

Множественная миелома: ответ на лечение и выживаемость пациентов по данным промежуточного анализа российского наблюдательного ретроспективно-проспективного многоцентрового когортного исследования (MULTISPECT)

В.В. Птушкин¹⁻³, М.А. Кунст^{4,5}, Т.А. Митина⁶, Т.С. Константинова⁷, Н.Н. Рачкова⁸, Т.В. Шелехова⁹, И.В. Елькомов¹⁰, Г.Б. Кучма¹¹, К.О. Фаризова¹², О.Ю. Виноградова^{1,3}, Е.А. Никитин^{3,13}, Е.Д. Пашанов¹⁴

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁶ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁷ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №91», Екатеринбург, Россия;

⁸ГБУЗ «Брянская областная больница №1», Брянск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

¹⁰КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия;

¹¹ГБУЗ «Областная клиническая больница», Оренбург, Россия;

¹²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

¹³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁴Медицинский отдел, компания Janssen, подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Первичная цель промежуточного анализа исследования MULTISPECT заключалась в оценке непосредственной эффективности и показателей долгосрочной эффективности в когортах первичных и предлеченных пациентов с множественной миеломой (ММ), получающих лечение в условиях реальной клинической практики в различных регионах Российской Федерации. Вторичные цели: основные характеристики пациентов; анализ наиболее часто применяющихся схем терапии 1-й и последующих линий и последовательности их смены; влияние факторов неблагоприятного прогноза на результаты лечения. Дополнительные цели включали оценку влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ММ у пациентов.

Материалы и методы. Исследование наблюдательное ретроспективно-проспективное многоцентровое когортное. Для его проведения использована структурированная база данных пациентов с ММ, предоставленная врачами-гематологами аффилированных для проведения исследования центров.

Результаты. В исследование включены 1294 пациента (когорта 1 – 806, когорта 2 – 488). В обеих когортах пациенты возрастной группы 60–69 лет составили большинство. Использовались 3 линии терапии (Л1, Л2, Л3) для когорты 1; в когорте 2 у 2 больных применялась еще и 4-я линия терапии. Анализ режимов терапии проведен у 290 (22,41%) из всех пациентов исследования. Ответы на терапию удалось проанализировать у 214 пациентов когорты 1 и у 109 – когорты 2. Аутологичные и аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выполнялись в ограниченной доле пациентов обеих когорт. На момент выполнения анализа и представления его результатов статус пациентов: живы 96% больных – когорты 1 и 89% – когорты 2. Режимы терапии в обеих когортах отличались вариативностью. Определены наиболее часто используемые режимы в каждой из линий терапии. Наиболее применяемая схема терапии у пациентов с ММ обеих когорт – VCD-режим. Вторым по частоте применения в когорте 1 стал Rd-режим и Rd-режим в когорте 2. У пациентов обеих когорт чаще всего применялись схемы терапии, включающие бортезомиб.

Заключение. Разнообразие режимов терапии, используемых для лечения ММ в реальной клинической практике, может быть обусловлено факторами доступности новых препаратов и обновленными рекомендациями по лечению заболевания. В дальнейшем, в рамках данного исследования, планируется провести более детальный анализ влияния тех или иных режимов терапии в 1-й и последующих линиях на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полная ремиссия, строгая полная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, частичная ремиссия

Для цитирования: Птушкин В.В., Кунст М.А., Митина Т.А., Константинова Т.С., Рачкова Н.Н., Шелехова Т.В., Елькомов И.В., Кучма Г.Б., Фаризова К.О., Виноградова О.Ю., Никитин Е.А., Пашанов Е.Д. 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. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201718

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд. инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», гл. внештат. специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы. Тел.: +7(903)199-51-69; e-mail: vadimvadim@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9368-6050

Кунст Михаил Александрович – зав. отд.-нием гематологии ГАУЗ РКБ, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-9721-8262

Митина Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., зав. отд.-нием клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0001-7493-0030

✉ Vadim V. Ptushkin. E-mail: vadimvadim@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Michail A. Kunst. ORCID: 0000-0002-9721-8262

Tatiana A. Mitina. ORCID: 0000-0001-7493-0030

Multiple myeloma: response to treatment and survival of patients according to the interim analysis of the Russian observational, retrospective-prospective, multicenter cohort study (MULTISPECT)

Vadim V. Ptushkin^{1,3}, Michail A. Kunst^{4,5}, Tatiana A. Mitina⁶, Tatiana S. Konstantinova⁷, Natalia N. Rachkova⁸, Tatiana V. Shelekhova⁹, Ilya V. Elykomov¹⁰, Galina B. Kuchma¹¹, Kiriena O. Farizova¹², Olga Yu. Vinogradova^{1,3}, Eugene A. Nikitin^{3,13}, Evgeny D. Pashanov¹⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

⁵Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁶Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁷Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia;

⁸Bryansk Regional Hospital №1, Bryansk, Russia;

⁹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

¹⁰Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia;

¹¹Regional Clinic Hospital, Orenburg, Russia;

¹²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

¹³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

¹⁴Janssen, pharmaceutical companies of Johnson & Johnson, Medical Department, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The primary objective of the interim analysis of the MULTISPECT study was to evaluate the short-term efficacy of the treatment and long-term outcomes in cohorts of primary and pretreated patients with multiple myeloma (MM) receiving treatment in actual clinical practice in various regions of the Russian Federation. Secondary objectives were a description of the main characteristics of patients; analysis of the most commonly used therapy regimens of the 1st and later lines and the sequence of their changes; evaluation of the response to therapy. Additional objectives included evaluation of the effect of the new COVID-19 coronavirus infection on the course of MM in patients.

Materials and methods. The study is an observational retrospective-prospective multicenter cohort study. For its implementation, a structured database of patients with MM was used, provided by hematologists of the centers affiliated for the study.

Results. The study included 1,294 patients (cohort 1 – 806, cohort 2 – 488). In both cohorts, patients aged 60–69 years were in the majority. 3 lines of therapy (L1, L2, L3) were used for cohort 1; in cohort 2, the 4th line of therapy was also used in 2 patients. The therapy regimens were analyzed for 290 (22.41%) of all patients in the study. Responses to therapy were analyzed for 214 patients of cohort 1 and 109 patients of cohort 2. Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantations were carried out for a limited proportion of patients in both cohorts. At the end of the study and upon presentation of its results, the status of patients was the following: 96% of patients in cohort 1 and 89% in cohort 2 were alive. The therapy regimens in both cohorts were characterized by variability. The most commonly used regimens in each of the lines of therapy have been identified. The most used therapy regimen in patients with MM of both cohorts was the VCD-regime. Rd-regime in cohort 1 and RD-regime in cohort 2 were the second most frequent used regimens. In patients of both cohorts, the therapy regimens including Bortezomib were most often used.

Conclusion. The variety of therapy regimens used to treat MM in actual clinical practice may be due to the factors of availability of new medicines and updated recommendations for the treatment of the disease. Further, in the context of this study, a more detailed analysis of the efficacy of certain therapy regimens in the 1st and later lines on progression free survival and overall survival of MM patients should be carried out.

Keywords: multiple myeloma overall survival, progression-free survival, autologous hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, complete remission, partial remission, stabilization or progression

For citation: Ptushkin VV, Kunst MA, Mitina TA, Konstantinova TS, Rachkova NN, Shelekhova TV, Elykomov IV, Kuchma GB, Farizova KO, Vinogradova OYu, Nikitin EA, Pashanov ED. Multiple myeloma: response to treatment and survival of patients according to the interim analysis of the Russian observational, retrospective-prospective, multicenter cohort study (MULTISPECT). *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):827–835. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201718

Информация об авторах / Information about the authors

Константинова Татьяна Семеновна – канд. мед. наук, врач-гематолог высшей категории, зав. отд-нием ГАУЗ СО «СОКБ №1». ORCID: 0000-0003-4687-0784

Tatiana S. Konstantinova. ORCID: 0000-0003-4687-0784

Рачкова Наталья Николаевна – гл. внештатный специалист, зам. глав. врача по мед. части, гематолог ГАУЗ «БОБ №1». ORCID: 0000-0002-9945-6993

Natalia N. Rachkova. ORCID: 0000-0002-9945-6993

Шелехова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, проф., глав. врач Клиники гематологии и профпатологии ФГБУ ВО «СФМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-4737-7695

Tatiana V. Shelekhova. ORCID: 0000-0002-4737-7695

Елыкомов Илья Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием КГБУЗ КГБ, гл. гематолог края. ORCID: 0000-0002-0406-9828

Ilya V. Elykomov. ORCID: 0000-0002-0406-9828

Кучма Галина Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, врач-гематолог ГБУЗ ОКБ. ORCID: 0000-0002-2063-8859

Galina B. Kuchma. ORCID: 0000-0002-2063-8859

Фаризова Кириена Олеговна – врач-гематолог отд-ния гематологии ГБУЗ ЧОКБ. ORCID: 0000-0002-7016-0750

Kiriena O. Farizova. ORCID: 0000-0002-7016-0750

Виноградова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», врач-гематолог. ORCID: 0000-0002-3669-0141

Olga Yu. Vinogradova. ORCID: 0000-0002-3669-0141

Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой В-клеточное клональное новообразование с морфологическим субстратом в виде плазматических клеток. Особенностью нозологии является значительная распространенность и высокая агрессивность течения. Среди всех новообразований на заболеваемость ММ приходится около 0,8–1% случаев, смертельные исходы составляют 0,9–2% [1, 2]. Заболеваемость (частота диагностики новых случаев ММ) в промышленно развитых странах регистрируется на уровне 6,6 на 100 тыс. населения в год [3]. В Российской Федерации отмечены достаточно высокие показатели заболеваемости ММ и наблюдается тенденция к их увеличению, что во многом связано с улучшением результатов терапии и продлением жизни пациентов после постановки диагноза [4–6].

В последние годы часто удается изменить негативный прогноз ММ благодаря ранней диагностике и применению инновационных таргетных антимиеломных препаратов [5, 7]. В то же время почти у всех пациентов в разные сроки от начала лечения наблюдаются рецидивы заболевания, что делает необходимым поиск новых препаратов, преодолевающих механизмы резистентности опухоли. Немаловажное значение имеет понимание причин прогрессии опухоли, детальное изучение биологических особенностей первичной опухоли и последующих клонов с целью назначения пациенту индивидуальной комбинации лекарственной терапии с учетом его клинического статуса.

Результаты последних исследований демонстрируют широкий спектр терапевтических возможностей с применением новых препаратов и методов (CAR-T терапия) в различных схемах и режимах. Однако в реальной клинической практике ситуация иная. Нередко высокая коморбидность пациентов, доступность трансплантационных центров, риски инфицирования SARS-CoV-2 и другие факторы, в том числе и недостаток информации об оптимальной лечебной тактике для пациентов с ММ разных возрастных групп, определяют выбор терапевтических режимов.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у онкологических пациентов определяет более тяжелое течение и худший прогноз. В связи с этим проспективный сбор и анализ данных о наличии текущей/перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с ММ востребованы и представляют определенный научный интерес.

Таким образом, проведение наблюдательного ретроспективно-проспективного исследования ответа на лечение и выживаемости пациентов с ММ представляется весьма актуальным [8, 9].

Материалы и методы

Исследование MULTISPECT является наблюдательным ретроспективно-проспективным многоцентровым когортным исследованием, которое проводится с целью сбора и анализа факторов, влияющих на показатели выживаемости пациентов с ММ, получающих различные схемы тера-

пии ММ в условиях повседневной клинической практики. В исследование включаются пациенты в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным в соответствии с классификацией IMWG диагнозом ММ, проживающие в различных регионах РФ, которым требовалось проведение системной терапии (когорта 1 – первичные пациенты или когорта 2 – предлеченные пациенты), и имеющие не более 2 линий лечения с любым числом курсов проведенной терапии до момента второго рецидива/прогрессии заболевания. Период наблюдения начат с апреля 2020 по декабрь 2023 г. Ретроспективный этап проводится врачом аффилированного исследовательского центра в формате «одномоментного среза» данных из медицинских карт пациентов. Проспективный этап включает регистрацию данных во время визитов или обследования/лечения госпитализированного пациента или во время телефонных контактов с пациентами. Для когорты предлеченных пациентов вносились данные о лекарственных препаратах, применяемых в предыдущих линиях и курсах терапии, и об исходах терапии. В рамках исследования проводится цитогенетическое исследование с целью стратификации риска ММ. Данное исследование носит неинтервенционный характер, поэтому все вопросы, связанные с терапией, решаются лечащим врачом. Трехлетний период наблюдения и документирования данных определяется моментом смерти пациента или моментом потери контакта с пациентом. В течение этого периода оценивают состояние пациента по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), в индивидуальные регистрационные карты вносят данные о схемах лечения, клинико-лабораторных показателях, течении заболевания и статусе ремиссии. Выгрузка данных проводится каждые 3 мес.

Цели и оценки исследования

Первичной целью исследования является оценка показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования в когортах первичных и предлеченных пациентов с применением методов структурного прогнозирования для получения статистически значимых результатов. Вторичные цели включают анализ наиболее часто используемых схем терапии 1-й и последующих линий; оценку последовательности смены схем терапии; оценку ответов на лечение: строгая полная ремиссия (ПР), ПР, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация заболевания (СЗ) или прогрессирование.

Дополнительные цели включают оценку влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ММ у пациентов и оценку состояния в соответствии со шкалой ECOG.

Сбор данных

С апреля 2020 по декабрь 2021 г. в лечебных центрах регионов России проведен сбор данных 1294 пациентов с ММ, получавших лечение. Выбор центров проводился на основании анализа эпидемиологических данных. При выборе пациентов учитывался ряд факторов, включая лечебное учреждение и географический регион России. Одним

Информация об авторах / Information about the authors

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», зав. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Пашанов Евгений Данилович – д-р мед. наук, рук. терапевтического направления Гематология/Онкология компании Janssen. ORCID: 0000-0003-0080-3367

Eugene A. Nikitin. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Evgeny D. Pashanov. ORCID: 0000-0003-0080-3367

из критериев при выборе центра являлось получаемое лечение, поскольку анализ схем и режимов терапии должен был отражать современную терапию, включающую в том числе схемы с бортезомибом. Важными факторами выбора стали линия терапии, оценка состояния пациента по критериям шкалы ECOG и возможность выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Ретроспективно проводился сбор данных из медицинской документации пациентов с ММ. Проспективный этап включал наблюдение как пациентов из ретроспективной части, так и вновь набранных пациентов для когорт 1 и 2. Документирование данных проводилось каждые 3 мес, включая фиксацию ответов на терапию. На всех визитах собиралась информация о статусе пациентов в отношении результатов диагностики на SARS-CoV-2, в случае выявления COVID-19 собиралась информация о тяжести течения инфекции.

Статистический анализ

Проводился анализ данных в полной выборке пациентов. Ретроспективно проводился анализ режимов терапии и ответов на терапию в формате «одномоментного среза» данных из медицинских карт пациентов. Также проводился анализ этих показателей в проспективной фазе исследования. При анализе времени до события (смерть или момент потери контакта с пациентом) объем и структура выборки могли меняться. Конечные временные точки при завершении исследования и документирования данных определялись моментом наступления события. Для анализа использовались описательные методы исследования цензурированных выборок, в частности, для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Мейера (для любого момента времени в течение всего периода наблюдения), основанный на предположениях о влиянии цензурированности данных на результат. Анализ выживаемости на линиях терапии при использовании разных режимов терапии проводился методом пропорциональных рисков Кокса. Режим терапии ММ определялся как 1 или более противоопухолевый препарат, глюкокортикоид или другой препарат, назначаемые с целью редукции опухоли. Линия терапии определялась как 1 цикл запланированного режима терапии ММ. Линия терапии могла включать 1 запланированный цикл монотерапии или комбинированной терапии или последовательность комбинированной терапии, вводимой в соответствии с запланированным планом лечения. Лечение в каждой линии терапии определялось как режим терапии, получаемый в цикле 1 этой линии. Путем использования описанных статистических методов проведена валидная обработка большого количества данных и получены значимые показатели по исследованию.

Результаты Пациенты

В период с апреля 2020 по декабрь 2021 г. в исследование включены 1294 пациента: когорта 1 – 806 (62,28%) и когорта 2 – 488 (37,71%). В когорте 1 мужчины составили 352 (44%), женщины – 454 (56%); в когорте 2 – мужчины 204 (42%), женщины – 284 (58%); **рис. 1, 2.**

На момент включения в исследование наибольшую долю когорт 1 и 2 суммарно составили пациенты возрастных групп 50–59, 60–69 и 70+ лет: 739 (91,68%) – когорта 1 и 461 (94,46%) – когорта 2 (**рис. 3**).

В обеих когортах большинство составили пациенты возрастной группы 60–69 лет: когорта 1 – 368 (46%), ко-



Рис. 1. Распределение пациентов когорты 1 по полу.

Fig. 1. Distribution of patients in cohort 1 by sex.

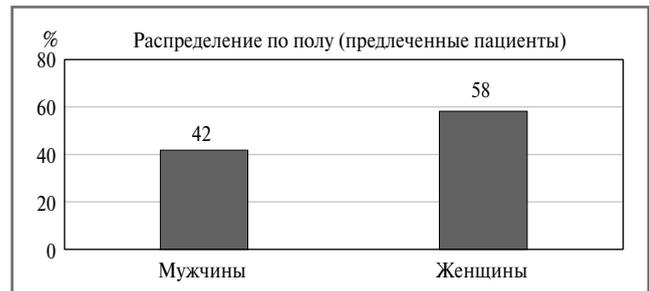


Рис. 2. Распределение пациентов когорты 2 по полу.

Fig. 2. Distribution of patients in cohort 2 by sex.

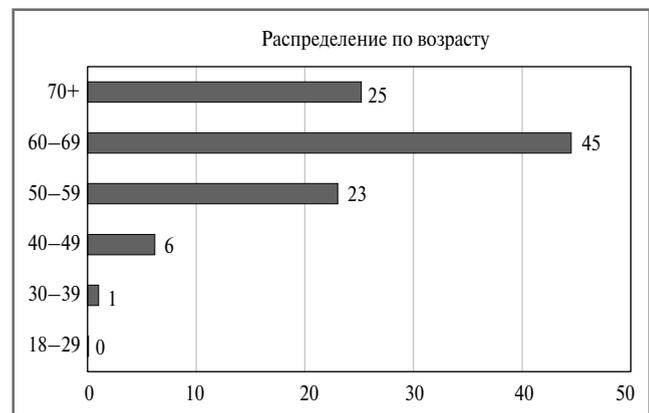


Рис. 3. Суммарное распределение пациентов когорт 1 и 2 по возрасту на дату включения в исследование (%).

Fig. 3. The total distribution of patients in cohorts 1 and 2 by age at the date of inclusion in the study (%).

горта 2 – 208 (43%). В то же время пациенты в возрасте 40–49 лет, в особенности в когорте 1 – первичные, составили 55 (7%), в когорте 2 – предлеченные – 25 (5%). Эти показатели подтверждают данные ранее проведенных эпидемиологических исследований о более частой заболеваемости ММ среди лиц пожилого возраста и тенденции уменьшения возраста дебюта заболевания (**рис. 4, 5**).

Уровень функционального состояния (способность себя обслуживать, способность выполнять повседневную деятельность, степень физической активности) у значительной части пациентов когорты 1 оценивался в 1 и 2 балла: 337 (42%) и 336 (42%) соответственно. Более тяжелый соматический статус (3 балла) отмечался в когорте 1 у 121 (15%) пациента и самый тяжелый – у 12 (1%); **рис. 6.**



Рис. 4. Распределение по возрасту пациентов когорты 1 на дату включения в исследование (%).

Fig. 4. Age distribution of cohort 1 patients at enrollment date (%).

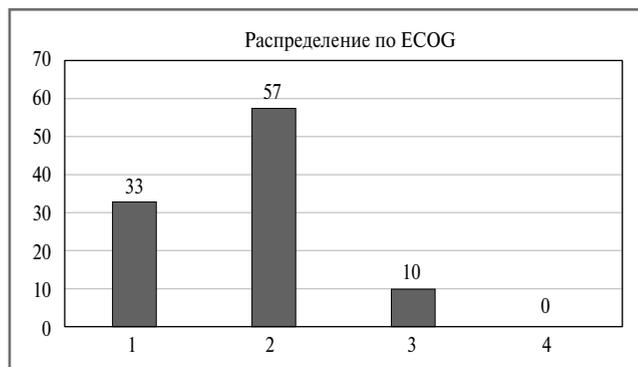


Рис. 7. Распределение пациентов когорты 2 по шкале ECOG в баллах на момент включения в исследование (%).

Fig. 7. Distribution of patients in cohort 2 according to the ECOG scale in points at the time of inclusion in the study (%).

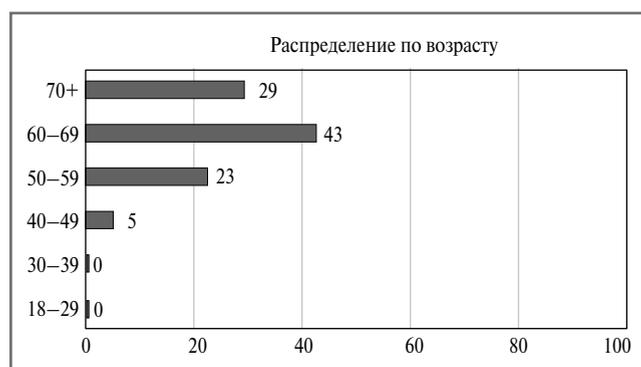


Рис. 5. Распределение по возрасту пациентов когорты 2 на дату включения в исследование (%).

Fig. 5. Age distribution of patients in cohort 2 at the date of inclusion in the study (%).

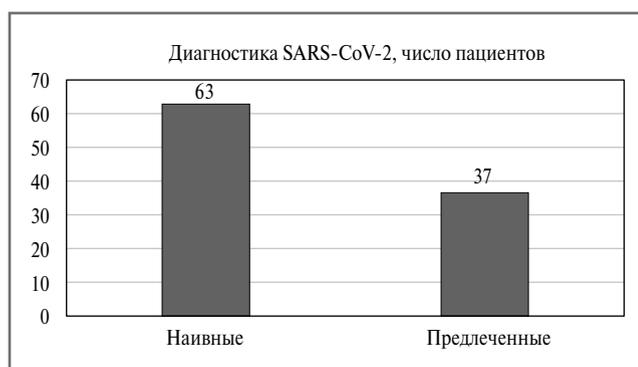


Рис. 8. Количество случаев SARS-CoV-2, выявленных у пациентов обеих когорт (%).

Fig. 8. Number of SARS-CoV-2 cases detected in patients in both cohorts (%).

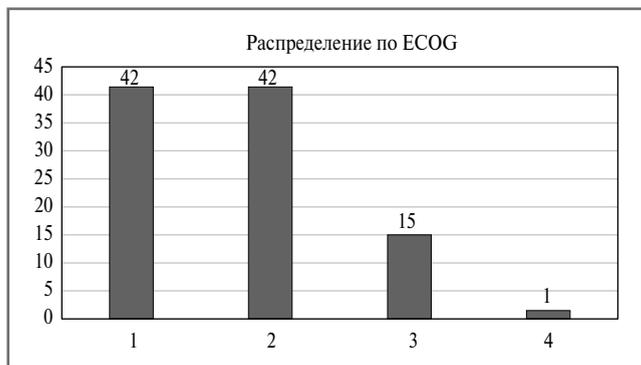


Рис. 6. Распределение пациентов когорты 1 по шкале ECOG в баллах на момент включения в исследование (%).

Fig. 6. Distribution of patients in cohort 1 according to the ECOG scale in points at the time of inclusion in the study (%).

В когорте 2 у 280 (57%) пациентов статус состояния соответствовал 2 баллам, у 160 (33%) – 1 баллу, у 48 (10%) – 3 баллам (рис. 7).

В соответствии с целями исследования у пациентов обеих когорт во время каждого визита собиралась информация о результатах диагностики на SARS-CoV-2 и тяжести течения в случае его диагностики. Из 1294 включенных в исследование пациентов SARS-CoV-2 диагностирован у 82 (6,5%); из них первичных – 52 (63%); предлеченных – 30 (37%); рис. 8.

Показатели выживаемости пациентов данной группы в связи с коротким периодом наблюдения не представлены.

У 18 (35%) пациентов из 52 когорты 1 (первичные пациенты) с диагностированным SARS-CoV-2 проведена 1 линия терапии.

Терапия ММ

Из 1294 пациентов исследования оценка терапии выполнялась у 290 (22,41%), из них в когорте 1 – у 187 (14,45%) и в когорте 2 – у 103 (7,95%). Такая выборка пациентов продиктована необходимостью получения корректных данных по линиям терапии, предоставлением данных в определенной последовательности согласно дате начала лечения. Три линии терапии получали первичные пациенты когорты 1, в частности, терапия 1-й линии применялась у 118 (54%); 2-й – у 59 (27%); 3-й – у 10 (19%) пациентов. Предлеченным пациентам когорты 2 в 35 (34%) случаях назначалась терапия 1-й линии рецидива; в 46 (45%) – 2-я линия терапии рецидива и в 20 (19%) – 3-я линии терапии рецидива, табл. 1.

Для лечения 187 первичных пациентов на всех линиях терапии применяли 24 разных режима терапии. Для лечения 103 предлеченных пациентов применяли 33 режима терапии. Режим терапии VCD оказался наиболее используемым у пациентов обеих когорт: 81 (43,3%) – когорта 1, 22 (21,2%) – когорта 2. Вторым по частоте применения в когорте 1 стали режим Rd – 24 (12,8%), в когорте 2 – режим RD – 19 (18,4%). В когорте 1 также часто применяли: RD – 19 (10,1%); VBMCP

Таблица 1. Распределение пациентов когорты 1 и 2 по линиям терапии**Table 1.** Distribution of patients in cohorts 1 and 2 by treatment line

распреде- ление по лини- ям терапии	Когорта 1 – первичные пациенты		Когорта 2 – предлеченные пациенты	
	абс.	%	абс.	%
1-я линия	118	54	1-я линия рецидива	35 34
2-я линия	59	27	2-я линия рецидива	46 45
3-я линия	10	19	3-я линия рецидива	20 19
			4-я линия рецидива	2 2
ВСЕГО	187	100	ВСЕГО	103 100

Таблица 2. Наиболее часто используемые режимы 1, 2 и 3-й линий (Л1, Л2, Л3) терапии у пациентов когорты 1 и 2
Table 2. The most commonly used 1st, 2nd, and 3rd-line (L1, L2, L3) regimens of therapy in patients in cohorts 1 and 2

основные режимы терапии линий – Л1, Л2, Л3	КОГОРТА 1 – первичные пациенты		КОГОРТА 2 – предлеченные пациенты	
	абс.	%	абс.	%
VCD	81	43,3	VCD	22 21,3
Rd	24	12,8	RD	19 18,4
RD	19	10,1	VMCP	14 13,6
VMCP (M2)	13	6,9	VD	11 10,7
VMCP	9	4,8	прочие	9 8,7
VMP	9	4,8	Даратуму- маб (моно- терапия)	8 7,7
Dara-Rd	5	2,6	Rd	7 6,8
			MP	4 3,9

(M2) – 13 (6,9%); VMCP – 9 (4,8%); VMP – 9 (4,8%) и Dara-Rd – 5 (2,6%). В когорте 2: VMCP – 14 (13,6%); VD – 11 (10,7%); Rd – 7 (6,8%); даратумумаб в монотерапии – 8 (7,7%); MP – 4 (3,9%) и прочие режимы – 9 (8,7%); табл. 2.

В общей сложности режимы терапии, включающие бортезомиб, использованы в лечении 102 (54,5%) из 187 пациентов когорты 1 и 47 (45,6%) из 103 больных когорты 2. Обобщенные данные используемых режимов терапии трех линий (Л1, Л2, Л3) для обеих когорт пациентов представлены в табл. 3.

В когорте 1 у абсолютного большинства пациентов в 1-й линии применялся режим VCD ($n=78$); во 2-й линии – Rd ($n=18$) и RD ($n=16$); в 3-й линии – PAD ($n=2$), RD ($n=2$) и VCD ($n=2$). В когорте 2 в 1-й линии чаще других использовались режимы VCD ($n=13$) и VD ($n=8$); во 2-й линии – RD ($n=17$),

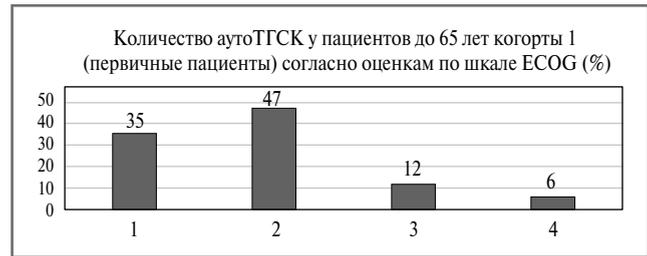
**Рис. 9.** Количество выполненных аутоТГСК (%) у пациентов когорты 1, имеющих оценки от 1 до 4 по шкале ECOG.

Fig. 9. Number of autologous hematopoietic stem cell transplants performed (%) in cohort 1 patients with ECOG scores of 1 to 4.

**Рис. 10.** Количество выполненных аутоТГСК (%) у пациентов когорты 2, имеющих оценки от 1 до 4 по шкале ECOG.

Fig. 10. Number of autologous hematopoietic stem cell transplants performed (%) in cohort 2 patients with ECOG scores of 1 to 4.

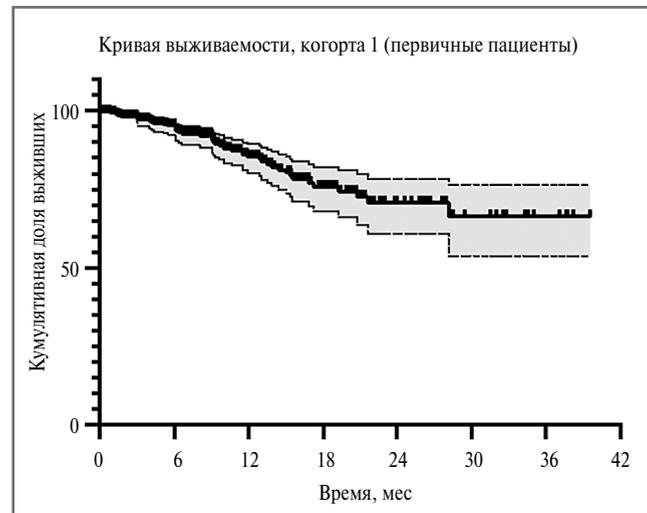
**Рис. 11.** Показатели выживаемости пациентов когорты 1 (первичные пациенты).

Fig. 11. Survival rates of patients in cohort 1 (primary patients).

VMCP ($n=14$), VCD ($n=8$); в 3-й линии 7 пациентам проводилась монотерапия даратумумабом и 5 пациентам – режим Rd.

Ответ на терапию

Предоставленные данные позволили провести анализ ответа на терапию у 214 пациентов когорты 1 и у 109 – когорты 2, при этом такой анализ не проводился у 47 (22%) и 20 (18%) больных когорт 1 и 2. В когорте 1 наиболее частым ответом на лечение стали достижение ОХЧР – 60 (28%) пациентов и ЧР – 52 (24%); С3 – 32 (15%). В когорте 2 С3 достигнута у 30 (28%) больных; ОХЧР –

Таблица 3. Обзор основных режимов терапии линий (Л1, Л2, Л3) у пациентов когорты 1 и 2
Table 3. Review of the main line therapy regimens (L1, L2, L3) in patients of cohorts 1 and 2

Когорта 1 – первичные пациенты					Когорта 2 – предлеченные пациенты				
Основные режимы терапии для 1 и 2-й когорты	Л1	Л2	Л3	Всего	Основные режимы терапии для 1 и 2-й когорты	Л1	Л2	Л3	Всего
VCD	78	1	2	81	VCD	13	8	1	22
Rd	4	18	2	24	RD	1	17	1	19
RD	2	16	1	19	VMCP	0	14	0	14
VBMCP (M2)	8	5	0	13	VD	8	2	1	11
VMCP	0	9	0	9	Даратумумаб (монотерапия)	1	0	7	8
VMP	9	0	0	9	Прочие	6	0	2	8
Dara-Rd	0	4	1	5	Rd	0	2	5	7
Даратумумаб (монотерапия)	0	3	1	4	MP	2	0	2	4
VCD (пациенты >75 лет)	4	0	0	4	BP	0	2	1	3
PAD	1	0	2	3	VCP	2	0	0	2
VD	3	0	0	3	VBAR	0	1	0	1
Дополнительные режимы	9	3	1	13	Дополнительные режимы	2	0	0	2
Всего	118	59	10	187		35	46	20	103

Таблица 4. Ответы на терапию у пациентов когорты 1 и 2
Table 4. Responses to therapy in patients in cohorts 1 and 2

Частота достижения противоопухолевого ответа (на дату последнего визита)	Когорта 1		Когорта 2	
	абс.	%	абс.	%
Строгая ПР	0	0	0	0
ПР	13	6	5	5
ОХЧР	60	28	22	20
ЧР	52	24	21	19
СЗ	32	15	30	28
ПЗ	10	5	11	10
Не проводилась	47	22	20	18
Всего	214	100	109	100

22 (20%) и ЧР – 21 (19%). ПР достигнута у 13 (6%) и 5 (5%) пациентов когорты 1 и 2 соответственно. Прогрессия заболевания (ПЗ) отмечалась у 10 (5%) пациентов когорты 1 и у 11 (10%) – когорты 2 (табл. 4).

Проведение ТГСК

В анализ о частоте выполненных ТГСК вошли данные по 245 и 115 пациентам из обеих когорты. АллоТГСК выполнена 1 (0,41%) пациенту из 245 в когорте 1 и 1 (0,87%) пациенту из 115 в когорте 2. Пациентам старше 65 лет обеих когорты аллоТГСК не выполнялись.

АутоТГСК в когорте 1 в возрасте до 65 лет выполнены у 17 (7%) из 245 пациентов. При этом 6 (35%) пациентов имели оценку 1 балл по шкале ECOG; 8 (47%) – 2 балла, 2 (12%) – 3 балла и 1 (6%) – 4 балла (рис. 9).

АутоТГСК в когорте 2 в возрасте до 65 лет выполнены у 23 (20%) из 115 пациентов. Из них 11 (48%) имели оценку 1 балл по шкале ECOG и 10 (52%) – 2 балла (рис. 10).

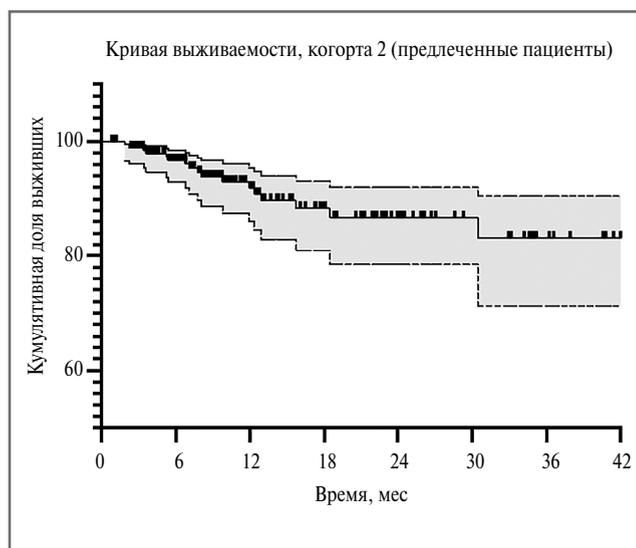


Рис. 12. Показатели выживаемости пациентов когорты 2 (предлеченные пациенты).

Fig. 12. Survival rates of patients in cohort 2 (pretreated patients).

Из когорты 1 (первичные) 2 пациента – кандидаты на аутоТГСК – получали режим терапии VCD.

В соответствии с целями исследования рассчитывались показатели выживаемости для 806 пациентов когорты 1 и 488 – когорты 2 с использованием метода Каплана-Мейера (рис. 11, 12). Для этого на каждом визите определялся статус пациента (выбыл, подвержен риску, погиб). Выживаемость рассчитывалась от даты установления диагноза до последнего визита или смерти.

Также проведен анализ выживаемости в зависимости от цитогенетических данных, наличия или отсутствия мягкотканых компонентов (плазмодитом), а также выбора терапии 1-й линии.

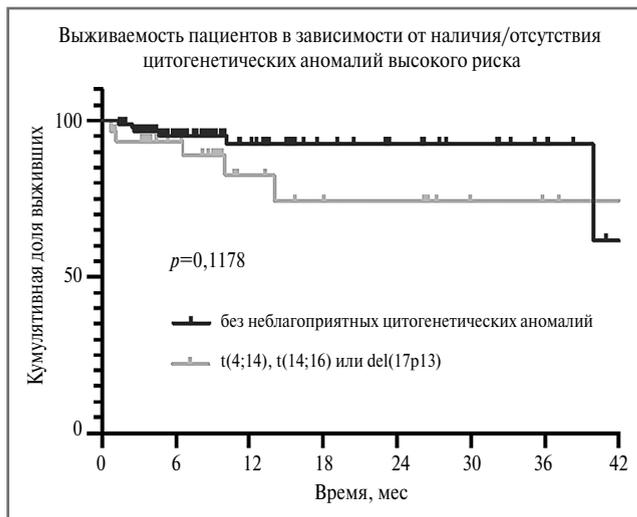


Рис. 13. Выживаемость пациентов в зависимости от наличия или отсутствия цитогенетических аномалий высокого риска.

Fig. 13. Survival of patients depending on the presence or absence of high-risk cytogenetic abnormalities.

У 193 (15%) из 1294 пациентов, включенных в данный анализ, проводились цитогенетические исследования. Критериями цитогенетических аномалий высокого риска являлись: делеция 17p, транслокация 4;14, транслокация 14;16. Цитогенетические аномалии высокого риска выявлены у 30 (16%) из 193 пациентов. При медиане срока наблюдения за пациентами 9,2 мес (0,7–41) достоверных различий не выявлено (рис. 13).

В качестве критерия негативного прогноза также рассматривалось наличие мягкотканых компонентов миеломы – дистантных плазмцитом, не связанных с костной тканью, и всех плазмцитом. Они выявлены у 398 (31%) из 1294 пациентов, при этом у 23 (6%) из 398 – дистантные. У 551 (68%) из 806 пациентов когорты 1 и у 342 (70%) пациентов из когорты 2 мягкотканые компоненты не выявлены. Несмотря на устойчивый тренд, достоверных различий в ОВ в зависимости от наличия или отсутствия мягкотканых очагов не выявлено (рис. 14).

На момент окончания данного этапа исследования и представления результатов статус определен у 806 пациентов когорты 1 и у 487 – когорты 2. Большинство пациентов живы: 712 (88%) из когорты 1 и 427 (88%) из когорты 2 (табл. 5).

С учетом того, что медиана наблюдения крайне невелика для оценки показателей ОВ при данной нозологии, необходимо продолжение наблюдения для получения дефинитивных результатов.

Заключение

В ходе данного ретроспективно-проспективного исследования выполнен сравнительный анализ данных медицинской документации двух когорт пациентов: первичных, которые ранее лечения не получали, и предлеченных, которым уже проводилась терапия ММ. Результаты промежуточного анализа показали, каким режимам терапии специалисты отдавали предпочтение или какое лечение они вынуждены применять в условиях рутинной клинической практики регионов России. Важное значение для использования того или иного режима терапии имел, по всей видимости, фактор доступности инновационных тар-

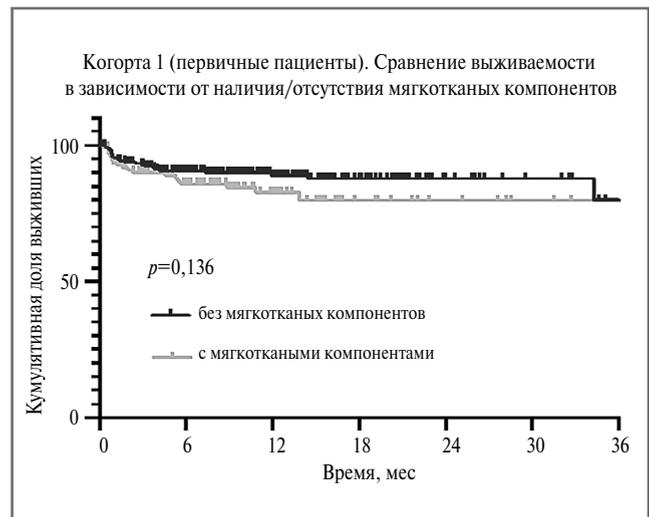


Рис. 14. Показатели выживаемости пациентов когорты 1 с подтвержденным наличием или отсутствием мягкотканых компонентов.

Fig. 14. Survival rates of patients in cohort 1 with confirmed presence or absence of soft tissue components.

Таблица 5. Статус пациентов когорт 1 и 2 на момент окончания этапа исследования

Table 5. Status of patients in cohorts 1 and 2 at the end of the study phase

Статус	Когорта 1		Когорта 2	
	абс.	%	абс.	%
Жив	712	88	427	88
Погиб	22	3	29	6
Выбыл из исследования	72	9	31	7
Всего	806	100	487	100

гетных препаратов, прописанных в отечественных и международных рекомендациях по лечению ММ. Проводимое исследование можно рассматривать как очередной шаг к улучшению лечения и увеличению продолжительности жизни пациентов с ММ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании Janssen, подразделения фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Janssen, the pharmaceuticals division of Johnson & Johnson. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

аллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ММ – множественная миелома
 ОВ – общая выживаемость

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
 ПР – полная ремиссия
 СЗ – стабилизация заболевания
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ЧР – частичная ремиссия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):83-92 [Vinogradova OY, Ptushkin VV, Chernikov MV, et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(7):83-92 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000305
2. Bethesda MD. SEER Lifetime Risk (Percent) of Being Diagnosed with Cancer by Site and Race/Ethnicity: Both Sexes, 18 SEER Areas, 2012-2014 (Table 1.15) National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/results_merged/topic_lifetime_risk.pdf. Accessed: 05.01.2018.
3. Cancer Statistics: Myeloma. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed: 03.03.2017.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
5. Кокушкин К.А., Давыдовская М.В., Курносова Т.И., и др. Медицинская методология оказания медицинской помощи пациентам, страдающим множественной миеломой (клинико-диагностический алгоритм). М., 2018; с. 79 [Kokushkin KA, Davydovskaia MV, Kurnosova TI, et al. Meditsinskaiia metodologiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi patsientam, stradauiushchim mnozhestvennoi mielomoi (kliniko-diagnosticheskii algoritm). Moscow, 2018; s. 79 (in Russian)].
6. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50-6 [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
7. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012;17:592-606. DOI:10.1634/theoncologist.2011-0391
8. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, et al. Analysis of real-world data on overall survival in MM patients with 3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD, or double refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist*. 2016;21:1-7. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0104
9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Утв. Минздравом России [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (12.27.2021) (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2022



OMNIDOCTOR.RU