

Анализ результатов лечения больных множественной миеломой в условиях реальной клинической практики на примере одного гематологического центра

© Лучинин А. С., Минаева Н. В.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Несмотря на значительное улучшение терапевтических возможностей, у больных множественной миеломой (ММ) сохраняется волнообразное течение заболевания с периодами ремиссий и рецидивов, что требует назначения новых линий терапии. **Методы.** Мы проанализировали виды и результаты лечения, показатели отсева (ПО) — доля выбывших из программной терапии, а также рефрактерность к терапии на разных линиях у 447 пациентов с ММ в период с 2010 по 2022 гг. **Результаты.** Частота ПО составила 17% между 1-й и 2-й, 15% между 2-й и 3-й и 25% между 3-й и 4-й линиями терапии. Согласно многофакторному регрессионному анализу единственным значимым предиктором, увеличивающим риск отсева пациента по причине прогрессии или смерти, был высокий риск ММ. Частота рефрактерности к бортезомибу, леналидомиду или даратумумабу увеличивается с каждой новой прогрессией ММ. Доля пациентов с двойной рефрактерностью после 1-й, 2-й и 3-й линий терапии составила 6%, 26% и 53% соответственно, с тройной рефрактерностью после 3-й линии терапии — 54%. Наличие рефрактерности к бортезомибу или леналидомиду снижало шансы достижения очень хорошего частичного ответа или выше (ОХЧР+) в 2,6 раза. В целом частота общего ответа и ОХЧР+ уменьшалась с каждой новой линией терапии с 74% и 53% на 1-й линии до 25% и 15% на 4-й линии терапии. Медиана общей выживаемости (ОВ) во всей популяции равнялась 7,6 лет, ожидаемая 5-летняя ОВ — 67%, 10-летняя ОВ — 44%. Медиана выживаемости без прогрессии (ВБП) составила 20 мес. на 1-й линии терапии, 19 мес. на 2-й и 7 мес. на 3-й линии, а ожидаемая 5-летняя ВБП — 25%, 18% и 10% соответственно. **Выводы:** в связи с этим мы наблюдаем сохраняющуюся тенденцию в использовании цисплатин-содержащих схем химиотерапии «спасения», особенно у пациентов с агрессивным течением, включая экстрамедуллярные формы ММ. Эти пациенты могли бы стать кандидатами для терапии биспецифическими антителами и CAR T-клеточной терапии, но в России эти опции пока не доступны.

Ключевые слова: множественная миелома; общая выживаемость; выживаемость без прогрессирования; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; рефрактерность к терапии; показатель отсева

Для цитирования: Лучинин А. С., Минаева Н. В. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой в условиях реальной клинической практики на примере одного гематологического центра. *Качественная клиническая практика.* 2023;(3):29–37. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-29-37>

Поступила: 04 августа 2023 г. **Принята:** 10 августа 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

Real-world assessment of treatment multiple myeloma patients on the example of one hematology center

© Alexander S. Luchinin, Natalya V. Minaeva

The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRIHBT), Kirov, Russian Federation

Abstract. Relevance. Despite significant improvements in therapeutic options, patients with multiple myeloma (MM) experience a series of remissions and relapses requiring further lines of therapy, which requires the prescription of new lines of therapy. **Methods.** We analyzed the types and outcomes of treatment, attrition rates (AR) — the proportion of patients who dropped out of program therapy, and refractoriness to different lines of therapy (LOT) in 447 patients with MM between 2010 and 2022. **Results.** The AR was 17% between LOT-1 and LOT-2, 15% between LOT-2 and LOT-3, and 25% between LOT-3 and LOT-4. In multivariate regression analysis, only high MM risk significantly increased AR risk. Each new progression of MM increased the number of patients with refractory to bortezomib, lenalidomide, or daratumumab. After LOT-1, LOT-2, and LOT-3, 6%, 26%, and 53% of patients were double-refractory, respectively, and 54% were triple-refractory. Bortezomib- or lenalidomide-refractory patients had a 2.6-fold lower chance of achieving a very good partial response or better (VGPR+). From LOT-1 to LOT-4, the overall response rate and VGPR+ decreased from 74% and 53% to 25% and 15%, respectively. Overall survival (OS) in the entire population was 7.6 years, with an actuarial 5-year OS of 67% and a 10-year OS of 44%. The median of progression-free survival (PFS) was 20 months on LOT-1, 19 months on LOT-2, and 7 months on LOT-3, and the actuarial 5-year PFS was 25%, 18%, and 10%, respectively. **Conclusions:** In this regard, we observe a continuing trend in the use of cisplatin-containing "rescue" chemotherapy regimens, especially in patients with an aggressive course, including extramedullary forms of MM. These patients could be candidates for bispecific antibody therapy and CAR T-cell therapy, but these options are not yet available in Russia.

Keywords: multiple myeloma; overall survival; progression-free survival; autologous hematopoietic stem cell transplantation; refractoriness to therapy; attrition rate

For citation: Luchinin AS, Minaeva NV. Real-world assessment of treatment multiple myeloma patients on the example of one hematology center. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):29–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-29-37>

Received: August 04, 2023. **Accepted:** August 10, 2023. **Published:** September 30, 2023

Введение / Introduction

Множественная миелома (ММ) — сложное по своей природе и гетерогенное по клиническому течению онкогематологическое заболевание, которое ежегодно диагностируется более чем у 180 000 человек в мире [1]. В рутинной клинической практике большинство пациентов с ММ получают несколько линий терапии до тех пор, пока заболевание не становится полностью рефрактерным и некурабельным [2].

В последние десятилетия для лечения ММ как на ранних стадиях, так и при рецидиве и рефрактерности, зарегистрированы много новых лекарственных препаратов, такие как ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и моноклональные антитела [3]. В связи с этим увеличивается количество линий терапий, а также число пациентов с двойной или тройной рефрактерностью, в том числе уже при первом или втором рецидиве. На сегодняшний день не существует чётких стандартов лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, у которых выявлена устойчивость к тому или иному препарату. Клинические руководства разных стран и экспертных сообществ часто содержат отличные друг от друга рекомендации по лечению, базируясь на собственном опыте и доступности зарегистрированных лекарств [3–5]. Например, в исследовании LocoMMotion показано, что новые препараты для лечения ММ становятся доступными в совершенно разное время в США и во многих странах Европы из-за различий в сроках их утверждения и процедурах возмещения расходов [6].

В связи с этими факторами в рутинной клинической практике присутствует высокий уровень свободы выбора большого числа терапевтических опций, назначение которых не противоречит национальным клиническим рекомендациям. Однако широкий профиль показаний и многообразие вариантов лечения приводит к выраженной гетерогенности терапевтического ландшафта, трудностям в анализе эффективности большого числа подходов и недостаточной оптимизации врачебных решений. В результате продолжительность

ответа на лечение, общая и беспрогрессивная выживаемость остаются неудовлетворительными, несмотря на успехи, достигнутые за последнее время в разных странах [7–9]. Таким образом, чтобы иметь реальное представление о том, какие изменения произошли за последние годы, и разрабатывать будущие стратегии терапии ММ, необходим анализ собственного опыта лечения больных в рутинной клинической практике.

Одной из важных метрик является так называемый «показатель отсева» — доля пациентов, прекративших или выбывших из программы лечения. Показатели отсева обычно измеряются и сообщаются в клинических исследованиях для оценки эффективности терапии. Более высокие показатели отсева свидетельствуют о том, что значительная часть пациентов по разным причинам не может пройти полный курс лечения, например, из-за прогрессии заболевания, побочных эффектов, нарушения комплаентности и других причин [10].

Целью данного исследования являлась оценка разнообразия и эффективности терапии пациентов с ММ за последние 13 лет на примере одного гематологического центра с акцентом на показатели отсева и анализ рефрактерности к терапии с течением времени.

Материалы и методы / Material and methods

Данное ретроспективное наблюдательное исследование описывает реальную популяцию пациентов с ММ, проходивших лечение в нашем центре в период с 2010 по 2022 гг. Все пациенты соответствовали диагностическим критериям ММ Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) [11].

В качестве исходов лечения оценивались частота общего ответа (ОО), частота очень хорошей ремиссии или выше (ОХЧР+), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и показатель отсева (ПО) — доля пациентов, не получивших последующую линию терапии, по любой причине несмотря на прогрессию заболевания [12].

Рефрактерность к терапии определялась как отсутствие минимум частичного ответа или прогрессия в течение 60 дней после окончания лечения, «двойная рефрактерность» — рефрактерность к иммуномодулятору и к ингибитору протеасом, «тройная рефрактерность» — рефрактерность к иммуномодулятору, к ингибитору протеасом и к анти-CD38 антителу. При расчёте частоты рефрактерности учитывали только тех пациентов, кто получил соответствующие лекарственные препараты в период своего заболевания к этапу оценки.

Данные собирались ретроспективно в специальной электронной базе данных. Размер выборки не рассчитывался, поскольку исследование носило наблюдательный характер, но количество данных, как и другие допущения учитывались в ходе проведения конкретного статистического анализа.

Категориальные переменные суммировались по числу наблюдений и процентам с расчётом скорректированного доверительного интервала по Вальду и сравнивались с помощью теста Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Зависимые от времени события (ВВП, ОВ) анализировали по методу Каплана-Мейера и сравнивали между группами с помощью теста Log-rank. Поиск факторов, влияющих на отношение шансов (ОШ) изучаемых событий, проводили с помощью однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа. Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения R (версия 4.1.2; <https://www.R-project.org>) и RStudio.

Результаты / Results

Характеристика популяции пациентов

Мы проанализировали данные 447 пациентов с ММ, лечившихся в период с 2010 по 2022 гг. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Медиана возраста составила 60 лет (диапазон 32–88). Среди всех пациентов 283 (63%) были пригодны к трансплантации. Медиана периода наблюдения составила 29 мес. (диапазон 1–147).

Анализ частоты ПО

Среди 447 пациентов, получивших первую линию терапии (ЛТ-1), 46 (10%) умерли, не дожив до второй линии терапии (ЛТ-2), у 220 (49%) возникла прогрессия, и они получили ЛТ-2. Третью линию терапии (ЛТ-3) получили 112 (25%), а до четвертой линии (ЛТ-4) дожили только 57 (13%) больных ММ. Значения ПО от ЛТ-2 до ЛТ-4 составили 17%, 15% и 25% соответственно (рис. 1).

Таблица 1
Исходные характеристики пациентов с ММ,
включённых в исследование

Table 1

Baseline patients characteristics

Параметр / Characteristics	Значения / Value
Медиана возраста (Min-Max), годы	60 (32–88)
≤65 лет, n (%)	319 из 447 (71)
≤75 лет, n (%)	410 из 447 (92)
>75 лет, n (%)	37 из 447 (8)
Мужчины, n (%)	191 из 447 (43)
Миеломная нефропатия, n (%)	87 из 434 (20)
Высокий риск*, n (%)	64 из 371 (17)
DSS I стадия, n (%)	13 из 389 (3)
DSS II стадия, n (%)	151 из 389 (39)
DSS III стадия, n (%)	225 из 389 (58)
ISS I стадия, n (%)	49 из 144 (34)
ISS II стадия, n (%)	39 из 144 (27)
ISS III стадия, n (%)	56 из 144 (39)
R-ISS I стадия, n (%)	12 из 62 (19)
R-ISS II стадия, n (%)	26 из 62 (42)
R-ISS III стадия, n (%)	24 из 62 (39)
IgG миелома, n (%)	259 из 422 (61)
IgA миелома, n (%)	82 из 422 (19)
IgD миелома, n (%)	2 из 422 (<1)
IgE миелома, n (%)	1 из 422 (<1)
Миелома Бенс Джонса, n (%)	67 из 422 (16)
Несекретирующая миелома, n (%)	11 из 422 (3)
Выполнена аутоТГСК, n (%)	123 (28)
Медиана периода наблюдения (Min-Max), мес.	29 (1–147)

Примечания: DSS — система стадирования Durie-Salmon 1975 года; ISS — международная система стадирования 2005 года; R-ISS — пересмотренная система стадирования 2015 года; * Высокий риск — цитогенетические нарушения высокого риска [t(4;14) / t(14;16) / t(14;20) / Del(17p) / TP53mut / Amp / Gain(1q) / Del(1p)] и/или плазмноклеточный лейкоз и/или экстрамедуллярная миелома.

Notes: DSS — Durie-Salmon staging system of 1975; ISS — international staging system of 2005; R-ISS — revised staging system of 2015; * High risk — high-risk cytogenetic disorders [t(4;14) / t(14;16) / t(14;20) / Del(17p) / TP53mut / Amp / Gain(1q) / Del(1p)] and/or plasma cell leukemia and/or extramedullary myeloma.

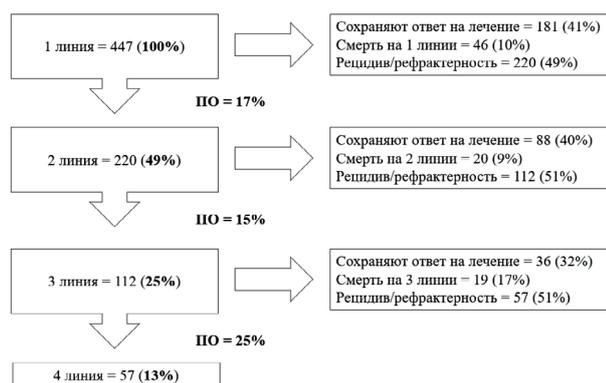


Рис. 1. Блок-схема ПО на разных линиях терапии
Fig. 1. Flow-chart of the study cohort with attrition rate

Основными причинами выбытия пациентов из программного лечения на любой линии терапии были смерть или прогрессирование ММ. При однофакторном анализе возраст, показатель «хрупкости» пациента и отсутствие аутоТГСК значимо ассоциировались с увеличением ПО после ЛТ-1, а наличие почечной недостаточности, недостижение ОХЧР+ и высокий риск ММ аналогичной взаимосвязи не показали. В то же время при многофакторном анализе единственным значимым фактором, ассоциирующимся с увеличением ПО после ЛТ-1, оказался высокий риск ММ (ОШ 2,22 [1,05–4,24]) (табл. 2).

Однофакторный и многофакторный анализ факторов риска для ПО после ЛТ-1

Таблица 2

Table 2

Univariate and multivariate analyses for attrition rate after 1st line of therapy

Фактор / Parameter	Однофакторный анализ, ОШ / Univariate analysis OR	p	Многофакторный анализ, ОШ / Multivariate analysis OR	p
Возраст	1,04	<0,001	-	
«Хрупкость»	2,94	0,001	-	
Почечная недостаточность	1,29	0,372	-	
Недостижение ОХЧР+	1,31	0,343	-	
Нет аутоТГСК	1,84	0,042	-	
Высокий риск	1,67	0,115	2,22	0,026

Примечания: ОШ — отношение шансов; p — уровень статистической значимости.
Notes: ОШ — odds ratio; p is the level of statistical significance.

Характеристика линий терапии

В ЛТ-1 2, 3, 4 применяли 16, 29, 28 и 21 различную схему лечения соответственно, которые сгруппированы в таблице 3.

Частота использования разных терапевтических опций варьировала в зависимости от календарного периода, что связано с различной доступностью лекарственных препаратов в рутинной практике. Например, даратумумаб впервые применён в нашем центре для лечения пациента с ММ в качестве ЛТ-3 в сентябре 2018 года, а активно препарат стал использоваться только с 2020 года. Подробный анализ календарных изменений терапевтического ландшафта не входил в задачи текущего исследования.

Наиболее часто в качестве индукционной терапии 1 линии применялись схемы с бортезомибом (81,8%) (VCd — бортезомиб + циклофосфан + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон и VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон). В ЛТ-2 преобладали опции на основе леналидомида (35%) (RCd — леналидомид + циклофосфан + дексаметазон, Rd — леналидомид + дексаметазон) и комбинации бортезомиба с леналидомидом (15,4%) (VRd — бортезомиб + леналидомид + дексаметазон). В ЛТ-3 увеличивается количество режимов лечения, включающих в себя даратумумаб (19,6%) и цисплатину (14,3%). В ЛТ-4 продолжают доминировать комбинации с даратумумабом (21%) и относительно высока частота использования опций с помалидомидом и цисплатиной (до 8,8%).

Таблица 3

Режимы лечения и частота ответа на различных линиях терапии

Table 3

Treatments and response rates across subsequent lines of therapy

Линия терапии / Therapy line:	ЛТ-1 / LOT-1	ЛТ-2 / LOT-2	ЛТ-3 / LOT-3	ЛТ-4 / LOT-4
Число пациентов	447	220	112	57
Режим терапии / Regimen, n (%)				
Химиотерапия алкилирующими агентами*	38 (8,5)	6 (2,7)	10 (8,9)	5 (8,8)
Винкристин-Доксорубин-Дексаметазон	10 (2,2)	2 (0,9)	-	-
Терапия на основе бортезомиба	366 (81,8)	49 (22,3)	15 (13,4)	3 (5,3)
Терапия на основе леналидомида	5 (1,1)	77 (35)	17 (15,2)	6 (10,5)
Терапия на основе бортезомиба и леналидомида	20 (4,5)	34 (15,4)	6 (5,3)	5 (8,8)
Терапия на основе даратумумаба	4 (0,9)	11 (0,05)	22 (19,6)	12 (21)
Терапия на основе изатуксимаба	-	1 (0,4)	2 (1,8)	-
Терапия на основе иксазомиба	-	9 (4,1)	5 (4,5)	3 (5,3)
Терапия на основе карфилзомиба	2 (0,4)	19 (8,6)	10 (8,9)	4 (7)
Терапия на основе помалидомида	-	1 (0,4)	4 (3,6)	5 (8,8)
Терапия на основе элотузумаба	-	2 (0,9)	3 (2,7)	4 (7)
Белантамаб Мафодитин	-	-	-	1 (1,7)
Химиотерапия на основе цисплатины	3 (6,7)	9 (4,1)	16 (14,3)	5 (8,8)
Другое	1 (0,2)	-	2 (1,8)	4 (7)
аутоТГСК	123 (27,5)	35 (15,9)	18 (10,6)	
Поддерживающая терапия леналидомидом	61 (13,6)	48 (22)	10 (9)	3 (5)
Поддерживающая терапия бортезомибом	61 (13,6)	12 (5,4)	1 (0,9)	-
Поддерживающая терапия иксазомибом	6 (1,3)	2 (0,9)	1 (0,9)	-
Общий ответ, n (%)	213 из 288 (74)	86 из 135 (64)	27 из 66 (41)	10 из 40 (25)
ОХЧР+, n (%)	154 из 288 (53)	62 из 135 (46)	15 из 66 (23)	6 из 40 (15)

Примечание: * — химиотерапия на основе таблетированного мелфалана в комбинации с гормонами или другими цитостатиками.

Note: * — chemotherapy based on tablet melphalan in combination with hormones or other cytostatics.

Анализ рефрактерности к терапии

Мы сравнили частоту встречаемости рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду у больных ММ на разной линии терапии (рис. 2).



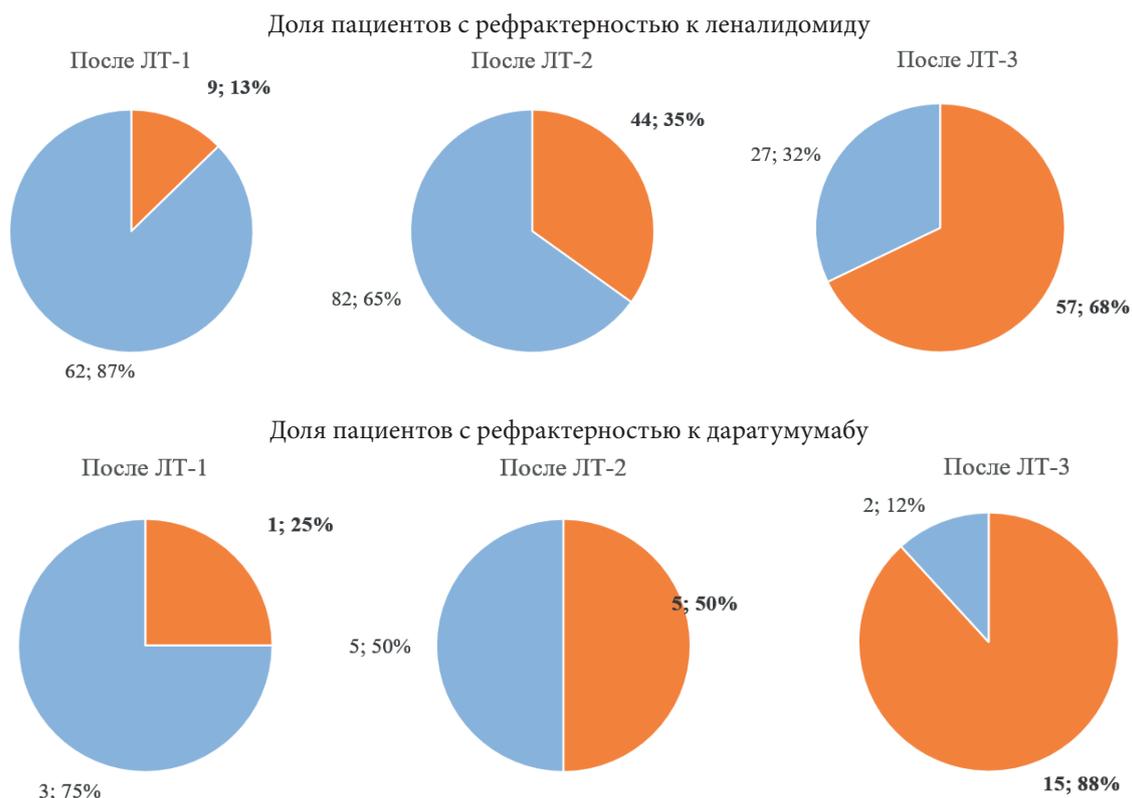


Рис. 2. Частота встречаемости рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду среди пациентов с ММ на разной линии терапии

Fig. 2. The refractory rate to bortezomib and lenalidomide in patients with MM on different lines of therapy

Доля рефрактерных пациентов увеличивается по мере роста числа линий терапии. Так рефрактерность к бортезомибу составила 23%, 58% и 82% на ЛТ-1, ЛТ-2 и ЛТ-3 соответственно, рефрактерность к леналидомиду — 13%, 35%, 68% соответственно. Рефрактерность к даратумумабу после ЛТ-1 и ЛТ-2 следует оценивать с учётом небольшого числа пациентов, вероятнее всего она будет ниже при увеличении числа пролеченных больных. Двойную рефрактерность диагностировали у 6%, 26% и 53% пациентов после ЛТ-1, ЛТ-2 и ЛТ-3 соответственно. Тройную рефрактерность выявили у 7 из 13 (54%) пациентов после ЛТ-3. После ЛТ-1 и ЛТ-2 случаев тройной рефрактерности не зарегистрировали, вероятно, из-за редкого использования всех трёх групп препаратов у одного и того же пациента на протяжении первых двух линий лечения.

Анализ эффективности терапии

Наилучшие ответы, полученные при использовании различных схем лечения, применявшихся с ЛТ-1 по ЛТ-4, суммированы в таблице 3. Частота общего ответа на лечение и ОХЧР+ закономерно снижается по мере возрастания линии терапии с увеличением числа рефрактерных пациентов.

Медиана ОВ всех пациентов, включённых в исследование, составила 91 мес., ожидаемая 5-летняя ОВ — 67%, 10-летняя ОВ — 44% (рис. 3). Медиана ОВ пациентов, получивших аутоТГСК в ЛТ-1 не достигнута, не получивших аутоТГСК — 72 мес. Показатели ожидаемых значений 5-летней и 10-летней ОВ в этих группах равнялись 81%, 58% и 60%, 36% соответственно (рис. 4).

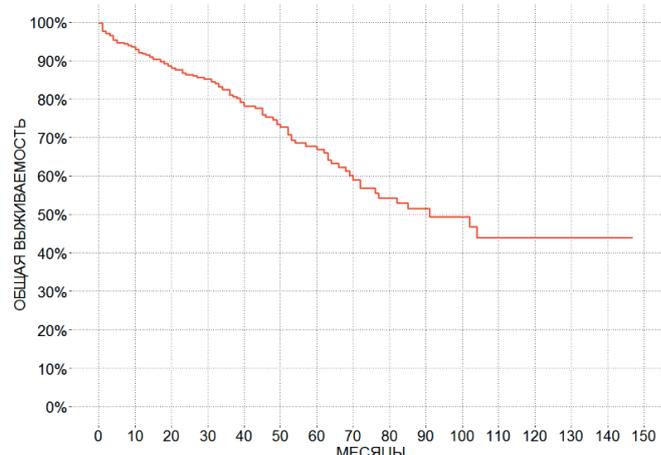


Рис. 3. Общая выживаемость больных множественной миеломой

Fig. 3. Overall survival in MM patients

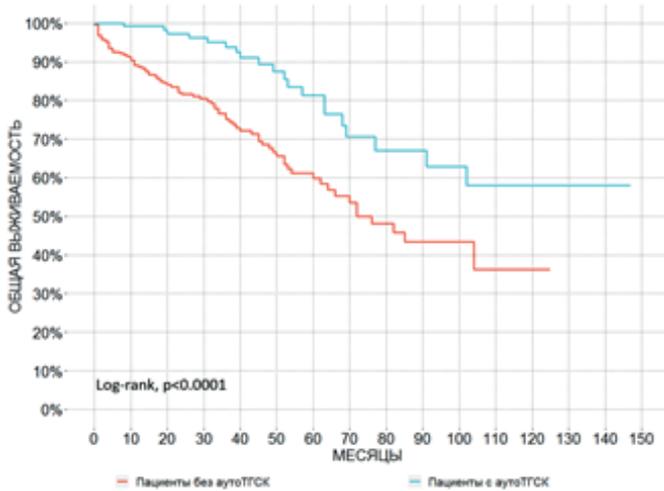


Рис. 4. Общая выживаемость больных множественной миеломой, получивших и не получивших аутоТГСК в ЛТ-1
Fig. 4. Overall survival in MM patients at the 1st line of therapy eligible and ineligible for autologous stem cell transplantation

Медиана ВВП составила 20 мес. на ЛТ-1, 19 мес. на ЛТ-2 и 7 мес. на ЛТ-3, а ожидаемая 5-летняя ВВП — 25%, 18% и 10% соответственно (рис. 5). Схожие значения ВВП на ЛТ-1 и ЛТ-2 объясняются применением схожей по своей эффективности терапии (табл. 3). Кроме того, у 16% пациентов на ЛТ-2 выполнялась аутоТГСК и так же активно, как на ЛТ-1, использовалась поддерживающая терапия.

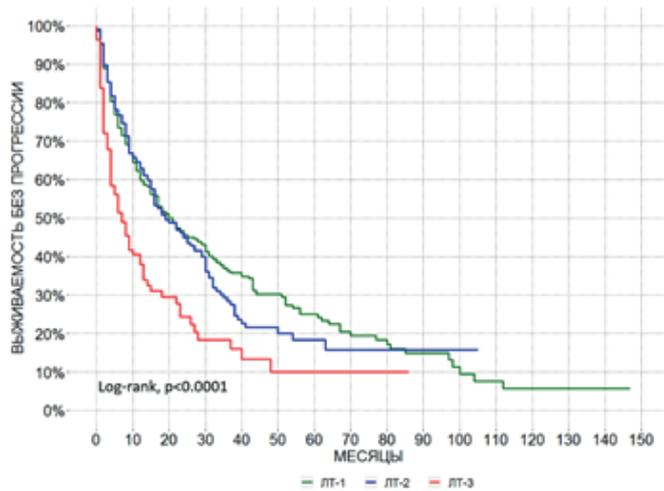


Рис. 5. ВВП больных множественной миеломой в зависимости от линии терапии
Fig. 5. Progressive-free survival in MM patients depends on line of therapy

Эффективность терапии зависела от наличия рефрактерности к получаемым ранее лекарственным препаратам. В частности, у пациентов с рефрактерностью к бортезомибу и без, частота ОХЧР+ на ЛТ-2 составила 44 и 67% соответственно (рис. 6).

По данным однофакторного регрессионного анализа наличие рефрактерности к бортезомибу снижает шансы достижения ОХЧР+ на ЛТ-2 в 2,6 раза ($\beta = -0,9563$; $p=0,0033$). Частота ОХЧР+ на ЛТ-3 у пациентов с рефрактерностью и без к леналидомиду составила 21% против 41% соответственно (рис. 7). По данным однофакторного регрессионного анализа наличие рефрактерности к леналидомиду также снижает шансы достижения ОХЧР+ на ЛТ-3 в 2,6 раза ($\beta = -0,96$; $p=0,0943$). Отсутствие статистической значимости возможно обусловлено низкой мощностью теста = 0,39 из-за небольшого размера выборки, что повышает вероятность ошибки II рода до 61%.

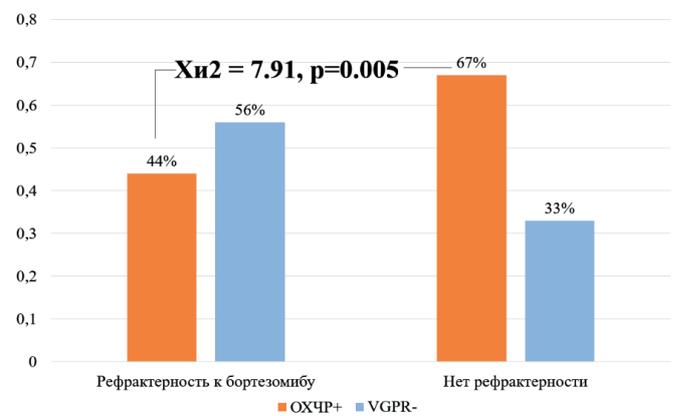


Рис. 6. Частота ОХЧР+ у пациентов с ММ на ЛТ-2
Fig. 6. VGPR+ rate in MM patients on 2nd line of therapy

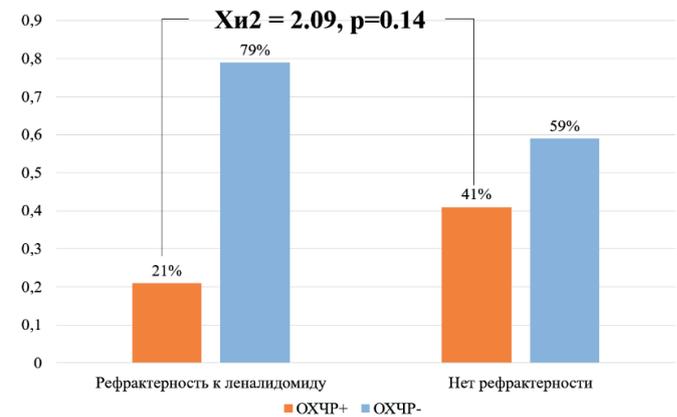


Рис. 7. Частота ОХЧР+ у пациентов с множественной миеломой на ЛТ-3
Fig. 7. VGPR+ rate in MM patients on 3rd line of therapy

Обсуждение / Discussion

Естественное течение ММ характеризуется чередованием фаз ремиссии и рецидива, которые с каждым разом становятся всё более короткими. По результатам проведённого анализа данных ре-

альной клинической практики можно утверждать, что в настоящее время более 50% пациентов с ММ, которым выполнили аутоТГСК в 1 линии терапии, могут жить более 10 лет, что согласуется с данными других исследователей [7, 9, 13–15]. Ожидаемая 5-летняя ОВ во всей популяции пациентов с ММ за последние 12 лет составила 67%, что несколько выше, чем 60% по данным Национального института онкологии США за период с 2013 по 2019 гг. [Myeloma — Cancer Stat Facts: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>].

Ретроспективные исследования, ранее проведённые в Европе и в России, показывают большую неоднородность в отношении схем лечения, обусловленную местными клиническими рекомендациями в отдельных странах или ограничениями в возмещении расходов на лечение [14, 16–19]. Учитывая такую крайнюю неоднородность реальной клинической практики, мы приняли решение о целесообразности и полезности анализа собственного опыта лечения больных ММ на протяжении длительного периода времени.

Проведённый анализ показал прогрессирующее снижение доли пациентов, достигающих последующих линий лечения. Так ПО составил 17% между ЛТ-1 и ЛТ-2, 15% между ЛТ-2 и ЛТ-3 и 25% между ЛТ-3 и ЛТ-4. В итоге ЛТ-4 достигают только 13% от изначального числа больных с ММ. Об увеличении ПО с каждой последующей линией терапии сообщается и в других исследованиях [12, 13, 20]. В то же время значения ПО в нашем анализе в общей группе пациентов были несколько ниже, что может быть обусловлено большим числом цензурированных наблюдений, в частности иногородних пациентов, которые выпали из-под наблюдения раньше, чем достигли прогрессии и/или новой линии терапии. Этот феномен ещё называется «систематическая ошибка выжившего», который присущ наблюдательным исследованиям [21].

Актуальной проблемой сегодня является рефрактерность к терапии, ограничивающей дальнейшие возможности лечения. В нашем исследовании мы обнаружили, что после ЛТ-1 23% и 13% пациентов были рефрактерны к бортезомибу и леналидомиду соответственно из общего числа больных, получивших данные лекарственные препараты на этапе индукции ремиссии или в поддерживающей терапии. После ЛТ-2 эти показатели увеличились до 58% и 35%, а после ЛТ-3 — до 82% и 68%. Данные результаты сужают круг доступных терапевтических оп-

ций. На ЛТ-3 и ЛТ-4 увеличивается частота использования даратумумаба и помалидомида, однако рефрактерность к анти-CD38 антителам также остаётся высокой — до 50 (24–76)% после ЛТ-2 и до 88 (64–98)% после ЛТ-3. В то же время полученные значения имеют большой доверительный интервал из-за малого размера выборки, поэтому истинная частота рефрактерности к даратумумабу может быть ниже. В целом с учётом отрицательной динамики в виде увеличения числа рефрактерных больных с каждой последующей линией терапии целесообразным видится использование максимально эффективных комбинаций современных лекарственных препаратов как можно раньше.

Особую группу представляют собой пациенты с двойной рефрактерностью, частота встречаемости которой также имеет тенденцию к увеличению с 6% после ЛТ-1 до 53% после ЛТ-3. При таком профиле пациента с ММ согласно последней версии Российских клинических рекомендаций доступны несколько терапевтических опций: монотерапия Даратумумабом, Даратумумаб + Карфилзомиб + Дексаметазон, Изатуксимаб + Карфилзомиб + Дексаметазон, Изатуксимаб + Помалидомид + Дексаметазон, Элотузумаб + Помалидомид + Дексаметазон, Помалидомид + Дексаметазон, Карфилзомиб + Дексаметазон. Низкий процент пациентов с двойной рефрактерностью после ЛТ-1 может быть связан с пока ещё редким использованием комбинации бортезомиба и леналидомида в 1 линии терапии (у 5% больных). В случае тройной рефрактерности, которую диагностировали у 54% больных после ЛТ-3, ранее получивших все три группы лекарственных препаратов (бортезомиб, леналидомид и даратумумаб) число доступных и одобренных современных терапевтических опций сокращается вдвое. Отчасти в связи с этим мы наблюдаем сохраняющуюся тенденцию в использовании цисплатин-содержащих схем химиотерапии «спасения», особенно у пациентов с агрессивным течением, включая экстрамедуллярные формы ММ. Эти пациенты могли бы стать кандидатами для терапии биспецифическими антителами и CAR T-клеточной терапии, но в России эти опции пока не доступны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Отсутствует.

Conflict of interest. Absence of conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лучинин Александр Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: glivec@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

к. м. н., с. н. с. отдела организации и сопровождения научных исследований ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Российская Федерация

Минаева Наталья Викторовна

e-mail: mnvgem@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

к. м. н. ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Alexander S. Luchinin

Corresponding author

e-mail: glivec@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

PhD, Cand. Sci. Med., Senior Researcher of the Department of Organization and Support of Scientific Research, KRIHBT, Kirov, Russian Federation

Natalya V. Minaeva

e-mail: mnvgem@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

PhD, Cand. Sci. Med., KRIHBT, Kirov, Russian Federation

Список литературы / References

- Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, et al. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *The Oncologist*. 2020;25(9):e1406–e1413. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0141.
- Dima D, Ullah F, Mazzoni S, et al. Management of Relapsed-Refractory Multiple Myeloma in the Era of Advanced Therapies: Evidence-Based Recommendations for Routine Clinical Practice. *Cancers*. 2023;15(7):2160. doi: 10.3390/cancers15072160.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Aug;97(8):1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590. Epub 2022 May 23.
- Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association; Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. [Chinese consensus on minimal residual disease detection and interpretation of patients with chronic lymphocytic leukemia (2023)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2023 Mar 14;44(3):182-187. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.03.002.
- Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022 May;36(5):1371-1376. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2.
- Thorsteinsdottir S, Dickman PW, Landgren O, et al. Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study. *Haematologica*. 2018 Sep;103(9):e412-e415. doi: 10.3324/haematol.2017.183475.
- Eisfeld C, Kajüter H, Möller L, et al. Time trends in survival and causes of death in multiple myeloma: a population-based study from Germany. *BMC Cancer*. 2023 Apr 6;23(1):317. doi: 10.1186/s12885-023-10787-5.
- Turesson I, Björkholm M, Blimark CH, et al. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol*. 2018 Apr 20;103(4):e13083. doi: 10.1111/ejh.13083.
- Benda MA, Ulmer H, Weger R, et al. Attrition Rates in Multiple Myeloma Treatment under Real World Conditions-An Analysis from the Austrian Myeloma Registry (AMR). *Cancers*. 2023;15(3):962. doi:10.3390/cancers15030962.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- McCurdy A, Mian H, LeBlanc R, et al. Redefining attrition in multiple myeloma (MM): a Canadian Myeloma Research Group (CMRG) analysis. *Blood Cancer J*. 2023 Jul 20;13(1):111. doi: 10.1038/s41408-023-00883-x.
- More S, Corvatta L, Manieri MV, et al. Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre. *Br J Haematol*. 2023 May;201(3):432-442. doi: 10.1111/bjh.18658.
- Moore KLF, Turesson I, Genell A, et al. Improved survival in myeloma patients—a nationwide registry study of 4,647 patients ≥75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica*. 2023 Jun 1;108(6):1640-1651. doi: 10.3324/haematol.2021.280424.
- Lopez-Muñoz N, Hernández-Ibarburu G, Alonso R, et al. Large-scale real-life analysis of survival and usage of therapies in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2023 Jul 19;16(1):76. doi: 10.1186/s13045-023-01474-w. Erratum in: *J Hematol Oncol*. 2023 Jul 25;16(1):81.
- Mohty M, Knauf W, Romanus D, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in non-transplant newly diagnosed multiple Myeloma in France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *Eur J Haematol*. 2020 Sep;105(3):308-325. doi: 10.1111/ejh.13439.
- Weisel K, Wadlund AO, Gungor G, et al. Real-world study on adoption of standard-of-care for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients between 2017 and 2020/2021 across France, Germany, Spain, and Italy. *Eur J Haematol*. 2022 Oct;109(4):388-397. doi: 10.1111/ejh.13821.
- Есенина ТВ, Федорова НА, Мишкорова КМ, и др. Лечение множественной миеломы в реальной клинической практике. *Амурский медицинский журнал*. 2017;18(2):33-36. [Yesenina TV, Fedorova NA, Mishkurova KM, et al. Treatment of multiple myeloma in real clinical practice. *Amur Medical Journal*. 2017;18(2):33-36. (In Russ.)]. doi: 10.22448/AMJ.2017.2.33-36.
- Птушкин В.В., Кунст М.А., Митина Т.А., и др. Множественная миелома: ответ на лечение и выживаемость пациентов по данным промежуточного анализа российского наблюдательного ретроспективно-проспективного многоцентрового когортного исследования (MULTISPECT). *Терапевтический архив*. 2022;94(7):827-835. [Ptushkin VV, Kunst MA, Mitina TA, et al. Multiple myeloma: response to treatment and survival of patients according to the interim analysis of the Russian observational, retrospective-prospective, multicenter cohort study (MULTISPECT). *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):827-835. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201718.
- Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2020 Nov 10;20(1):1087. doi: 10.1186/s12885-020-07503-y.
- Yadav K, Lewis RJ. Immortal Time Bias in Observational Studies. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):686-687. doi: 10.1001/jama.2020.9151.