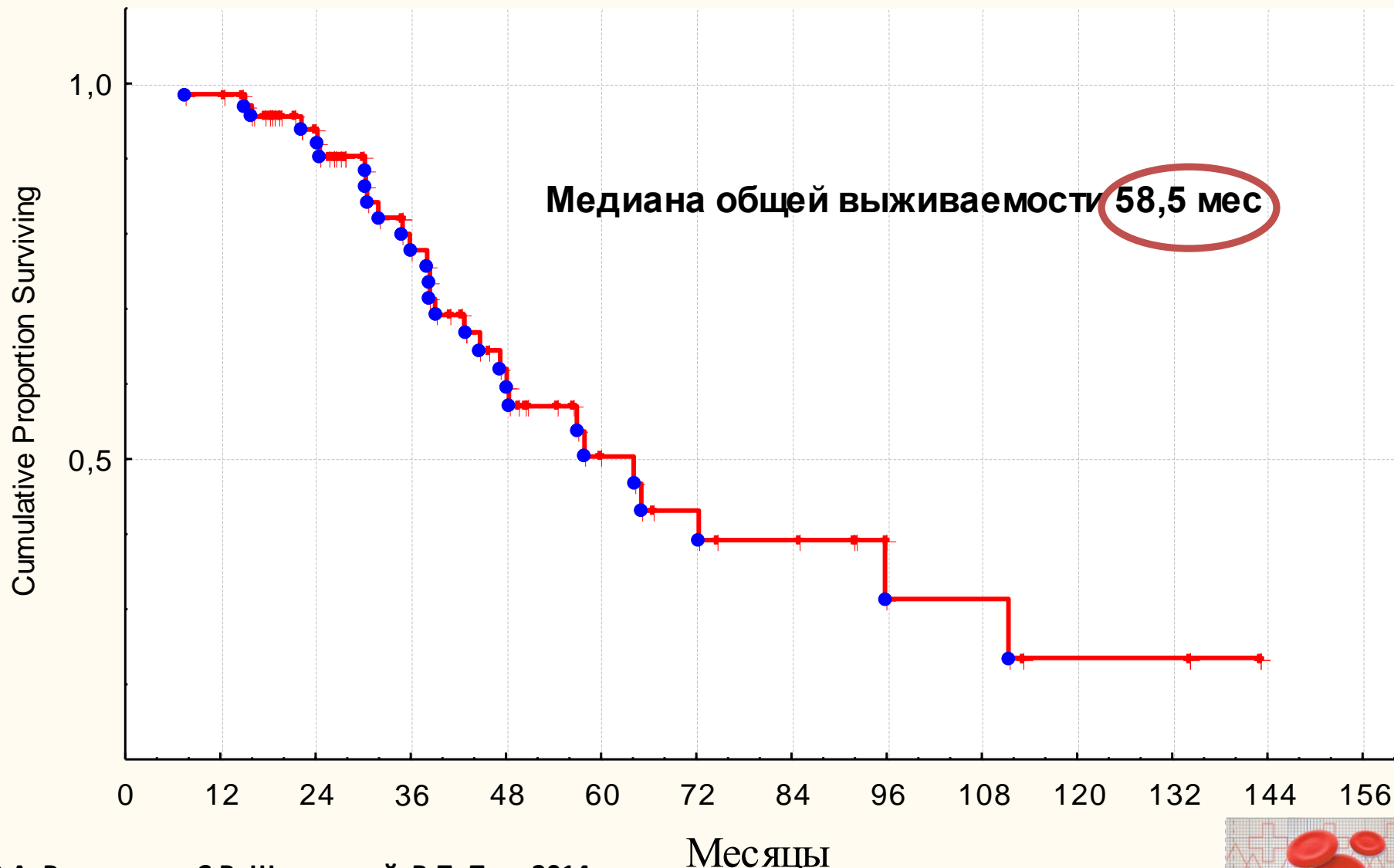
■ Трансплантации (n=218)

■ Трансплантации при ММ (n=86)



Общая выживаемость пациентов ММ, получивших аутоТГСК, от момента диагноза (n=71)

● Complete + Censored



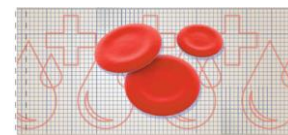
Пациенты с длительным рецидивирующим течением ММ

- Пациент Т., 1925 г.р.: с апреля 1980 г. (55 л.) – увеличение СОЭ (30-50 мм/ч), предполагалась MGUS, целенаправленно не обследовался. **В августе 1994 г. (69 л.) – диагностирована ММ IIA стадия с PIG λ , без BJ, но в очередном рецидиве появилась протеинурия Бенс Джонса, без почечной недостаточности (25.06.09). Терапия: многократные СР, СР-like, СVP, локальная ЛТ – по декабрь 1995 г. (с поддержкой СР, далее неоднократно МР и с 1998 г. – наблюдение) – плато до сентября 2006. В дальнейшем – с октября 2007 – **8 VMP**, далее – 4 монотерапии велкейдом по 20.09.10, далее поддерживающее и симптоматическое лечение и терапия по поводу рецидивирующего рака мочевого пузыря (выявлен в 2004 г.). **Умер 11.05.12**, не исключается от ОПН на фоне прогрессии рака мочевого пузыря (**почти в 87 л, через почти 18 лет после диагностики ММ**).**
- Пациент И., 1944 г.р.: **в 1988 г. (в 44 г.) диагностирована ММ IIIA стадия с PIG κ , без BJ. Терапия: неоднократно СОР, М-2, МР, МСОР, стабилизация в 1992 г., плато до 1995 г., далее – МР, СОР, М2 – плато с 1997 г. и поддержка интерфероном до июня 2012 г., далее – прогрессия и **6 VDD** (по март 2013 г.) – стабилизация и прогрессия с развитием ОПН (Креатинин 901 мкмоль/л, калий 6,27 ммоль/л), ДВС-синдрома. **Умер 06.08.13 (в 69 л., через 25 лет после диагностики ММ)****



Пациенты с длительным рецидивирующим течением ММ-2

- По всей видимости, у этих больных не было значительных факторов риска
- Одной из вероятных основ их длительной выживаемости была, практически, **постоянная терапия** алкилирующими препаратами в режимах, обеспечивавших постоянное противоопухолевое противодействие и не вызывавших значительной токсичности (**аналог поддерживающей терапии**)
- Возможности алкилирующих препаратов еще не полностью исчерпаны при ММ как в сочетании с новыми противомиеломными препаратами, так и в случае назначения новых алкилирующих средств



Новые алкилирующие препараты

- Препарат этой группы с хорошей **доклинической** активностью – **мелфалан-флуфенамид (мелфлуфен)**
- Мелфалан-флуфенамид – новое дипептидное пролекарство мелфалана
- Он состоит из мелфалана, соединенного с аминокислотой фенилаланином, что создает дипептид с более высокой антимиеломной активностью, чем родительский препарат на основе предпочтительной доставки в опухолевые клетки благодаря внутриклеточному расщеплению мелфалан-флуфенамида некоторыми пептидазами с гиперэкспрессией в злокачественных клетках (**мелфалан «таргетного» действия**)
- Разработан и протестирован также другой препарат алкилирующего действия, **ТН-302**. Особенностью его механизма действия является то, что он активируется в условиях гипоксии (в гипоксической нише). Общий ответ был 22%, минимальный ответ – 44% в группе тяжело предлеченных пациентов



Три действия врача перед назначением лечения пожилым пациентам ММ

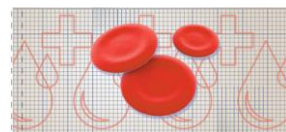
- Оценить биологический возраст пациента, сопутствующие заболевания, физическую хрупкость и неспособность к самообслуживанию (желательно иметь простые гериатрические опросники, чтобы выяснить, насколько пациент ослаблен)
- Оценить степень функциональных нарушений, чтобы выбрать наиболее подходящий лекарственный режим, адаптировать дозу при необходимости
- Оптимизировать сопроводительное лечение (бисфосфонатами, антибиотиками, противовирусными препаратами, антикоагулянтами, факторами роста и препаратами для контроля боли)



Три группы факторов риска, требующих снижения доз химиопрепаратов

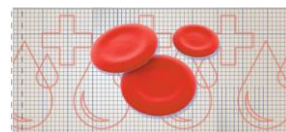
(Palumbo, Anderson, 2011; Palumbo и др., 2011)

- Возраст старше 75 лет
- Физическая слабость различной степени, требующая помощи по уходу за хозяйством и личной помощи
- Сопутствующие заболевания (со стороны органов сердечно-сосудистой системы, дыхания, заболевания печени и почек)



Три группы больных ММ в зависимости от факторов риска

- Активные (go-go) – нет факторов риска – уровень дозы: 0 (не снижается)
- Умеренно активные (moderate-go) – как минимум, 1 фактор риска – уровень дозы: -1
- Ослабленные (slow-go) – как минимум, 1 фактор риска и негематологический побочный эффект III-IV степени – уровень дозы: -2



Рекомендации по снижению дозы препаратов при лечении пожилых пациентов с ММ в зависимости от факторов риска

Лекарственный препарат	Уровень дозы: 0	Уровень дозы: -1	Уровень дозы: -2
Дексаметазон	40 мг/день в 1, 8, 15, 22 дни, каждые 4 недели	20 мг/день в 1, 8, 15, 22 дни, каждые 4 недели	10 мг/день в 1, 8, 15, 22 дни, каждые 4 недели
Мелфалан	0,25 мг/кг или 9 мг/м ² в 1-4 дни, каждые 4-6 недель	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м ² в 1-4 дни, каждые 4-6 недель	0,13 мг/кг или 5 мг/м ² в 1-4 дни, каждые 4-6 недель
Талидомид	100 мг/день	50 мг/день	50 мг через день
Леналидомид	25 мг/день в 1-21 дни каждые 4 недели	15 мг/день в 1-21 дни каждые 4 недели	10 мг/день в 1-21 дни каждые 4 недели
Бортезомиб	1,3 мг/м ² дважды в неделю, в 1, 4, 8, 11 дни каждые 3 недели	1,3 мг/м ² в/в 1 раз в неделю, в 1, 8, 15, 22 дни каждые 5 недель	1,0 мг/м ² в/в 1 раз в неделю, в 1, 8, 15, 22 дни каждые 5 недель
Преднизолон	60 мг/м ² /день в 1-4 дни или 50 мг через день	30 мг/ м ² /день в 1-4 дни или 25 мг через день	15 мг/ м ² /день в 1-4 дни или 12,5 мг через день
Циклофосфамид	100 мг/день в 1-21 дни каждые 4 недели или 300 мг/м ² /день в 1, 8, 15 дни каждые 4 недели	50 мг/день в 1-21 дни каждые 4 недели или 150 мг/м ² /день в 1, 8, 15 дни каждые 4 недели	50 мг через день в 1-21 дни каждые 4 недели или 75 мг/м ² /день в 1, 8, 15 дни каждые 4 недели

Роль интегративной медицины

- Постоянное воздействие **ультрафиолетового излучения** уменьшает риск возникновения неходжкинских лимфом, хронического лимфолейкоза и **множественной миеломы** вне зависимости от чувствительности кожи к солнечному свету или от поступления с пищей витамина Д (E. Chang et al. 2011)
- По данным M. Garcia et al. (2014), применение **электроакупунктуры** при периферической нейропатии, индуцированной применением талидомида/бортезомиба у больных множественной миеломой, достоверно уменьшает выраженность симптомов и повышает физическую активность
- На этапе паллиативной помощи для облегчения различных соматических и психосоматических симптомов, а также некоторых побочных эффектов лечения немалую роль могут играть **акупунктура, ароматерапия, массаж**, а также подходы, направленные на различное влияние на тело через воздействие на мозг, разум и поведение (mind-body interventions): **арт-терапия, самовнушение, гипнотерапия, медитация, релаксация, музыкотерапия, визуализация** и др.



Роль интегративной медицины- физическая активность против ММ

- **Физическая активность**, помимо тренирующего влияния, способствует активации сиртуина SIRT1, что приводит к устранению повреждений ДНК, ограничению воспаления (ингибирование NF-κB) и апоптоза (ингибирование p53)
- Coleman EA et al. (2003, 2008) показали возможность, безопасность и эффективность на всех этапах лечения больных с ММ индивидуальных программ физических упражнений для уменьшения слабости, улучшения настроения и сна, а в сочетании с эритропоэтинами – снижать трансфузионную зависимость пациента
- Рандомизированное исследование EXIST (n=120) продемонстрировало, что физические упражнения у больных множественной миеломой, неходжкинской лимфомой и лимфомой Ходжкина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток улучшают физической выносливость, уменьшают слабость, нарушения настроения, повышают качество жизни, способствуют частичному и полному возвращению к рабочему графику (S. Persoon et al., 2010)



Роль интегративной медицины

- питание и ММ

- **Грейпфрутовый сок**, употребляемый в период химиотерапии с циклофосфамидом, вызывает синергизм и усиливает побочные эффекты препарата (за счет ингибирования фермента печени CYP3A4)
- **Витамин С** связывает и инактивирует протеасомный ингибитор бортезомиб (W. Zou et al., 2006)
- **Зеленый чай** при терапии бортезомибом также противопоказан: выявлен антипротеасомный эффект эпигаллокатехингаллата и других полифенолов зеленого чая (E. Golden et al.; Blood. 2009 Jun 4;113(23):5927-37)
- T. Golombick et al. (2012) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных с MGUS (n=19) и с «тлеющей» миеломой (n=17) выявили достоверное снижение парапротеина в сыворотке и моче, а также тенденцию к нормализации соотношения свободных легких цепей и снижение маркера костной резорбции через 9 месяцев приема **куркумина** (активный компонент куркумы)
- Несмотря на выявленный синергизм **ресвератрола** (содержится в кожуре винограда, красном вине) и бортезомиба in vitro, в клиническом исследовании II фазы SRT501 (ресвератрол) с бортезомибом у больных с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой показана неприемлемая почечная токсичность (острая почечная недостаточность на фоне развивавшейся диареи у 71% исследуемых) и низкая эффективность SRT501 (R. Popat et al., 2013)



Будущие направления в лечении ММ:

окончательный переход от эмпирической терапии к биологически обоснованным клиническим исследованиям

- Комбинации с новыми препаратами (три препарата vs два препарата) следует использовать при первичной терапии для всех категорий больных (как для трансплантабельных, так и для нетрансплантабельных)
- Глубина и частота ответа коррелирует с длительностью ремиссии и является существенной целью начальной терапии
- Поддерживающая терапия может потенциально продлить ответ на предшествующее лечение
- MRD является достижимой с помощью новой терапии, а ее клиническое значение продолжает изучаться
- Новые препараты способствуют улучшению ответов даже при рецидиве ММ
- Роль интегративной медицины в терапии ММ еще предстоит изучить



Спасибо за внимание!

