

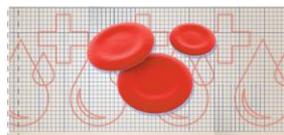
Множественная миелома: новые возможности лечения резистентных и рецидивирующих форм

Поп В.П.

Главный военный клинический госпиталь

им. акад. Н.Н. Бурденко

Москва, 2018



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



Стратификация риска 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

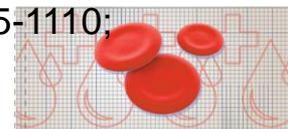
Все остальные, включая:

- Трисомии
- t(11;14)
- t(6;14)

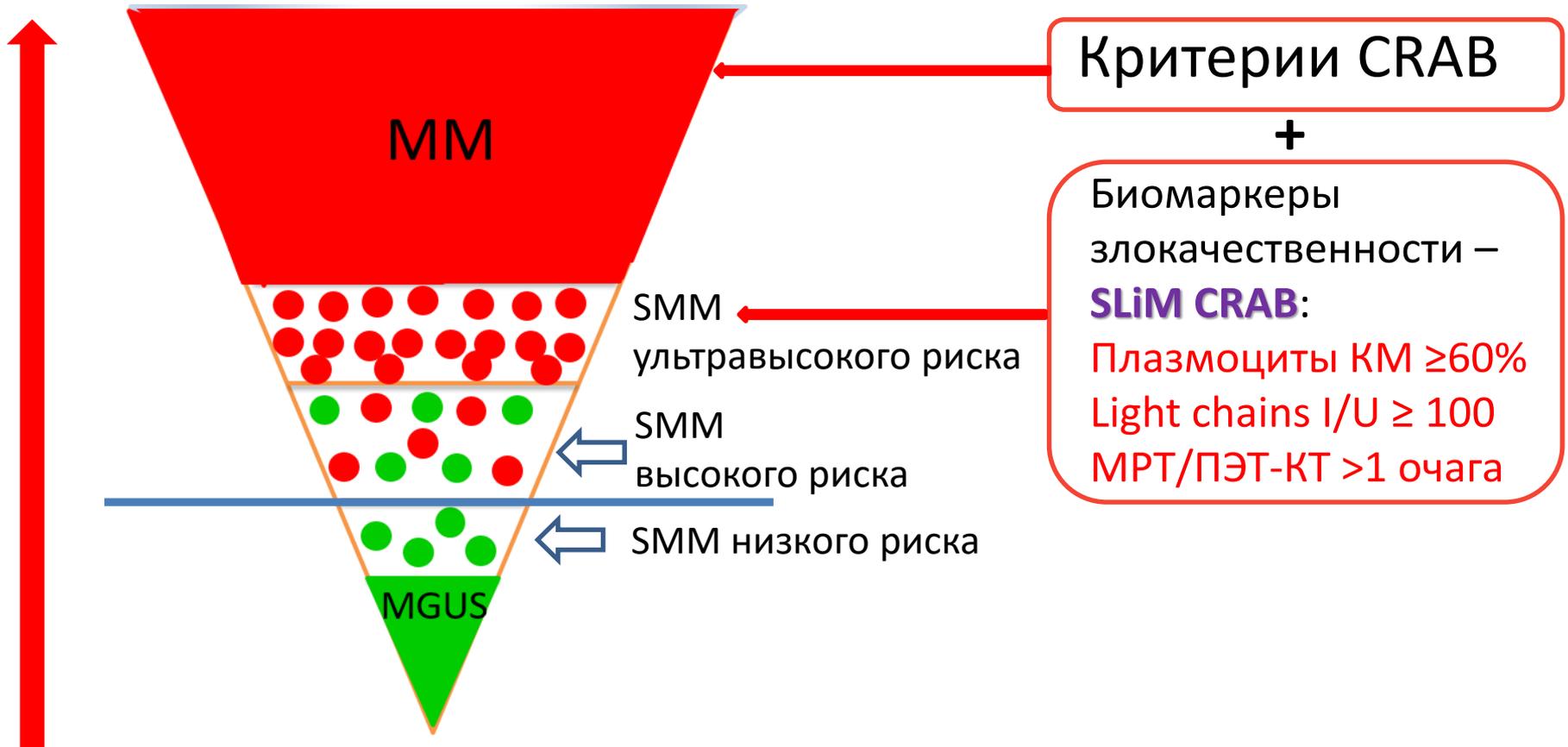
ОВ - 8-10 лет

• 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



Злокачественная эволюция в ММ



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



Большая пятерка

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

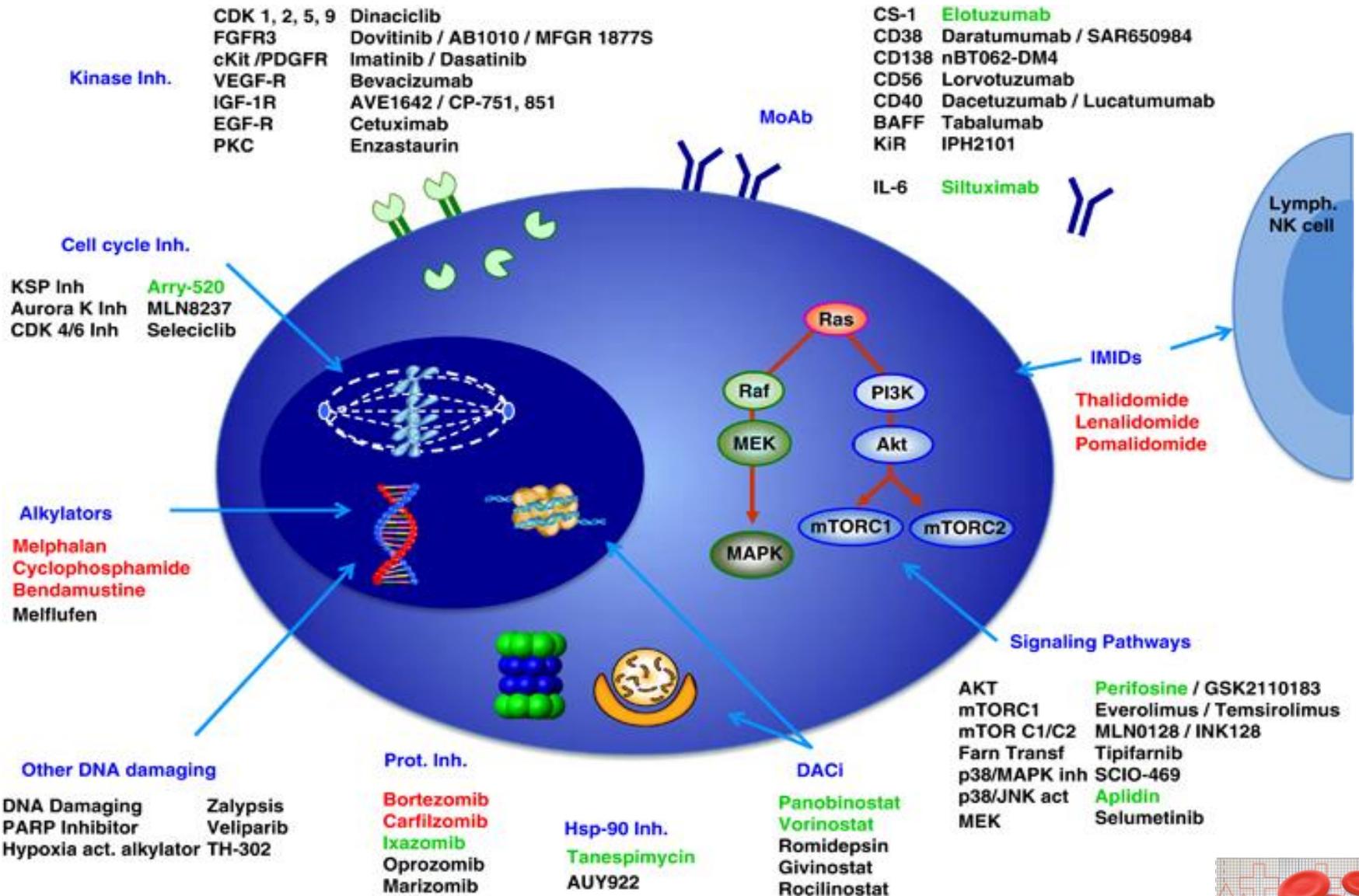


Новые кандидаты

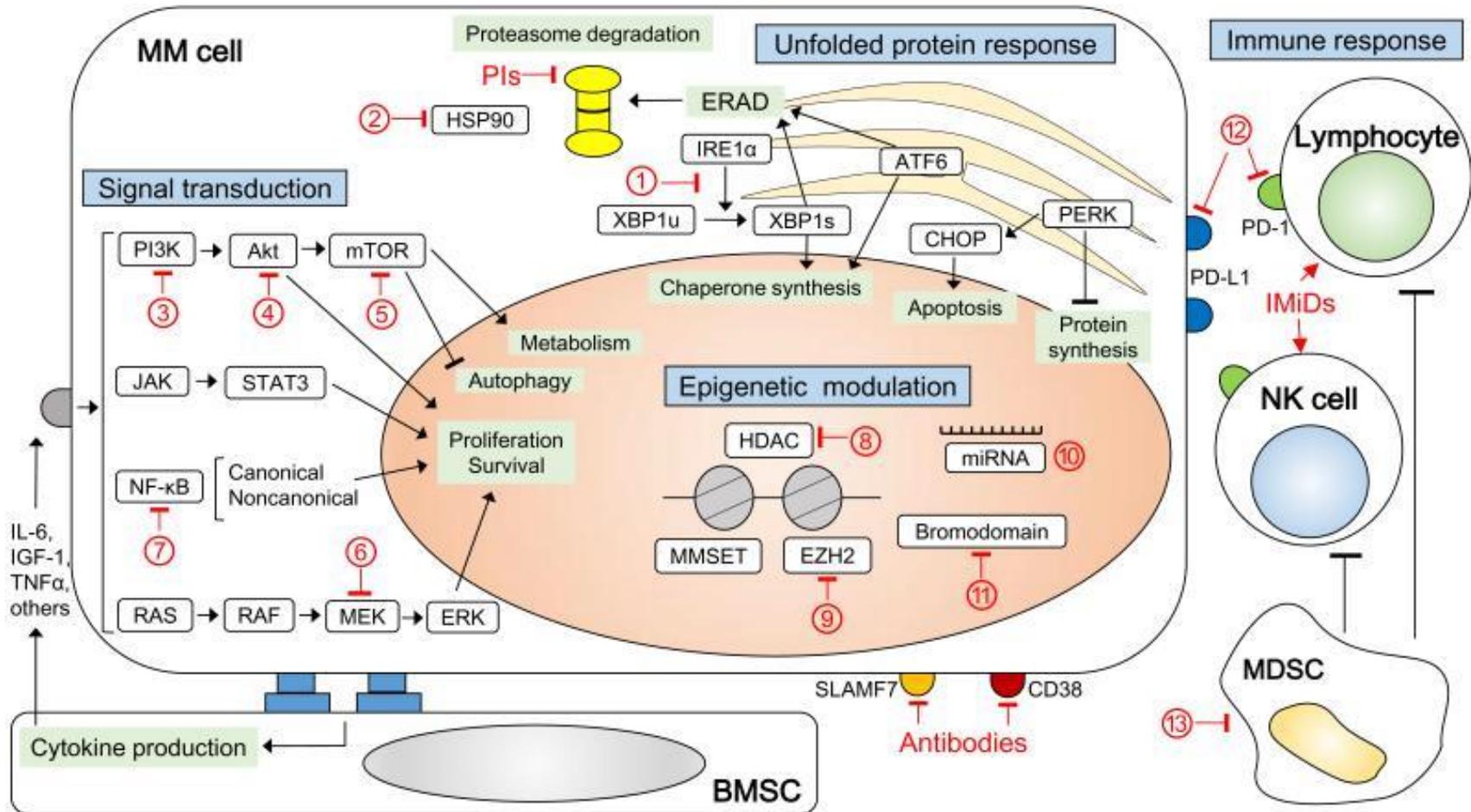
Класс	Представитель
Новые алкилирующие препараты	Бендамустин Мелфлуфен (мелфалан «таргетного» действия)
Пероральные ингибиторы протеасом	Иксазомиб Опрозомиб
Моноклональные антитела	Элотузумаб (анти-CS1) Даратузумаб (анти-CD-38) Индатуксимаб (анти-CD-138)
Ингибиторы клеточного цикла	Филанесиб
Ингибиторы 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



Новые препараты и механизмы действия



Механизмы действия новых препаратов для ММ

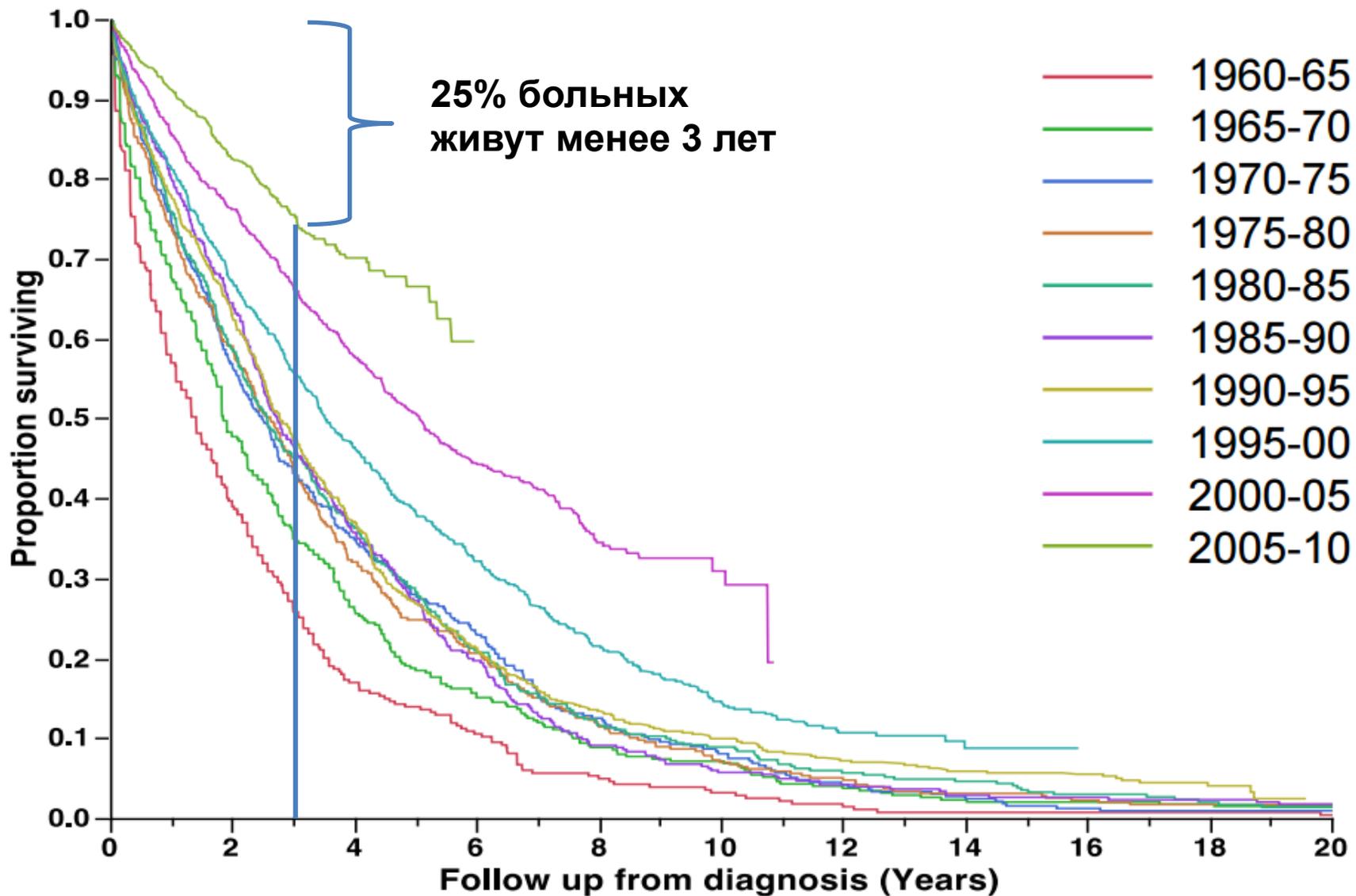


Эффективность новых препаратов зависит от хромосомных нарушений

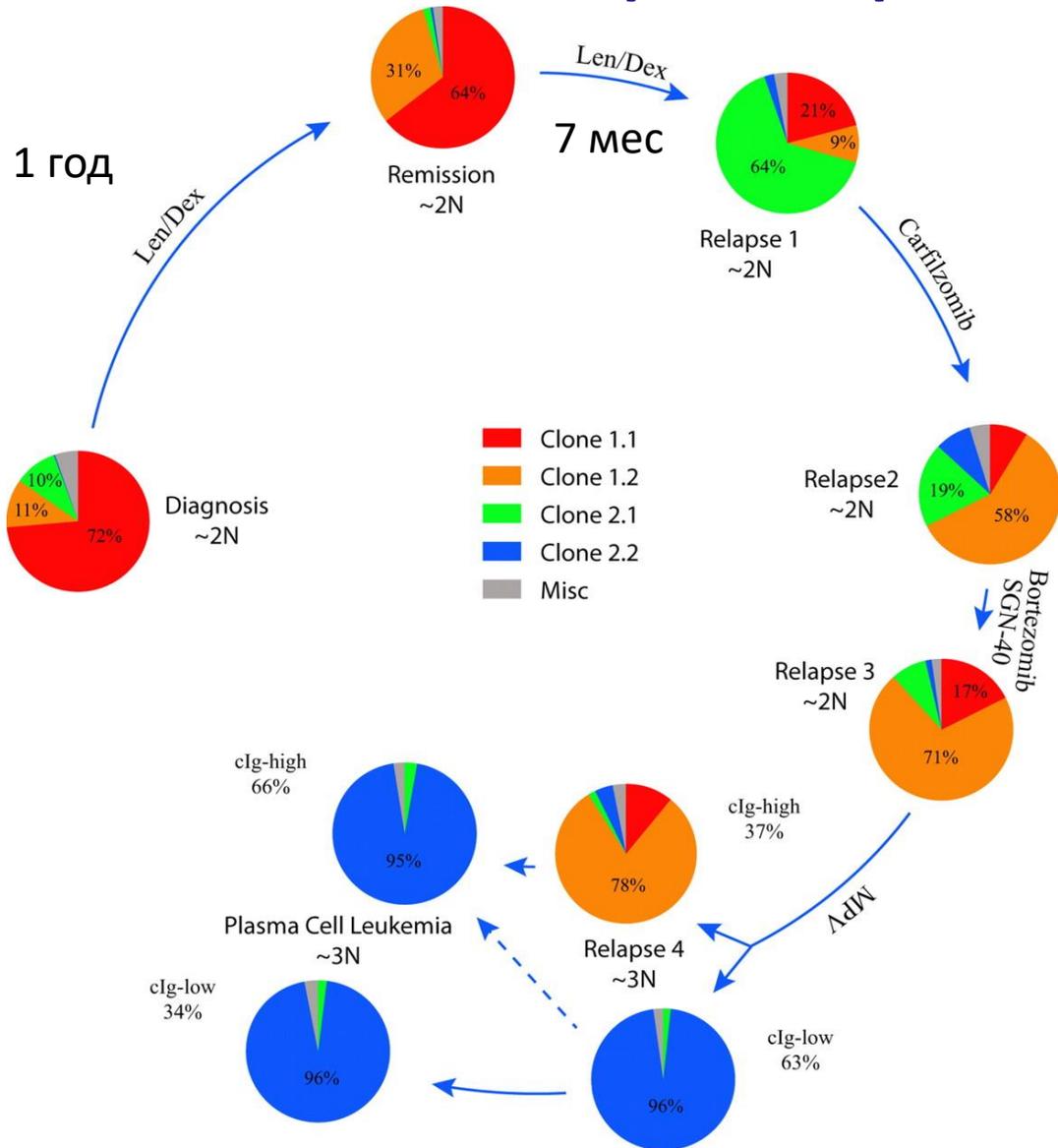
Лечебный подход, обеспечивающий успех	Нарушение
Бортезомиб	t(4;14)
Помалидомид	Del(17p)
Карфилзомиб	t(4;14)
Помалидомид+Карфилзомиб	Del p53
Тандемная аутотрансплантация	t(4;14)



Выживаемость при ММ



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

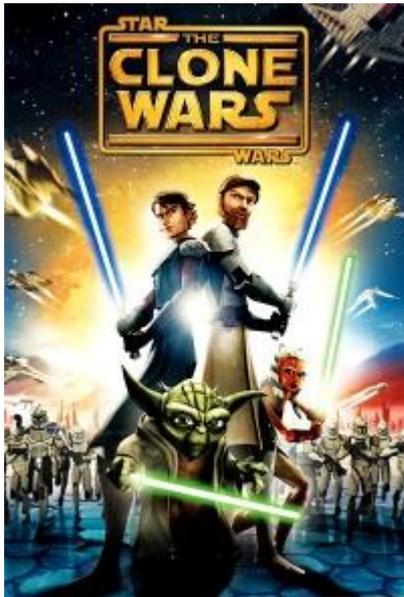


Jonathan J. Keats et al. Blood 2012;120:1067-1076



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



Клинико-биологические сущности плазмноклеточных заболеваний

ИНДОЛЕНТНЫЕ	АГРЕССИВНЫЕ	ВЫСОКОАГРЕССИВНЫЕ
Вялотекущая ММ низкого риска	ММ промежуточного и стандартного риска, вялотекущая ММ ультравысокого риска	Плазмноклеточный лейкоз
MGUS: не-IgM MGUS, IgM MGUS, MGUS с вовлечением легких цепей иммуноглобулинов	Вялотекущая ММ высокого риска	ММ высокого риска
Би- и триклональная гаммапатия (напр., IgGκ + IgGλ + IgAκ)	MGRS	Рецидивирующая и рефрактерная ММ
	Системный AL-амилоидоз	
	Экстрamedуллярная ММ с мягкотканными плазмоцитомами	
	POEMS-синдром	

Прогрессирование, рецидив, рефрактерное течение ММ



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 завершения 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 (мутация приводит к резистентности к бортезомибу)
- Гиперэкспрессия Tight junction protein (TJP)-1 - ухудшение эффективности ингибиторов протеасом
- Клональная гетерогенность исходного опухолевого клона MM («войны» клонов)
- Почечная недостаточность, повышение ЛДГ, плазмноклеточный лейкоз, II-III стадии ISS (R-ISS)
- Сопутствующие заболевания, ограничивающие проведение терапии (высокий индекс коморбидности)



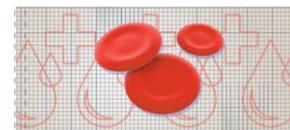
Факторы, влияющие на выбор лечения при рецидиве

- **Связанные с ранее проводимым лечением:**
 - Препараты и их токсичность
 - Длительность первой ремиссии
 - Эффект от повторного лечения теми же препаратами
- **Связанные с пациентом:**
 - Почечная недостаточность
 - Нарушения функции печени
 - Коморбидность
- **Связанные с заболеванием:**
 - Влияние цитогенетических аномалий, мутаций cereblona, гиперэкспрессий TJP-1

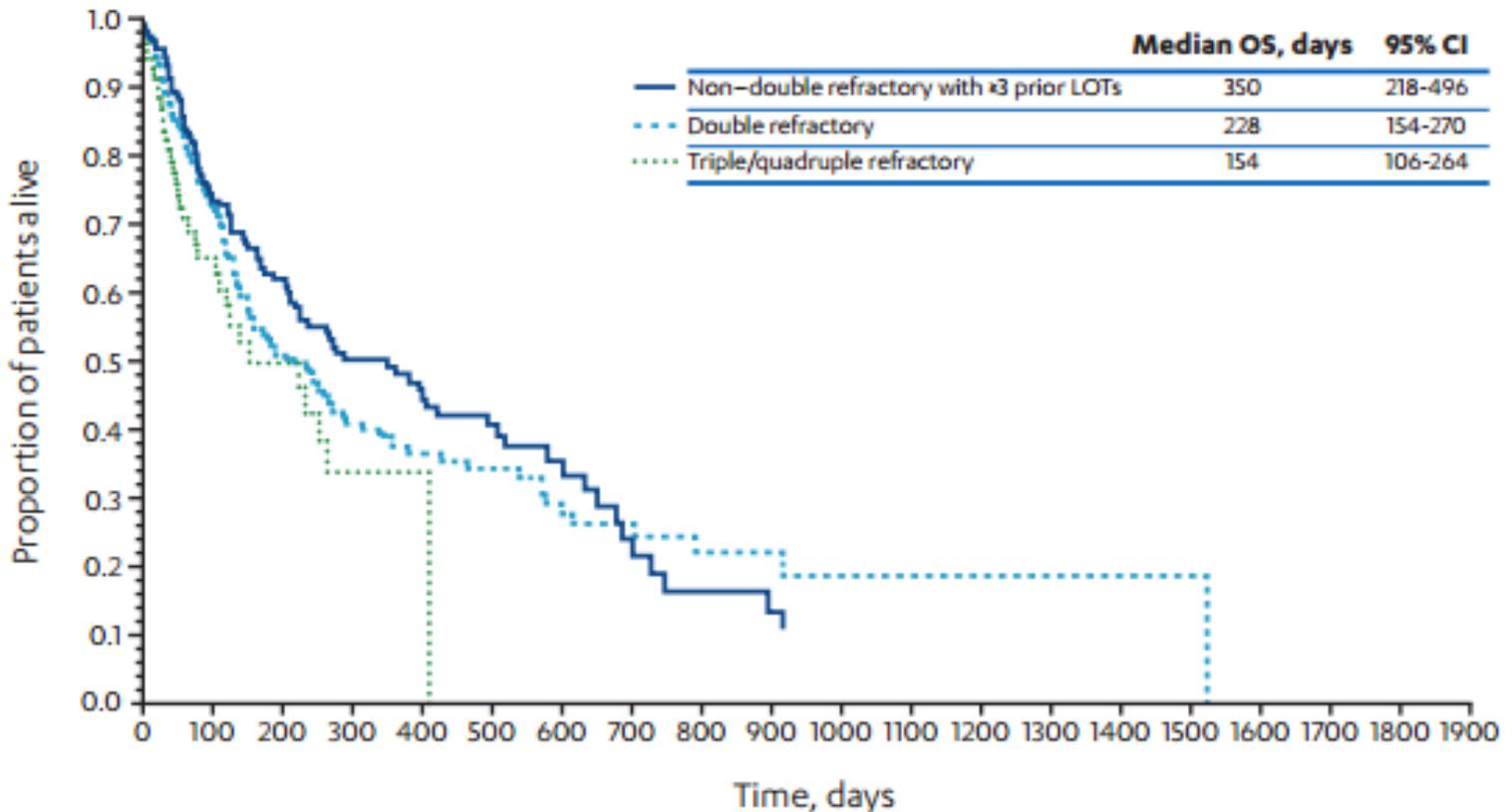


Двойная, тройная и квадро-рефрактерность

- 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)
- Выделено понятие тройной и квадрорефрактерности (S. Usmani и соавт., 2015): помимо ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов изучались мелфалан, циклофосфамид и дексаметазон
- Из 500 рефрактерных пациентов двойная рефрактерность отмечена у 51%, тройная – у 12% и квадрорефрактерность – у 2%



Выживаемость при двойной, тройной/квadrорекфрактерности



OS, overall survival; LOT, line of therapy; PI, proteasome inhibitor; IMiD, immunomodulatory drug; CI, confidence interval.



Подходы к терапии рефрактерности

- Традиционная химиотерапия, включая комбинации с новыми препаратами таргетного действия (помалидомид, карфилзомиб, иксазомид, даратумумаб и др.)
Адьювантная терапия
- Воздействие на стволовую опухолевую клетку ММ
- Использование аутологичных Т-клеток с химерным антигенным рецептором, направленно действующим против опухолевого антигена
- Оптимизация поддерживающей терапии



**Какие современные возможности
помалидомида при ММ?**



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)



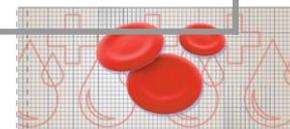
Двойная рефрактерность

- 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)



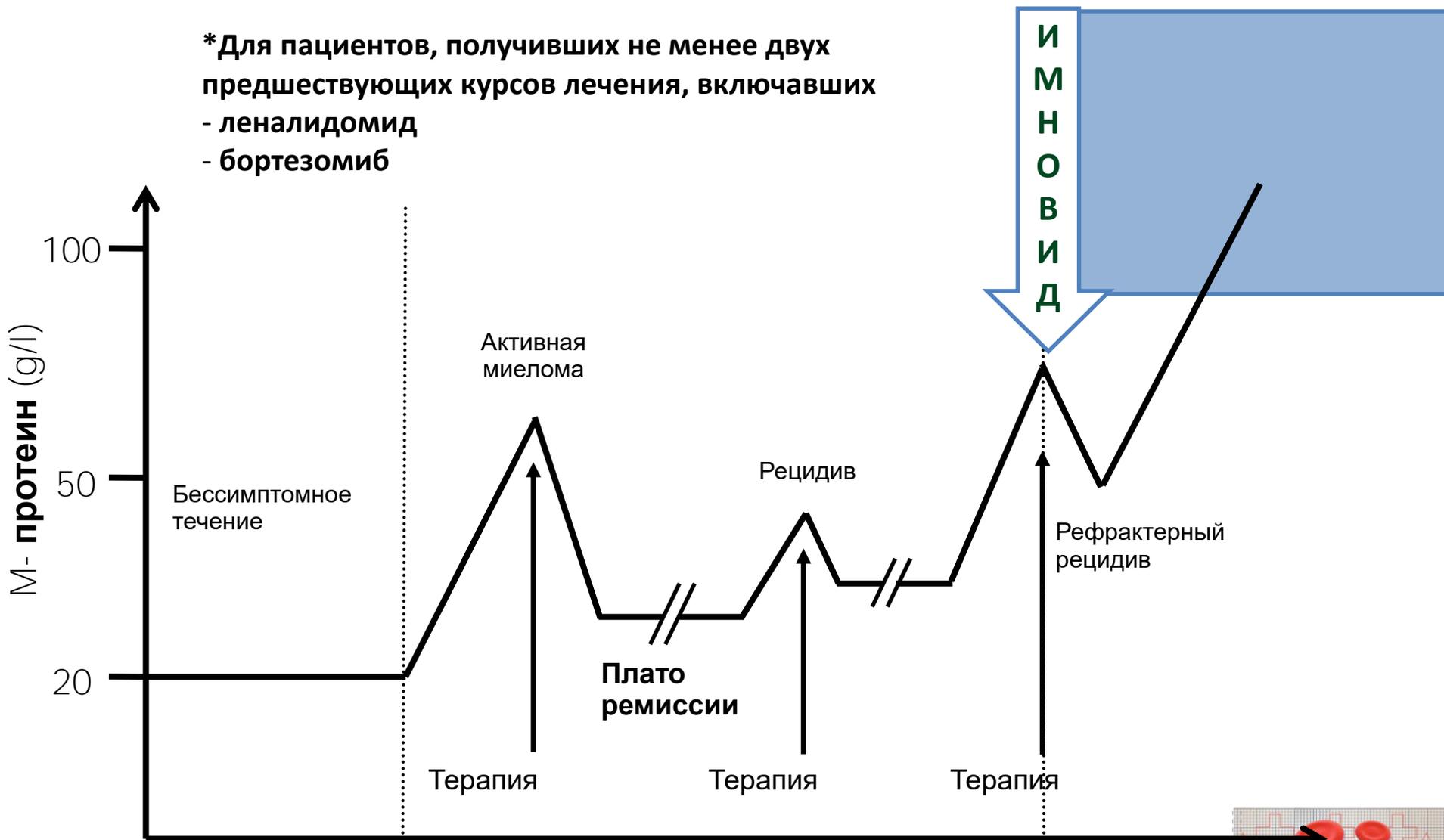
Клинические исследования при ДР

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%)

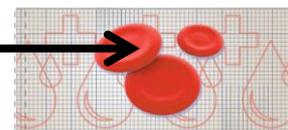


Помалидомид (Имновид) – терапия пациентов с РРММ, начиная со второго рецидива

*Для пациентов, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших
- леналидомид
- бортезомиб



* Инструкция по медицинскому применению препарата Имновид



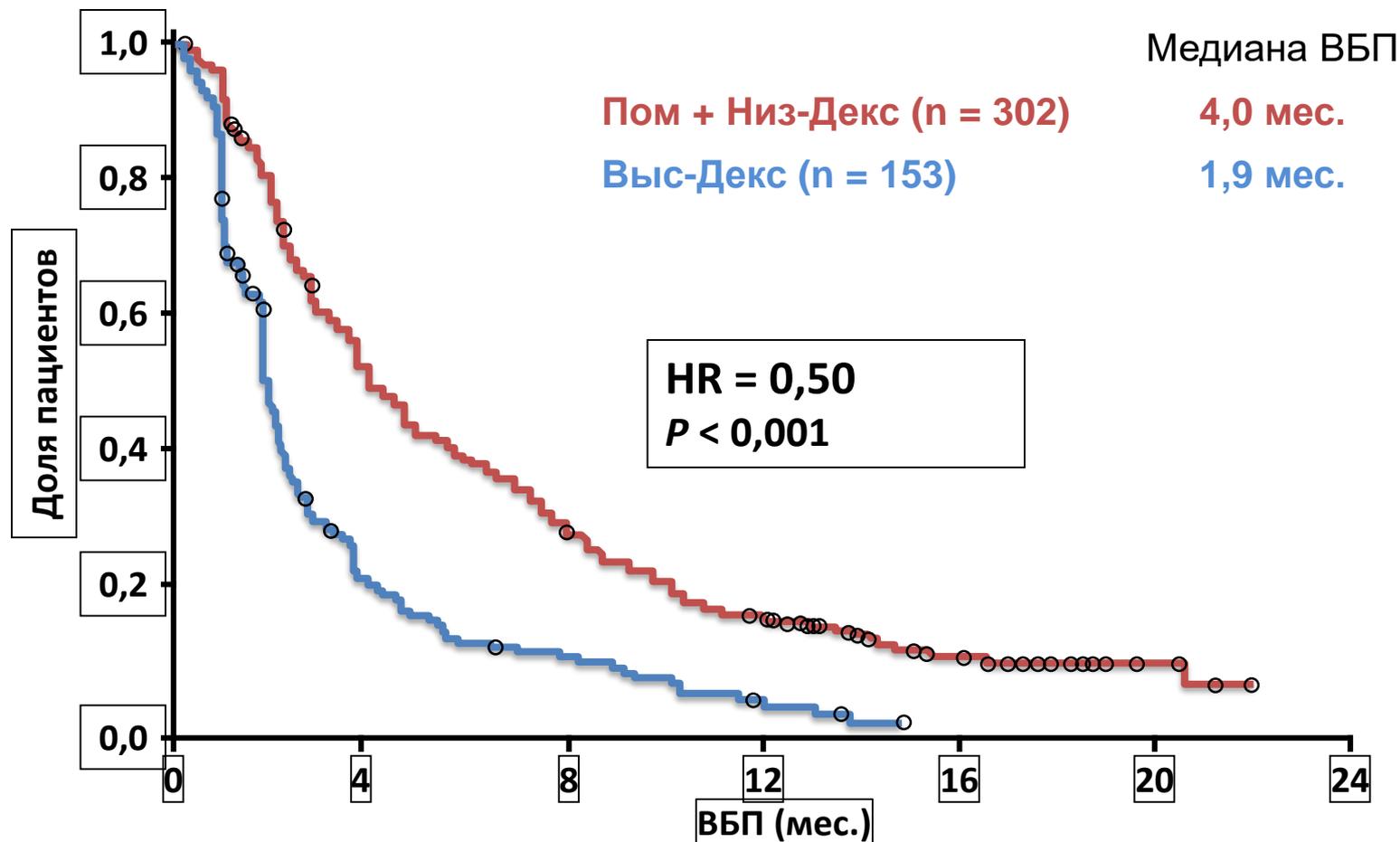
Помалидомид – результаты III фазы MM-003

	N (%)	POM + LoDEX vs HiDEX		
		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)

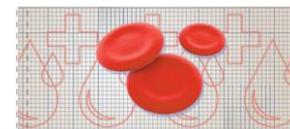
Weisel K. et al. ASH® 2013. Abstract 3198



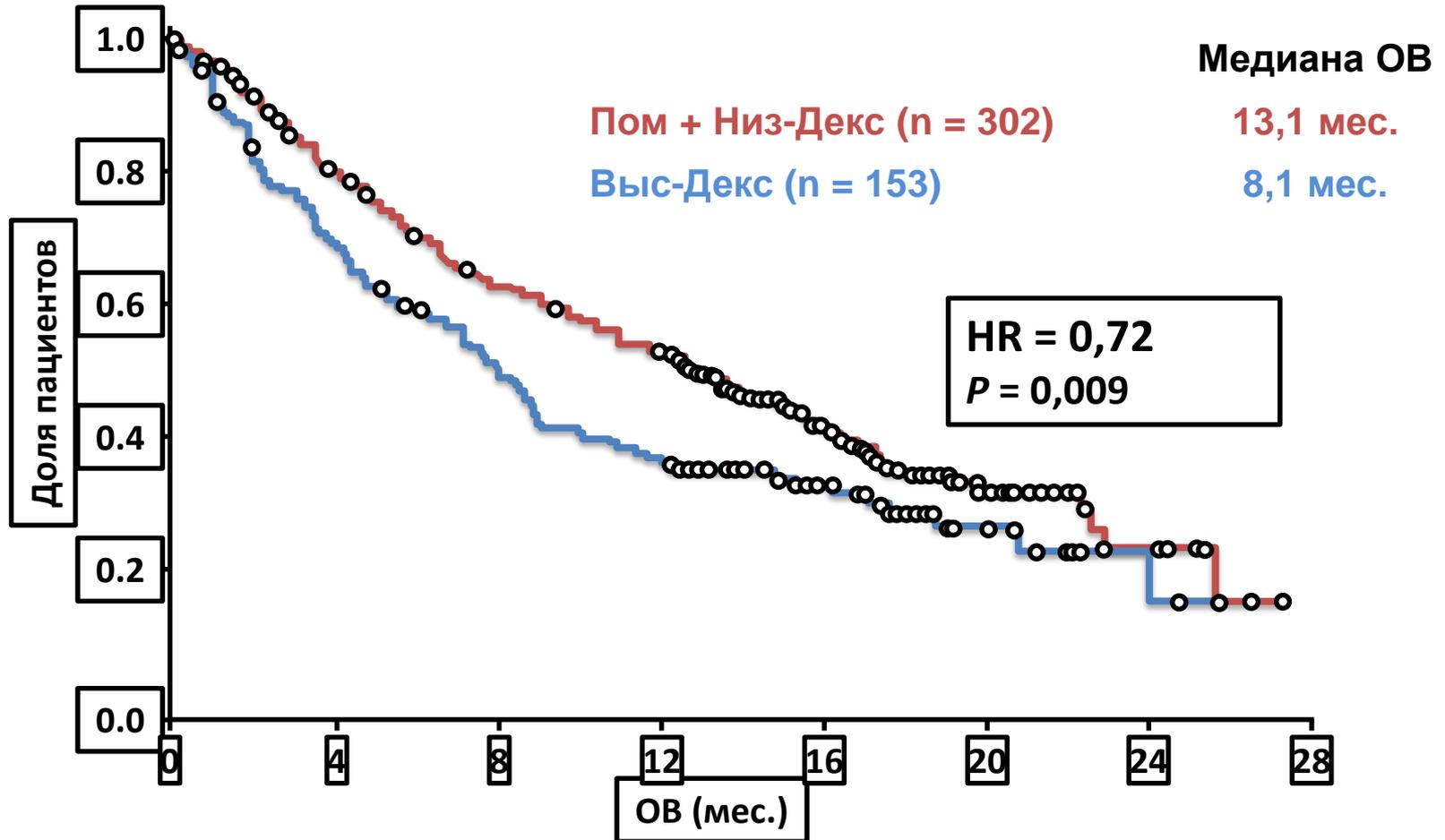
MM-003: Выживаемость без прогрессирования – ITT популяция (медиана наблюдения 15,4 мес.)



Пом + Низ-Декс значительно увеличивает ВБП по сравнению с Выс-Декс (4,0 vs 1,9 мес.; $p < 0,001$)



MM-003: Общая выживаемость – ITT популяция (медиана наблюдения 15,4 мес.)

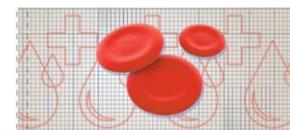


- Пом + Низ-Декс значительно увеличивает ОВ по сравнению с Выс-Декс (13,1 vs 8,1 мес.; $p = 0,009$)
- 85 пациентов (56%) в группе Выс-Декс впоследствии получили ПОМ



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	81%	—	—	—
1	Cyclophosphamide/Dex	10	5 (3–10)	4 mg	1–21	64,7%	50%	—	—
1/2	Cyclophosphamide/prednisone	55	3 (1–3)	MTD: 2.5 mg	—	51%	—	10.4	—



ClaPD – антибиотик против рефрактерности

- **ViRd: кларитромицин** - биаксин + леналидомид + дексаметазон (Niesvizky и др., 2008): 90% ОО у 72 больных за два года наблюдения
- 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



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**

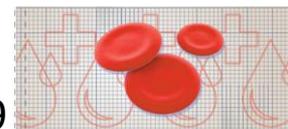
• 66,7

• ПО, % **31,8**

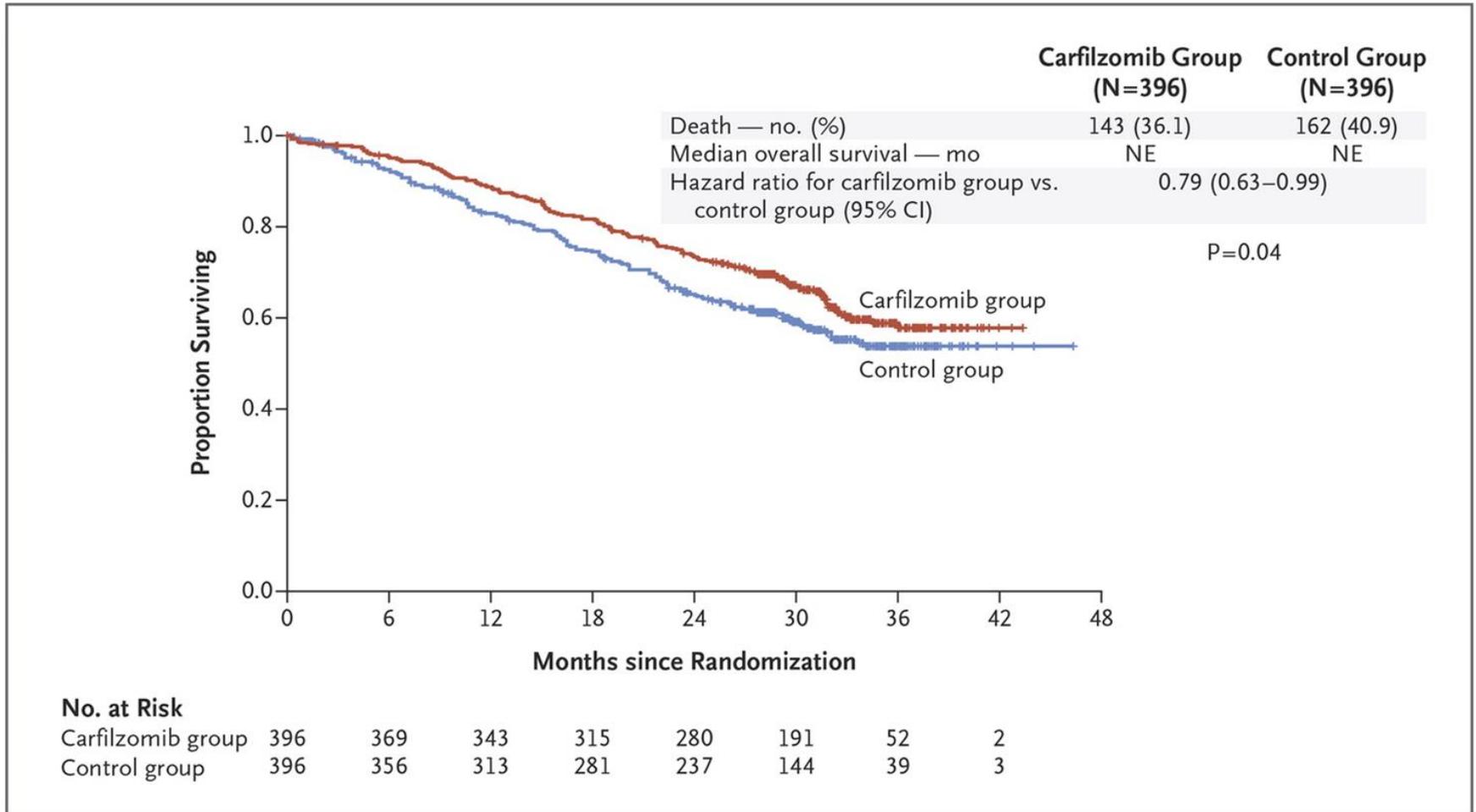
• 9,3

• Длит. ответа, мес. **28,6**

• 21,2



ASPIRE: OB

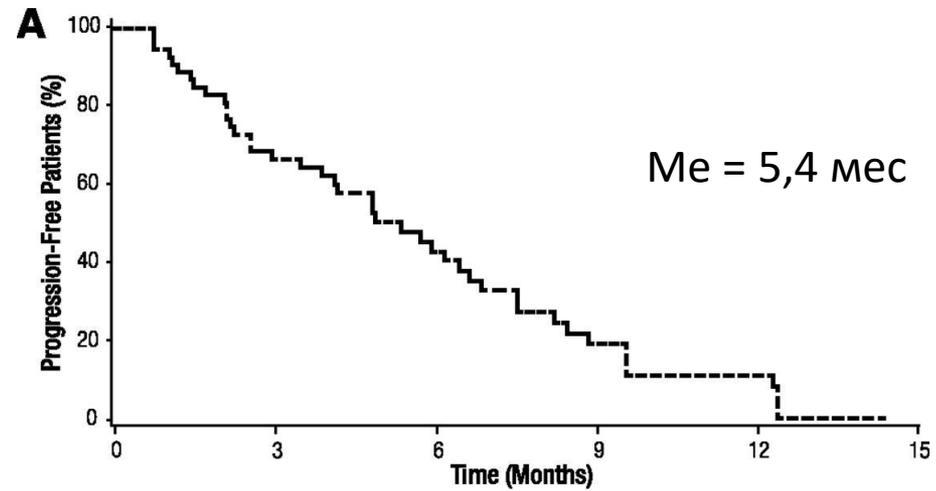


Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142-152.

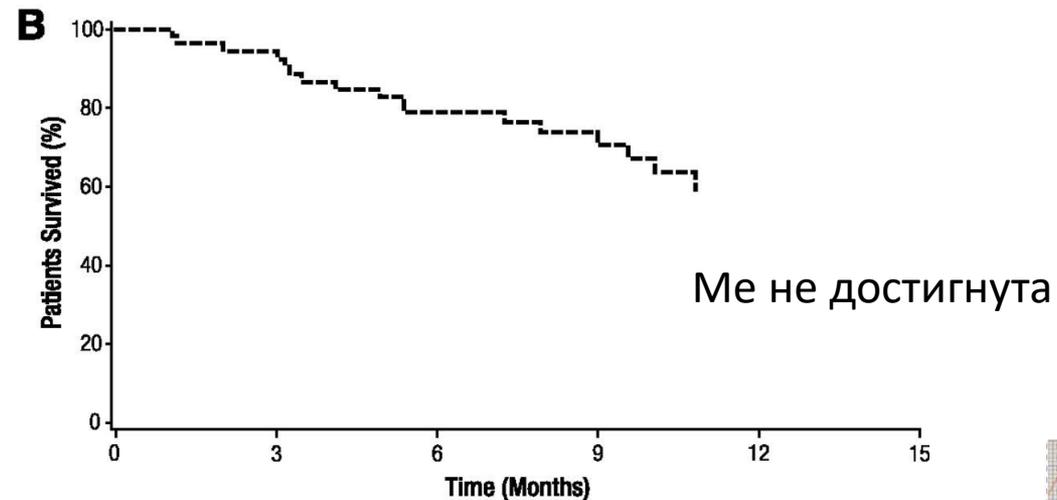


РАНОРАМА 2: панобиностат+бортезомиб+дексаметазон

ВБП



ОВ

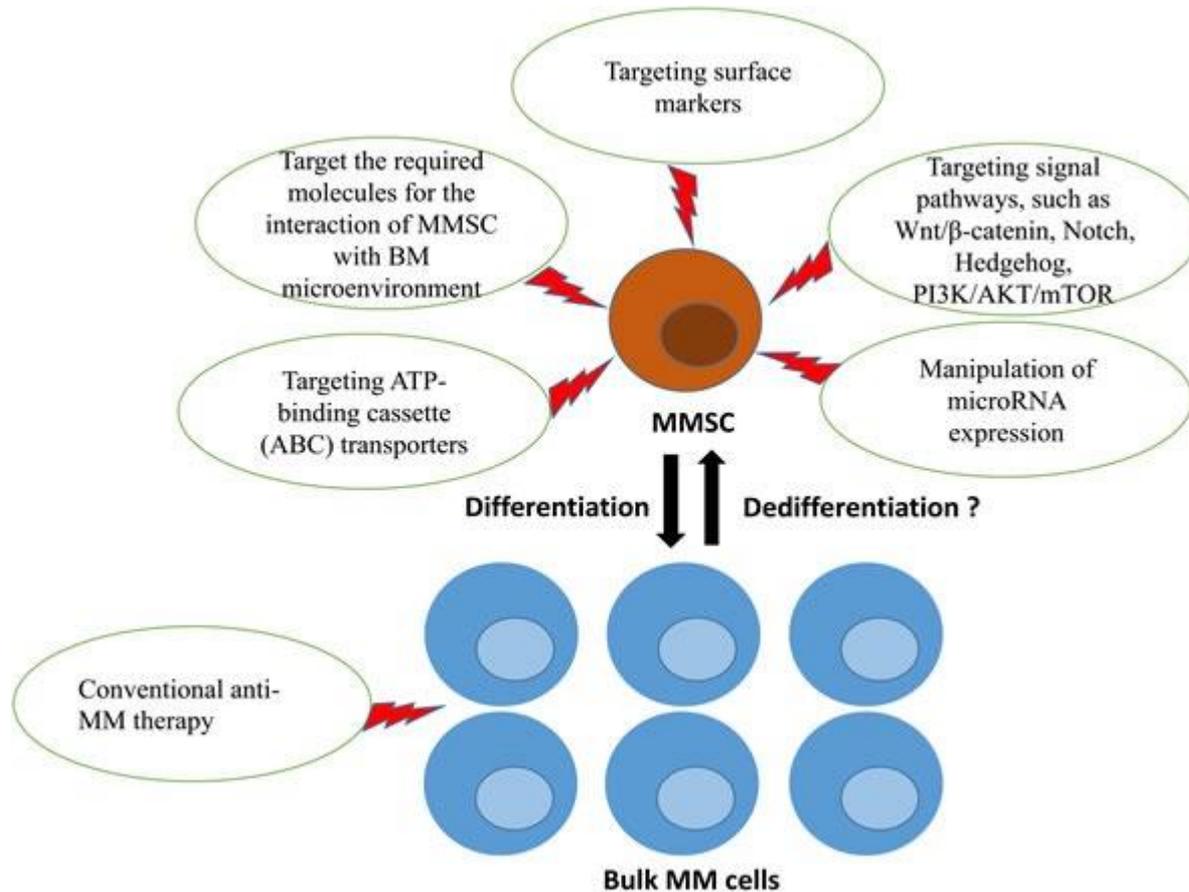


Результаты текущих исследований PRMM демонстрируют эффективность и безопасность новых препаратов

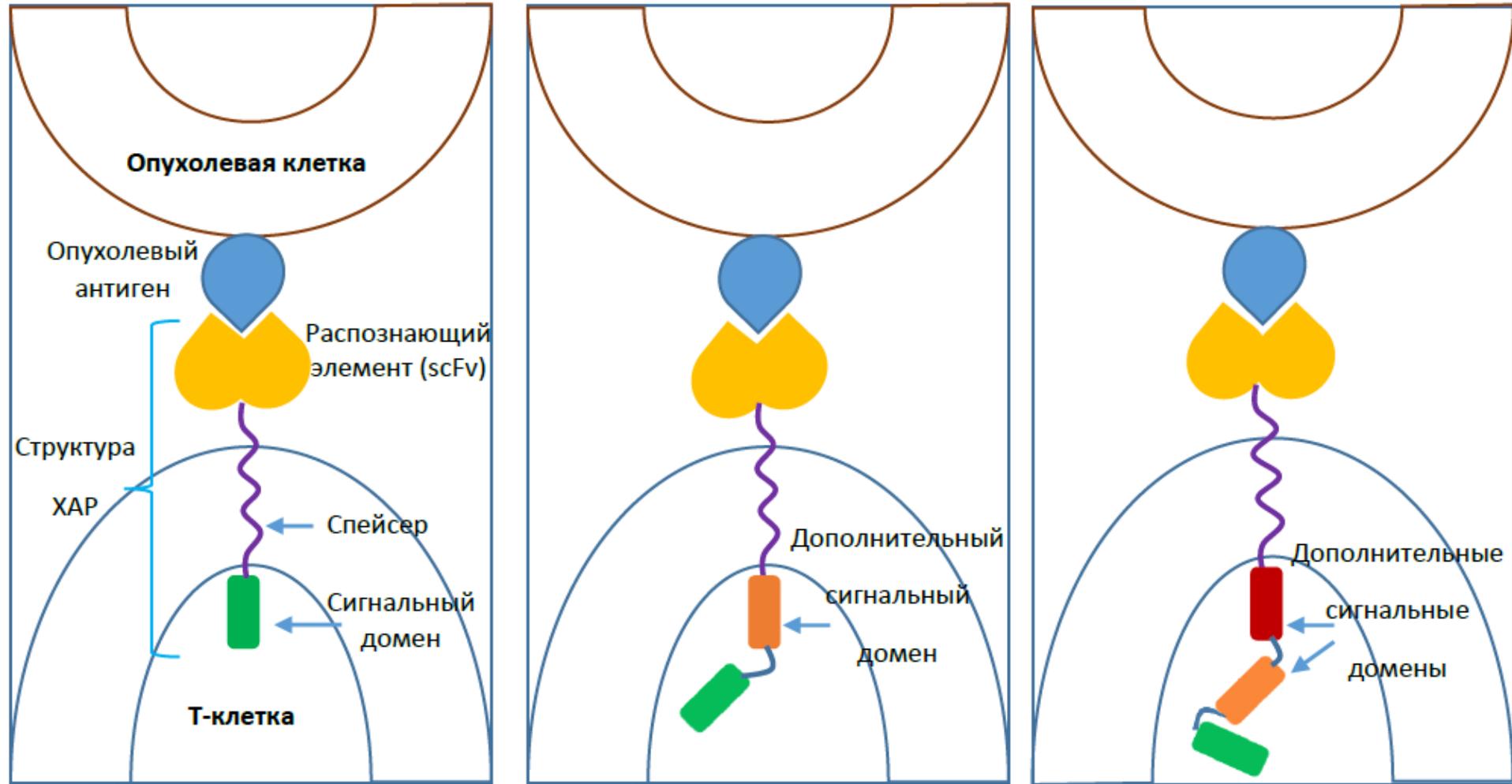
- **Иксазомиб:**
 - III фаза, TOURMALINE-MM1 - IRD vs RD
- **Элотузумаб (анти-CS1):**
 - III фаза, ELOQUENT-2 - Len/Dex ± Элотузумаб
- **Даратумумаб (анти-CD38):**
 - DARA-Rd и DARA-Vd (исследования POLLUX и CASTOR)
 - DARA-KRd
 - **SAR650984** (гуманизированное IgG1 антитело против рецептора CD38):
 - в комбинации с Len/Dex (Ib фаза)



Воздействие на стволовые опухолевые клетки ММ (multiple myeloma cancer stem cells), помимо традиционной противомиеломной терапии – новый многообещающий подход



Поколения ХАР Т-клеток



ХАР Т-клетки I поколения

ХАР Т-клетки II поколения

ХАР Т-клетки III поколения

Исследования с ХАР-Т клетками

- В исследовании I фазы (S. Ali et al., 2015) противомиеломной активности ХАР-ВСМА Т-клеток у 12 рефрактерных/рецидивирующих (РРММ) больных, ранее получивших, в среднем, 7 линий терапии, достигнут 1 строгий ПО (длительностью более 14 недель), 1 очень хороший частичный ответ (ЧО), 2 ЧО и стабилизация – у 8 пациентов.
- Следует отметить, что выраженность клинического ответа прямо коррелировала с более выраженной токсичностью.
- W. Zhang et al. (2017) пролечили в I фазе 22 РРММ: 6 – ПО, 14 – ОХЧО, 1 – ЧО.
- Основная проблема этой персонализированной терапии – дороговизна, сложность в изготовлении ХАР-Т клеток и серьезный синдром освобождения цитокинов

Селинексор

- Пероральный селективный ингибитор ядерного протеина XPO1, связывающего и активирующего внутри ядра опухолевые супрессоры
- Показал эффективность при многих солидных ракахЮ исследуется при лимфомах
- С. Chen et al. (2017) в I фазе у РРММ показали эффективность и переносимость комбинации с дексаметазоном с общим ответом в 50%
- NCT02343042 (исследование STOMP): 4 комбинации с селинексором – SPd (помалидомид), SVd (бортезомиб), SRd (леналидомид), SDd (даратумумаб); результатов пока нет
- Открытое, рандомизированное сравнительное исследование селинексора в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном и бортезомиба в сочетании с дексаметазоном, применяемых при лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (III фаза) (Санкт-Петербург, Москва, Самара)



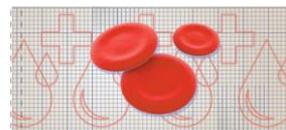
Метрономная терапия для предлеченных больных с ММ

- 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.



Адьювантная терапия при ММ

- Усиливает эффективность противомиеломных препаратов, особенно в случае РРММ
- Препараты, добавляемые к схеме химиотерапии:
 - Кларитромицин
 - Метформин
 - Авастин, циклоспорин, статины, вальпроевая кислота
- Основные результаты: исследования программ ViRD, ClaPD подтвердили эффективность, идут клинические исследования с метформином; остальные – многообещающие результаты клинических случаев, но полноценных клинических исследований еще нет



ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

- При поддерживающей терапии (ПТ) у пациентов нет времени без лечения, что может негативно влиять на самочувствие
- Не получено достоверных сведений об увеличении ОВ, несмотря на увеличение ВБП, но переносимость ПТ не всегда безобидная
- ПТ способствует появлению резистентных субклонов с неуклонным укорочением каждого последующего периода без терапии (ВБП), так как плазмоцит перестает быть чувствительным к большинству препаратов, особенно у пациентов высокого риска
- В связи с постоянным появлением новых лекарственных средств, которые потенциально могут излечить ММ, целесообразно оставлять заболевание пациентов наивным к препаратам, действующим на более глубоком молекулярном уровне
- Учитывая потенциальные риски, превышающие пользу, некоторые авторы считают, что ПТ целесообразно проводить только в клинических исследованиях

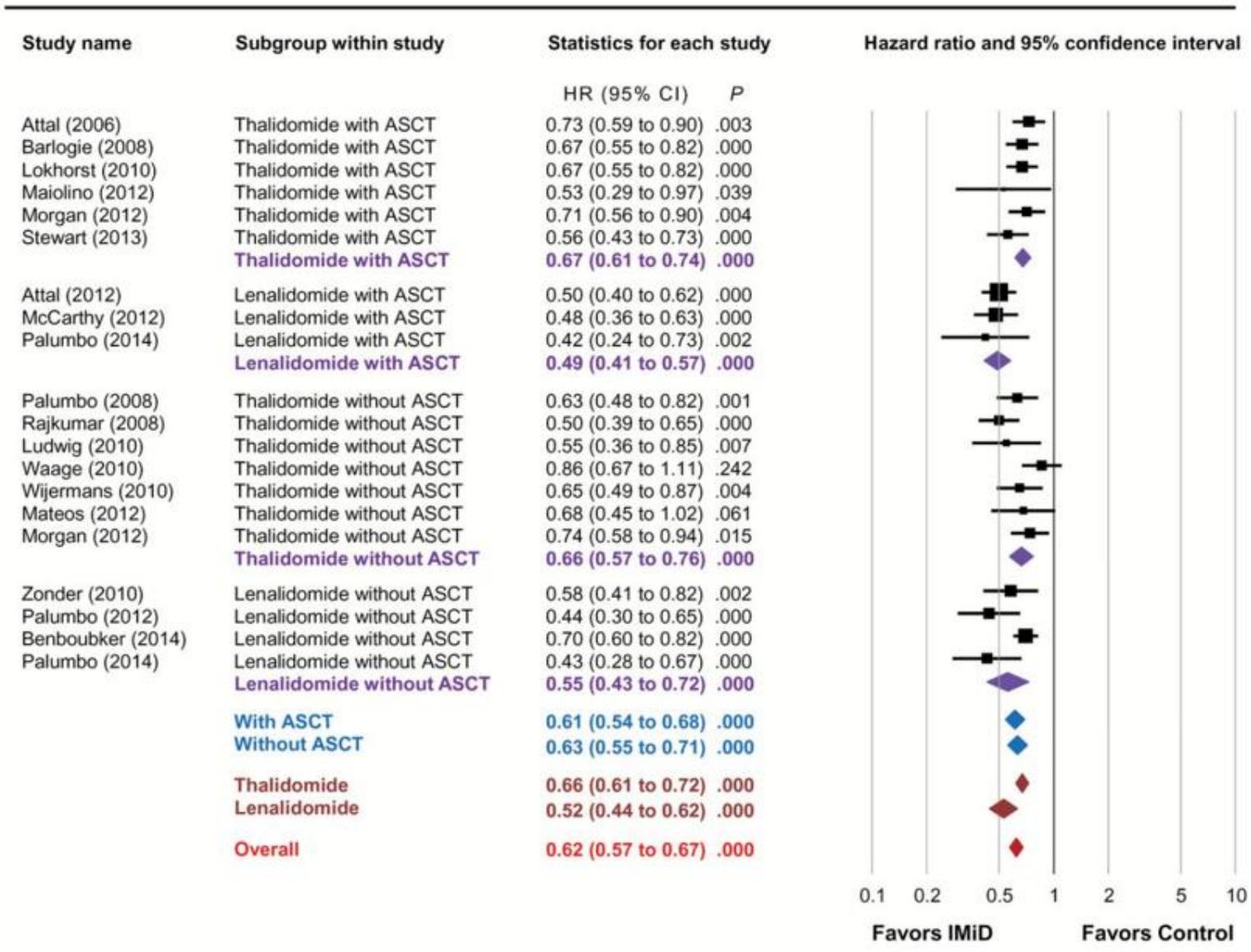


Метаанализ ПТ с иммуномодуляторами при ММ

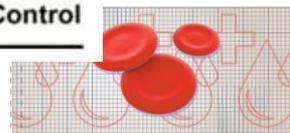
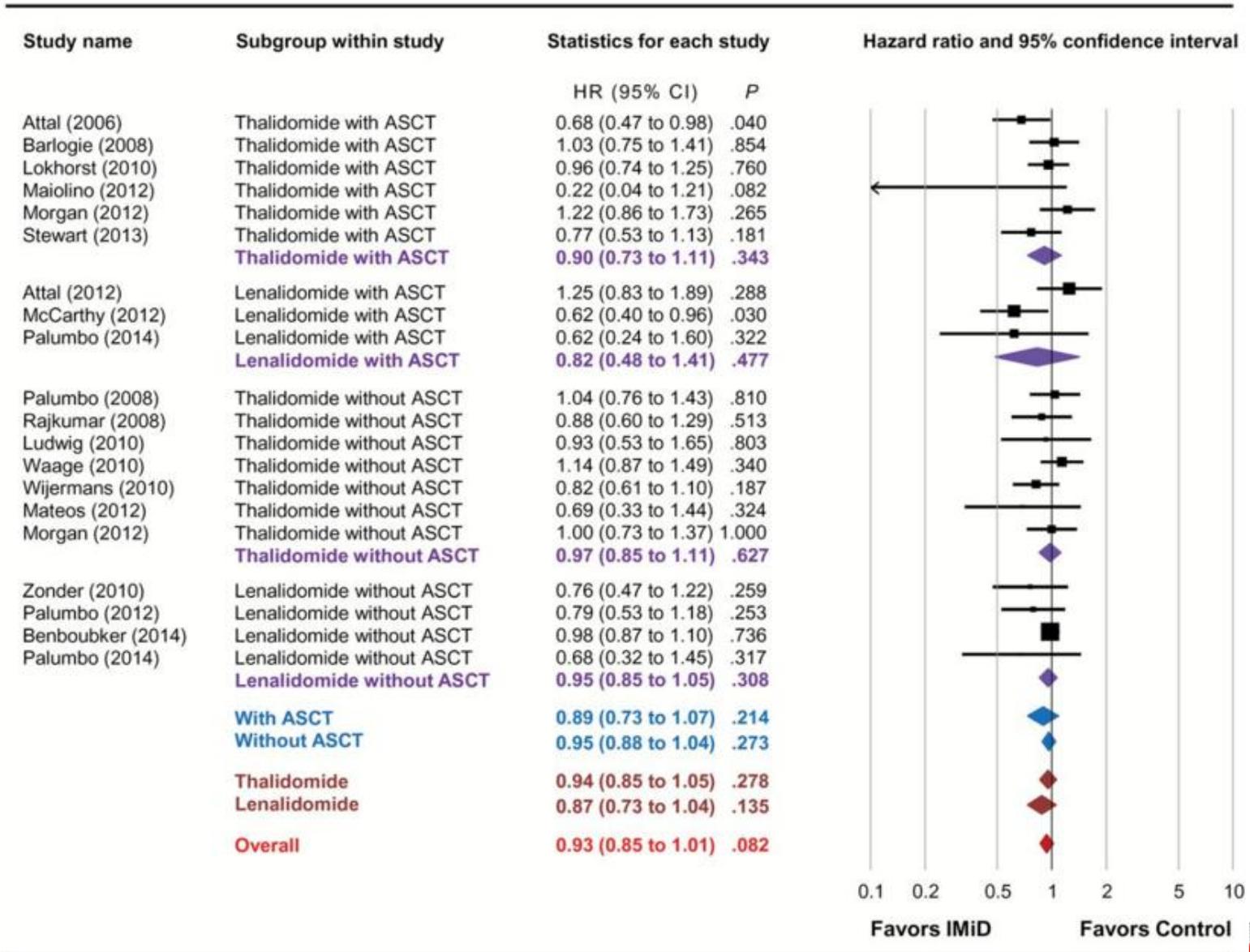
- 18 рандомизированных контролируемых исследований III фазы
- 7730 пациентов, получавших ПТ на основе Талидомида (12 исследований) или Леналидомида (6 исследований)
- **Выводы:**
 - ПТ на основе Талидомида или Леналидомида улучшает ВБП, но не ОВ, независимо от выполнения ауто-ТГСК
 - ПТ увеличивает риски нежелательных явлений 3-4 степени, в том числе тромбозов, периферической нейропатии, нейтропении и инфекции



ВБП: метаанализ ПТ с иммуномодуляторами



ОВ: метаанализ ПТ с иммуномодуляторами

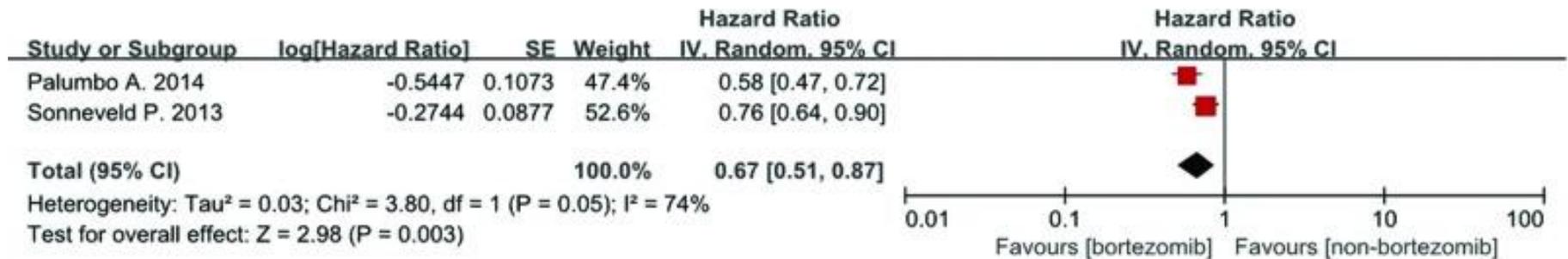


Метаанализ ПТ с бортезомибом

- 2 рандомизированных контролируемых исследования III фазы
- 1338 первичных пациентов с ММ
- **Выводы:**
 - ПТ на основе бортезомиба увеличивает как ВБП, так и ОВ
 - При ПТ увеличивается риск нежелательных явлений (нейтропения, нейропатия, кардиопатия)



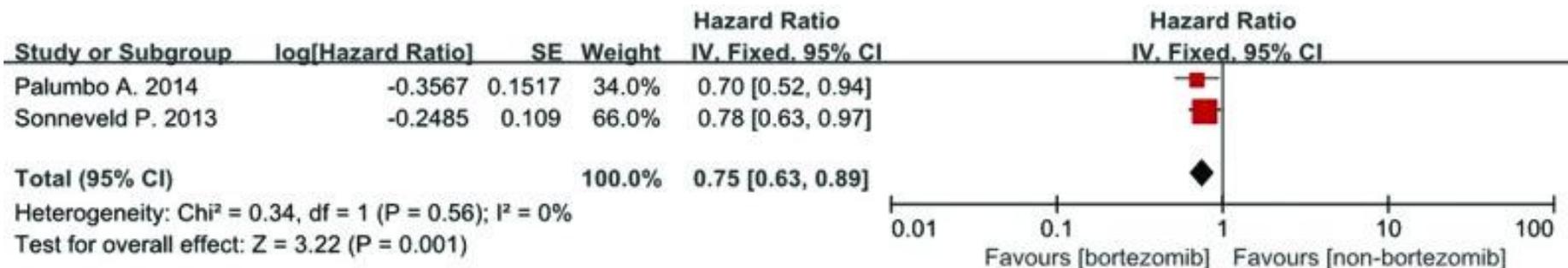
ВБП: метаанализ ПТ с бортезомибом



C. Sun et al, 2017. Biosci Rep. 2017 27;37(4)

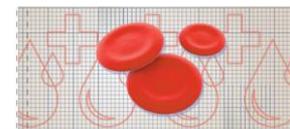


ОВ : метаанализ ПТ с бортезомибом

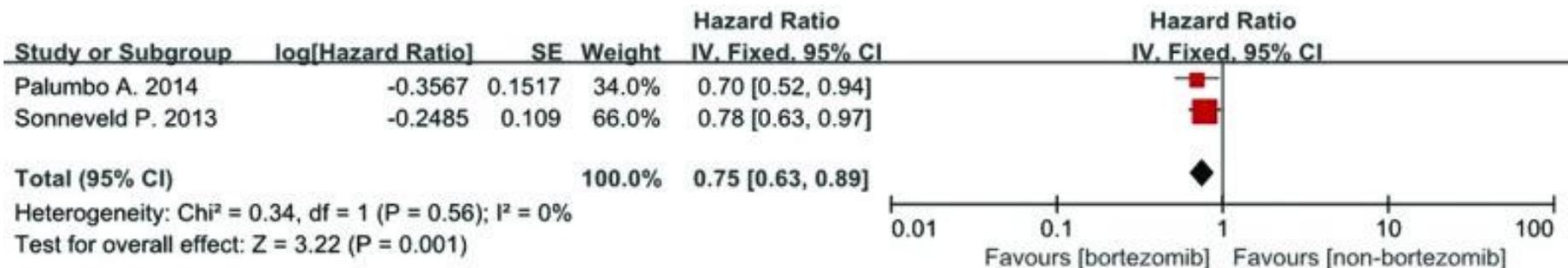


C. Sun et al, 2017. Biosci Rep. 2017 27;37(4)

L. Rosinol et al., Blood 2012; 120: 1589–1596



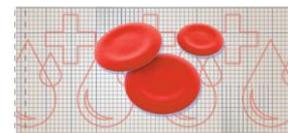
ОВ : метаанализ ПТ с бортезомибом



C. Sun et al, 2017. Biosci Rep. 2017 27;37(4)

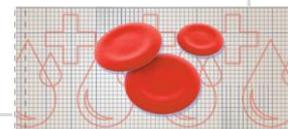
- ✓ В одном из исследований ПТ талидомид+бортезомиб (n=386), длившемся в течение 3-х лет, не получено преимуществ в ОВ, в отличие от ВБП

L. Rosinol et al., Blood 2012; 120: 1589–1596



ПТ с новыми препаратами

<i>ClinicalTrial.gov</i> номер	Фаза	Препараты, длительность	
<i>На основе Иксазомиба</i>			
NCT02504359	I	Ixazomib	2 г.
NCT02253316	II	Lenalidomide vs ixazomib	3 г.
NCT02619682	II	Альтернирующий курс lenalidomide+ixazomib	2 г.
NCT02168101	II	Ixazomib	6 мес.
NCT01936532	II	Ixazomib	1 г.
NCT02181413	III	Ixazomib vs placebo	2 г.
NCT02406144	III	Lenalidomide vs lenalidomide+ixazomib	2 г. у MRD– 5 лет у MRD+
<i>На основе карфилзомиба</i>			
NCT02315716	II	Carfilzomib	18 мес.
NCT01816971	II	Lenalidomide+carfilzomib +dexamethasone	10 мес
NCT02659293	III	Lenalidomide vs lenalidomide+carfilzomib +dexamethasone	NA

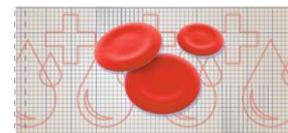


ПТ с новыми препаратами-2

<i>ClinicalTrial.gov</i>	<i>Фаза</i>	<i>Препараты, длительность</i>
На основе Элотузумаба		
NCT02655458	I	Lenalidomide+elotuzumab 1 г.
NCT02843074	II	Elotuzumab 2 г.
NCT02420860	II	Lenalidomide+elotuzumab NA
NCT02375555	II	Lenalidomide+bortezomib+elotuzumab NA
NCT02495922	III	Lenalidomide vs lenalidomide+elotuzumab 2 г.
На основе Даратумумаба		
NCT02541383	III	Daratumumab vs наблюдение 2 г.
На основе Вориностата		
NCT00729118	I	Lenalidomide+vorinostat До прогрессирования
NCT00839956	II	Bortezomib+vorinostat 1 г.
NCT01554852 ^b	III	Observation vs lenalidomide vs lenalidomide+vorinostat До прогрессирования

ПТ с новыми препаратами-3

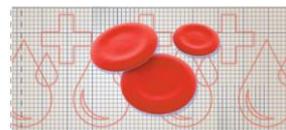
<i>ClinicalTrial.gov</i> номер	Фаза	Препараты, длительность	
<i>На основе Панобиностата</i>			
NCT01440582	I	Lenalidomide+panobinostat	NA
NCT02145715	I–II	Panobinostat	1 г.
NCT02722941	II	Panobinostat	NA
NCT02720510	II	Lenalidomide Lenalidomide+panobinostat	3 г.
NCT02802163	II	Lenalidomide+panobinostat	До прогрессирования /1 г.



Лечить или не лечить?

Когда возобновлять лечение?

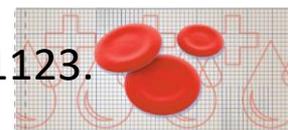
- Необходимо принимать во внимание тип рецидива: биохимический или симптоматический (клинический)
 - Пациенты с асимптоматическим повышением М-протеина могут наблюдаться, чтобы определить скорость развития и природу рецидива
 - Но: у больных с известной агрессивной ММ или ММ с высоким риском следует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



Трансплантация против рефрактерности

США: высокодозная терапия с аутотрансплантацией 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



Европа: увеличение частоты аутотрансплантаций и улучшение исходов у пожилых с ММ

- За 20 лет (1991-2010 гг.) проанализированы исходы 53 675 больных после 1-й аутотрансплантации (возраст: 20-80 лет)
- Наибольший прирост трансплантаций был в группе ≥ 65 лет - от 3% (n=77) в 1991-1995 гг. до 18,8% в 2006-2010 гг. (n=4600, из них 740 были ≥ 70 лет)
- 2- и 5-летняя выживаемость у пациентов ≥ 70 лет были 80,2 и 49,7%, а у б-х < 40 лет – 85,9 и 61,5%



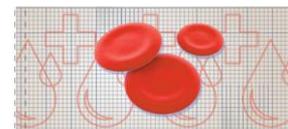
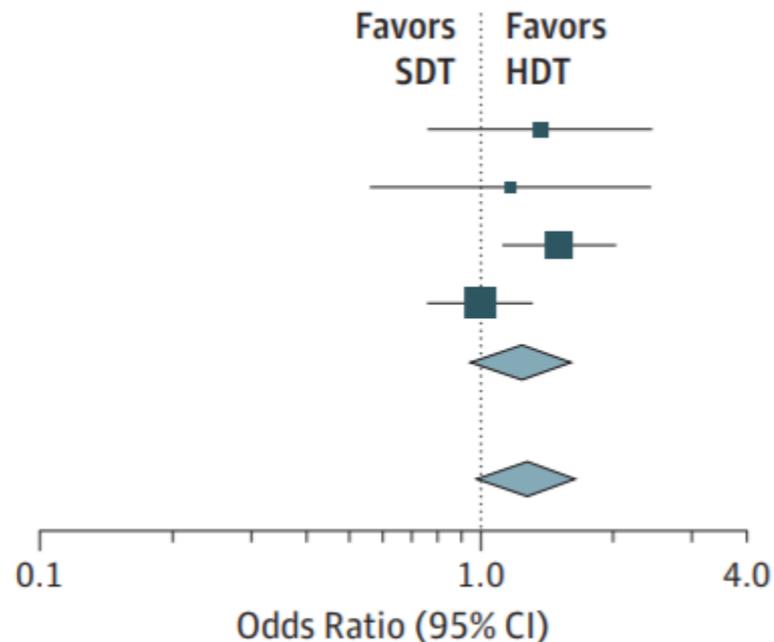
Ауто-ТГСК в эру новых препаратов для индукции ММ

- Систематический обзор и метаанализ III фазы рандомизированных клинических исследований
- 4 исследования (n=2421), сравнивающих высокодозную химиотерапию (ВДХТ) + ауто-ТГСК с терапией в стандартных дозах (5 исследований, n=3171)

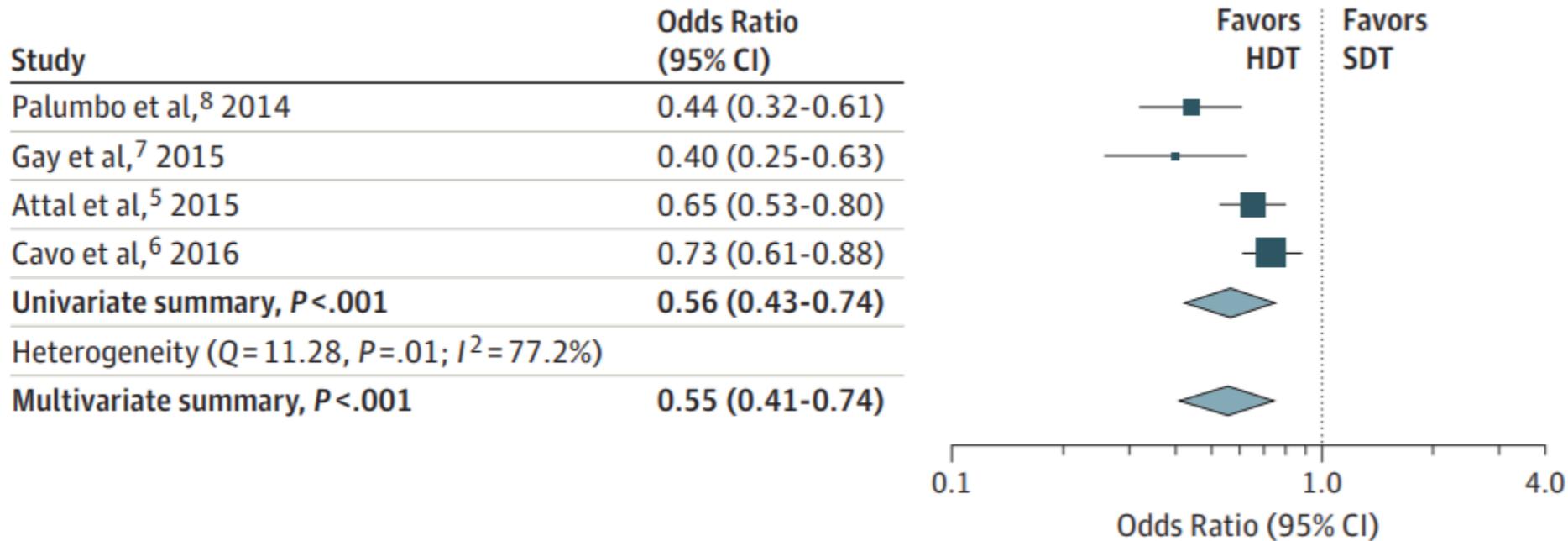


Достижение ПО: ВДХТ с ауто-ТГСК ассоциированы с улучшением ПО с минимальными токсическими эффектами по сравнению с терапией ММ в стандартных дозах

Study	Odds Ratio (95% CI)
Palumbo et al, ⁸ 2014	1.37 (0.76-2.45)
Gay et al, ⁷ 2015	1.17 (0.56-2.47)
Attal et al, ⁵ 2015	1.51 (1.12-2.04)
Cavo et al, ⁶ 2016	1.00 (0.76-1.32)
Univariate summary, $P = .11$	1.24 (0.95-1.61)
Heterogeneity ($Q = 4.16, P = .24; I^2 = 38.1\%$)	
Multivariate summary, $P = .07$	1.27 (0.98-1.65)



Улучшение ВБП: ВДХТ с ауто-ТГСК приводит к улучшению ВБП (как тандемной, так и одиночной ауто-ТГСК) по сравнению с терапией ММ в стандартных дозах

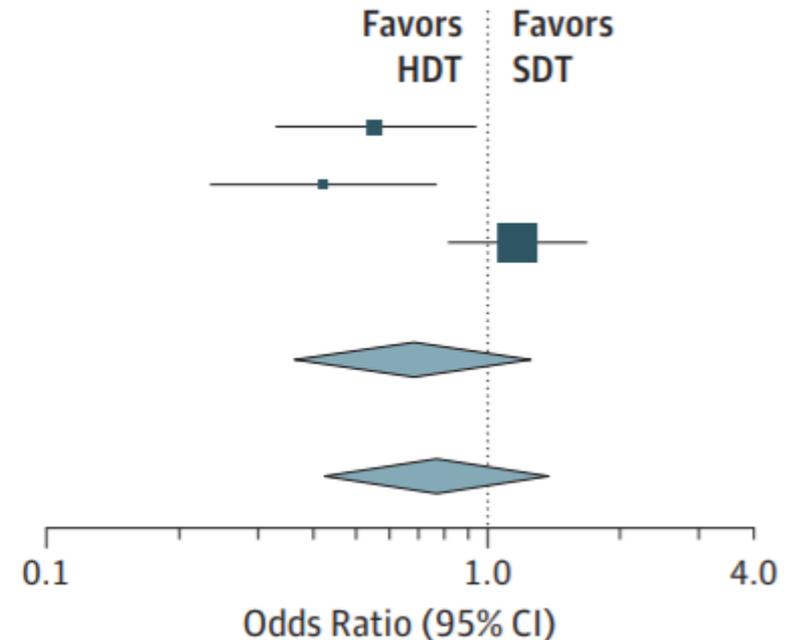


- Более того, тандемная трансплантация способствовала улучшению ВБП по сравнению с одиночной, преимущественно у пациентов с t(4;14) и/или del(17p), а также у не достигших ПО на индукционную терапию с бортезомибом



ОВ: различий нет

Study	Odds Ratio (95% CI)
Palumbo et al, ⁸ 2014	0.55 (0.32-0.94)
Gay et al, ⁷ 2015	0.42 (0.23-0.76)
Attal et al, ⁵ 2015	1.16 (0.80-1.68)
Cavo et al, ⁶ 2016	
Univariate summary, $P=.20$	0.67 (0.36-1.24)
Heterogeneity ($Q=10.24$, $P=.01$; $I^2=78.7\%$)	
Multivariate summary, $P=.36$	0.76 (0.42-1.37)



- Это может быть связано с необходимостью более длительного наблюдения за больными, а также с эффективной терапией рецидива ММ (в т.ч. и с использованием ауто-ТГСК)

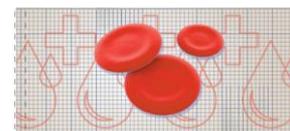


Пути улучшения результатов ауто-ТГСК при ММ

- Улучшение методов мобилизации ГСК
 - Не только циклофосфамид и G-CSF
 - Альтернативные схемы: с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, бендамустином
 - Применение плериксафора
 - Исследование мелоксикама и G-CSF
- Улучшение методов кондиционирования
 - Не только в/в мелфалан
 - Сочетание бусульфана и циклофосфамида (BUCY)
 - Тиотепа, бортезомиб, бендамустин
 - Радионуклиды



**Результаты аутотрансплантации
периферических гемопоэтических
стволовых клеток при ММ (с 2000 г.)
в ГВКГ**

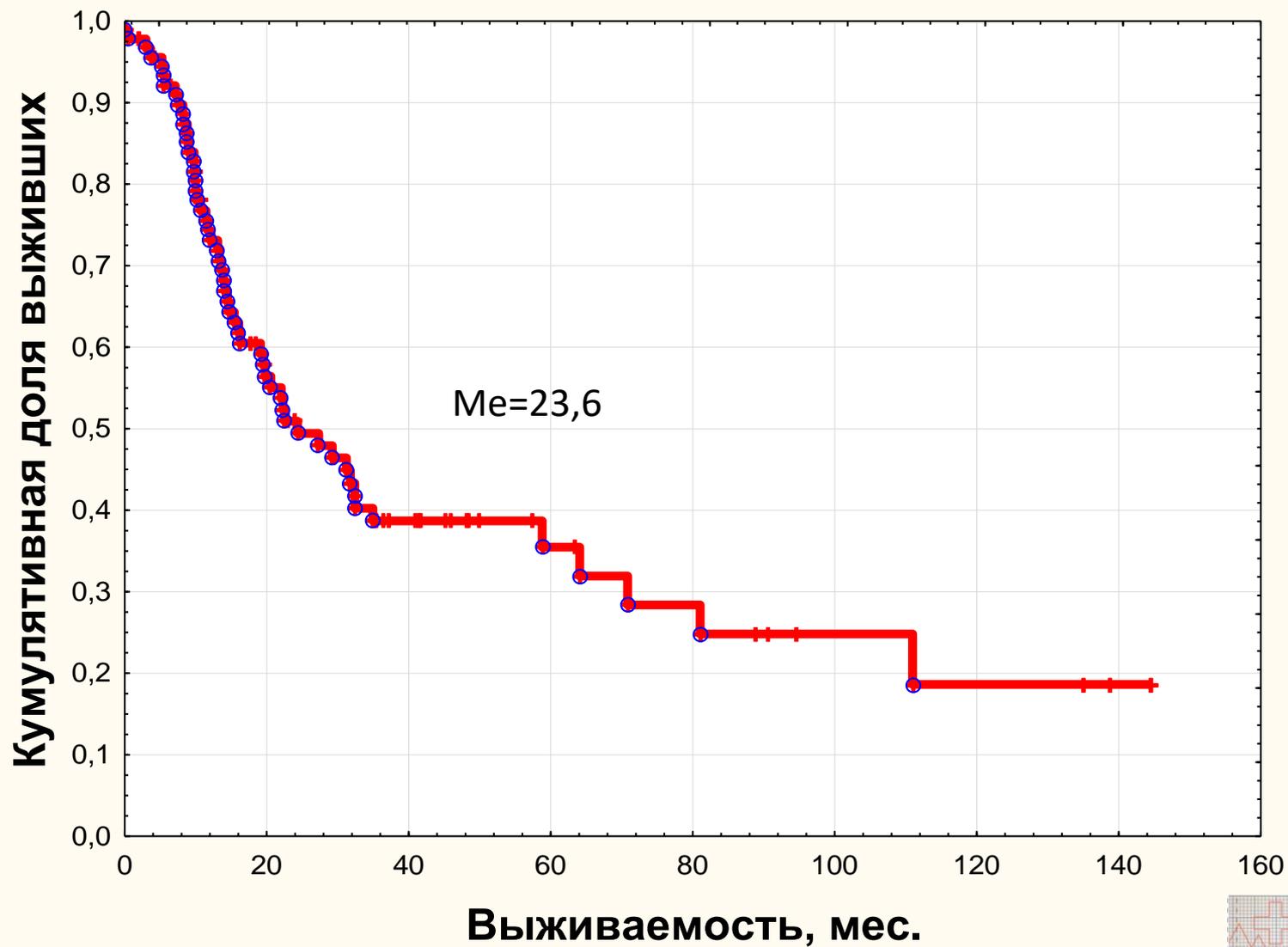


Общие данные

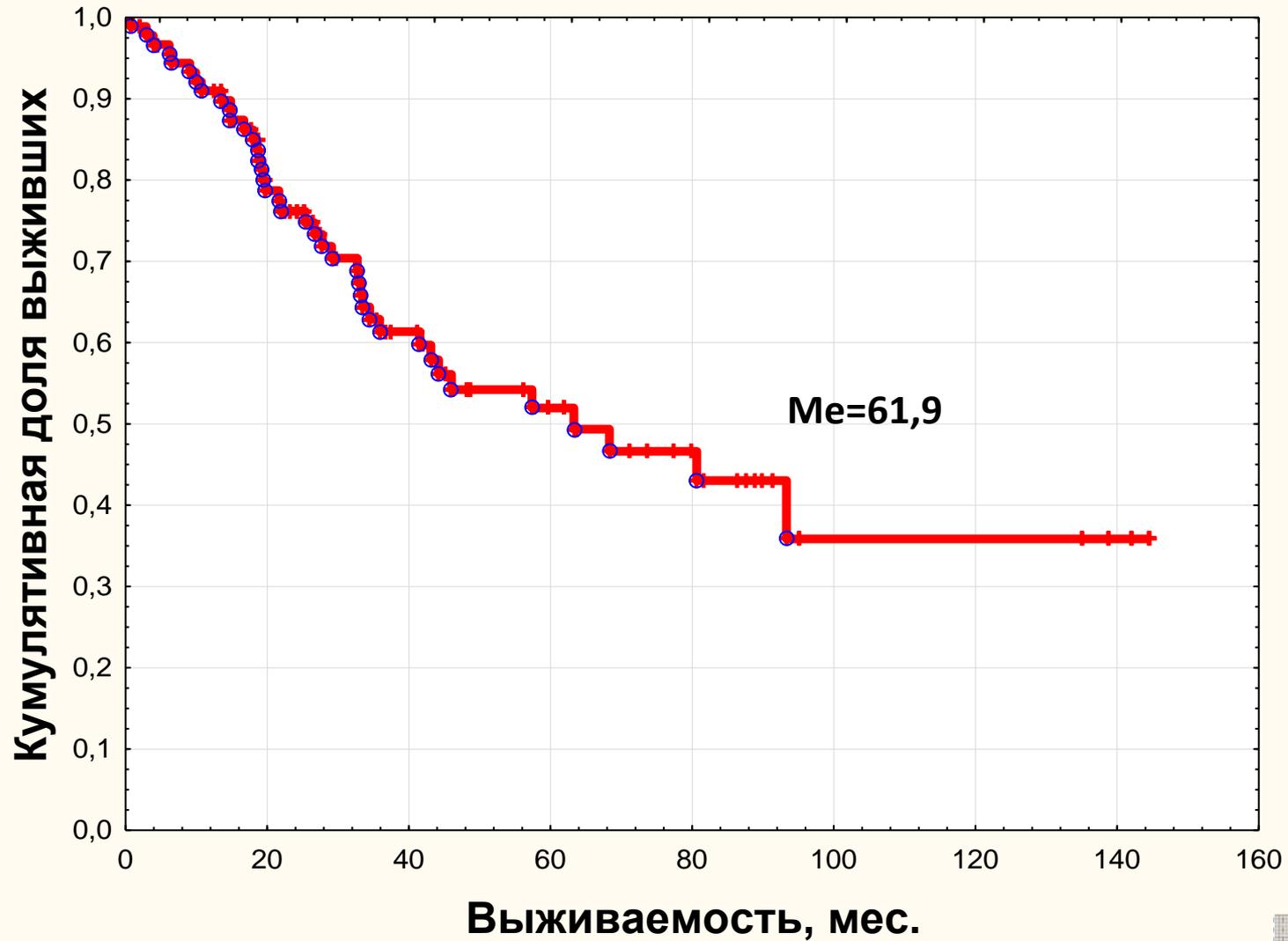
- Всего 92 пациента
- М/Ж = 63/29
- Возраст: 34-70 лет (медиана - 54 г.)
- Полный ответ + ОХЧО: n=39
- Частичный ответ и стабилизация: n=53



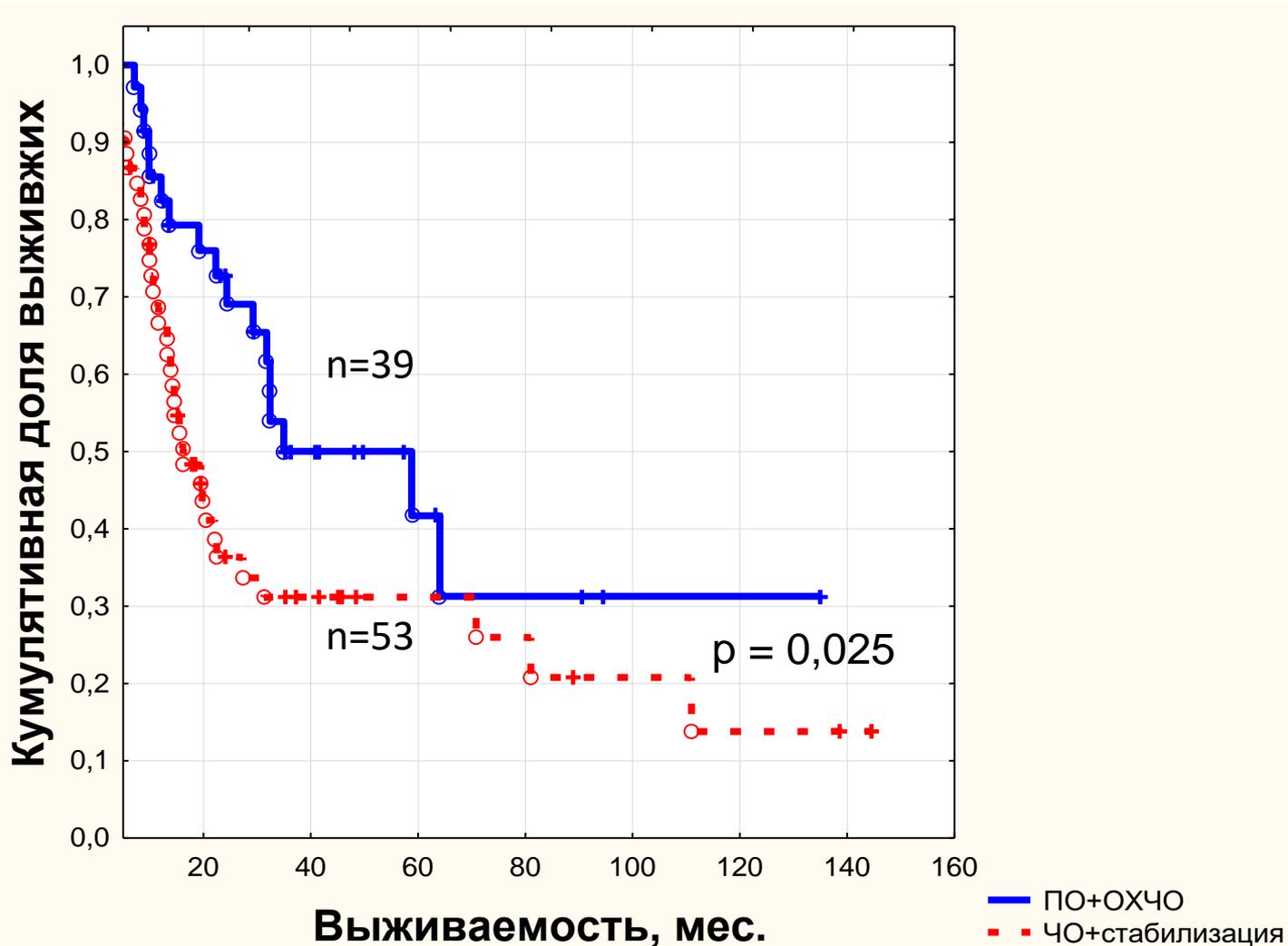
ВБП после ауто-ТГСК



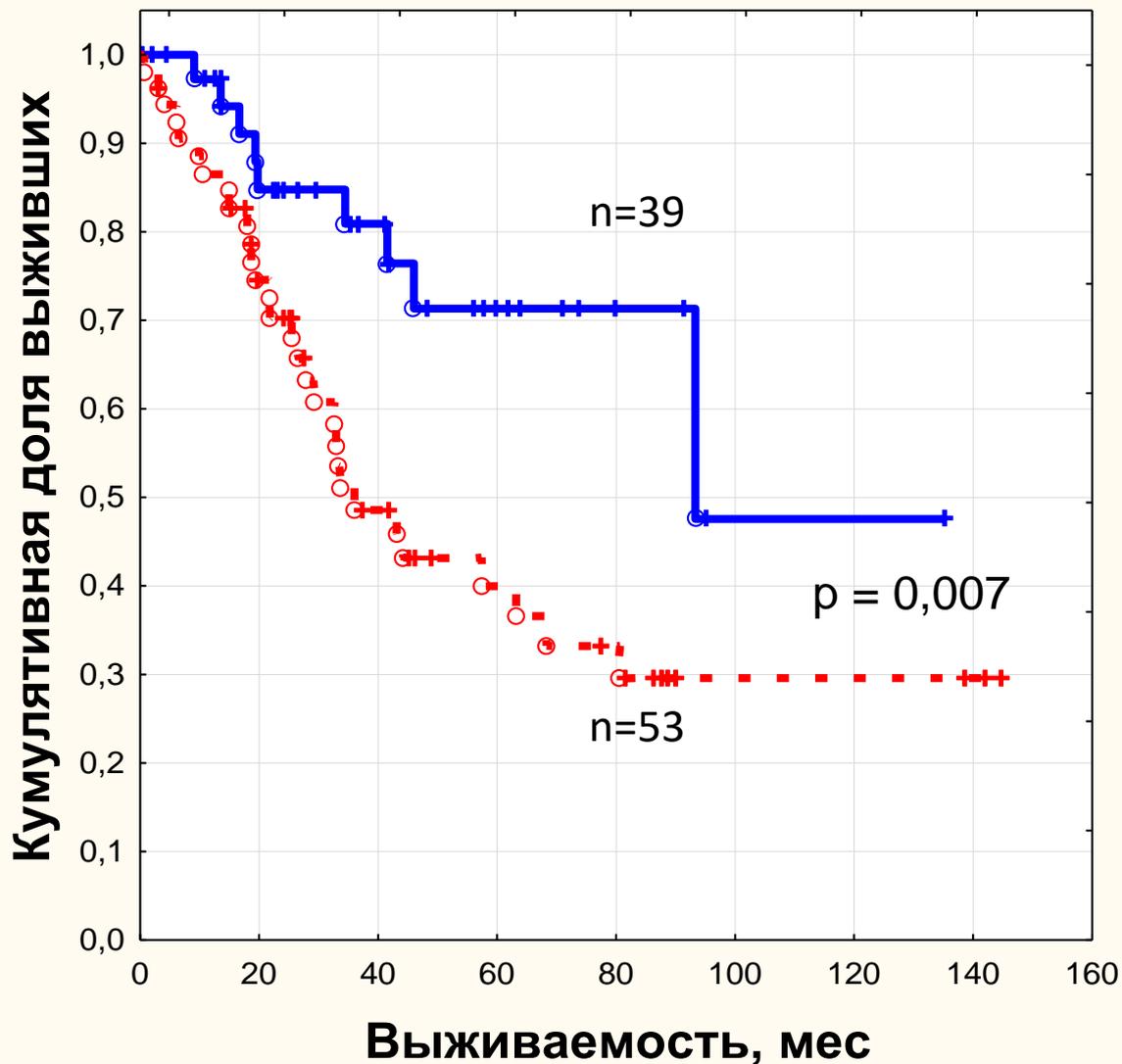
ОВ после ауто-ТГСК



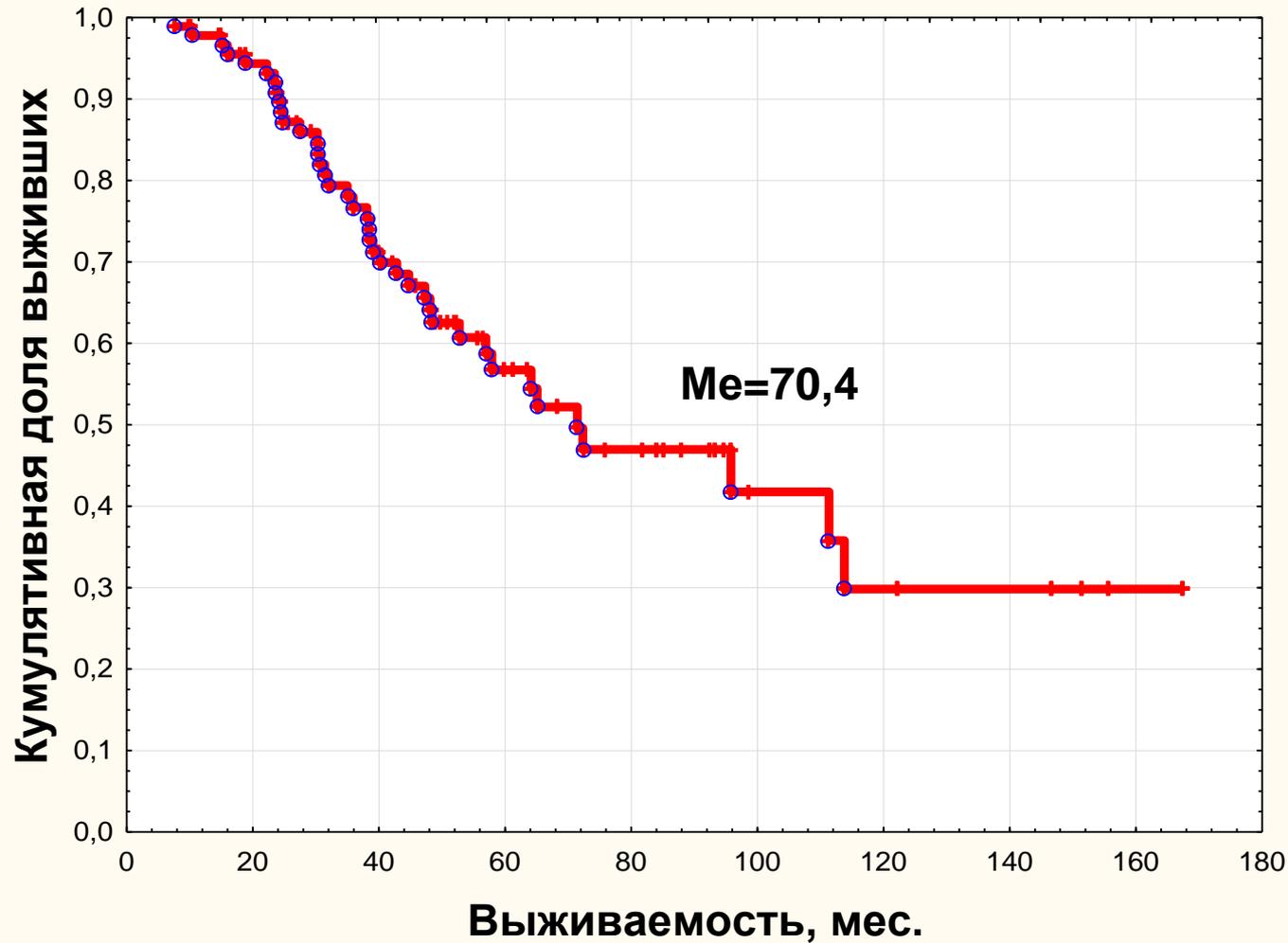
ВБП после ауто-ТГСК в зависимости от глубины ответа



ОВ после ауто-ТГСК в зависимости от глубины ответа



ОВ трансплантированных больных с момента диагноза



Vasily Pop, Oleg Rukavitsin, Polina Simashova

Federal State Budgetary Institution Main Military Clinical Hospital named after ac. N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Hematological center, Moscow, Russian Federation

Introduction:

A main approach to treatment of symptomatic multiple myeloma (MM) in eligible patients (pts) is ASCT that can lead to improving of response, as well as increased survival rates. The primary aim of our study was to assess progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

Material and methods:

The study included a cohort of pts with MM who underwent ASCT for the period from 2001 to 2015. Induction therapy prior to ASCT included VAD-regimen and bortezomib-containing regimens with subsequent high-dose cyclophosphamide therapy. OS and PFS were estimated by the Kaplan-Meier method.

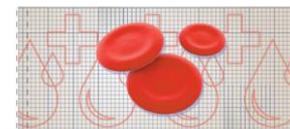
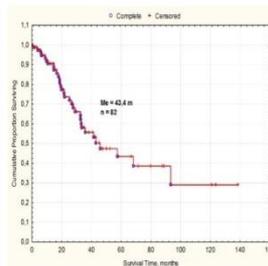
Results:

The analyzed group consisted of 82 pts with primary diagnosed MM (57 males/25 females; mean age 54 yrs, range 34-67). IgG MM was diagnosed in 48 pts (58.5%), IgA MM in 15 (18.3%), Bence Jones myeloma in 16 (19.5%), primary plasma cell leukemia in 3 pts (3.7%). In accordance with clinical stage, (Durie B.G.M. and Salmon S.E.) pts were distributed as follows: IA - 4 (4.9%), IIA - 24 (29.3%), IIB - 2 (2.4%), IIIA - 26 (31.7%), IIIB - 26 (31.7%). Induction therapy was VAD in 28 pts (34.1%), bortezomib (VDD, VD and VAD-like) in 54 pts (65.9%). The median of follow-up was 24.7 months (0.6-138.7 months). The cohort studied performed 94 ASCT. 12 pts received 2 ASCT including planned tandem ASCT (n=6) and 2nd ASCT due to progression (n=6). The impact of induction therapy (with or without bortezomib) did not affect the results of survival (p=0.62). Renal impairment and advanced stage of MM as a poor prognostic factors also had no effect on the survival rate after ASCT (p=0.3). PFS and OS after ASCT (n=82) was 23.2 months and 43.4 months (fig. 1), respectively. OS from the diagnosis of MM was 57.6 months. OS after 1st-line therapy (n=69) was 68.5 months compared to 27.8 months after 2nd-line (n=13), p=0.03. Median PFS after the 1st and 2nd line therapy did not differ (p=0.22). OS was significantly greater in the group of pts with CR after induction therapy (n=26) than with PR (n=56): 93.6 months vs 42.8 months, p=0.03.

Conclusion:

PFS and OS after ASCT in our study was 23.2 months and 43.4 months, respectively. ASCT followed by high-dose chemotherapy demonstrated improving responses in patients with poor prognostic factors (renal impairment). No survival benefit was seen for patients treated with ASCT in different regimens of induction chemotherapy and if they have renal impairment.

Fig. 1. Overall survival of patients with MM after autologous stem cell transplantation



Пациенты, получающие терапию с помалидомидом: краткий собственный опыт

- **Пациент К., 50 лет**, РРММ, III А стадия, 2 линии терапии до 1-й ауто-ТГСК (VCD, VRD), частичная ремиссия, Mel200, ранний рецидив, 3 линии терапии (VBD, RD, DCEP) – химиорезистентность. 1 цикл PomDex – ОХЧР, 2-я ауто-ТГСК, продолжает принимать PomDex
- Особенность: после 1-го цикла PomDex на фоне иммуносупрессии развился вторичный гнойный менингоэнцефалит с выраженным смешанным нижним парапарезом и нарушением функции тазовых органов с комой и ИВЛ, с чем удалось справиться. В связи с приостановкой химиотерапии после ауто-ТГСК отмечались явления прогрессирования ММ, однако после возобновления терапии PomDex снова развилась ЧР.
- **Пациент С., 55 лет**, РРММ, III В стадия, 3 линии терапии до ауто-ТГСК (VDD, RD – из-за выраженной бортезомибовой полинейропатии, R, RB)
- Ранний рецидив – 2 цикла D-PACE, прогрессирование, после чего – начало терапии PomDex (2 цикла) с положительной динамикой



Новые перспективы:

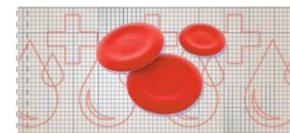
ПЭТ-тераностика – терапия + диагностика

ПЭТ-ориентированная CXCR4-таргетная эндорадионуклидная терапия лютецием-177

- Опухолевые миеломные клетки (плазмоциты) гиперэкспрессируют рецепторы CXCR4 (в т.ч. и в экстрамедуллярных очагах), для выявления которых используется ПЭТ с радиомеченным CXCR4-лигандом (пентиксафор-галлий-68)
- Если эти очаги совпадают с 18-фтор-дезоксиглюкоза-позитивными повреждениями (или с опухолевыми повреждениями, детектируемыми при использовании более чувствительных маркеров – ацетат углерода-11, метионин), то проводится ПЭТ-ориентированная CXCR4-таргетная эндорадионуклидная терапия (ЭРТ) лютецием-177 (который связывается с опухолевыми рецепторами) с последующим кондиционированием (химиотерапия) и ауто-ТГСК (с медианой в 21 день после ЭРТ)
- Лютеций-177 имеет небольшой период полураспада, энергии испускаемых бета-частиц достаточно для того, чтобы облучить пораженные клетки и не задеть прилегающие к ним здоровые ткани
- Перспективны и другие радиомеченные антитела (с иттрием-90, медью-64 и цирконием-89) для персонализированной иммуно-ПЭТ-терапии при ММ

Хемокиновый рецептор CXCR4 – один из ключевых рецепторов онкогенеза

- Экспрессия CXCR4 низкая или отсутствует во многих здоровых тканях, в то время как на поверхности клетки множественной миеломы и лимфомы отмечается его гиперэкспрессия
- CXCR4 экспрессируется в более чем 23 типах рака, включая рак почки, легких, мозга, простаты, молочной железы, поджелудочной железы, яичников и меланомы
Гиперэкспрессия CXCR4 в опухолевых клетках способствует химиорезистентности и ускоряет метастазирование в легкие, печень и костный мозг
- хемокиновый рецептор CXCR4 играет важную роль в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях
- В 2013 г. Bristol-Myers Squibb разработаны антитела к хемокиновым рецепторам CXCR4 (Ulocuplumab), проводятся первые фазы исследований, однако особых результатов таких исследований по улокуплумабу еще не видно
- Хорошей альтернативой является создание радиофармпрепарата: есть немецкие аналоги подобной терапии, разработанные в Мюнхене и Вюрцбурге, и уже с успехом примененные в лечении больных с множественной миеломой для усиления химиотерапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток



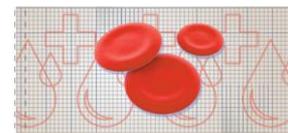
Новые возможности

- Использование нового подхода на основе ПЭТ-тераностики начато в Германии **в 2015 г.** (пролечено 20-30 больных), в других странах мира и России аналогов нет (C. Lapa et al., Theranostics 2017; 7(6): 1589-1597. doi: 10.7150/thno.19050)
- Данный метод позволяет принципиально улучшить результаты лечения резистентных/рецидивирующих больных с ММ
- Высокоперспективно применение ПЭТ-тераностики с эндорадионуклидной терапией различными изотопами (включая и указанные выше) у больных с другими резистентными/рецидивирующими гемобластозами, в особенности, НХЛ
- Учитывая высокоточный и локальный механизм противоопухолевого действия радионуклидной терапии, этот метод будет потенциально эффективным и переносимым также и для первичных больных, нуждающихся в высокодозной ХТ с ауто-ТГСК
- Нет необходимости в консолидирующей лучевой терапии при НХЛ
- Выявление CXCR4 опухолевых рецепторов у больных с острым миелоидным лейкозом позволяет назначать эрадикационную таргетную терапию таким больным, что может существенно улучшить результаты лечения

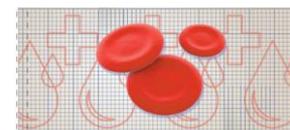
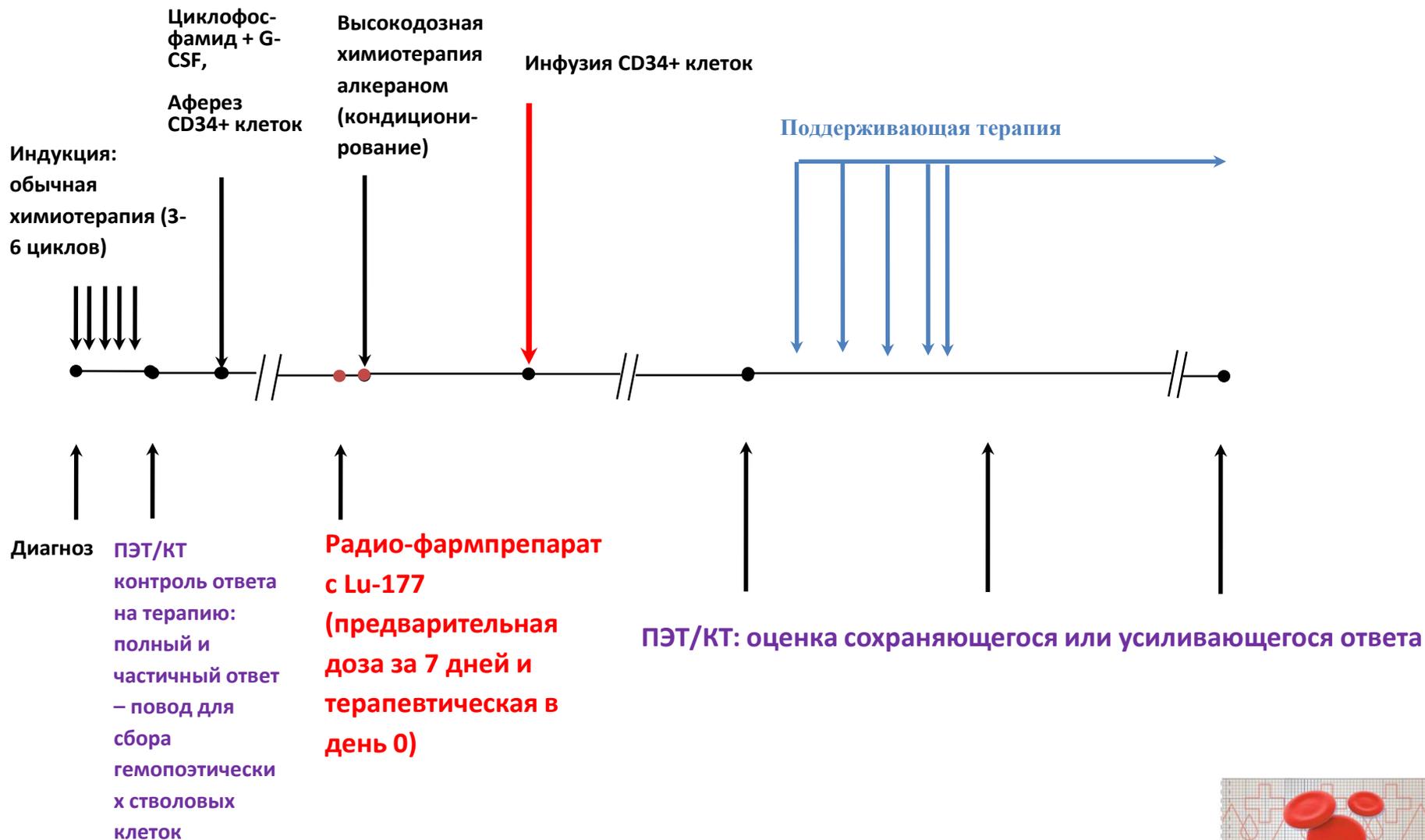


Потребность в новом протоколе

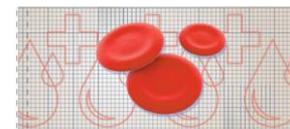
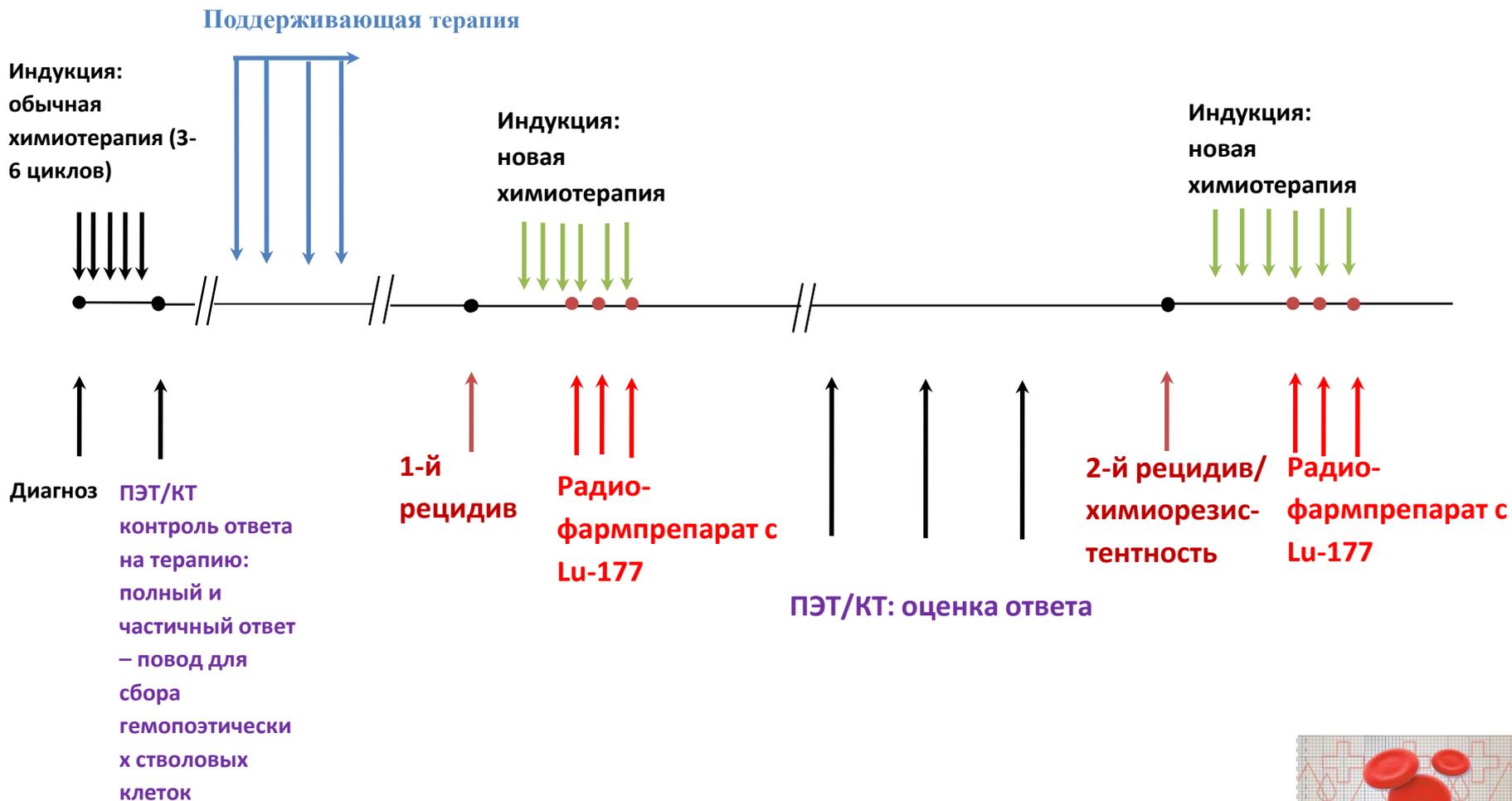
- Разработка протокола клинического исследования с радиоизотопом лютеций-177 для улучшения результатов противоопухолевой терапии злокачественных онкогематологических заболеваний (преимущественно ММ и НХЛ)
- Препарат с радиоизотопом лютеций-177 назначается как в составе химиотерапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, так и для прогрессирующих пациентов, которым не показана трансплантация, но другая терапия малоэффективна



Радиоиммунная терапия ММ для пациентов, кандидатов на трансплантацию

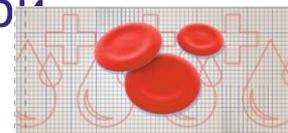


Радиоиммунная терапия ММ для пациентов, не кандидатов на трансплантацию



Заключение

- ММ – совокупность различных биологических сущностей, требующих неодинаковых подходов для более адресной терапии и профилактики рефрактерности
- 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), что может уменьшить риск рефрактерности
- Адьювантная терапия улучшает исходы лечения пациентов с ММ
- Аутологичная трансплантация при ММ используется все чаще и позволяет улучшить исход лечения
- Поддерживающая терапия может не только продлить ответ на предшествующее лечение, но и приводить к формированию рефрактерности, что требует пересмотра существующих подходов и назначения ее только в клинических исследованиях
- Новые препараты способствуют улучшению ответов даже при рецидиве ММ



Спасибо за внимание!

