

## Эффективность терапии пациентов с множественной миеломой, получавших в качестве первой линии трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Е.И. Дарская, Н.Э. Марами-Зонузи, Ю.С. Осипов, М.А. Эстрина, Е.В. Бабенко, В.Н. Вавилов, Б.В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Контакты: Елена Игоревна Дарская edarskaya@mail.ru

В статье изложены результаты лечения 91 пациента с впервые выявленной множественной миеломой, получивших аутотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК). По нашим данным, выживаемость больных зависит как от ответа, полученного перед трансплантацией, так и от количества трансплантаций. Беспрогрессивная выживаемость (БПВ) в течение 5 лет больных, достигших перед трансплантацией полной или почти полной ремиссии и получивших одну АТГСК, составила 40 % по сравнению с 18 % у пациентов, достигших только частичного ответа ( $p = 0,07$ ). Общая выживаемость больных в течение 10 лет после тандемной АТГСК составила 40 % по сравнению с 20 % в группе пациентов после одной АТГСК. Также статистически значимо различалась и БПВ в течение 5 лет: 34 % — после тандемной АТГСК по сравнению с 22 % после одной АТГСК ( $p = 0,004$ ).

**Ключевые слова:** множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

### Therapy efficacy in multiple myeloma patients received autologous stem cells transplantation as first line therapy

Ye.I. Darskaya, N.E. Marami-Zonuzi, Yu.S. Osipov, M.A. Estrina, Ye.V. Babenko, V.N. Vavilov, B.V. Afanasiev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

Therapy results of 91 patients with newly diagnosed multiple myeloma who received autologous hematopoietic stem cells transplantation are presented. According to our data, survival depends on the pre-transplant response and the amount of transplantations. 5-years progression-free survival in patients, achieved pre-transplant complete or almost complete remission and received one auto-HSCT was 40 % compared with 18 % in patients who achieved only a partial response ( $p = 0.07$ ). 10-years overall survival in patients received tandem auto-HSCT was 40 % compared with 20 % in patients after one auto-HSCT. Statistically significant differences in 5-years progression-free survival (34 % after tandem auto-HSCT vs. 22 % after one auto-HSCT;  $p = 0.004$ ) also were revealed.

**Key words:** multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cells transplantation

#### Введение

За последние годы в терапии больных множественной миеломой (ММ) достигнут значительный прогресс благодаря появлению новых препаратов, таких как ингибиторы протеасом — бортезомиб и карфилзомиб, а также противоопухолевых иммуномодуляторов — талидомида и леналидомида [1–10]. Однако, несмотря на достигнутые успехи и увеличение выживаемости больных до 8–10 лет, ММ до сих пор остается некурабельным заболеванием [11] и высокодозная терапия с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) по-прежнему является «золотым стандартом» лечения пациентов. Введение новых препаратов в различных комбинациях в курсы индукционной терапии (ИТ) и поддерживающей терапии увеличило число полных ответов и выживаемость больных после АТГСК. Комбинация бортезомиба с дексаметазоном у пациентов

с впервые диагностируемой ММ позволяет достигать ответа в 66 % случаев, в том числе полного ответа или почти полного ответа (ПО/пПО) у 21 % больных и у 10 % — очень хорошего частичного ответа (ЧО) [12]. Во многих исследованиях выявлена строгая корреляция между качеством ответа и выживаемостью пациентов [13, 14]. В настоящее время у пациентов с впервые диагностируемой ММ проводится как одна АТГСК, так и тандемная АТГСК, и вопрос о времени выполнения АТГСК и необходимом количестве трансплантаций до сих пор остается открытым, так же как и выбор лучшей поддерживающей терапии у больных после проведения АТГСК [15, 16].

#### Пациенты и методы

В ИДГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 1998 по 2013 г. АТГСК была выполнена у 91 больного с ММ.

По возрасту на момент постановки диагноза больные распределялись следующим образом: 9 (8,57 %) пациентов были моложе 40 лет, 50 (47,6 %) человек – от 40 до 55 лет и 32 (30,4 %) пациента были старше 55 лет.

У 54 (51,4 %) человек имела место IIIA стадия (по Сальмон–Дьюри), IIIB стадия была выявлена у 11 (10,4 %) пациентов, IIA стадия – у 21 (20 %) больного, IIБ стадия – у 1 (0,95 %) человека и IA стадия – у 4 (3,75 %) пациентов.

Распределение больных по иммунологическому варианту MM: IgG – 54 (51,4 %) пациента, IgA – 20 (21,9 %) человек, миелома Бенс-Джонса была выявлена у 13 (12,3 %) больных, у 1 пациента выявлялась биклональная MM (G/A), у 3 больных вариант MM верифицирован не был.

ИТ по схеме VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) получали 34 пациента, 46 больных в качестве индукции ремиссии получали схемы на основе бортезомиба (Велкейд®): схему VD (бортезомиб, дексаметазон) получили 28 больных, схема PAD (бортезомиб, антрациклины, дексаметазон) использовалась у 18 больных. Другие схемы получали 11 пациентов.

АТГСК в первой линии терапии проведена у 76 (70,4 %) больных, в качестве 2-й линии терапии – у 15 (15,2 %) пациентов. Две АТГСК выполнены у 41 больного, в том числе тандемная АТГСК была проведена у 34 (37,3 %) больных, повторная АТГСК, выполнявшаяся более чем через 6 мес после первой, – у 4 пациентов.

**Результаты**

ИТ на основе схем химиотерапии с бортезомибом (Велкейд®) была более эффективна по сравнению со стандартной ИТ по схеме VAD: ПО/пПО после терапии бортезомибсодержащими схемами были получены у 43,4 % пациентов по сравнению с 29,4 % больных после терапии по схеме VAD (табл. 1).

Общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ) больных после одной АТГСК статистически не различалась в группах больных, получавших схемы VAD и бортезомибсодержащие схемы ИТ. ОВ в течение 5 лет в группе больных, получавших схему VAD, составила 60 %, в группе больных, получавших велкейд, – 61 % ( $p = 0,92$ ). БПВ в этих группах также не имела статистически значимой разницы: БПВ в течение 5 лет в группе больных, получавших схему VAD,

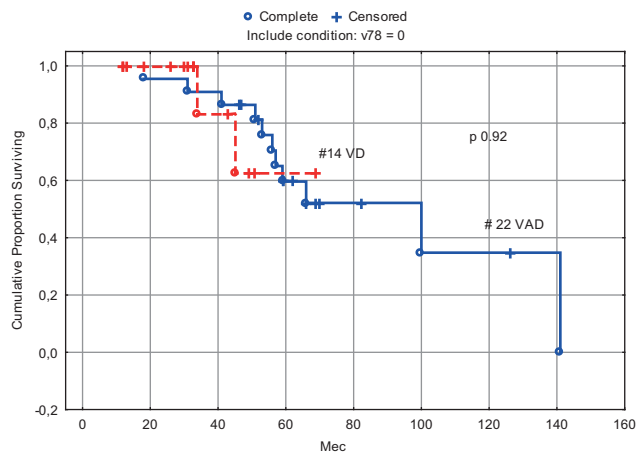


Рис. 1. ОВ больных после одной АТГСК в зависимости от ИТ

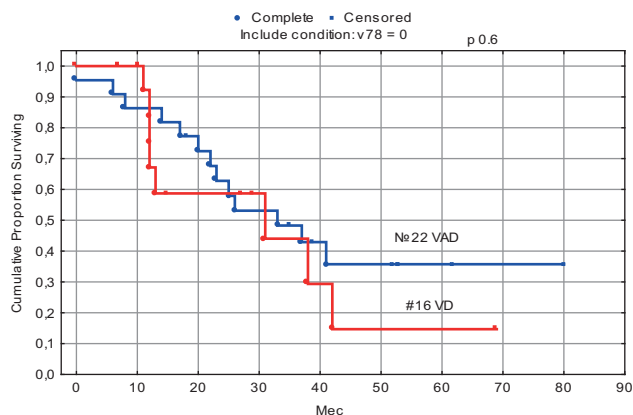


Рис. 2. Выживаемость без прогрессии больных после одной АТГСК в зависимости от ИТ

составляла 24 % по сравнению с 13 % в группе больных, получавших бортезомибсодержащие схемы ( $p = 0,3$ ) (рис. 1, 2).

Однако при анализе БПВ больных после двух АТГСК (рис. 3) выявлена статистически достоверная разница между пациентами, получавшими индукцию по схеме VAD и бортезомибсодержащим схемам. Группа больных, получавших бортезомибсодержащую ИТ, состояла из 29 пациентов. Группа, получавшая в качестве ИТ схему VAD, состояла из 13 человек. БПВ в течение 5 лет в 1-й группе составила 66 % по сравнению с 16 % во 2-й группе ( $p = 0,07$ ).

Анализ зависимости выживаемости больных от количества АТГСК показал статистически значимую разницу в ОВ больных в группах с одной и двумя

Таблица 1. Эффективность ИТ

| Схема ИТ                   | Число пациентов | ПО/пПО | ЧО | СЗ/ПЗ |
|----------------------------|-----------------|--------|----|-------|
| VAD                        | 34              | 10     | 12 | 12    |
| Бортезомибсодержащие схемы | 46              | 20     | 16 | 10    |

Примечание. СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессия заболевания.

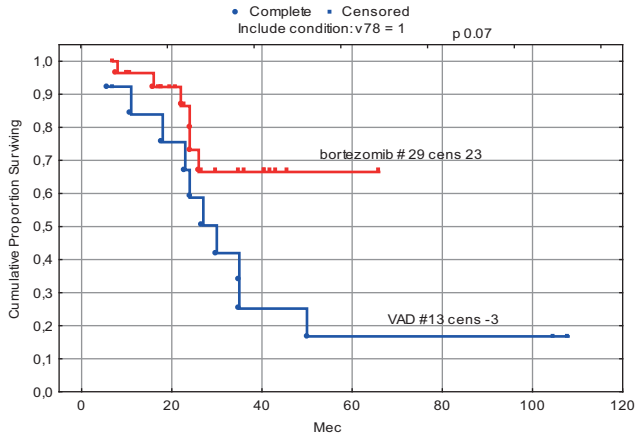


Рис. 3. БПВ больных ММ, получивших две АТГСК, в зависимости от ИТ

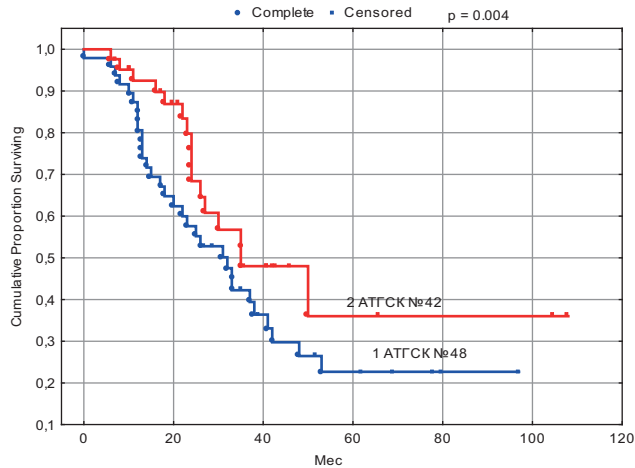


Рис. 4. БПВ больных ММ в зависимости от количества АТГСК

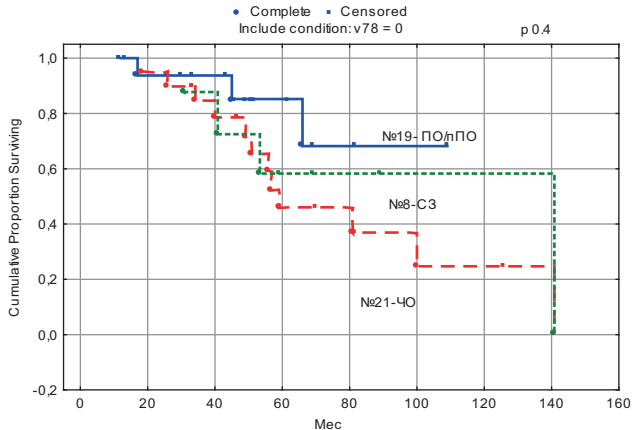


Рис. 5. ОВ больных после одной АТГСК в зависимости от эффекта, достигнутого перед трансплантацией

АТГСК ( $p = 0,08$ ), 10-летняя ОВ в группе больных после двух АТГСК составила 40 % по сравнению с 20 % в группе больных с одной АТГСК.

БПВ также статистически различалась между группами больных с одной и двумя АТГСК ( $p = 0,004$ ) (рис. 4).

ОВ пациентов после одной АТГСК не зависела от ответа, полученного перед трансплантацией (рис. 5): в группе пациентов, достигших ПО или пПО, 8-летняя

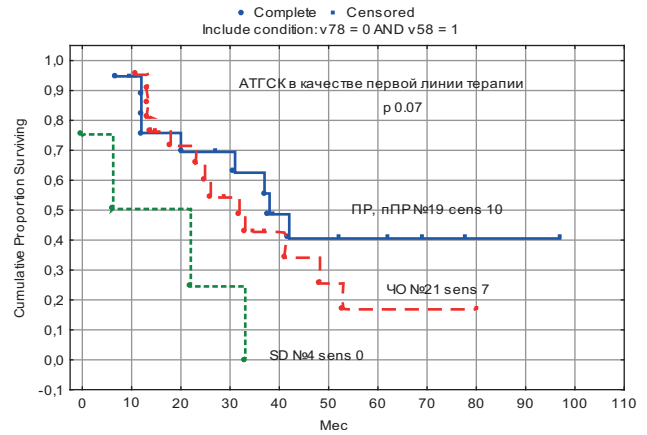


Рис. 6. БПВ после одной АТГСК в зависимости от ответа, достигнутого перед трансплантацией

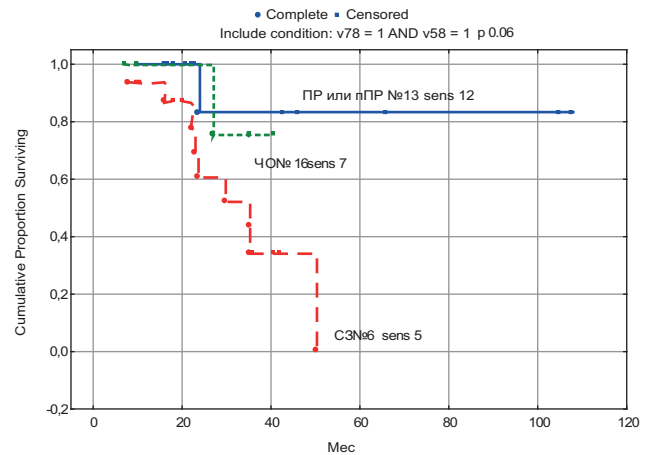


Рис. 7. БПВ больных после двух АТГСК в зависимости от ответа, полученного перед трансплантацией

ОВ составила 74 %; в группе пациентов, достигших только СЗ, – 59 %; в группе пациентов, достигших ЧО, соответственно 22 %; статистически достоверной разницы получено не было ( $p = 0,4$ ), так же как и между группами пациентов, достигших ПО или пПО, и группой достигших ЧО ( $p = 0,2$ ) (см. рис. 5).

Однако БПВ всех больных ММ вне зависимости от курсов ИТ после одной АТГСК различалась в зависимости от эффективности ИТ (рис. 6).

В группе больных, достигших перед АТГСК ПО или пПО, 5-летняя БПВ после одной АТГСК составила 40 %, медиана БПВ в этой группе была 40 мес; во 2-й группе пациентов, достигших перед АТГСК ЧО, 5-летняя выживаемость составила 18 %, медиана БПВ – 32 мес; в 3-й группе больных, достигших только СЗ, БПВ через 32 мес равнялась 0, медиана выживаемости в этой группе пациентов составила 6 мес.

В группе пациентов после тандемной АТГСК также была показана статистически достоверная разница БПВ в зависимости от ответа, достигнутого перед первой трансплантацией (рис. 7). БПВ в течение 8 лет у больных с ПО или пПО перед первой АТГСК равнялась 82 %, в течение 3 лет БПВ больных с ЧО состави-

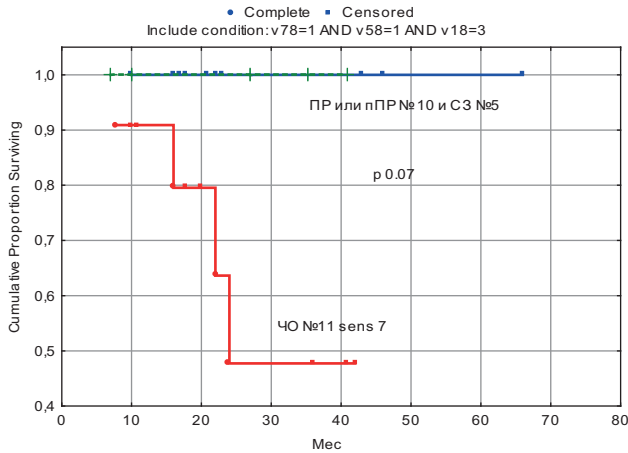


Рис. 8. БПВ больных после двух АТГСК, получавших в качестве ИТ бортезомибсодержащие схемы, в зависимости от ответа, полученного перед трансплантацией

ла 75 %, в то время как БПВ больных, достигших только СЗ, через 50 мес равнялась 0 ( $p = 0,06$ ).

Также была выявлена статистически достоверная разница БПВ после двойной АТГСК у больных, получавших в качестве ИТ схемы, содержащие бортезомиб (рис. 8). БПВ больных, достигших пПО или ПО ( $n = 10$ ), в течение 5 лет равнялась 100 %, такая же БПВ, но в течение 40 мес была в группе больных ( $n = 5$ ), достигших СЗ. В группе больных с ЧО ( $n = 11$ ) БПВ в течение 40 мес составила 48 %.

Высокая БПВ больных, достигших до трансплантации только СЗ, видимо, связана с тем, что все пациенты этой группы после двойной АТГСК продолжали получать поддерживающую терапию бортезомибом или иммуномодуляторами, в то время как часть больных, достигших ЧО, по разным причинам поддерживающей терапии не получали.

При сравнении эффективности бортезомибсодержащих схем VD и PAD статистически достоверной разницы получено не было (табл. 2). На фоне терапии по схеме VD ( $n = 28$ ) ПО/пПО были получены у 12 (42,8 %) больных по сравнению с 8 (44,8 %) пациентами из 18 получавших ИТ по схеме PAD; ЧО был получен у 8 (28,5 %) пациентов после VD по сравнению с 8 (44,4 %) из 18 больных после схемы PAD. СЗ имела место соответственно у 8 (28,5 %) пациентов после VD по сравнению с 11,1 % после PAD. ПЗ не наблюдалось.

Статистически достоверной разницы в БПВ больных, получивших разные бортезомибсодержащие схемы ИТ и одну АТГСК, получено не было ( $p = 0,2$ ).

Таблица 2. Эффективность различных велкейсодержащих схем

| Схема | Число пациентов | ПО/пПО | ЧО | СЗ |
|-------|-----------------|--------|----|----|
| VD    | 28              | 12     | 8  | 8  |
| PAD   | 18              | 8      | 8  | 2  |

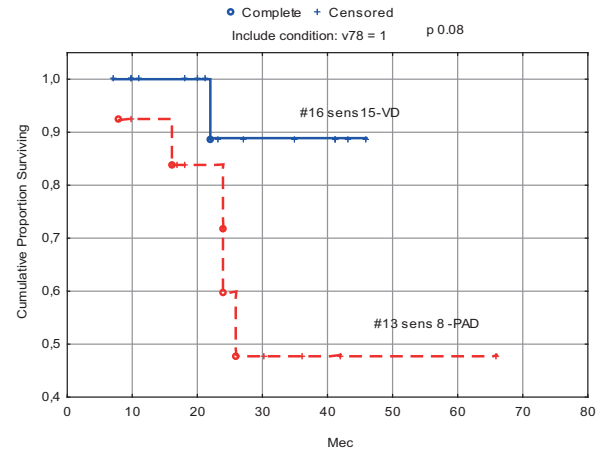


Рис. 9. БПВ после двух АТГСК в зависимости от различных велкейсодержащих схем, полученных в качестве ИТ

Группа пациентов, получавшая ИТ по схеме PAD и одну АТГСК, состояла из 5 больных; 3-летняя БПВ в этой группе составила 39 %. Группа больных, получавших терапию по схеме VD, состояла из 11 больных, 3-летняя БПВ в этой группе составила 21 %.

Однако БПВ в этих же группах больных, но получивших две АТГСК (рис. 9), имела статистически достоверные различия ( $p = 0,08$ ). Группа пациентов, лечившихся по схеме VD, состояла из 16 больных, 3-летняя БПВ составила 89 % по сравнению с 48 % в группе пациентов, получавших терапию по схеме PAD.

В настоящее время существуют различные мнения о терапии больных, достигших ПО или пПО по окончании ИТ. В нашем исследовании эта группа состояла из 32 больных, двойная АТГСК была выполнена у 13 больных, одна АТГСК была проведена у 19 пациентов. ОВ в течение 8 лет в группе больных после двойной АТГСК составила 100 %, в группе больных после одной АТГСК – 68 %. БПВ в течение 8 лет в группе пациентов после двойной АТГСК равнялась 85 %, в группе больных после одной АТГСК – 40 % (рис. 10).

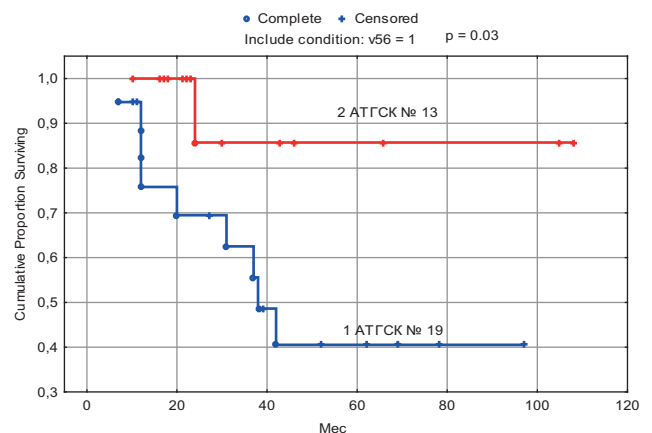


Рис. 10. БПВ больных ММ, достигших ПО или пПО перед АТГСК, в зависимости от количества трансплантаций

**Выводы**

1. Бортезомибсодержащие режимы ИТ с последующей тандемной АТГСК увеличивают БПВ больных ММ.
2. Тандемная АТГСК увеличивает БПВ и ОВ больных ММ.
3. Достижение ПО или пПО перед АТГСК является предиктором увеличения как БПВ, так и ОВ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D.H. et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431–6.
2. Rajkumar S.V., Hayman S., Gertz M.A. et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:4319–23.
3. Rajkumar S.V., Hayman S.R., Lacy M.Q. et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050–3.
4. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
5. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5008–14.
6. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
7. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
8. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
9. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–20.
10. Brenner H., Gondas A., Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521–6.
11. Raab M.S., Podar K., Breitkreutz I. et al. Multiple myeloma. *Lancet* 2009;374(9686):324–39.
12. Harousseau J., Attal M., Leleu X. et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498–505.
13. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H. et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997;89:789–93.
14. Attal M., Harousseau J.L., Facon T. et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. InterGroupe Francophone du Myélome. *N Engl J Med* 2003;349:2495–502.
15. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., van der Holt B. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946–55.
16. Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1782–91.