https://doi.org/10.17116/terarkh201789725-31

© Коллектив авторов, 2017

Множественная миелома: поддерживающая терапия после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от минимальной остаточной болезни

М.В. СОЛОВЬЕВ, Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА, О.С. ПОКРОВСКАЯ, М.В. НАРЕЙКО, М.В. ФИРСОВА, И.В. ГАЛЬЦЕВА, Ю.О. ДАВЫДОВА, Н.М. КАПРАНОВ, Л.А. КУЗЬМИНА, Э.Г. ГЕМДЖЯН, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение эффективности поддерживающей терапии бортезомибом у больных множественной миеломой (ММ), достигших полной ремиссии (ПР) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в зависимости от наличия минимальной остаточной болезни (МОБ).

Материалы и методы. С января 2014 г. по февраль 2016 г. 52 больных ММ (19 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 24 до 66 лет (медиана 54 года), достигшие ПР после ауто-ТГСК, рандомизировали для проведения поддерживающей терапии бортезомибом в течение года. На 100-й день после ауто-ТГСК всем больным выполняли иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга методом 6-цветной проточной цитометрии с целью выявления МОБ. В качестве критерия оценки эффективности поддерживающей терапии выбрана безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты. Двухлетняя БРВ больных с МОБ-негативным статусом после ауто-ТГСК статистически значимо (p=0,05) превышала БРВ больных с позитивным по МОБ статусом: 52,9% (при 95% доверительном интервале — ДИ от 35,5 до 70,5%) против 37,2% (при 95% ДИ от 25,4 до 49,3%). Наличие МОБ статистически значимо увеличивало риск развития рецидива (отношения рисков 1,7 при 95% ДИ от 1,2 до 3,4; p=0,05). Двухлетняя кумулятивная вероятность (по Каплану—Мейеру) рецидива после ауто-ТГСК у больных с негативным по МОБ статусом, получавших (n=15) и не получавших (n=10) поддерживающую терапию бортезомибом, статистически значимо не различалась (p=0,58). После завершения поддерживающего лечения 42% позитивных по МОБ больных достигли негативного статуса. Среднее время до развития рецидива заболевания в группе позитивных по МОБ больных, получавших поддерживающую терапию, оказалось на 5 мес больше, чем у больных без поддерживающей терапии: 17,3 мес против 12,3 мес.

Заключение. Статус по МОБ, определяемый у больных ММ, достигших ПР после ауто-ТГСК, является важным фактором для принятия решения о назначении поддерживающей терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, минимальная остаточная болезнь, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, поддерживающая терапия.

Multiple myeloma: Maintenance therapy after autologous stem cell transplantation, depending on minimal residual disease

M.V. SOLOVYEV, L.P. MENDELEEVA, O.S. POKROVSKAYA, M.V. NAREYKO, M.V. FIRSOVA, I.V. GALTSEVA, Yu.O. DAVYDOVA, N.M. KAPRANOV, L.A. KUZMINA, E.G. GEMDZHIAN, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To determine the efficiency of maintenance therapy with bortezomib in patients with multiple myeloma (MM) who have achieved complete remission (CR) after autologous hematopoietic stem cell (auto-HSCT), depending on the presence of minimal residual disease (MRD).

Subjects and methods. In January 2014 to February 2016, fifty-two MM patients (19 men and 33 women) aged 24 to 66 years (median 54 years), who had achieved CR after auto-HSCT, were randomized to perform maintenance therapy with bortezomib during a year. On day 100 after auto-HSCT, all the patients underwent immunophenotyping of bone marrow plasma cells by 6-color flow cytometry to detect MRD. Relapse-free survival (RFS) was chosen as a criterion for evaluating the efficiency of maintenance therapy.

Results. After auto-HSCT, MRD-negative patients had a statistically significantly higher 2-year RFS rate than MRD-positive patients: 52.9% (95% confidence interval (CI), 35.5 to 70.5%) versus 37.2% (95% CI, 25.4 to 49.3%) (p=0.05). The presence of MRD statistically significantly increased the risk of relapse (odds ratio 1.7; 95% CI, 1.2 to 3.4; p=0.05). Two-year cumulative risk of relapse (using the Kaplan-Meier) after auto-HSCT did not statistically significantly differ in MRD-negative patients receiving (n=15) and not receiving (n=10) maintenance therapy with bortezomib (p=0.58). After completion of maintenance treatment, 42% of the MRD-positive patients achieved a negative status. In the MRD-positive patients who had received maintenance therapy, the average time to recurrence was 5 months longer than that in the naïve patients: 17.3 versus 12.3 months.

Conclusion. The MRD status determined in MM patients who have achieved CR after auto-HSCT is an important factor for deciding on the use of maintenance therapy.

Keywords: multiple myeloma, minimal residual disease, autologous hematopoietic stem cell transplantation, maintenance therapy.

ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

БРВ — безрецидивная выживаемость

ВБП — выживаемость без прогрессирования

ГКС — глюкокортикостероиды
ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДИ — доверительный интервал
КВР — кумулятивная вероятность рецидива
КМ — костный мозг
ММ — множественная миелома
МОБ — минимальная остаточная болезнь
ОВ — общая выживаемость
ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия
ПР — полная ремиссия
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
6Ц-ПЦМ — 6-цветная проточная цитометрия
ЧР — частичная ремиссия

Улучшение результатов лечения больных множественной миеломой (ММ) в течение последних 10—15 лет обусловлено несколькими факторами. Среди них внедрение в клиническую практику высокодозных трансплантационных методик и инновационных препаратов, обладающих биологическим механизмом противоопухолевого действия, а также углубленное изучение биологии заболевания, позволившее разрабатывать новые диагностические методики.

Однако до настоящего времени ММ остается неизлечимым заболеванием, течение которого характеризуется неоднократными эпизодами достижения противоопухолевого ответа и последующими рецидивами, заканчивающимися резистентностью опухоли.

Тем не менее многочисленные клинические исследования показали возможность достижения длительного полного ответа у больных ММ, получавших современные программы терапии. Более того, исследователям удалось убедительно доказать важность достижения полной ремиссии (ПР), поскольку именно в этом случае наблюдались наилучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости [1—4].

Важная роль отведена включению в программу терапии молодых больных ММ высокодозного мелфалана с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), которая подтверждена как во времена использования только химиотерапевтических препаратов, так и в наше время — эру применения новых лекарственных средств (ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов).

Исследование J. Fermand и соавт. [5] продемонстрировало более высокую выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных, получавших ауто-ТГСК, по сравнению с таковой у больных, леченных с применением только стандартной химиотерапии. Больных ММ (n=190) в возрасте от 55 до 65 лет рандомизировали на 2 группы: 1-я — стандартные дозы химиопрепаратов (винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон); 2-я — кроме индукционных схем включала высокие дозы мелфалана (140—200 мг/м^2) и бусульфана (16 мг/кг) с последующей ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 120 мес медиана продолжительности ВБП составила 25 мес для больных с ауто-ТГСК против 19 мес без таковой. Медиана общей продолжительности жизни составила 47 мес для обеих групп больных [5].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования по определению роли ауто-ТГСК у больных ММ, получавших новые лекарственные препараты до и после трансплантации. Французская рабочая группа по изучению ММ провела рандомизированное многоцентровое исследование, в котором сравнивалась эффективность 8 курсов RVD (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон) с 3 индукционными курсами RVD с последующей ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2) и назначением 2 курсов RVD с целью консолидации. Поддерживающее лечение леналидомидом (от 10 до 15 мг/сут) проводилось пациентам в обеих группах в течение года. Таким образом, сравнивалась эффективность 3 курсов RVD и высокодозного мелфалана. С ноября 2010 г. по ноябрь 2012 г. в исследование включили 700 больных. Больные в каждой группе были сопоставимы по возрасту, стадии заболевания и цитогенетическим изменениям. Основным критерием оценки («первичной конечной точкой») исследования служила ВБП. Медиана наблюдения составила 39 мес. Завершили плановую терапию лишь 66% больных, остальные исключены из исследования по причине прогрессирования заболевания или нежелательных явлений. ВБП в течение 3 лет составила 61% в группе с ауто-ТГСК и 48% в группе RVD (p<0,0002). Преимущество ауто-ТГСК представлено во всех группах независимо от возраста (⩽60 лет или >60 лет), пола, стадии ISS, стандартного или высокого цитогенетического риска, а также ответа после трех первых курсов RVD. Общая выживаемость (ОВ) в течение 3 лет оказалась одинаково высокой в обеих группах больных и составила 88%. Частота ПР в группе с ауто-ТГСК оказалась досто-

Сведения об авторах:

Менделеева Лариса Павловна — д.м.н., проф., зам. генерального директора по научной работе и инновациям, зав. научно-клиническим отд-нием высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов

Покровская Ольга Станиславовна — к.м.н., с.н.с. научно-клинического отд-ния высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов

Нарейко Мария Вячеславовна — врач-гематолог научно-клинического отд-ния высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов

Фирсова Майя Валерьевна — врач-гематолог, аспирант научно-клинического отд-ния высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов

Гальцева Ирина Владимировна — к.м.н., зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга

Давыдова Юлия Олеговна — врач клинической и лабораторной диагностики лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга

Капранов Николай Михайлович — лаборант-исследователь лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга

Кузьмина Лариса Анатольевна — к.м.н., зав. отд-нием высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга

Гемджян Эдуард Георгиевич — с.н.с., вед. специалист лаб. биостатистики

Савченко Валерий Григорьевич — акад. РАН, проф., генеральный директор ФГБУ ГНЦ Минздрава России

Контактная информация:

Соловьев Максим Валерьевич — врач-гематолог, аспирант научно-клинического отд-ния высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4а; тел.: +7(964)642-7650; e-mail: maxsolovej@mail.ru

верно выше, чем в групп RVD: 58 и 46% соответственно (p<0,01). Исследователи пришли к заключению, что ауто-ТГСК остается необходимым методом лечения больных ММ моложе 65 лет [6].

Поскольку рецидив ММ служит основной причиной неудач лечения, рассматриваются различные подходы, способствующие увеличению длительности достигнутого противоопухолевого ответа. Одним из методов, направленных на возможность предупреждения рецидива, является поддерживающая терапия, воздействующая на пролиферацию остаточного клона опухолевых клеток.

Значение поддерживающей терапии после ауто-ТГСК различными препаратами (интерферон, глюкокортикостероиды — ГКС, ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и моноклональные антитела) изучалось и продолжает изучаться.

Эффективность поддерживающей терапии после ауто-ТГСК интерфероном-γ оценивали в двух исследованиях, которые показали увеличение ВБП без существенного изменения ОВ. Однако в связи с рядом тяжелых побочных эффектов интерферона, приводящих к снижению качества жизни пациентов, в настоящее время он практически не используется [7].

Применение ГКС в качестве поддерживающей терапии после ауто-ТГСК сопровождалось такими же ВБП и ОВ, как и при использовании интерферона. Однако результаты реиндукции при рецидиве у больных, получавших поддерживающую терапию ГКС, оказались хуже, чем у больных, получавших интерферон [8].

В нескольких рандомизированных исследованиях изучена роль поддерживающего лечения бортезомибом после ауто-ТГСК. Так, в исследовании Nordic Myeloma Study Group 370 больных ММ через 3 мес после ауто-ТГСК независимо от достигнутого противоопухолевого ответа в равном соотношении рандомизировали в группу поддерживающей терапии бортезомибом и группу без дальнейшего лечения. Поддерживающая терапия включала 20 инъекций в течение 21 нед. Периферическая невропатия как осложнение лечения бортезомибом зарегистрирована у 57% больных. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования заболевания была выше у больных, рандомизированных в группу поддерживающей терапии бортезомибом, — 27 мес против 20 мес у больных без поддерживающего лечения (p<0,05). Однако благоприятный эффект поддерживающей терапии после ауто-ТГСК наблюдался только у пациентов, не достигших по крайней мере очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР). После 3 лет наблюдения ОВ была одинаковой в обеих группах больных и составила около 80% [9].

В исследовании HOVON-65/GMMG-HD4 в общей сложности 827 больных с впервые диагностированной симптоматической ММ рандомизированы для индукционной терапии, включавшую две схемы: VAD (винкристин + доксорубицин + дексаметазон) и PAD (бортезомиб + доксорубицин + дексаметазон). После индукции в обеих схемах выполнялась ауто-ТГСК, затем следовала поддерживающая терапия: для схемы VAD — талидомид 50 мг 1 раз в день, для схемы PAD — бортезомиб 1,3 мг/м^2 1 раз каждые 2 нед. Продолжительность поддерживающего лечения планировалась в течение 2 лет. Но у 82 (30%) больных из 270, получавших талидомид, и у 26 (11%) из 229, получавших бортезомиб, поддерживающее лечение остановлено в связи с развитием нежелательных явлений. Кроме того, прогрессирование или рецидив заболевания стали причиной завершения поддерживающей терапии талидомидом еще у 86 (32%) больных и бортезомибом еще у 74 (32%) больных. Результаты исследования показали, что ПР наблюдалась чаще после индукции по схеме PAD (31% против 15%; p<0,01) и поддерживающей терапии бортезомибом (49% против 34%; p<0,01). При медиане наблюдения 41 мес ВБП выше в схеме PAD + ауто-ТГСК + бортезомиб (35 мес против 28 мес; p=0,02). Авторы сделали вывод, что использование бортезомиба в индукционной и поддерживающей терапии после ауто-ТГСК повышает частоту достижения ПР и способствует увеличению ВБП [10]. Однако при рассмотрении структуры представленного исследования возникают некоторые сомнения в адекватности трактовки результатов, поскольку как индукция, так и поддерживающая терапия после ауто-ТГСК включали различные лекарственные препараты.

Многочисленные клинические исследования подчеркивают важность выполнения ауто-ТГСК больным молодого возраста и целесообразность последующей поддерживающей терапии [4, 6, 11—17]. Однако в исследованиях не рассматривались, на наш взгляд, весьма важные вопросы, а именно необходимость поддерживающей терапии у больных, достигших ПР или строгой ПР после ауто-ТГСК.

В работах B. Paiva и соавт. [18] представлены сведения, подтвердившие повышение ВБП после ауто-ТГСК в отсутствие минимальной остаточной болезни (МОБ) в костном мозге (КМ). Для определения статуса МОБ выполняли иммунофенотипирование плазматических клеток КМ на 100-й день после ауто-ТГСК методом 4-цветной проточной цитометрии. ВБП в группе больных, у которых не выявлена МОБ, составляла 71 мес против 37 мес для группы больных с подтвержденной МОБ (p<0,001). Многофакторный анализ определил статус по МОБ на 100-й день после ауто-ТГСК наиболее важным независимым прогностическим фактором для ВБП [18].

Возможно, современные исследования, направленные на изучение эффективности поддерживающей терапии с учетом выявления и мониторинга МОБ, позволят определить четкие показания к проведению поддерживающей терапии после ауто-ТГСК.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности поддерживающей терапии бортезомибом у больных ММ, достигших ПР после ауто-ТГСК, в зависимости от наличия МОБ, выявляемой при 6-цветной проточной цитометрии (6Ц-ПЦМ).

Материалы и методы

С января 2014 г. по февраль 2016 г. 52 больных ММ (19 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 24 до 66 лет (медиана 54 года), достигших ПР после ауто-ТГСК, включили в проспективное рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности поддерживающей терапии бортезомибом.

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями, разработанными международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG, 2014 г.).

Стадия заболевания по системе ISS в момент диагностики расценена как I у 11 больных, II у 23, III у 18. Миеломная нефропатия в дебюте заболевания констатирована у 13 (25%) больных. Всем больным проводили индукционную терапию с включением бортезомиба, а также иммуномодулирующих препаратов (4 больных) и бендамустина (2 больных). Затем выполняли мобилизацию (по схеме циклофосфан 4 г/м^2 + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — ГКСФ или только ГКСФ) и сбор кле-

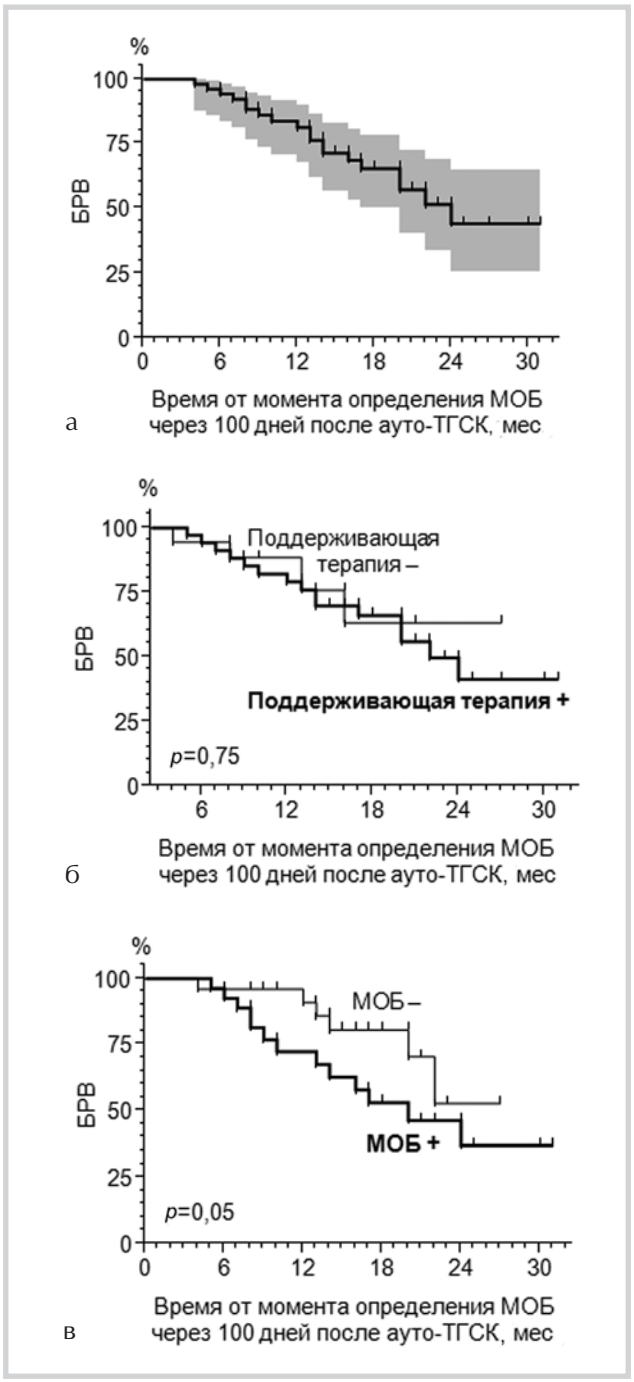


Рис. 1. **БРВ больных ММ после ауто-ТГСК (а), в зависимости от поддерживающей терапии, но без учета статуса по МОБ (б) и в зависимости от статуса (в).**

ток $CD34^+$ крови с последующей однократной (36 больных) или двойной (16 больных) ауто-ТГСК в условиях высокодозного мелфалана (140—200 мг/м^2). Противоопухолевый ответ после завершения индукции и на 100-й день после ауто-ТГСК оценивали в соответствии с критериями, разработанными международной рабочей группой по изучению ММ [19, 20]. Кроме того, на 100-й день после ауто-ТГСК выполняли иммунофенотипирование плазматических клеток КМ методом 6Ц-ПЦМ с целью определения МОБ. При этом использовали набор антител к следующим антигенам: CD38, CD138, CD45, CD56, CD117, CD19 [21]. Негативный статус по МОБ констатировали в случае обнаружения менее 50 клональных плазматических клеток в 500 000 просчитанных событий (<0,01%, предел обнаружения 10^{-4}).

На 100-й день после ауто-ТГСК больных рандомизировали в соотношении 2:1 на 2 группы: в 1-й проводили поддерживающую терапию бортезомибом (1,3 мг/м^2 подкожно 1 раз в 2 нед в течение года), больные 2-й группы находились под наблюдением без лечения.

В последующем каждые 3 мес до развития рецидива заболевания или смерти всем больным проводили обследование в следующем объеме: иммунохимическое исследование крови и суточной мочи, морфологическое исследование КМ, клинический и биохимический анализы крови, а также иммунофенотипирование плазматических клеток КМ методом 6Ц-ПЦМ с целью мониторинга МОБ.

В качестве критерия оценки эффективности поддерживающей терапии выбрана БРВ, которую рассчитывали за период от констатации ПР и определения МОБ на 100-й день после ауто-ТГСК до развития рецидива заболевания [22].

Статистический анализ. Проведен анализ выживаемости (методом Каплана—Мейера) с использованием логрангового критерия, отношения рисков (HR), кумулятивной вероятности рецидива (КВР) и регрессионного анализа Кокса. Расчеты проводили с применением пакета статистических программ SAS 9.4.

Результаты

Среди 52 больных, включенных в исследование, ауто-ТГСК в 65% случаев выполнялась на фоне ПР, в 25% случаев — на фоне ОХЧР и в 10% случаев — на фоне частичной ремиссии (ЧР). Через 100 дней после ауто-ТГСК у всех больных достигнута ПР. При этом строгая ПР (негативный по МОБ статус) после ауто-ТГСК документирована у 25 (48%) пациентов.

Для поддерживающей терапии бортезомибом после ауто-ТГСК рандомизированы 34 больных: у 15 из них иммунофенотипирование плазматических клеток КМ свидетельствовало об отсутствии МОБ и у 19 подтвержден позитивный по МОБ статус. Наблюдение без дальнейшего лечения после ауто-ТГСК осуществлялось за 18 больными: в 10 случаях при негативном по МОБ статусе и в 8 с наличием аберрантных плазматических клеток в КМ, определенных методом 6Ц-ПЦМ. Сравниваемые группы сопоставимы по возрасту больных и стадии ISS.

На момент анализа живы 50 больных, из них 31 (60%) в ПР продолжительностью от 6 до 31 мес (медиана 15 мес) и у 19 диагностирован рецидив через 4—24 мес (медиана 16 мес).

Двухлетняя БРВ для всей группы больных ММ составила 43,2% (при 95% доверительном интервале — ДИ от 34,5 до 53%), медиана 22 мес **(рис. 1, а)**.

Поддерживающая терапия прервана у 7 (21%) из 34 больных: в 6 случаях по причине рецидива ММ и в 1 случае из-за развития нежелательных явлений на 3-м месяце терапии. В ходе исследования зарегистрированы две смерти через 11 и 26 мес после ауто-ТГСК, не связанные с рецидивом миеломы (аденокарцинома печени и хроническая обструктивная болезнь легких).

Анализ БРВ больных после ауто-ТГСК в зависимости от поддерживающей терапии показал, что двухлетняя БРВ больных, получавших (n=34) и не получавших (n=18) поддерживающую терапию, статистически значимо не различается (p=0,75) и равна соответственно 44,4% (при 95% ДИ от 30,5 до 63%) и 63,2% (при 95% ДИ от 47,6 до 79,1%) **(см. рис. 1, б)**.

Среди негативных по МОБ больных у 6 (24%) выявлены рецидивы в сроки от 4 до 25 мес (медиана 16 мес). Среди

позитивных по МОБ больных у 13 (48%) отмечались рецидивы в сроки от 5 до 24 мес (медиана 16 мес). Таким образом, при обнаружении аберрантных плазматических клеток методом 6Ц-ПЦМ через 100 дней после ауто-ТГСК риск неблагоприятного исхода увеличивался в среднем в 1,5 раза по сравнению с таковым в группе негативных по МОБ больных: относительный риск 1,5 (при 95% ДИ от 1,1 до 3,0).

Двухлетняя БРВ в группе больных, у которых на 100-й день после ауто-ТГСК констатирован негативный по МОБ статус, статистически значимо (p=0,05) превышала БРВ в группе больных с позитивным по МОБ статусом: 52,9% (при 95% ДИ от 35,5 до 70,5%) против 37,2% (при 95% ДИ от 25,4 до 49,3%). Наличие МОБ статистически значимо увеличивало риск развития рецидива (HR=1,7; при 95% ДИ от 1,2 до 3,4; p=0,05). У больных с негативным по МОБ статусом медиана БРВ не достигнута в течение 27 мес, в отличие от больных с позитивным по МОБ- статусом, медиана БРВ которых составила 20 мес **(см. рис. 1, в)**.

Многофакторный регрессионный анализ Кокса (выполненный после однофакторного анализа с семью показателями: пол, возраст, статус по МОБ, время до ауто-ТГСК, поддерживающая терапия, стадия по ISS, миеломная нефропатия) показал, что вероятность рецидива статистически значимо (p=0,05) связана со статусом по МОБ: негативный статус после ауто-ТГСК является благоприятным прогностическим фактором, уменьшающим вероятность рецидива у больных ММ.

Двухлетняя КВР после ауто-ТГСК в группах больных с негативным по МОБ статусом, получавших (n=15) и не получавших (n=10) поддерживающую терапию бортезомибом, статистически значимо не различалась (p=0,58): вероятность рецидива при посттрансплантационном назначении бортезомиба составила 54% (при 95% ДИ от 28 до 86%), без поддерживающей терапии — 10% (при 95% ДИ от 0 до 38%), различие статистически незначимо **(рис. 2, а)**. Таким образом, не подтверждено положительное влияние поддерживающей терапии в группе больных, достигших негативного по МОБ статуса после ауто-ТГСК.

После завершения поддерживающего лечения 8 (42%) больных, позитивных по МОБ, достигли строгой ПР, т.е. стали негативными по МОБ. Возможно, это влияло на среднее время до рецидива заболевания для позитивных по МОБ больных **(см. рис. 2, б)**, которое в группе с поддерживающей терапией на 5 мес больше, чем в группе без поддерживающей терапии: 17,3±1,8 мес против 12,3±1,8 мес.

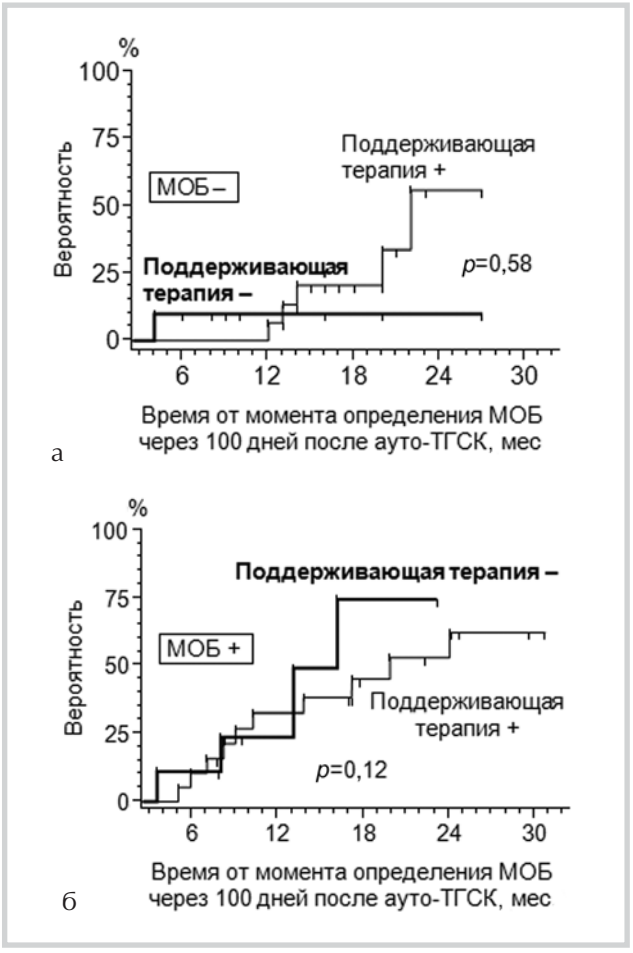


Рис. 2. **КВР у больных ММ с негативным (а) и позитивным (б) по МОБ статусом после ауто-ТГСК в зависимости от поддерживающей терапии.**

Обсуждение

Анализ опубликованных исследований по оценке эффективности лечения ММ показывает четкую взаимосвязь достижения глубокого противоопухолевого ответа выживаемости без прогрессирования [1—11]. Результаты проведенного нами исследования также демонстрируют большую роль достижения негативного по МОБ статуса после ауто-ТГСК, ассоциированного с наилучшим показателем БРВ.

Открытым вопросом современной тактики лечения больных ММ остается необходимость проведения поддерживающей терапии больным, достигшим ПР, в том числе после выполнения ауто-ТГСК. В настоящее время доступны результаты зарубежных исследований, посвященных анализу МОБ у больных ММ после ауто-ТГСК [19]. Среди отечественных публикаций аналогичных исследований крайне мало [23, 24]. Так, Ю.С. Осипов и соавт. [24] изучали наличие МОБ у больных ММ, достигших ПР после ауто-ТГСК. Методом 3-цветной проточной цитометрии исследовали КМ 20 пациентов. В результате определено, что трехлетняя БРВ в группе негативных по МОБ больных составила 68% против 0% в группе позитивных по МОБ больных. Авторы пришли к заключению о необходимости назначения поддерживающей терапии больным с позитивным по МОБ статусом после ауто-ТГСК ввиду высокого риска раннего рецидива [24].

Результаты нашего исследования позволили определить четкие показания к поддерживающему лечению больных с ПР после ауто-ТГСК — наличие МОБ на 100-й день после трансплантации. Поддерживающая терапия бортезомибом обеспечила достижение негативного по МОБ статуса еще у 42% больных, у которых через 100 дней после ауто-ТГСК выявлялись аберрантные клетки в количестве 0,01%. Кроме того, при проведении поддерживающей терапии возросло среднее время до рецидива заболевания: 17,3±1,8 мес против 12,3±1,8 мес.

У больных, достигших негативного по МОБ статуса после ауто-ТГСК, поддерживающая терапия бортезомибом не оказала достоверного положительного влияния. Двухлетняя КВР в группе негативных по МОБ больных, получавших поддерживающую терапию, оказалась выше,

чем в группе больных без поддерживающего лечения. Возможно, это связано с небольшим числом больных в сравниваемых группах и малым количеством цензурируемых исходов. Следует отметить, что рандомизация в соотношении 1:2 осуществлялась нами намеренно, поскольку общепринятая зарубежная клиническая практика и большинство клинических исследований оставляют безальтернативным вопрос проведения поддерживающего лечения всем больным ММ после ауто-ТГСК.

Результаты нашего пилотного исследования показали, что без поддерживающего лечения в группе негативных по МОБ больных отсутствовали ранние рецидивы заболевания. Поэтому мы не видим абсолютной целесообразности назначения поддерживающей терапии бортезомибом больным, достигшим после ауто-ТГСК строгой ПР или негативного по МОБ статуса.

Заключение

Определение МОБ методом 6Ц-ПЦМ представляется необходимым для принятия решения о назначении поддерживающей терапии больным, достигшим ПР после ауто-ТГСК. Возможно, дальнейшие исследования с комплексным анализом высокого риска рецидива (цитогенетические аномалии, генные мутации) и определением МОБ различными методами, включающими проточную цитометрию, секвенирование нового поколения, позитронно-эмиссионную томографию, магнитно-резонансную томографию, позволят четко определить группу больных с благоприятным прогнозом в отсутствие показаний проведению поддерживающей терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prashant Kapoor, Shaji K Kumar, Angela Dispenzieri, Martha Q Lacy, Francis Buadi, David Dingli, Stephen J Russell, Suzanne R Hayman, Thomas E Witzig, John A Lust, Nelson Leung, Yi Lin, Steven R Zeldenrust, Arleigh McCurdy, Philip R Greipp, Robert A Kyle, S Vincent Rajkumar, and Morie A Gertz. Importance of Achieving Stringent Complete Response After Autologous Stem-Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(36):4529-4535. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.0086
2. Nooka A, Kaufman J, Lonial S. The importance of complete response in outcomes in myeloma. *The Cancer Journal*. 2009; 15(6):465-472. https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181c51cd4
3. Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Kentos A, Cavo M, Golenkov A, Komarnicki M, Mateos MV, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood*. 2010;116(19):3743-3750. https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-275800
4. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, de la Rubia J, García-Laraña J, Martínez-Martínez R, Hernández-García MT, Carrera D, Besalduch J, de Arriba F, Ribera JM, Escoda L, Hernández-Ruiz B, García-Frade J, Rivas-González C, Alegre A, Bladé J, San Miguel JF. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5775-5782. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.9721
5. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvier M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P; Group Myelome-Autogreffe. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9227-9233. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.0551
6. Michel Attal, Valerie Lauwers-Cances, Cyrille Hulin, Thierry Facon, Denis Caillot, Martine Escoffre, Bertrand Arnulf, Margaret MACRO, Karim Belhadj, Laurent Garderet, Murielle Roussel, Claire Mathiot, Herve Avet-Loiseau, Nikhil C. Munshi, Paul G. Richardson, Kenneth C. Anderson, jean Luc Harousseau and Philippe Moreau. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood*. 2015;126(23):391.
7. Dadvid Cunningham, Ray Powles, James Malpas, Noopur Raje, Sarah Milan, Christine Viner, Anna Montes, Tamas Hickish, Marianne Nicolson, Paul Johnson, Jennifer Treleaven, Julian Raymond, Martin Gore. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *British Journal of Haematology*. 1998;102(2):495-502. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00795.x
8. Alexanian R, Weber D, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith TL. Randomized trial of alpha-interferon or dexamethasone as maintenance treatment for multiple myeloma. *The American Journal of Hematology*. 2000;65(3):204-209. https://doi.org/10.1002/1096-8652(200011)65:3<204::AID-AJH5>3.0.CO;2-H
9. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, Steingrimsdottir H, Abildgaard N, Ahlberg L, Blimark C, Dahl IM, Forsberg K, Gedde-Dahl T, Gregersen H, Gruber A, Guldbrandsen N, Haukås E, Carlson K, Kvam AK, Nahi H, Lindås R, Andersen NF, Turesson I, Waage A, Westin J; Nordic Myeloma Study Group. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013; 121(23):4647-4654. https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-464503
10. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt HM. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(24):2946-2955. https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.6820
11. Bart Barlogie, Robert A Kyle, Kenneth C Anderson, Philip R Greipp, Hillard M Lazarus, David D Hurd, Jason McCoy, Shaker R Dakhil, Keith S Lanier, Robert A Chapman, Jeana N Cromer, Sydney E Salmon, Brian Durie, John C Crowley. Standard hemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple

myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(6):929-936. https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.5807

12. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P; Panel on Clinical Endpoints in Multiple Myeloma. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):231-239. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405016
13. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2003;8;348(19):1875-1883. https://doi.org/1056/nejmoa022340
14. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 1996;335(2):91-97. https://doi.org/10.1056/nejm199607113350204
15. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R; InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(26):2495-2502. https://doi.org/10.1056/nejmoa032290
16. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(19):1782-1791. https://doi.org/10.1056/nejmoa1114138
17. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, González Y, Etxebeste MA, Díaz-Mediavilla J, Hernández MT, de Arriba F, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Cibeira MT, Mateos MV, Martínez J, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, Bladé J; Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012; 120(8):1589-1596. https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408922
18. Bruno Paiva, Maria-Belén Vidriales, Jorge Cerveró, Gema Mateo, Jose J. Pérez, Maria A. Montalbán, Anna Sureda, Laura Montejano, Norma C. Gutiérrez, Alfonso García de Coca, Natalia de las Heras, Maria V. Mateos, Maria C. López-Berges, Raimundo García-Boyero, Josefina Galende, Jose Hernández, Luis Palomera, Dolores Carrera, Rafael Martínez, Javier de la Rubia, Alejandro Martín, Joan Bladé, Juan J. Lahuerta, Alberto Orfao, and Jesús F. San Miguel. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112:4017-4023. https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-159624
19. S. Vincent Rajkumar. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:418-423. https://doi.org/10.14694/EDBK_159009
20. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В., Капланов К.Д., Моторин Д.В., Самойлова О.С., Семочкин С.В., Скворцова Н.В., Соловьев М.В., Урнова Е.С., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2016;1S(2):1-24. https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил. 2)
21. Maryalice Stetler-Stevenson, Bruno Paiva, Lloyd Stoolman, Pei Lin, Jeffrey L. Jorgensen, Alberto Orfao, Jacques Van Dongen, and Andy C. Rawstron. Consensus Guidelines for Myeloma Minimal Residual Disease Sample Staining and Data Acquisition. *Clinical Cytometry*. 2016;90(1):26-30. https://doi.org/10.1002/cyto.b.21249
22. Vincent T DeVita, Jr, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg, eds. Philadelphia:Lippincott-Raven Publishers. Cancer: Principles and Practice of Oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997:3125. https://doi.org/10.1093/jnci/89.6.353
23. Maxim V Solovev, Larisa P Mendeleeva, Olga S Pokrovskaya, Eduard G Gemdzhian, Larisa A Kuzmina, Maya Firsova, Irina Galtseva, Julia Davydova and Valeri G Savchenko. Maintenance Therapy after Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (auto-HSCT) in Multiple Myeloma Patients with and without Minimal Residual Disease (MRD). *Blood*. 2016;128:2260.
24. Осипов Ю.С., Афанасьев Б.В., Дарская Е.И., Бабенко Е.И., Марами-Зонузи Н.Э, Вавилов В.Н., Эстрина М.А. Роль мониторинга MRD у больных множественной миеломой в определении тактики поддерживающей терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2014;1(59):57.

Поступила 16.03.17