

Карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон в терапии рецидивов и рефрактерного течения множественной миеломы в реальной клинической практике

В.А. Жеребцова^{✉1}, В.И. Воробьев¹, Э.Г. Гемджян², М.А. Ульянова¹, М.В. Черников³, В.Л. Иванова¹, О.Ю. Виноградова¹, В.В. Птушкин¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Комбинация карфилзомиба, леналидомид и дексаметазона (KRd) одобрена для лечения пациентов с рецидивом и рефрактерным течением (РР) множественной миеломы (РММ) на основе результатов исследования ASPIRE.

Цель. Анализ эффективности и безопасности применения схемы KRd в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В проспективный анализ включены пациенты с ММ, получившие не менее одной линии предшествующей терапии. Критериями включения служили: рецидив/прогрессия; рефрактерность; отсутствие очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) и более после 1-й линии терапии. С февраля 2016 г. использовался стандартный режим KRd (ASPIRE), с октября 2019 г. карфилзомиб применяли в дозе 56 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни. Трансплантация аутологичных стволовых кровяных клеток (аутоТСКК), консолидация (KRd) и поддерживающая терапия (Rd) рассматривались как одна линия терапии.

Результаты и обсуждение. Проанализирована терапия 77 больных. Медиана возраста на момент диагноза – 55 (30–72) лет. У 56% (n=43) схема KRd применена во 2-й линии (группа 1), у 44% (n=34) – в 3-й и более (группа 2). У 23/43 пациентов из группы 1 произведена ранняя смена терапии из-за недостаточной эффективности (после 2–4 курсов VCD или PAD). Схема KRd послужила «мостом» к аутоТСКК у 25 (32%) больных (21 из 25 в группе 1). Еще 7 пациентам выполнен сбор аутоТСКК (все из группы 1).

Общий ответ (ОО) достигнут у 80,5%, полный ответ – 33,8%, ОХЧР – 26%. Частота ОО в группе 1 составила 98% против 65,6% в группе 2; 24-месячная общая выживаемость составила 70%, выживаемость без прогрессии – 49,8%. В группе 1 24-месячная общая выживаемость составила 85,6% против 50,0% в группе 2; 24-месячная выживаемость без прогрессии – 67,8% против 25,5% (p=0,01).

Заключение. Наш анализ подтвердил высокую эффективность схемы KRd в терапии РММ в реальной практике. Ранняя коррекция терапии при недостаточной эффективности 1-й линии позволила реализовать стратегию высокодозной консолидации и аутоТСКК у большего числа больных ММ.

Ключевые слова: карфилзомиб, леналидомид, аутологичная трансплантация, реальная клиническая практика, рецидив и рефрактерное течение множественной миеломы

Для цитирования: Жеребцова В.А., Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Ульянова М.А., Черников М.В., Иванова В.Л., Виноградова О.Ю., Птушкин В.В. Карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон в терапии рецидивов и рефрактерного течения множественной миеломы в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 785–792. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200956

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жеребцова Вера Анатольевна** – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». Тел.: +7(910)423-76-55; e-mail: vera_ger@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3052-269X

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-2692-8961

Гемджян Эдуард Георгиевич – ст. науч. сотр. лаб. биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8357-977X

Ульянова Маргарита Андреевна – врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0003-4977-1482

Черников Михаил Валерьевич – программист организационно-методического отдела по гематологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-7869-209X

Иванова Валентина Леонидовна – врач-гематолог, зав. Клинико-диагностическим отделением Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-9272-1742

Виноградова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, врач-гематолог, зав. Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-3669-0141

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, врач-гематолог, зам. глав. врача по медицинской части (гематологии) ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-9368-6050

✉ **Vera A. Zherebtsova.** E-mail: vera_ger@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3052-269X

Vladimir I. Vorobyev. ORCID: 0000-0002-2692-8961

Eduard G. Gemdzhian. ORCID: 0000-0002-8357-977X

Margarita A. Ulyanova. ORCID: 0000-0003-4977-1482

Mikhail V. Chernikov. ORCID: 0000-0002-7869-209X

Valentina L. Ivanova. ORCID: 0000-0001-9272-1742

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

Vadim V. Ptushkin. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience

Vera A. Zhrebtsova^{✉1}, Vladimir I. Vorobyev¹, Eduard G. Gemdzhian², Margarita A. Ulyanova¹, Mikhail V. Chernikov³, Valentina L. Ivanova¹, Olga Yu. Vinogradova¹, Vadim V. Ptushkin¹

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Background. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) have been approved for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) based on ASPIRE clinical trial.

Aim. Analysis of efficacy and safety of KRd in routine clinical practice.

Materials and methods. The prospective analysis included patients with MM who received at least one line of previous therapy. The inclusion criteria were relapse/progression; refractoriness; lack of very good partial response (VGPR) and more after the first line of therapy. Since February 2016, we used KRd like in ASPIRE trial, since October 2019, carfilzomib has been used at a dose of 56 mg/m² on days 1, 8 and 15. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT), consolidation (KRd) and maintenance therapy (Rd) were regarded as one line of therapy.

Results and discussion. We evaluated 77 patients with median age at the time of diagnosis is 55 (30–72) years. For 56% (*n*=43) of patients KRd was applied as the second line (group 1), for 44% (*n*=34) – as the third and more (group 2). In 23/43 patients from group 1, an early change in therapy was made due to insufficient effectiveness (after 2–4 courses of VCD or PAD). KRd served as a "bridge" to autoHSCT in 25 (32%) patients (21 of 25 in group 1). Another 7 patients underwent collection of autoHSC (all from group 1).

The overall response rate (ORR) was 80.5%, with 33.8% complete response (CR) and 26% VGPR. ORR in group 1 was 98% versus 65.6% in group 2; 24-month overall survival (OS) was 70%, progression free survival (PFS) – 49.8%. In group 1, 24-month OS was 85.6% versus 50.0% in group 2, 24-month PFS was 67.8% versus 25.5% (*p*=0.01).

Conclusion. Our analysis confirmed the high efficiency of KRd in the treatment of RRMM in real-life practice. Early correction of therapy with insufficient effectiveness of the first line made it possible to implement the strategy of high-dose consolidation and autoHSCT in a larger percentage of patients with MM.

Keywords: carfilzomib, lenalidomide, autologous transplant, real-life experience, relapsed/refractory multiple myeloma

For citation: Zhrebtsova VA, Vorobyev VI, Gemdzhian EG, Ulyanova MA, Chernikov MV, Ivanova VL, Vinogradova OYu, Ptushkin VV. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (7): 785–792. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200956

Введение

Множественная миелома (ММ) остается одним из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний и составляет 10–15% от всех случаев гематологических опухолей [1]. Эпидемиология ММ в целом по России изучена недостаточно, частота встречаемости в зависимости от региона колеблется от 1,6 до 2,2 на 100 тыс. населения [2, 3]. По данным Московского регистра заболеваний системы крови, заболеваемость ММ за 2018 г. составила 3,5 случая на 100 тыс. населения, при этом смертность – 2,2 на 100 тыс. населения в год [4].

За последние два десятилетия терапия ММ претерпела кардинальные изменения. В широкую клиническую практику вошли препараты, позволившие существенно повысить основной показатель эффективности лечения любого онкологического заболевания – общую выживаемость (ОВ). В первую очередь речь идет о трех классах препаратов: ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и терапевтические моноклональные антитела [5–8]. Несмотря на это, высокодозная терапия мелфаланом с выполнением трансплантации аутологичных стволовых клеточных клеток (аутоТСКК) остается необходимой частью терапии молодых пациентов ММ, позволяя улучшить ответ на терапию [9–11]. Чем глубже ответ, достигнутый на этапе индукции, тем выше эффективность лечения. Стандартная индукционная терапия (VCD, PAD) в 40–50% случаев не позволяет добиться достаточно глубокого ответа (очень хороший частичный ответ – ОХЧО – и глубже), что может приводить к отказу от интенсивной терапии и аутоТСКК. Для реализации стратегии высокодозной химиотерапии с поддержкой аутоТСКК возможна ранняя (после 2–4 курсов индукции) смена линии терапии с использованием комбинации ингибитора протеасом II поколения карфилзомиба и иммуномодулятора леналидомида (схема KRd).

Не менее важна оптимально подобранная терапия при развитии первого рецидива ММ [12–14]. По сравнению с последующими рецидивами заболевание при первом рецидиве более чувствительно к лечению в силу меньшего числа генетических изменений, вызывающих лекарственную устойчивость [15]. Обнаружено, что общая частота ответов и продолжительность ответа постепенно снижаются с каждым последующим рецидивом [15, 16]. Таким образом, часть пациентов не доживают до 3-й и последующих линий терапии ММ, что подтверждает принципиальную важность раннего использования эффективных методов лечения для достижения глубоких и длительных ответов.

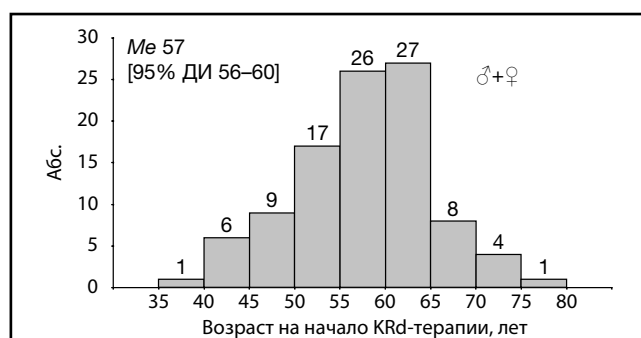
Высокая эффективность схемы KRd у пациентов с рецидивом ММ (после 1–3-й линий терапии) продемонстрирована в рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE. Так, частота общих ответов (ОО) при применении схемы KRd в сравнении с программой Rd составила 87,1% против 66,7%, медиана (*Me*) выживаемости без прогрессии (ВБП) 26,3 мес против 17,6 мес, *Me* ОВ 48,3 мес против 40,4 мес соответственно [17, 18].

В России карфилзомиб зарегистрирован в 2016 г. Показанием к применению препарата является рецидив или рефрактерное течение ММ.

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности применения схемы KRd на разных этапах терапии ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В период с 2016 по 2020 г. в условиях ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» терапия по программе KRd начата 77 пациентам, соотношение женщин к мужчинам составило 43 к 57% (33 к 44). *Me* возраста на момент установления диагноза – 57 лет (35–75), старше 65 лет – 17% больных (**рис. 1**).



Примечание. Ме возраста (95% ДИ) в целом – 57 лет (95% ДИ 56–60), диапазон – 35–75 лет. У мужчин максимум (1/3 пациентов) приходится на интервал 60–65 лет, у женщин – 55–60 лет.

Рис. 1. Распределение возраста пациентов на начало KRd-терапии (n = 77), %.

Fig. 1. Distribution of patients' age at the beginning of KRd therapy (n = 77), %.

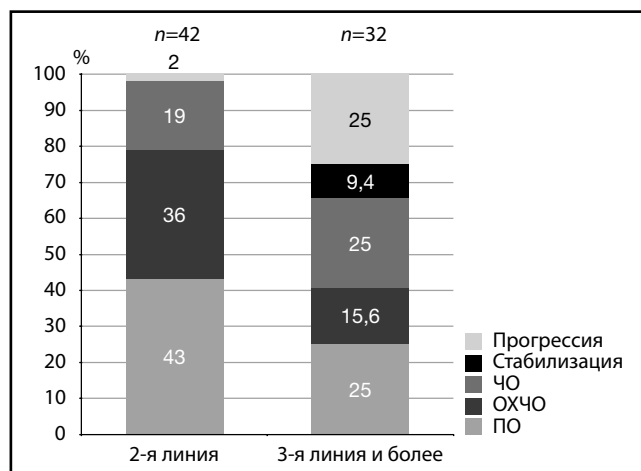


Рис. 2. Максимальный противоопухолевый ответ на линии терапии KRd в 2 группах.

Fig. 2. Maximum antitumor response to the KRd therapy lines in 2 groups.

В 17% случаев установлена I стадия заболевания, II – 56%, III – 27% [по системе стадирования ISS (International Staging System)]. Распределение больных по иммунологическому варианту ММ: иммуноглобулин (Ig)G – 73%, IgA – 9%, IgD – 1%, ММ Бенс-Джонса – 17%.

Показаниями для применения схемы KRd послужили:

- 1) рецидив/прогрессия ММ;
- 2) рефрактерность;
- 3) отсутствие как минимум ОХЧО после 1-й линии терапии.

Исходно для лечения использован стандартный режим KRd: карфилзомиб 27(20) мг/м² в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни, леналидомид 25 мг/сут 1–21-й дни, дексаметазон 40 мг 1, 8, 15, 22-й дни. Длительность цикла – 28 дней. С октября 2019 г. карфилзомиб вводили в дозе 56 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни каждого цикла. Дозу леналидомид корректировали согласно инструкции в зависимости от клиренса креатинина. АутоТСКК, консолидация по программе KRd и поддерживающая терапия по схеме Rd являлись одной линией терапии.

Все больные, включенные в исследование, ранее получали как минимум 1 линию терапии. Бортезомибсодер-

жащие схемы применены у 100% больных, программы с включением леналидомид – в 35% случаев. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Всем пациентам проводили профилактику инфекционных осложнений ко-тримоксазолом и ацикловиром. После развития летального исхода, связанного с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), всем пациентам помимо антиагрегантной терапии назначали антикоагулянтную.

Первичным критерием эффективности выбрана ОВ. Вторичными критериями эффективности служили ВБП (время измерения от 1-го дня терапии по программе KRd до прогрессирования ММ или смерти от любой причины), частота полного ответа (ПО), ОХЧО, ЧО в соответствии с критериями IMWG 2006 г. [19]. Токсичность оценивалась по шкале СТСАЕ, версия 4.03 [20].

Статистический анализ включал анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера (с использованием логрангового критерия) и многофакторный регрессионный анализ по модели пропорциональных рисков Кокса. Для расчетов использовались статистические пакеты Stata 13 и StatXact 11. Статус всех больных проверен на дату выполнения статистического анализа.

Результаты

Терапия по программе KRd использована у 77 пациентов с ММ. В зависимости от сроков применения схемы KRd сформированы 2 группы больных. В 1-ю группу включены 43 пациента, у которых программу KRd использовали во 2-й линии терапии, во 2-ю группу включены 34 пациента, получивших терапию по схеме KRd в 3-й и более поздней линии. Подробная характеристика групп пациентов представлена в табл. 2.

Соотношение мужчин и женщин в обеих группах идентичное, Ме возраста на момент установления диагноза 56 и 52 года соответственно. Все пациенты, входившие как в 1-ю, так и во 2-ю группы в качестве 1-й линии терапии получили лечение с применением бортезомибсодержащих схем, таких как VCD, PAD, VMP, VD. АутоТСКК в 1-й группе до применения программы KRd выполнена 4 (9%) пациентам, во 2-й группе – у 1/3 больных (n=11, 32%); 79% лиц во 2-й группе до назначения KRd на том или ином этапе получили терапию с использованием леналидомидсодержащих схем. Ме наблюдения составила 15 мес.

Оценку максимальной эффективности противомыеломной терапии проводили в отношении линии в целом, включая этап индукции (KRd), высокодозную химиотерапию с аутоТСКК, консолидацию (KRd) и поддерживающую терапию по схеме Rd/R. Противоопухолевый ответ определен раздельно в 2 группах больных. Оценка ответа не проведена в 3 случаях по причине ранней (менее 2 мес) летальности больных. Максимальный противоопухолевый ответ представлен на рис. 2.

Частота ОО (≥ частичный ответ и более – ЧО) при применении KRd во 2-й линии составила 98%, при этом ПО зафиксирован в 43% случаев. В одном случае, несмотря на начатую терапию по схеме KRd, наблюдалась прогрессия ММ. В то же время во 2-й группе зафиксирована высокая частота прогрессии заболевания на терапии с применением карфилзомиба (25%), частота ОО составила 65,6%.

Необходимо отметить, что в 1-й группе больных у 23 из 43 пациентов проведена ранняя смена линии терапии на программу KRd – через 1–4 мес (Ме 3 мес) от начала индукционной терапии. В остальных 20 случаях терапия по схеме KRd назначена на более поздних этапах, через 6–58 мес (Ме 15 мес). Ключевой причиной раннего перехода

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Всего (n=77)
Пол, n (%)	
Мужчины	44 (57)
Женщины	33 (43)
Возраст на момент установления диагноза, лет, Me (разброс)	55 (30–72)
Тип ММ, n (%):	
IgA	13 (17)
IgD	1 (1)
IgG	56 (73)
BJ	7 (9)
Стадия ISS, n (%):	
I	13 (17)
II	43 (56)
III	21 (27)
Возраст на момент начала терапии KRd, лет, Me (разброс)	57 (35–75)
Время от даты установления диагноза до начала терапии KRd, мес, Me (разброс)	14 (1–200)
Предшествующая терапия, n (%):	
Бортезомиб	77 (100)
Леналидомид	27 (35)
Мелфалан	12 (16)
Талидомид	5 (6)
Даратумумаб/Изагуксимаб	4 (5)
Помалидомид	2 (2,5)
АутоТСКК	15 (19,5)
Причины начала терапии KRd, n (%):	
Прогрессия/рецидив	45 (58)
Недостаточная эффективность/резистентность	30 (39)
Серьезное нежелательное явление	2 (3)

Таблица 2. Характеристики групп пациентов
Table 2. Characteristics of patient groups

Показатель	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=34)
Мужчины/женщины, n (%)	25 (58)/18 (42)	19 (56)/15 (44)
Возраст установления диагноза, лет, Me (разброс)	56 (40–72)	52 (30–68)
Секреция парапротеина: A/D/G/BJ, n	6/1/34/2	7/–/22/5
Стадия ISS: I/II/III, n	8/24/11	5/19/10
Возраст начала терапии KRd, лет, Me (разброс)	57 (43–74)	57 (35–72)
Время от даты установления диагноза до начала терапии KRd, мес, Me (разброс)	11 (1–58)	58 (2–200)
Предшествующая терапия, n (%):		
Бортезомиб + схемы	43 (100)	34 (100)
Леналидомид + схемы	–	27 (79)
Мелфалан + схемы	1 (2)	11 (32)
Талидомид + схемы	–	5 (15)
Даратумумаб/изагуксимаб	–	4 (12)
Помалидомид	–	2 (6)
АутоТСКК	4 (9)	11 (32)
Причины начала терапии, n (%)		
Прогрессия/рецидив	18 (42)	27 (79,4)
Недостаточная эффективность/ резистентность	23 (53,5)	7 (20,6)
Серьезное нежелательное явление	2 (4,5)	–

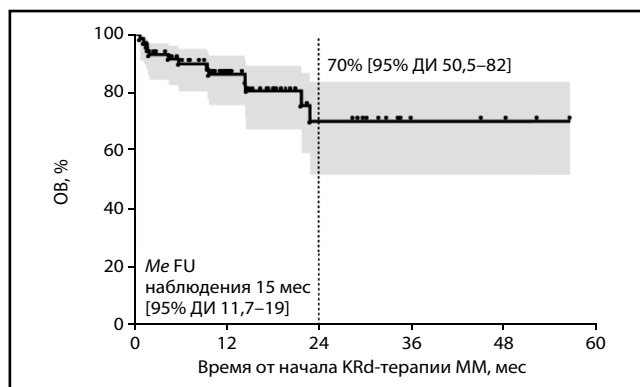


Рис. 3. ОВ у больных с ММ на KRd-терапии.
Fig. 3. Overall survival (OS) in patients with multiple myeloma (MM) on KRd therapy.

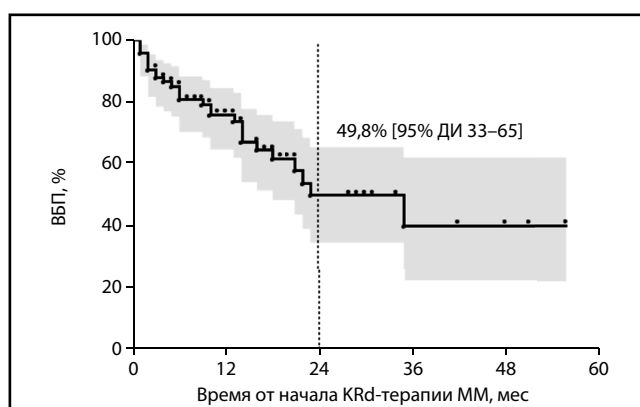


Рис. 4. ВБП больных ММ (n = 77) на KRd-терапии.
Fig. 4. Progression-free survival (PFS) in patients with MM (n = 77) on KRd therapy.

на 2-ю линию послужила недостаточная эффективность индукционного лечения. Принимая во внимание, что все пациенты в данной подгруппе (n=23) являлись кандидатами для высокодозной химиотерапии с последующей аутоТСКК, под неэффективностью терапии понимали не только стабилизацию заболевания или минимальный ответ, но и ЧО. Из 23 больных к моменту перехода на 2-ю линию ЧО констатирован в 7 (30%) случаях, стабилизация ММ зарегистрирована в 14 (61%) случаях, у 2 (9%) пациентов имела место прогрессия заболевания после 1-й линии терапии с применением бортезомибсодержащих схем.

Благодаря эффективности программы KRd стратегия высокодозной химиотерапии с аутоТСКК реализована у 25 (32%) больных, в большинстве случаев (21 из 25) в рамках 2-й линии терапии. Еще у 7 пациентов выполнен сбор аутоТСКК, и в ближайшее время планируется выполнение аутоТСКК, все эти пациенты также из группы KRd во 2-й линии. С учетом данных пациентов выполняемость аутотрансплантации после применения программы KRd среди всех больных составил 41,5%. При оценке общей группы больных (n=77) к моменту проведения анализа аутоТСКК выполнена в 15 случаях до KRd и в 25 случаях после KRd, в сумме у 40 (52%) больных.

Оценка ОВ и ВБП проведена как в общей группе больных, так и отдельно в 2 группах пациентов, включенных в анализ. При Me наблюдения 15 мес [95% доверительный интервал – ДИ 11,7–19] 24-месячная ОВ для всей группы пациентов составила 70% [95% ДИ 50,5–82], ВБП – 49,8% [95% ДИ 33–65] (рис. 3, 4).

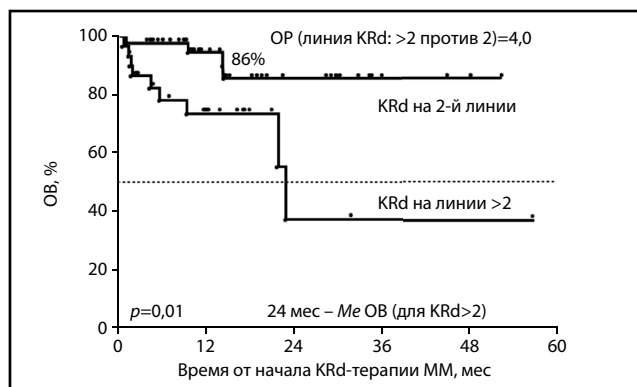


Рис. 5. ОВ у больных с ММ в зависимости от линии KRd-терапии.
Fig. 5. OS in patients with MM depending on the KRd therapy line.

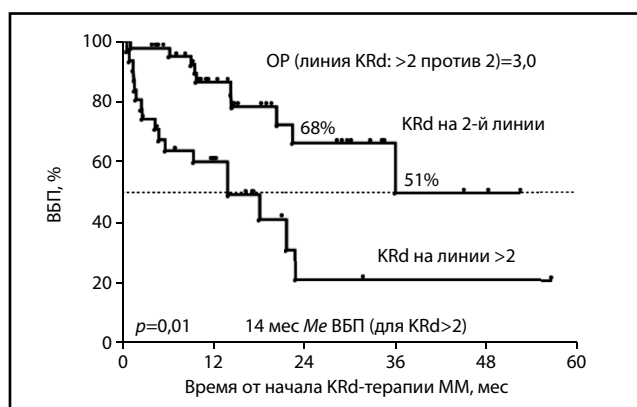


Рис. 6. ВБП ММ в зависимости от линии KRd-терапии.
Fig. 6. PFS in patients with MM depending on the KRd therapy line.

За период наблюдения летальность составила 19,5% (n=15). В большинстве случаев (10 из 15) причиной смерти послужила прогрессия ММ. Два пациента скончались из-за инфекционных осложнений (пневмония), 1 погиб от массивной ГЭЛИА, в 2 случаях причина смерти неизвестна.

Поскольку принципиальную роль в эффективности лечения ММ играет терапия 1 рецидива заболевания, мы провели оценку ОВ и ВБП в 2 группах больных в зависимости от сроков применения схемы KRd. В 1-й группе (1-я линия предшествующей терапии, n=43) 24-месячная ОВ составила 85,6% [95% ДИ 64,9–94,6], а во 2-й (2-я линия предшествующей терапии и более, n=34) – 50,0% [95% ДИ 25,1–77,7]. Различия в количестве линий предшествующей терапии (1 против 2 и более) ассоциированы с увеличением рисков неблагоприятного события в 2 раза: отношение рисков (ОР) 2,0 [95% ДИ 1,0–8,1]; p=0,01 (рис. 5).

Ме ВБП в 1-й группе не достигнута, а во 2-й составила 14 мес, 2-летняя ВБП – 67,8% [95% ДИ 43,6–83,4] и 25,5% [95% ДИ 7,6–48,4] соответственно, ОР 3,0 [95% ДИ 1,3–8,9], p=0,01 (рис. 6).

Исследование зависимости ВБП от длительности предшествующей схеме KRd терапии показало, что при сравнительно малых сроках (не более 10 мес) значение ВБП лучше, чем при больших (более 10 мес); рис. 7: 24-месячная БПВ составила 75 и 52% соответственно.

Для определения неблагоприятных факторов риска событий ОВ и ВБП проанализированы потенциально зна-

чимые признаки в однофакторном анализе. Далее выполнен многофакторный анализ (табл. 3). Временной интервал от установления диагноза до начала KRd-терапии (с выявленной точкой отсечения в 10 мес) продемонстрировал значимость в однофакторном анализе, но потерял свою значимость в результате многофакторного анализа, поскольку прямо коррелировал с количеством предшествующих схеме KRd линий терапии.

Переносимость терапии по программе KRd представлена в табл. 4. Оценка нежелательных явлений проведена у 50 больных. В 19/50 случаях на одном из этапов лечения состояние пациентов осложнилось развитием пневмонии. Проявлялись жалобы на одышку 30% больных. В 16% случаев регистрировали артериальную гипертензию. Необходимо отметить, что в ходе лечения наблюдалась гематологическая токсичность. При том, что из анализа гематологической токсичности мы исключили период проведения высокодозной химиотерапии с аутоТСКК, тромбоцитопения 3-й степени и более зафиксирована в 14% случаев, нейтропения 3–4-й степени – в 24%.

Обсуждение

К настоящему времени проведен ряд крупных исследований, оценивающих эффективность карфилзомиба как при рецидиве или резистентном течении ММ, так и при впервые диагностированном заболевании. Так, в открытом исследовании III фазы ASPIRE проведено сравнение результатов терапии KRd и Rd у пациентов с ММ после 1–3 линий лечения с отсутствием рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду. В группе KRd ОО (\geq ЧО – частичный ответ и более) зарегистрирован в 87,1% случаев против 66,7% случаев в группе Rd. Me OB различались на 7,9 мес (48,3 и 40,4 мес соответственно). Примечательно, что особое преимущество в OB (11,4 мес) наблюдалось в группе больных, которые получили 1-ю линию предшествующей терапии (47,3 мес против 35,9 мес) [21]. Эти данные демонстрируют целесообразность раннего использования карфилзомиба в качестве эффективной терапии при первом рецидиве ММ.

В исследовании III фазы ENDEAVOR схема KD (доза карфилзомиба составила 56 мг/м² в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни) продемонстрировала преимущество перед схемой VD в терапии рецидивов ММ у пациентов с отсутствием резистентности к бортезомибу на более ранних этапах терапии [22].

Дальнейшим естественным шагом явились попытки оценки эффективности карфилзомиба в 1-й линии терапии ММ. Многочисленные исследования II фазы свидетельствовали о более высокой эффективности схем индукционной терапии, включающих карфилзомиб в сравнении с альтернативными режимами, в том числе с бортезомибом, и служащих историческим контролем [23, 24]. Но результаты контролируемых клинических исследований III фазы по определению эффективности карфилзомиба в 1-й линии лечения изменили данное представление.

В исследовании III фазы CLARION включены пациенты с впервые диагностированной ММ, не являющиеся кандидатами для аутоТСКК. Проведено сравнение эффективности комбинации карфилзомиба, мелфалана, преднизолона (КМР) с программой VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). Существенных различий не получено как в отношении частоты и глубины ответов, так и в отношении ВБП (22,3 мес против 22,1 мес), ОБ. Значимым преимуществом программы КМР стала низкая частота периферической полинейропатии: 2,5% против 35,1% в группе VMP [25].

Отсутствие преимуществ в выживаемости первичных пациентов с ММ не кандидатов для аутоТСКК продемон-

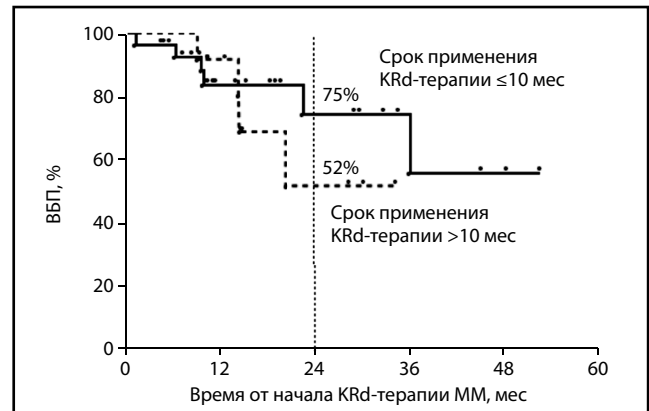


Рис. 7. ВБП ММ при KRd-терапии (на 2-й линии) в зависимости от срока от даты установки диагноза до начала применения KRd-терапии.

Fig. 7. PFS in patients with MM in KRd therapy (on the 2nd line), depending on the period from the date of diagnosis to the start of KRd therapy.

стрировано при сравнении схем бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (VRd) и KRd в исследовании III фазы ENDURANCE. Me ВБП составила 34,6 мес в группе KRd, 34,4 мес в группе VRd, Me OB не достигнута в обеих группах. При одинаковой эффективности токсичность в группе KRd по ряду критериев была выше, что делает предпочтительней схему VRd в 1-й линии терапии ММ [26].

Таким образом, сегодня мы понимаем, что карфилзомиб позволяет в ряде случаев преодолеть резистентность к бортезомибу, но не является более эффективным лекарством в индукционной терапии.

Важным исследованием роли высокодозной консолидации мелфаланом с поддержкой аутоТСКК явилось исследование III фазы FORTE, включившее молодых первичных больных ММ. Сравнивали 3 варианта терапии:

- 4 курса КСd (карфилзомиб, циклофосфан, дексаметазон) + аутоТСКК + 4 курса консолидации по схеме КСd.
- 4 курса KRd + аутоТСКК + 4 курса консолидации KRd.
- 12 циклов KRd.

При оценке ответа после аутоТСКК в группах А и В и 8 циклов KRd в группе С частота ОХЧО составила 66, 81 и 85% соответственно, что подтвердило большую эффективность леналидомидсодержащей комбинации. Вторым важным выводом стала необходимость проведения высокодозной консолидации и аутоТСКК: частота сохранения ПО с отсутствием минимальной остаточной болезни через 1 год наблюдения была существенно выше в группе KRd + аутоТСКК [27].

Опыт применения программы KRd в условиях рутинной клинической практики ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» демонстрирует эффективность данной схемы на разных этапах лечения ММ. Наилучшие результаты, как и ожидалось, получены при использовании KRd во 2-й линии терапии. Частота ОО при применении KRd во 2-й линии составила 98%, при этом ПО зафиксирован в 43% случаев. При назначении KRd в 3-й и последующих линиях терапии частота ОО снижается до 65,6% вместе со снижением показателей ВБП и ОБ.

В нашей работе мы провели коррекцию схемы применения карфилзомиба с 6 введений по 27 мг/м² на 3 введения по 56 мг/м². Это позволило уменьшить частоту визитов пациентов в клинику при сохранении той же частоты ответов. Отмечено, что при смене режима введения карфилзомиба

Таблица 3. Факторы риска неблагоприятных событий ОВ и ВБП при KRd-терапии (результаты многофакторного анализа)**Table 3. Risk factors for adverse events of OS and PFS in KRd therapy (results of multivariate analysis)**

Фактор	ОР [95% ДИ] для ОВ	ОР [95% ДИ] для ВБП
Количество линий терапии до KRd-терапии: 1 или более 1	2,0 [1,0–8,1]	3,0 [1,3–8,9]
Ответ на терапию: ПО или ОХЧО+ЧО	1,4 [0,9–6,9]	2,0 [1,1–7,5]
Возраст установки диагноза (ОР соответствует каждому добавляемому году начиная с 65 лет)	1,1 [0,9–1,6]	1,1 [1,1–1,7]
Стадия (по ISS: I+II или III)	1,9 [0,8–6,1]	1,5 [0,8–3,5]

Примечание. Все факторы статистически значимы ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Нежелательные явления терапии KRd**Table 4. Adverse events of KRd therapy**

Нежелательное явление	Частота	%
Пневмония	19	38
Одышка	15	30
Артериальная гипертензия	8	16
Кардиотоксичность (нарушение ритма – 3), синдром слабости синусового узла 1	4	8
ТЭЛА/тромбозы	3	6
Острая почечная недостаточность/прогрессия хронической почечной недостаточности		
Гематологическая токсичность (кроме периода аутоТСКК)	2	4
Тромбоцитопения 3–4-й степени	7	14
Нейтропения 3–4-й степени	12	24

(1 инфузия в неделю вместо сдвоенной) пациенты перестали предъявлять жалобы на одышку и тахикардию.

Мобилизация аутоТСКК в подавляющем большинстве случаев (91%) осуществлялась после 3–4-го цикла KRd. Более 2,0 млн/кг CD34+ клеток заготовлено у 32 из 34 запланированных больных (94%), пликсафор использован в одном случае.

После летального случая, связанного с ТЭЛА, с целью профилактики тромботических осложнений у ряда пациентов из группы высокого риска мы используем комбинацию антикоагулянта и антиагреганта. Новых случаев жизнеугрожающих ТЭЛА, как и геморрагических осложнений 2-й степени и более, нами не зафиксировано.

Длительность терапии карфилзомибом зависела как от токсичности, так и от достижения эрадикации минимальной остаточной болезни (МОБ) при достижении полной иммунохимической ремиссии. Контроль МОБ осуществлялся методом 8-цветной проточной цитометрии с подсчетом не менее 1 млн событий по протоколу EuroFlow [28]. Ме циклов терапии, включающих карфилзомиб, составила 8, тогда как леналидомид – 12. При рецидивирующих инфекционных осложнениях дексаметазон отменялся полностью.

Заключение

Полученные результаты использования комбинации карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона в реальной клинической практике свидетельствуют о важности раннего применения эффективных методов лечения для достижения максимально глубокого ответа. Ранняя смена терапии позволила значительно увеличить частоту ответов и число пациентов с реализованной стратегией высокодозной химиотерапии и аутоТСКК. Вместе с тем схема KRd и сопутствующее лечение претерпели ряд изменений за последние годы: мы изменили схему введения карфилзомиба, внедрили МОБ-ориентированный подход и двойную профилактику тромботических осложнений, стали применять превентивную отмену дексаметазона через 8–12 циклов терапии. Это позволило уменьшить не только число визитов в клинику, но и избежать серьезных осложнений при сохранении эффективности схемы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АутоТСКК – трансплантация аутологичных стволовых клеточных клеток
 ВБП – выживаемость без прогрессии
 ММ – множественная миелома
 МОБ – минимальная остаточная болезнь
 ОВ – общая выживаемость
 ОО – общий ответ
 ОР – отношение рисков
 ОХЧО – очень хороший частичный ответ

ПО – полный ответ
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ЧО – частичный ответ
 Ig – иммуноглобулин
 ISS – International Staging System
 KRd – терапия по схеме карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон
 Me – медиана
 VRd – терапия по схеме бортезомиб, леналидомид и дексаметазон

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow: Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2018 (in Russian)].
2. 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
3. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., и др. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ). *Клиническая онкогематология*. 2019;12(1):86-94 [Skvortsova NV, Pospelova TI, Kovynev IB, et al. Epidemiology of Multiple Myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Clinical Oncohematology*. 2019;12(1):86-94 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94
4. 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 OYu, 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
5. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 4):iv52-iv61. DOI:10.1093/annonc/mdx096
6. Zou Ya, Lin M, Sheng Zh, Niu S. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(9):2024-31. DOI:10.3109/10428194.2013.847935
7. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(3):301-10. DOI:10.1182/blood-2017-07-795047
8. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-28. DOI:10.1056/NEJMoa1714678
9. Sivaraj D, Bacon W, Long GD, et al. High-dose BCNU/Melphalan conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(1):34-8. DOI:10.1038/bmt.2017.208
10. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):343-50. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4600
11. Su B, Zhu X, Jiang Y, et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Leuk Lymphoma*. 2018;60. DOI:10.1080/10428194.2018.1543874
12. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92:578-98. DOI:10.1016/j.mayocp.2017.01.003
13. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood*. 2017;130:963-73. DOI:10.1182/blood-2017-03-726703
14. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101:396-406. DOI:10.3324/haematol.2015.129189
15. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:867-74. DOI:10.4065/79.7.867
16. Durie BG, Moreau P, Sonneveld P, et al. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: an IMF study. *J Clin Oncol*. 2012;30:8095. DOI:10.1200/JCO.2012.30.15_SUPPL.8095
17. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36:728-34. DOI:10.1200/JCO.2017.76.5032
18. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med*. 2015;372:142-52. DOI:10.1056/NEJMoa1411321
19. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73. DOI:10.1038/sj.leu.2404284
20. Cancer Therapy Evaluation Program CTEAE, version 4.03. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_30. Accessed: 14.06.2010.
21. Dimopoulos MA, Wang M, Maisnar V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematology Oncology*. 2018;11:49. DOI:10.1186/s13045-018-0583-7
22. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00464-7
23. Jasielc JK, Kubicki T, Rajc N, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone plus transplant in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2020;136:2513-23. DOI:10.1182/blood.2020007522
24. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith Kent A, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012;120. DOI:10.1182/blood-2012-04-422683
25. Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Randomized phase 3 study of carfilzomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible, NDMM patients. *Blood*. 2019;133(18):1953-63. DOI:10.1182/blood-2018-09-874396
26. Kumar S, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol*. 2020;38(18). Abstract LBA3.
27. Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: results from the FORTE trial. *J Clin Oncol*. 2019;37. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8002
28. Takamatsu H, Yoroidaka T, Fujisawa M, et al. Comparison of minimal residual disease detection in multiple myeloma by SRL 8-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube multiparameter flow cytometry. *Int J Hematol*. 2019;109(4):377-81. DOI:10.1007/s12185-019-02615-z

Статья поступила в редакцию/The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU