

Эффективность бортезомиба, мелфалана и преднизолона (ВМП) у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой

Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В., Луцкая Т.Д., Катаева Е.В., Высоцкая Л.Л., Дудина Г.А., Черных Ю.Б., Захаров С.Г., Клинушкина Е.Ф., Белоусов К.А.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, 129110, ул. Щепкина 61/2, mi_69@inbox.ru

Резюме. В исследование включено 105 пациентов не являвшихся кандидатами на трансплантацию аутологичных стволовых клеток (аутоСКК) с впервые диагностированной множественной миеломой. Пациентам проводили ВМП-индукционное лечение в количестве 8 циклов. Группа была рандомизирована на подгруппы с продолжительностью циклов лечения 6 и 9 нед. Оценивали непосредственные и отдаленные результаты терапии. Суммарно по всем критериям ответа результат был получен у 78 (75,2%) пациентов. У 46 (43,8%) был зафиксирован частичный ответ. Более высокая категория ответа (оХЧО + ПО) была получена у 33 (31,4%), причем ПО зафиксирован у 12 (11,4%). Оценивая отдаленные результаты следует отметить, что ВВП была 40 и 32 мес (Me) ($p > 0,05$). Важно подчеркнуть, что по всем категориям ответа Me ОВ еще не достигнута (при Me наблюдения 32,3 мес). Изученные варианты ВМП-программы характеризовались также невысокой гематологической и неврологической токсичностью и улучшением качества жизни.

Ключевые слова: множественная миелома, велкейд

Efficacy of bortezomib, melpahlan and prednisolone (VMP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma

Mitina T.A., Golenkov A.K., Trifonova E.V., Lutckaia T.D., Kataeva E.V., Vy`sotckaia L.L., Dudina G.A., Cherny`kh Iu.B., Zaharov S.G., Clinushkina E.F., Belousov K.A.

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia, 129100, Shepkin str. 61/2, e-mail: mi_69@inbox.ru

Summary. 105 patients, not eligible for ASCT, with newly diagnosed multiple myeloma were included in the study. Patients received VMP induction therapy of 8 cycles. Group was randomized to subgroups with the duration of treatment 6 and 9 weeks. Short-term and long-term results were evaluated. Overall response rate was 75,2% (78 patients). 46 patients (43,8%) achieved partial response. 33 patients (31,4%) achieved higher response (VGPR + CR), with CR in 12 patients (11,4%) . Evaluating long-term results, it should be noticed that median PFS was 40 and 32 months ($p > 0,05$). It is important that median OS by all response categories are still not achieved (median follow-up 32,3 months). All known variants of VMP program are characterized by low hematologic and neurologic toxicity and improved quality of life.

Key words: *multiple myeloma, Velcade*

Множественная миелома (ММ) относится к новообразованиям кроветворной системы и возникает из предшественника антител продуцирующей плазматической клетки с сохраненной секрецией опухолевого белка парапротеина. Заболевание характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и тяжелым прогнозом, что требует внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов с высокой избирательностью действия и новых программ их применения. Современные противоопухолевые препараты, такие как иммуномодуляторы талидомид, леналидомид и ингибиторы протеасомы бортезомиб, показали в проведенных клинических исследованиях большую эффективность, чем их предшественники. Это касается как непосредственных (объективный противоопухолевый ответ) так и отдаленных результатов [1—4]. Говоря об эффективности этих препаратов, следует иметь в виду, что она значительно повышается при сочетанном их использовании. Это показано в преклинических исследованиях и подтверждено клиническими данными [5, 6].

Большое число опубликованных результатов клинических исследований свидетельствует в частности о высокой эффективности ВМП-программы - бортезомиб (велкейд) 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни, мелфалана внутрь 9 мг/м² с 1-го по 4-й дни, преднизолона 60 мг/м² с 1-го по 4-й дни, и она используется там, где не планируется сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток. Однако, в процессе проведения индукции лечения возникают гематологические и не гематологические осложнения. Это связано с тем, что используются

интенсивные варианты ВМП-программы, характеризующиеся короткими химиотерапевтическими циклами, высокой химиотерапевтической насыщенностью цикла с короткими межкурсовыми интервалами и непродолжительным индукционным периодом.

Цель работы — изучение непосредственных и отдаленных результатов, с учетом поддерживающего лечения и токсичности менее интенсивных вариантов ВМП- программы у ранее нелеченых пациентов с различными вариантами течения ММ.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное одноцентровое сравнительное клиническое исследование включены 105 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (58 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 28 до 80 лет (средний возраст 59 лет), не являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию стволовых кроветворных клеток, наблюдаемых нами с июля 2007 по ноябрь 2011 г. Группа была сформирована по неселективному принципу, с подписанием информированного согласия на участие в исследовании. Динамика включения: 2007 г. - 11 больных, 2008 г. - 37, 2009 г. - 26, 2010 г. - 29, 2011г. - 13. Хотя формирование группы завершено наблюдение продолжается до настоящего времени. Очередной анализ отдаленных результатов был сделан в марте 2013 г., что послужило основанием для написания данной работы. Группа больных характеризовалась широким спектром проявлений ММ, что соответствовало главной цели исследования - оценить эффективность оригинальных ВМП-вариантов программы именно в таких клинических условиях ее применения. Данная работа включена в план научных исследований института и одобрена локальным этическим комитетом.

Схема исследования: пациентам с впервые выявленной ММ, включенным в исследование, проводили ВМП-индукционное лечение в количестве 8 циклов. Цикл лечения состоял из введений бортезомиба (Велкейд®, “Янссен-Силаг”, Бельгия) 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни, мелфалана внутрь 9 мг/м² с 1 по 4-й дни, преднизолонa 60 мг/м² с 1 по 4-й дни. Группа была рандомизирована на подгруппы с продолжительностью циклов лечения 6 (49 человек) и 9 (56 человек) недель. После завершения индукционного периода больных повторно рандомизировали на 2 группы. В группе поддерживающего лечения продолжали введение ВМП-комбинации аналогичной индукционной с

периодичностью 1 цикл в 3 мес. В другой группе поддерживающего лечения не проводили. После диагностирования рецидива или прогрессии возобновляли противорецидивную программу ВМП по индукционной схеме. При отсутствии ответа ВМП программу использовали в режиме сдерживающего лечения.

Критерии оценки противоопухолевой эффективности программы: оценку противоопухолевого действия ВМП-программы проводили после каждого цикла индукционной терапии. Категорию противоопухолевого ответа устанавливали по международной оценочной системе B.Durie и соавт. [7].

Критерии оценки отделенных результатов включали в себя выживаемость без прогрессии (ВБП) - которую устанавливали от момента диагноза до рецидива (прогрессии) заболевания, смерти от любой причины или времени до последнего контакта с больным, находившимся в состоянии ремиссии; длительность ответа (ДО) - время от достижения как минимум Ч0 до прогрессии, общую выживаемость (ОВ) - высчитывали от времени диагноза до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения пациента [7, 8]. Осложнения в процессе лечения оценивали по National Cancer Institutes Common Terminology Criteria for Advers Events (version 3.0) [9]. Для вычисления среднего балла коморбидности использовали шкалу CIRS [10].

Статистический анализ результатов проводили по категориям ОВ, ВБП, ДО, которые оценивали по методу Каплана-Майера [11]. Статистическая значимость различий в анализируемых группах вычисляли по log-rank-тесту. Статистическую значимость различий цифровых данных в группах сравнения оценивали по критерию *p*.

Результаты

Клинические и демографические данные включенных в исследование пациентов представлены в **табл. 1**.

Таблица 1. Характеристика больных

Количество больных	Средний возраст, годы	Иммунохимиче ский тип парапротеина	Стадия по B.Durie, S. Salmon [12]	Стадия по ISS	Осложнения (количество)

105, в том числе: 48 женщин 57 мужчин	59 (28—80)	Сх - у 55 (52,3%) Gλ — у 15 (14,2%) A _х 9 (8,5%) A λ, -у 10(9,5%) BJ _х -у 3(1,9%) BJλ - у 6 (5,7%) Dλ - у 1 (0,9%) M _х -у 3(2,8%) HC** - у 3 (2,8%)	II стадия ~у 4 (3,8%) IIIA IIIA стадия — у 91 (86,6%) IIIB стадия - у 10 (9,5%)	I стадия -у 10 (9,5%) II стадия -у 10 (9,5%) III стадия -у 85 (80,9%)	Анемия меньше 80 г/л - 21 ХПН* III—IV стадии -- 10. Видимые опухоли — 13. Внутриспинальный опухолевый рост 19. Статус Карновского меньше 50% -- 60 Гиперкальцемиа —3 Плазмоклеточная лейкемия -- 2 Переломы опорных костей и ребер - 8 Амилоидоз - 1 Гепатоспленомегалия – 2 Коморбидность (CIRC) - 54
---	---------------	---	--	--	--

Примечание:* ХПН — хроническая почечная недостаточность; ** HC – несекретирующая MM

Оценивая группу в целом следует отметить, что она представлена тяжелыми проявлениями болезни: MM 3A и 3B стадий по B. Durie, S. Salmon [12] составляла 86,6 и 9,5% соответственно, а по International Staging System for multiple myeloma (ISS) 80,9% [13]. Средняя концентрация β₂-микроглобулина 6,75 мг/л (норма 1,5—1,8мг/л), коморбидность у 60%, статус Карновского [14] меньше 50% установлен у 57% больных, переломы опорных костей и ребер диагностированы в 7,6% случаев. Наиболее тяжелыми проявлениями болезни были внутриспинальный опухолевый рост (BCO) с развитием корешковых болей или наличием парезов и пlegий у 19 больных, поражение почек (хроническая почечная недостаточность — ХПН) у 10 больных, требующих проведение диализа у 2.

Противоопухолевую эффективность ВМП-программы оценивали по завершению индукционного периода лечения (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика противоопухолевого ответа на ВМП-терапию у 105 больных с впервые выявленной множественной миеломой.

Категория ответа по B.Durie et al* [7]	Количество ответов
ПО	12(11,4%)
оХЧО	21 (20%)
ЧО	46 (43,8%)
СБ	26 (24,7%)
ПО + оХЧО + ЧО	79 (75,2%)

Примечание. * ПО - полный ответ; оХЧО - очень хороший частичный ответ; ЧО - частичный ответ; СБ - стабилизация болезни (включая малый ответ)

Суммарно по всем категориям ответа результат был получен у 78 (75,2%) пациентов. У 46 (43,8%) был зафиксирован ЧО. Более высокая категория ответа (оХЧО + ПО) была получена у 33 (31,4%) пациентов, причем ПО зафиксирован у 12 (11,4%). У 26 (24,7%) установлена СБ, причем малый ответ был у 13 (12,3%) пациентов. У 13 (12,3%) отмечена прогрессия заболевания.

Длительность циклов 2 групп различалась за счет увеличения межкурсовых интервалов, при этом длительность химиотерапевтических курсов и количество курсов были постоянными. Можно предполагать, что при этом различается фармакодинамическое воздействие на опухоль. Однако, это не удалось убедительно подтвердить динамикой снижения концентрации М-компонента. При более коротких циклах (ВМП-6) противоопухолевый эффект был более выражен ($67,7\% \pm 3,8$) чем при ВМП-9 ($57\% \pm 4,8$), при недостаточных статистически значимых различиях результатов ($p = 0,09$). Следовательно, можно считать, что 6- и 9-недельные циклы, ВМП-программы, к моменту завершения 8-цикловой индукции у пациентов с впервые выявленной ММ, дают примерно одинаковый противоопухолевый результат. Это означает, что ресурс ВМП-программы позволяет сохранять кумулятивный противоопухолевый эффект при невысокой насыщенности цикла.

При этом не отмечается кумулятивной токсичности лечения.

Вся группа пациентов так же была ретроспективно разделена на 2 подгруппы: осложненное течение заболевания ($n = 63$), когда опухолевый процесс выходил за пределы кроветворения, прямо или опосредованно, поражая другие системы и неосложненное течение ($n = 42$) без полисистемных проявления ММ (табл. 3) с практически одинаковым распределением в них ВМП-6 и ВМП-9.

Таблица 3.Эффективность ВМП-программы у пациентов с впервые выявленной ММ в зависимости от сложности течения

Пациенты	Индекс Карновского, динамика %	Соотношение количества пациентов ВМП6/ВМП9	Эффективность				М-компонент, снижение %	ОБ в течение 2 лет
			ПО	оХЧО	ЧО	СБ		
Осложненное течение у 63*: в том числе ВСО- 19 ХПН - 10	+32	30/33	5 (8%)	13 (20,6%)	25 (39,6%)	20 (31,7%)	59,5 ± 5,0 ¹	88,4%
			Объективный ответ 43 (68,2%)				59,35±4,0 ²	75%
	+28	10/9 5/5					52,1 ± 5,2 ³	60%
Неосложненное течение у 42	+26	19/23	7 (16,6%)	8(19%)	21(50%)	6 (14,3%)	68,5 ± 4,2 ⁴	100%
			Объективный ответ 36 (85,6%)				$p_{1,2,4} > 0,05$ $p_{3,4} < 0,05$	

Примечание. * — ВСО - внутриспинальный опухолевый рост в развитии нижних парапарезов ($n = 10$), нижних парезов ($n = 3$), корешковый синдром ($n = 6$), ХПН - хроническая почечная недостаточность ($n = 10$, в т.ч. гемодиализ у 2 пациентов)

Конечной точкой анализа был момент завершения индукции. В результате, не установлено различий в эффективности терапии. Прямой анализ редукции М-компонента (или плазмцитоза в миелограмме при несекретирующей ММ) показал отсутствие статистически значимых различий ($59,5\% \pm 5$ и $68,5\% \pm 4,2$ соответственно; $p > 0,05$). Оценивая отдаленные результаты в двух анализируемых группах по 2-летней общей выживаемости, можно говорить о несколько лучших результатах при неосложненном течении ММ (100 против 88,4%). При наличии внутриспинального опухолевого роста и хронической почечной недостаточности этот показатель был, очевидно, ниже (75% и 69% соответственно). В оценке полученных результатов важен показатель Карновского [14], отражающий качество жизни и процесс медико-социальной адаптации пациента. При этом следует отметить значительную положительную динамику этого показателя в группе осложненного течения под влиянием ВМП-программы. Важность полученных результатов заключается в том, что в группе осложненного течения ММ с полисистемными проявлениями болезни может быть нарушена противоопухолевая фармакодинамика лечения. Однако, исследования показали, что примененная у этих больных оригинальная ВМП-программа обладала хорошей противоопухолевой фармакодинамикой. Эти данные могут считаться ключевыми в формировании принципов терапии осложненной ММ, поскольку получение противоопухолевого результата является основным фактором лечения, наряду с избирательной терапией синдромов полисистемных проявлений. Достижение противоопухолевого результата прерывает или уменьшает прямое или опосредованное патологическое влияние опухоли на пораженные органы и системы. Это, в свою очередь, способствует восстановлению их функции за счет компенсаторных возможностей организма или эффективного синдромного лечения. Подтверждением этому являются полученные результаты, свидетельствующие о быстром улучшении медико-социальной адаптации больных (показатель Карновского) [14] и хорошим показателям 2-летней ОВ. Важной клинической характеристикой исследуемой группы больных была коморбидность, которая является одним из важных факторов определения химиотерапевтической тактики. При этом важно оценивать (прогнозировать) не только миелотоксическое действие химиотерапевтической программы, но и общетоксическое действие применяемого лечения. Учитывая средний возраст больных (59 лет) с колебаниями от 28 до 80, очень важно соотносить противоопухолевый эффект химиотерапевтической

программы и ее кумулятивную токсичность. При анализе коморбидности сопутствующие заболевания установлены у 54 (51,4%) больных. Был определен средний балл коморбидности 3,5 (табл. 4).

Таблица 4.Эффективность ВМП- программы в зависимости от степени коморбидности у 54 пациентов с впервые выявленной ММ *(CIRS) [10]

Примечание: * * одно заболевание - 52,3% больных, два заболевания - 34,9%, три заболевания -

Число больных	Соотношение ВМП6/ВМП9	Средний балл коморбидности	Балл коморбидности относительно среднего	Снижение концентрации М-компонента, %
27	10/17	3,5	Меньше среднего 2,5 (1-2)	61 ±3,7
27	16/11		Выше среднего 3,5 (4-8)	67,9 ± 4,1 p>0,05

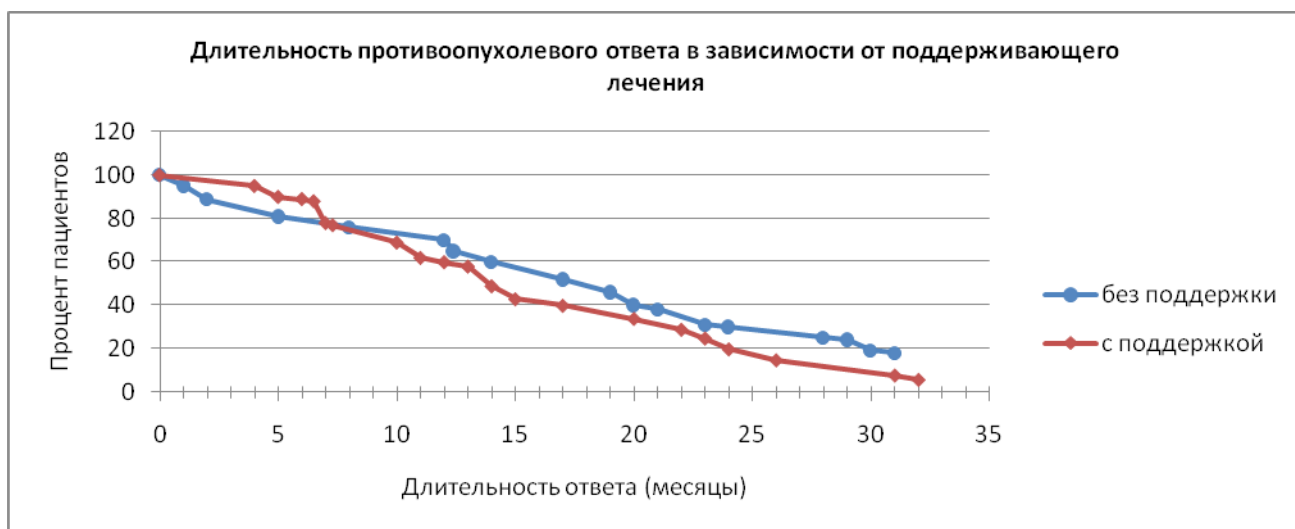
12,6%. У всех пациентов была секреция М-компонента

В группах сравнения относительно среднего показателя противоопухолевый эффект, определяемый по редукции М-компонента статистически значимо не различался (61,3% ±3,7 против 67,9% ±4,1 $p > 0,05$). Достижение противоопухолевого результата в индукции ремиссии, его категория эффективности являются главной задачей лечения ММ. Не менее важной проблемой является использование поддерживающей терапии для пролонгирования полученного противоопухолевого ответа. Однако, концепция поддержки ремиссии в аспекте стандартного лечения ММ пока еще недостаточно определена из-за противоречивости полученных результатов. При этом нужно учитывать различные комбинации противоопухолевых препаратов в индукционных программах или в поддерживающем лечении, которые по-разному могут влиять на длительность ответа.

В связи с этим, нами были проанализированы собственные данные, касающиеся ДО в зависимости от поддерживающей терапии от момента наступления ремиссии до прогрессии (рецидива).

При анализе кривых длительности ответа по законченным случаям не было статистически значимых различий ДО (рис. 1).

Рис.1



Log-rank-тест; $p > 0,05$

Рис.1. Длительность противоопухолевого ответа в зависимости от поддерживающего лечения.

При анализе всех наблюдений по 2-летнему интервалу течения длительности ответа этот показатель не различался в двух сравниваемых группах (42,8% и 42%).

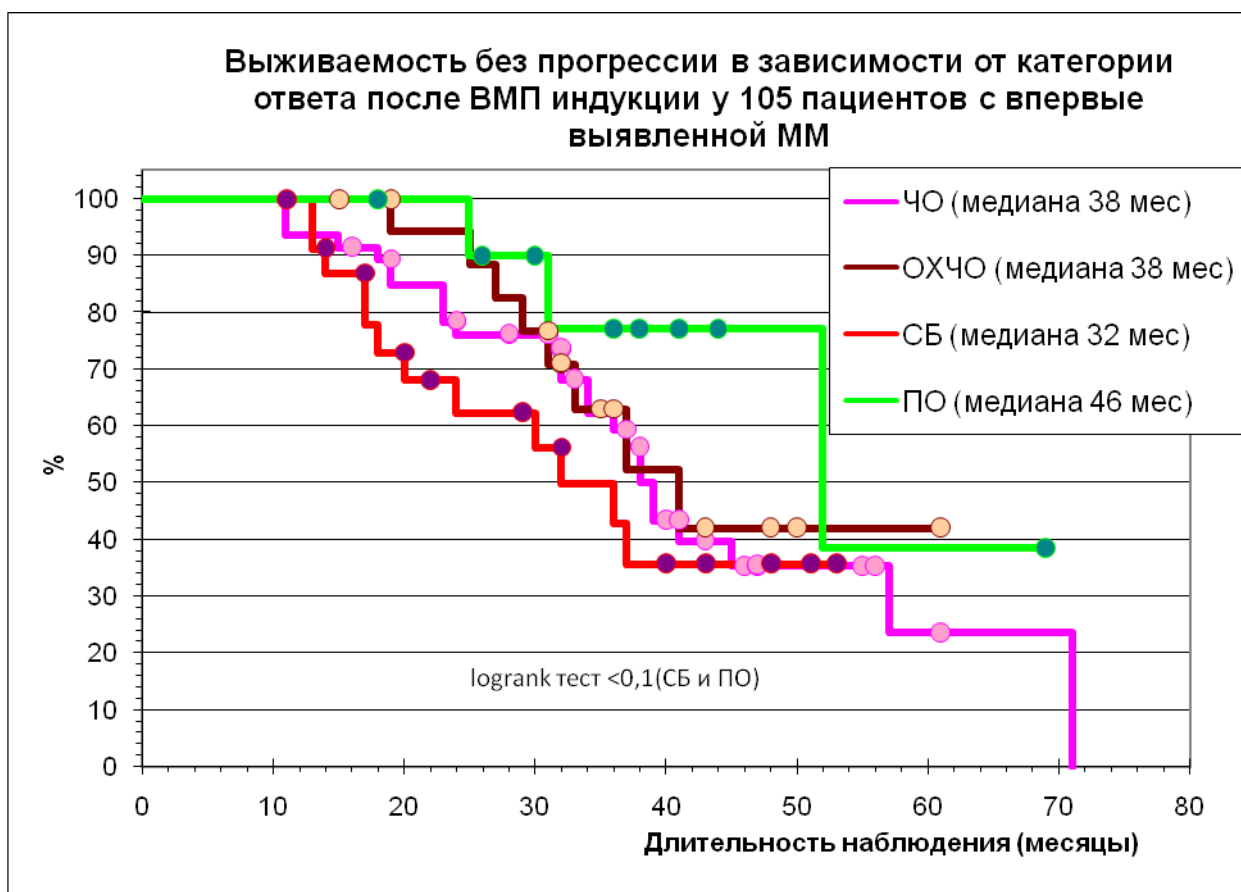
Оценка отдаленных результатов лечения ВВП, ДО, ОВ является главным фактором клинической эффективности изучаемой противоопухолевой программы лечения ММ. Дискуссии на этот счет, представленные в некоторых публикациях носят противоречивый характер [15]. Это связано со многими факторами, но в обобщенном виде они сводятся к особенностям фармакодинамики противоопухолевых препаратов, структуре цикла лечения и индукционного периода, наличия поддерживающей терапии. В связи с этим, изучаемые в нашем исследовании оригинальные варианты ВМП-программы отличаются от

опубликованных по указанным параметрам. Эффективность этой противоопухолевой программы обусловлена не только таргентностью препарата, избирательностью или синергизмом противоопухолевых компонентов, включенных в многокомпонентные схемы, но также структурой цикла лечения и структурой индукции. Последнее является чисто клинической возможностью влиять на избирательность лечения за счет уменьшения кумулятивной токсичности при хорошем или приемлемом противоопухолевом эффекте.

Полученные непосредственные результаты не выявили различий в эффективности вариантов ВМП-6 и ВМП-9.

Дальнейший анализ касался отдаленных результатов. Категория ответа (у всей группы больных) не оказывала влияния на ВБП, хотя различия между ПО и СБ были близки к достоверным (log-rank-тест; $p < 0,1$) (рис. 2).

Рис.2.

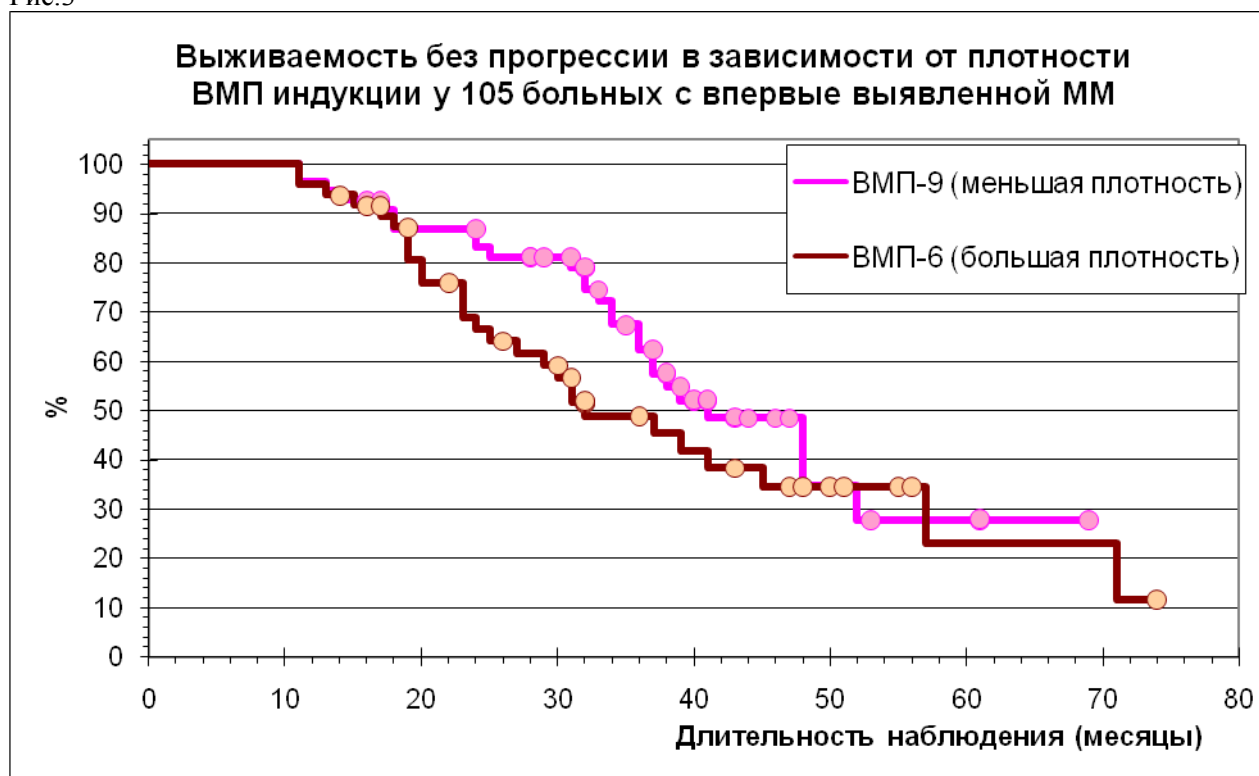


log-rank-тест; $p < 0,1$

Рис. 2. Выживаемость без прогрессии в зависимости от категории ответа после ВМП-индукции у 105 пациентов с впервые выявленной ММ

Анализ ВБП в зависимости от плотности индукционного периода ВМП терапии не выявил статистически значимых различий. В группу с меньшей плотностью вошли больные, леченные ВМП-9, а в другой - были на программе ВМП-6. Соответственно результаты были 40 и 32 мес (Me) ($p > 0,05$) (рис. 3).

Рис.3

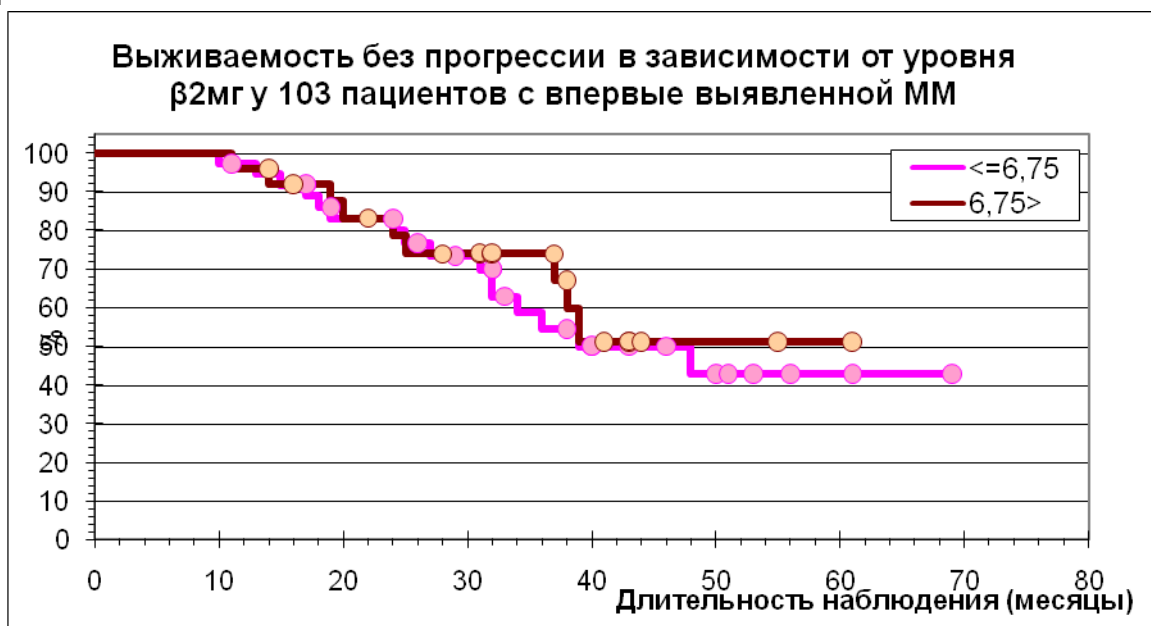


log-rank-тест; $p > 0,05$.

Рис.3. Выживаемость без прогрессии в зависимости от плотности от плотности ВМП-индукции у 105 больных с впервые выявленной ММ.

Исходная концентрация β_2 -микроглобулина не влияла на ВБП (рис. 4), которая не различалась в двух подгруппах сравнения относительно средних значений этого показателя (6,75 мг/л).

Рис.4

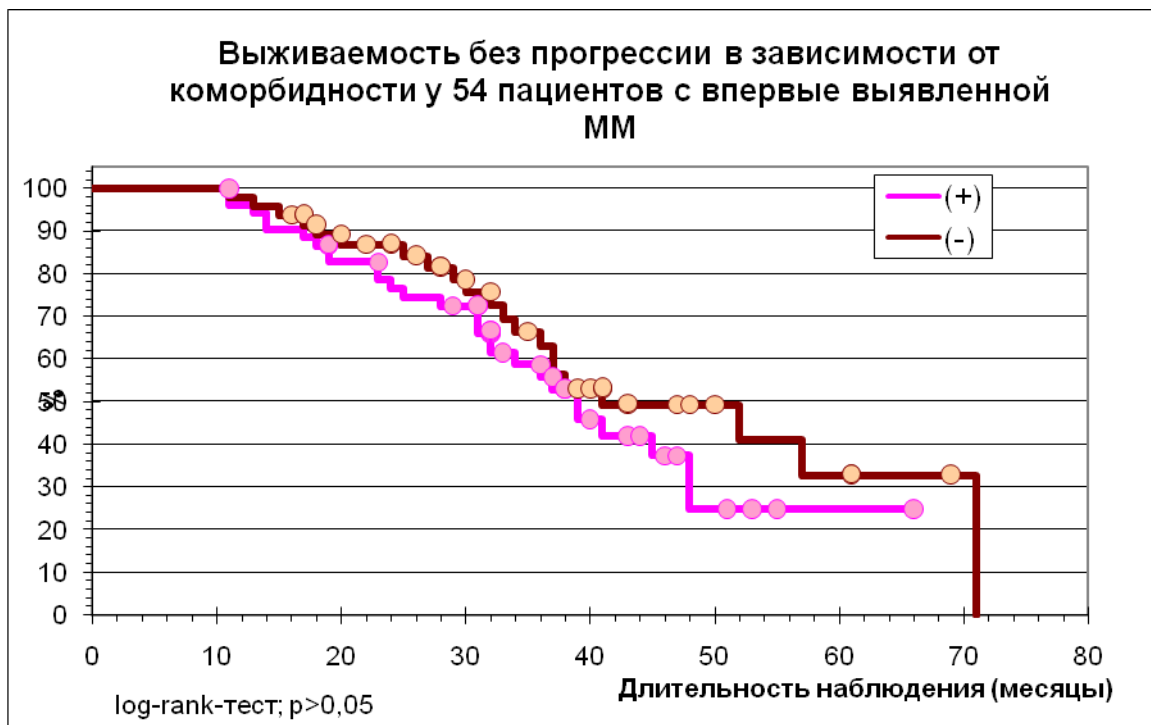


log-rank; $p > 0,05$.

Рис. 4. Выживаемость без прогрессии в зависимости от концентрации $\beta 2$ -микроглобулина у 103 больных с впервые выявленной ММ.

Изучение ВБП у двух групп больных, в зависимости от коморбидности, также не показало статистически значимых различий (рис. 5).

Рис.5

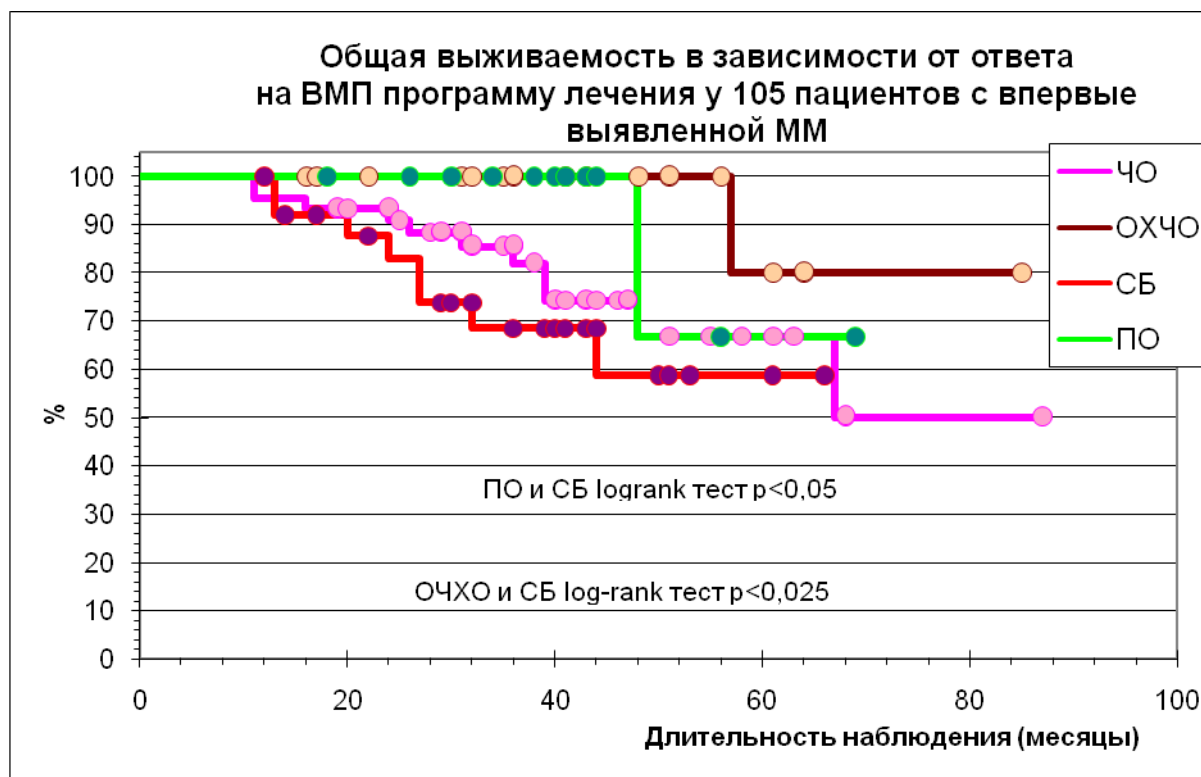


log-rank-тест; $p > 0,05$

Рис. 5. Выживаемость без прогрессии в зависимости от коморбидности у 54 пациентов с впервые выявленной ММ.

Анализ ОВ является ключевым фактором оценки эффективности лечения ММ. Поэтому были изучены все категории ответа (ПО, оХЧО, 40 и СБ) как прогностические факторы, влияющие на ОВ (рис. 6).

Рис.6



ПО и СБ log-rank-тест; $p < 0,05$; оХЧО и СБ log-rank-тест; $p < 0,025$.

Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от ответа на ВМП-программу лечения у 105 больных с впервые выявленной ММ. ОВ была статистически значимо больше в группах ПО и оХЧО, чем у больных с СБ. Важно подчеркнуть, что по всем категориям ответа медиана (Ме) ОВ еще не достигнута (при Ме наблюдения 32,3 мес).

Обсуждение

В настоящее время опубликовано много работ по эффективности бортезомибсодержащих программ лечения впервые выявленной ММ, включающих алкеран, антрациклины, циклофосфан, бендамустин, преднизолон и дексаметазон [16—18]. Известно, что многокомпонентные комбинации эффективнее однокомпонентных, хотя существуют и другие мнения [19, 20]. В нашем исследовании выбор 3-компонентной ВМП базировался на точке зрения, что вероятность соединения двух эффективных препаратов в сочетании с преднизолоном может усилить противоопухолевую

фармакодинамику этих препаратов за счет вероятного синергизма их взаимодействия [21, 22]. Еще одной предпосылкой предпринятой работы явилось разнообразие ВМП-циклов, представленных в публикациях [23, 24]. Они характеризовались разной длительностью, разной структурой и длительностью индукционного периода, разной кумулятивной дозой велкейда, разной токсичностью, применением или отсутствием поддерживающего лечения. Указанные характеристики ВМП-цикла могут по-разному влиять на противоопухолевый эффект, поэтому аббревиатура ВМП не предполагает получения универсального клинического результата.

Исходя из приведенного анализа, предложенные и изученные нами варианты ВМП-программы (ВМП-6 и ВМП-9) являются оригинальными по существу и характеризуются более длительными циклами, меньшей плотностью индукционного периода, меньшей кумулятивной дозой велкейда, и вносят определенный вклад в развитие проблемы стандартной (неинтенсивной) химиотерапии ММ.

Важной предпосылкой предпринятого исследования был интерес изучить эффективность вариантов ВМП-программы у неселективной группы больных ММ, которая характеризовалась тяжелым течением.

Анализ опубликованных результатов, касающихся ВМП-программы у больных с впервые выявленной ММ в контролируемых клинических исследованиях показал эффективность разных ее вариантов [22, 24]. В представленных работах продолжительность индукционного периода (Ме) составила 54 нед (31-63 нед), кумулятивная доза велкейда за этот период составила (Ме) 67,6 мг/м² (36,4-73,6 мг/м²), доза велкейда, приходящаяся на одну неделю индукционного периода составила 1,25 мг/м² (1,04-1,47 мг/м²). Объективный ответ составил (Ме) 83% (71-- 95%), ПО (Ме) 33% (15—47%), ВБП была в пределах 24—37 мес или 3 года - 41%, 1 год - 87-90%, ОВ 1 год - 90%, 2 года - 89%, 3 года — 69-72%.

Токсичность рассматриваемых ВМП-программ различалась в зависимости от величины кумулятивной дозы за индукционный период. Так при дозе 67,6 мг/м² за 9 индукционных циклов по сравнению с дозой 46,8 мг/м² развитие ПНП III—IV стадий отмечено у 28 и 8% соответственно [25]. В то же время, гематологическая и не гематологическая токсичность (исключая ПНП) была примерно одинаковой в этих группах (45 и 35% соответственно). Такие же наблюдения приводятся в работах [26, 27]. Разработанные нами варианты ВМП-программы (ВМП-6 и ВМП-9) были с

меньшей кумулятивной дозой велкейда за индукцию ($41,6 \text{ мг/м}^2$) и за неделю цикла ($0,86$ и $0,6 \text{ мг/м}^2$) по сравнению с опубликованными результатами. В то же время, эффективность программы оцениваемая по непосредственным и отдаленным результатам была сравнимой: объективный ответ 75%, ПО 12%, оХЧО 19%, ЧО 44%, ПО+оХЧО 31,4%.

Оценивая ПО после завершения 8-циклового индукции, следует отметить, что варианты ВМП-6 и ВМП-9 имели практически одинаковый результат. Среднее снижение М-компонента $67,7\% \pm 3,8$ и $57,4\% \pm 4,8$ соответственно статистически значимо не различалось ($p > 0,05$), объективные ответы 72,1% и 85,3%, ПО + оХЧО 26,4% и 34,4% были практически идентичными. Гематологическая токсичность ВМП- 6 и ВМП-9 отмечена у 24,6% больных, причем 1—2-й степени. Из не гематологической токсичности следует отметить невысокую долю ПНП 3-4 степени (5,26%) и несколько больше, чем в других исследованиях herpes zoster (19,3%).

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало хорошую непосредственную и отдаленную эффективность и невысокую токсичность оригинальных ВМП-программ. Соотношение эффективность/токсичность является оптимальным в данной программе (варианты ВМП-6 и ВМП-9) для изученной трехкомпонентной комбинации препаратов в сравнении с опубликованными данными других исследователей. Данные программы могут быть использованы в широком возрастном спектре больных с впервые выявленной ММ, с осложненным течением и сопутствующей коморбидностью.

Литература

1. Голенков А.К., Барышников А.Ю., Караулов А.В., Митина Т.А. Множественная миелома // *Москва*. – 2009.
2. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Лечение пожилых пациентов с множественной миеломой на современном этапе // *Онкогематология*. – 2010.-№4.-С. 6-13.
3. Palumbo A., Bringehen S., Caravita T. et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial // *Lancet*. -2006. – Vol.367 (9513). – P.825- 831.
4. Mateos M., V, Richardson P.G., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in phase III vista trial // *J. Clin. Oncol.*- 2010.-№ 28 (13). - P. 2259-2266.
5. Palumbo A., Bringehen S., Rossi D. et al. Bortezomib — melphalan -prednisone - thalidomide followed by maintenance with bortezomib- thalidomide versus bortezomib - melphalan -prednisone for initial treatment of multiple myeloma: randomized controlled trial // *J. Clin. Oncol.* – 2010. - №28 (34). –P.5101—5109.
6. Jakuboviak A.J. , Griffith K., Reece D.E. et al. Lenalidomide, bortezomib, pegilated liposomal doxorubicin and dexametasone in newly diagnosed multiple myeloma: a phase ⅔ Multiple Myeloma Reseach Consorcium trial // *Blood*.- 2011. –Vol.118, №3. – P.535-543.
7. Durie B.G.M., Harousseau J.L., S.Miguel J. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. International uniform response criteria for multiple myeloma // *Leukemia*. – 2006. – Vol.20, №9. – P. 1467 -1473.
8. Morabito F., Gentile M., Mazzone C. et al. Safety and efficacy of bortezomib — melphalan -prednisone-thalidomide followed by bortezomib—thalidomide maintenance (VMPT-VT) versus bortezomib — melphalan -

prednisone (VMP) in untreated multiple myeloma patients with renal impairment //Blood. – 2011. – Vol.118, №22. – P.5759 - 5766.

9. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, v 3.0. [http:// ctep.cancer.gov/protocol Development/electronic a publication/ctc.htm#ctc_v3.0](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_publication/ctc.htm#ctc_v3.0) Accessed October 10.2010.

10. De Groot V, Beekerman H., Lankhorst G. How to measure comorbidity: a critical review of available methods // J. Clin. Epidemiol.- 2003. –Vol.56, №3.- P.221 - 229.

11. Kaplan E.L. , Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation // J. Am. Statist. Ass. -1958. -53(282). – P.457-481.

12. Durie B.G. , Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // Cancer. -1975.- Vol.36, №3.- P.842-854.

13. Greipp P.R., San Miguel J.F., Durie B.G. et al. International Staging System for multiple myeloma // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23, №15. – P.3412-3420.

14. Schag C.C., Heinrich R.L., Gaiz P.A. Karnofsky performance status revisited: Reability, validity, and guadelines // J. Clin. Oncology. -1984. – Vol.2, №3. – P.187-193.

15. Raikumar S. V., Harousseau J.L., Durie B.G.M. et al. Concensus recommendation for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Concensus Panel 1 // Blood. – 2011. – Vol.117, №18.- P. 4691 - 4695.

16. San Miguel J.F., SchlagR., Khuageva N.K. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma //N. Engl. J. Med.- 2008. –Vol.359. – P.906-917.

17. Mateos M.V., OriolA., Martinez-Lopes J. et al. Bortezomib, melphalan and prednisone versus bortezomib, thalidomide and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and

thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial // *Lancet Oncol.* - 2010. – Vol.11, №10. – P.934—941.

18. Kumar S., Flinn J., Richardson P.G. et al. Randomised, multicenter phase 2 study (EVOLUTION) of combination of bortezomib, dexametasone, cyclophosphamide and lenalidomade in previously untreated multiple myeloma // *Blood.* – 2012. – Vol.119, №19. – P.4373 - 4382.

19. San Miguel J., Dimopoulos M.A., Schlag R. et al. Superior Survival with VMP versus MP after longer follow up and response to subsequent therapy in VISTA // *Clin. Lymphoma and Myeloma.* - 2009. - XII International Myeloma Workshop 26th Feb.— 01 March, Washington, DC, USA.- Abst.book- abst. 232 - P. 33.

20. Dimopoulos M.A., Richardson P.G., Schlag R. et al. *VMP in renaly impaired new diagnosed MM patients: cohort analysis of the VISTA study* // *Clin. Lymphoma and Myeloma.* – 2009. - XII International Myeloma Workshop 26th Feb.-01 March, Washington, DC, USA.- Abst. book - adst. 166 – P. 24.

21. Palumbo A., Cavallo F. Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma // *Blood.* – 2012. – Vol.120, №24. - P.4692—4698.

22. Gay F., Larocca A., Wierman P. et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients // *Blood.* – 2011.- Vol.117, №11. - P.3025 - 3031.

23. Harrison S.J., Hang Quach, Link E. et al. A high rate of durable response with romidepsin, bortezomib and dexamethasone in relapse or refractory multiple myeloma // *Blood.* – 2011. –Vol. 118, №24 – P. 6274-6283

24. Heeg B., Agthoven M., Liwing J. et al. Optimal treatment sequencing in multiple myeloma an exploratory modeling approach // *American Society of Hematology Annual meeting.* - 4-7 December.- 2010.- Orlando, FI. USA - abst. *Blood.* -2010. – Vol.116, №21. - abstr. 3046 - P.1255.

25. Bringen S., Larocca A., Rossi D. et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma

patients // Blood. – 2010. – Vol.116, №23. – P.4745-4753.

26. Mateos M. V, Martin M.L., Gonzales Y. et al. Bortezomib (velcade), Melphalan/Prednisone (VMP) versus velcade/thalidomide/ prednisone (VTP) in elderly //Clin. Lymphoma and Myeloma. – 2009.- XII International Myeloma Workshop 26th Feb.—01 March.- Washington, DC, USA - abst.book. - abst. 154- P. 20- 21.

27. Rajkumar S. V. Initial treatment of multiple myeloma //Hematol. Oncol.- 2013.- Vol.31, Suppl1. – P. 33-37