

ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНЫХ/РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

С.С. Бессмельцев¹, Л.В. Стельмашенко¹, Е.В. Карягина², Г.Н. Салогуб³, Т.Л. Шелковская²,
Т.А. Малахова², И.А. Скороход⁴, Н.В. Медведева⁴, Н.О. Сараева^{5,6}, К.М. Абдулкадыров¹,
Л.И. Крылова², Е.В. Романова⁵, А.В. Щербакова⁵, И.И. Кострома¹, Е.Р. Мачюлайтене³,
Н.А. Котова⁴, О.И. Ковалев⁷, И.А. Новокрещенова⁷, О.Я., Костина⁸, М.А. Новикова⁷

Тел. (812)7175857, RNIINT@mail.ru

¹Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург (191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская, дом 16; bloodscience@mail.ru);

²Городская больница №15, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; ⁴ГУЗ Городская больница № 31, Санкт-

Петербург; ⁵ГУЗ Иркутская областная клиническая больница, ⁶Иркутский государственный медицинский университет, ⁷НУЗ "Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО РЖД", ⁸НУЗ Дорожная клиническая больница ОАО РЖД, Санкт-

Петербург

Резюме. Оценена эффективность повторного применения бортезомиба у 130 больных с рефрактерными и рецидивирующими формами ММ. Использовали комбинации на основе бортезомиба, а именно: бортезомиб+дексаметазон (VD), VD+циклофосфамид (CVD), бортезомиб+МР (VMP) и бортезомиб+дексаметазон+доксорубицин (PAD) у 130 больных с рецидивом и рефрактерностью. Медиана возраста (Me) больных составила 67 лет (38-82 лет). Среди больных, получавших повторные циклы лечения бортезомибом показатель общего ответа составил 71%. У 21% больных достигнута полная либо близкая к полной (ЕВМТ критерии) ремиссия. В группе больных, получавших VD, объективный ответ составил 65,5%, причем у 19,5% больных достигнута полная либо близкая к полной ремиссия. Среди пациентов, получавших программы CVD, VMP и PAD ответ составил 71,5%, 72% и 83,5% соответственно. При периоде наблюдения за больными от 4 до 70 мес., Me общей выживаемости (ОВ) больных не достигнута, а Me бессобытийной выживаемости – 18 мес. Результаты лечения по программам VD, CVD и VMP были сопоставлены с терапией по программе PAD. Выяснилось, что при применении PAD ОВ гораздо лучше ($p<0,05$). Побочные эффекты бортезомиба предсказуемы и управляемы.

В преобладающем большинстве случаев наблюдалась астения (53%), нейропатия (54,6%), тромбоцитопения (25,4%), анемия (22,3%). Серьезные осложнения встречались редко. Повторное применение бортезомиба является безопасным и эффективным методом лечения рецидивирующих/рефрактерных форм множественной миеломы.

Ключевые слова: бортезомиб, множественная миелома, полная ремиссия, общая выживаемость, бессобытийная выживаемость, нейропатия.

THE TREATMENT OF RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

S.S. BESSMELTSEV¹, L.V. STELMASHENKO¹, E.V. KARIAGINA², G.N. SALOGUB³, T.L. SHELKOVSKYA²,
T.A. MALACHOVA², I.A. SKOROCHOD⁴, N.V. MEDVEDEVA⁴, N.O. SARAIEVA^{5,6}, K.M.
ABDULKADYROV¹, L.I. KRILOVA², E.V. ROMANOVA⁵, A.V. SHERBAKOVA⁵, I.I. KOSTROMA¹, E.R.
MACHULAITENE³, N.A. KOTOVA⁴, O.I. KOVALEV⁷, I.A. NOVOKRESHENOVA⁷, O.YA. KHOSTINA⁸, M.A.
NOVIKOVA⁷

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, ²City Hospital 15, St. Petersburg

³St. Petersburg State Pavlov Medical University, ⁴City Hospital 31, ⁵Irkutsk Region Clinic Hospital, ⁶Irkutsk State Medical University, ⁷Department of Hospital in station Smolensk, ⁸Road Clinic Hospital, St-Petersburg

We report the activity bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients. We used bortezomib+dexamethasone (VD), VD+cyclophosphamide (CVD), bortezomib+MP (VMP) and bortezomib+dexamethasone+doxorubicin (PAD) in 130 patients with relapsed and refractory myeloma. The patients had a median age of 67 years (range, 38-80 years). For patients who received bortezomib retreatment the overall response rate was 71%. Complete response (CR) and near complete response (n-CR) rate (based on EBMT criteria) was 40 percent. For patients who received VD the overall response rate was 65.5%. 19.5% patients achieved CR (CR+n-CR). For patients who received CVD, VMP and PAD the overall response rate was 71.5%, 72% and 83.5%, respectively. After a median follow-up of 4-70 months, median overall survival (OS) was not reached. Median event-free survival was 18 months. The effects of VD, CVD and VMP were compared to PAD in our trial. PAD treatment resulted in a significant increase in OS ($p<0.05$). Side effects were predictable and manageable. The most common adverse events reported were asthenia (53%), neuropathy (54.6%), thrombocytopenia (25.4%),

anemia (22.3%). Serious adverse events were rare. Bortezomib retreatment is a safe and effective treatment for relapsed or refractory multiple myeloma.

Key words: bortezomib, multiple myeloma, complete response, overall survival, event-free survival, neuropathy.

Множественная миелома (ММ) является широко распространенным опухолевым заболеванием системы крови, которое до сих пор считается неизлечимым. В последнее десятилетие в лечении ММ все большее значение придается новым лекарственным препаратам – талидомиду, бортезомибу, леналидомиду. Внедрение в клиническую практику этих препаратов, обладающих совершенно иным механизмом противоопухолевого действия, изменило подходы к лечению ММ, и дало возможность более оптимистично взглянуть на это тяжелое заболевание. Одним из новых препаратов, проявившим высокую активность при ММ, является ингибитор протеасомы бортезомиб (велкейд). Благодаря способности предотвращать резистентность к химиотерапии, бортезомиб с успехом используется не только в терапии I линии, но и в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм ММ [1-3]. Установлено, что большинство больных ММ отвечали на терапию бортезомибом [3,4]. Однако, несмотря на получение длительных ремиссий, в последующем неизбежно наблюдается развитие рецидива заболевания, что требует проведения противорецидивной терапии. Следует отметить, что, по мнению некоторых исследователей [3,5,6], бортезомиб можно использовать повторно у пациентов с прогрессированием или рецидивом ММ.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность повторной терапии бортезомибом у больных с прогрессией, рецидивирующими/рефрактерными формами ММ и выяснить степень его токсичности.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 130 больных ММ (55 мужчин и 75 женщин) в возрасте 38 – 80 лет (медиана 67 лет). В большинстве случаев у больных установлена III стадия заболевания. У 50 пациентов был определен уровень сывороточного β_2 -микроглобулина (β_2 -м), при этом у 18 (36%) из них он оказался выше 5,5 мг/л, что позволило отнести их к группе высокого риска. Все больные, вошедшие в исследование, ранее получали бортезомиб (велкейд) в качестве индукционных курсов терапии. 16 пациентов ММ получали бортезомиб в монорежиме (каждый получил по 8 циклов), 74 – VD (6-8 циклов), 15 – PAD (5-6 циклов) и 28 – VMP (9 циклов). Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

Предшествующее лечение по программе VD было эффективным у 54 (73%) больных, что характеризовалось получением полной ремиссии (ПР), близкой к полной (бПР), частичной ремиссии (ЧР) или минимального ответа (МО). У остальных 20 (27%) больных наблюдалась либо стабилизация опухолевого процесса, либо прогрессирование. При использовании PAD и VMP положительный ответ наблюдался у 12 (80%) и у 15 (60%) больных соответственно. У больных, получавших бортезомиб в монорежиме, результаты были ниже (общий ответ составил 50%, причем удалось получить только ЧР или МО). Длительность ответа в этих группах больных колебалась от 4 мес. до 40 мес (в случае достижения МО – до 8 мес., ЧР – до 35 мес., ПР – до 46 мес.).

В последующем больным, не ответившим на бортезомиб, и больным с рецидивом/прогрессией ММ, повторно назначено лечение бортезомибом. В настоящем исследовании участвовало несколько гематологических центров РФ, а именно: Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, городские больницы №15 и 31 (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова и Иркутский государственный медицинский университет, Иркутская областная клиническая больница, Областной гематологический центр НУЗ "Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО РЖД" и Дорожная клиническая больница ОАО РЖД (Санкт-Петербург).

Таблица 1.

Характеристика больных ММ (n = 130)

Характеристика	Значение
Средний возраст, годы	67 (38-80)
< 65 лет	61
> 65 лет	69
Мужчины : женщины	55 : 75
Варианты:	
G:A	94 : 22
Бенс-Джонса	14
Стадии ММ по Durie, Salmon	
II:III ст.	55 : 75
Подстадии ММ по Durie, Salmon	
A : B	107 : 23
Предшествующее лечение бортезомибом в монорежиме, число больных	16
Предшествующее лечение по программе VD, число больных	74

Предшествующее лечение по программе PAD, число больных	15
Предшествующее лечение по программе VMP, число больных	25

В зависимости от используемой программы, выделено 4 группы больных. При этом исходили из того, что если длительность предшествующего ответа на бортезомибсодержащие протоколы была менее 1 года, то повторно использовалась иная комбинация препаратов на основе бортезомиба. Если перерыв после окончания последнего цикла лечения превышал 1 год, то бортезомиб назначался в той же комбинации. Не ответившие на индукционную терапию бортезомибом больные также переводились на другую схему лечения.

Первую группу составили 46 больных в возрасте 38 – 75 лет, которым было начато лечение по программе VD: велкейд 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) 1, 4, 8, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (дни 12 – 21) + дексаметазон по 20 мг внутрь 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла; на момент анализа результатов лечения больные получили от 4 до 10 циклов противорецидивной терапии. Во 2 группу вошли 45 пациентов старше 65 лет, которым назначена комбинация VMP: 1 – 4 циклы включали велкейд 1,3 мг/м² в/в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28, 32-й дни и мелфалан 9 мг/м² + преднизолон 60 мг/м² 1 – 4-й дни; 5 – 9 циклы велкейд назначался по 1,3 мг/м² в/в 1, 8, 22, 29-й дни и мелфалан 9 мг/м² + преднизолон 60 мг/м² 1 – 4-й дни; на момент анализа проведено от 4 до 9 циклов противорецидивной терапии. В 3 группу включен 21 больной в возрасте 42 – 72 лет. Им проводилось лечение по схеме CVD: VD в описанном выше режиме + циклофосфамид 500 мг 1, 8 и 15 дни цикла; на момент анализа результатов лечения больные получили от 4 до 9 циклов терапии. Четвертую группу составили 18 больных (< 65 лет), которым начата терапия по схеме PAD (велкейд 1,3 мг/м² в/в 1, 4, 8, 11-й дни, дексаметазон 40 мг в 1-4, 8-11 и 15-18-й дни; в течение 1-4 дней дополнительно вводился доксорубин в дозе 9 мг/м²); на момент анализа проведено от 4 до 7 циклов терапии. В 1, 3 и 4 группах, больным после достижения объективного ответа (ОО), проводилось еще 2 таких же цикла консолидации, а далее назначалась поддерживающая терапия. Во 2 группе больным, после завершения 9 цикла VMP, начиналось поддерживающее лечение. Поддерживающее лечение во всех 4 группах больных осуществлялось по одной из следующих программа: 1) 5-недельный цикл – велкейд 1,3 мг/м² в/в 1, 8, 15 и 22 дни, затем 12 дней перерыв (с 23 по 35 дни); 2) комбинация VD каждые 3 месяца. Пациентам старше 75 лет бортезомиб вводился 1 раз в неделю в дозе 1,3 мг/м², в последующем 1,0 мг/м², а доза дексаметазона снижалась до 10 мг. Длительность поддерживающей терапии

до 2 лет или до развития рецидива заболевания. На момент обсчета результатов исследования каждый больной получил в целом (с учетом консолидирующих и поддерживающих циклов) от 4 до 22 циклов. Далее больной подлежал наблюдению. При развитии повторного рецидива среди больных, вошедших в исследование, начиналось иное лечение, но обычно это были программы, содержащие бортезомиб, у отдельных больных в сочетании с леналидомидом. Мы оценивали лишь эффективность повторного назначения бортезомиба – непосредственные результаты (ответ, качество ответа) и отдаленные (выживаемость от начала повторного использования бортезомиба). Длительность заболевания перед включением больных в исследование колебалась от 12 мес до 124 мес, а длительность периода наблюдения за больными от начала повторного применения бортезомиба – от 4 мес. до 70 мес. (одна пациентка, вошедшая в исследование, наблюдалась 112 мес.). Пациенты, включаемые в исследование, подписывали форму информированного согласия.

Для профилактики *herpes zoster* всем больным в течение всего периода лечения бортезомибом назначался ацикловир. Ежемесячно (но не более 2 лет) вводились бисфосфонаты. При развитии глубокой нейтропении (4 ст.) назначались колониестимулирующие факторы, снижении гемоглобина < 100 г/л – рекомбинантные эритропоэтины, < 80 г/л – трансфузии эритроцитной массы, тяжелой тромбоцитопении – тромбоконцентраты.

Результаты лечения оценивали с использованием критериев EBMT [7]. Выделяли полную ремиссию (ПР), частичную ремиссию (ЧР), минимальный ответ (МО) и стабилизацию опухолевого процесса. Полную ремиссию (ответ) диагностировали у больных ММ, у которых в пунктате костного мозга число плазматических клеток нормальной морфологии было менее 5%, моноклональный иммуноглобулин и легкие цепи в моче не обнаруживались. Для уточнения полноты ремиссии использовали тест иммунофиксации, что позволяло верифицировать у больных ПР при отрицательном результате теста либо ремиссию, близкую к полной (бПР) при положительном результате. Частичную ремиссию (ответ) устанавливали в том случае, если наблюдалось > 50% уменьшение количества моноклонального иммуноглобулина и > 90% уменьшение уровня легких цепей в суточной моче; для минимального ответа было характерно > 25% и > 50% снижение соответственно. Стабилизация параметров болезни (включая число и размеры костных деструкций), умеренное снижение уровня моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче на фоне не менее 3-х циклов терапии

свидетельствовало о стабилизации заболевания. Прогрессирование болезни (рецидив) устанавливали при 25% увеличении (или появлении) уровня моноклонального иммуноглобулина (в сыворотке крови больше 10 г/л, а в моче более 200 мг/сут), выявлении новых очагов деструкции в костях скелета или появление костной или мягкотканой плазмоцитомы, появлении или усугублении гиперкальциемии (больше 11,5 мг/дл или 2,8 ммоль/л или 6,3 мг/дл или 1,5 ммоль/л в ионизированной форме, необъяснимое иными причинами).

Оценка безопасности препарата проводилась у всех пациентов на основании учета всех возможных нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, выявленных по данным физикального обследования, анализа показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных анализов и инструментальных методов, заложенных в дизайн исследования. При включении больных в протокол гематологические показатели были следующими: общее число нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии поддержки гемопоэтическими цитокинами, количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (без признаков геморрагического диатеза), гемоглобин ≥ 80 г/л при отсутствии трансфузий в течение 7 дней до включения), биохимические показатели – клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин (рассчитывался по формула Cockcroft-Gault – $\text{Ccr} = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела в кг} / (\text{креатинин сыворотки мг/дл} \times 72)$). Для женщин, полученная цифра умножалась на 0,85), уровень общего билирубина $\leq 1,5$ x на верхнюю границу нормы, активность АсАТ и АлАТ $\leq 2,5$ x верхнюю границу нормы. У 23 (18%) больных уровень креатинина в сыворотке крови был более 177 мкмоль/л, клиренс креатинина > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин. Показатели, связанные с оценкой токсичности (по критериям ВОЗ), повторялись после каждого цикла и, по клинической ситуации, - в период проведения цикла. Все изменения лабораторных показателей, равные или превышающие установленные предельные показатели, регистрировались как негативные проявления. Тяжесть астенического синдрома и нейротоксичность оценивали с использованием критериев Национального ракового института США (the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI CTC), версия 3-0 (Cancer Therapy Evaluation Program, Department of Health and Human Services, December 2003).

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2003 и STATISTICA 6.0 в среде Windows XP. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Kaplan-Meier. Вычисляли время общей (промежуток времени от даты включения в протокол (среди всех больных) до смерти от

любой причины или до даты последней явки больного), бессобытийной (промежуток времени от момента включения в протокол (среди ответивших больных) до любого события - прогрессии, перехода на другую линию терапии, рецидива, смерти от любой причины) и время до прогрессирования заболевания (срок от даты включения в протокол до даты первого обнаружения прогрессии заболевания (или рецидива) у больных, достигших ответа). Медиану (Me) выживаемости вычисляли с использованием 50th percentile of the survival function. Для сравнения кривых выживаемости в группах больных применяли Log-Rank Test. Различие считали статистически достоверным при $p < 0,05$. Все расчеты полученных результатов для данного сообщения произведены в июле 2011 года.

Результаты

Вначале мы оценили эффективность повторного назначения бортезомиба среди всех 130 больных. Объективный ответ (ПР + ЧР + МО), независимо от стадии болезни, функции почек и уровня β_2 -м, составил 71%. При этом у 27 (21%) из 130 больных получена ПР либо бПР, у 46 (35%) – ЧР и у 19 (15%) – МО (см. табл. 2). Медиана времени до достижения объективного ответа составила 98 дней. У 22 (17%) больных удалось добиться стабилизации опухолевого процесса. У 16 (12%) пациентов отмечена прогрессия заболевания.

Затем была произведена оценка эффективности лечения больных ММ по группам, т.е. с учетом использованной программы лечения. В 1 группе больных, получавших VD, как видно из таблицы 2, ПР+бПР были зарегистрированы у 9 (19,5%) из 46 больных, ЧР – у 17 (37%), а МО – у 4 (9%) больных. Таким образом, ОО, с учетом МО, составил 65,5%. У 9 (19,5%) больных наблюдалась стабилизация опухолевого процесса и лишь у 7 (15%) – прогрессия. Число циклов VD до получения ПР колебалось от 5 до 9 и в среднем составило 5, ЧР – от 3 до 9 (в среднем 4 цикла).

Таблица 2.

Результаты повторного применения бортезомиба при множественной миеломе.

Программы	ПР+бПР (%)	ЧР (%)	МО (%)	Стабилизация (%)	Прогрессия (%)
В целом (n=130)	21	35	19	17	12
VD (n=46)	19,5	37	9	19,5	15
VMP (n=45)	18	36	18	15	13
CVD (n=21)	19	33,5	19	19	9,5
PAD (n=18)	33,2	33,2	17	11	5,6

Количество полных ремиссий в группе больных, получавших VMP, составило 18% (у 8 из 45 больных). У 16 (36%) пациентов зарегистрирована ЧР, т.е. суммарное показание ПР+бПР+ЧР равнялся 54%, а ОО с учетом МО – 72%. Не было ответа у 6 (13%) и у остальных 7 (15%) пациентов удалось достичь стабилизации. Число циклов VMP до получения ПР колебалось от 4 до 9, ЧР – от 4 до 7. В 3 группе больных, лечившихся по схеме CVD, у 4 (19%) больных верифицирована ПР либо бПР, у 7 (33,5%) – ЧР, у 4 (19%) – МО и у 4 (19%) – стабилизация. Таким образом, отчетливый ответ (ПР+ЧР) получен у 52,5% больных, с учетом МО – у 71,5%. Число циклов CVD до получения ПР колебалось от 4 до 9, ЧР – от 4 до 7. Прогрессия ММ наблюдалась у 2 (9,5%) больных этой группы. В 4 группе, получавших режим PAD, показатель ПР+бПР составил 33,2% (6 больных из 18), аналогичным было количество ЧР (33,2%). У 3 (17%) больных установлен МО, с учетом которого ОО равнялся 83,5%. Еще у 2 (11%) больных программа PAD вызвала стабилизацию миеломного процесса и только в 1 (5,6%) случае ответа не было. Число циклов PAD до получения ПР колебалось от 4 до 7, ЧР – от 3 до 6.

Таким образом, результаты повторного применения бортезомиба в различных схемах показали, что ОО, количество полных и частичных ремиссий в 1 – 3 группах больных не имели существенных различий. Однако в группе больных, получавших лечение по протоколу PAD, количество полных ремиссий в 1,6-1,8 раз выше, что привело к увеличению объективного ответа.

Оценены показатели выживаемости больных, вошедших в исследование, не зависимо от схемы терапии. Кривая ОВ больных за весь период наблюдения показана на рисунке 1, из которого видно, что Ме общей выживаемости не достигнута.

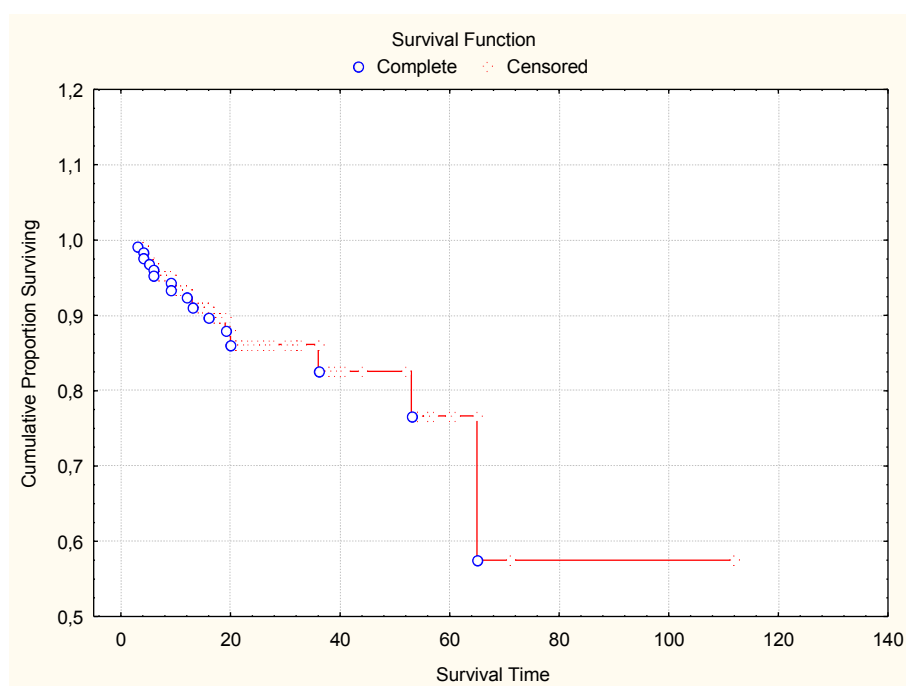


Рис. 1. Общая выживаемость больных ММ, получавших повторно бортезомибсодержащие режимы терапии.

Учитывая то, что непосредственные результаты применения протокола PAD оказалась выше, ОВ была рассчитана по каждой группе. Различий в 1-3 группах не обнаружено. Между тем, явное отличие выявлено при расчете ОВ в группе больных, получавших PAD (Рис. 2). Несмотря на то, что Ме ОВ во всех группах не достигнута, кривая выживаемости в группе PAD была существенно ($p < 0,05$) выше. В течение 18 мес наблюдения среди больных 1-3 групп в живых оставались 93% больных, между тем в 4 группе – 100%. Следует отметить, что у 6 (33%) из 18 больных, вошедших в 4 группу, обнаружен высокий ($> 5,5$ мг/л) уровень β_2 -м.

Кроме того, мы оценили показатели ОВ по Kaplan-Meier в группах больных с учетом их возраста (< 65 лет – 61 больной, > 65 лет – 69 больных), стадии (II ст. – 55 больных, III ст. – 75 больных) и подстадии ММ по Durie, Salmon (А – функция почек не нарушена – 107 больных, В – функция почек нарушена: уровень креатинина в сыворотке > 177 мкмоль/л – 23 больных).

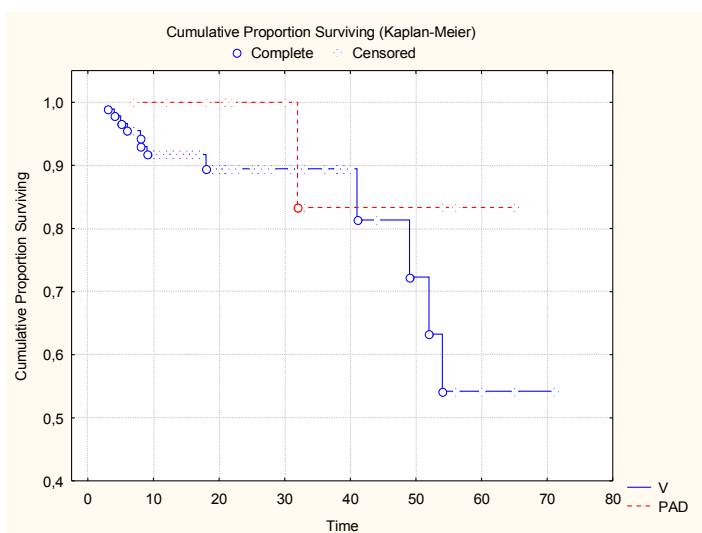


Рис. 2. Общая выживаемость больных ММ, получавших программы VD, VMP, CVD в сопоставлении с программой PAD.

Примечание. V- кривая ОБ в 1-3 группах больных, PAD – кривая ОБ в 4 группе больных.

Кривые общей выживаемости больных в различных возрастных группах представлены на рисунке 3. Как видно из этого рисунка, выживаемость среди больных до 65 лет лучше, чем среди пациентов старшей возрастной группы. Однако обращает на себя внимание, что не зависимо от возраста больных Мм ОБ не достигнута. В течение 2 лет наблюдения 89,8% пожилых пациентов оставались в живых, а среди молодых – 88,6% ($p > 0,05$).

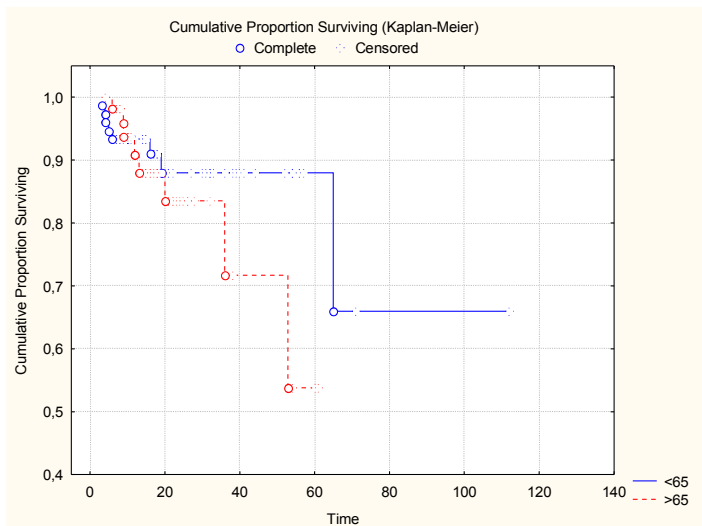


Рис. 3. Общая выживаемость больных разного возраста, получавших повторно бортезомибсодержащие программы терапии.

Аналогичная динамика кривых выживаемости обнаружена в группах больных ММ II и III ст. заболевания, т. е. общая выживаемость больных в продвинутой стадии болезни снижалась, но Ме ОВ не достигнута в обеих группах больных (Рис. 4).

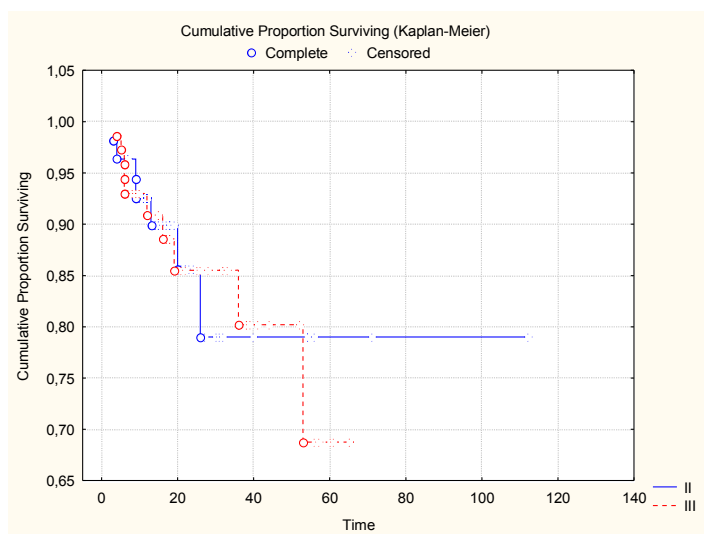


Рис. 4. Кривые ОВ больных ММ с учетом стадии заболевания по Durie, Salmon.
Примечание. II стадия, III стадия.

Что касается пациентов с нарушением функции почек, то важно отметить, что в процессе лечения бортезомибом, наблюдалось улучшение функции почек, вплоть до ее восстановления. Медиана ОВ больных с А и В подстадиями за время наблюдения не достигнута (Рис. 5). Наряду с ОВ, была произведена оценка бессобытийной выживаемости и рассчитано время до прогрессирования заболевания.

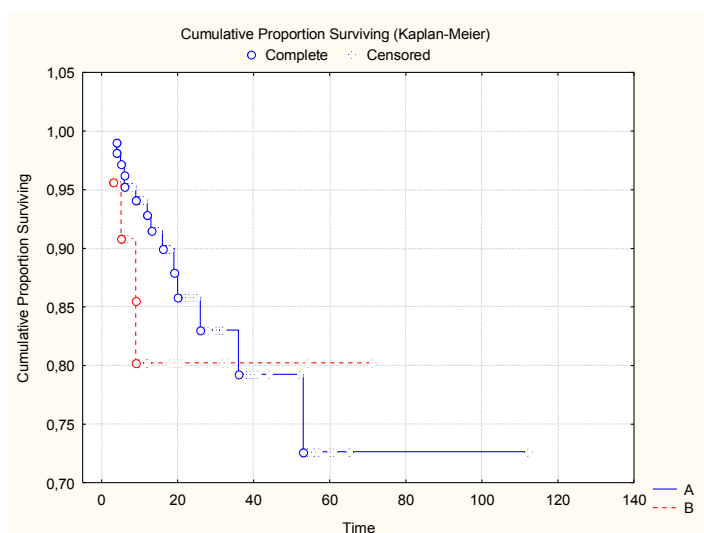


Рис. 5. Кривые ОВ больных в зависимости от функционального состояния почек.
Примечание. А – функция почек не нарушена; В – функция почек нарушена.

Кривая бессобытийной выживаемости среди 130 больных, получавших бортезомибсодержащие режимы терапии, представлена на рисунке 6. Как видно из этого рисунка, Ме бессобытийной выживаемости составила 18 мес.

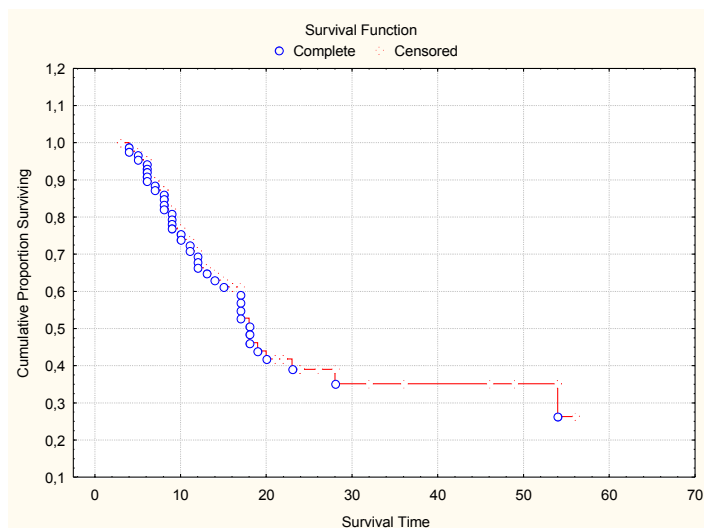


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость больных ММ, получавших повторно бортезомибсодержащие режимы терапии

При расчете времени до прогрессирования, больные были разделены на 2 возрастные группы: в группу больных < 65 вошел 61 пациент, а в группу > 65 – 69 больных. Было обнаружено, что время до прогрессирования существенно короче ($p < 0,05$) среди пациентов пожилого и старческого возраста (> 65 лет), Медиана времени до прогрессии у больных старше 65 лет равнялась 27,6 мес. Между тем среди молодых пациентов (< 65 лет) Ме времени до прогрессирования не была достигнута (Рис. 7).

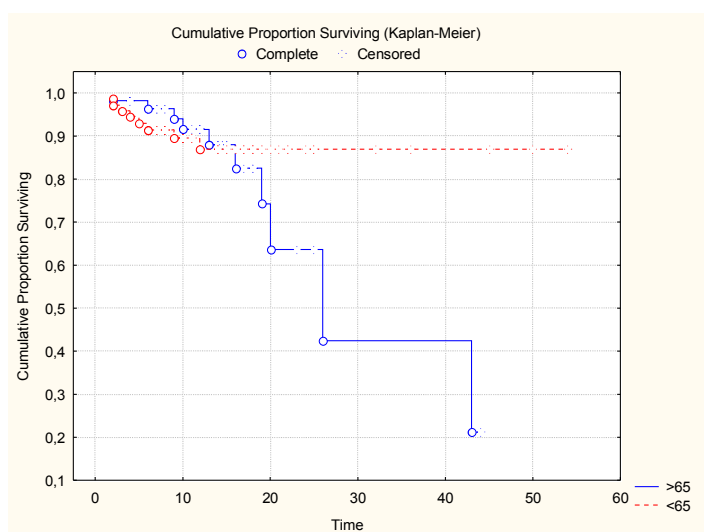


Рис. 7. Время до прогрессии ММ в возрастных группах больных, получавших повторно бортезомибсодержащие режимы терапии.

Переносимость бортезомиба у больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 3. Мы уже сообщали о побочных эффектах бортезомиба при использовании его как в качестве 1 линии терапии, так и при рефрактерных/рецидивирующих формами ММ [2-4].

Таблица 3.

Побочные эффекты у больных ММ с рецидивом/прогрессией, получавших повторно бортезомибсодержащие режимы терапии.

Побочные эффекты	Число больных (n = 130), %
Астенический синдром	69 (53%)
Тошнота	35 (27%)
Рвота	26 (20%)
Жидкий стул	33 (26,4%)
Запоры	22 (17%)
Снижение аппетита и массы тела	22 (17%)
Периферическая нейропатия	71 (54,6%)
1 ст.	20 (15,4%)
2 ст.	31 (23,8%)
3 ст.	16 (12,3%)
4 ст.	4 (3,1%)
Лихорадка	31 (24%)
Инфекции	26 (20%)
Гипертензия	16 (12,3%)
Ортостатическая гипотония	10 (7,6%)
Головокружение	10(7,6%)
Боли в эпигастральной области	6 (4,6%)
Кожный зуд, сыпь	12 (9,2%)
Гипергликемия/глюкозурия	7 (5,3%)/5(3,8%)
Снижение уровня тромбоцитов	33 (25,4%) - 1 ст. – 3 (2,3%) - 2 ст. – 16 (12,3%) - 3 ст. – 14 (10,8%)
Анемия	29 (22,3%) - 1 ст. – 12 (9,2%) - 2 ст. – 10 (7,7%) - 3 ст. – 7 (5,4%)

Нейтропения	28 (21,5%) - 1 ст. – 8 (6,2%) - 2 ст. – 15 (11,5) - 3 ст. – 2 (1,4%) - 4 ст. – 3 (2,4%)
-------------	---

В настоящем исследовании у 53% больных ММ при повторном использовании бортезомиба, наблюдался астенический синдром, который главным образом возникал при проведении первых 3-4 циклов терапии и соответствовал 1-2 ст. Реже встречались гастроинтестинальные осложнения (тошнота, рвота, диарея). Изредка регистрировалась гипергликемия/глюкозурия, гипертензия или ортостатическая гипотония. Частым осложнением (54,6%) была периферическая нейропатия (ПН). Однако у 39,2% больных была диагностирована нейропатия 1-2 ст. токсичности и только у 15,4% больных – 3-4 степень. При выявлении у больных признаков ПН мы в первую очередь руководствовались рекомендациями по коррекции дозы бортезомиба [8]. Сенсорная нейропатия 1 ст. не влияла на ход лечения больных. В случае обнаружении нейропатии 1 ст. с болевым синдромом или 2 ст. производилась редукция дозы велкейда (с 1,3 мг/м² до 1,0 мг/м²). Развитие нейропатии 3 ст. либо 2 ст. с нейропатическими болями было основанием для временного прекращения терапии, а в последующем – редукции дозы велкейда до 0,7 мг/м². Отмена бортезомиба, в связи с тяжелой нейротоксичностью, произведена у 7 (5,4%) больных.

Из других негематологических побочных явлений у 24% больных мы наблюдали преходящую лихорадку и у 20% - инфекции. Среди инфекционных осложнений преобладал *herpes zoster*, однако в целом он встретился лишь у 8 (6%) больных, что мы связываем с профилактическим назначением ацикловира в течение всего периода использования бортезомиба. Встречались отиты, конъюнктивиты, инфекции верхних дыхательных путей, которые в целом не повлияли на ход лечения основного заболевания. Наиболее серьезным осложнением была пневмония, возникновение которой наблюдалось у 2 пожилых (> 65 лет) больных с высоким риском (в одном случае после 4 циклов лечения по схеме VD, в другом – 1 цикла VMP). Как видно из таблицы 3, у больных на фоне повторного применения бортезомиба наблюдалось развитие анемии, нейтропении и тромбоцитопении. В преобладающем большинстве развивалась миелосупрессия 1-2 ст., что не было основанием для редукции дозы бортезомиба или его отмены. 3-4 степень гематологической токсичности встречалась крайне редко (20%).

Обсуждение. Опыт повторного применения бортезомиба (велкейда) при ММ обнадеживает. Мы использовали несколько комбинаций на его основе: бортезомиб + дексаметазон (VD), бортезомиб + дексаметазон + циклофосфамид (CVD), бортезомиб + мелфалан + преднизолон (VMP) и бортезомиб + дексаметазон + доксорубин (PAD). При этом большинство из них (71%), не зависимо от возраста, стадии заболевания, уровня β_2 -м и функциональной способности почек, ответили на терапию. Суммарный показатель полных ремиссий был равен 21%, а медиана времени до достижения объективного ответа – 98 дней. Результаты повторного применения бортезомиба в различных сочетаниях показали, что показатели ОО при назначении VD, CVD и VMP не имели существенных различий. В то же время, в группе больных в возрасте < 65 лет, получавших лечение по протоколу PAD, количество ПР было гораздо выше, что привело к увеличению ОО. Непосредственные результаты лечения больных были подтверждены при расчете показателей выживаемости. Так, Ме ОВ за весь период наблюдения за больными не была достигнута, а Ме бессобытийной выживаемости составила 18 мес. В то же время кривая ОВ в группе больных, получавших PAD, существенно ($p < 0,05$) выше, чем среди больных, аналогичной возрастной группы, лечившихся по схемам VD и CVD.

Проведенное исследование показало, что бортезомиб в комбинированной терапии можно успешно применять у больных ММ с различными факторами прогноза (возраст, стадия болезни, уровень β_2 -м, функция почек). Больные старше 65 лет обычно хуже отвечают на лечение, имеют более короткую выживаемость и Ме времени до прогрессирования [9,10]. Между тем, согласно нашему исследованию, при повторном применении бортезомиба, не зависимо от возраста больных, медиана ОВ не была достигнута. В течение 2 лет наблюдения 89,8% пожилых пациентов оставались в живых, а среди молодых – 88,6%. Не повлиял на Ме выживаемости и высокий уровень β_2 -м. Сходная динамика кривых выживаемости обнаружена в группах больных ММ II и III ст. заболевания. Неблагоприятным фактором прогноза является почечная недостаточность. Важно отметить, что в процессе повторного применения бортезомиба у больных наблюдалось явное улучшение функции почек, вплоть до полного почечного ответа. Анализ ОВ в группах больных ММ с А и В подстадиями продемонстрировал сходство полученных результатов, Ме ОВ не достигнута. Таким образом, повторное применение бортезомиба позволяет преодолеть негативное влияние возраста, продвинутой стадии болезни и почечной недостаточности на общую выживаемость больных.

Переносимость повторного применения бортезомиба вполне удовлетворительная. Наиболее частыми негематологическими побочными эффектами являются астенический синдром, ПН и желудочно-кишечные проявления, а гематологическими – тромбоцитопения и анемия. Однако астенический синдром 3-4 ст., среди наблюдаемых нами больных, зарегистрирован не был. Тромбоцитопения у большинства больных была преходящей. Обращало на себя внимание, что миелосупрессия 3-4 ст. наблюдалась крайне редко (20%). Частота периферической нейропатии составила 54,6%. Однако в основном наблюдалась нейропатия 1-2 ст. токсичности. Отмена бортезомиба, в связи с тяжелой нейротоксичностью, произведена у 5,4% больных. Серьезным осложнением была пневмония, которая была диагностирована лишь у 2 из 130 больных.

Таким образом, наш опыт свидетельствует о том, что повторное назначение бортезомиба вполне оправдано. Комбинации на основе бортезомиба проявляют высокую эффективность. Полученные результаты позволяют сделать заключение о равноценности программ VD, CVD и VMP, которые могут успешно применяться в различных возрастных группах больных ММ, независимо от стадии болезни и функции почек. Программа PAD имеет очевидные преимущества, что является основанием для ее назначения пациентам молодого возраста, в том числе с факторами неблагоприятного прогноза, с целью проведения им в последующем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Литература

- а.** Kyle R. A., Rajkumar S. V. Multiple myeloma// Blood. 2008. Vol. 111, N. 6. P. 2962-2972.
2. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Бортезомиб в терапии 1-й линии при лечении множественной миеломы // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. XIV, №4. – С. 29-37.
3. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Бортезомиб (Велкейд) в комбинации с дексаметазоном в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы. Результаты заключительного анализа// Клиническая Онкогематология. – 2009. – Т. 2, №3. – С. 236-244.
4. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Степанова Н.В. и др. Бортезомиб (велкейд) и мелфалан с преднизолоном в лечении множественной миеломы у пожилых больных// Онкогематология. – 2010. - №2. – С. 40-45.

5. Wolf J., Richardson P.G, Schuster M. et al. Utility of bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicenter case series// Clinical Advances in Hematology & Oncology. - 2008. - Vol. 6. - P. 755-759.
6. Hrusovsky I., Emmerich B., Enhgelhardt M. et al. Response to bortezomib retreatment is determined by duration of preceding treatment free interval – results from a retrospective multicenter survey// Haematologica. - 2008. - Vol. 93, Suppl. 1. - P. 259 (Abstr. 0645).
7. 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. - Vol. - 102. - P. 1115-1123.
8. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд)//Онкогематология. - 2008. - №3. - С. 52-62.
9. Facon T., Menard J.F., Michaux J.L. et al. Prognostic factors in low tumor mass asymptomatic multiple myeloma: a report on 91 patients. The Group d'Etudes et de recherche sur le Myeloma// Am. J. Hematol. - 1995. - Vol. 48. - P. 71 – 75.
10. Rodon P., Linassier C., Gauvain J.B. et al. Multiple myeloma in elderly patients: presenting features and outcome// Eur. J Haematol. - 2001. - Vol. 66. - P. 11 – 17.