

Искров И.А.<sup>1</sup>, Кошкевич В.В.<sup>2</sup>, Лендина И.Ю.<sup>1</sup>, Усс Е.В.<sup>1</sup>, Суворов Д.И.<sup>1</sup>, Усс А.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Iskrou I.<sup>1</sup>, Koshkevich V.<sup>2</sup>, Lendzina I.<sup>1</sup>, Uss E.<sup>1</sup>, Suvorou D.<sup>1</sup>, Uss A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

## Лечение пациентов с рефрактерной/ рецидивной множественной миеломой в реальной клинической практике

Treatment of Patients with Refractory/Recurrent Multiple  
Myeloma in Real Clinical Practice

### Резюме

Внедрение в терапию множественной миеломы иммуномодулирующих препаратов, моноклональных антител и ингибиторов протеасом позволило значительно увеличить медиану общей выживаемости за последние 20 лет с 3–4 до 7–8 лет. Практически у всех пациентов с ММ через разные промежутки времени наступает рецидив. Длительность ремиссий после рецидивов сокращается с каждым циклом, особый интерес представляет персонализированный выбор тактики лечения рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы. При этом учитывается множество факторов: предшествующая терапия (режим индукции, количество линий терапии), агрессивность рецидива, состояние пациента (коморбидность) и т. д. Большинство режимов, использующихся в терапии рецидивов ММ, включают в себя новые препараты с отсутствием перекрестной резистентности к препаратам, используемым в индукции. Приводится описание клинического случая пациента с рецидивирующей множественной миеломой и оценкой эффективности различных режимов терапии. Также описан собственный опыт лечения рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы современными ингибиторами протеасом с оценкой полученных результатов.

**Ключевые слова:** множественная миелома, рецидив, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы протеасом.

### Abstract

The introduction of immunomodulatory drugs, monoclonal antibodies, and proteasome inhibitors into the therapy of multiple myeloma significantly increased the median of overall survival over the past 20 years from 3–4 to 7–8 years. Almost all patients with MM relapse in different intervals. The duration of remission after relapses decreases with each cycle. The personalized choice of tactics for treatment of recurrent and refractory multiple myeloma is of particular interest. This takes into account many factors: previous therapy (induction mode, number of therapy lines), aggressiveness

of relapse, patient's condition (comorbidity), etc. Most of the regimens used in the treatment of recurrent MM include new drugs without cross-resistance to the drugs used in induction. The description of a clinical case in a patient with recurrent multiple myeloma and assessment of the effectiveness of various therapy regimens are given. We also describe our own experience in the treatment of recurrent/refractory multiple myeloma with modern proteasome inhibitors with assessment of the results.

**Keywords:** multiple myeloma, relapse, immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В последние две декады медиана выживаемости пациентов с множественной миеломой (ММ) значительно улучшилась – с 3–4 лет до 7–8 лет. Множественная миелома остается неизлечимым заболеванием, когда у большинства пациентов развивается рецидив, который требует назначения специфической терапии. Прогноз у пациентов, которые получили три и более линий терапии, у которых развилась двойная рефрактерность к ингибиторам ангиогенеза (леналидомид и помалидомид) и ингибиторам протеосом (бортезомиб или карфилзомиб) или кто получал лечение с использованием алкилирующих агентов, крайне неблагоприятный, когда безрецидивная и общая выживаемость составляют 5 и 13 месяцев соответственно [1].

Лечение рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы является сложной задачей из-за неоднородности заболевания и пациентов, новых агентов и способов их использования в комбинированной терапии.

Моноклональные антитела (МА) теперь прочно вошли в состав комбинированного лечения среди других краеугольных камней терапии: ингибиторов протеосом (ИП), иммуномодулирующих препаратов (ИМП), алкилирующих средств и стероидов.

Международные консенсусы рекомендуют проводить лечение рефрактерной и рецидивной множественной миеломы в составе клинических исследований.

По оценкам исследователей, от 2% до 5% взрослых онкологических пациентов участвуют в клинических исследованиях. При проведении метаанализа, изучающего регистрацию в клинических испытаниях по онкологии, обнаружили, что самым большим препятствием для регистрации была доступность клинических исследований в различных центрах: 56% онкологических пациентов не были включены из-за отсутствия исследования в их центрах. Когда исследование становилось доступным, дополнительно 22% пациентов не смогли зарегистрироваться, потому что не соответствовали критериям, и еще 15% не были зачислены из-за решения пациента или врача [2].

Среди пациентов с множественной миеломой в клинических исследованиях недостаточно представлены следующие популяции:

- пациенты с сопутствующей патологией или с прогрессированием заболевания;
- пожилые и ослабленные пациенты;
- пациенты с низким социально-экономическим статусом;
- этнические и расовые меньшинства [3–6].

### **Клинический случай**

Пациент: мужчина, 55 лет. Диагноз «множественная миелома» выставлен на основании данных миелограммы (плазматические клетки – 46,0%, методом ИФТ – 38,0% клональных плазматических клеток), повышения уровня иммуноглобулина G более 50 г/л, очагов деструкции в костях таза на КТ.

В качестве индукционной терапии проведено 4 курса по схеме VAD (винкристин, адриабластин, дексаметазон), выполнены этапы мобилизации и забора гемопоэтических стволовых клеток, через 8 месяцев от момента начала лечения ММ была выполнена высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВХТ с ауто-ТГСК). Спустя 10 месяцев – прогрессирование процесса: в миелограмме 47,5% плазматических клеток. Проведен курс противорецидивной терапии по схеме VAD (винкристин, доксорубицин, дексаметазон) с последующей ВХТ с ауто-ТГСК, поддерживающей терапии не получал. Прогрессирование заболевания через 11 месяцев от второй ауто-ТГСК, проведены 6 курсов по схеме VRd (винкристин, леналидомид, дексаметазон), 8 курсов по схеме Rd (леналидомид, дексаметазон). При контрольном исследовании стернального пунктата: в миелограмме 47,5% плазматических клеток; иммунофенотипически 23,8% клональных плазматических клеток. Проведено 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме BBD (бортезомиб, бендамустин, дексаметазон). Эффект отсутствует.

### **Лечение рецидивной множественной миеломы в реальной клинической практике**

Все пациенты с ММ в течение различного временного промежутка рецидивируют. Длительность достигнутой ремиссии у пациентов с рецидивом ММ в каждом следующем случае ее достижения становится короче [7].

Стандартным лечением рецидивирующей множественной миеломы являлись схемы леналидомид + дексаметазон (RD) либо бортезомиб + дексаметазон (VD), но эти подходы в настоящее время изменились.

Во-первых, леналидомид и бортезомиб в настоящее время используются при лечении в качестве первой линии терапии, и многие пациенты становятся устойчивыми к этим агентам в начале их болезни.

Во-вторых, были разработаны новые препараты и появились новые возможности (помалидомид, карфилизомиб, иксазомиб, панобиностат, элутузумаб и даратумумаб).

Недавние рандомизированные исследования показали, что тройные комбинации, добавляющие один из этих новых агентов (кроме помалидомида) к схемам RD или VD, превосходили двойные комбинации с точки зрения скорости ответа и безрецидивной выживаемости.

Большинство режимов, использующихся в терапии рецидивов ММ, включают в себя новые препараты с отсутствием перекрестной резистентности к препаратам, используемым в индукции.

Выбор режима терапии рецидива ММ очень сложный и зависит от множества факторов, включая предыдущий режим индукции, количество линий предшествующей терапии, степень агрессивности рецидива, коморбидность пациента и т. д.

**Таблица 1**  
**Основные критерии при оценке рецидива [8]**

| Критерии                                               | Характеристика                                                                       |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Пациент</b>                                         |                                                                                      |
| Статус пациента                                        | Сохранный, промежуточный, неудовлетворительный                                       |
| Сопутствующие заболевания и предшествующая токсичность | Сердечно-сосудистые заболевания, нейропатия и цитопении из-за предшествующей терапии |
| Практические ограничения                               | Транспорт, стоимость, возможность ухода                                              |
| <b>Болезнь</b>                                         |                                                                                      |
| Риски заболевания                                      | FISH, кариотип                                                                       |
| Изменение фенотипа MM                                  | Плазмоклеточный лейкоз, экстрамедуллярный рецидив, амилоидоз                         |
| Динамика рецидива                                      | Медленный против быстрого, биохимический против симптомного                          |
| Рефрактерность                                         | Моно-, двойная или более                                                             |

**Table 1**  
**Main criteria for assessing relapse [8]**

| Criteria                                | Characteristics                                                            |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patient</b>                          |                                                                            |
| Patient status                          | Safe, intermediate, unsatisfactory                                         |
| Concomitant diseases and prior toxicity | Cardiovascular diseases, neuropathy and cytopenias due to previous therapy |
| Practical limitations                   | Transport, cost, possibility of care                                       |
| <b>Disease</b>                          |                                                                            |
| Disease risks                           | FISH, karyotype                                                            |
| Changes in MM phenotype                 | Plasma cell leukemia, extramedullary relapse, amyloidosis                  |
| Dynamics of relapse                     | Slow versus fast, biochemical versus symptomatic                           |
| Refractoriness                          | Mono-, double and more                                                     |

Основные моменты для оценки рецидива и принятия терапевтического решения приведены в табл. 1.

### Статус пациента

Важно оценить статус пациента путем тщательного сбора анамнеза и физического осмотра. Оценка возраста или работоспособности не полностью отражает сопутствующие заболевания и функциональные ограничения пациента [9].

Как правило, здоровые пациенты подходят для терапии в полных дозировках с комбинациями из трех препаратов. Пациенты с промежуточным и ослабленным здоровьем должны получать снижение дозы или схемы с двумя препаратами (дуплеты), а подход, начинающийся с низкой дозы и повышающийся по мере переносимости, может снизить кумулятивную токсичность.

### Сопутствующие заболевания и предшествующая токсичность

Периферическая нейропатия чаще всего ассоциируется с бортезомибом (5–8% степень 3/4) и талидомидом (10–13% степень 3/4). Снизить частоту развития и тяжесть нейропатии можно, назначая бортезомиб один раз в неделю или в подкожной форме, хотя важно отметить, что назначение один раз в неделю не эквивалентно по эффективности с дозированием два раза в неделю. Если нейропатия 3–4-й степени, лучше не

назначать эти препараты. Сердечная недостаточность и гипертония часто связаны с карфилзомибом, и следует избегать назначения у пациентов со значительной сердечной недостаточностью или неконтролируемой гипертонией. Цитопения возникает при многих методах лечения, но часто связана с назначением леналидомида, что требует ограничения по дозировке. Часто наблюдаются сыпь после приема леналидомида, которая может контролироваться местными кортикостероидами и/или пероральными антигистаминными препаратами. В более тяжелых случаях могут потребоваться системные стероиды. Учитывая эффективность леналидомида в борьбе с миеломой, не рекомендуют преждевременно отказываться от леналидомида из-за сыпи [10].

**Критерии заболевания высокого риска**

Исследователи из клиники Мейо (Рочестер, США) предложили следующую классификацию рецидивов ММ см. рисунок.

Высокий клинический риск рецидивирующей ММ включает: плазмоклеточный лейкоз, внекостномозговой рецидив, неудовлетворительный ответ на предшествующую терапию в индукции, персистирование минимальной остаточной болезни (МОБ) при проведении консолидации. Заболевания высокого риска сами по себе неоднородны, но, суммируя, можно сказать, что пациенты с вышеперечисленными особенностями с меньшей вероятностью достигают устойчивого ответа на лечение. В этой группе пациентов предпочтительно использовать трехкомпонентные схемы терапии с включением ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов.

**Биологическая активность опухоли**

Примерно у 2–4% пациентов с множественной миеломой развивается плазмоклеточный лейкоз, и у до 30% пациентов с миеломой выявляется внекостномозговой рецидив. Оба варианта прогрессии заболевания связаны с плохим прогнозом. Рекомендуется лечение с использованием

| Высокий риск                                                                                                                                                                                                                                                                     | Промежуточный риск                                                                                           | Стандартный риск                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Рецидив в сроки менее 12 месяцев после ВХТ с ауто-ТГСК</li><li>■ Прогрессия в течение 1-го года от установления диагноза</li><li>■ FISH del17p, t(14; 16), t(14; 20)</li><li>■ GEP (профиль экспрессии генов)</li></ul>                  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ FISH t(4; 14) 1q amp</li><li>■ Высокий митотический индекс</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Остальные варианты ММ, включая<ul style="list-style-type: none"><li>– трисомию;</li><li>– t(11; 14);</li><li>– t(6; 14)</li></ul></li></ul> |
| High risk                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intermediate risk                                                                                            | Standard risk                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Relapse in less than 12 months after HDCT with Autologous stem cell transplantation</li><li>■ Progression within 1 year from the diagnosis</li><li>■ FISH del17p, t(14; 16), t(14; 20)</li><li>■ GEP (gene expression profile)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ FISH t(4;14) 1q amp</li><li>■ High mitotic index</li></ul>           | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Other MM variants, including:<ul style="list-style-type: none"><li>– trisomy</li><li>– t(11; 14)</li><li>– t(6; 14)</li></ul></li></ul>     |

нового триплета с агентами, при возможности дополнительно с даратумумабом. Также рекомендуется проведение полихимиотерапии, включающей дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, цисплатин (DCEP) или VDT-PACE, или трансплантация стволовых клеток [12, 13].

Диагностика амилоидоза может существенно изменить лечение: гематологический ответ должен быть не ниже очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) (определяется разницей между вовлеченной и невовлеченной свободной легкой цепью, не более 4 мг/дл), большая осторожность при использовании леналидомида, назначение докситаксела и большее внимание мониторингу органов-мишеней (сердце, почки, печень) [14, 15].

### **Динамика рецидива**

Медленный биохимический рецидив обычно происходит поздно после последней терапии (более 2 лет) и проявляется медленным увеличением моноклонального белка. Время удвоения болезни относительно велико, и существует значительный временной промежуток между биохимическим рецидивом и дисфункцией органов-мишеней.

Ранний рецидив без высокого риска. В этих случаях повторное появление моноклонального белка обычно раньше (менее 2 лет после предыдущей терапии) и прогрессирование более быстрое, хотя и агрессивные черты, такие как быстрое поражение органов-мишеней или экстрамедуллярная болезнь, отсутствуют.

Ранний рецидив с признаками высокого риска. Пациенты часто имеют FISH высокого риска. Таким пациентам назначаются мультикомпонентные схемы (тройной или квадриплет), с лекарствами, которые пациент не получал ранее. Для пациентов с устойчивостью к большинству новых агентов схемы: DCEP или VDT-PACE с последующей второй ВХТ с ауто-ТГСК.

### **Рефрактерность**

Рефрактерную ММ можно разделить на два варианта: рецидивная/рефрактерная (Р/РММ) и первично-рефрактерная. Первично-рефрактерная множественная миелома (ПРММ) – это заболевание, при котором отсутствует минимальный ответ при проведении терапии спасения или прогрессирование в течение 60 дней от последнего курса лечения. Первично-рефрактерная миелома – это заболевание, при котором отсутствует минимальный ответ при проведении любого вида терапии. Рецидивирующая множественная миелома – это заболевание, которое прогрессирует и требует назначения лечения, но при этом отсутствуют признаки Р/РММ и ПРММ [16]. Пациенты, которые имеют рефрактерность к одному из препаратов ингибиторов протеасом или иммуномодулирующих препаратов, могут быть чувствительны к другому препарату из этого класса, но чаще с меньшей глубиной и частотой ответа в сравнении с использованием в качестве первичной терапии.

Предпочтительные схемы терапии пациентов с рефрактерной формой множественной миеломы представлены в табл. 2 (адаптировано из Siyang Leng et al. Hematology 2019, pp. 125–136).

Таблица 2  
Схемы терапии пациентов с рефрактерной формой множественной миеломы при различных клинических ситуациях

|                                                                              |                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Ранний рецидив, рефрактерный к леналидомиду                                  |                                                                |
| даратумаб/бортезомиб/дексаметазон                                            | молодые пациенты                                               |
| даратумаб/карфилзомиб/дексаметазон                                           |                                                                |
| карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон                                         | соматически сохранные пациенты                                 |
| карфилзомиб/помалидомид/дексаметазон*                                        |                                                                |
| иксазомиб/леналидомид/дексаметазон                                           | неудовлетворительный соматический статус или медленный рецидив |
| иксазомиб/дексаметазон                                                       |                                                                |
| Ранний рецидив, рефрактерный к бортезомибу                                   |                                                                |
| даратумаб/леналидомид/дексаметазон                                           |                                                                |
| карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон                                         | соматически сохранные пациенты                                 |
| леналидомид/дексаметазон                                                     | неудовлетворительный соматический статус                       |
| Двойная рефрактерность или поздний рецидив                                   |                                                                |
| даратумаб/помалидомид/дексаметазон                                           |                                                                |
| елотузумаб/помалидомид/дексаметазон                                          |                                                                |
| карфилзомиб/помалидомид/дексаметазон                                         |                                                                |
| бендамустин/бортезомиб/дексаметазон или бендамустин/леналидомид/дексаметазон |                                                                |
| Плазмоклеточный лейкоз (в рецидиве)                                          |                                                                |
| DCEP или VTD-PACE, затем алло- или ауто-ТГСК, если возможно                  |                                                                |
| даратумаб / новый ИП / новый ИМП / дексаметазон**                            |                                                                |
| Внекостномозговой рецидив                                                    |                                                                |
| даратумаб / новый ИП / новый ИМП / дексаметазон**                            |                                                                |
| алло- или ауто-ТГСК, если возможно                                           |                                                                |
| рассмотреть возможность лучевой терапии                                      |                                                                |
| Множественная миелома с поражением ЦНС [17]                                  |                                                                |
| комбинированная: системная и интратекальная терапия                          |                                                                |
| системная терапия должна включать ИМП                                        |                                                                |
| интратекальная терапия: метотрексат или цитарабин                            |                                                                |
| рассмотреть возможность лучевой терапии                                      |                                                                |

Примечания: ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; \* карфилзомиб при отсутствии сопутствующей кардиоваскулярной или легочной патологии; \*\* ингибитор протеасом (ИП) или иммуномодулирующий препарат (ИМП), который ранее пациент не получал.

Table 2  
Treatment regimens for patients with refractory multiple myeloma in various clinical situations

|                                          |                                               |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Early relapse refractory to lenalidomide |                                               |
| daratumumab/bortezomib/dexamethasone     | Young patients                                |
| carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone   | Somatically safe patients                     |
| carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone*  |                                               |
| ixazomib/lenalidomide/dexamethasone      | Unsatisfactory somatic status or slow relapse |
| ixazomib/dexamethasone                   |                                               |
| Early relapse refractory to bortezomib   |                                               |
| daratumumab/lenalidomide/dexamethasone   |                                               |
| carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone   | Somatically safe patients                     |
| lenalidomide/dexamethasone               | Unsatisfactory somatic status                 |
| Double refractoriness or late relapse    |                                               |
| daratumumab/pomalidomide/dexamethasone   |                                               |
| elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone    |                                               |

Table 2 end

|                                                                                                                                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Double refractoriness or late relapse                                                                                                                                                           |  |
| carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone                                                                                                                                                          |  |
| bendamustine/bortezomibe/dexamethasone or bendamustine/lenalidomide/dexamethasone                                                                                                               |  |
| Plasma cell leukemia (in relapse)                                                                                                                                                               |  |
| DCEP or VTD-PACE, then allotransplantation or autologous hemopoietic stem cell transplantation, if possible daratumumab / new proteasome inhibitor / new immunomodulatory drug / dexamethason** |  |
| Extramedullary relapse                                                                                                                                                                          |  |
| daratumumab / new proteasome inhibitor / new immunomodulatory drug / dexamethason**                                                                                                             |  |
| then allotransplantation or autologous hemopoietic stem cell transplantation; if possible, consider radiation therapy                                                                           |  |
| Multiple myeloma with central nervous system damage [17]                                                                                                                                        |  |
| Combined: system and intrathecal therapy                                                                                                                                                        |  |
| System therapy should include immunomodulatory drugs                                                                                                                                            |  |
| Intrathecal therapy: methotrexate or cytarabine                                                                                                                                                 |  |
| Consider radiation therapy                                                                                                                                                                      |  |

Notes: \* carfilzomib in absence of cardiovascular or pulmonary pathology; \*\* a proteasome inhibitor (PI) or immunomodulatory drug (UTI) that the patient has not previously received.

### Продолжение клинического случая

Соматический статус пациента оценивался как промежуточный, отсутствовали критерии рецидива высокого риска. Пациент рецидивировал с симптомами, обусловленными множественной миеломой (анемический синдром, остеодеструктивный синдром, почечная недостаточность), что потребовало смены терапии. Рецидив развился на фоне проведения лечения бортезомибом и ленолидомидом. С учетом отсутствия первичной резистентности к бортезомибу было принято решение о назначении лечения с использованием в схеме иксазомиба.

Иксазомиб, первый пероральный ингибитор протеосом, был одобрен более чем в 70 странах менее чем за 3 года для лечения пациентов с Р/РММ, которые ранее получали более одной линии терапии, на основании исследования TOURMALINE-MM1, в котором сообщается об общей частоте ответа (ЧОО) 78% и медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) 20,6 мес.

Хотя исходы и переносимость в рутинной клинической практике часто отличаются от данных, представленных в клинических испытаниях, увеличивается количество доказательств, свидетельствующих о том, что исходы у пациентов, получавших схемы на основе иксазомиба, сравнимы с таковыми в исследовании III фазы TOURMALINE-MM1.

Расширенный объединенный анализ с более длительным периодом наблюдения за терапией IRd из исследования INSIGHT MM (NCT02761187) и Чешского реестра моноклональных гаммопатий (RMG) для оценки эффективности IRd у пациентов с RRMM в рутинной клинической практике представлен в табл. 3 [18].

Этот объединенный анализ чешских регистров RMG и MM INSIGHT показывает, что эффективность IRd в повседневной клинической практике, включая ЧОО 74% и среднюю ВБП 20,9 месяца, сопоставима с эффективностью IRd, зафиксированной в исследовании TOURMALINE-MM1 (78% ЧОО, медиана ВБП 20,6 месяца) [19].

Как и в предыдущих отчетах исследований реальной клинической практики, пациенты, получавшие лечение с помощью IRd в ранних линиях терапии рецидива, имеют лучшие результаты по сравнению с более поздними линиями.



Таблица 3  
Эффективность IRd в реальной клинической практике: лучший ответ на терапию

| Ответ, %     | Все*<br>(N=105) | 2-я линия<br>(n=58) | 3-я линия<br>(n=28) | RMG*<br>(N=73†) | INSIGHT MM*<br>(N=32†) |
|--------------|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------|
| ОЧО (95% ДИ) | 74 (65–82)      | 91 (81–97)          | 57 (37–76)          | 71 (59–81)      | 81 (64–93)             |
| ≥ОХЧР        | 31              | 41                  | 25                  | 32              | 31                     |
| ПР           | 10              | 16                  | 7                   | 12              | 6                      |
| ОХЧР         | 21              | 26                  | 18                  | 19              | 25                     |
| ЧР           | 43              | 50                  | 32                  | 40              | 50                     |
| МР           | 8               | 3                   | 14                  | 8               | 6                      |
| СЗ           | 12              | 3                   | 25                  | 12              | 13                     |
| ПЗ           | 6               | 2                   | 4                   | 8               | 0                      |

Примечания: ОЧО – общая частота ответа, ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, МР – минимальная ремиссия, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания; \* данные со 2-й по >4-й линии; † у 73 из 113 пациентов в RMG был зарегистрирован первый ответ, у 32 из 50 пациентов в INSIGHT были зарегистрированы лучшие ответы.

Table 3  
Effectiveness of IRd in real clinical practice: the best response to therapy

| Response, %  | All*<br>(N=105) | 2-nd line<br>(n=58) | 3-rd line<br>(n=28) | RMG*<br>(N=73†) | INSIGHT MM*<br>(N=32†) |
|--------------|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------|
| GRF (95% CI) | 74 (65–82)      | 91 (81–97)          | 57 (37–76)          | 71 (59–81)      | 81 (64–93)             |
| ≥VGPR        | 31              | 41                  | 25                  | 32              | 31                     |
| CR           | 10              | 16                  | 7                   | 12              | 6                      |
| VGPR         | 21              | 26                  | 18                  | 19              | 25                     |
| PR           | 43              | 50                  | 32                  | 40              | 50                     |
| MR           | 8               | 3                   | 14                  | 8               | 6                      |
| SD           | 12              | 3                   | 25                  | 12              | 13                     |
| PD           | 6               | 2                   | 4                   | 8               | 0                      |

Notes: GRF – general response frequency, VGPR – very good partial response, CR – complete response, PR – partial response, MR – minimal response, SD – stable disease, PD – progressive disease; \*data from 2-nd to >4-th line; † 73 of 113 patients in RMG had the first response, 32 of 50 patients in INSIGHT had the best responses.

Таблица 4  
Характеристика пациентов ГУ «МНПЦ ХТГ»

| Характеристики                               | Все пациенты (N=16) |
|----------------------------------------------|---------------------|
| Средний возраст, годы (диапазон)             | 58,3                |
| Мужчины/женщины                              | 11/5                |
| Средний стаж болезни до иксазомиба, мес.     | 61,3                |
| ВХТ с ауто-ТГСК, n                           | 14                  |
| Двойная ВХТ с ауто-ТГСК, n                   | 5                   |
| Иксазомиб как вторая линия терапии, n        | 0                   |
| Иксазомиб как третья линия терапии и выше, n | 16                  |
| Среднее количество курсов иксазомиба         | 8,2                 |

Table 4  
Characteristics of patients of SI “MSPC STH”

| Characteristics                                   | All patients (N=17) |
|---------------------------------------------------|---------------------|
| Average age, years (range)                        | 58,3                |
| Men/women                                         | 11/5                |
| Average disease length before ixazomib, month     | 61.3                |
| HDCT with ASCT, n                                 | 14                  |
| Double HDCT and ASCT, n                           | 5                   |
| Ixazomib as the second line of therapy, n         | 0                   |
| Ixazomib as the third line of therapy and more, n | 16                  |
| Average number of Ixazomib courses                | 8.2                 |

**Таблица 5**  
**Эффективность применения комбинаций с иксазомибом в терапии рецидивной/рефрактерной множественной миеломы в реальной клинической практике**

| Результаты эффективности                |                           |
|-----------------------------------------|---------------------------|
| ОЧО (≥ЧР), %                            | 56,25                     |
| Среднее время до получения ответа, мес. | 3,4                       |
| Медиана время до прогрессии (ВБП), мес. | Не достигнута             |
| Медиана общей выживаемости (ОВ), мес.   | Не достигнута             |
| Выживаемость общая, %                   | 68,75±11,5 (на 9–32 мес.) |

**Table 5**  
**The effectiveness of the use of combinations with ixazomib in the treatment of recurrent/refractory multiple myeloma in real clinical practice**

| Effectiveness results                       |                             |
|---------------------------------------------|-----------------------------|
| GRF (≥PR), %                                | 56.25                       |
| Average time of response, months            | 3.4                         |
| Median of time to progression (PFS), months | Not reached                 |
| Median of overall survival (OS), months     | Not reached                 |
| Overall survival, %                         | 68.75±11.5 (on 9–32 months) |

В период 2017–2020 гг. на базе гематологических отделений ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» было проведено лечение 16 пациентов с рецидивной/рефрактерной множественной миеломой с использованием комбинированных схем, включающих иксазомиб.

Характеристика пациентов и режимов терапии, использованных в предшествующих линиях терапии, представлена в табл. 4.

Результаты лечения пациентов с P/P множественной миеломой представлены в табл. 5.

Полученные нами результаты соответствуют данным объединенного анализа чешских регистров RMG и MM INSIG для пациентов с двумя и более предшествующими линиями терапии множественной миеломы, что подтверждает повторяемость результатов клинических исследований препарата иксазомиб в реальной клинической практике.

### ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия первого рецидива является на сегодняшний день наиболее важной задачей в лечении ММ. Лечение рецидива должно выполняться обязательно трехкомпонентными схемами. Один из препаратов обязательно из нового поколения (иксазомиб, карфилзомиб, помалидомид). При достижении ответа терапия должна быть продолжена до развития рецидива или непереносимой токсичности.

В реальной клинической практике иксазомиб демонстрирует эффективность в лечении пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой множественной миеломы, сравнимую с данными клинических исследований. Воспроизводимость результатов вне рамок рандомизированных исследований позволяет врачу-клиницисту персонифицировать терапию пациентов с учетом факторов самого заболевания и характеристик пациента.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. (2017) Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*, vol. 31, no 11, pp. 2443–2448.
2. Unger J.M., Vaidya R., Hershman D.L., Minasian L.M., Fleury M.E. (2019) Systematic review and meta-analysis of the magnitude of structural, clinical, and physician and patient barriers to cancer clinical trial participation. *J Natl Cancer Inst.*, vol. 111, no 3, pp. 245–255.
3. Shah J.J. (2017) Analysis of Common Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients and Extrapolating Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 17, no 9, pp. 575–583.
4. Costa L. (2016) Differences between unselected patients and participants in multiple myeloma clinical trials in US: a threat to external validity. *Leuk Lymphoma*, vol. 57, no 12, pp. 2827–2832.
5. Fiala M.A. (2015) Socioeconomic status is independently associated with overall survival in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, vol. 56, no 9, pp. 2643–2649.
6. Pulte E. (2018) Survival of ethnic and racial minority patients with multiple myeloma treated with newer medications. *Blood Advances*, vol. 2, no 2, pp. 116–119.
7. Kumar S.K., Therneau T.M., Gertz M.A. (2004) Clinical Course Of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clin. Proc.*, vol. 79, no 7, pp. 872–874.
8. Leng S., Bhutani D., Lentzsch S. (2019) How I treat a refractory myeloma patient who is not eligible for a clinical trial. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, vol. 2019, no 1, pp. 125–136.
9. Wildes T.M., Anderson K.C. (2018) Approach to the treatment of the older, unfit patient with myeloma from diagnosis to relapse: perspectives of a US hematologist and a geriatric hematologist. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, vol. 30, no 1, pp. 88–96. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.88
10. Delforge M., Ludwig H. (2017) How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood*, vol. 129, no 17, pp. 2359–2367.
11. David Dingli (2017) Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 92, no 4, pp. 578–598.
12. Fernández de Larrea C., Kyle R.A., Durie B.G. (2013) International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, vol. 27, no 4, pp. 780–791.
13. Touzeau C., Moreau P. (2016) How I treat extramedullary myeloma. *Blood*, vol. 127, no 8, pp. 971–976.
14. Dispenzieri A., Dingli D., Kumar S.K. (2010) Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin lightchain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol*, vol. 85, no 10, pp. 757–759.
15. Wechalekar A.D., Whelan C. (2017) Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J.*, vol. 7, no 3, pp. e546. doi: 10.1038/bcj.2017.26
16. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B. (2011) International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, vol. 117, no 18, pp. 4691–4695.
17. Jurczyszyn A., Grzasko N., Gozzetti A. (2016) Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol*, vol. 91, no 6, pp. 575–580.
18. Hajek R. (2019) Closing the Efficacy and Effectiveness Gap: Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (Pts) Treated with Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone (IRd) in Routine Clinical Practice Remain Comparable to the Outcomes Reported in the Phase 3 Tofsi-1 Study. *Blood*, vol. 134, Issue Supplement 1, p. 1845.
19. Moreau P. (2016) Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, vol. 374, no 17, pp. 1621–1634.

---

Подана/Submitted: 26.04.2021

Принята/Accepted: 12.05.2021

Контакты/Contacts: v.koshkevich@gmail.com