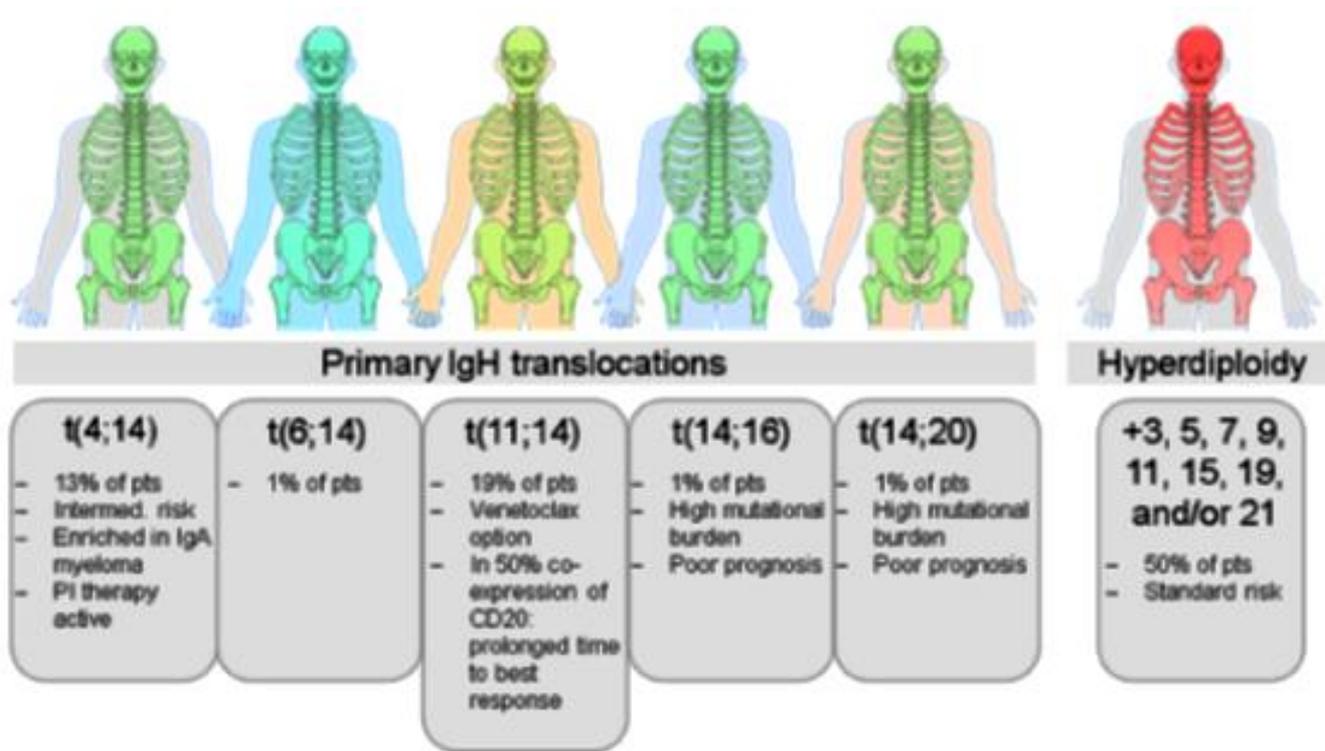


# Сложный пациент с множественной миеломой – возможные подходы к лечению

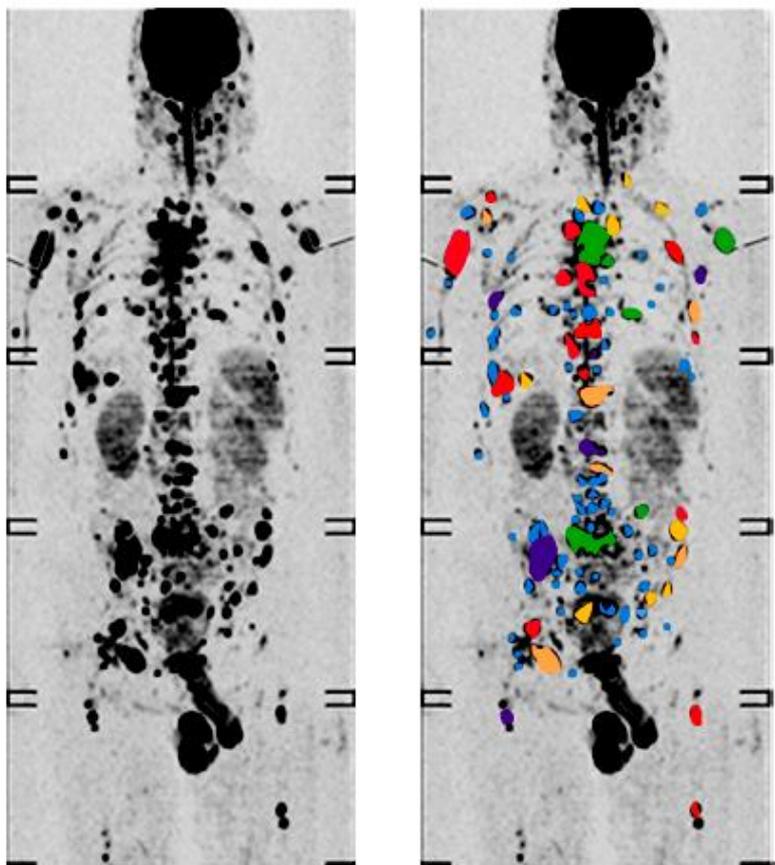
**Рукавицын О.А.,**  
профессор, главный гематолог ГВКГ им акад.  
Н.Н. Бурденко

# Биологическая гетерогенность множественной миеломы



- 2 основные патогенетически различающиеся группы больных ММ: гипердиплоидная и не гипердиплоидная
- Множество разных инициирующих событий на хромосомном уровне обуславливают внутригрупповую гетерогенность и, как следствие, разный ответ на лечение

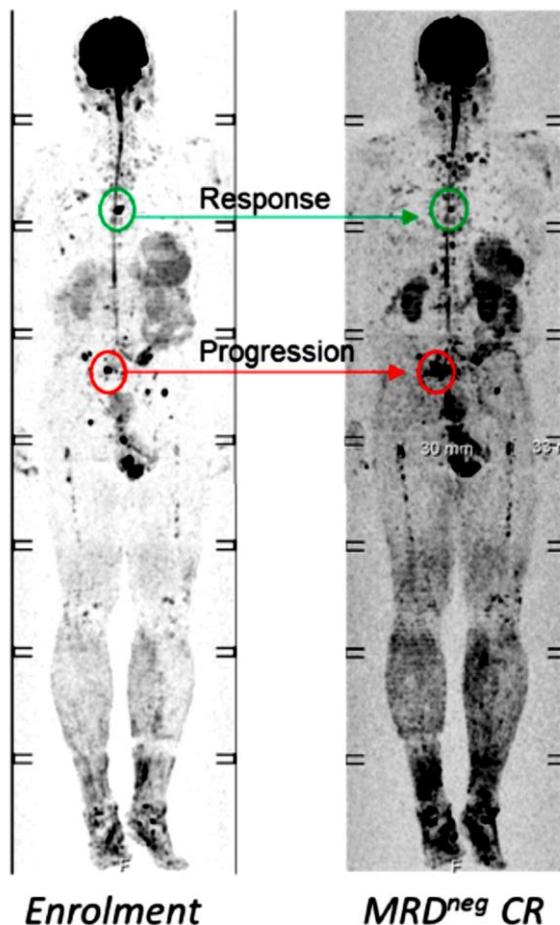
# Биологическая гетерогенность множественной миеломы



- Драйверные мутации и геномные aberrации высокого риска могут ограничиваться одним очагом повреждения и/или отсутствием другого.
- Множественные повреждения, обнаруживаемые при обследовании, подтверждают внутригрупповую гетерогенность ММ

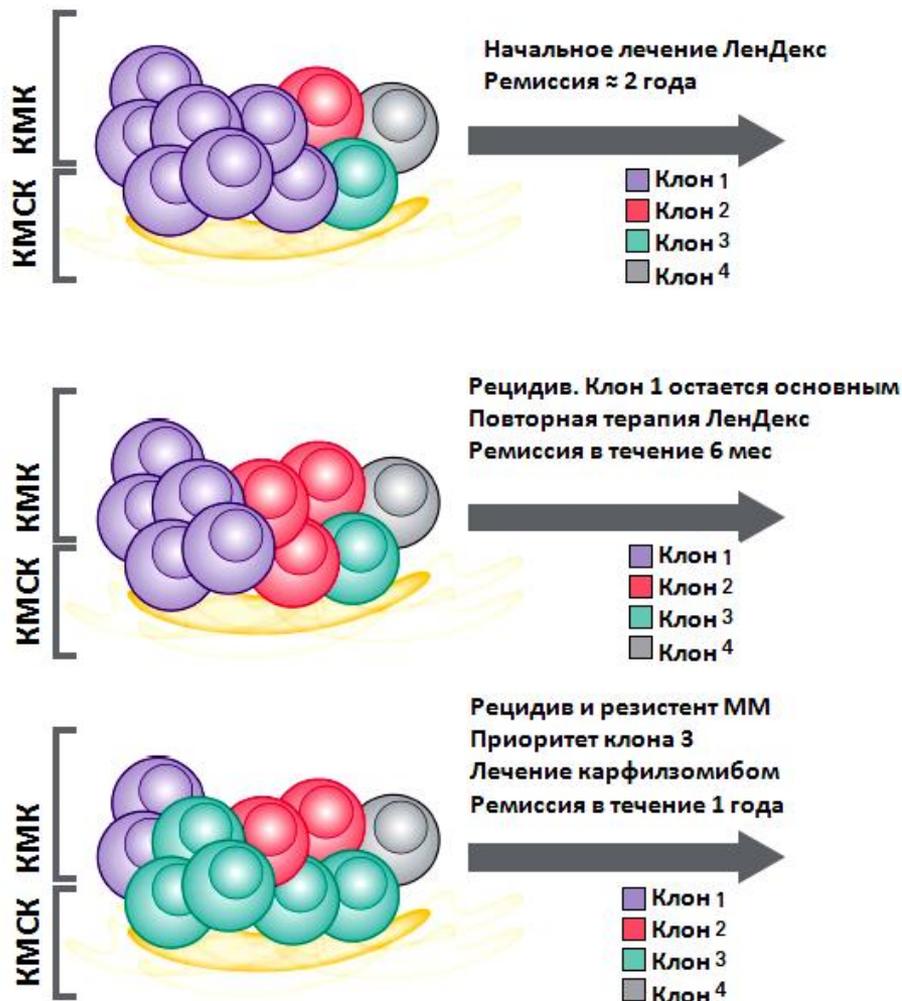
Rasche L. *Int J Med Sci* 2019;20:1248

# Вариант смешанного ответа больного ММ на лечение



- До лечения: М-протеин 3 г/л, множественные очаги повреждения
- После лечения: МОБ(-) статус и строгий ПО, но при (+) динамике в грудном отделе позвоночника (зеленый) имеется увеличение размеров очага в костях таза (красный)
- Вариант смешанного ответа

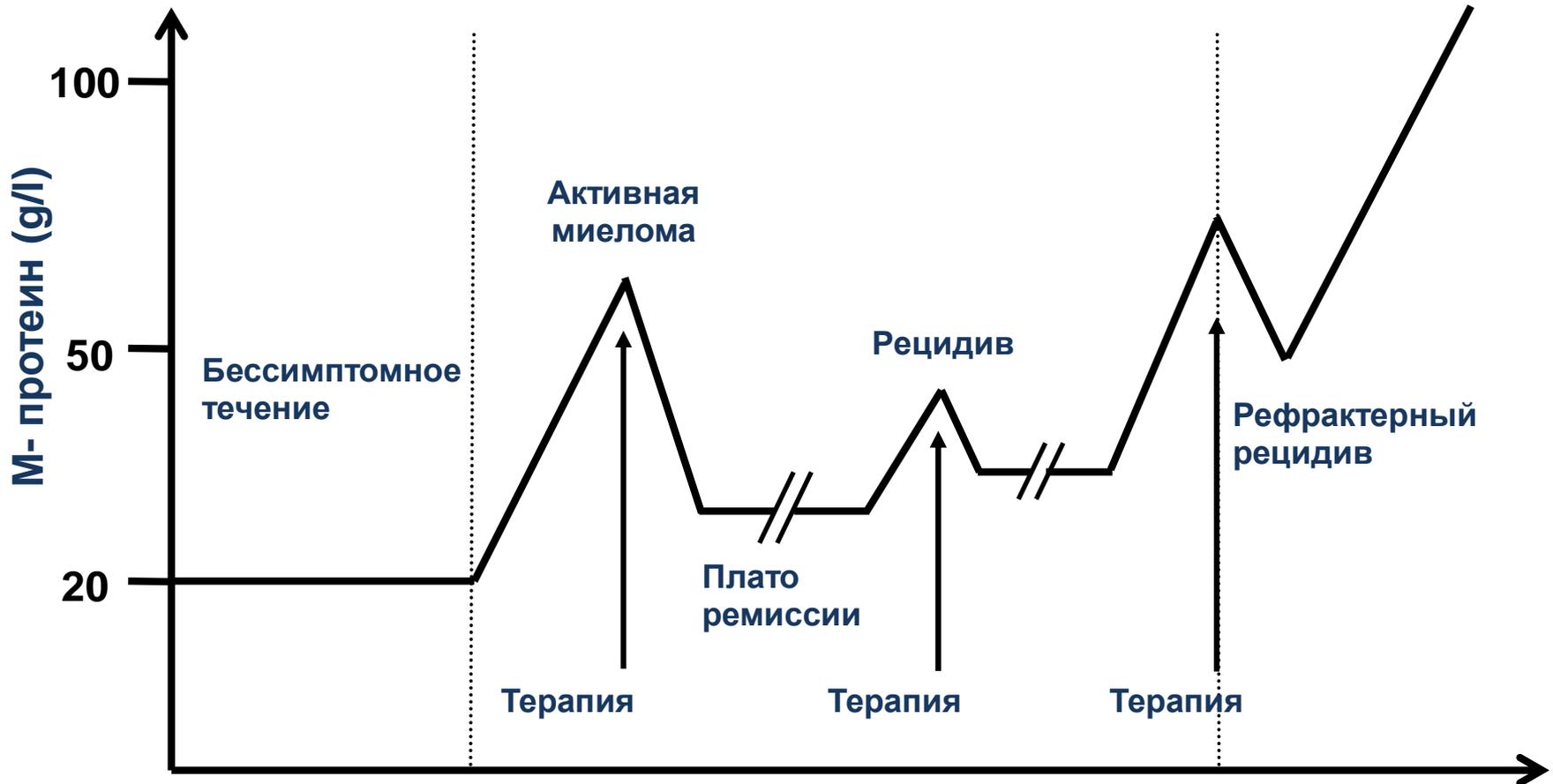
Rasche L. *Int J Med Sci* 2019;20:1248



## Эволюция и гетерогенность ММ ("гипотеза")

- Течение ММ характеризуется клональной эволюцией
- При прогрессии и смене лекарственных препаратов **разные клоны приобретают приоритет**, т.е. становятся доминирующими, что определяет резистентность, наблюдающуюся у больных ММ с резистентными рецидивами

# Течение множественной миеломы (*“treatable, but incurable”*)



# Множественная миелома: рецидив и резистентность

Рецидивирующая миелома	•Рецидив после не <b>менее одной</b> предшествующей схемы лечения и несоответствие критериям рецидивирующей/рефрактерной миеломы
Рецидивирующая /рефрактерная миелома	•Рецидив заболевания <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>во время терапии</b> или</li><li>- прогрессия в пределах <b>60 дней</b> после последней терапии</li></ul>
Рецидив после полной ремиссии	•Наличие одного или более признаков <ul style="list-style-type: none"><li>- повторное появление М-компонента в крови или моче;</li><li>- выявление в КМ <math>\geq 5\%</math> плазматических клеток;</li><li>- появление новых плазмоцитом, литических костных очагов или гиперкальциемии <math>\geq 11,5</math> мг/дл или 2,65 ммоль/л</li></ul>

# Выбор противорецидивной терапии

## Характеристика ММ

Быстрое увеличение объема опухоли/повреждения костей  
Экстрамедулярные очаги  
Цитогенетический риск  
Высокий уровень ЛДГ  
Высокий риск профиля экспрессии генов  
Презентация в виде плазмобластного лейкоза

## Статус больного

Общий статус  
Возраст  
Коморбидность  
Резерв костного мозга  
Предпочтения больного



## Характер лечения

Предшествующая АутоТГСК  
Предшествующее лечение ИМид или ингибиторами протеасом  
Ответ на предшествующее лечение  
Время от предшествующего лечения  
Побочные действие  
Новые лечебные опции  
Клинические исследования



# Прогностические факторы у больных РР ММ

- Выбор тактики лечения больного РР ММ должен быть обоснован результатами **комплексной** оценки клинических и лабораторных параметров
- Обязательным элементом при выборе схемы лечения больного РР ММ является **генетическое** исследование с поиском прогностически значимых аберраций

- Комплексный кариотип
- ЛДГ выше нормы
- Циркулирующие плазматические клетки
- Уровень плазматических клеток (>3% ПЦ)
- Профиль экспрессии генов

# Препараты для лечения рецидива ММ

<b>Иммуномодуляторы</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Помалидомид (Имновид)</li></ul>
<b>Ингибиторы протеасом</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Карфилзомиб (Кипролис)</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Иксазомиб (Нинларо)</li></ul>
<b>Моноклональные АТ</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Даратумомаб (Дарзалекс)</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Элотузумаб (Эмплицити)</li></ul>

# Непрямое сравнение эффективности новых агентов для лечения РР ММ

## Выживаемость без прогрессии больных с двойной рефрактерностью

**Карфилзомиб**  
*FOCUS*

**Помалидомид + дексаметазон**  
*MM-003*

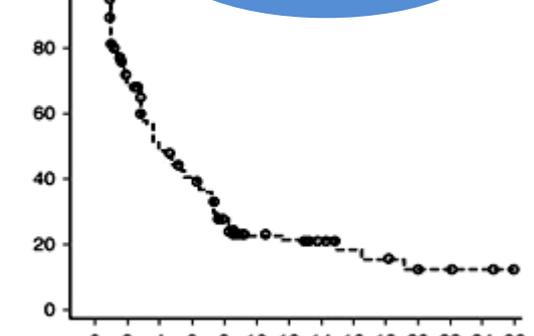
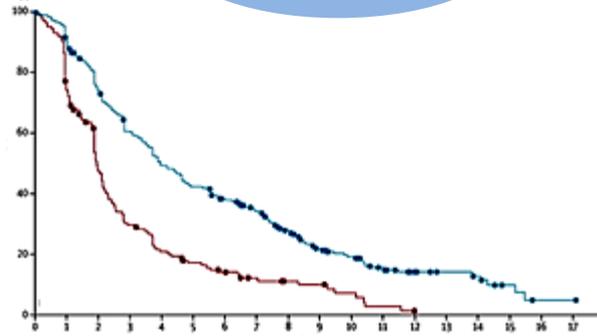
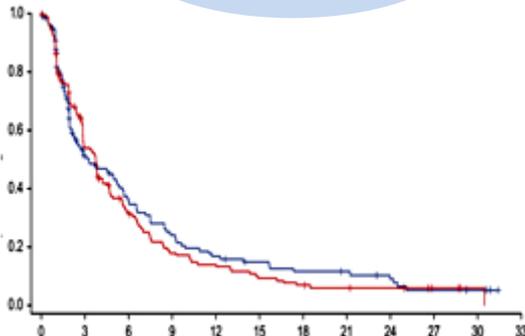
**Даратумумаб**  
*SIRIUS+GEN501*

Медиана  
ВБП  
3,7 мес

Медиана  
ВБП  
4,0 мес

Медиана  
ВБП  
4,0 мес

Выживаемость без  
прогрессии



Мес

Мес

Мес

Рефрактерны к бортезомибу и  
леналидомиду – 62%

Рефрактерны к бортезомибу и  
леналидомиду – 75%

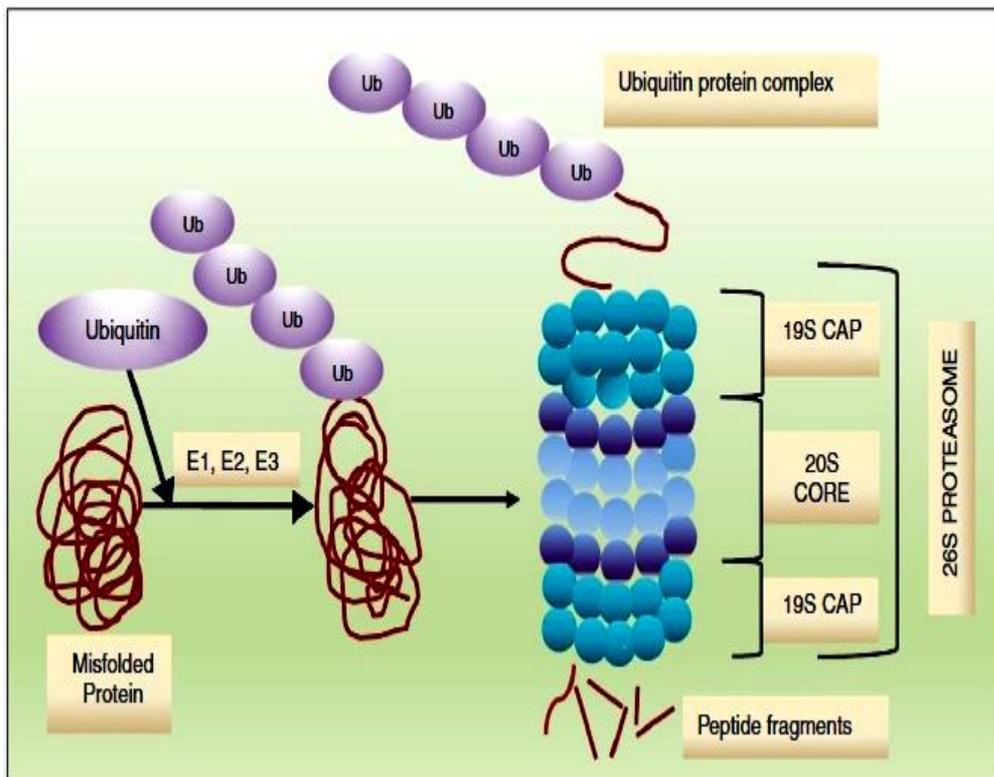
Рефрактерны к бортезомибу и  
IMiD – 87%

Число предшествующих линий  
3-17 (среднее 5)

Число предшествующих линий  
2-17 (среднее 5)

Число предшествующих линий  
2-14 (среднее 5)

# Убиквитин-протеасомная протеолитическая система и белковая деградация



- Лигазы убиквитина (E1, E2, E3) присоединяют цепь убиквитинов к лизиновым остаткам белка, который должен быть деградирован
- В протеасоме убиквитиновая цепь удаляется, целевой белок разворачивается и перемещается к внутренней части протеасомы, где деградирует в пептидные фрагменты посредством 3-х треониновых протеаз

Hungria V. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019;41:76-83

# Основные характеристики ингибиторов 20S протеасомы для лечения больных ММ

Ингибитор протеасом	Кинетика связывания	Способ назначения	Период полужизни, мин	Максимальное подавление протеасомы при МПД (%)
Бортезомиб	Обратимый	ВВ/ПК	110	65-75
<b>Карфилзомиб</b>	<b>Необратимый</b>	<b>ВВ</b>	<b>&lt;30</b>	<b>&gt;80</b>
Иксазомиб	Обратимый	Внутрь	18	73-99
Опрозомиб	Необратимый	Внутрь	30-90	>80
Маризомиб	Необратимый	ВВ/Внутрь	10-15	100

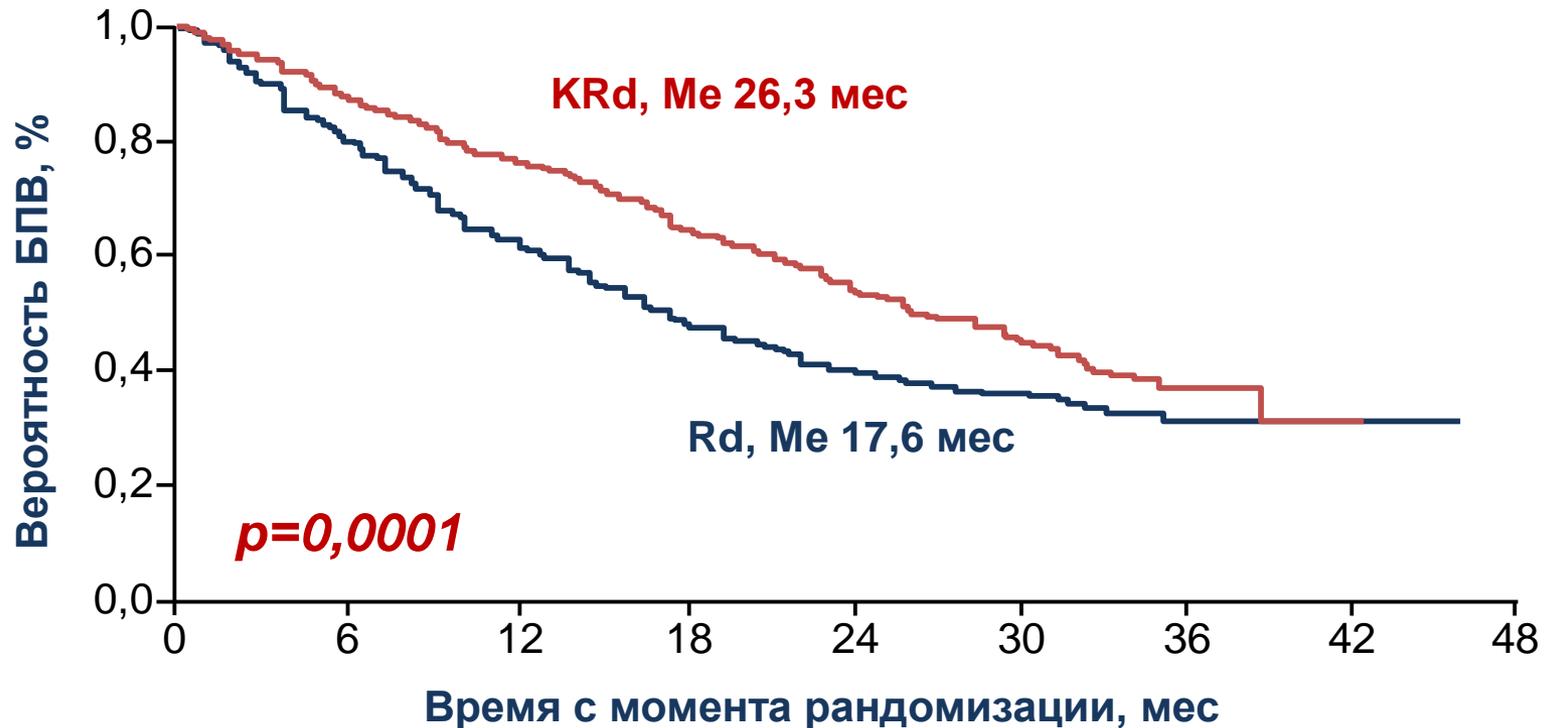
Hungria V. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019;41:76-83

# Эффективность карфилзомиба в лечении больных резистентной/рецидивом ММ

Исследование	Схема	Me БПВ	Общий ответ
<b>Aspire</b>	KRd (396 б-ых)	26,3 мес	87,1% (31,8% ≥ПО)
	Rd (396 б-ых)	17,6 мес	66,7% (9,3% ≥ПО)
<b>Endeavor</b>	Kd (464 б-ых)	18,7 мес	76,9% (12,5% ≥ПО)
	Vd (465 б-ых)	9,4 мес	62,6% (6,2% ≥ПО)

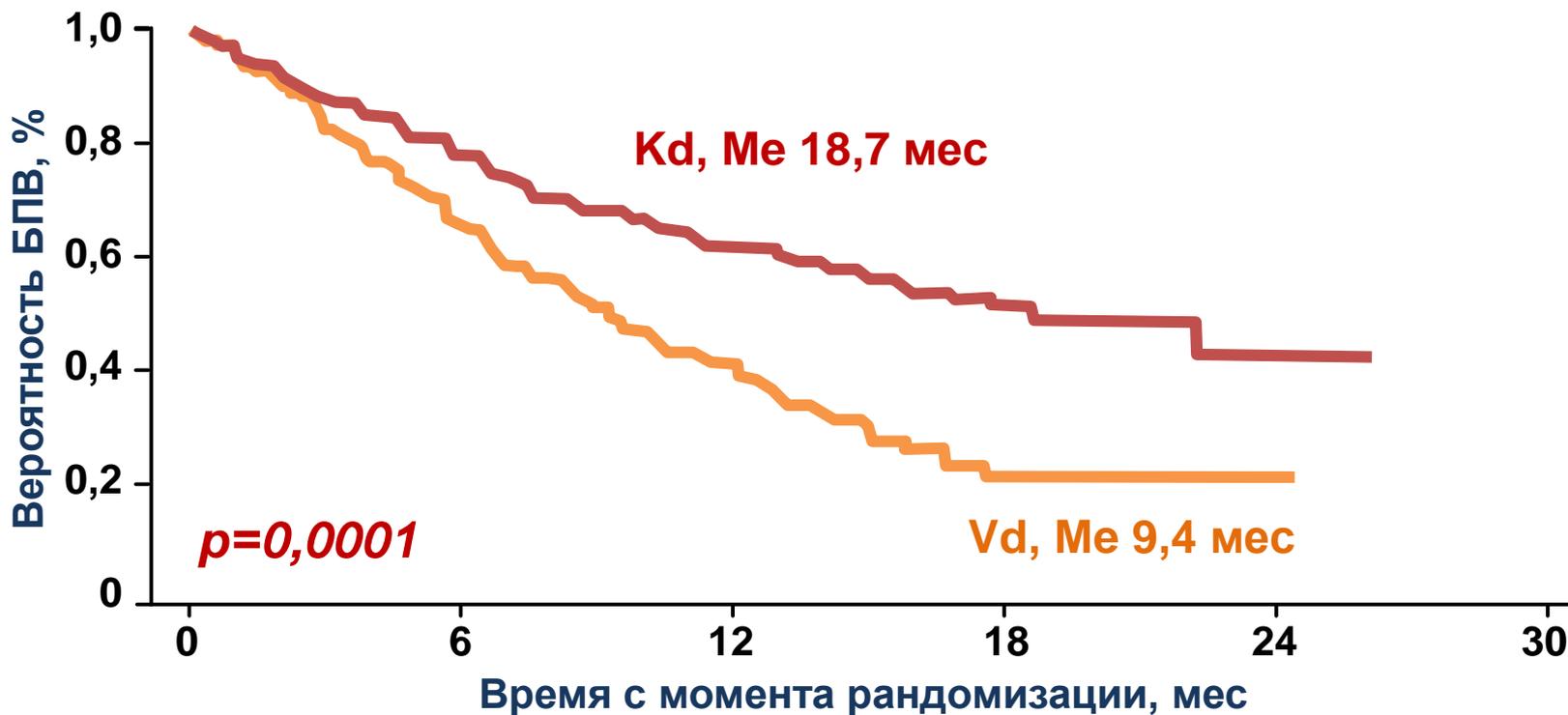
*Austr Prescr 2018;41:56-7*

# Выживаемость без прогрессии “Aspire”



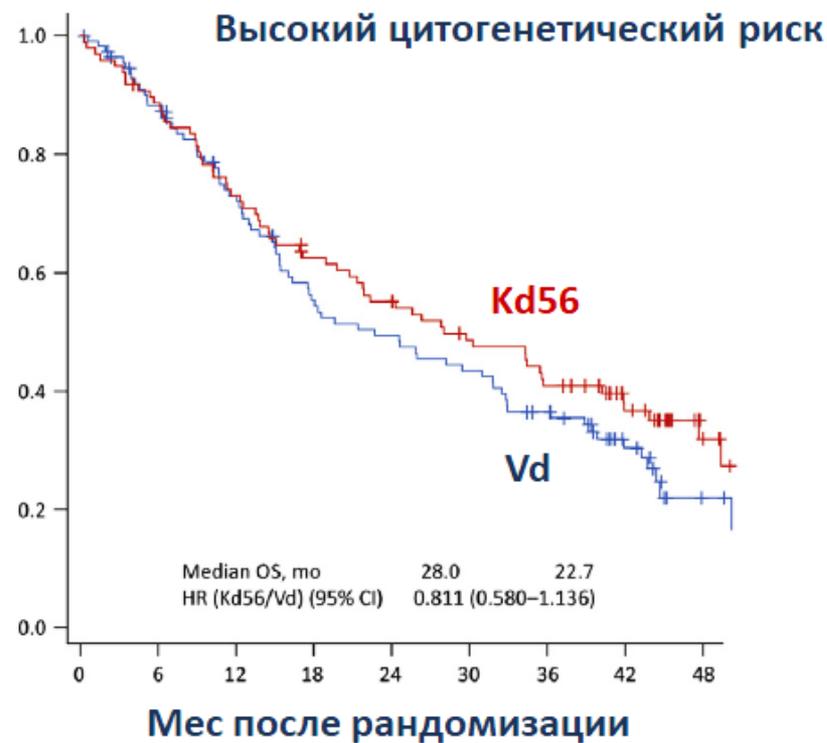
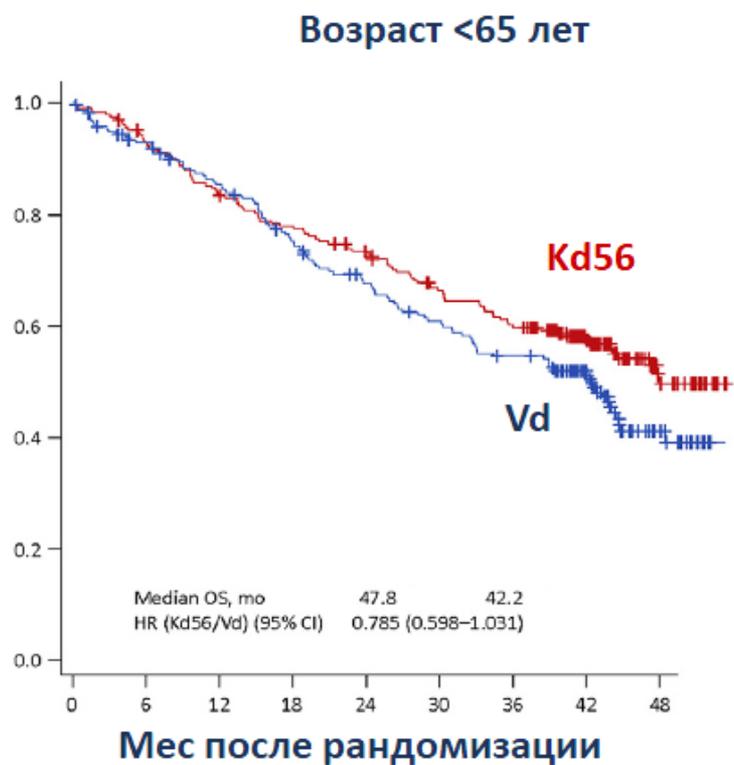
**Значимое удлинение медианы БПВ  
KRd vs Rd**

# Выживаемость без прогрессии “ENDEAVOR”



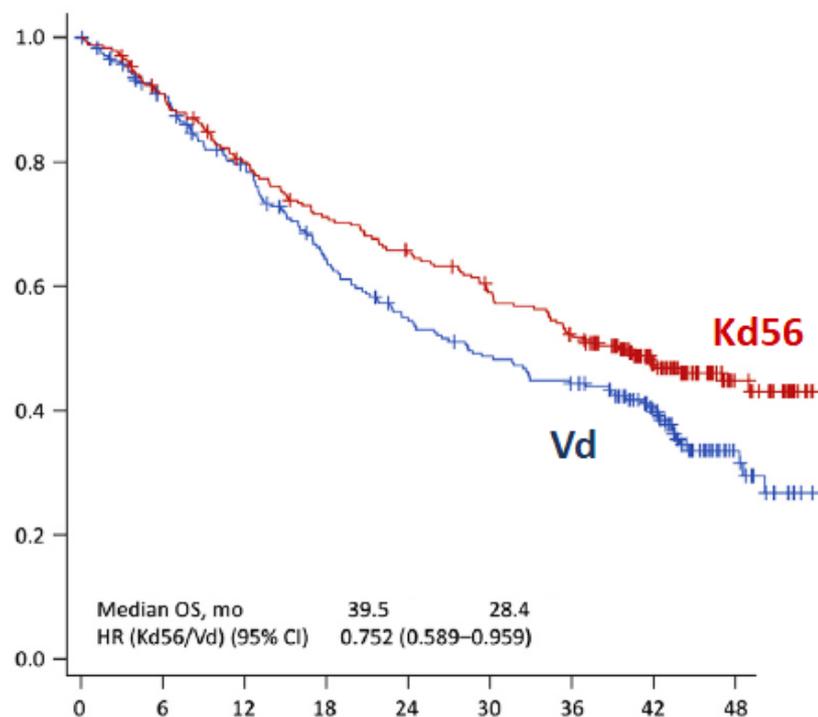
**Значимое снижение риска прогрессии  
на режиме Kd (в 2 раза)**

# Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups



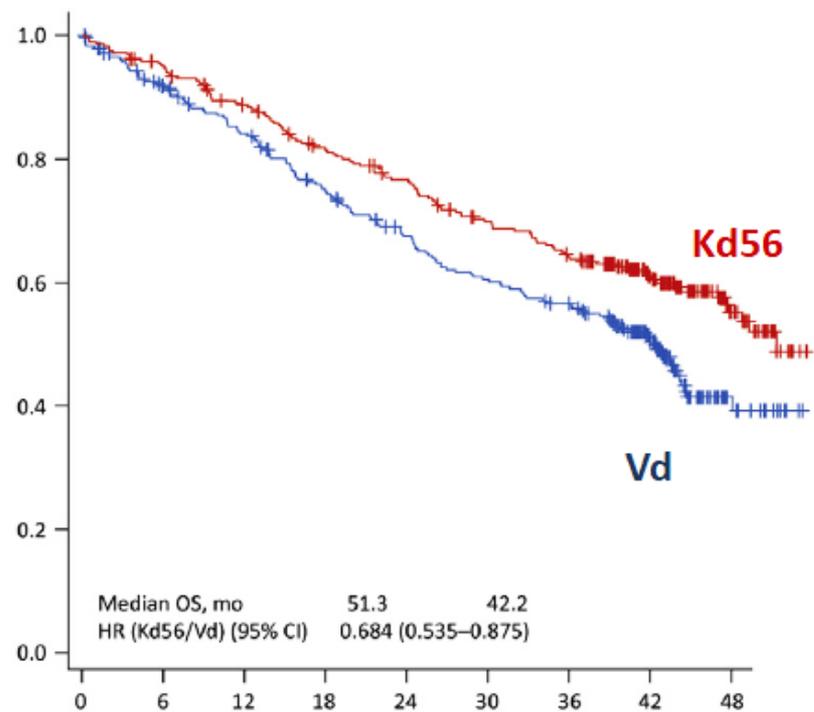
# Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups

2-3 предшествующие линии



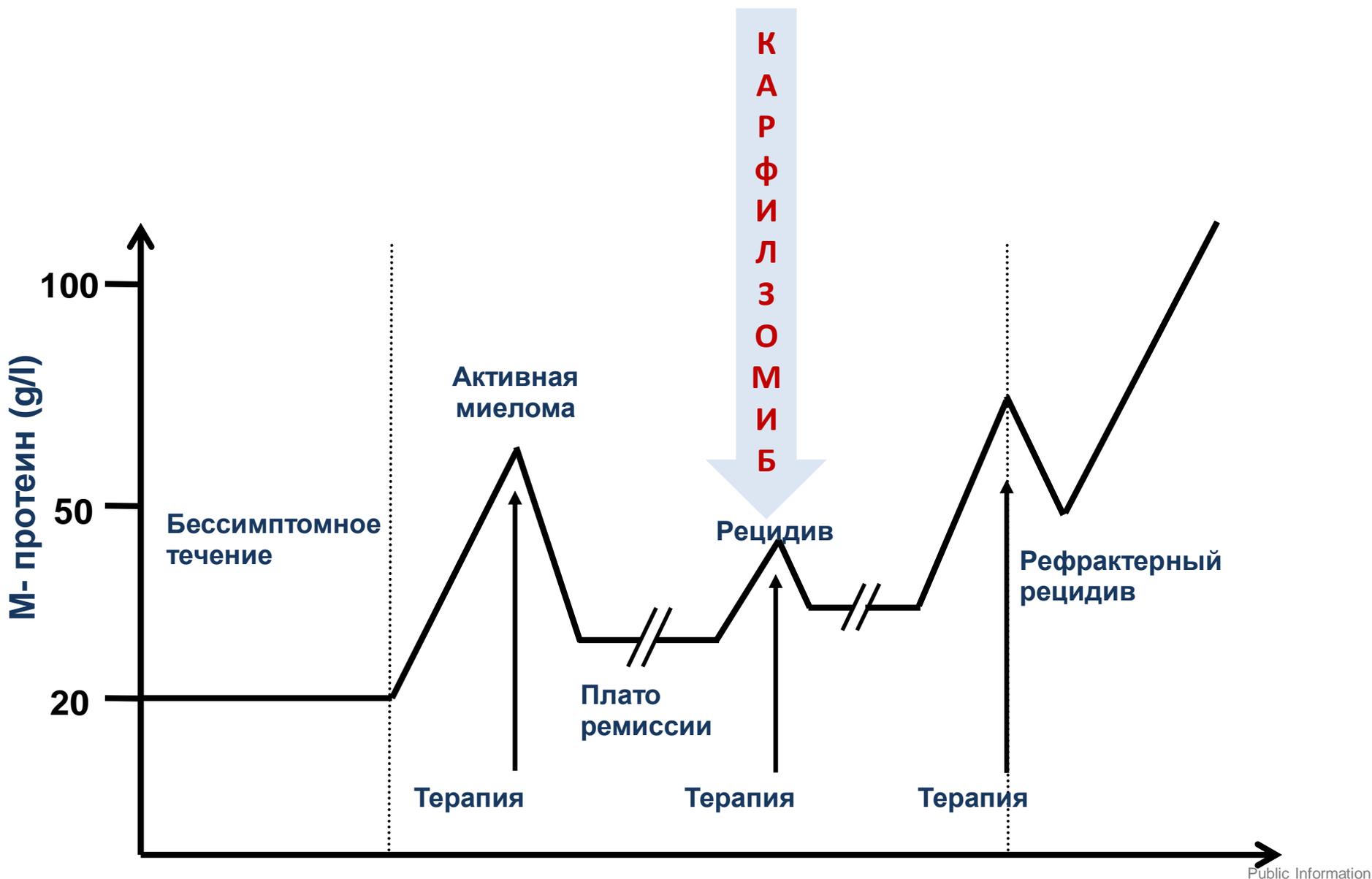
Мес после рандомизации

Без предшествующего леналидомида



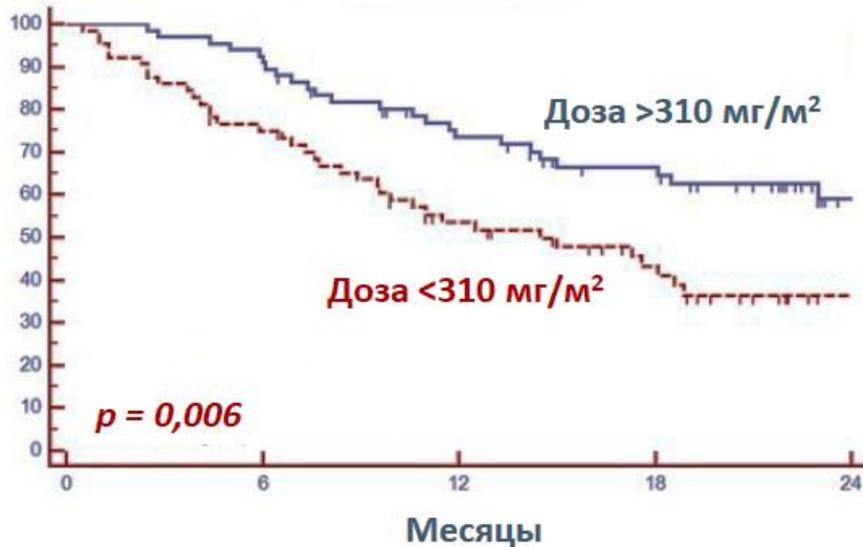
Мес после рандомизации

# Место карфилзомиба в лечении больных РРММ

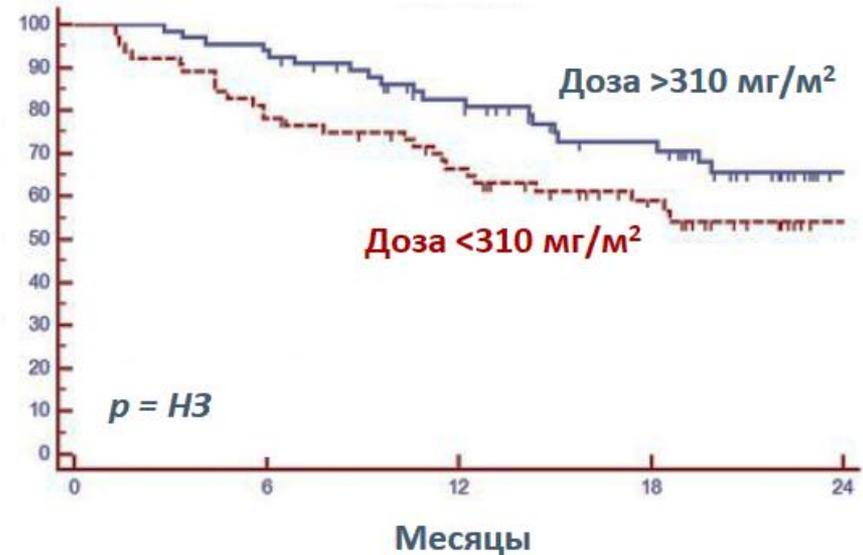


# Схема KRd в реальной клинической практике (*a retrospective real-life survey of the Sicilian Myeloma Network*)

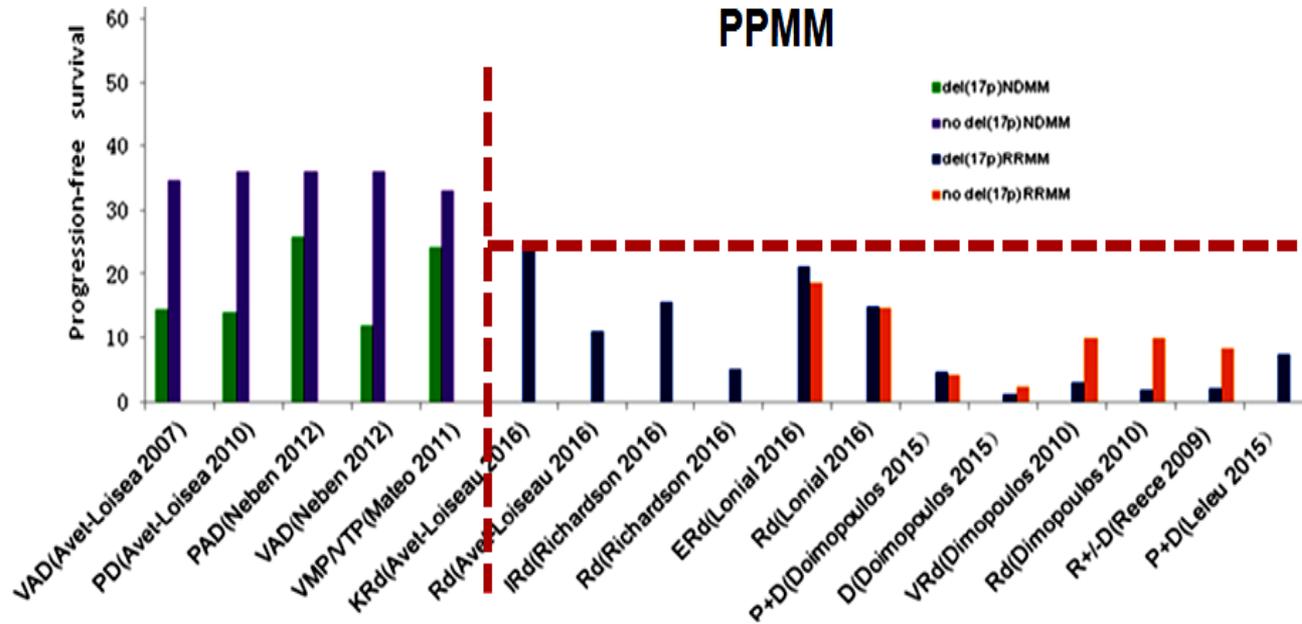
Выживаемость без прогрессии



Общая выживаемость

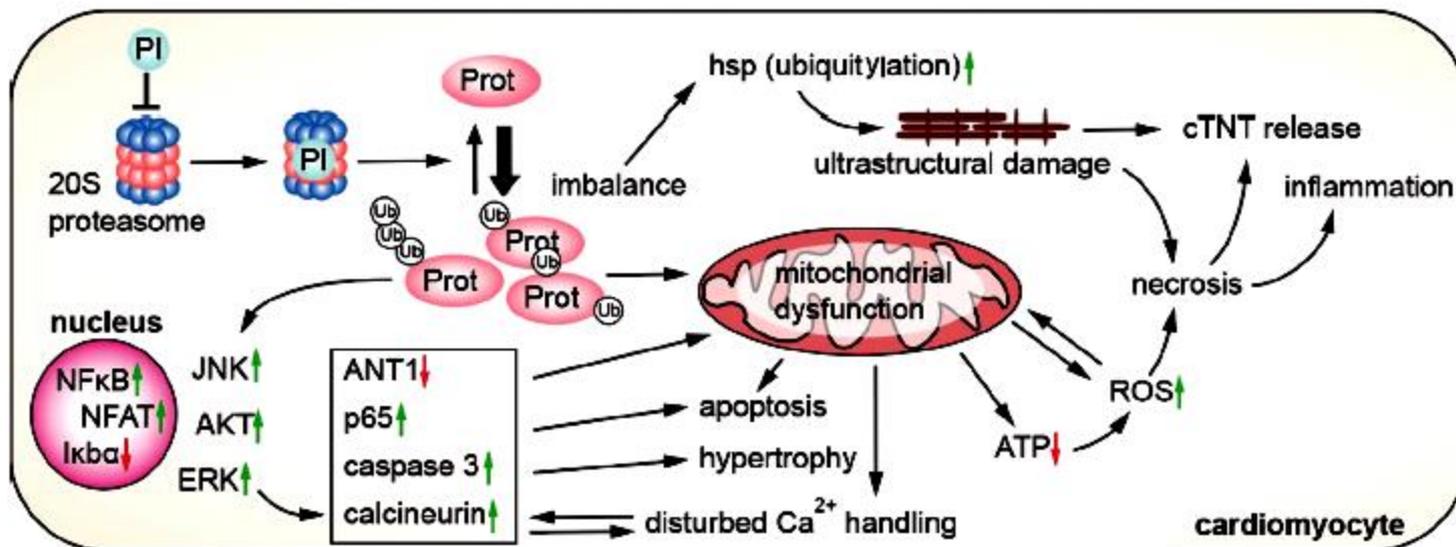


# Карфилзомиб и del(17p) (мета-анализ)



Avet-Loiseau Blood 2016;128:1174	KRd		Rd	
	del(17p13) (+)	del(17p13) (-)	del(17p13) (+)	del(17p13) (-)
OO	76,9%	24,5	46,2%	11,1
БПВ, мес	89,0%	-	71,8%	

# Возможные механизмы кардиотоксичности



Активация NF-κβ с увеличением экспрессии гена гипертрофии, окислительным стрессом и апоптозом

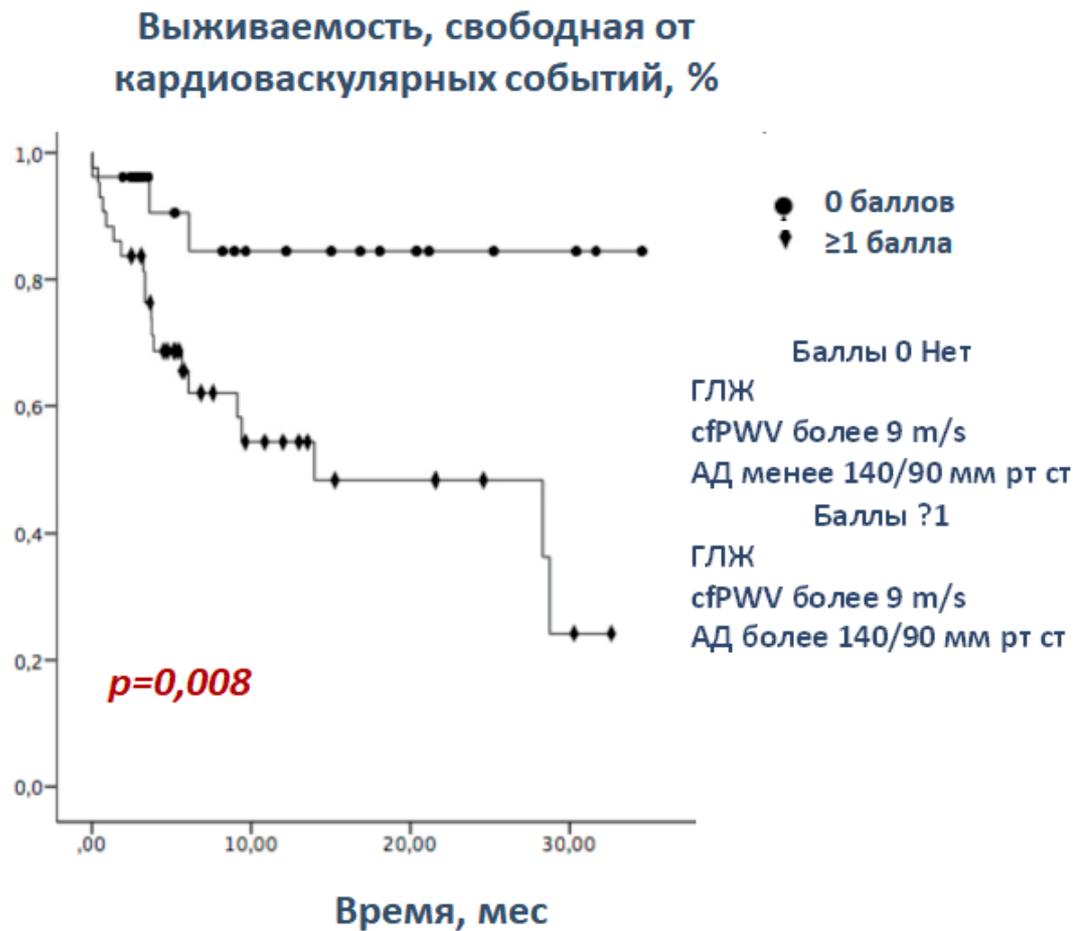
Увеличение NF-κβ, ERK, JNK с увеличением каспазы-3 и p65 и снижением Iκba

**Увеличение свободных радикалов кислорода**

Дисфункция эндотелия с вазоспазмом и снижением чувствительности к нитроглицерину и нифедипину

Повышение убиквитинизации протеинов теплового шока с апоптозом клеток левого желудочка

# Неконтролируемая АД и гипертрофия ЛЖ – ассоциированы с риском кардиоваскулярных событий



# Поражение органов ССС и артериальная гипертензия – предикторы осложнений при назначении карфилзомиба

Показатели	Кардиоваскулярное событие		p
	Нет	Да	
Общая доза карфилзомиба	708	540	0,19
<b>Систолическое АД, мм рт ст</b>	<b>127 ± 18</b>	<b>141 ± 19</b>	<b>0,03</b>
Диастолическое АД, мм рт ст	74 ±±	82 ± 8	0,09
АД <140/90 мм рт ст, n (%)	28 (59,6)	7 (30,4)	0,02
<b>Масса ЛЖ, индексированная к поверхности тела, г/м<sup>2</sup></b>	<b>85 ± 17</b>	<b>98 ± 23</b>	<b>0,01</b>
<b>Гипертрофия ЛЖ, %</b>	<b>10 (21,7)</b>	<b>12 (52,2)</b>	<b>0,01</b>
Волна каротидно-феморального пульса при нагрузке на велотренажере, m/s	7,5 ± 1,6	8,5 ± 1,7	0,02

# Заключение

**Карфилзомиб** – «новый» высокоэффективный препарат (*ингибитор протеасом второго поколения*), включение которого на всех этапах лечения, позволяет значительно улучшить результаты терапии с повышением частоты ответа, длительности беспрогрессивной и общей выживаемости больных множественной миеломой

**Спасибо за внимание!**