

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>

Очень хорошая частичная ремиссия – предиктор выживаемости без прогрессирования пациентов с множественной миеломой

А.С. Лучинин¹, С.В. Семочкин^{2, 3}

¹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Александр Сергеевич Лучинин glivec@mail.ru

Цель исследования – изучение достижения очень хорошей частичной ремиссии или лучшего ответа на лечение (ОХЧР+) в качестве суррогатного предиктора выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Выполнен систематический обзор литературы в базе данных MEDLINE (2010–2023 гг.) и среди материалов гематологических и онкологических конгрессов (2020–2022 гг.) для выявления исследований, в которых сообщалось о медиане ВБП и частоте ОХЧР+. Взаимосвязь между медианой ВБП и частотой ОХЧР+ анализировалась с помощью взвешенной корреляции Спирмена и методом линейной регрессии. В анализе использовали данные из 182 оригинальных исследований, включая реальную клиническую практику, в которых приняли участие 34 443 пациента.

Результаты. Корреляция частоты ОХЧР+ с медианой ВБП была низкой, но статистически значимой (взвешенный по числу пациентов или по году публикации коэффициент Спирмена $r = 0,61$). В то же время в отдельных когортах пациентов сила корреляции частоты ОХЧР+ с ВБП была выше (для рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы $r = 0,69$, при терапии моноклональными антителами $r = 0,81$). Важными факторами, влияющими на ВБП, кроме достижения ОХЧР+, также являются линия терапии и аутологичная трансплантация стволовых клеток. Согласно финальной скорректированной модели линейной регрессии, с учетом названных факторов увеличение частоты ОХЧР+ на 1 процентный пункт прогнозирует прирост медианы ВБП на 0,21 мес.

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что достижение ОХЧР+ является предиктором ВБП, который можно рассматривать в качестве универсальной ранней контрольной точки, определяющей прогноз течения множественной миеломы независимо от вида терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, выживаемость без прогрессирования, очень хорошая частичная ремиссия, прогноз

Для цитирования: Лучинин А.С., Семочкин С.В. Очень хорошая частичная ремиссия – предиктор выживаемости без прогрессирования пациентов с множественной миеломой. Онкогематология 2024;19(1):51–5. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>

Very good partial remission predicts progression-free survival in patients with multiple myeloma

A.S. Luchinin¹, S.V. Semochkin^{2, 3}

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Aleksandr Sergeevich Luchinin glivec@mail.ru

Aim. To examine the role of very good partial response or better (VGPR+) as a surrogate predictor of progression-free survival (PFS) in multiple myeloma (MM) patients.

Materials and methods. A systematic literature review of MEDLINE database (2010–2023) and materials presented at hematology and cancer congresses (2020–2022) was performed to identify studies reporting median progression-free survival (PFS) and the rate of very good partial response (VGPR+). The study used Spearman's weighted correlation and linear regression methods to analyze the association between median PFS and VGPR+. A total of 34,443 patients were involved in 182 original studies that included real-world clinical practice data.

Results. Based on the number of patients or year of publication, the correlation between VGPR+ and median PFS was statistically significant (Spearman coefficient $r = 0.61$), but low. For refractory/recurrent MM ($r = 0.69$) and for monoclonal antibody therapy ($r = 0.81$), the correlation between VGPR+ and PFS was stronger. In addition to achieving VGPR+, the line of therapy and autologous stem cell transplantation also played an important role in determining PFS. Based on these factors, an increase of one percentage point in VGPR+ predicted a 0.21-month increase in median PFS in the final adjusted linear regression model.

Conclusion. In this study, VGPR+ was found to predict PFS, making it a universal early point of reference for MM prognosis regardless of the treatment type.

Keywords: multiple myeloma, progression-free survival, very good partial response, prognosis

For citation: Luchinin A.S., Semochkin S.V. Very good partial remission predicts progression-free survival in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1):51–5. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>

Введение

Множественная миелома (ММ) — 2-я по распространенности гематологическая злокачественная опухоль. Ежегодно диагноз ММ ставят примерно 140 тыс. пациентам во всем мире [1]. Терапия ММ включает различные комбинированные схемы лечения с большим числом лекарственных препаратов из разных фармакологических групп: ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодуляторов (леналидомид, помалидомид), моноклональных антител и их конъюгатов (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб, белантамаб мафодотин) и др. Активно применяется высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (ауто-ТГСК), развивается направление CAR-T-клеточной терапии (CAR — химерный антигенный рецептор) [2]. Быстро увеличивающийся спектр терапевтических опций предоставляет возможность для широкого выбора методов терапии пациентов как с впервые диагностированной, так и с рефрактерной и рецидивирующей формами ММ.

Одобрение новых методов лечения основано на достижении конечных контрольных точек (end-points) в клинических исследованиях, таких как выживаемость без прогрессирования (ВБП) или общая выживаемость (ОВ). Ускоренное одобрение от регуляторных органов в некоторых случаях можно получить досрочно, используя более ранние контрольные точки, например ответ на лечение с последующим предоставлением дополнительных доказательств по выживаемости [3].

Поскольку продление жизни больных ММ является основным приоритетом для самих пациентов и врачей, важно изучать и понимать характер взаимосвязи между ранними и конечными точками, достигаемыми в процессе терапии. Например, ВБП можно считать суррогатным предиктором ОВ, а достижение отрицательного статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) — суррогатным предиктором ВБП [4, 5]. В то же время количество исследований, посвященных

изучению корреляции первичного ответа на лечение больных ММ с ВБП и ОВ, остается малочисленным [6, 7]. Озвученная проблема требует более глубокого изучения, особенно на фоне активно меняющегося ландшафта клинических исследований. Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) является одним из наиболее широко используемых критериев эффективности терапии больных ММ в реальной клинической практике (РКП). Согласно критериям Международной группы по изучению ММ, ОХЧР определяется как снижение уровня М-протеина в крови или моче на 90 % и более от исходного [8]. В отличие от МОБ и полного ответа, для подтверждения которого требуется выполнение теста иммунофиксации, правильная и своевременная диагностика ОХЧР доступна во всех гематологических отделениях и центрах с использованием электрофореза белков сыворотки и/или мочи.

Цель исследования — изучение достижения очень хорошей частичной ремиссии или лучшего ответа на лечение (ОХЧР+) в качестве суррогатного предиктора ВБП у больных ММ в интервенционных исследованиях, включая опубликованные данные РКП.

Материалы и методы

В процессе набора данных выполнен систематический обзор научных медицинских статей, связанных с лечением больных ММ, опубликованных в период с 2010 по 2023 г. в национальной медицинской библиотеке США MedLine (поисковая система PubMed). Также просмотрены рефераты гематологических конгрессов с 2020 по 2022 г. Найденные публикации подлежали включению в анализ, если они представляли собой интервенционные исследования (рандомизированные клинические испытания или РКП), в которых сообщалось о частоте ОХЧР+ и медиане ВБП у больных ММ независимо от линии и вида терапии, в том числе экспериментальные методы лечения. Извлеченные из публикаций данные, включая информацию о дизайне исследования, числе и профиле пациентов

записывали в заранее подготовленный табличный шаблон Excel для дальнейшего статистического анализа.

Для оценки взаимосвязи между частотой ОХЧР+ и ВБП применяли корреляцию Спирмена, взвешенную по размеру выборки в каждой группе исследования и по другим характеристикам. Согласно критериям Института качества и эффективности в здравоохранении (IQWiG), сила корреляционной взаимосвязи классифицировалась как низкая ($r \leq 0,7$), средняя ($0,7 < r < 0,85$) или высокая ($r \geq 0,85$) [9].

Для оценки прироста ВБП использовали нескорректированные и скорректированные модели линейной регрессии:

$$\text{медиана ВБП (в месяцах)} = \beta_0 + \beta_1 \times k,$$

где β_0 — интерсепт, β_1 — коэффициент для каждой единицы измерения предиктора k , например для ОХЧР+ — для каждого процентного пункта.

Допущения линейных регрессионных моделей были проверены с помощью диаграмм рассеяния. Корректирующие ковариаты включали линию терапии (1 или 2+), ауто-ТГСК, применение моноклональных антител.

Прогностическую ценность моделей определяли на основании таких критериев, как информационный критерий Акаике (AIC), байесовский информационный критерий (BIC), скорректированный коэффициент детерминации R^2 , а также среднеквадратичная ошибка.

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения R (версия 4.1.2; <https://www.R-project.org>) и RStudio.

Результаты

В процессе поиска литературы найдено 182 оригинальных исследования, в которых суммарно приняли участие 34443 пациента. Из них: рандомизированные клинические исследования — 67, нерандомизированные исследования — 74, данные РКТ — 41. В 59 исследованиях описывались результаты 1 линии терапии, в 124 — лечение рефрактерной/рецидивирующей ММ. Общее число уникальных терапевтических опций равнялось 102.

Корреляция частоты ОХЧР+ с медианой ВБП в общей группе была низкой (взвешенный по числу пациентов или по году публикации коэффициент Спирмена $r = 0,61$; $p < 0,0001$). Нескорректированный коэффициент корреляции частоты ОХЧР+ с медианой ВБП у пациентов в 1-й линии равнялся 0,4 ($p = 0,0001$), на 2+ линиях лечения — 0,69 ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Значение коэффициента корреляции оставалось аналогичным по данным как клинических исследований, так и РКТ ($r = 0,61$; $p < 0,0001$). Исключение из выборки исследований, в которых для лечения пациентов с ММ применяли ауто-ТГСК, не влияло на результат. В то же время взвешенная корреляция Спир-

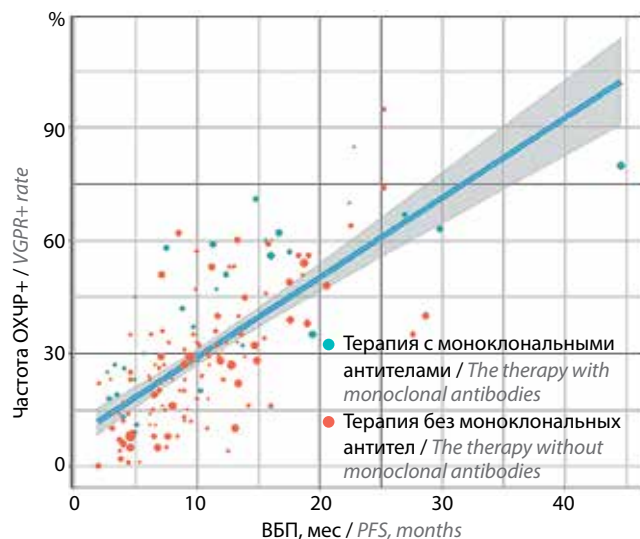


Рис. 1. Взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и медианой ВБП по результатам интервенционных исследований у пациентов с множественной миеломой в 1-й линии терапии. Здесь и на рис. 2, 3: ОХЧР+ — очень хорошая частичная ремиссия или лучший ответ; ВБП — выживаемость без прогрессирования. На диаграмме рассеяния изображена линейная модель (центральная синяя линия), наложенная на исходные данные, а размер точек указывает на относительный размер выборки в каждом из исследований. Линия регрессии отражает направление и тенденцию распределения и взаимосвязи данных

Fig. 1. Data correlation between VGPR+ rate and median PFS in patients with multiple myeloma based on the results of interventional studies in the 1st line therapy patients. Here and in Fig. 2, 3: VGPR+ — very good partial response or better; PFS — progression-free survival. The scatterplot depicts a linear model (central blue line) overlaid on the original data, and the size of the dots indicates the relative sample size of each study. The regression line reflects the direction and trend of the data distribution and association

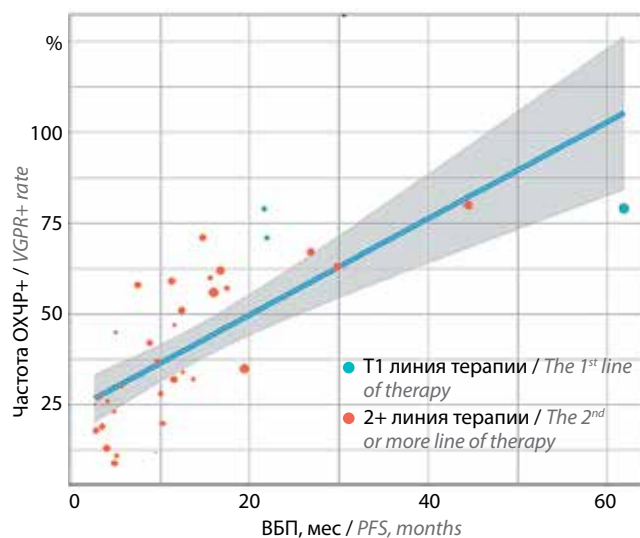


Рис. 2. Взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и медианой ВБП у пациентов с множественной миеломой по результатам интервенционных исследований с применением моноклональных антител

Fig. 2. Data correlation between VGPR+ rate and median PFS in patients with multiple myeloma based on the results of interventional studies with using of monoclonal antibodies

мена с учетом применения в терапии моноклональных антител была средней ($r = 0,81$; $p < 0,0001$) (рис. 2).

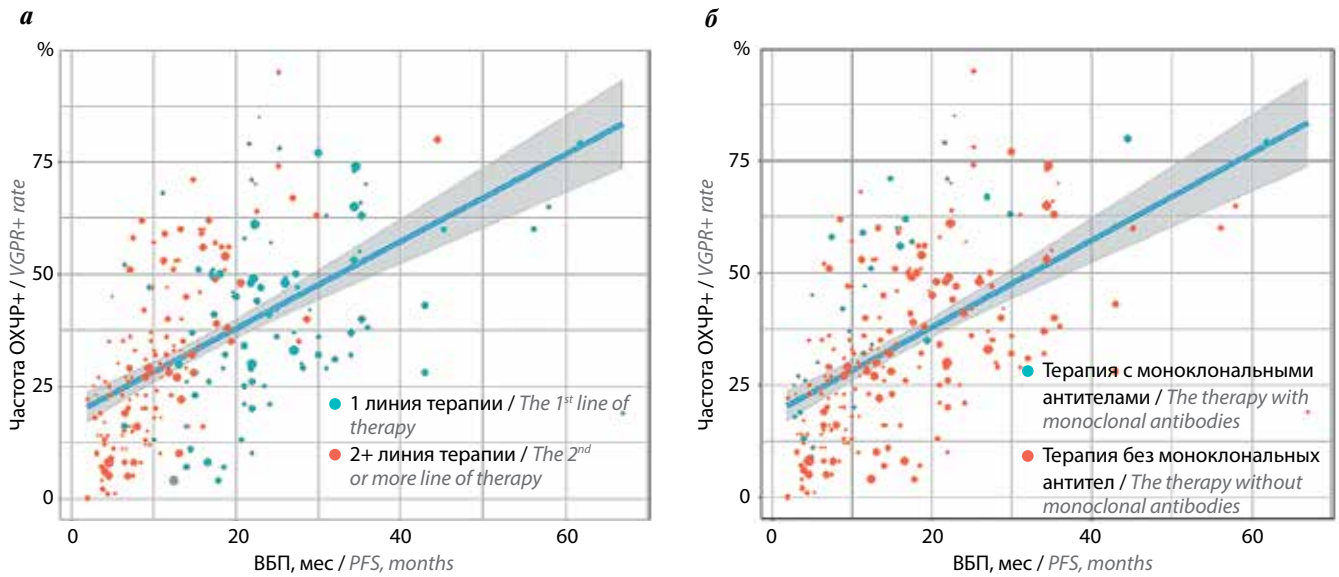


Рис. 3. Взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и медианой ВБП у пациентов с множественной миеломой по результатам всех интервенционных исследований: а – стратификация по линиям терапии; б – стратификация по терапии с моноклональными антителами и без них
Fig. 3. Data correlation between VGPR+ rate and median PFS in patients with multiple myeloma based on the results of all interventional studies: а – stratification by therapy lines; б – stratification by therapy with or without monoclonal antibodies

Согласно общей линейной модели линейная взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и ВБП была статистически значимой ($p < 0,0001$), при этом каждый процентный пункт увеличения частоты ОХЧР+ прогнозировал прирост медианы ВБП на 0,29 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,35) (рис. 3, а). Характеристики общей модели: AIC = 1689, BIC = 1699, $R^2 = 0,326$, среднеквадратичная ошибка на исходной выборке 65 (средняя ошибка предсказания ВБП ± 8 мес).

Когда к модели добавили линию терапии ММ, а также учли проведенную ауто-ТГСК, результат изменился и модель стала более точной. Каждый процентный пункт увеличения частоты ОХЧР+ предсказывал прирост медианы ВБП на 0,21 мес (95 % ДИ 0,17–0,25; $p < 0,0001$), 1 линия терапии – на 9,7 мес (95 % ДИ 8,1–11,4; $p < 0,0001$), ауто-ТГСК – на 8,4 мес (95 % ДИ 5,5–11,3; $p < 0,0001$). Характеристики модели: AIC = 1532, BIC = 1549, $R^2 = 0,652$, среднеквадратичная ошибка на исходной выборке 33 (средняя ошибка предсказания ВБП $\pm 5,7$ мес). Добавление к модели фактора назначения моноклональных антител не улучшило ее свойства (рис. 3, б).

Обсуждение

Ответ на лечение является ключевым суррогатным фактором прогноза ВБП и, как следствие, ОВ больных ММ. Чем эффективнее лечение и чем глубже ответ на терапию, тем более благоприятным выглядит прогноз заболевания. Использование МОБ с данной целью в условиях РКП не всегда возможно из-за технических и финансовых ограничений. В то же время ОХЧР+ – простой и доступный метод оценки эффективности ответа на лечение больных ММ независимо от вида применяемой терапии. Таким образом, анализ

взаимосвязи между частотой ОХЧР+ и ВБП являлся актуальной целью.

В представленном исследовании выявлена корреляционная и линейная регрессионная взаимосвязь между значениями ОХЧР+ и медианой ВБП. Важными факторами, влияющими на ВБП, также являются линия терапии и ауто-ТГСК. Согласно финальной скорректированной модели с учетом линии терапии и консолидации с ауто-ТГСК, увеличение ОХЧР+ на один процентный пункт прогнозирует прирост медианы ВБП на 0,21 мес.

Важно отметить, что этот анализ включал как РКИ, так и данные РКП, доказательную силу последних часто недооценивают. Согласно диаграммам рассеяния и коэффициентам корреляции линейная взаимосвязь между частотой ОХЧР+ и ВБП в общей группе является слабой с большой дисперсией (см. рис. 1, 2). Это обусловлено высокой гетерогенностью исследований, из которых получены данные. В отдельных когортах пациентов сила корреляционной взаимосвязи между ОХЧР+ и медианой ВБП является средней или близкой к таковой (для рефрактерной/рецидивирующей ММ $r = 0,69$, при терапии моноклональными антителами $r = 0,81$) (см. рис. 3).

Заключение

Лечение ММ крайне разнообразно, пациенты имеют различный клинический профиль, могут получать широкий спектр терапевтических опций и быть рефрактерными к разному количеству и классам лекарственных препаратов. Достижение ОХЧР+ является предиктором ВБП по данным как РКИ, так и РКП, что можно рассматривать в качестве универсальной ранней контрольной точки, определяющей прогноз течения ММ в целом.

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

1. Hemminki K., Försti A., Houlston R., Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer* 2021;149(12):1980–96. DOI: 10.1002/ijc.33762
2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(8):1086–107. DOI: 10.1002/ajh.26590
3. Daniele P., Mamolo C., Cappelleri J.C. et al. Overall and complete response rates as potential surrogates for overall survival in relapsed/refractory multiple myeloma. *Fut Oncol* 2023;19(6):463–71. DOI: 10.2217/fon-2022-0932
4. Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018;132(23):2456–64. DOI: 10.1182/blood-2018-06-858613
5. Ficek J., Kalaitzaki E., Yuan S.S. et al. Association of minimal residual disease negativity rates with progression free survival in frontline therapy trials for newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023;23(5):e213–21. DOI: 10.1016/j.clml.2023.02.005
6. Goldschmidt H., Dimopoulos M.A., Rajkumar S.V. et al. Deepening responses associated with improved progression-free survival with ixazomib *versus* placebo as posttransplant maintenance in multiple myeloma. *Leukemia* 2020;34(11):3019–27. DOI: 10.1038/s41375-020-0819-8
7. Daniele P., Mamolo C., Cappelleri J.C. et al. Response rates and minimal residual disease outcomes as potential surrogates for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *PLoS One* 2022;17(5):e0267979. DOI: 10.1371/journal.pone.0267979
8. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
9. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med* 2017;15(1):134. DOI: 10.1186/s12916-017-0902-9

Вклад авторов

А.С. Лучинин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
С.В. Семочкин: участие в разработке дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Luchinin: data collection for analysis, statistical data analysis, the article writing;
S.V. Semochkin: the study design development, the article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Лучинин / A.S. Luchinin: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>
С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The research study was performed without external funding.