

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-100-102



**Для цитирования:** Семочкин С.В. По материалам семинара Совета экспертов журнала «Онкогематология» «Современные подходы к лечению рефрактерной множественной миеломы». Онкогематология 2021;16(4):100–2. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-100-102.

**For citation:** Semochkin S.V. Based on the seminar materials of the “Oncohematology” Journal Experts Council “Modern approaches to the refractory multiple myeloma treatment”. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):100–2. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-100-102.

## По материалам семинара Совета экспертов журнала «Онкогематология» «Современные подходы к лечению рефрактерной множественной миеломы»

20 мая 2021 г.

Предметом интереса мероприятия, прошедшего 20.05.2021 в online-режиме, было обсуждение современных возможностей лечения множественной миеломы, ставших доступными в нашей стране. Семинар прошел под председательством д.м.н., профессора П.А. Зейналовой, заместителя директора Онкологического центра, заведующего отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». В ходе мероприятия был представлен ряд важных докладов ведущих специалистов в области диагностики и лечения парапротеинемических гемобластозов.

Семинар открыл сообщением «Молекулярная биология множественной миеломы как основа таргетной терапии» профессор С.В. Семочкин, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена. В докладе был подробно освещен патогенез множественной миеломы (ММ), представляющий собой сложный комплексный процесс, приводящий к репликации клона злокачественных плазматических клеток. К сожалению, хорошо изучены лишь некоторые этапы этого процесса. ММ предшествует незлокачественная стадия, получившая название моноклональной гаммапатии неясного значения (МГНЗ). В условиях популяционного скрининга МГНЗ диагностируется у 3 % людей старше 50 лет, при этом данное неопределенное состояние будет трансформироваться в ММ лишь в 1–2 % случаев в год. У части больных удастся проследить промежуточную стадию между МГНЗ и ММ — тлеющую миелому. Исходной нормальной клеткой, рассматриваемой в качестве предшественника клональных миеломных клеток, считается зрелая постгерминальная плазматическая клетка [1].

Возникновение клональных плазматических клеток при МГНЗ запускается первичными молекулярно-генетическими мутациями, приводящими к абнормальному ответу на антигенную стимуляцию. Большинство мутаций на стадии МГНЗ представлены транслокациями с вовлечением локуса генов IgH либо генетической нестабильностью, манифестирующей гипердиплоидностью [2]. Транслокации с вовлечением IgH диагностируются с помощью флуоресцентной

гибридизации *in situ* в 50 % случаев МГНЗ и тлеющей миеломы, в 55–73 % случаев ММ, в 85 % случаев плазмноклеточных лейкозов и более чем в 90 % культур миеломных клеток человека [3]. Результатом указанных транслокаций является юкстапозиция отдельных онкогенов, таких как MMSET, c-maf, mafB, генов циклинов D1 и D3 с отдельным хромосом в активный промоторный регион локуса IgH на хромосоме 14q32, что приводит к гиперэкспрессии конкретного онкогена и запускает малигнизацию. Факт отсутствия мутаций в части случаев МГНЗ и тлеющей миеломы предполагает наличие других более ранних молекулярных событий. Под таковыми в настоящее время понимают эпигенетические изменения, проявляющиеся в последовательно нарастающей от МГНЗ до агрессивных форм ММ степенью гипометилирования геномной ДНК опухолевой клетки. Одними из следствий этого процесса являются гиперактивация гена *IRF4* и подавление вторичного выключения гена *MYC*, которое требуется для дифференцировки нормальной короткоживущей плазматической клетки [4]. Процесс онкогенеза при ММ идет по пути формирования «бессмертной» плазматической клетки, нарушения клеточного цикла и подавления способности индуцировать апоптоз в ответ на грубые изменения геномной ДНК.

Иммуномодулирующие препараты (immunomodulatory drugs, IMiDs) представляют собой класс химических производных талидомида, обладающих выраженной противоопухолевой активностью, которая реализуется посредством прямого ингибирования роста клеток ММ и стимуляции иммунных эффекторных клеток [5]. Непосредственной молекулярной мишенью всех IMiDs является белок cereblon (CRBN),

выполняющий функцию субстратного рецептора особого фермента — убиквитинлигазы E3, содержащей RING-домен (сокращенно CRL4<sup>CRBN</sup> E3-лигаза). Результат взаимодействия IMiDs с этим ферментным комплексом — протеасомная деградация 2 важных лимфоцитарных факторов транскрипции Ikaros и Aiolos [6].

Помалидомид — IMiD 3-го поколения, одобренный для лечения больных MM с двойной рефрактерностью. Препарат продемонстрировал высокую цитотоксическую активность в экспериментальных моделях опухолей, рефрактерных к леналидомиду. В частности, помалидомид способен подавлять систему *IRF4/MYC* в леналидомид-резистентных клеточных линиях, запуская процесс апоптотической гибели [7]. В докладе С.В. Семочкин коснулся фармакокинетики помалидомида, изученной в ранних фазах клинических исследований. В первом протоколе I фазы были исследованы дозы помалидомида 1, 2, 5 и 10 мг [8]. Максимально переносимая доза составила 2 мг в день, а применение препарата в дозе 5 мг в день сопровождалось выраженной гематологической токсичностью. Промежуточные дозы 3 и 4 мг тогда не проверялись. В исследовании I/II фазы MM-002 тестирование шло начиная с 1 мг в день с шагом +1 мг. Помалидомид назначали с 1-го по 21-й день, повторяя цикл каждые 28 дней (схема 1–21/28). Максимально переносимая доза составила 4 мг в день, а в случае 5 мг исследователи снова столкнулись с дозолимитирующей гематологической токсичностью [9]. В исследовании II фазы клиники Мейо помалидомид назначали в дозе 2 мг либо 4 мг в день постоянно (схема 1–28/28) в комбинации с дексаметазоном [10]. Сперва было набрано 35 пациентов на лечение в дозе 2 мг в день, затем еще 35 пациентов — на 4 мг в день. Это были сильно предлеченные пациенты с медианой линий предшествующей терапии, равной 6. Ответ на терапию отмечен у 26 и 28 % больных с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) 6,5 и 3,2 мес соответственно. Общая выживаемость (ОВ) за 6 мес составила 78 и 67 % соответственно без достоверных различий между группами.

Сниженная стартовая доза помалидомида 2 мг в день может обсуждаться у пациентов с цитопениями, обусловленными истощением костномозговых резервов. В случае миелосупрессии, являющейся результатом выраженной инфильтрации костного мозга миеломными клетками ( $\geq 50\%$ ), следует придерживаться общепринятой стартовой дозы 4 мг в день.

Далее семинар продолжил заведующий отделением высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов НМИЦ гематологии к.м.н. М.В. Соловьев с докладом «Помалидомид в терапии рецидива MM,отягощенного двойной рефрактерностью». В сообщении были представлены современные алгоритмы лечения MM, принятые в России. Основной темой доклада было обсуждение клинической эффективности схемы Pd (помалидомид/дексаметазон) по данным исследо-

вания III фазы CC-4047-MM-003 [11]. В общей сложности в протокол были включены 455 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной MM с доказанной двойной рефрактерностью. В соотношении 2:1 пациентов рандомизировали на 2 терапевтические группы: 1) помалидомид 4 мг в день (схема 1–21/28) в комбинации с низкими дозами дексаметазона ( $n = 302$ ); 2) высокие дозы дексаметазона ( $n = 153$ ). Общего ответа достигли 32 и 10 % ( $p < 0,0001$ ) больных с медианой его продолжительности 7,0 и 6,1 мес соответственно. При медиане наблюдения 10 мес продемонстрировано значительное преимущество по медианам ВБП (4,0 мес против 1,9 мес; отношение рисков (ОР) 0,48; 95 % доверительный интервал 0,39–0,60;  $p < 0,0001$ ) и ОВ (12,7 мес против 8,1 мес; ОР 0,74; 95 % доверительный интервал 0,56–0,97;  $p = 0,0285$ ). Разница в ОВ была сглажена за счет перекрестного характера исследования. Около половины больных группы дексаметазона в точке прогрессирования переключались в дополнительное гуманитарное исследование и получали лечение помалидомидом.

В настоящее время комбинация Pd рассматривается в качестве базисной схемы новых триплетов с включением моноклональных антител элутузумаба (EloPd) и изатуксимаба (IsaPd). В докладе М.В. Соловьев представил анализ соответствующих исследований ELOQUENT-3 и ICARIA-MM. Подробно были освещены методы профилактики и лечения наиболее важных нежелательных явлений, ассоциирующихся с применением схемы Pd (миелосупрессия, тромбоэмболические осложнения и инфекции). Обсуждались вопросы антибактериальной профилактики, ступенчатой коррекции дозы помалидомида [12] и применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Эффективность подобной терапии была проиллюстрирована собственным клиническим наблюдением пациента с рецидивирующей и рефрактерной MM с двойной рефрактерностью, достигшего частичной ремиссии после 3 циклов Pd и удержавшего полученный ответ на протяжении последующих 46 циклов применения данной программы.

Семинар Совета экспертов завершил доклад «Место полностью перорального триплета в лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной MM», представленный профессором П.А. Зейналовой, заведующим отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». В докладе было подчеркнуто, что поиск оптимальных терапевтических стратегий лечения MM продолжается, но убедительно можно сказать, что комбинации из 3 препаратов в большинстве ситуаций имеют несомненное преимущество по сравнению с двойными схемами. В частности, высокую эффективность продемонстрировали триплеты, включающие комбинацию Rd (леналидомид + дексаметазон) с ингибиторами протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб). Стандартом лечения рецидивирующей/рефрактерной MM в настоящее время становится модель длительной

терапии, преследующей цель продолжительного контроля над заболеванием, последовательного углубления ответа и пролонгирования выживаемости. Примером подобной тактики служит комбинация иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном (IxaRd), анализ эффективности которой был подробно представлен в докладе. В двойном слепом сравнительном исследовании III фазы TOURMALINE-MM1 были рандомизированы 722 пациента с рецидивирующей ММ в группы IxaRd и плацебо-Rd [13]. Полной ремиссии достигли 12 и 7 % пациентов, а общая частота ответов составила 78,3 и 71,5 % соответственно ( $p = 0,04$ ). Медиана ВБП достигла 20,6 мес в группе IxaRd и 14,7 мес в группе плацебо-Rd (ОР 0,74;  $p = 0,01$ ). Преимущество по ВБП получено во всех группах пациентов, включая высокий цитогенетический риск, низкий клиренс креатинина, стадию III по ISS и возраст >75 лет. В сообщении были обсуждены результаты клинических исследований реальной клинической практики,

подтверждающие воспроизводимость и безопасность схемы IxaRd.

В заключение П.А. Зейналова подвела итоги семинара и обозначила перспективные направления совершенствования тактики лечения ММ. Проведение данного мероприятия позволило широкому кругу специалистов поделиться профессиональным опытом и познакомиться с последними экспериментальными и клиническими данными в области терапии ММ.

**С.В. Семочкин,**  
д.м.н., профессор, главный научный сотрудник  
Московского научно-исследовательского  
онкологического института им. П.А. Герцена —  
филиала ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр радиологии»  
Минздрава России, профессор кафедры онкологии,  
гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский  
национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Rustad E.H., Yellapantula V., Leongamornlert D. et al. Timing the initiation of multiple myeloma. *Nat Commun* 2020;11(1):1917. DOI: 10.1038/s41467-020-15740-9.
2. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127(24):2955–62. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200.
3. Oliva S., De Paoli L., Ruggeri M. et al. A longitudinal analysis of chromosomal abnormalities in disease progression from MGUS/SMM to newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. *Ann Hematol* 2021;100(2):437–43. DOI: 10.1007/s00277-020-04384-w.
4. Remesh S.G., Santosh V., Escalante C.R. Structural studies of IRF4 reveal a flexible autoinhibitory region and a compact linker domain. *J Biol Chem* 2015;290(46):27779–90. DOI: 10.1074/jbc.M115.678789.
5. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология* 2010;5(1): 21–31. [Semochkin S.V. Biological basis of immunomodulatory preparations using in treatment of multiple myeloma. *Oncohematology* 2010;5(1):21–31. (In Russ.).]
6. Cipitelli M., Stabile H., Kosta A. et al. Role of Aiolos and Ikaros in the antitumor and immunomodulatory activity of IMiDs in multiple myeloma: better to lose than to find them. *Int J Mol Sci* 2021;22(3): 1103. DOI: 10.3390/ijms22031103.
7. Rychak E., Mendy D., Shi T. et al. Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic anti-tumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2016;172(6): 889–901. DOI: 10.1111/bjh.13905.
8. Schey S.A., Fields P., Bartlett J.B. et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3269–76. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.052.
9. Richardson P.G., Siegel D., Baz R. et al. Phase I study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2013;121(11):1961–7. DOI: 10.1182/blood-2012-08-450742.
10. Lacy M.Q., Allred J.B., Gertz M.A. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118(11):2970–5. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348896.
11. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
12. Помалидомид. Инструкцию по медицинскому применению. Доступно по: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6668.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6668.htm). [Pomalidomide. Instructions for medical use. Available at: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6668.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6668.htm). (In Russ.).]
13. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.