

Двойная рефрактерность при множественной миеломе по данным популяционного регистра Волгоградской области

Капланов К.Д.^{1,2,3}, Широкова М.Н.¹, Доценко А.М.^{2,3}

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», отделение гематологии,
²ФГБОУ «Волгоградский Государственный медицинский университет»,
³ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным популяционных исследований появление в клинической практике новых классов противомиеломных агентов – прежде всего ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов – изменило показатели общей выживаемости. Тем не менее, течение множественной миеломы сопряжено с последовательной селекцией опухолевых клонов и формированием резистентности к имеющимся классам противомиеломных агентов. Развитие резистентности к бортезомибу и леналидомиду – двойная рефрактерность – характеризует неблагоприятную модель в прогрессировании заболевания. От момента констатации двойной рефрактерности медиана общей выживаемости может составлять около 8 месяцев. Появление новых агентов, таких как анти-CD38 – антитела, актуализирует необходимость определения количества нуждающихся больных.

ЦЕЛЬ

На основании данных популяционного регистра пациентов с ММ проанализировать тенденции в изменении общей выживаемости при ММ в Волгоградской области, выделить факторы, сопряженные с короткой ОВ и определить количество лиц с двойной рефрактерностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

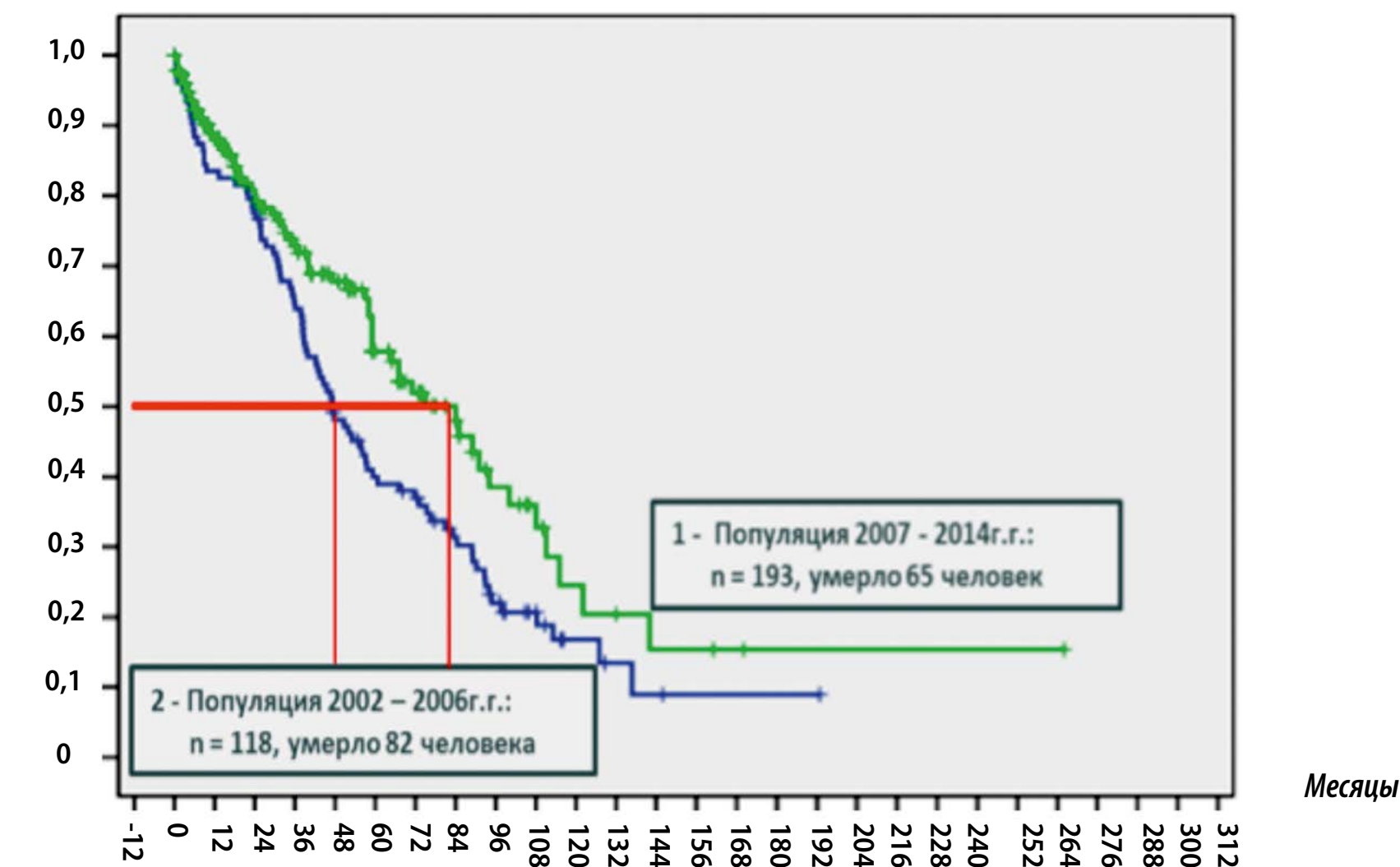
Популяционный регистр – все случаи впервые диагностированной ММ с 2007 по 2014 г. – 244 случая. Бортезомиб-содержащие режимы в первой линии получили 212 человек (87%). Леналидомид во II и III линиях получили к концу 2017 г. 54 (23%) человек.

В однофакторном анализе проанализировано влияние на ОВ всех, учитываемых в регистре, клинико-лабораторных факторов. Значимые факторы в последующем включены в многофакторную модель. Нами проанализированы количество и особенности групп, последовательно развивших рефрактерность к обоим препаратам и общая выживаемость в группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В виду достаточного срока наблюдения за популяцией больных ММ было определено влияние включения бортезомиба на общую выживаемость. Так, очевиден факт увеличения медианы ОВ на 3 года в группе больных, получавших бортезомиб (рис. 1).

Рис. 1. Тенденция увеличения медианы ОВ после включения бортезомиба в клиническую практику



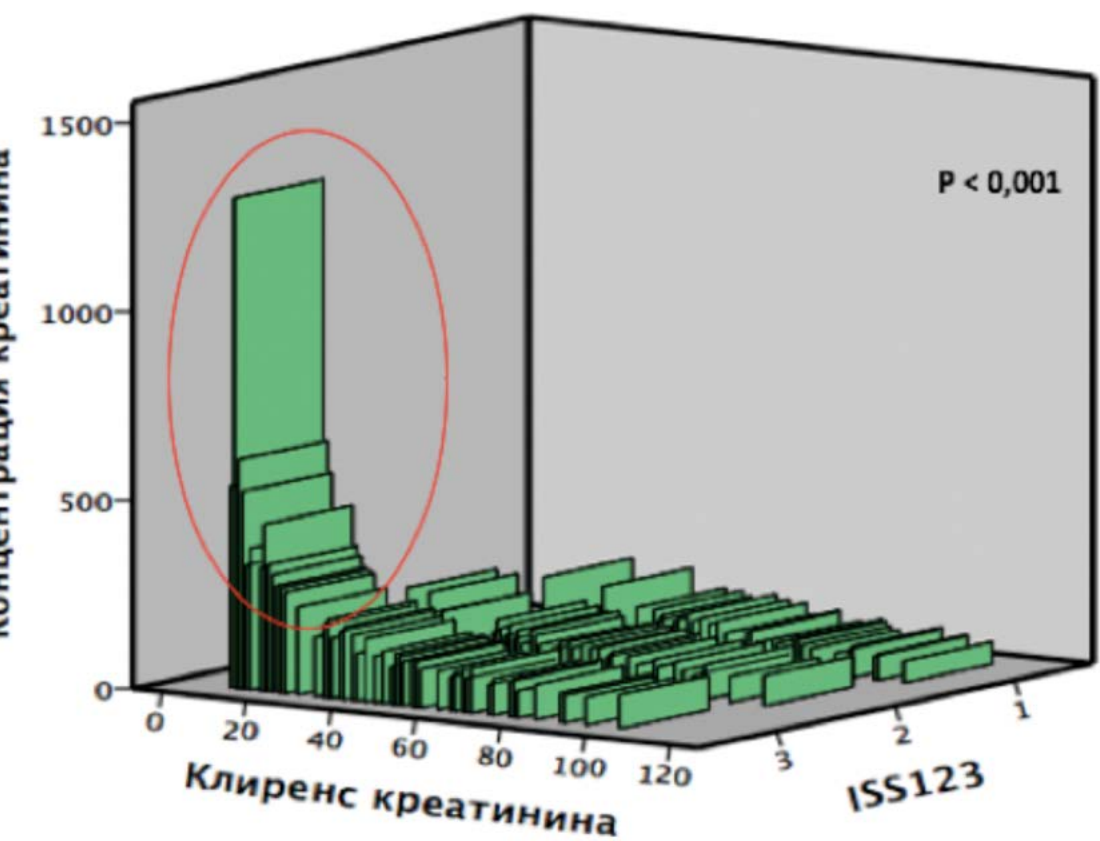
Медиана ОВ в группе пациентов, диагноз которым был установлен в период 2002–2006 гг. составила 47 месяцев (3,9 лет), в группе выявленных в 2007–2014 гг. и получивших бортезомиб – 84 месяцев (7 лет). Среди факторов, негативно влияющих на ОВ, в результате многофакторного анализа отмечено значимое и независимое влияние исходной почечной недостаточности, неудачи терапии I линии (рецидивы/рефрактерность) и III стадия по ISS (табл. 1.)

Почечная недостаточность достоверно чаще была представлена в группе с III стадией по ISS (рис. 2), причем в 2/3 наиболее тяжелых случаев, с клиренс-

Табл. 1. Результат многофакторного Кокс-регрессионного анализа. Наиболее значимые по негативному влиянию на ОВ факторы

Фактор	B	p	Отношение рисков (риск более короткой ОВ)	95% ДИ
Почечная недостаточность	1,1	0,03	1,8	1,1–2,9
Резистентность и прогрессирование на фоне 1 линии	0,66	0,027	1,9	1,1–3,4
ISS III	1,6	0,002	3,3	1,6–7,2

Рис. 2. Группа с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и соответственно экспоненциальным увеличением концентрации креатинина в сыворотке более 450 мкмоль/л превалирует при III стадии по ISS



сом креатинина < 30 мл/мин – концентрация бета-2-микроглобулина превышала 8 мг/л (p < 0,001, критерий Манна-Уитни).

К декабрю 2017 г. в регистре содержались данные о 39 (16%) больных с двойной рефрактерностью среди всех зарегистрированных случаев. Эта группа гетерогенна по времени формирования рефрактерности и может быть разделена на две подгруппы: в первой – 24 случая – развитие рефрактерности к обоим препаратам определялось в течение первого года от момента установления диагноза. Вторая подгруппа – 15 случаев – развитие рефрактерности происходило более чем за один год и пациенты в первом рецидиве/прогрессировании получали ранее проведенную бортезомиб-содержащую терапию с последующим достижением полной, частичной ремиссии или стабилизации. Только после второго рецидива/прогрессирования назначался леналидомид. Медина ОВ при развитии двойной рефрактерности в течение 1 года составляет 3 года (36 мес.) от момента установления диагноза. Во втором случае медиана ОВ составляет около 6 лет (75 мес.).

ВЫВОД

Популяционный регистр дает представление о размере группы больных ММ с двойной рефрактерностью, нуждающихся в новых препаратах.

Рис. 3. Наихудший показатель общей выживаемости в группе развития двойной рефрактерности в течение первого года от установления диагноза

