

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

LYMPHOID
MALIGNANCIES

Множественная миелома: 7 лет таргетной терапии и ее результаты в Новосибирске

Т.И. Поспелова¹, Н.В. Скворцова¹, И.Н. Нечунаева²

¹ ГБОУ «Государственный медицинский университет», Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

² ГБУ «Городская клиническая больница № 2», Городской гематологический центр, ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630051

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить 7-летние результаты терапии множественной миеломы (ММ) ингибитором протеасом (бортезомибом) в Городском гематологическом центре Новосибирска. **Методы.** В исследование включено 199 пациентов с ММ, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре Новосибирска с июля 2006 г. по декабрь 2014 г. Медиана возраста составила 68 лет (диапазон 36–81 год). В первой линии терапии бортезомиб получало 98 больных, во второй — 101.

Результаты. Общая эффективность терапии первой линии составила 78,5 %, причем у 25 % пациентов достигнута полная и почти полная ремиссия. Медиана времени до достижения ответа была 72 дня. При прогрессировании или рефрактерной ММ эффективность бортезомиба в составе схем противоопухолевой терапии была 68,3 %. Бортезомиб оказался эффективен и при повторном назначении у пациентов, ранее получавших его и другие компоненты комбинированного режима (общий ответ 68,4 %). Медиана общей выживаемости не достигнута, а 7-летняя выживаемость составила 70 %. Побочные эффекты бортезомиба были предсказуемыми и контролируруемыми, наиболее значимые из них: гастроинтестинальные, гематологические, астения и периферическая нейропатия.

Заключение. Бортезомиб является высокоэффективным лечебным средством, играющим важную роль в терапии ММ в качестве первой и последующих линий и приводит к достоверному улучшению показателей общей выживаемости пациентов.

Ключевые слова: множественная миелома, эффективность лечения, бортезомиб, общая выживаемость.

Получено: 16 февраля 2015 г.

Принято в печать: 28 мая 2015 г.

Multiple Myeloma: 7-Year Experience of Applying Targeted Therapy in Novosibirsk and Its Results

T.I. Pospelova¹, N.V. Skvortsova¹, I.N. Nechunaeva²

¹ Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

² Municipal Hospital No. 2, 21 Polzunova str., Novosibirsk, Russian Federation, 630051

ABSTRACT

Objective. To evaluate results of the 7-year experience in treatment of multiple myeloma (MM) with proteasome inhibitor (bortezomib) in the Novosibirsk Municipal Hematological Center.

Methods. 199 MM patients treated in the Novosibirsk Municipal Hematological Center over the period from July, 2006, till December, 2014, were enrolled in the study. The median age of patients was 68 years (varied from 36 to 81). 98 patients received bortezomib as the first line therapy and 101 patients as the second line.

Results. The overall response rate of the first line therapy was 78.5 %; at that, 25 % of patients achieved a complete and almost complete remission. The median time to achieve response was 72 days. With the progression or refractory MM, the efficacy of bortezomib as a part of a combined antitumor therapy was 68.3 %. Bortezomib proved to be effective when its administration was resumed by patients who had received bortezomib and other components of the combined regimen previously (overall response: 68.4 %). The median overall survival rate has not been achieved, and 7-year survival rate was 70 %. Adverse events of bortezomib were predictable and manageable; the most relevant of them included gastrointestinal and hematologic disorders, fatigue, and peripheral neuropathy.

Conclusion. Bortezomib is a highly effective drug, which plays an important role in the treatment of MM as the first and subsequent line therapies; its administration results in significant increase in patients' overall survival.

Keywords: multiple myeloma, effectiveness of treatment, bortezomib, overall survival.

Received: February 16, 2015

Accepted: May 28, 2015

Адрес для переписки: Наталия Валерьевна Скворцова, канд. мед. наук, доцент, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; тел.: +8(383)279-94-06; e-mail: nata_sk78@mail.ru

Для цитирования: Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Нечунаева И.Н. Множественная миелома: 7 лет таргетной терапии и ее результаты в Новосибирске. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(3): 267–273.

For correspondence: Nataliya Valer'evna Skvortsova, PhD, associate professor, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; Tel.: +8(383)279-94-06; e-mail: nata_sk78@mail.ru

For citation: Pospelova T.I., Skvortsova N.V., Nechunaeva I.N. Multiple Myeloma: 7-Year Experience of Applying Targeted Therapy in Novosibirsk and Its Results. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(3): 267–273. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (болезнь Рустицкого—Калера) характеризуется злокачественной опухолевой пролиферацией плазматических клеток одного клона с гиперпродукцией моноклонального иммуноглобулина (IgG, IgA, IgD либо IgE) и/или свободных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов.

Множественная миелома (ММ) является 2-й по распространенности гематологической опухолью после неходжкинских лимфом, составляет 10 % всех случаев онкогематологических заболеваний и 1 % всех злокачественных новообразований. Ежегодная заболеваемость ММ в мире неуклонно растет и составляет 1,5 случая на 100 000 мужчин и 1,3 случая на 100 000 женщин. В Европе заболеваемость ММ колеблется от 5,3 до 6,5 случая на 100 000 человек [1]. В США среди афроамериканцев этот показатель составляет 6,7–10,2, а среди представителей белой расы — 3,2–4,7 случая на 100 000 населения в год [2]. Заболеваемость китайцев и японцев существенно ниже — 1 на 100 000 населения в год. По данным официальной статистики, заболеваемость ММ в 2007 г. в России составляла 1,7–2 случая на 100 000 населения [3].

Болеют ММ преимущественно лица в возрасте старше 40 лет; средний возраст больных на момент установления диагноза составляет 69 лет. В последние годы ММ диагностируется в более молодом возрасте — 35–55 лет (5–10 % пациентов). Все это диктует необходимость оптимального решения вопросов, связанных с диагностикой и эффективным лечением.

Согласно литературным данным, последние достижения в лечении ММ значительно увеличили медиану выживаемости больных, а по мнению некоторых международных экспертов, сделали ее потенциально излечимым заболеванием [4, 5].

Подходы к терапии ММ последние два десятилетия претерпели значительные изменения. Если в начале 1980-х годов ММ характеризовалась неизбежным, несмотря на терапию, прогрессирующим течением и снижением качества жизни с медианой общей выживаемости около 29,9 мес., то в настоящее время с появлением новых противоопухолевых препаратов 5-летняя выживаемость пожилых пациентов (> 65 лет) составляет 56 %, а пациентов в возрасте до 65 лет — 73 % [6, 7]. В последнее десятилетие в клиническую практику внедрены два класса лекарственных средств: ингибитор внутриклеточных протеасом (бортезомиб) и иммуномодулирующие агенты (талидомид, леналидомид), которые обладают совершенно иным механизмом противоопухолевого действия по сравнению с цитостатическими препаратами. Все это изменило подходы к лечению данного тяжелого заболевания [8, 9].

При ММ одним из высокоэффективных оказался бортезомиб. Препарат в настоящее время с успехом

применяется не только в первой линии, но и для лечения рецидивов и рефрактерных форм ММ [10–12].

Следует отметить, что при рецидивах и рефрактерном течении ММ повторная терапия бортезомибом также оправдана, а различные комбинации на основе бортезомиба при повторном использовании демонстрируют клиническую эффективность [13–15]. Результаты недавно завершеного многоцентрового международного исследования ММУ-3021 подтвердили достоверное снижение частоты периферической нейропатии (ПН) и других нежелательных явлений при подкожном введении бортезомиба по сравнению с внутривенным у больных с рецидивирующей и рефрактерной ММ, что открывает новые перспективы для использования протоколов на основе бортезомиба у пациентов с высоким риском развития ПН и отсутствием периферического венозного доступа [16].

Цель исследования — оценить 7-летние результаты терапии ММ ингибиторами протеасом в Городском гематологическом центре Новосибирска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Множественная миелома в г. Новосибирске занимает 3-е место в общей структуре онкогематологических заболеваний, на ее долю приходится 9,8 % случаев. С середины 2000-х годов отмечается отчетливое увеличение в городе количества больных с впервые выявленной ММ. В настоящее время в регистре Городского гематологического центра Новосибирска состоит 199 больных ММ. Ежегодно выявляется 25–30 новых случаев заболевания, а среднегодовая заболеваемость составляет 1,7–2,1 случая на 100 000 населения. Средний возраст больных 65 лет (диапазон 30–82 года). По нашим данным, ММ в Новосибирске диагностируется в возрасте моложе 65 лет у 26 % пациентов, в 65–74 года — у 47 %, в возрасте 75 лет и старше — у 27 %. Отмечено незначительное преобладание женщин над мужчинами — 52 и 48 % соответственно.

При ММ бортезомиб в Новосибирске применяется с июля 2006 г. в составе комбинированных протоколов терапии второй и последующих линий. Препарат применялся у пациентов, ранее получивших как минимум одну линию терапии, с рефрактерным течением опухоли или при рецидивах после последнего проведенного лечения. С мая 2008 г. бортезомиб применялся в составе комбинированной терапии первой линии. С марта 2013 г. бортезомиб применяется подкожно во всех линиях терапии в качестве альтернативного способа введения у пациентов с высоким риском развития или прогрессирования ПН и других побочных эффектов. Кроме того, препарат используется подкожно при необходимости длительной терапии.

С июля 2006 г. по декабрь 2014 г. в Городском гематологическом центре Новосибирска под наблюдением находилось 199 больных ММ (95 мужчин и 104 женщины) в возрасте 36–81 год (медиана 68 лет). У большинства

пациентов (72,6 %) была диагностирована IIIA стадия заболевания по B. Durie и S. Salmon. По классификации ISS I стадия была выявлена у 126 (63,6 %) пациентов, II — у 48 (24,1 %), III — у 25 (12,6 %). Среди иммунохимических вариантов заболевания преобладала миелома-G (72,6 %), миелома-A диагностирована у 17,8 % пациентов, миелома Бенс-Джонса — у 9,6 %. Каждому больному, включенному в исследование, было проведено 4–10 курсов лечения. В качестве терапии первой линии бортезомиб был назначен 98 пациентам (1-я группа) с впервые диагностированной ММ.

У больных ММ моложе 65 лет ($n = 25$; 25,5 %) бортезомиб в качестве терапии первой линии использовался в схеме **PAD**:

- бортезомиб — 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- дексаметазон — 40 мг в/в в 1–4-й и 8–11-й дни 1-го цикла, далее в 1–4-й день;
- доксорубин — 9 мг/м² в/в в 1–4-й день;

или **VD** ($n = 12$; 12,2 %):

- бортезомиб — 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- дексаметазон — 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни.

Продолжительность циклов 21 день.

Для лечения пациентов старше 65 лет бортезомиб применялся в сочетании со схемой МР, т. е. в составе программы **VMP** ($n = 39$; 39,7 %).

Циклы 1–4:

- бортезомиб — 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28 и 32-й дни;
- мелфалан — 9 мг/м² внутрь в 1–4-й день;
- преднизолон — 60 мг/м² внутрь в 1–4-й день.

Циклы 5–9:

- бортезомиб — 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 22 и 29-й дни;
- мелфалан — 9 мг/м² внутрь в 1–4-й день;
- преднизолон — 60 мг/м² внутрь в 1–4-й день;

или программы **CVD** ($n = 22$; 22,6 %):

- бортезомиб — 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- дексаметазон — 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни;
- циклофосфамид — 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни.

В качестве терапии второй линии бортезомиб был назначен 101 пациенту (2-я группа) с рецидивами и рефрактерным течением ММ. В виде монотерапии бортезомиб применялся у 20 (19,8 %) больных, в сочетании с дексаметазоном — у 40 (39,6 %), в протоколе VMP — у 25 (24,7 %) и в составе комбинации CVD — у 16 (15,9 %).

Противоопухолевый эффект оценивали после 4 и 8 циклов терапии бортезомибом с использованием унифицированных международных критериев ЕВМТ, дополненных экспертами Международной рабочей группы. Выделяли полную ремиссию (ПР), частичную ремиссию (ЧР), минимальный ответ (МО), стабилизацию (СЗ) и прогрессирование заболевания (ПЗ). ПР подтверждали, когда число плазматических клеток нормальной морфологии в пунктате костного мозга было менее 5 %, а моноклональный иммуноглобулин в крови и легкие цепи в моче не обнаруживались. Для уточнения качества ПР использовали метод иммунофиксации. Это позволяло установить ПР при отрицательном результате либо близкую к полной ремиссию (бПР) при положительном результате [17].

Оценка токсичности бортезомиба проводилась в соответствии с критериями Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria — NCI CTC), версия 3.0.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ STATISTICA 6.0 для Windows XP. По методу Каплана—Мейера рассчитывали общую выживаемость, определяемую как промежуток времени от даты включения пациента в протокол до смерти по любой причине или до даты последнего визита. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью лог-рангового критерия, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом в группе больных, получавших бортезомиб в качестве терапии первой линии, общий клинический ответ достигнут у большинства пациентов — у 77 (78,5 %) из 98. Из них ПР + бПР отмечены у 25 % пациентов, ЧР — у 39,7 % и МО — у 13,8 %. Медиана времени до достижения ответа составила 72 дня. Наибольшая частота клинического ответа наблюдалась при использовании в качестве индукционной терапии протокола PAD (общая частота клинического ответа 84 %, ПР + бПР 32 %). Частота общего ответа при использовании других комбинаций на основе бортезомиба статистически значимо не различалась, что указывает на достаточную сопоставимость результатов применяемых программ терапии.

При использовании бортезомиба в качестве терапии второй линии в целом в группе объективный ответ (ПР + бПР) получен у 15,5 % пациентов, ЧР — у 38,5 %, МО — у 14,3 %. Таким образом, общая частота клинического ответа (ПР + бПР + ЧР + МО) составила 68,3 %. Медиана времени до достижения общего ответа составила 88 дней. У 31,7 % пациентов эффекта от лечения не отмечено (СЗ + ПЗ).

Кривая выживаемости пациентов, включенных в анализ, представлена на рис. 1. Медиана общей выжива-

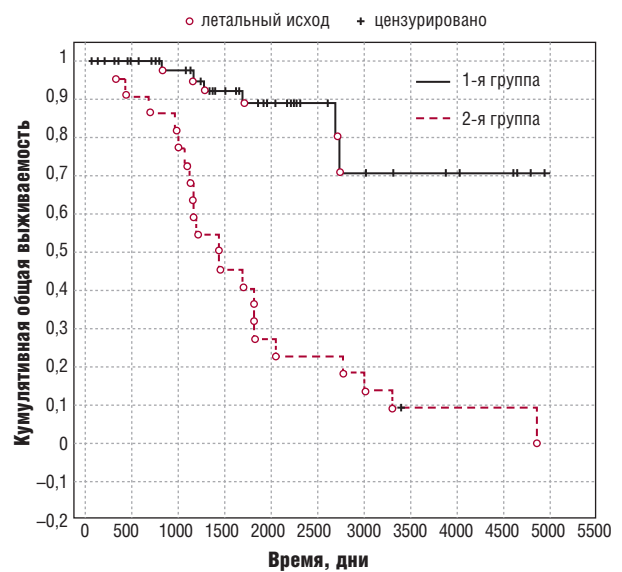


Рис. 1. Общая выживаемость в группах больных множественной миеломой с различными режимами противоопухолевого лечения: содержащими (1-я группа, $n = 199$) и не содержащими (2-я группа, $n = 112$) бортезомиб

Fig. 1. Overall survival rate in MM patient groups receiving different antitumor regimens: with (1st group, $n = 199$) and without (2nd group, $n = 112$) bortezomib

Таблица 1. Частота основных побочных эффектов бортезомиба

| Нежелательные явления (НЯ) | 1-я группа (n = 98) Частота НЯ первой линии терапии | | 2-я группа (n = 101) Частота НЯ второй линии терапии | |
|--|---|-------------------|--|-------------------|
| | I-II степень | III-IV степень | I-II степень | III-IV степень |
| Гематологические | | | | |
| Анемия | 20 (20,4 %) | 10 (10,2 %) | 18 (17,8 %) | — |
| Нейтропения | 29 (29,5 %) | — | 18 (17,8 %) | — |
| Тромбоцитопения | 20 (20,4 %) | 29 (29,5 %) | 25 (24,7 %) | 8 (7,9 %) |
| Негематологические | | | | |
| Периферическая нейропатия | 29 (29,5 %) | 10 (10,2 %) | 51 (50,5 %) | 6 (5,9 %) |
| Астения | 49 (50 %) | 10 (10,2 %) | 46 (45,5 %) | 2 (1,9 %) |
| Отсутствие аппетита и снижение массы тела | 49 (50 %) | — | 41 (40,6 %) | — |
| Запор | 45 (45,4 %) | — | 36 (35,6 %) | — |
| Диарея | 39 (39,7 %) | — | 36 (35,6 %) | — |
| Тошнота | 39 (39,7 %) | — | 22 (21,8 %) | — |
| Рвота | 29 (29,5 %) | — | 22 (21,9 %) | — |
| Лихорадка | 20 (20,4 %) | — | 26 (25,7 %) | — |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 13 (13,6 %) | — | 11 (10,9 %) | — |
| Herpes zoster | 23 (23,4 %) | — | 6 (6,5 %) | — |
| Конъюнктивит | 18 (18,3 %) | — | 17 (16,8 %) | — |
| Кожные изменения (зуд, сыпь) | 10 (10,2 %) | — | 13 (12,8 %) | — |

емости в группе пациентов, получавших бортезомиб, не достигнута, а 7-летняя общая выживаемость составила 70 %. В группе больных, получавших стандартную химиотерапию без бортезомиба (в период с 2000 по 2006 г.), медиана общей выживаемости составила 4 года, а 7-летняя общая выживаемость — только 18 %.

Применение бортезомиба сопровождалось предсказуемыми и устранимыми побочными эффектами. Ранее мы сообщали о нежелательных явлениях бортезомиба при использовании его как в первой линии, так и при рецидивах или рефрактерных формах ММ [18–21]. В настоящем исследовании из проявлений негематологической токсичности наиболее часто отмечалась ПН: у 39,7 % пациентов в 1-й группе и у 56,4 % — во 2-й (табл. 1).

Признаки ПН наблюдались преимущественно после 3–5 циклов терапии. Чаще диагностировалась ПН I–II степени (29,5 и 50,5 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно). Частота ПН III степени составила 10,2 и 5,9 % соответственно. ПН IV степени, требовавшая отмены препарата, отмечена только у 1 пациента 2-й группы и составила 2,3 %. При ПН I–II степени предпринималась редукция дозы препарата (с 1,3 до 1,0 или 0,75 мг/м²). При развитии ПН III степени терапию бортезомибом временно прекращали и в последующем редуцировали дозу вводимого препарата либо увеличивали интервал между его введениями. Развитие большого числа нейротоксических осложнений связано со свойством бортезомиба вызывать дегенеративные изменения в нервной системе, доказанные в эксперименте. В свою очередь, серьезными предпосылками высокой чувствительности периферических нервов при ММ

к нейротоксическому действию бортезомиба являются проявления самой болезни, характеризующиеся компрессией нервных корешков спинного мозга опухолевым инфильтратом, опухолевой инфильтрацией периферических нервов и внутриспинальным опухолевым ростом с поражением нитей конского хвоста, что вызывает демиелинизацию нервов [15, 22].

Следует отметить, что в подавляющем числе случаев ПН была обратима в течение 3–4 мес. после назначения пациентам на длительный срок комплекса витаминов группы В, тиоктовой кислоты, ноотропных препаратов, антиконвульсантов, при нейропатической боли — противоэпилептических средств.

Из неблагоприятных побочных явлений с частотой более 30 % также наблюдалась астения в виде немотивированной слабости и повышенной утомляемости у 60,2 и 47,4 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Несмотря на развитие астении, большинство пациентов могли продолжать терапию. Гастроинтестинальная токсичность в виде отсутствия аппетита и снижения массы тела отмечена у 50 и 40,6 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно, тошнота и диарея — у 39,7 и 21,8 %, рвота — у 29,5 и 21,9 %, запор — у 45,4 и 35,6 %. Данные желудочно-кишечные осложнения были, как правило, от слабых до умеренных и поддавались лечению антидиарейными, слабительными и противорвотными препаратами. Только 1 пациентке из-за развития желудочно-кишечных побочных явлений пришлось прекратить терапию бортезомибом.

Из инфекционных осложнений преобладали конъюнктивит (18,3 и 16,8 % больных 1-й и 2-й групп соответственно), реактивация herpes zoster (23,4 и 6,5 %) и инфекции верхних дыхательных путей (13,6 и 10,9 %) (см. табл. 1). В дальнейшем частоту развития herpes zoster удалось снизить профилактическим назначением ацикловира в терапевтической дозе в течение всего цикла введения бортезомиба. Следует отметить, что тяжесть негематологических побочных эффектов в основном соответствовала I–II степени и не требовала отмены или снижения дозы вводимого препарата.

Из других неблагоприятных побочных эффектов следует отметить лихорадку у 20,4 % пациентов в 1-й группе и у 25,7 % — во 2-й. Гипертермия (повышение температуры тела до 38–39 °С при введении бортезомиба) чаще всего была преходящей, развивалась в 1-й и 2-й циклы терапии, легко купировалась приемом нестероидных противовоспалительных средств и не была основанием для прекращения терапии (см. табл. 1). Достаточно редко (с частотой 10,2 и 12,8 % в 1-й и 2-й группах соответственно) регистрировались изменения со стороны кожи в виде эритематозных и уртикарных элементов на туловище и лице. Эти симптомы также легко купировались приемом десенсибилизирующих препаратов и не служили причиной изменения режима терапии.

Применение бортезомиба в некоторых случаях сопровождалось развитием преходящей обратимой миелосупрессии. Наиболее часто гематологическая токсичность проявлялась снижением уровня тромбоцитов (II–III степени) и наблюдалась у 49,9 % пациентов, получавших VMР, по сравнению с 32,6 % во 2-й группе. Механизм развития тромбоцитопении при применении бортезомиба не до конца ясен. Согласно литературным данным, бортезомиб может индуцировать тромбоцито-

пению за счет временного воздействия на продукцию тромбоцитов мегакариоцитами, а не вследствие прямого цитотоксического эффекта. Возможно, имеет место ингибирование созревания тромбоцитов в костном мозге [13, 23]. В нашем исследовании тромбоцитопения у большинства пациентов была преходящей, возникала к концу цикла лечения, исчезала в межкурсовой период и не требовала трансфузионной поддержки.

Развитие анемии и нейтропении наблюдалось значительно реже, в основном у пациентов, получивших как минимум 3–4 курса предшествовавшей терапии. Анемия (II–III степени) была выявлена у 30,6 % обследованных в 1-й группе и у 17,8 % (I–II степени) — во 2-й, нейтропении (I–II степени) — у 29,5 и 17,8 % пациентов соответственно (см. табл. 1). У больных, достигших ПР или ЧР, уровень гемоглобина, напротив, повышался, что сопровождалось одновременным снижением потребности в гемотрансфузиях.

Из 199 пациентов, включенных в настоящее исследование, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) проведена 11 (5,5 %) больным. Из них у 4 пациентов в течение 2–3 лет сохраняется полный ответ по критериям EBMT, у 7 — констатировано ПЗ через 8–23 мес. после выполнения аутоТГСК, у 4 из них при терапии второй линии была достигнута ЧР по критериям EBMT, 3 пациента умерли на фоне ПЗ.

В то же время после проведения индукционных курсов прогрессирование или рецидив заболевания в диапазоне 6,2–36,5 мес. наступили у 114 (57,2 %) из 199 пациентов. Из общего числа больных, у которых было отмечено ПЗ, повторная терапия бортезомибом была проведена 95 пациентам (40 мужчин и 55 женщин) в возрасте 36–78 лет (медиана 65 лет). У всех пациентов ранее отмечался ответ на предшествующую терапию на основе бортезомиба. У подавляющего числа пациентов (67,3 %) был констатирован поздний рецидив (> 6–8 мес. со времени окончания предыдущей терапии). У 32,7 % больных длительность предшествующего ответа на программы, содержащие бортезомиб, была менее 6 мес. Больным было проведено 4–10 курсов терапии.

Выбор программы лечения осуществляли в зависимости от наличия и длительности ответа на предшествующую терапию. При длительности предшествующего ответа на включающие бортезомиб протоколы менее 6 мес. повторно использовалась другая комбинация препаратов на основе бортезомиба. Если перерыв после окончания последнего цикла лечения превышал 6 мес., то бортезомиб назначался в той же комбинации препаратов. Длительность заболевания на момент начала повторной терапии варьировала от 9 до 44 мес., а длительность периода наблюдения от начала повторной терапии составила 4–58 мес. После окончания лечения оценивали эффективность повторного назначения бортезомиба (ответ и его качество) и выживаемость пациентов ($n = 95$) от времени повторного использования препарата. В зависимости от используемой программы повторного лечения пациенты были разделены на три группы.

В 1-ю группу включено 42 пациента, которые получали терапию бортезомибом в составе **протокола VD**. На момент оценки результатов пациенты получили 4–8 циклов терапии.

Таблица 2. Общая эффективность повторной терапии бортезомибом при рецидивах и рефрактерных формах множественной миеломы ($n = 95$)

| Вид ответа | Частота ответа | | | |
|--------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | В целом ($n = 95$) | Протокол VD ($n = 42$) | Протокол VMP ($n = 38$) | Протокол CVD ($n = 15$) |
| ПР + бПР | 19 (20,0 %) | 8 (19,0 %) | 8 (21,0 %) | 3 (20,0 %) |
| ЧР | 33 (34,7 %) | 15 (35,7 %) | 13 (34,5 %) | 5 (33,3 %) |
| МО | 13 (13,7 %) | 5 (12,0 %) | 6 (15,5 %) | 2 (13,4 %) |
| ПР + бПР + ЧР + МО | 65 (68,4 %) | 28 (66,6 %) | 27 (71,0 %) | 10 (66,7 %) |
| СЗ + ПЗ | 30 (31,6 %) | 14 (33,3 %) | 11 (29,0 %) | 5 (33,3 %) |

Во 2-ю группу вошло 38 пациентов, которым был назначен **бортезомиб в комбинации с МР (VMP)**. Ко времени анализа проведено 4–9 циклов терапии.

В 3-ю группу включено 15 больных, которых лечили по **протоколу CVD**. Ко времени анализа результатов лечения больные получили 4–9 циклов терапии.

После окончания программы терапии все пациенты, достигшие клинического ответа, получали поддерживающее лечение по схеме: бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 8, 15 и 22-й дни с последующим перерывом 12 дней (с 23-го по 35-й день). Длительность поддерживающей терапии варьировала от 6 мес. до 1 года или до развития рецидива/ПЗ.

При оценке результатов повторного использования бортезомиба в сочетании с дексаметазоном (VD) общий клинический ответ достигнут у большинства пациентов — 28 (66,6 %) из 42. При этом ПР и бПР отмечены у 8 (19 %) больных, ЧР — у 15 (35,7 %), МО — у 5 (12 %), СЗ + ПЗ — у 14 (33,3 %) (табл. 2). Среднее число циклов до получения ответа варьировало от 4 до 8. Медиана времени до достижения ответа составила 74 дня.

При использовании бортезомиба в комбинации с протоколом МР (VMP) объективный ответ (ПР + бПР) получен у 8 (21 %) пациентов, ЧР — у 13 (34,5 %), МО — у 6 (15,5 %). Таким образом, общая частота клинического ответа (ПР + бПР + ЧР + МО) составила 71 %. Медиана времени до достижения общего ответа была 88 дней. Число циклов терапии до получения ПР варьировало от 5 до 9, ЧР — от 3 до 8. У 11 (29 %) пациентов эффекта от лечения не достигнуто (СЗ + ПЗ) (см. табл. 2).

У пациентов, получавших повторную терапию бортезомибом в составе протокола CVD, общий ответ (ПР + бПР + ЧР + МО) был получен у 10 (66,7 %) из 15 пациентов. Из них у 3 (20 %) был достигнут объективный ответ (ПР + бПР), у 5 (33,3 %) — ЧР, у 2 (13,4 %) — МО, у 5 (33,3 %) ответа на терапию не получено (СЗ + ПЗ) (см. табл. 2). Медиана времени до достижения ответа составила 84 дня. Число циклов терапии до получения ответа варьировало от 4 до 7. В целом по группе пациентов, получивших повторную терапию бортезомибом вне зависимости от назначенного протокола лечения, общий ответ (ПР + бПР + ЧР + МО) достигнут у 68,4 % больных, ПР + бПР — у 20 %, ЧР — у 34,7 % и МО — у 13,7 % (см. табл. 2). Медиана времени до достижения ответа составила 108 дней.

Медиана длительности сохранения ответа составила 12 мес. Медиана общей выживаемости не достигнута (рис. 2).

Следует отметить, что частота ПР и ЧР существенно не различалась в зависимости от назначаемого протокола

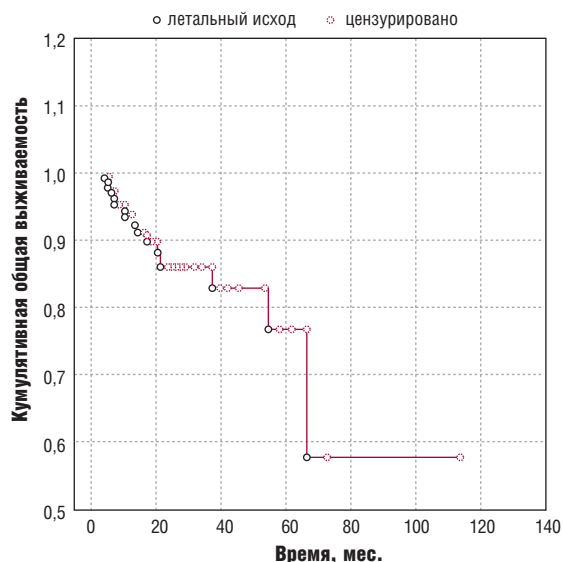


Рис. 2. Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших повторную терапию бортезомибом ($n = 95$)

Fig. 2. Overall survival rate of MM patients receiving repeated bortezomib therapy ($n = 95$)

лечения, что указывает на равноценность применяемых программ терапии. Они могут успешно использоваться в различных возрастных группах больных.

Мы также сравнивали эффективность повторной терапии бортезомибом в зависимости от длительности интервала без лечения после индукционной терапии. Было показано, что наибольшая частота ответа отмечена у пациентов с длительностью интервала без лечения более 6 мес., что согласуется с данными международных исследований. Они нашли свое отражение в рекомендациях NCCN 2011 г., где повторное применение бортезомиба рекомендовано в качестве терапии «спасения» у пациентов с рецидивами или ПЗ, развившимся по прошествии более 6 мес. после индукционной терапии [24] (табл. 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что бортезомиб может оставаться важным компонентом повторной терапии у пациентов с прогрессированием и рецидивами ММ.

Повторное применение бортезомиба сопровождалось предсказуемыми и устранимыми побочными эффектами. Так, из проявлений негематологической токсичности наиболее часто встречались ПН (57,8 % больных), астения (45,1 %), запор (37,8 %) и диарея (28,4 %). Инфекционные осложнения в виде герпетической и инфекций верхних дыхательных путей отмечены у 17,8 и 32,6 % больных соответственно (табл. 4).

Таблица 3. Общая эффективность повторной терапии бортезомибом у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами множественной миеломы в зависимости от интервала без лечения ($n = 95$)

| Вид ответа | Частота ответа | | |
|--------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | В целом ($n = 95$) | TFI ≥ 6 мес. ($n = 65$) | TFI ≤ 6 мес. ($n = 30$) |
| ПР + бПР | 19 (20 %) | 16 (24,6 %) | 4 (13,3 %) |
| ЧР | 33 (34,7 %) | 24 (37 %) | 8 (26,6 %) |
| МО | 13 (13,7 %) | 9 (13,8 %) | 4 (13,3 %) |
| ПР + бПР + ЧР + МО | 65 (68,4 %) | 49 (75,4 %) | 16 (53,3 %) |
| СЗ + ПЗ | 30 (31,6 %) | 16 (24,6 %) | 14 (46,7 %) |

TFI — длительность интервала без лечения.

Таблица 4. Частота основных побочных эффектов при повторной терапии бортезомибом ($n = 95$)

| Нежелательные явления | Частота | |
|------------------------------------|--------------|----------------|
| | I–II степень | III–IV степень |
| Гематологические | | |
| Анемия | 14 (14,7 %) | 4 (4,2 %) |
| Нейтропения | 19 (20 %) | — |
| Тромбоцитопения | 14 (14,7 %) | 9 (9,4 %) |
| Негематологические | | |
| Периферическая нейропатия | 53 (55,7 %) | 2 (2,1 %) |
| Астения | 32 (33,6 %) | 11 (11,5 %) |
| Запор | 36 (37,8 %) | — |
| Диарея | 27 (28,4 %) | — |
| Рвота | 19 (20 %) | — |
| Лихорадка | 23 (24,2 %) | — |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 31 (32,6 %) | — |
| Herpes zoster | 17 (17,8 %) | — |
| Сыпь | 11 (11,5 %) | — |
| Кожный зуд | 9 (9,5 %) | — |

Гематологическая токсичность наблюдалась в виде анемии у 18,9 % пациентов, нейтропении и тромбоцитопении — у 20 и 24,1 % пациентов соответственно (см. табл. 4). В преобладающем большинстве случаев развивалась миелосупрессия I–II степени, что не было основанием для редукции дозы или отмены бортезомиба. Развитие миелосупрессии III–IV степени отмечалось крайне редко и разрешалось путем временной отмены препарата с назначением колониестимулирующих факторов в виде ЭПО или Г-КСФ, а также трансфузий донорских тромбоцитов при развитии тромбоцитопении с признаками геморрагического синдрома (см. табл. 4). Серьезных и угрожающих жизни осложнений не наблюдалось.

Таким образом, повторное назначение бортезомиба является безопасным и высокоэффективным методом лечения рецидивов и рефрактерных форм ММ у больных, ответивших на первичную терапию бортезомибом. Наиболее выраженный эффект повторной терапии бортезомибом наблюдается у пациентов с длительностью интервала без лечения более 6 мес. Полученные результаты позволяют сделать заключение о равноценности программ VD, CVD и VMP. Они могут успешно применяться в различных возрастных группах больных ММ независимо от стадии заболевания. Переносимость бортезомиба удовлетворительная, профиль нежелательных явлений сопоставим с таковым при терапии первой линии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ собственных данных позволяет заключить, что бортезомиб обладает контролируемым и предсказуемым профилем токсичности, является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии ММ в качестве первой и последующих линий. Использование бортезомиба улучшает показатели общей выживаемости и прогноз заболевания. Частота общего ответа при повторном назначении бортезомиба у больных, ранее получавших этот препарат в составе схем комбинированной терапии, составляет почти 70 %.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: Т.И. Поспелова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (eds.) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
2. DeVita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.) Cancer. Principles and Practice of Oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
3. Ludwig H., Bolejack V., Crowley J. et al. Survival and years of life in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1599–605.
4. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(10): 3456–63.
5. El-Amm J., Tabbara I.A. Emerging Therapies in Multiple Myeloma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2013 Aug; 98 [Epub ahead of print].
6. Kumar S.K., Radjkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111: 2516–20.
7. Kumar S.K. et al. Survival in Myeloma Is Improving With Novel Agents. *ASH* 2012: Abstract 3972.
8. Вотякова О.М. Современная терапия множественной миеломы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008; 3(прилож.): 33–41.
[Votyakova O.M. Modern therapy for multiple myeloma. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2008; 3(Suppl.): 33–41. (In Russ.)]
9. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *Blood.* 2008; 111(6): 2962–72.
10. Montagut C., Rovira A., Mellado B. et al. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment. *Drugs Today (Barc.)*. 2005; 41: 299–315.
11. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2: 301–10.
12. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G. et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents. *therapeutic applications.* *Blood.* 2003; 101: 2377–80.
13. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Бортезомиб (Велкейд) в комбинации с дексаметазоном в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы у пожилых больных. *Онкогематология.* 2010; 2: 40–5.
[Bessmel'tsev S.S., Karyagina E.V., Stel'mashenko L.V. et al. Bortezomib (Velcade) in combination with dexamethasone in the treatment of refractory/

relapsing forms of multiple myeloma in elderly patients. *Onkogematologiya.* 2010; 2: 40–5. (In Russ.)]

14. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–17.

15. Richardson P.G., Britmberg H., Jagannath S. et al. Characterization and reversibility of peripheral neuropathy in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib. Summit and Crest study group. *Hematol. J.* 2004; 5(Suppl.): S129.

16. Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 431.

17. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 1998; 102: 1115–23.

18. Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Нечунаева И.Н. Результаты лечения множественной миеломы препаратом бортезомиб. *Онкогематология.* 2009; 2: 35–41.

[Pospelova T.I., Skvortsova N.V., Nechunaeva I.N. Results of treatment of multiple myeloma with bortezomib. *Onkogematologiya.* 2009; 2: 35–41. (In Russ.)]

19. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Фрадкин В.А., Шамаева Г.В., Маслова Л.М. Эффективность повторной терапии бортезомибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2013; 33(1): 76–82.

[Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Nechunaeva I.N., Fradkin V.A., Shamaeva G.V., Maslova L.M. Efficacy of repeated treatment with bortezomib in patients with refractory and relapsing forms of multiple myeloma. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2013; 33(1): 76–82. (In Russ.)]

20. Скворцова Н.В., Мельникова Т.В., Мельниченко Е.В., Мишенин А.В. Эффективность таргетной терапии множественной миеломы с использованием ингибиторов протеасом. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2011; 31(2): 94–100.

[Skvortsova N.V., Mel'nikova T.V., Mel'nichenko E.V., Mishenin A.V. Efficacy of targeted therapy for multiple myeloma using proteasome inhibitors. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2011; 31(2): 94–100. (In Russ.)]

21. Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Нечунаева И.Н., Фрадкин В.А., Шамаева Г.В. Результаты лечения рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2012; 57(3): 21–2.

[Pospelova T.I., Skvortsova N.V., Nechunaeva I.N., Fradkin V.A., Shamaeva G.V. Results of treatment of refractory/relapsing forms of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2012; 57(3): 21–2. (In Russ.)]

22. Mateos M.-V., Hernandez J.M., Hernandez M.T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica.* 2008; 93: 560–5.

23. Lonial S., Waller E.K., Richardson P.G. et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood.* 2005; 106: 3777–84.

24. NCCN Guidelines™ Version 1. 2011 Multiple myeloma [http://www.nccn.org].

