

# **НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ЭТАПЕ**

**Поп В.П.**

**Главный военный клинический госпиталь**

**им. акад. Н.Н. Бурденко**

**Москва, 2018**

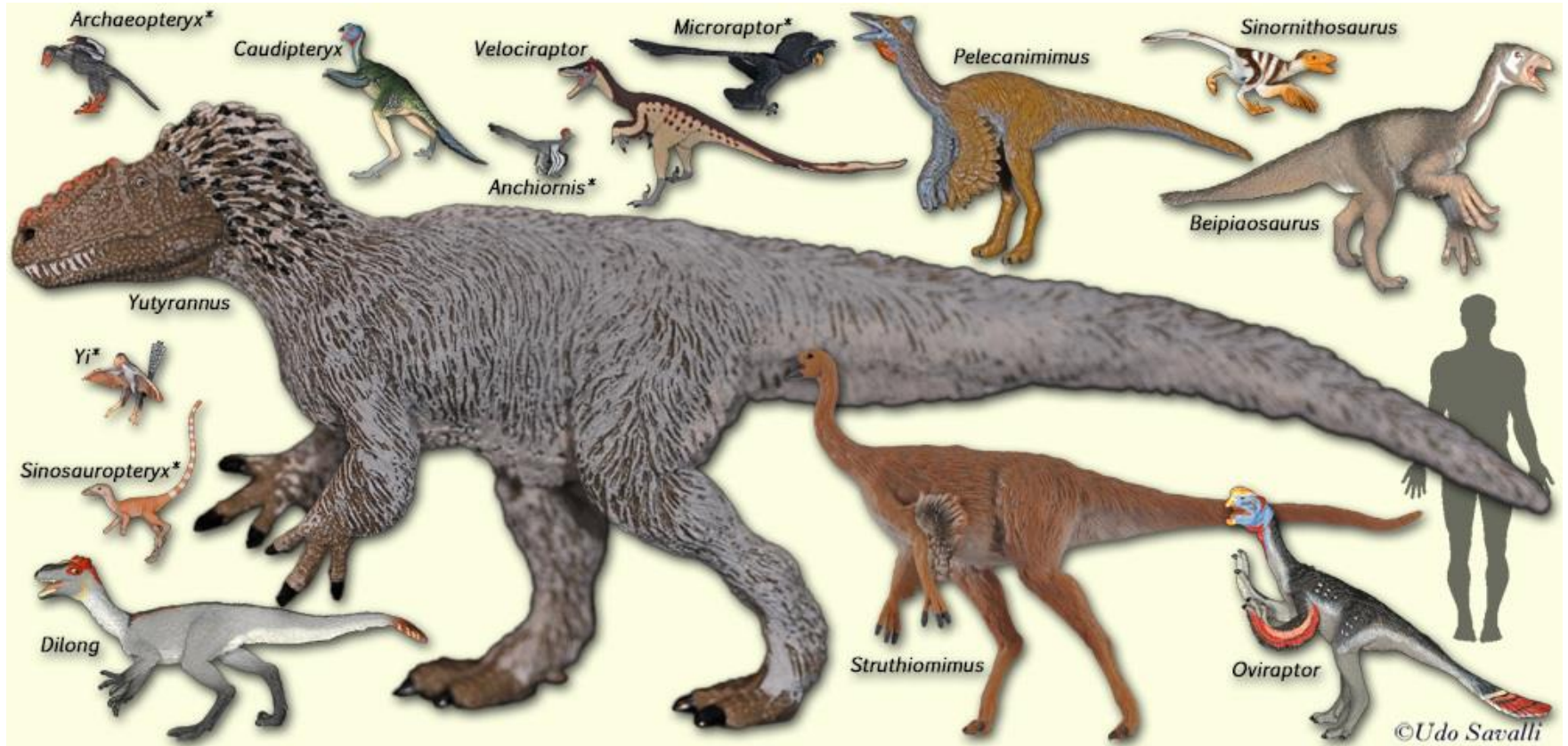
# План

- Особенности сопроводительной терапии
- Поддерживающая терапия: польза или вред?
- Биохимический рецидив: лечить или не лечить?
- Помалидомид при рецидиве
- Сколько должно быть трансплантаций?
- Перспективы: подбор лечения по чувствительности, персонализированная терапия

# 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	

# Эволюция ММ: «переходные» формы (клоны) как источник рефрактерности



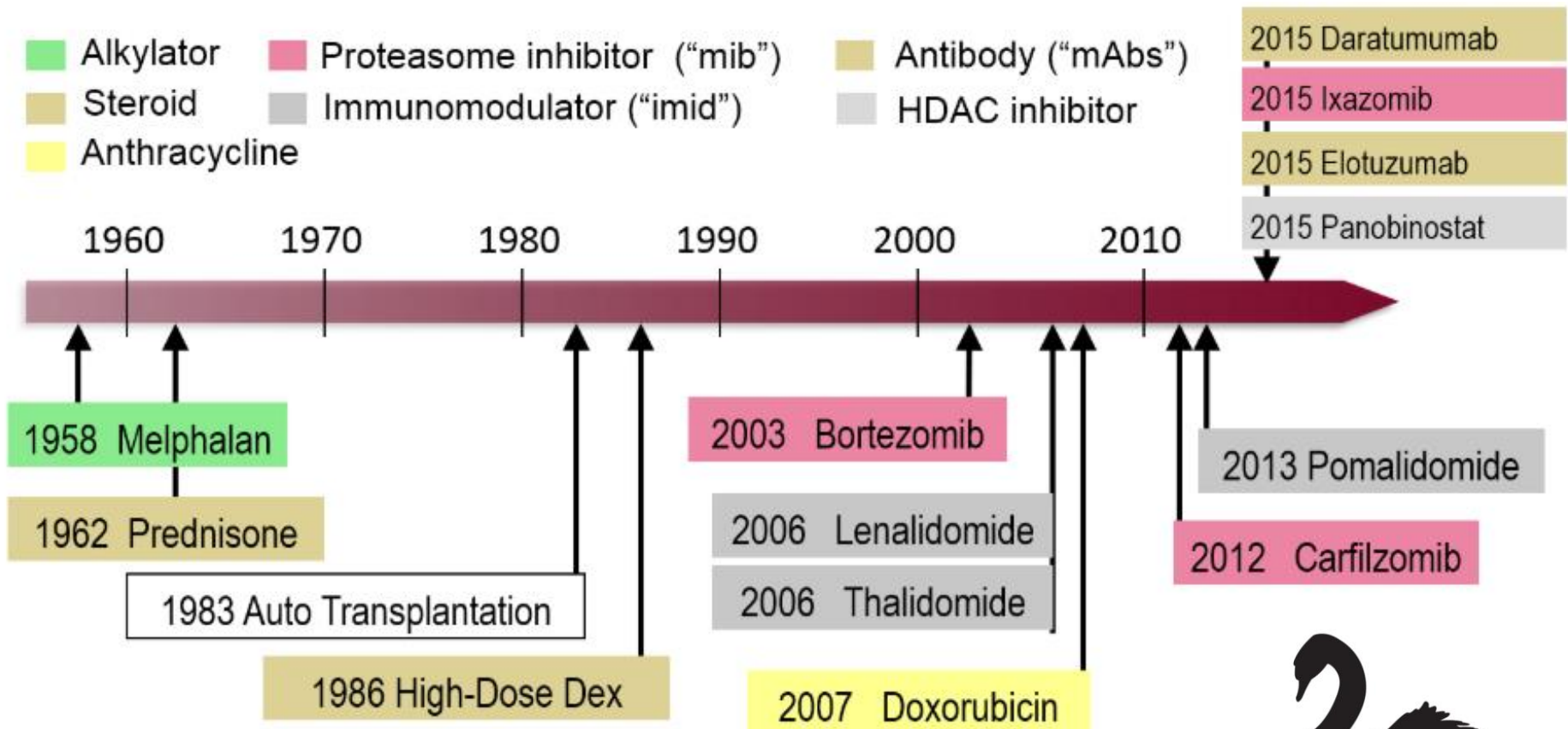
# Принципы лечения ММ

- Противоопухолевое лечение
  - Стандартная химиотерапия и новые методы лечения
  - Высокодозная химиотерапия с трансплантацией
  - 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



# Хронология анти-ММ препаратов



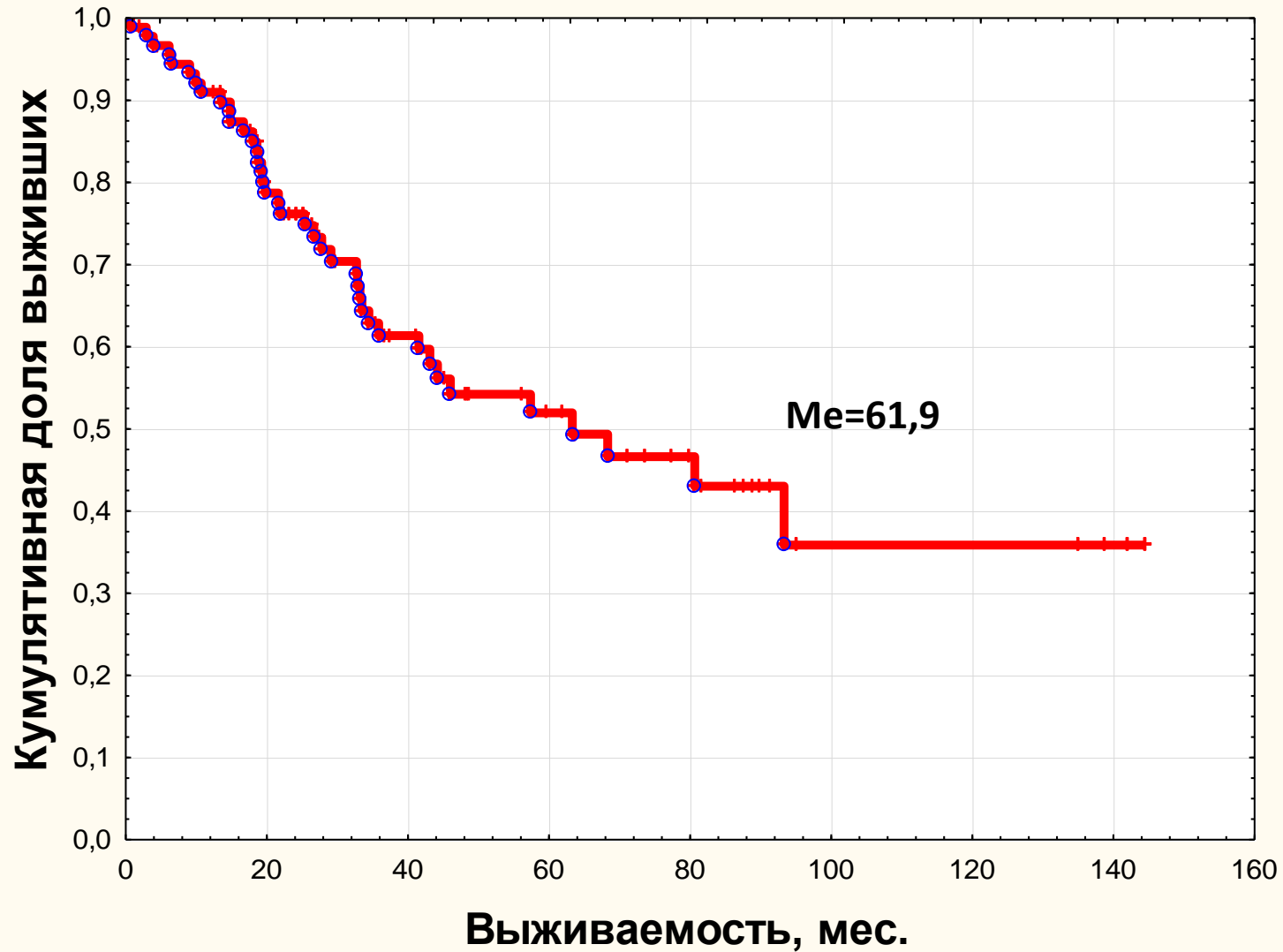


# Ответы на лечение: даже небольшое количество опухолевых клеток может стать источником для рецидива





# Общая выживаемость пациентов с ММ после ауто-ТГСК (ГВКГ)



# Подходы к терапии ММ после трансплантации

- Химиотерапия консолидации (при отсутствии ПО перед и/или после ауто-ТГСК) или поддерживающая терапия
- Обсуждать пользу и вред от поддерживающей терапии вне рамок клинических исследований
- Восстановление иммунитета (планировать ревакцинацию)
- Проводить вакцинацию от распространенных инфекций (пневмония, гемофильная палочка, грипп) вместо назначения в/в иммуноглобулинов
- При развитии рецидива:
  - Тип рецидива: агрессивный vs более индолентный, ранний vs поздний
- Количество линий терапии: чувствительность vs рефрактерности к предыдущим препаратам
- Кумулятивная токсичность, коморбидность, возраст, предпочтения пациента
- Доступность новых препаратов и последовательность назначения: повторная терапия теми же лекарствами vs переключение класса и новые комбинации
- Изучать возможность повторного использования в рецидиве ранее эффективной терапии на основе бортезомиба, что продемонстрировало свою хорошую эффективность в исследовании REBOUND (Musto P. et al. Ann Hematol. 2018 Oct 23)

# Вакцинация после трансплантации

## RECOMMENDED VACCINATION SCHEDULE AFTER AUTOLOGOUS OR ALLOGENEIC HCT

Inactivated Vaccines <sup>nn</sup>	Recommended Timing After HCT	Number of Doses
DTaP (Diphtheria/Tetanus/Acellular Pertussis)	6–12 mo	3
Haemophilus influenzae type b (Hib)	6–12 mo	3
Pneumococcal vaccination • Conjugated 13-valent vaccine • Upon completion of PCV13 series, then PPSV23	6–12 mo ≥12 mo	3 1
Hepatitis A <sup>oo</sup> (Hep A)	6–12 mo	2
Hepatitis B <sup>oo</sup> (Hep B)	6–12 mo	3
Meningococcal conjugate vaccine <sup>pp</sup>	6–12 mo	1–2
Influenza (injectable)	4–6 mo	1, annually
Inactivated Polio vaccine	6–12 mo	3
Recombinant zoster vaccine <sup>qq</sup>	May be considered after autologous HCT	2

Live Vaccines	Recommended Timing After HCT	Number of Doses
Measles/Mumps/Rubella (MMR) <sup>rr</sup>	≥24 mo (if no GVHD or ongoing immunosuppression and patient is seronegative for measles, mumps, and/or rubella)	1–2
Varicella vaccine <sup>rr</sup>	≥24 mo (if no GVHD or ongoing immunosuppression and patient is seronegative for varicella)	1
Zoster vaccine <sup>rr,ss</sup> (category 3)	May be considered at ≥24 mo (if no GVHD or ongoing immunosuppression)	1

# **В/в иммуноглобулины для профилактики инфекций после ауто-ТГСК у больных с ММ неэффективны!**

- После ауто-ТГСК у 53 из 162 пациентов (32,7%) произошло 104 инфекционных события
- Наиболее распространенными были инфекции верхних дыхательных путей (N = 31, 29,8%), пневмония (N = 27, 26,0%) и опоясывающий лишай (n = 15, 14,4%)
- Частота инфекций статистически не различалась в зависимости от применения в/в иммуноглобулинов: 34,8% в/в Ig ( - ) против 31,3% в/в Ig ( + ), P = 0,631
- Целесообразно проводить разъяснительную работу с врачами поликлиник для преодоления стойкого заблуждения о «пользе» профилактики инфекций в/в иммуноглобулинами у больных с ММ после ТГСК, что приведет не только к выгоде для пациентов, но и к значительной экономии бюджетных средств, а также позволит более успешно выполнить программу лекарственной терапии РРММ

# Профилактика инфекций – важная часть сопроводительной терапии

- Профилактика – это система мероприятий, имеющая своей целью остановку распространения патогенных микроорганизмов и предупреждение возникновения инфекционных осложнений
- Основные направления:
  - Упреждающее назначение медикаментов
  - Гигиена
  - Изоляция
  - Использование индивидуальных мер защиты, например, маски и перчаток при уходе за больным
  - Иммунизация

# Вариации в практике сопроводительной терапии при ТГСК

- Изучены данные о вариантах профилактики и мониторинга при проведении ауто- и алло-ТГСК у детей и взрослых методом интервью 526 врачей-трансплантологов в США
- Рутинное использование миелогенных факторов роста чаще использовалось у взрослых при ауто-ТГСК
- Антибактериальная профилактика чаще назначалась взрослым, чем детям
- **С противогрибковой профилактикой одинаково солидарны были во всех группах**
- Менее чем в половине случаев алло-ТГСК назначали урсодезоксихолевую кислоту, несмотря на то, что в нескольких исследованиях подтверждено улучшение исходов ТГСК
- **Имелись значительные различие по мерам изоляции в процессе трансплантации**

# Ранняя противогрибковая профилактика: микафунгин

Overall Infection Risk in Patients with Cancer <sup>a</sup>	Disease/Therapy Examples	Antifungal Prophylaxis <sup>f,i</sup> <a href="#">See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)</a>	Duration
Intermediate to High	ALL	Consider: • Fluconazole <sup>j</sup> or <u>miconazole<sup>k</sup></u> • Amphotericin B products <sup>l</sup> (category 2B)	Until resolution of neutropenia
	MDS (neutropenic)	Consider: • Posaconazole <sup>j</sup> (category 1) • Voriconazole, <sup>j</sup> fluconazole, <sup>j</sup> <u>miconazole<sup>k</sup></u> , or amphotericin B products <sup>l</sup> (all category 2B)	
	AML (neutropenic)		
	<u>Autologous HCT with mucositis<sup>g</sup></u>	Consider: • Fluconazole <sup>j</sup> or <u>miconazole<sup>k</sup></u> (both category 1)	
	Autologous HCT without mucositis	Consider no prophylaxis (category 2B)	N/A
	<u>Allogeneic HCT (neutropenic)</u>	Consider: • Fluconazole <sup>j</sup> or <u>miconazole<sup>k</sup></u> (both category 1) • Voriconazole, <sup>j</sup> posaconazole, <sup>j</sup> or amphotericin B products <sup>l</sup> (all category 2B)	Continue during neutropenia <sup>m</sup>
	Significant GVHD <sup>h</sup>	Consider: • Posaconazole <sup>j</sup> (category 1) • Voriconazole, <sup>j</sup> echinocandin, or amphotericin B products <sup>l</sup> (all category 2B)	Until resolution of significant GVHD

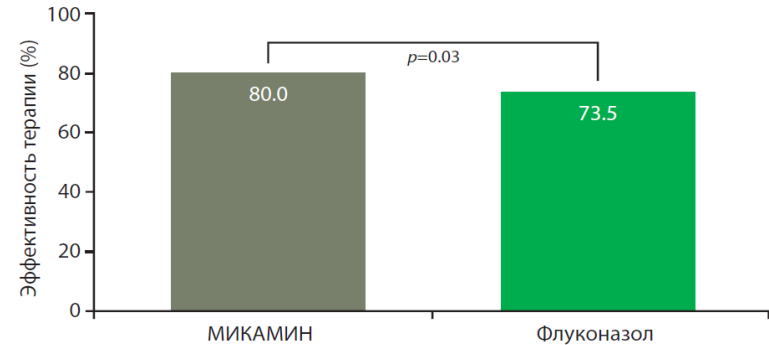


# Микафунгин при гемобластозах

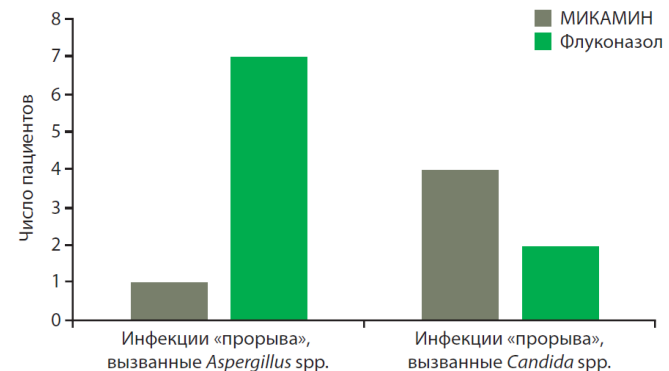
- Назначение микамина пациентам с гемобластозами с тяжелой приобретенной иммунной недостаточностью клинически эффективно как с лечебной, так и с профилактической целью с хорошей переносимостью
- Эффективность и безопасность микафунгина подтверждена не только при инвазивном кандидозе, но и при аспергиллезе
- Современная сопроводительная противогрибковая терапия позволяет максимально предотвратить или минимизировать жизнеугрожающие грибковые осложнения в период глубокой постцитостатической нейтропении

# МИКАМИН® vs. флуконазол (результаты)

- Общая частота успеха:
  - микафунгин – **80%**,
  - флуконазол – **73,5%** ( $p=0,03$ )



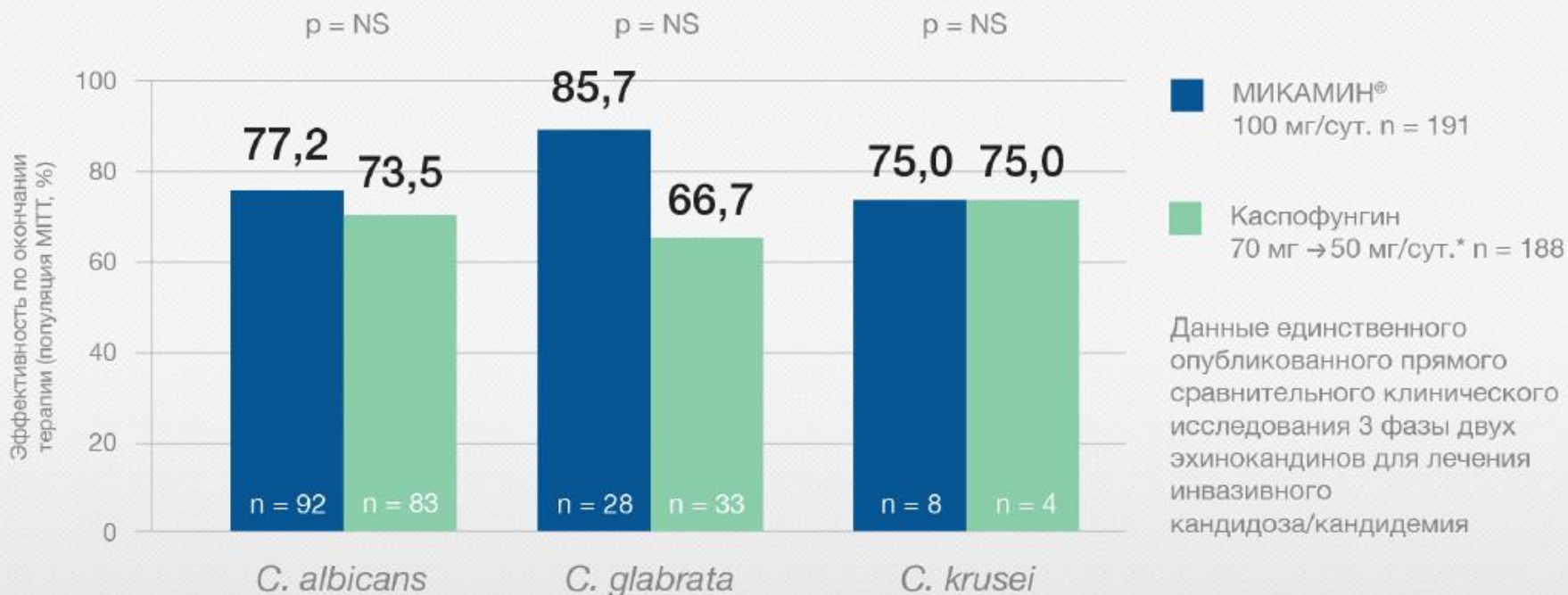
- Необходимость в эмпирической противогрибковой терапии:
  - микафунгин – **15 %** (64 из 425),
  - флуконазол – **21 %** (98 из 457)



- Аспергиллез:
  - микафунгин – 1 случай вероятного аспергиллеза,
  - флуконазол – 7 случаев (4 подтвержденных и 3 вероятных) ( $p = 0,071$ )

**МИКАМИН®** обладает доказанной клинической эффективностью в отношении широкого спектра грибов рода *Candida*, включая *C. albicans* и такие потенциально трудно поддающиеся лечению виды как *C. glabrata* и *C. krusei*<sup>1,2</sup>

Клиническая эффективность<sup>1</sup>



\*70 мг нагрузочная доза на 1 день, затем 50 мг/сут.

МИТТ: модифицированная популяция в зависимости от назначенного лечения. p=NS: различие не выявлено.

1. Pappas P et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-93.
2. Shorr A et al. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 375-80

# Микафунгин для лечения аспергиллеза легких

- М., 58 лет, классическая ЛХ, II Б стадия
- 6 АВVD + ЛТ (шейных и подмышечных л/у)
- ПЭТ/КТ – рефрактерность и прогрессирование
- Последовательная химиотерапия (подготовка к ТГСК): ESHAP - IVE - GEM-P, глубокая цитопения, иммунодефицит
- Нейтропеническая лихорадка, КТ ОГК – признаки аспергиллеза, назначен AmBisome на 10 дней, без улучшения, включая КТ-картину
- При повторной бронхоскопии с БАЛ: смешанная грибковая инфекция *Candida glabrata* и *Aspergillus fumigatus*
- Назначен микафунгин по 100 мг на 4 недели с хорошим клиническим и КТ ответом, посев БАЛ – отрицательный

До микафунгина



Через 4 недели после микафунгина



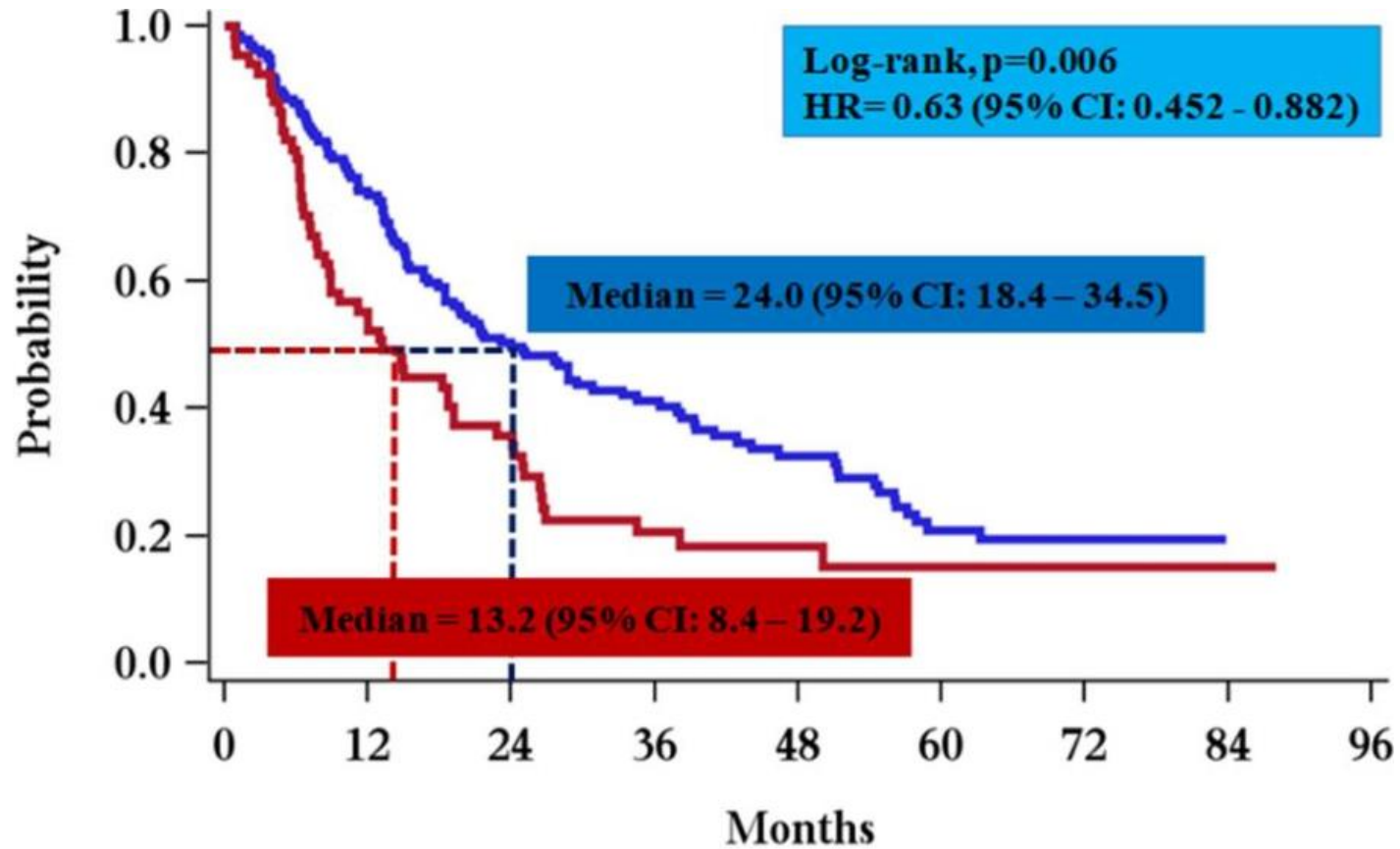


# Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?

- Греция: данные о лечении пациентов с ММ в рутинной клинической практике (18 больниц)
- 1-я линия: 63,3% с бортезомибом, 34,8% с иммуномодуляторами; ауто-ТГСК – 25,1%, консолидация после ТГСК – 50%; поддерживающая терапия после ТГСК – 26,9%
- Результаты 1-й линии: строгий ПО – 19,8%, ОХЧО 26,6%, ЧО – 34,3%, ОО – 80,7%; медиана ВБП – 19,2 мес.
- 2-я линия: Len/Dex для 207 пациентов назначалась в 2009-2014 гг.: в биохимическом рецидиве – 67,5%, в клиническом рецидиве – 32,5%
- Период “watch-and-wait” для пациентов в б/х рецидиве: 1 мес. у 78 больных (56,1%), 1–2 мес. – у 29 (20,9%), 2–3мес. – у 12 (8,6%) и > 3 мес. – у 20 (14,4%)

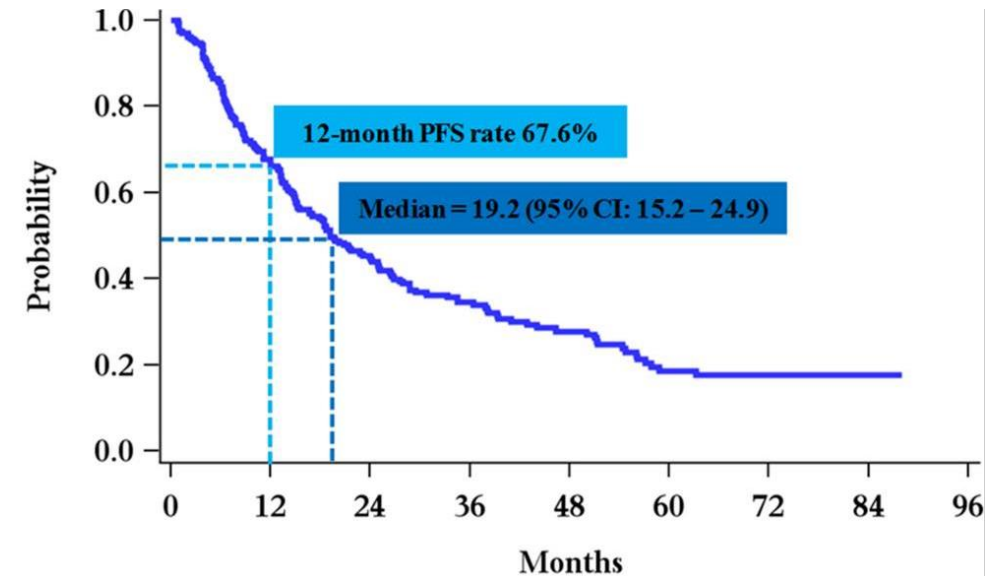
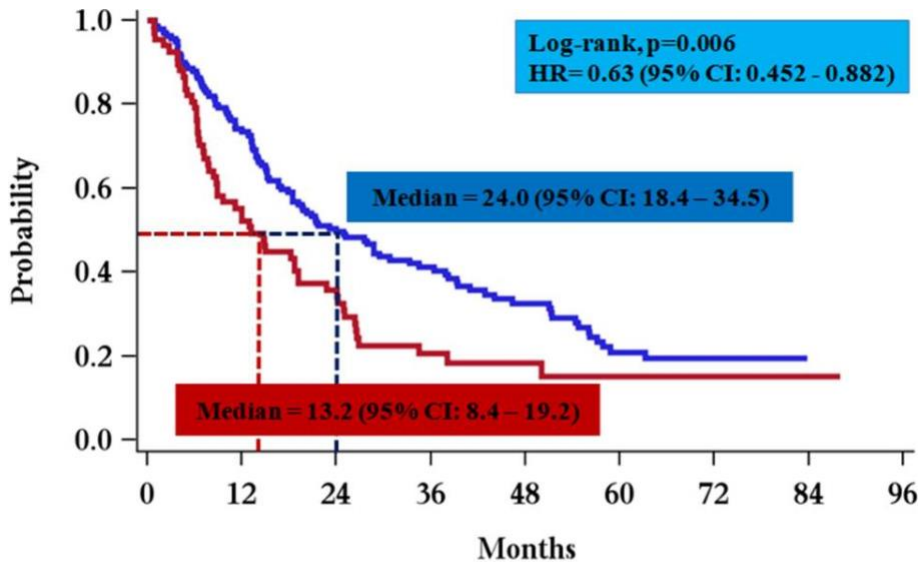


# Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?



— Biochemical relapse	139	103	70	47	31	17	6	0
— Clinical relapse	67	37	22	9	6	4	1	0

# Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?



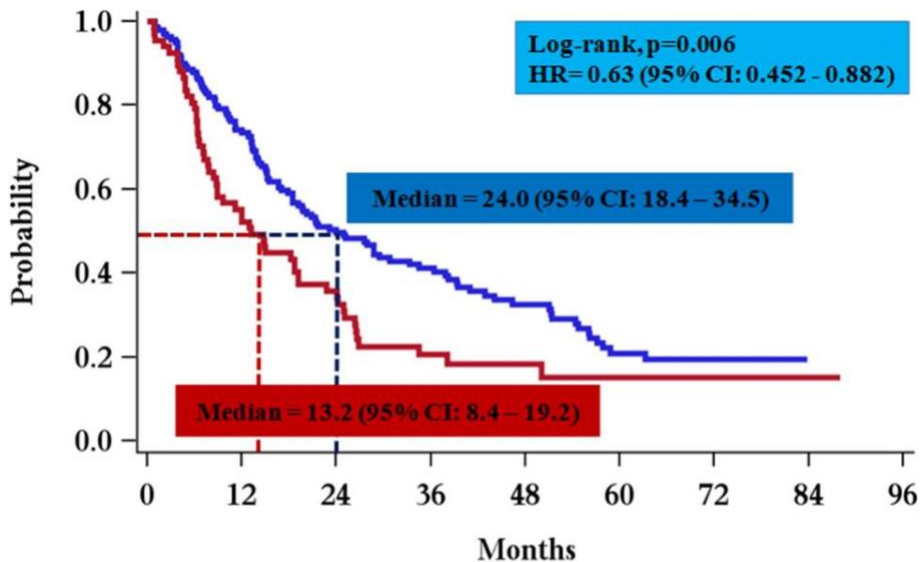
Biochemical relapse	139	103	70	47	31	17	6	0
Clinical relapse	67	37	22	9	6	4	1	0

Patients at risk	207	140	92	56	37	21	10	1	0
------------------	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

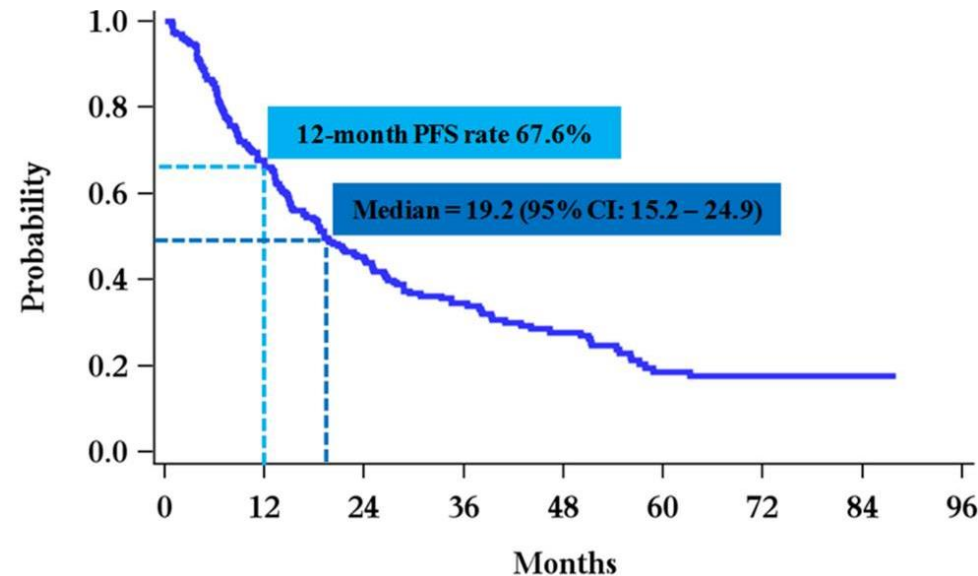
**ВБП с начала 2-й линии  
в б/х или клиническом рецидиве**

**ВБП с начала 2-й линии  
для всех пациентов**

# Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?



Biochemical relapse	139	103	70	47	31	17	6	0
Clinical relapse	67	37	22	9	6	4	1	0



Patients at risk	207	140	92	56	37	21	10	1	0
------------------	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

**ВБП с начала 2-й линии  
в б/х или клиническом рецидиве**

**ВБП с начала 2-й линии  
для всех пациентов**

**Реальные данные о комбинации Len/Dex при 2-й линии терапии ММ продемонстрировали, что лечение биохимического рецидива («лечение анализов») является значимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования**

# Подходы при рефрактерности

- Адъювантная терапия может улучшить ответ в связи с дополнительным противоопухолевым действием (сенситизация ММ-резистентных клеток, в т.ч. за счет эпигенетической модификации)
- Пациентов следует лечить до наилучшего ответа, принимая во внимание потенциальные осложнения
- В связи с появлением новых эффективных препаратов пациентам целесообразно участвовать в клинических исследованиях
- Воздействие на стволовую опухолевую клетку ММ
- Использование аутологичных Т-клеток с химерным антигенным рецептором (ХАР Т-клетки), направленно действующих против опухолевого антигена

# Множественные уровни резистентности предполагают необходимость дополнительного противоопухолевого воздействия

- Адьювантная терапия усиливает эффективность противомиеломных препаратов, особенно в случае РРММ (сенситизация ММ-резистентных клеток, в т.ч. за счет эпигенетической модификации)
- Препараты различных механизмов действия (перепрофилирование показаний, drug repurposing or repositioning), добавляемые к схеме химиотерапии:
  - Кларитромицин
  - Метформин
  - Авастин, циклоспорин, статины, вальпроевая кислота
- Основные результаты: исследования программ ViRD, ClaPD подтвердили противоопухолевую эффективность кларитромицина, идут клинические исследования с метформинном; остальные – многообещающие результаты успешной терапии в отдельных клинических случаях, но полноценных исследований еще нет

# Пример: длительная стабилизация куркумином рефрактерного течения MM

- Ж., 57 лет, MGUS (2007 г.), через 15 мес. – MM, ISS=3; М-протеин 49 г/л, белок Бенс Джонса 1 г/сут., гемоглобин 97 г/л
- 1 цикл CTD, М-протеин 34 г/л, но терапия была плохо переносимой, отменена, проведено 3 цикла VD; прогрессирование (М-протеин 49 г/л)
- Начато лечение RD, 6 циклов, с редукцией доз из-за нейтропении, М-протеин – 34 г/л
- Попытка собрать ГСК с циклофосфамидом и плериксафором была unsuccessful, в КМ – 50% плазмоцитов
- Возобновлена терапия CTD (с уменьшением дозы талидомида), 17 циклов; М-протеин стал 13 г/л (ЧР). Повторные две попытки собрать ГСК были неудачными, М-протеин повысился до 24 г/л
- Пациентка самостоятельно начала принимать Куркумин по 8 г ежедневно (с биоперином для улучшения абсорбции)
- М-протеин снизился до 13 г/л и находится около этого уровня в течение 60 мес. приема куркумина с нормальными показателями крови и без прогрессирования остеодеструкций; цитогенетика и FISH – в норме (в дебюте не проводились)

# «Противоопухолевый» антибиотик для повышения эффективности при ММ и лимфомах

- **ViRd** (Niesvizky и др., 2008):
  - klaritromitsin (биаксин) 500 мг дважды в день
  - леналидомид 25 мг в 1-21 дни
  - дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю
- **ClAPD** (Mark и др., 2012):
  - klaritromitsin 500 мг дважды в день;
  - помалидомид 4 мг в 1-21 дни 28-дневного цикла
  - дексаметазон 40 мг в 1,8, 15 и 22 дни
- Показана эффективность **klaritromitsina** при лимфомах



# **Кларитромицин + VCD ухудшает качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с ММ: исследование CLAIM (Danish Myeloma Study Group)**

- Пациенты в группе кларитромицина сообщили о снижении качества жизни после фазы индукции
- Это может быть связано с фармакокинетикой бортезомиба и кларитромицина: бортезомиб главным образом метаболизируется ферментом цитохрома P450 CYP3A4, который ингибируется кларитромицином (что может усиливать побочные эффекты бортезомиба)
- Снижение качества жизни может быть результатом повышенного биологического эффекта бортезомиба при назначении кларитромицина
- Кларитромицин при использовании в других схемах лечения ММ, часто в сочетании с леналидомидом и низкими дозами дексаметазона, как было установлено, имеет благоприятный профиль токсичности и не отмечено влияния на качество жизни

# Метрономная терапия для предлеченных больных с ММ

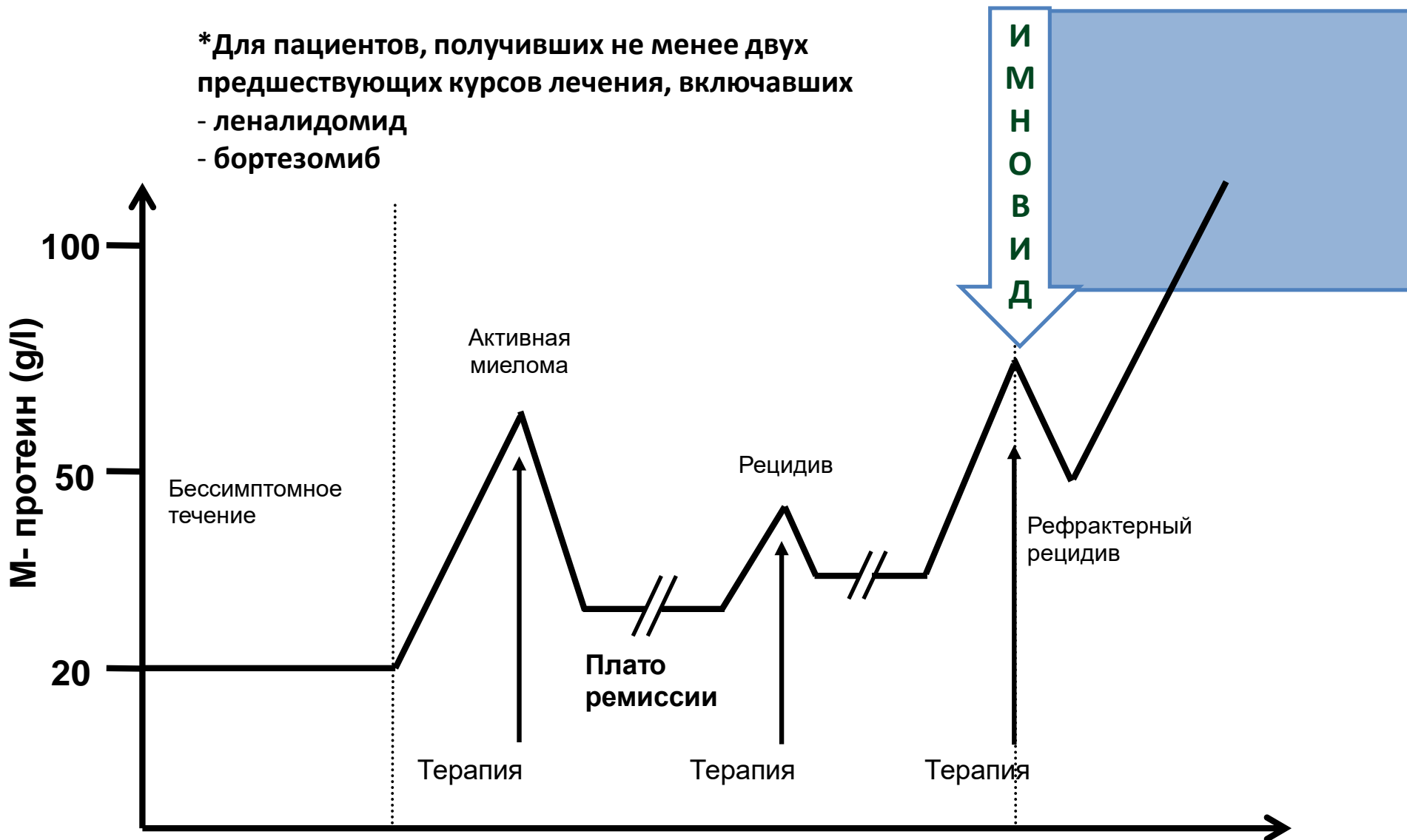
- Постоянное назначение цитотоксических препаратов в низких дозах может ингибировать опухолевую прогрессию путем нарушения ангиогенеза без увеличения токсичности
- X. Papanikolaou et al. (2013) опубликовали результаты метрономной терапии 186 тяжело предлеченных (от 1 до 51 видов терапии, медиана – 14) больных с ММ (проведено от 1 до 5 циклов)
- Состав программы – **VTD + Доксорубицин+Цисплатин (метро-16)**:
  - **Бортезомиб**: 1,0 или 1,3 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> постоянной 24-ч в/в инфузией 16 дней; **Цисплатин**: 1,0-3 мг/м<sup>2</sup> (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.
- «Открыта» новая «ветка метро» (S. Thanendrarajan et al., 2015): 28-дневная схема аналогичная программа (**метро-28**); ПО – 21%, ОХЧО – 50%, ЧО – 29%; длительность ЧО – 6 мес. после терапии – 11,2 мес.
- Мы талидомид заменили леналидомидом; в схему включается карфилзомиб

# 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)

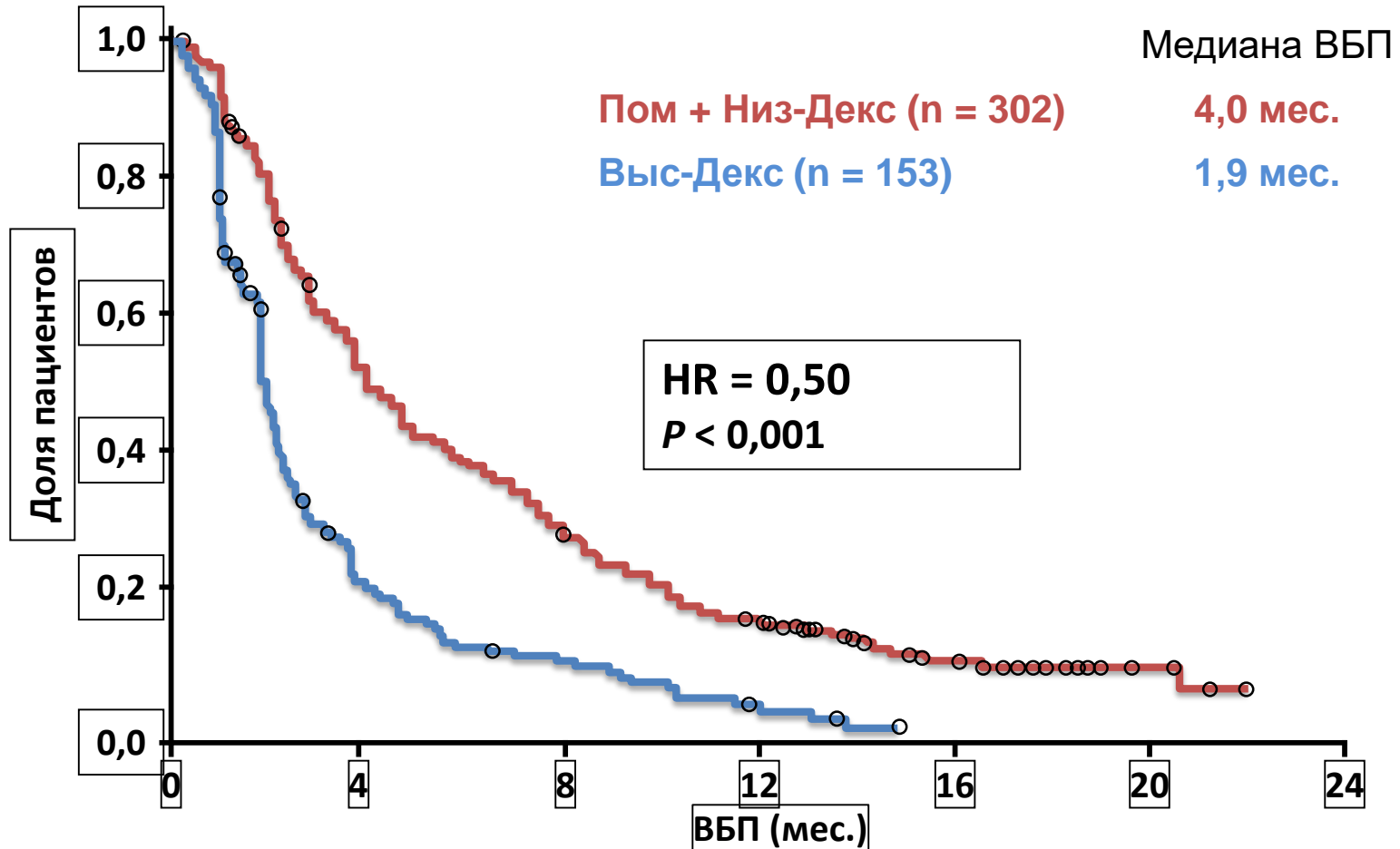
# Помалидомид (Имновид) – терапия пациентов с РРММ, начиная со второго рецидива

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



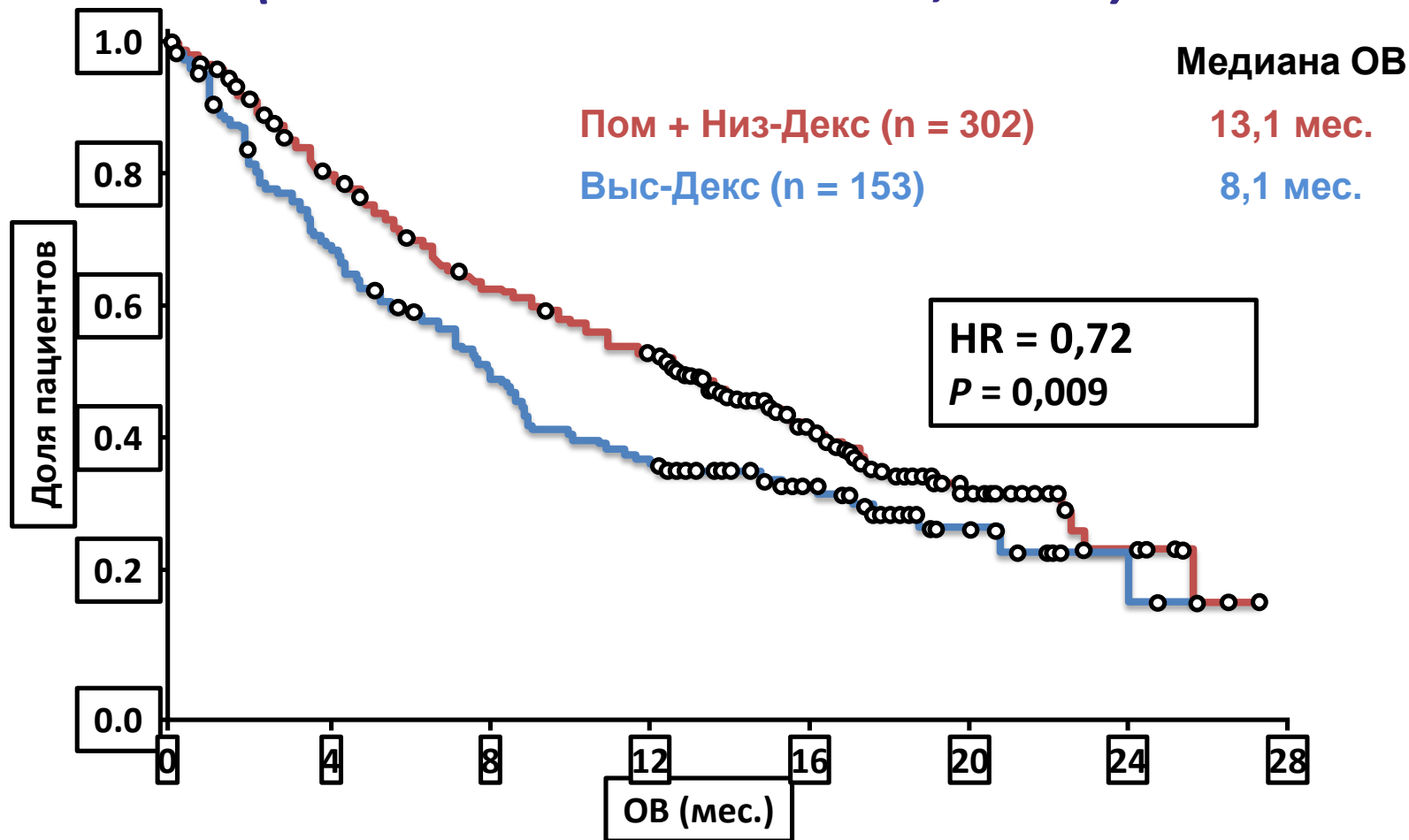
\* Инструкция по медицинскому применению препарата Имновид

# Исследование III фазы MM-003 (POM + LoDEX или HiDEX): ВБП (медиана наблюдения 15,4 мес.)



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

# Исследование III фазы MM-003 (ПОМ + LoDEX или HiDEX): ОВ (медиана наблюдения 15,4 мес.)

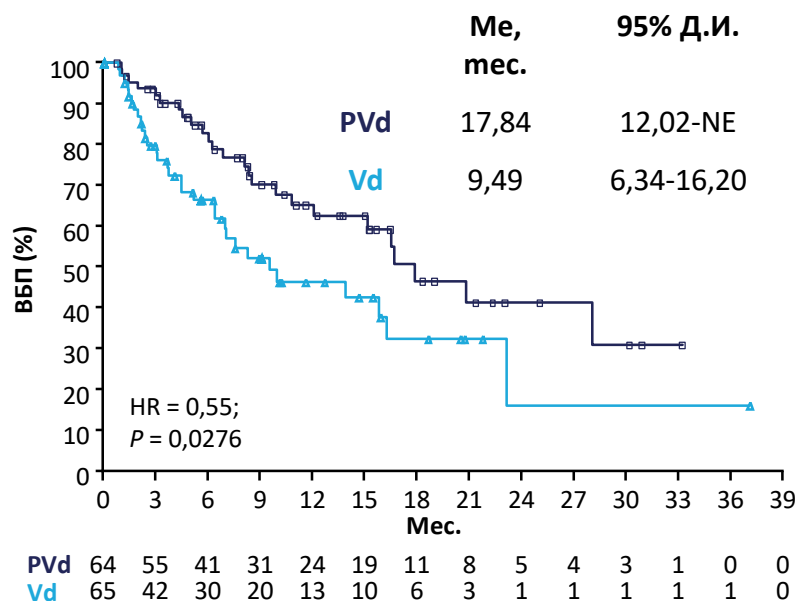


- Пом + Низ-Декс значительно увеличивает ОБ по сравнению с Выс-Декс (13,1 vs 8,1 мес.;  $p = 0,009$ )
- 85 пациентов (56%) в группе Выс-Декс впоследствии получали ПОМ

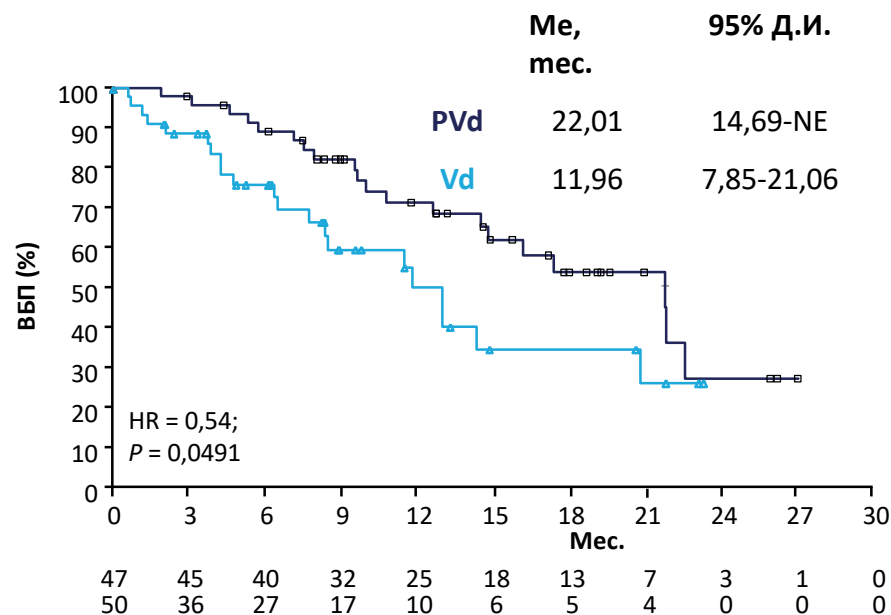
# ОПТИМИЗМ (III фаза): PVd vs Vd во 2-й линии терапии

- Медиана наблюдения – 16,4 мес.
- PVd снижает риск прогрессирования или смерти на 45%-46% после 1-й предшествующей линии терапии вне зависимости от рефрактерности к леналидомиду

### LEN-рефрактерные



### LEN-нерефрактерные





# Новые иммуномодуляторы при РР ММ

- Avadomide (CC-122), плейотропный модификатор сигнальных путей, I фаза
- **CC-220 + Dex (модулятор цереблona), I/II фаза**
- CC-92480 + Dex, I фаза

# Краткая история иммуномодуляторов

- После запрета талидомида по всему миру в 1962 г. из-за талидомидовой катастрофы спустя 30 лет за разработку этого лекарства по новым показаниям взялся Сол Барер, возглавлявший Celgene
- Шансы успеха такого проекта были, на первый взгляд, невысоки — ужасающая история, ставшая нарицательной в обществе, отсутствие патентной защиты самой молекулы и чрезвычайно высокие препятствия для получения одобрения FDA

# Одна молекула обеспечила длительный успех иммуномодуляторов

- Вопреки протестам пациентских организаций, Сол Барер в течение нескольких лет находил финансирование на разработку талидомида и довел препарат до рынка в 1998 году
- Затем с 2005 по 2014 год Celgene запустил серию улучшенных, более безопасных и эффективных молекул аналогов и производных талидомида, которые обеспечили ошеломительный успех компании
- 2019 год начался с сенсационного объявления крупнейшей сделки за десятилетие — Bristol-Myers Squibb приобрела компанию Celgene: с учетом долга размер сделки приближается к \$100 млрд



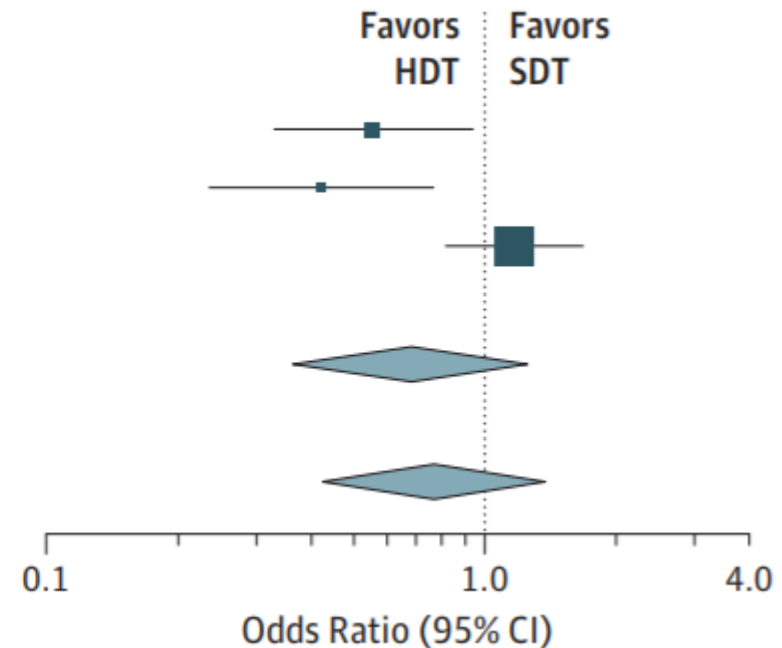
# Варианты подходов к терапии РР ММ в клинической практике

- Назначать адъювантную терапию в режиме non-stop
- Своевременная смена терапии при появлении резистентности – 3-х компонентная вместо 2-х компонентной
- С целью реализации права пациента на получение полноценной медицинской помощи дженерики помалидомида (Pomalid, Pomalong, Pomuelo, Pomahore, Pomired) с 2017 г. активно и с успехом применяются в Индии при РРММ из-за низкой доступности оригинального препарата (A. Jandial et al. Leuk Lymphoma. 2018 Oct 15:1-3) – **этот опыт целесообразно более широко внедрять в и России**

**Пути улучшения результатов  
ауто-ТГСК при ММ: увеличение числа  
трансплантаций**

# Неоднозначная роль ауто-ТГСК при ММ в увеличении ОВ: различий нет

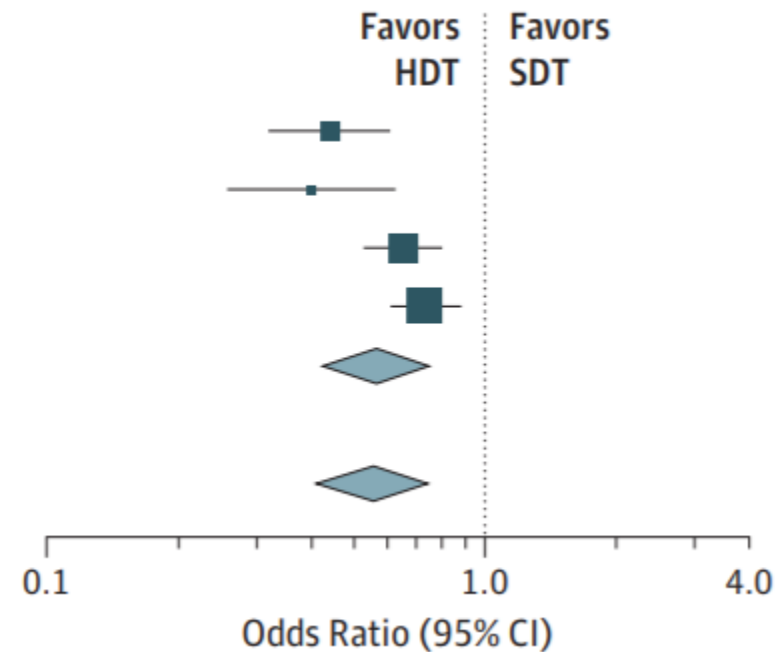
Study	Odds Ratio (95% CI)
Palumbo et al, <sup>8</sup> 2014	0.55 (0.32-0.94)
Gay et al, <sup>7</sup> 2015	0.42 (0.23-0.76)
Attal et al, <sup>5</sup> 2015	1.16 (0.80-1.68)
Cavo et al, <sup>6</sup> 2016	
Univariate summary, $P=.20$	0.67 (0.36-1.24)
Heterogeneity ( $Q=10.24$ , $P=.01$ ; $I^2=78.7\%$ )	
Multivariate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

# Улучшение ВБП отмечается как после тандемной, так и одиночной ауто-ТГСК, по сравнению с терапией в стандартных дозах

Study	Odds Ratio (95% CI)
Palumbo et al, <sup>8</sup> 2014	0.44 (0.32-0.61)
Gay et al, <sup>7</sup> 2015	0.40 (0.25-0.63)
Attal et al, <sup>5</sup> 2015	0.65 (0.53-0.80)
Cavo et al, <sup>6</sup> 2016	0.73 (0.61-0.88)
Univariate summary, $P < .001$	0.56 (0.43-0.74)
Heterogeneity ( $Q = 11.28, P = .01; I^2 = 77.2\%$ )	
Multivariate summary, $P < .001$	0.55 (0.41-0.74)



- 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

# 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	
<b>INDUCTION</b>	<b>INDUCTION</b>		<b>INDUCTION</b>	
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		
<b>TRANSPLANT</b>	<b>TRANSPLANT</b>		<b>TRANSPLANT</b>	
MEL200 x 2	MEL200 x 2	MEL200 x 2	MEL200 x 2	
<b>CONSOLIDATION</b>	<b>CONSOLIDATION</b>		<b>CONSOLIDATION</b>	
<i>Not Applicable</i>	DSPACE x 4 cycles		V-DTPACE x 2	
<b>MAINTENANCE</b>	<b>MAINTENANCE</b>		<b>MAINTENANCE</b>	
	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%**

**16%**      **25%**

**33%**

Длительность ПО: **18%**

**28%**      **36%**

**49%**

5-л ВДП из ПО: **59%**

**43%**      **28%**

**22%**

5-л ВДР из ПО: **58%**

**41%**      **33%**

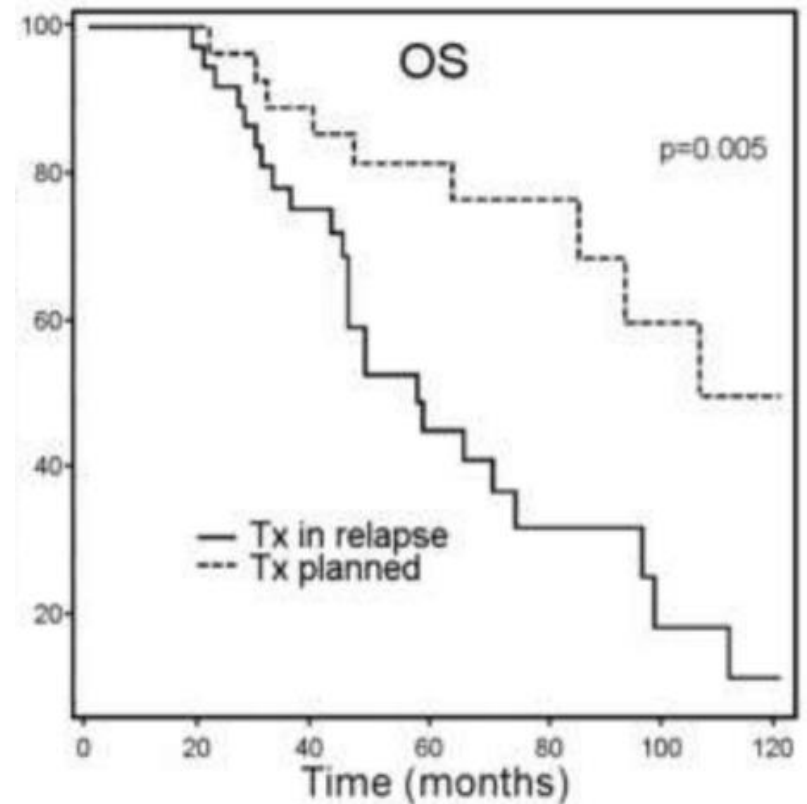
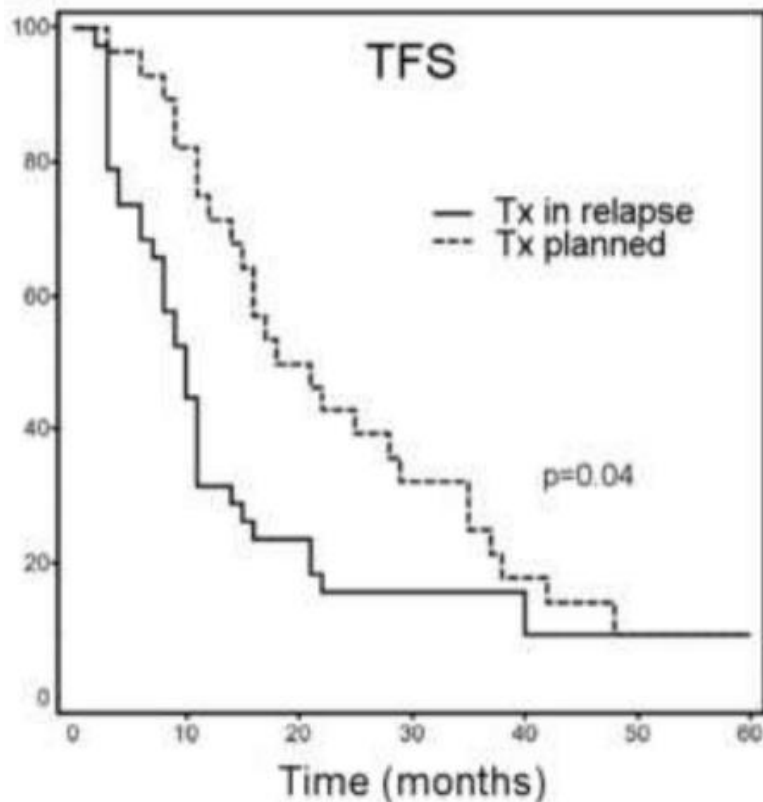
**18%**





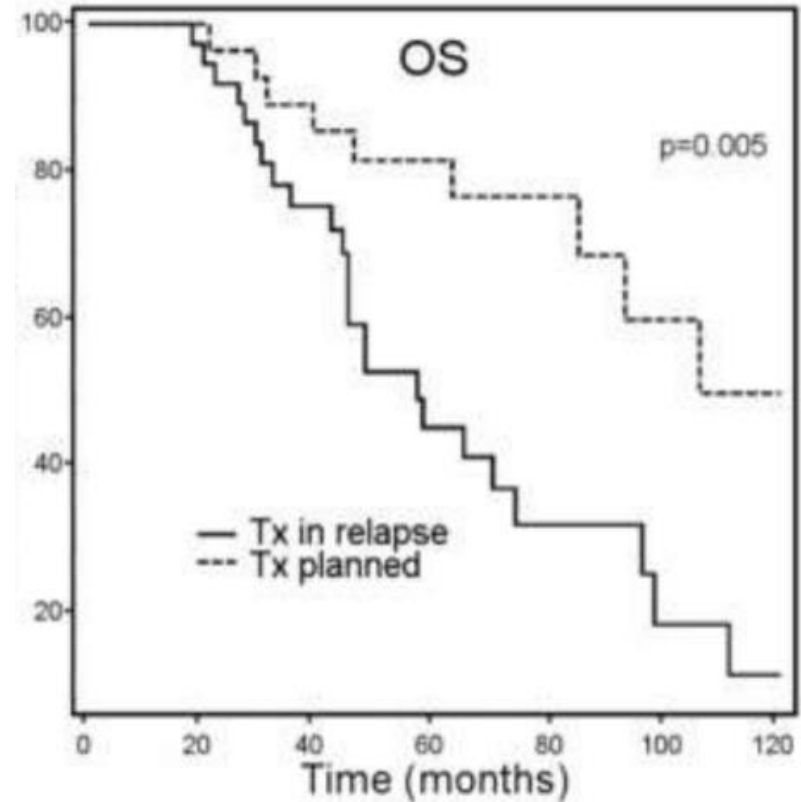
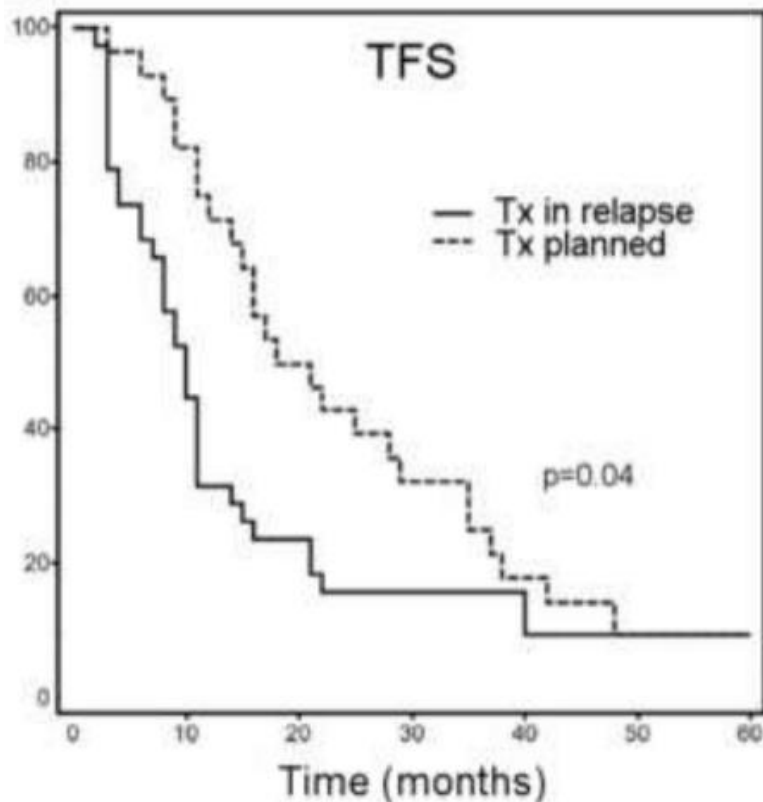
# Тандемно или последовательно?

- Ауто-Тандем, n=28
- 2-я ауто-ТГСК в рецидиве, n=38



# Тандемно или последовательно?

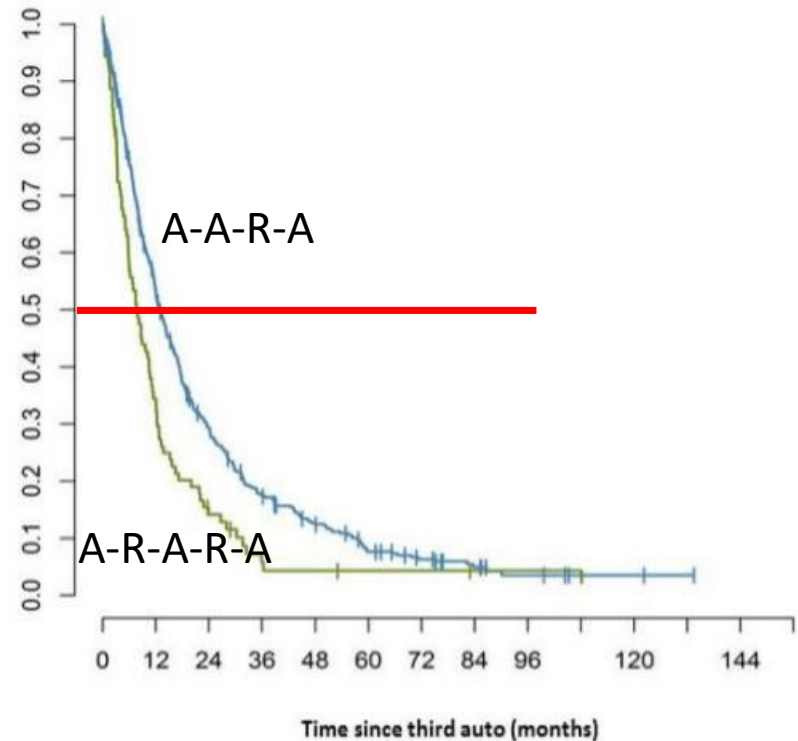
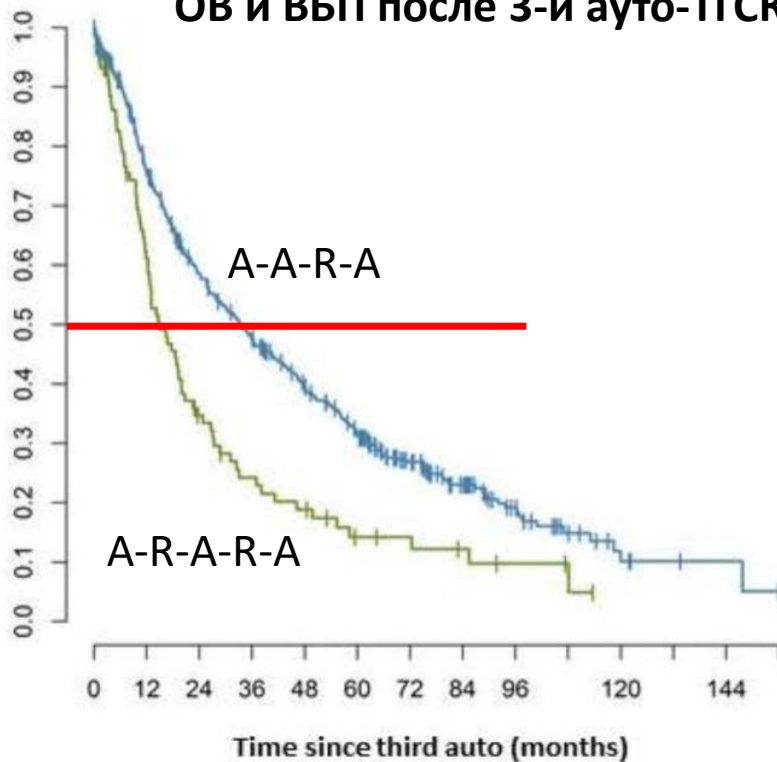
- Ауто-Тандем, n=28
  - 2-я ауто-ТГСК в рецидиве, n=38
- Результаты запланированной тандемной ауто-ТГСК лучше 2-й ауто-ТГСК, выполненной после рецидива ММ**



# Три ауто-ТГСК: есть ли польза?

- Три ауто-ТГСК при ММ в 1997-2010 (n=2544)
- **n=570:** доступные результаты тандем – рецидив - ауто-ТГСК (группа А-А-Р-А, n=482) и 1-я ауто-ТГСК – рецидив – 2-я ауто-ТГСК – рецидив – 3-я ауто-ТГСК (группа А-Р-А-Р-А, n=88)

**ОВ и ВБП после 3-й ауто-ТГСК в 2 раза лучше в группе А-А-Р-А, n=482**



# ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

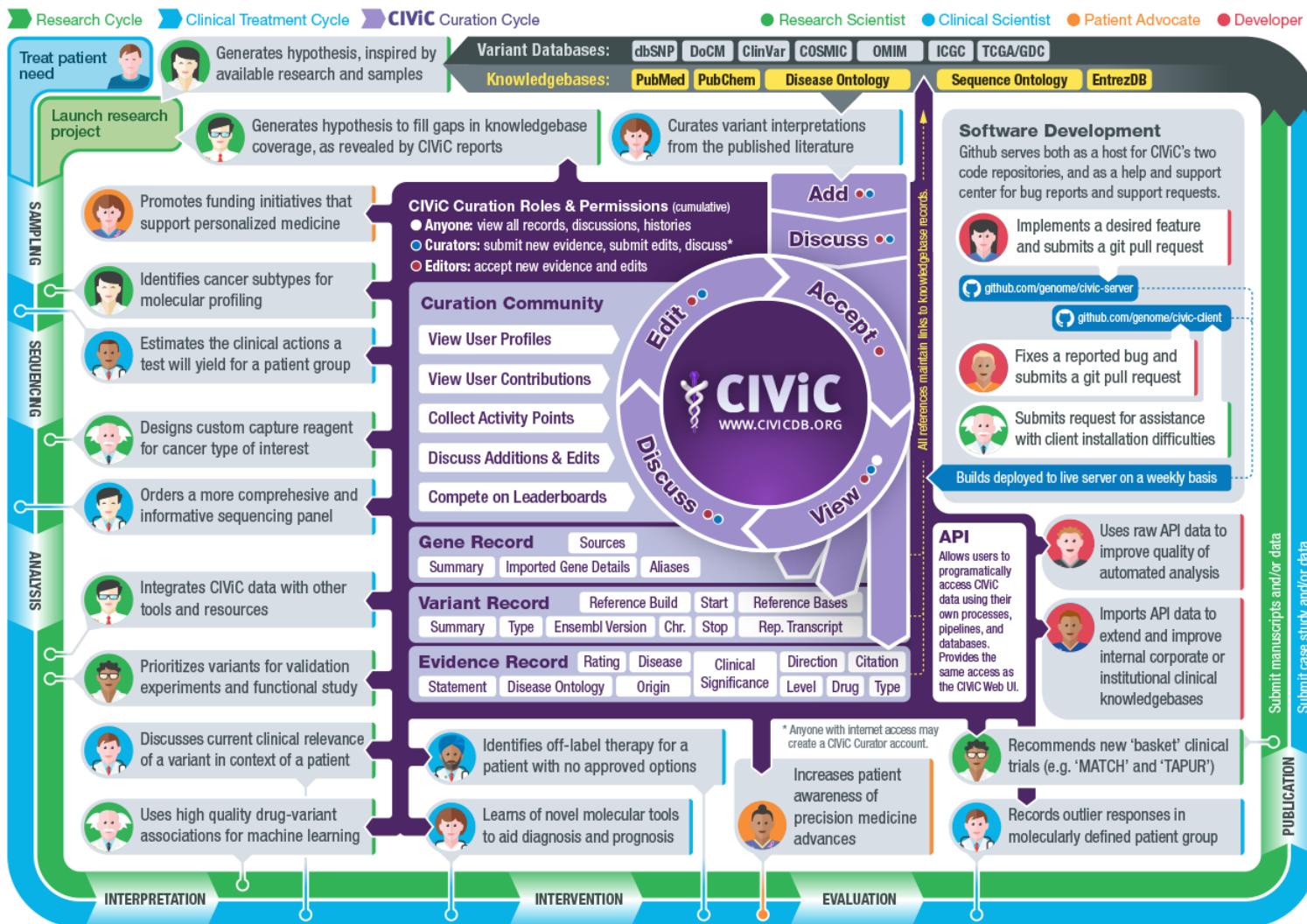
- При поддерживающей терапии (ПТ) у пациентов нет времени без лечения, что может негативно влиять на самочувствие
- В настоящее время недостаточно устойчивых достоверных сведений об увеличении ОВ, несмотря на увеличение ВБП, но переносимость ПТ не всегда безобидная
- ПТ способствует появлению резистентных 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



# Будущее персонализированной терапии после рецидива: CIViC и др.

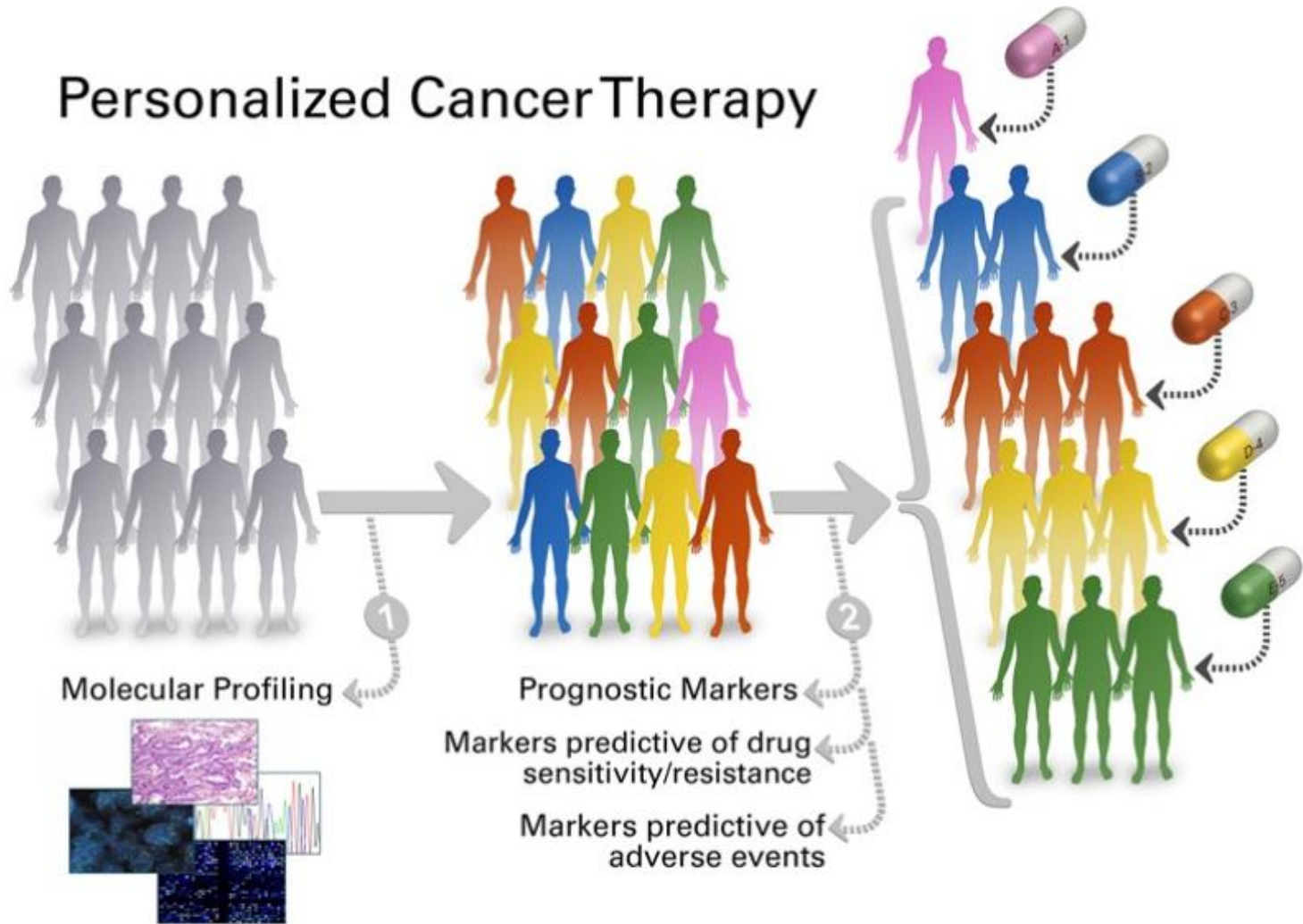
- Определение профиля мутаций ДНК и РНК методом секвенирования, полученных из опухолевых CD138<sup>+</sup> клеток из костного мозга 64 пациентов с РРММ
- Сравнение полученных результатов с базой данных генетических нарушений CIViC (Clinical Interpretations of Variants in Cancer, <https://civicdb.org>) и выбор терапии в соответствии с чувствительностью к одному или нескольким препаратам, имеющимся в базе CIViC
- Рекомендации были предложены 63/64 пациентам (40-85 лет), из них 26 получили, как минимум, 1 из рекомендованных препаратов (42%); 67% - цитогенетика высокого риска; медиана линий терапии – 7, а 13 больных (20%) имели >10 линий
- Наиболее часто предлагался траметиниб (n = 16, 61%) – мутации NRAS или KRAS, венетоклакс (n = 8, 30%) – высокая экспрессия BCL2, и панобиностат (n = 6, 23%) – при активации гистон-деацетилазного пути
- Ответ оценен у 21/26 больных – **ОО у 66%**: 1 (5%) – ПО, 3 (14%) – ОХЧО, 10 (47%) – ЧО; 2 (10%) – МО, 3 (14%) – стабилизация и 2 (10%) – прогрессирование
- Перепрофилирование назначения лекарств на основе данных исследования ДНК и РНК способствует персонализированному подходу для терапии РР ММ

# База знаний CIViC: клиническая интерпретация генетических нарушений и рекомендации по выбору терапии





# Personalized Cancer Therapy





# Некоторые базы знаний для персонализации терапии в онкологии

- The Clinical Interpretation of Variants in Cancer resource described by this work is available at <http://www.civicdb.org/>
- Personalized Cancer Therapy Knowledgebase, <https://pct.mdanderson.org/>
- Precision Medicine Knowledgebase, <https://pmkb.weill.cornell.edu/>
- Cancer Genome Interpreter, <https://www.cancergenomeinterpreter.org/>
- OncoKB, <http://oncokb.org/>
- GitHub, <https://github.com/>
- GA4GH Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC), <http://ga4gh.org/#/vicc;>

# Бесплатное тестирование генома для всех желающих

- Nebula Genomics предлагает бесплатное полное секвенирование генома (экономия – \$1000)
- Если мы хотим больше знать о нашем геноме, исследователям должна быть предоставлена возможность иметь множество геномов для того, чтобы они могли их анализировать и составить более полное представление о генетике
- Но для этого необходимо, чтобы больше людей решили секвенировать свой геном, поэтому для мотивации проект предполагает бесплатное участие



Компания предлагает варианты, когда вы не только будете сами владеть своей генетической информацией, но даже будете иметь возможность заработать на ней

# Заключение

- Сопроводительная и поддерживающая терапия – основа посттрансплантационного успеха терапии ММ, однако нет единых подходов
- Нерационально проводимая поддерживающая терапия может приводить к формированию рефрактерности, что требует более частого контроля ответа на лечение и пересмотра существующих подходов
- Профилактика инфекций и вакцинация – путь к поддержанию и повышению иммунности
- Адьювантная терапия и репрофилирование препаратов улучшает исходы лечения пациентов с ММ
- Ранняя терапия рецидива (даже биохимического), а также повторная ауто-ТГСК, приводят к положительным исходам лечения
- Персонализация терапии способствует улучшению ответов даже при рецидиве ММ
- Будущее лечение будет нацелено на коррекцию нарушений определенных сигнальных путей и мутаций или молекулярных изменений на основе наилучшей противоопухолевой чувствительности

Спасибо за внимание!

