

Бортезомиб-содержащие программы в терапии пациентов с множественной миеломой, осложненной сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Юрова Е.В, Сёмочкин С.В.

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

ВВЕДЕНИЕ

Максимальная заболеваемость множественной миеломой (ММ) регистрируется в когорте людей в возрасте от 70 до 74 лет [1]. Сопутствующая кардиологическая патология является препятствием для включения в клинические исследования, поэтому для этой категории не известна реальная эффективность противомиеломной терапии. Цель работы – оценить клиническую эффективность стандартных программ лечения, содержащих бортезомиб, у пациентов с множественной миеломой (ММ) и сопутствующей кардиологической патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 148 больных ММ. Медиана возраста составила 64,7 года. Около половины пациентов были старше 65 лет – 79 (53,4%). Больных разделили на две группы. Первая группа с впервые диагностированной (ВД) ММ (n = 72; средний возраст 64,8 г.), вторая группа с рецидивирующей или рефрактерной (РР) ММ (n = 76; средний возраст 64,7 г.). Обязательным условием было наличие у всех пациентов клинически значимой сердечно-сосудистой патологии (100% пациентов). Для клинического стадирования использовалась система Durie-Salmon [2]. Больные получали терапию бортезомиб-содержащими 21-дневными схемами разной интенсивности (VCD, VMP, VD). Ответ на лечение оценивали в соответствии с критериями IMWG (2006) [3]. Нежелательные явления классифицированы в соответствии с системой NCIC-CTC (версия 4.0) [4]. Степень тяжести ХСН оценивали по Нью-Йоркской классификации [5]. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от момента начала терапии соответствующей линии до смерти или временной точки, когда неизвестно жив ли пациент. Бессобытийную выживаемость (БСВ) оценивали от даты начала лечения до любого отрицательного события или до даты последней явки больного. Показатели выживаемости рассчитывали с помощью метода Каплана – Майера. Анализ прогностической значимости отдельных клинических и лабораторных признаков проводился в отношении показателей ОВ и БСВ с помощью метода регрессии по Соx с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS (версия 23.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инициальные клинические и биологические характеристики 148 пациентов, включенных в анализ, представлены в табл. 1. Общий соматический статус по шкале ECOG от 2 баллов и выше на момент включения в исследование имел 81 (54,7%) пациент. Верифицированный диагноз ИБС на момент включения был у 109 (73,6%) пациентов, включая стенокардию напряжения – 47 (31,8%), постинфарктный кардиосклероз – 15 (10,1%), клинически значимые нарушения ритма – 22 (14,9%) и проводимости – 10 (6,8%). Симптомы ХСН определялись у 86 (58,1%) пациентов. Анализ непосредственной эффективности лечения отражен в табл. 2. Ответ на терапию оценен у 70 (97,2%) из 72 пациентов в группе ВД ММ и у 74 (97,4%) из 76 пациентов из группы с РР ММ. Общий ответ (≥ ЧР) получен в 65,7% и 59,5% случаев. Полная ремиссия (ПР) и строгая ПР (сПР) подтверждена у 22,9% и 20,3% пациентов. Анализ БСВ и ОВ иллюстрируется на рис. 1 и 2. Показатель 5-летней БСВ был значимо лучше для пациентов с ВД ММ по сравнению с РР ММ (16,4 ± 4,7% против 1,5 ± 1,3%; p = 0,039), в то время как медиана БСВ между группами не различалась (12,0 и 12,6 мес). При медиане наблюдения 4,9 года показатель 5-летней ОВ по группам сравнения составил 22,8 ± 5,3% и 17,3 ± 4,4% соответственно (p = 0,295). Медиана ОВ – 40,0 и 31,8 мес.

Впервые возникшие проявления ИБС (стенокардия, нарушение ритма и проводимости) или увеличение степени тяжести ранее существовавших состояний всех степеней отмечено у 5 (4,2%) пациентов, 3-й степени и выше – 3 (2,5%); артериальная гипертензия – 22 (18,6%) и 17 (14,4%) случаев соответственно. Однофакторный анализ прогностической значимости отдельных инициальных клинических и биологических характеристик пациентов показал, что на БСВ оказывали негативное влияние статус рецидивирующей или рефрактерной миеломы (ОР 1,39; p = 0,043), мужской пол (ОР 1,26; p = 0,019), клиренс креатинина менее 40 мл/мин (ОР 1,86; p = 0,009), анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л (ОР 1,98; p = 0,005), применение препаратов эритропоэтина в последние два года (ОР 1,86; p = 0,029), ХСН со степенью тяжести по Нью-Йоркской классификации от 2 и выше (ОР 1,90; p = 0,013) и общий статус по шкале ECOG от двух баллов и выше (ОР 2,33; p < 0,001). Все перечисленные показатели, за исключением статуса ММ (ВД против РР), так же ухудшали показатели ОВ. При многофакторном анализе только общий соматический статус по шкале ECOG ≥ 2 подтвердил свое независимое негативное прогностическое значение как в отношении БСВ (ОР 1,69; p = 0,006), так и ОВ (ОР 1,76; p = 0,003).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения ММ в мировой практике уступают эффективности в контролируемых исследованиях вследствие селекции пациентов в последних. Применение бортезомиб-содержащих программ (VCD, VMP и VD) у пациентов с ВД и РР ММ с сопутствующей кардиологической патологией не сопровождается повышением частоты нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Плохой ОСС пациента (ECOG ≥ 2), обусловленный как самой ММ, так и сопутствующей патологией, является ограничительным фактором, препятствующим реализации противоопухолевой терапии в полном объеме, что снижает ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017;  
2. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measure Myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975; 36 (9): 842-854.  
3. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., Bladé J., Barlogie B., Anderson K., et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006; 20(9): 1467–1473.  
4. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published May 28, 2009. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)  
5. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Brown & Co; Boston, Mass: 1994; 253–256.

Табл. 1. Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Параметр	ВД ММ (n = 72)		РР ММ (n = 76)	
	Абс.	%	Абс.	%
Демографические сведения				
Медиана возраста (разброс), годы	64,8 (41,0–82,7)		64,7 (36,3–80,6)	
Женский пол	46	63,9	41	53,9
Общий статус по шкале ECOG				
0–1	36	50	31	40,8
2–4	36	50	45	59,2
Стадия по Durie-Salmon				
2A-2B	12	16,7	5	6,6
3A	31	43,1	33	43,4
3B	29	40,3	38	50
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта < 40 мл/мин	16	22,2	16	21,1
Медиана СКД-EPI (разброс), мл/мин/1,73 м²	62 (3–110)		60 (4–102)	
Изотип секретируемого парапротеина				
IgA	14	19,4	11	14,5
IgD	1	1,4	1	1,3
IgG	50	69,4	58	76,3
IgM	1	1,4	0	0
BJ*	5	6,9	5	6,6
Несекретирующая миелома	1	1,4	1	1,3
Лямбда – легкие цепи	29	40,3	24	31,6
Каппа – легкие цепи	41	56,9	50	65,8
Анемия				
Hb < 100 г/л	27	37,5	29	38,2
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология				
ИБС	51	70,8	58	76,3
• Стенокардия напряжения	26	36,1	21	27,6
• ПИКС**	9	12,5	6	7,9
• Аритмии	10	13,9	12	15,8
• Нарушения проводимости	3	4,2	7	9,2
ХСН (все степени)	39	54,2	47	61,8
• Базисная терапия ХСН, вкл. β-АБ	16	22,2	19	20,5
Гипертоническая болезнь (II–III ст.)	62	86,1	61	80,3
Индекс массы тела ≥ 25	38	52,8	43	56,6
Пороки сердца	2	2,8	0	0

\* белок Бенс-Джонса; \*\* постинфарктный кардиосклероз

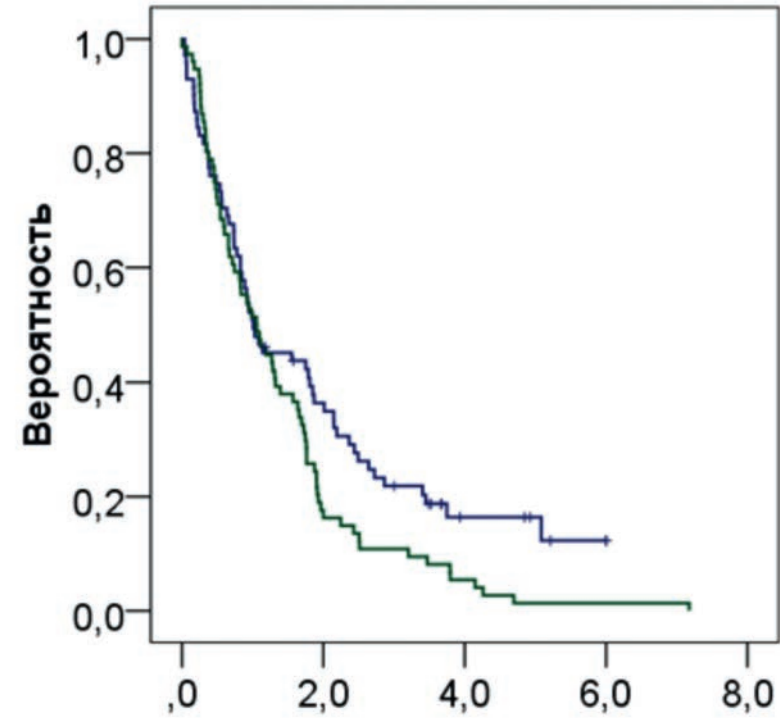
Табл. 2. Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Параметр	ВД ММ (n = 70*)		РР ММ (n = 74**)	
	Абс.	%	Абс.	%
ПР/сПР	16	22,9	15	20,3
≥ ОХЧР	28	40	27	36,5
≥ ЧР	46	65,7	44	59,5
Терапия по программе VMP	N = 22		N = 14	
ПР/сПР	4	18,2	3	21,1
≥ ОХЧР	9	40,9	4	28,6
≥ ЧР	16	72,7	10	71,4
Терапия по программе VCD	N = 38		N = 57	
ПР/сПР	9	23,7	12	21,1
≥ ОХЧР	16	42,1	22	38,6
≥ ЧР	23	60,5	38	66,7

\* 2 больных умерли в первые сутки терапии

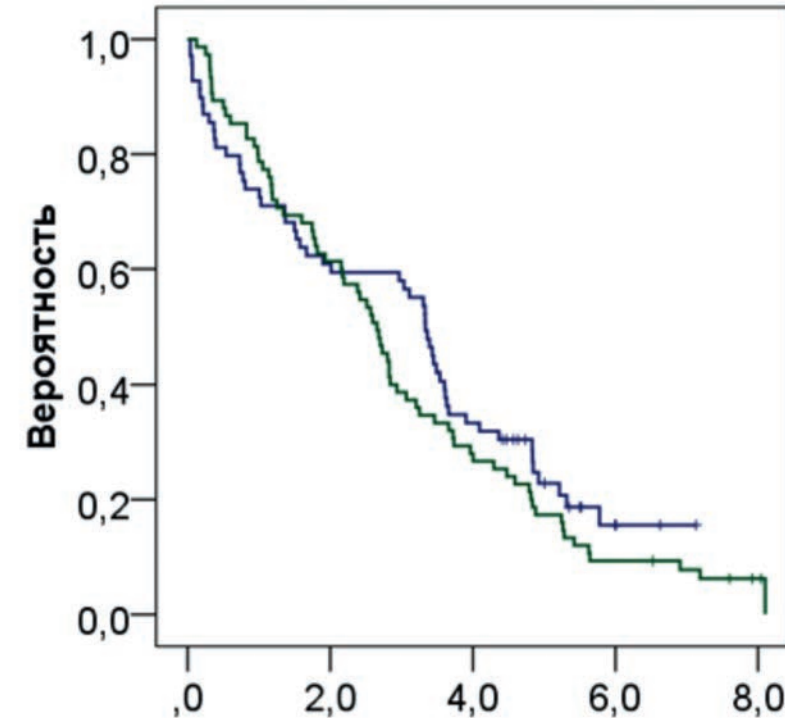
\*\* по техническим причинам ответ не был оценен у 2 больных

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость



Примечание: вероятность 5-летней БСВ для группы ВД ММ составила 16,4 ± 4,7% (n = 72), с медианой – 12,0 мес; и для группы РР ММ 1,4 ± 1,3% (n = 76), с медианой – 12,6 мес. (БСВ – бессобытийная выживаемость; ВД ММ – впервые диагностированная множественная миелома; РР ММ – рефрактерная или рецидивирующая множественная миелома)

Рис. 2. Общая выживаемость



Примечание: вероятность 5-летней ОВ для группы ВД ММ составила 22,8 ± 5,3 % (n = 72), с медианой – 40 мес; и для группы РР ММ 17,3 ± 4,4 % (n = 76), с медианой – 31,8 мес. Медиана наблюдения за выжившими пациентами на момент проведения анализа составила 4,9 года. (ОВ – общая выживаемость; ВД ММ – впервые диагностированная множественная миелома; РР ММ – рефрактерная или рецидивирующая множественная миелома)