

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL TRIALS

Эффективность и токсичность индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования

Efficacy and Toxicity of Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis: Results of a Prospective Single-Center Clinical Study

И.Г. Рехтина, В.А. Хышова, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева

IG Rehtina, VA Khyshova, MV Solov'ev, LP Mendeleeva

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Оценить результаты индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом (AL-A).

Aim. To assess the outcomes of induction therapy in patients with newly diagnosed systemic AL amyloidosis (AL-A).

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое клиническое исследование включено 60 пациентов (32 женщины, 28 мужчин) с впервые диагностированным системным AL-A I–IIIA стадии. Медиана возраста составила 59 лет (диапазон 34–74 года). В качестве терапии первой линии у 57 пациентов применялась программа BorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). У 3 пациентов лечение проводилось по схеме RCd (леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон). При недостаточной эффективности или выраженной токсичности пациентов ($n = 24$) переводили на вторую линию индукционной терапии леналидомидом или мелфаланом в сочетании с дексаметазоном. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) выполнена 11 (18 %) пациентам.

Materials & Methods. The prospective single-center clinical study enrolled 60 patients (32 women and 28 men) with newly diagnosed systemic AL-A stage I/IIIA. The median age was 59 years (range 34–74 years). In 57 patients, BorCyDex (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) was used as first-line therapy. RCd regimen (lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone) was administered to 3 patients. Patients with the lack of efficacy or pronounced toxicity ($n = 24$) received second-line induction therapy with lenalidomide or melphalan combined with dexamethasone. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was administered to 11 (18 %) patients.

Результаты. Целевая степень гематологического ответа (полная ремиссия [ПР] и очень хорошая частичная ремиссия [охЧР]) на терапию BorCyDex достигнута у 62 % пациентов. В результате всех линий индукционной терапии, включая аутоТГСК, целевая степень ответа повысилась до 69 %, в т. ч. у 7/51 (14 %) — строгая ПР (сПР), у 8/51 (16 %) — ПР, у 20/51 (39 %) — охЧР. Почечный ответ после терапии BorCyDex констатирован у 10/38 (26 %) пациентов, сердечный — у 6/31 (19 %), печеночный — у 4/5 (80 %). После всех линий терапии с аутоТГСК органный ответ (по ≥ 1 органа) наблюдался у 15/46 (32 %) больных. Клинический ответ отмечался у всех пациентов при достижении сПР, у 67 % — при ПР, у 47 % — при охЧР ($p = 0,04$). При меньшей степени гематологического ответа клинического улучшения не наблюдалось. Медиана безрецидивной выживаемости (без признаков гематологического и клинического прогрессирования) при сроке наблюдения 36 мес. не достигнута. 3-летняя общая выживаемость со-

Results. Hematologic targeted response (complete remission [CR] and very good partial remission [VGPR]) to BorCyDex was achieved in 62 % of patients. As a result of all lines of induction therapy, including auto-HSCT, targeted response increased to 69 %, specifically in 7/51 (14 %) patients with stringent CR (sCR), 8/51 (16 %) patients with CR, and 20/51 (39 %) patients with VGPR. Renal response after BorCyDex was registered in 10/38 (26 %) patients, 6/31 (19 %) patients showed heart response, and in 4/5 (80 %) patients liver response was reported. All therapy lines with auto-HSCT led to organ response (in ≥ 1 organ) in 15/46 (32 %) patients. Clinical response was shown by all patients with achieved sCR, by 67 % of patients with CR, and 47 % with VGPR ($p = 0.04$). With lower hematologic response rates, no clinical improvement was observed. With follow-up duration of 36 months, the median disease-free survival (without signs of hematologic and clinical progression) was not achieved. The 3-year overall survival was 80 %. Mortality during induction therapy was 10 % (6 patients died, including 2 patients with COVID-19). The planned 6 courses of BorCyDex could be completed only in 13 (23 %) out of 55

ставила 80 %. Летальность во время индукционной терапии составила 10 % (умерло 6 пациентов, в т. ч. 2 на фоне инфекции COVID-19). Планируемые 6 курсов BorCyDex удалось провести лишь у 13 (23 %) из 55 пациентов. Во время индукционной терапии по программе BorCyDex умерло 4 пациента. Терапия была досрочно прекращена у 7 (12 %) из 55 больных ввиду ее неэффективности, у 22 (39 %) — из-за развития тяжелой периферической и автономной полинейропатии. У 9/55 (16 %) пациентов отмечалось резкое нарастание NT-proBNP при достигнутом гематологическом ответе, что сопровождалось сердечно-сосудистыми осложнениями и послужило причиной отмены противоопухолевого лечения.

Заключение. Низкая обратимость органных дисфункций остается краеугольным камнем в проблеме лечения AL-A. Глубина гематологического ответа (достижение ПР) имеет основополагающее значение для достижения клинического эффекта. Полученные данные подтвердили высокую токсичность схемы BorCyDex у больных AL-A. Несмотря на достигнутые успехи в терапии AL-A, связанные с применением ингибиторов протеасом, необходимы новые, более эффективные подходы к лечению этого заболевания.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, бортезомиб, леналидомид, эффективность, токсичность.

Получено: 31 октября 2022 г.

Принято в печать: 3 марта 2023 г.

Для переписки: Виктория Александровна Хышова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(983)413-02-00; e-mail: viktoria2102@icloud.com

Для цитирования: Рехтина И.Г., Хышова В.А., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Эффективность и токсичность индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2023;16(2):166–73.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-166-173

patients. During the induction therapy using BorCyDex, 4 patients died. The treatment was discontinued in 7/55 (12 %) patients due to its inefficacy and in 22/55 (39 %) patients because of severe peripheral and autonomic polyneuropathy. Nine (16 %) out of 55 patients with the achieved hematologic response showed excessive NT-proBNP elevation, which was accompanied by cardiovascular complications and provided ground for chemotherapy withdrawal.

Conclusion. Low organ recovery rate remains the most challenging issue for AL-A treatment. Hematologic response depth (achieved CR) is a critical factor in achieving clinical effect. The obtained data confirmed high toxicity of BorCyDex regimen in AL-A patients. Despite the advances in AL-A therapy which are associated with the use of proteasome inhibitors, treatment of this disease calls for new and more effective approaches.

Keywords: AL amyloidosis, bortezomib, lenalidomide, efficacy, toxicity.

Received: October 31, 2022

Accepted: March 3, 2023

For correspondence: Viktoriya Aleksandrovna Khyshova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(983)413-02-00; e-mail: viktoria2102@icloud.com

For citation: Rehtina IG, Khyshova VA, Solov'ev MV, Mendeleeva LP. Efficacy and Toxicity of Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis: Results of a Prospective Single-Center Clinical Study. Clinical oncohematology. 2023;16(2):166–73. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-166-173

ВВЕДЕНИЕ

AL-амилоидоз (AL-A) — вторая по частоте (после множественной миеломы) плазмноклеточная неоплазия с заболеваемостью 8–14 человек на 1 млн населения в год [1, 2]. Прогноз определяется степенью дисфункции вовлеченных органов, в первую очередь сердца. Терапия AL-A направлена на редукцию клональных плазматических клеток, секретирующих моноклональные свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов, входящих в состав амилоида. В настоящее время убедительно доказано, что остановить прогрессирование поражения внутренних органов и уменьшить степень органной дисфункции можно лишь при достижении глубокого гематологического ответа [3, 4].

Наиболее эффективный подход в лечении AL-A предусматривает высокодозную консолидацию мелфаланом с последующей трансплантацией аутоло-

гичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). По данным ретроспективного исследования, включавшего 629 пациентов с AL-A, которым выполнена аутоТГСК, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 7,63 года, при этом 28,6 % больных остаются под наблюдением в течение 20 лет [3]. К сожалению, выполнить аутоТГСК удается лишь у 20–25 % пациентов, у большинства больных выявляются противопоказания в виде выраженной дисфункции внутренних органов [5].

В качестве первой линии терапии у пациентов с впервые диагностированным AL-A применяют бортезомиб в сочетании с циклофосфамидом или мелфаланом и дексаметазоном [4, 6, 7]. Гематологический ответ на терапию BorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) отмечается у 65–75 % больных, в т. ч. полная ремиссия (ПР) — у 24–49 %, очень хорошая частичная ремиссия (охЧР) — у 26–27 %. Улучшение функции сердца наблюдается у 17–61 %

пациентов, почек — у 15,4–53,0 %, печени — у 21–32 % [4, 8, 9]. Отмечается, что частота сердечного ответа уменьшается в зависимости от тяжести поражения миокарда: при I стадии улучшение функции сердца наблюдается у 29 % больных, при IIIA стадии — у 17 %, при IIIB — лишь у 4 %. При анализе частоты почечного ответа столь выраженных различий в зависимости от степени поражения почек не выявлено (27, 26 и 18 % при I, II и III стадиях соответственно) [8].

Медиана времени до второй линии терапии крайне вариабельная и составляет от 13 мес. до 7 лет [4, 8].

Обращает на себя внимание, что результаты эффективности терапии по программе VorCyDex существенно варьируют в различных исследованиях, что может быть обусловлено различиями в дозах противоопухолевых препаратов и режимах их введения, а также критериями оценки ответа.

Тяжелая дисфункция внутренних органов — причина высокой летальности в процессе индукционной терапии. В исследовании, включавшем 916 пациентов с AL-A, 40 % больных умерли в течение первых 6 мес. терапии VorCyDex. В течение года умерло 45,8 % больных с поражением сердца и 25 % — с поражением почек [4]. В этой связи крайне важным аспектом является токсичность терапии VorCyDex при AL-A. По данным литературы, токсичность III–IV степени при использовании схемы VorCyDex составляет 20–50 % [4, 18]. Вместе с тем, по другим данным, нежелательные серьезные побочные эффекты на фоне этой терапии были единичными [8].

В связи с противоречивыми данными мы приводим собственные результаты индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным системным AL-A. Анализ проведен с учетом последних принятых международных критериев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее проспективное одноцентровое клиническое исследование включено 60 пациентов с впервые диагностированным AL-A. Определение типа белка-предшественника амилоида проводили иммуногистохимическим методом. Стадию заболевания устанавливали по Mayo Cardiac Staging System [10]. Медиана возраста пациентов составила 59 лет (диапазон 34–74 года), соотношение мужчин/женщин — 28:32. Концентрацию СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки определяли методом нефелометрии. У 3 пациентов в дебюте отмечалась периферическая полинейропатия/ортостатическая гипотония. По этой причине проводилась индукционная терапия, включавшая леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон (RCd). У остальных 57 пациентов в качестве первой линии применялась программа VorCyDex, в т. ч. у 4 больных в сочетании с даратумумабом (DaraVorCyDex). Дозы препаратов в схеме VorCyDex различались в зависимости от степени вовлечения сердца.

Пациентам без вовлечения сердца терапия проводилась по протоколу:

- бортезомиб — 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- циклофосфамид — 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

- дексаметазон — 40 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни.

Начало следующего курса на 21-й день.

Больным с поражением сердца во время первого курса снижали дозы препаратов. Протокол терапии при поражении сердца:

- бортезомиб — 1 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни 1-го курса;
- циклофосфамид — 300 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 1-го курса;
- дексаметазон — 20 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни 1-го курса.

При отсутствии осложнений и признаков кардиотоксичности со 2-го курса бортезомиб и дексаметазон вводили в полной дозе по схеме:

- бортезомиб — 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- циклофосфамид — 300 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни;
- дексаметазон — 40 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни.

Начало следующего курса на 21-й день.

У пациентов старше 70 лет со многими сопутствующими заболеваниями, асцитом, перикардальным и/или плевральным выпотом, рефрактерностью к диуретикам разовая доза дексаметазона составляла 20 мг.

Планировалось 6 курсов индукционной терапии.

Вторую линию индукционной терапии проводили 24 больным, в т. ч. 8 — с частичной ремиссией (ЧР) и отсутствием клинического ответа, 7 — в связи с отсутствием гематологического ответа, 9 — ввиду токсичности III–IV степени при первой линии лечения. Терапия леналидомидом и дексаметазоном проведена 12 больным, мелфаланом и дексаметазоном — 5, даратумумабом в монорежиме — 4, даратумумабом в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном — 3. Улучшить достигнутый ранее противоопухолевый эффект удалось у 6 (25 %) из 24 пациентов: у 4 — при терапии леналидомидом и дексаметазоном, у 1 — при терапии мелфаланом и дексаметазоном, у 1 — при терапии даратумумабом, леналидомидом и дексаметазоном.

Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК выполнена у 11/60 (18 %) пациентов. Летальность, связанная с трансплантацией, составила 9 % (умерла 1 больная). После аутоТГСК у 2/11 (20 %) больных отмечалось углубление гематологического ответа.

Гематологический и клинический ответы оценивали на основании критериев Международного общества по амилоидозу (International Society of Amyloidosis) после окончания индукционной терапии, далее — динамическое наблюдение 1 раз в 6 мес. в течение 3 лет [11, 12]. Помимо этого выделяли строгую ПР (сПР) при разнице концентраций вовлеченных и невовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов менее 10 мг/л и отсутствии плазматических клеток с aberrantным иммунофенотипом при подсчете 2 млн клеток костного мозга [13, 14].

В зависимости от уровня парапротеина заболевание считали «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке 10 г/л и более или 200 мг и более в суточной моче либо при разнице вовлеченных и невовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов более 50 мг/л. «Малоизмеряемым» считали заболевание, если исходно разница концентраций СЛЦ иммуноглобулинов составляла 20–50 мг/л, а концентрация

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с AL-амилоидозом (n = 60)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Медиана (диапазон) числа плазматических клеток в костном мозге, %	5,4 (1–41)
Изотип легких цепей	
κ	18 (30)
λ	42 (70)
Изотип тяжелых цепей	
Отсутствие секреции	39 (66)
IgG	19 (31)
IgA	2 (3)
Пациенты с «малоизмеряемым» AL-A	8 (13)
Поражение сердца	46 (77)
I стадия	3 (5)
II стадия	25 (42)
IIIА стадия	18 (30)
Поражение других органов	
Почки	43 (80)
Печень	11 (18)
Мягкие ткани	8 (13)
Периферическая нервная система	7 (12)
Легкие	6 (10)
Кости	3 (5)
Желудок	1 (1)
Кишечник	1 (1)
Сочетание с MM	8 (15)

AL-A — AL-амилоидоз; MM — множественная миелома.

парапротеина была менее 10 г/л. При «малоизмеряемом» заболевании результат терапии оценивали как частичный ответ, если после лечения разница СЛЦ составляла менее 10 мг/л. Заболевание считали «неизмеряемым», если в дебюте разница СЛЦ составляла менее 20 мг/л, а содержание парапротеина было менее 10 г/л. В подобных ситуациях оценивали только сПР по результатам проточной цитофлуориметрии [4, 15, 16].

Пациентам с ЧР и ниже после первой линии терапии, а также с неприемлемой токсичностью проводили вторую линию индукционной терапии с применением леналидомида, мелфалана или даратумумаба.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 г. (США). Кривые выживаемости построены с применением метода Каплана—Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов и терапии

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Во время индукционной терапии умерло 6 (10 %) из 60 пациентов, в т. ч. 2 на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Индукционная терапия по программе VorCyDex проводилась 4 больным, по программе RCd — 2. Эти пациенты исключены из дальнейшего анализа.

У 8 (13 %) из 60 больных показатели моноклональной секреции соответствовали критериям «малоизмеряемого» AL-A, в т. ч. у 1 пациента — «неиз-

Таблица 2. Показатели моноклональной секреции у пациентов с «малоизмеряемым» системным AL-A до и после индукционной терапии

Пациент	Проводимое лечение (количество курсов)	Вовлеченная СЛЦ, мг/л		Разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ, мг/л		Отношение вовлеченной СЛЦ к невовлеченной		Парапротеин, г/л		Следы ВJ в моче		Гематологический ответ
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
A.B.A.	VorCyDex (4)	37	X	26	X	3,6	X	Нет	Нет	Да	Нет	X
D.C.A.	VorCyDex (4)	67	65	39	50	2,5	4,1	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
B.D.A.	VorCyDex (2)	30	20	11	9	1,6	1,8	5,0	2,8	Нет	Нет	X
D.B.B.	VorCyDex (6)	31	37	22	26	3,0	3,3	3,0	1,4	Нет	Нет	Нет
K.C.A.	VorCyDex (4)	58	27	43	21	3,8	3,1	5,2	1,0	Нет	Нет	Нет
P.H.B.	VorCyDex (6)	52	20	47	8	10,0	1,6	1,2	Нет	Да	Нет	сПР
P.E.A.	VorCyDex (6)	51	X	34	X	3,0	X	Нет	Нет	Нет	Нет	X
S.E.B.	VorCyDex (6)	λ 35	40	24	35	3,0	9,0	2,2	2,2	Нет	Нет	Нет

ПРИМЕЧАНИЕ. Нормальные значения содержания СЛЦ в сыворотке — 5,7–26,3 мг/л; нормальное значение отношения вовлеченной СЛЦ к невовлеченной составляет < 1,65, при почечной недостаточности — < 3,1. Наличие парапротеина в сыворотке и моче подтверждено методом иммунофлюоресценции.

AL-A — AL-амилоидоз; ВJ — белок Бенс-Джонса; СЛЦ — свободные легкие цепи; сПР — строгая полная ремиссия; X — значения не определены или оценить ответ невозможно.

Таблица 3. Результаты первой линии индукционной терапии у пациентов с «измеряемым» системным AL-A

Гематологический ответ	Частота гематологического ответа на терапию BorCyDex (n = 39), n (%)	Частота гематологического ответа на терапию RCd (n = 3), n (%)	Частота гематологического ответа на терапию DaraBorCyDex (n = 4), n (%)
сПР	4 (11)	1 (34)	
ПР	7 (18)		2 (50)
охЧР	13 (33)	2 (66)	2 (50)
ЧР	8 (20)		
< ЧР	7 (18)		
ПР + охЧР	24 (62)	3 (100)	4 (100)

AL-A — AL-амилоидоз; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; сПР — строгая полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

меряемого». Эта группа пациентов представляет наибольшие трудности для мониторинга эффективности терапии и определения гематологического ответа. В табл. 2 представлены показатели моноклональной секреции до и после терапии у пациентов с «малоизмеряемым» системным AL-A.

Из 8 пациентов с «малоизмеряемым» AL-A (в т. ч. у 1 — с «неизмеряемым») гематологический ответ оценен у 5. Лишь в одном наблюдении констатирована сПР, у 4 пациентов гематологический ответ (даже ЧР) не достигнут.

Результаты индукционной терапии у пациентов с «измеряемым» системным AL-A представлены в табл. 3.

Целевая степень ответа (ПР и охЧР) на терапию BorCyDex была достигнута у 62 % пациентов. Другие схемы индукционной терапии первой линии проводились единичным больным, что не позволяет сделать вывод об их эффективности.

Таким образом, в результате всех линий индукционной терапии, включая аутоТГСК, целевая степень ответа была достигнута у 69 % пациентов, в т. ч. у 7/51 (14 %) — сПР, у 8/51 (16 %) — ПР, у 20/51 (39 %) — охЧР.

Клинический ответ

Почечный ответ после терапии BorCyDex констатирован у 10/38 (26 %) пациентов, сердечный — у 6/31 (19 %), печеночный — у 4/5 (80 %). Улучшение функции хотя бы одного органа наблюдалось у 15/46

(32 %) больных. После терапии DaraBorCyDex у 2 пациентов отмечалось улучшение функционального состояния пораженных органов. После аутоТГСК дополнительно у 4 пациентов появился клинический ответ. В целом после завершения индукционной терапии, включая аутоТГСК, улучшение функции хотя бы одного вовлеченного органа установлено у 22/51 (43 %) больных.

Частота гематологического и клинического ответов после всех линий терапии представлена в табл. 4.

Из приведенных в табл. 4 данных следует, что клинический ответ наблюдался только при ПР и охЧР и не отмечался ни в одном случае при меньшей глубине ответа. При сПР в 100 % наблюдений установлено улучшение функции хотя бы одного органа, при ПР — в 67 %, при охЧР — в 47 % ($p = 0,04$). У пациентов с органным ответом частота ПР составила 57 %.

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

Медиана выживаемости без гематологического и клинического прогрессирования (ВБП) не достигнута при сроке наблюдения 36 мес. В течение этого времени гематологическая ремиссия сохранялась у 60 % пациентов, у 50 % пациентов функция внутренних органов оставалась стабильной (рис. 1, А). 3-летняя ОВ составила 80 % (рис. 1, Б).

Нежелательные побочные явления при терапии BorCyDex

Планируемые 6 курсов терапии по программе BorCyDex/DaraBorCyDex удалось провести лишь у 13 (23 %) из 57 пациентов. У 7 (12 %) больных причинами досрочного прекращения лечения были неэффективность или прогрессирование на фоне лечения. У 22 (39 %) пациентов терапия была прекращена после 4-го курса из-за развития тяжелой периферической и автономной полинейропатии. У 9 (16 %) больных отмечалось резкое нарастание N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в процессе терапии BorCyDex при достигнутом гематологическом ответе (табл. 5). У всех представленных в табл. 5 пациентов был достигнут целевой гематологический ответ (ПР и охЧР). Однако в течение 1–2 курсов терапии отмечалось повышение NT-proBNP в 1,5–2,4 раза, что сопровождалось у 2 пациентов тяжелыми осложнениями (отек легких, инфарктоподобные

Таблица 4. Частота гематологического и клинического ответов после всех линий терапии

Гематологический ответ (n = 51)	Почечный ответ (n = 16)	Сердечный ответ (n = 12)	Печеночный ответ (n = 5)	Нервная система (n = 1)	Клинический ответ по ≥ 1 пораженного органа (n = 22)
сПР (n = 7)	5	5	1		7
ПР (n = 9)	3	4	3	1	6
охЧР (n = 19)	8	3	1		9
ЧР (n = 5)					
< ЧР (n = 8)					
ПЗ (n = 3)					

охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; сПР — строгая полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

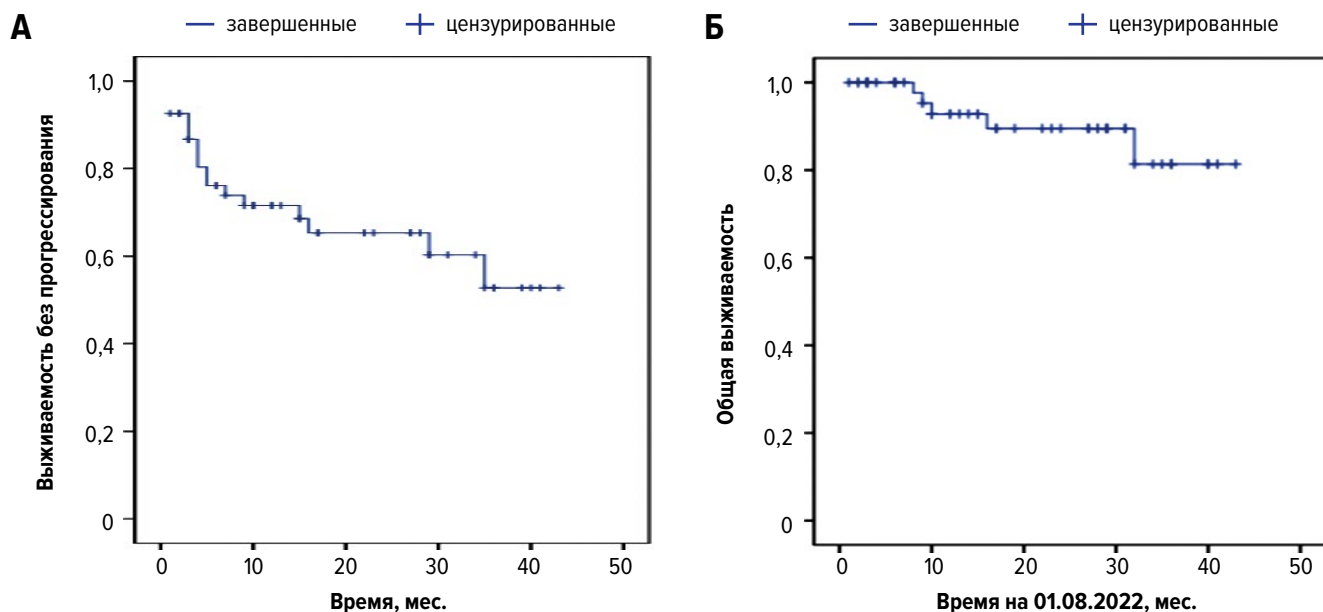


Рис. 1. (А) Выживаемость без прогрессирования и (Б) общая выживаемость пациентов с системным AL-амилоидозом (метод Каплана—Мейера) ($n = 60$)

Fig. 1. (A) Progression-free and (Б) overall survival of patients with systemic AL amyloidosis (Kaplan-Meier estimate) ($n = 60$)

Таблица 5. Динамика уровня NT-proBNP и клинические симптомы у пациентов с гематологическим ответом при терапии по схеме BorCyDex

Пациент	Число курсов BorCyDex	Гематологический ответ	NT-proBNP до начала терапии, пг/мл	NT-proBNP во время терапии, пг/мл	Сердечно-сосудистые события и дальнейшая тактика лечения
Ф.Р.А.	2	ПР	7256	14 700	Внезапная сердечная смерть на фоне лечения
Т.М.Ю.	2	ЧР	7582	14 236	Летальный исход (на фоне COVID-19)
С.Г.И.	2	ПР	1790	4118	Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
В.Н.Е.	2	ПР	7704	12 120	Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
Т.А.М.	1	охЧР	9669	14 200	Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
Т.Е.А.	1	ПР	635	1540	Инфарктоподобные изменения на ЭКГ. Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
Л.С.Б.	1	НУ	2882	6286	Отек легких. Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
Б.В.Ф.	4	охЧР	1225	3000	Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
Ц.А.В.	1	охЧР	1552	3343	Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений

NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пропептид; НУ — не установлен; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

изменения на ЭКГ), у 2 других больных констатирован летальный исход на фоне нарушения сердечной деятельности и новой коронавирусной инфекции COVID-19. После отмены бортезомиба показатели NT-proBNP нормализовались в течение 1–3 мес. Следует отметить, что у всех пациентов в патологический процесс было вовлечено сердце.

Нежелательные побочные эффекты терапии по содержащим леналидомид схемам

Терапия на основе леналидомида проводилась 13 пациентам, в т. ч. 3 — в качестве первой линии,

10 — второй линии. У 4 (40 %) из 10 пациентов с поражением сердца на фоне 1–4 курсов лечения отмечалось резкое нарастание NT-proBNP (в 3–7 раз). У 1 пациента развился отек легких, у 1 — внезапная сердечная смерть (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целевая степень гематологического ответа (ПР и охЧР) при терапии BorCyDex была достигнута у 62 % пациентов, что оказалось существенно выше, чем в

Таблица 6. Динамика уровня NT-proBNP и клинические симптомы у пациентов при терапии по схемам на основе леналидомида

Пациент	Число курсов на основе леналидомида	Гематологический ответ	NT-proBNP до начала терапии, пг/мл	NT-proBNP во время терапии, пг/мл	Сердечно-сосудистые события и дальнейшая тактика лечения
Ш.Д.А.	1	ЧР	9982	27 214	Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
А.В.А.	1	НО	4431	16 000	Отек легких. Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
Н.Л.Е.	4	ЧР	771	2117	Отмена терапии. Восстановление NT-proBNP до исходных значений
К.О.Н.	1	ЧР	4392	27 000	Внезапная сердечная смерть на фоне терапии

NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пропептид; НО — не определяли; ЧР — частичная ремиссия.

других центрах (43–49 %) [4, 8]. В результате второй линии индукционной терапии число глубоких гематологических ответов повысилось лишь на 7 %. Почечный и сердечный ответы наблюдались у 26 и 19 % больных соответственно, что согласуется с результатами других исследователей [4, 8]. Из всех пораженных органов после индукционной терапии наиболее часто наблюдалось улучшение функции печени (80 % больных).

Низкая обратимость органных дисфункций остается краеугольным камнем в проблеме системного AL-A. Наши результаты подтвердили полученные ранее другими исследователями данные о том, что глубина гематологического ответа имеет основополагающее значение для достижения клинического ответа [4]. Оказалось, что при достижении СПР у 100 % пациентов наблюдалось улучшение функции хотя бы одного органа, при ПР этот показатель составил 67 %, а при охЧР — 47 % ($p = 0,04$). У пациентов с органным ответом частота ПР составила 57 %. В то же время при терапии VorCyDex частота ПР была лишь 31 %, а после второй линии терапии, включая аутоТГСК, — 32 %. Следует отметить, что вторая линия индукционной терапии практически не приводила к повышению числа полных гематологических ответов. В такой ситуации достаточно перспективным подходом к терапии представляется добавление даратумумаба к комбинации VorCyDex. Результаты исследования III фазы ANDROMEDA показали, что при комбинированной терапии даратумумабом в сочетании с VorCyDex частота ПР составила 49 %, а почечного и сердечного ответов — 54 и 42 % соответственно [3, 17]. По-видимому, индукционная терапия с применением моноклональных антител вскоре станет новым стандартом в лечении этого заболевания.

У 8 (13 %) из 60 пациентов диагностирован «малоизмеряемый» системный AL-A. По данным литературы, «неизмеряемый» или «малоизмеряемый» AL-A выявляется в 20 % случаев [4]. В нашем исследовании эффективность терапии VorCyDex у пациентов с «малоизмеряемым» AL-A оказалась крайне низкой: лишь у 1 (12 %) из 8 больных был достигнут гематологический ответ. Результаты других работ крайне противоречивы. Одни исследователи также отмечают низкую частоту гематологического ответа при «малоизмеряемом» AL-A, но при этом более высокие показатели ОВ [4]. По другим данным, при «малоизмеряемом» AL-A значительно выше частота ПР после первой линии

терапии, а также лучше показатели ВБП и ОВ по сравнению с пациентами с «измеряемым» AL-A [13, 14].

Важным остается вопрос, касающийся токсичности терапии. Наши данные подтвердили высокую токсичность терапии VorCyDex (при введении препаратов 2 раза в неделю) у больных системным AL-A. Терапия была прекращена преждевременно у 57 % пациентов, в т. ч. у 41 % — по причине нейротоксичности III–IV степени, у 16 % — из-за резкого нарастания уровня NT-proBNP. По данным литературы, дискордантность в виде повышения NT-proBNP и снижения концентрации моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов наблюдается часто (58 % больных) при терапии леналидомидом. Патогенез этого феномена, а также его клиническое значение неясны. Тем не менее выявлено, что у 33 % больных развивались аритмии [19, 20]. Мы наблюдали резкое повышение NT-proBNP не только при терапии леналидомидом (40 % пациентов), но и бортезомибом (16 % пациентов). Обращает на себя внимание, что у всех пациентов в патологический процесс было вовлечено сердце. Быстрое прогрессирование органных повреждений при амилоидозе у пациентов с глубоким гематологическим ответом маловероятно, гиперволемиа и гипергидратация также отсутствовали. Возможным предположением, объясняющим резкое нарастание NT-ProBNP в процессе терапии, является усиливающаяся эндотелиальная дисфункция. Этот вопрос требует детального изучения, однако маловероятно, что повышение NT-proBNP — просто лабораторный феномен. Из 13 наблюдаемых нами пациентов с резким повышением уровня NT-proBNP у 3 констатирован летальный исход, у 2 развился отек легких, у 1 больной зарегистрированы инфарктоподобные изменения на ЭКГ. Таким образом, резкое нарастание NT-proBNP в процессе терапии, по нашему мнению, является показанием к отмене противоопухолевого лечения. Важно особо отметить, что при лечении пациентов с системным AL-A и поражением сердца необходим мониторинг кардиомаркеров после каждого курса противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении системного AL-A, несомненно, достигнуты определенные успехи, связанные с применением ингибиторов протеасом. Однако нерешенной проблемой

остаётся редкость улучшения функционального состояния поражённых органов и низкая частота ПР при лечении по схеме VogCyDex. Следует учитывать высокую токсичность терапии, что требует тщательного мониторинга лабораторных показателей и своевременной отмены противоопухолевых препаратов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.Г. Рехтина.

Сбор и обработка данных: И.Г. Рехтина, В.А. Хышова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: И.Г. Рехтина, В.А. Хышова.

Подготовка рукописи: И.Г. Рехтина, В.А. Хышова.

Окончательное одобрение рукописи: Л.П. Менделеева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018;2(10):1046–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
2. Hemminki K, Li X, Forsti A, et al. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health.* 2012;12:974. doi: 10.1186/1471-2458-12-974.
3. Santhorawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood.* 2015;126(20):2345–7. doi: 10.1182/blood-2015-08-662726.
4. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019;134(25):2271–80. doi: 10.1182/blood.2019000834.
5. Gertz MA. How to manage primary amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(2):191–8. doi: 10.1038/leu.2011.219.
6. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2012;119(19):4391–4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930.
7. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2016;91(9):947–56. doi: 10.1002/ajh.24433.
8. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612–5. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302.
9. Shen KN, Feng J, Huang XF, et al. At least partial hematological response after first cycle of treatment predicts organ response and long-term survival for patients with AL amyloidosis receiving bortezomib-based treatment. *Ann Hematol.* 2017;96(12):2089–94. doi: 10.1007/s00277-017-3132-5.
10. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3751–7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029.
11. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4541–9. doi: 10.1200/JCO.2011.377614.
12. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325–32. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010.
13. Ditttrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood.* 2017;130(5):632–42. doi: 10.1182/blood-2017-02-767475.
14. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood.* 2017;130(5):625–31. doi: 10.1182/blood-2017-02-767467.
15. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989–95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
16. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(11):2317–25. doi: 10.1038/leu.2012.100.
17. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136(1):71–80. doi: 10.1182/blood.2019004460.
18. Wechalekar A, Foard D, Rannagan L, et al. Characteristics and outcomes of 714 patients with systemic AL amyloidosis – analysis of a prospective observational study (ALCHEMY study) [abstract]. *Haematologica.* 2014;99:221.
19. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol.* 2010;85(10):757–9. doi: 10.1002/ajh.21822.
20. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica.* 2013;98(10):1593–9. doi: 10.3324/haematol.2013.084574.