

Опыт применения карфилзомиба в лечении пациентов с резистентным / рецидивирующим течением множественной миеломы

¹Осипов Ю.С., ¹Салогуб Г.Н., ¹Степанова Н.В., ¹Несивкина Е.А., ¹Криницина Т.В., ¹Цындин Д.В., ²Карягина Е.В., ¹Шляхто Е.В.

¹ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», г. Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с рецидивирующими и рефрактерными (РР) формами множественной миеломы (ММ) по-прежнему является актуальной проблемой. Появление новых препаратов, в частности, ингибитора протеасом второго поколения – карфилзомиба, позволило улучшить результаты терапии у пациентов с РР ММ.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность терапии Карфилзомиб + Леналидомид + Дексаметазон (KRd) у пациентов с РР ММ. Первичной конечной точкой являлась оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП); вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), скорость и общую частоту ответа (больше частичного).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты терапии 16 пациентов с РР ММ (табл. 1), получавших протокол KRd: карфилзомиб 27 мг/м² Д 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 мг/м² Д 1, 2 1-го цикла), леналидомид 10–25 мг Д 1–28, дексаметазон 20–40 мг Д 1, 8, 15, 22, 28-дневного цикла.

Табл. 1. Характеристика пациентов (16 чел.)

Возраст	57,75 (47–71)
Мужчины / женщины	37,5 % / 62,5 %
Наличие в анамнезе противоопухолевых иммуномодуляторов	75%
Наличие в анамнезе ингибиторов протеасом	100%
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых (аутоТГСК) клеток в анамнезе	50%, в т.ч.6,25% – с тандемной аутологичной ТГСК
Линия терапии	4,7 (2–9)
Лучший ответ, достигнутый на предшествующих линиях терапии	ПЗ – 6,25% СЗ – 6,25% МО – 12,5% ЧО – 50% ОХЧО – 12,5% ПО – 12,5%
Стадия (ISS)	I – 37.5% II – 6.3% III – 56.2%
Иммунологический вариант	G/kappa – 68.75% G/ lambda – 31.25%
Снижение СКФ на момент начала терапии	31.25%

Все пациенты получили 7,6 (2–16) курсов KRd. Медиана наблюдения за пациентами составила 16,2 мес. На момент инициации терапии KRd прогрессирование заболевания (ПЗ) наблюдалось у 68,75%, стабилизация заболевания (СЗ) у 25%, частичный ответ (ЧО) у 6,25%.

ОЧО на терапию составила 62,5%, СЗ достигнута у 25%, ПЗ констатировано у 12,5% (рис. 1). Наилучший ответ при этом был достигнут уже после 4,06 курсов терапии (2–14), в последующем в 75% случаев на фоне продолжения терапии углубления ответа не показано. Количества предшествующих линий терапии у пациентов, достигших ответа составило 3,8 (n = 10) против 5,5 (n = 6) у пациентов, достигших, в лучшем случае, стабилизации заболевания. Зависимость ответа от предшествующей терапии представлена в таблице 2: определяется тенденция к увеличению ОЧО в группе пациентов, получивших только бортезомиб +/- аутоТГСК по сравнению с больными, имеющих в анамнезе терапию иммуномодуляторами, однако достоверность результатов в настоящее время оценить невозможно ввиду малого количества проанализированных случаев.

Рис. 1. Частота ответа на терапию KRd

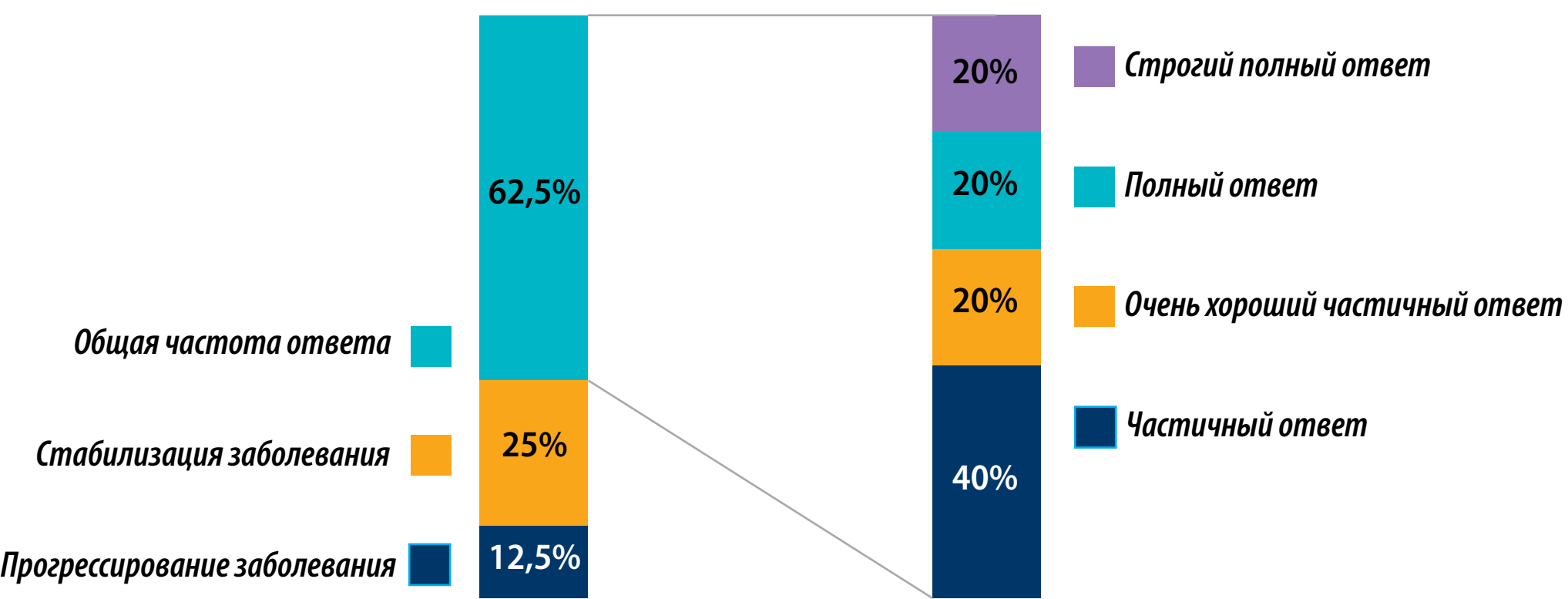


Табл. 2. Частота ответа в зависимости от предшествующей терапии

	Бортезомиб + аутоТГСК	Бортезомиб	Бортезомиб + леналидомид + аутоТГСК	Бортезомиб + леналидомид +
Количество чел.	1	3	6	6
Общая частота ответа	10%	100%	50%	50%
Строгий ПО	100%	33,3%	-	-
Частичный ответ	-	66,7%	50%	50%
Стабилизация заболевания	-	-	33,3%	33,3%
Прогрессирование заболевания	-	-	16,7%	16,7%

В 31,25% случаев на момент начала KRd пациенты имели нарушение функции почек. В случае достижения ответа у всех пациентов отмечено восстановление СКФ.

Медиана ОВ и ВБП достигнута не была, 1-летняя ОВ составила 93%, 1-летняя ВБП составила 63,4% (рис. 2, 3).

Ни в одном случае терапия не была прервана ввиду развития тяжелой токсичности (> 3 ст. СТCAE 4.3), у 1 чел. (6,25%) на фоне проведения первого курса терапии отмечено развитие синдрома лизиса опухоли 3 ст, ТЭЛА низкого риска.

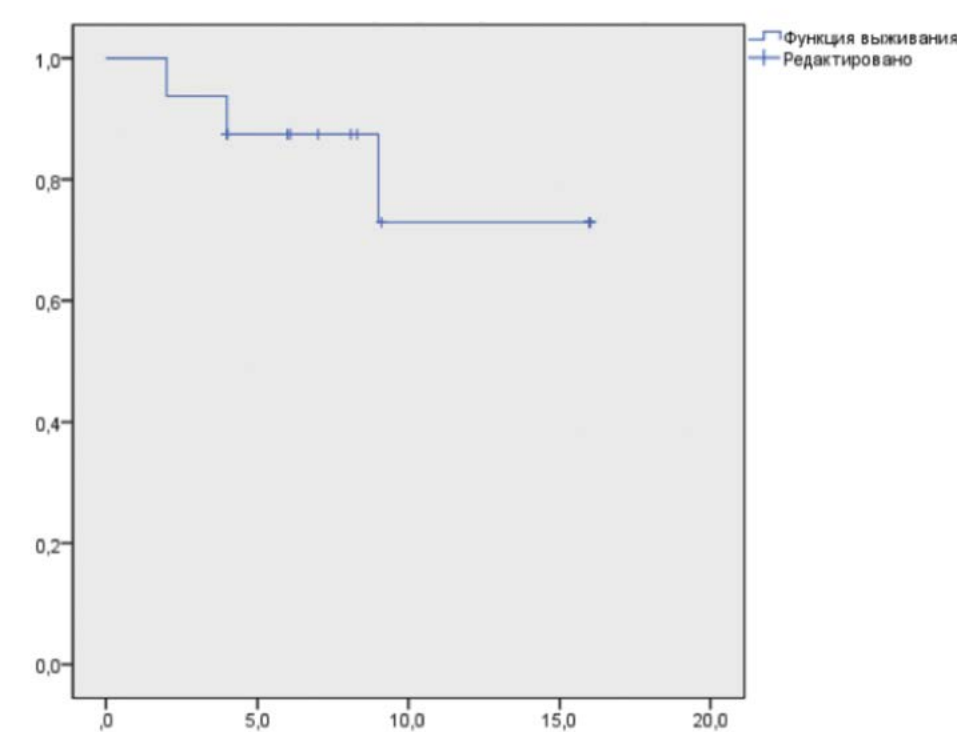


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии KRd

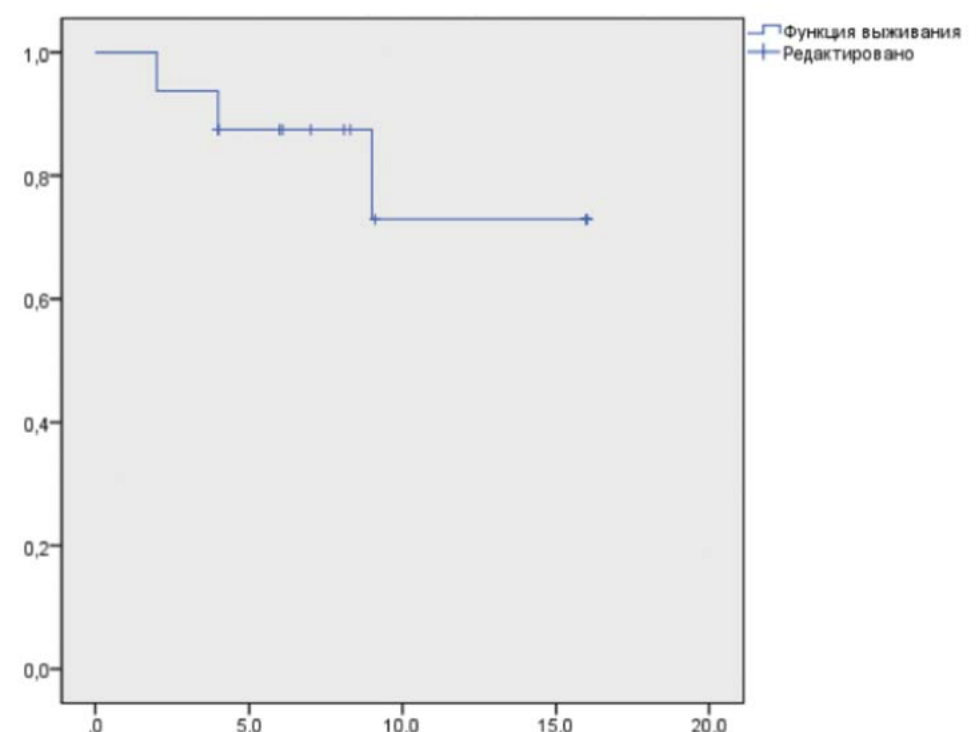


Рис. 3. Общая выживаемость на фоне терапии KRd

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

- 1. Комбинированная терапия с использованием карфилзомиба и иммуномодуляторов могут быть использованы как эффективная опция у пациентов с РР ММ высокого риска; в т.ч. в качестве «bridge» – терапии к аутологичной или аллогенной ТГСК;
- 2. Скорость достижения ответа позволяет использовать данный режим терапии у пациентов с агрессивным течением множественной миеломы;
- 3. При возможности интенсификации / консолидации ответа решение данного вопроса должно быть принято после первых 4 курсов терапии, учитывая достижение максимального ответа в указанные сроки;
- 4. Показана хорошая переносимость данного режима терапии, что позволяет использовать его у пациентов с отягощенным коморбидным фоном, в т.ч. с нарушением почечной функции и снижением СКФ.