

Профилактика и лечение бортезомиб-индуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой

С.В. Семочкин^{1,2}, М.В. Соловьев³, Л.П. Менделеева³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, Москва 117997, ул. Островитянова, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

Ингибиторы протеасомы и иммуномодуляторы (IMiDs), прежде всего бортезомиб и леналидомид, стали важными компонентами лечения как впервые диагностированной, так и рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы, обеспечившими значительный прогресс в терапии этого заболевания. К сожалению, периферическая нейропатия (ПН), представляющая собой дозозимитирующую токсичность бортезомиба, в определенной степени ограничивает его применение. Нейротоксичность снижает качество жизни пациента, часто требует уменьшения дозировок или полной отмены терапии, что оказывает влияние на конечную эффективность лечения. Чрезвычайно важно своевременно выявлять предрасполагающие к развитию ПН сопутствующие состояния, такие как сахарный диабет, дефицит витамина В₁₂ и вирусные инфекции, а также регулярно мониторировать неврологические симптомы с использованием соответствующих оценочных шкал. Обычно бортезомиб-индуцированная ПН представляет собой дистальную сенсорную аксонопатию по типу «перчаток и носков», характеризующуюся онемением, чувствами жжения, покалывания и болью. Проявления моторной нейропатии редки. На протяжении лечения части пациентов требуется коррекция дозы бортезомиба. Для купирования неврологической боли чаще всего применяют противосудорожные препараты (прегабалин, габапентин, карбамазепин и др.) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин). Акцент данного обзора сделан на клинических проявлениях бортезомиб-индуцированной ПН, современном понимании патофизиологических механизмов, лежащих в ее основе, а также на клинических и фармакологических принципах профилактики и лечения этого осложнения. В частности, новые ингибиторы протеасом, такие как иксазомиб и карфилзомиб, не обладают столь выраженной нейротоксичностью, как бортезомиб. Раннее переключение внутри класса ингибиторов протеасомы с бортезомиба на пероральный иксазомиб является важным подходом по предотвращению тяжелой лекарственной ПН. Успешность данного подхода иллюстрируется собственным клиническим наблюдением раннего переключения с индукции на основе бортезомиба на программу IRd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон).

Ключевые слова: бортезомиб, иксазомиб, периферическая нейропатия, множественная миелома

Для цитирования: Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомиб-индуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. Онкогематология 2022;17(2):141–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150.

Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma

S. V. Semochkin^{1,2}, M. V. Solovyev³, L. P. Mendeleeva³

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Semochkin semochkin_sv@rsmu.ru

Proteasome inhibitors and immunomodulators (IMiDs), primarily bortezomib and lenalidomide, are essential components of treatment for both newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma (MM), producing high response

rates and resulting in improved overall survival. However, bortezomib often induces a dose-limiting toxicity in the form of peripheral neuropathy (PN). Neurotoxicity often affects patient's quality of life and requires dose modification or withdrawal of therapy, with a possible effect on the overall response. A prompt recognition of predisposing factors (such as diabetes mellitus, vitamin B₁₂ deficiencies, or viral infections) and appearance of signs and symptoms, through a periodic neurological assessment with appropriate scales, is extremely important. Usually, bortezomib-induced PN is a sensory axonopathy characterized by numbness, tingling, and severe neuropathic pain in stocking and glove distribution while motor neuropathy is less frequently observed. Dose adjustment of bortezomib could be necessary during treatment. Anticonvulsants (pregabalin, gabapentin, carbamazepine, etc.) and tricyclic antidepressants (amitriptyline) are most often used to relieve neurological pain. In this review we focus on the clinical manifestations of bortezomib-induced PN, current understanding of the pathophysiological mechanisms as well as clinical and pharmacological aspects of prevention and management this complication. New proteasome inhibitors such as ixazomib and carfilzomib do not have the neurotoxicity of bortezomib. An early switch within the class of proteasome inhibitors from bortezomib to oral ixazomib appears to be an important approach to prevent severe PN. Our own clinical case of an early switch from bortezomib-based induction to IRd triplet (ixazomib, lenalidomide, dexamethasone) is cited as an illustration of the success of this approach.

Key words: bortezomib, ixazomib, peripheral neuropathy, multiple myeloma

For citation: Semochkin S.V., Solovyev M.V., Mendeleeva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):141–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150.

Введение

Множественная миелома (ММ) — одна из наиболее частых нозологических форм опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей у взрослых, которая до сих пор относится к некурабельной патологии, несмотря на все достижения современной терапии [1]. У большинства пациентов, даже достигших статуса отрицательной минимальной остаточной болезни (МОБ), рано или поздно возникает рецидив и в итоге формируется рефрактерность к лечению. До 2005 г. в России 5-летний рубеж переживали менее 30 % больных ММ [2]. С доступностью бортезомиба и леналидомида выживаемость существенно возросла, а терапевтические достижения стали стремительно расширяться с появлением новых оригинальных классов противомиеломных препаратов. Показатель 5-летней общей выживаемости в нашей стране в период с 2012 по 2016 г. превысил 50 % и стал сопоставим с таковым в том же временном интервале, например, в США [2, 3].

Текущая концепция лечения ММ предполагает применение в различных сочетаниях иммуномодулирующих препаратов (IMiDs), ингибиторов протеасомы, кортикостероидов, алкилирующих агентов и моноклональных антител. В процессе терапии ММ возникает необходимость смены препаратов, чтобы избежать накопления токсичности или преодолеть сформировавшуюся рефрактерность. Ингибиторы протеасомы и IMiDs, прежде всего бортезомиб и леналидомид, являются обязательными компонентами лечения как впервые диагностированной, так рецидивирующей/рефрактерной ММ. Текущие методы терапии, к сожалению, не лишены нежелательных эффектов. Периферическая нейропатия (ПН), связанная с лекарственным повреждением периферических нервов, — относительно частое и серьезное осложнение, возникающее у пациентов с ММ, которое обычно приводит к снижению доз препаратов или вовсе к отмене терапии. Все это

ухудшает конечную эффективность лечения и оказывает значительное влияние на качество жизни. Чаще всего развитие ПН ассоциируется с применением бортезомиба [4, 5].

В данной статье мы обсуждаем клинические проявления бортезомиб-индуцированной ПН, факторы риска ее возникновения, патогенез, доступные методы профилактики и лечения. Обзор иллюстрируется клиническим случаем, демонстрирующим возможность переключения с терапии бортезомибом на ингибитор протеасомы следующего поколения иксазомиб в момент диагностики у пациента признаков бортезомиб-индуцированной ПН.

Причины периферической нейропатии у пациентов с множественной миеломой

Возможные причины ПН у пациентов с парапротеинемическими гемобластомами суммированы в таблице.

В дебюте ММ, еще до начала любой противоопухолевой терапии, ПН, по разным оценкам, имеет место в 7–28 % случаев [6, 7]. Как правило, это симметричная дистальная нейропатия, которая весьма умеренна по своей тяжести. Часто ПН протекает по типу «перчаток и носков». По своему характеру ПН, связанная с ММ, является сенсорной, реже — сенсомоторной, а симптомы включают парестезии, чувство жжения, онемение и слабость. В основе поражения нервов лежит периневральное и/или периваскулярное отложение моноклонального парапротеина, в ряде случаев в комбинации с амилоидом. Корешковый синдром может быть следствием сдавления спинномозговых нервов в корешковой части в результате компрессионных переломов позвонков или роста экстрамедуллярных плазмоцитом. Неврологические симптомы, связанные с секрецией моноклонального парапротеина, могут наблюдаться не только при ММ, но и при первичном

Причины периферической нейропатии у пациентов с парапротеинемическими опухолями

Causes of peripheral neuropathy in patients with plasma cell neoplasms

Ассоциированная с М-протеином Associated with M-protein	Обусловленная опухолью Tumor-related	Связанная с терапией Therapy-related	Сопутствующие заболевания Concomitant diseases
<ul style="list-style-type: none"> • МГНЗ, ТММ • Множественная миелома • AL-амилоидоз • РОEMS-синдром • Криоглобулинемия • MGUS, SMM • Multiple myeloma • AL-amyloidosis • POEMS syndrome • Cryoglobulinemia 	<p>Компрессия спинного мозга или нервов в результате:</p> <ul style="list-style-type: none"> • роста плазмоцитом • остеолизиса • экстрамедуллярных опухолей <p>Compression of the spinal cord or nerves due to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plasmacytoma growth • osteolysis • extramedullary tumors 	<ul style="list-style-type: none"> • Бортезомиб • Талидомид • Препараты платины • Винкристин • Bortezomib • Thalidomide • Platinum-based drugs • Vincristin 	<ul style="list-style-type: none"> • Сахарный диабет • Дефицит витамина В₁₂ • Метаболический синдром • Алкоголизм • Хроническое воспаление • Демиелинизирующие заболевания • Diabetes • Vitamin B₁₂ deficiency • Metabolic syndrome • Alcoholism • Chronic inflammation • Demyelinating disorders

Примечание. МГНЗ – моноклональная гаммапатия неясного значения; ТММ – тлеющая множественная миелома; РОEMS – акроним, объединяющий полинейропатию, органомегалию, эндокринопатию, моноклональную гаммапатию и поражения кожи.

Note. MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM – smoldering multiple myeloma; POEMS – an acronym that combines polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma protein, and skin changes.

амилоидозе, криоглобулинемии и РОEMS-синдроме [8]. Болевой синдром при ММ ассоциируется с развитием реактивной тревожности, умеренной депрессии и дезадаптивным отношением к болезни [9].

Моноклональный парапротеин класса IgM может реагировать с молекулой клеточной адгезии – миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG) на мембранах олигодендроцитов и шванновских клеток [10]. Парапротеинемическая демиелинизирующая нейропатия, обусловленная анти-MAG IgM, носит дистальный симметричный и в основном сенсорный характер. Определение анти-MAG-антител требуется для того, чтобы дифференцировать IgM-ассоциированную НП от приобретенных нейропатий другой природы.

Патогенез ПН в случае РОEMS-синдрома связан с отложением иммунных комплексов в *vasa nervorum* и эпинеурии, что, в свою очередь, вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, образование хемоаттрактантов и миграцию нейтрофилов [11]. Разрушение эндотелиального слоя мелкокалиберных сосудов приводит к проникновению через гематоневральный барьер свободных радикалов и матричных металлопротеиназ, разрушающих миелин. Повреждение нейронов носит демиелинизирующий характер и проявляется как чувствительными, так и двигательными нарушениями [11, 12].

Помимо ММ у пациента могут быть сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, вирусные инфекции (опоясывающий герпес и др.), хронические воспалительные процессы и самостоятельные неврологические болезни. Для всех этих заболеваний характерно развитие ПН. Около 5–7 % населения России страдают сахарным диабетом, а среди лиц ≥75 лет этот показатель достигает 13–14 % [13]. Не все случаи сахарного диабета своевременно диагностируются и поэтому с данной проблемой можно впервые столк-

нуться в момент назначения пациенту дексаметазона по поводу ММ.

Дефицит витамина В₁₂ имеет место у 20 % больных с впервые диагностированной ММ [14]. Чаще всего дефицит витамина В₁₂ наблюдается у пациентов с сохранной функцией почек и при иммунохимическом варианте ММ с секрецией моноклонального IgA. Ранняя диагностика и своевременная коррекция дефицита витамина В₁₂ могут улучшить переносимость нейротоксичных препаратов, применяемых для лечения ММ.

Бортезомиб-индуцированная периферическая нейропатия

Бортезомиб-индуцированная ПН носит дистальный характер, прогрессируя постепенно в проксимальном направлении [15] (рис. 1).

Динамика бортезомиб-индуцированной ПН опосредована разовой и кумулятивной дозой препарата, а также частотой и способом его введения. Первые проявления ПН возникают на протяжении первых 1–2 циклов лечения бортезомибом, достигая плато к 5 циклам терапии без явного увеличения частоты в последующем. Риск ПН достигает плато при кумулятивных дозах бортезомиба 30–45 мг/м². Клинические проявления бортезомиб-индуцированной ПН носят преимущественно сенсорный характер (боль, парестезии, ощущение жжения и онемение), а моторные нарушения минимальны. Нарушения затрагивают значительно чаще ноги, чем руки [16] (рис. 2).

К снижению повседневной активности и слабости в нижних конечностях приводит скорее боль, чем двигательные нарушения. Типичны жалобы на болезненное восприятие холода или тепла, снижение кожной чувствительности по типу «перчаток и носков», нарушения проприоцептивной и тактильной чувствительности. Иногда может наблюдаться угнетение глубоких

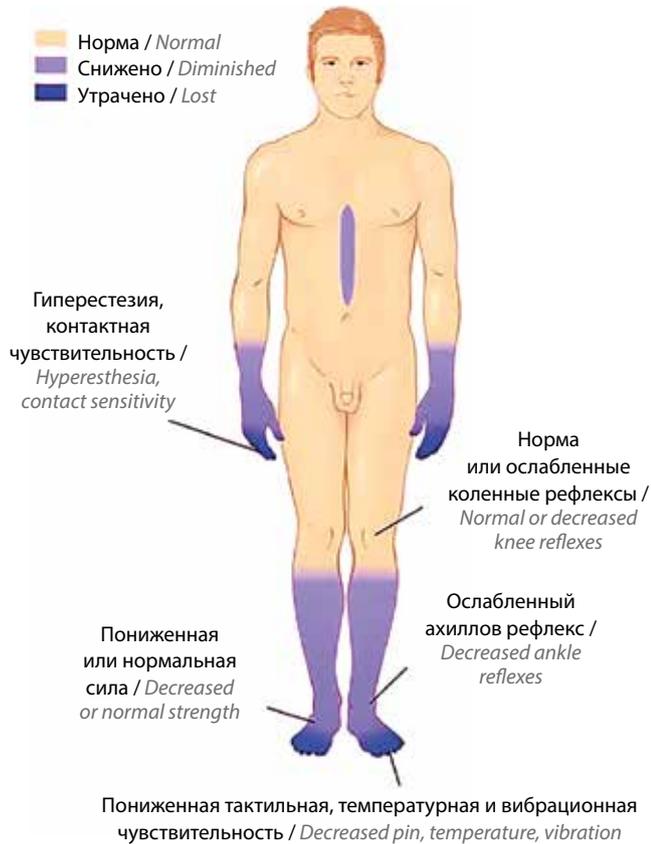


Рис. 1. Клинические особенности бортезомиб-индуцированной нейропатии (воспроизведено из [15] с разрешения авторов)
Fig. 1. Clinical features of bortezomib-induced peripheral neuropathy (reproduced from [15] with permission of the authors)

сухожильных рефлексов. Поражение вегетативной нервной системы проявляется гастроинтестинальными проблемами (запоры, диарея) и ортостатической гипотензией [17, 18].

Механизм возникновения периферической нейропатии, связанной с применением бортезомиба

Патофизиология бортезомиб-индуцированной ПН в большинстве исследований объясняется непосредственно ингибирующим эффектом в отношении протеасомы 26S [19]. Убиквитинзависимая система деградации белков представляет собой важный биологический механизм, обеспечивающий регуляцию обмена белков как в цитоплазме, так и в ядре клетки. Медикаментозное ингибирование протеасомы вызывает накопление и перегрузку белками эндоплазматического ретикулума с развитием специфического стресса. Этот феномен в опухолевых плазматических клетках в силу очевидных причин более выражен, чем в других типах клеток. Стресс эндоплазматического ретикулума активирует каскад антипролиферативных сигналов, нарушает регуляцию клеточного цикла и запускает апоптоз и последующую гибель клетки [20]. Несмотря на то что нейроны представляют собой покоящиеся клетки, они также страдают от ингибирования протеасом ввиду их высокой метаболической активности. Косвенным подтверждением этой идеи является связь нарушений в работе убиквитинзависимой системы деградации белков с развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, синдром Гентингтона, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофической склероз [21]. Схематическое изображение основных механизмов развития бортезомиб-индуцированной ПН представлено на рис. 3.

Непосредственно в ганглиях задних корешков и задних рогах спинного мозга под воздействием бортезомиба происходит полимеризация тубулина и снижается аксональный транспорт, включая перемещение митохондрий [22]. В аксонах снижается концентрация

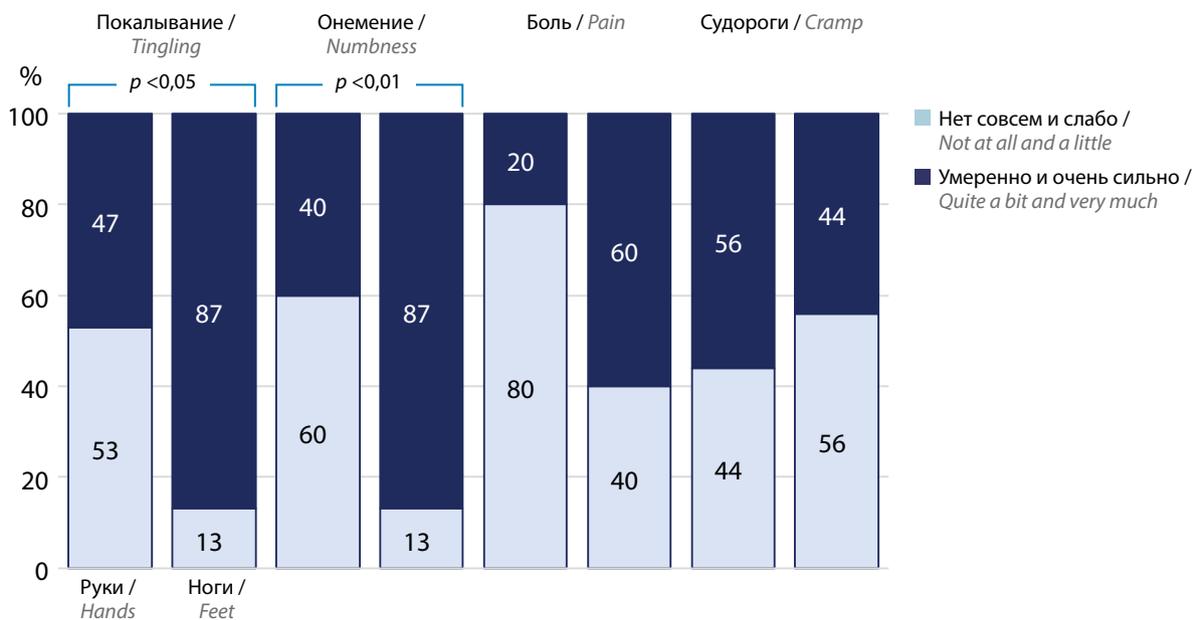


Рис. 2. Основные проявления сенсорной бортезомиб-индуцированной периферической нейропатии (воспроизведено из [16] с разрешения авторов)
Fig. 2. Main manifestations of sensory bortezomib-induced peripheral neuropathy (reproduced from [16] with permission of the authors)

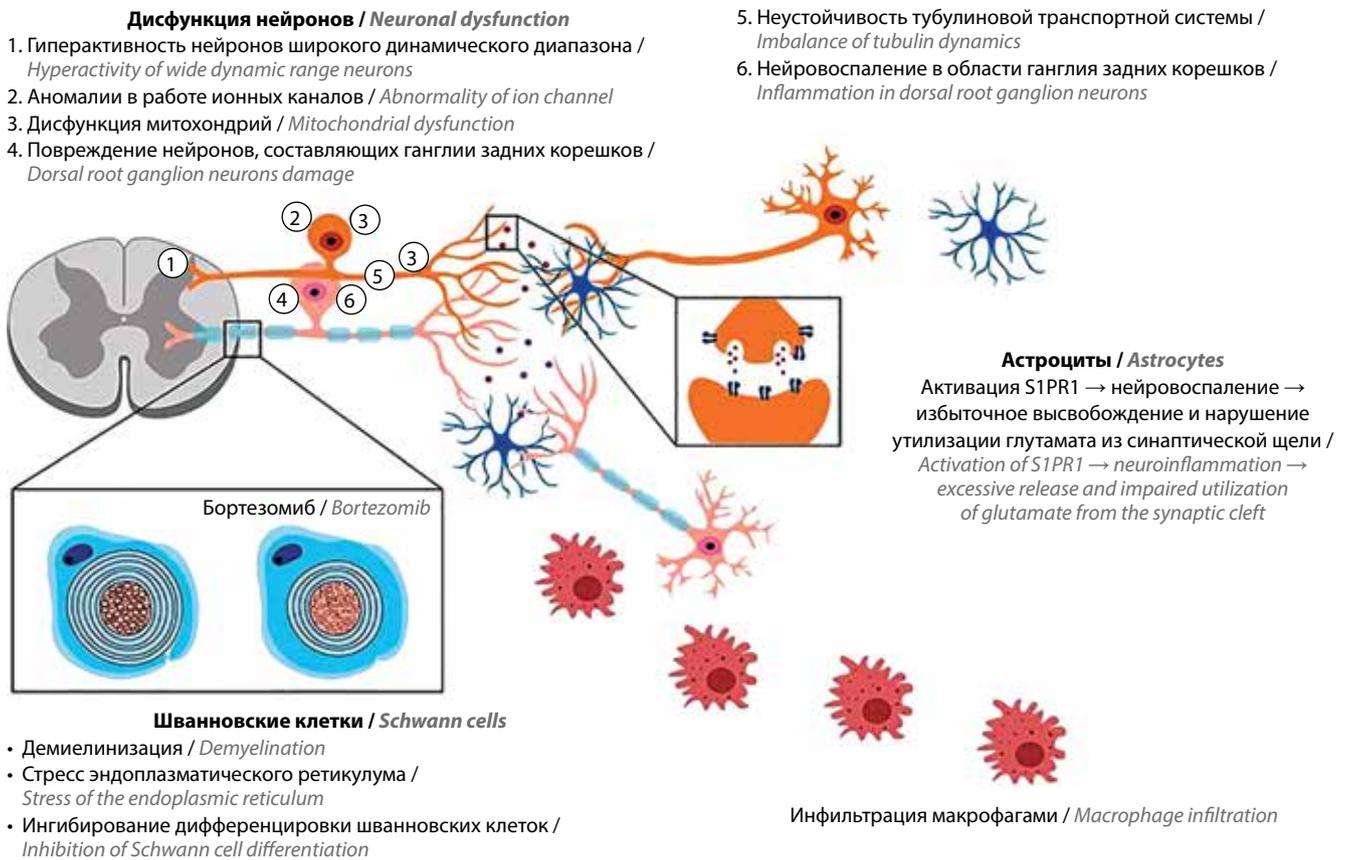


Рис. 3. Схематическое изображение патологических механизмов, лежащих в основе бортезомиб-индуцированной периферической нейропатии (воспроизведено из [22] с разрешения авторов). S1PR1 – рецептор 1 сфингозин-1-фосфата
Fig. 3. Schematic representation of the potential pathological mechanisms of bortezomib-induced peripheral neuropathy (reproduced from [22] with permission of the authors). S1PR1 – sphingosine-1-phosphate receptor 1

NAD⁺ (никотинамидадениндинуклеотида), что в конечном счете приводит к дегенерации аксонов. В результате нарушения функциональной активности митохондрий повышается продукция реактивных форм кислорода. Избыток реактивных форм кислорода повышает чувствительность капсаициновых рецепторов (TRPA1), что, в свою очередь, приводит к парестезиям. Бортезомиб усиливает программы транскрипции, что вызывает воспалительный процесс и повышенную возбудимость нейронов. В задних рогах спинного мозга бортезомиб нарушает регуляцию метаболизма сфинголипидов, что приводит к активации астроцитов, нейровоспалению и нарушению гомеостаза глутамата. Наиболее пострадавшими клетками при лечении бортезомибом оказываются тела нейронов ганглиев задних корешков и их аксоны. Помимо нейронов, происходит повреждение митохондрий и эндоплазматического ретикулума шванновских и сателлитных клеток.

Частота периферической нейропатии, связанной с применением бортезомиба, по данным проспективных клинических исследований

В одном из первых исследований III фазы АРЕХ бортезомиб был использован у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ в монорежиме. Частота

ПН всех и ≥III степеней тяжести у пациентов, получавших бортезомиб в дозе 1,3 мг/м², составила 37 и 9 % соответственно. В результате нейротоксических эффектов в 12 % случаев пришлось снизить дозу препарата, а в 5 % – полностью отменить. Среди пациентов с ПН ≥II степени клинические симптомы частично или полностью разрешились в 64 % случаев. Для пациентов, которым снизили дозу бортезомиба, медиана времени до разрешения неврологических симптомов составила 110 (4–376) дней против 122 (4–296) дней при отмене препарата [23].

Изменение способа введения бортезомиба с внутривенного на подкожный позволило существенно снизить нейротоксичность без ослабления эффективности лечения. В исследовании III фазы ММУ-3021 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ рандомизировали на 2 группы в зависимости от способа введения бортезомиба. Введение бортезомиба с помощью подкожных инъекций позволило снизить частоту ПН в 1,4 раза (все степени тяжести) и 2,3 раза (III–IV степени тяжести) по сравнению с внутривенным способом [24]. В последующих исследованиях бортезомиб преимущественно назначали подкожно. В частности, в исследовании III фазы ENDEAVOR среди пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, получавших программу Vd (бортезомиб, дексаметазон),

частота ПН составила 26,5 % (все степени тяжести) и 5,3 % (III–IV степени тяжести) (рис. 4) [25].

В исследовании III фазы NOVON-65/GMMG-HD4 у пациентов с впервые диагностированной ММ бортезомиб использовался в индукции перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), а затем в качестве последующего поддерживающего лечения. На протяжении индукции ПН всех и III–IV степени тяжести составила 37 и 24 %, во время поддерживающей терапии – 33 и 5 % соответственно. Поддерживающую терапию в результате токсичности пришлось преждевременно завершить у 11 % больных [26]. В исследовании III фазы ALCYONE в контрольной группе пациентов с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами для ауто-ТГСК, получивших 9 циклов VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), частота ПН составила 34,2 (все степени тяжести) и 4,0 % (III–IV степени тяжести) (см. рис. 4) [27].

Лечение и профилактика периферической нейропатии, индуцированной бортезомибом

В 2020 г. Американским обществом клинических онкологов (ASCO) были опубликованы рекомендации по лечению и профилактике ПН, вызванной химиотерапией [28]. В документе признается, что на сегодняшний день нет какой-либо эффективной профилактики и терапии этого осложнения. На практике в целях уменьшения клинических проявлений нейропатии чаще всего назначают витамины группы В, антиоксиданты, такие как витамин Е, α-липоевая кислота и глутатион. При этом необходимо учитывать, что применение витамина В₆ (пиридоксина) сопряжено с риском усиления нейротоксичности у пациентов с сочетанием миеломной нефропатии и белковым дефицитом. Использование аскорбиновой кислоты уменьшает проявления нейропатии, но параллельно нивелирует противоопухолевый эффект бортезомиба. В целях облегчения неврологической боли чаще всего применяют противосудорожные средства (прегабалин, габапентин, карбамазепин и др.) и антидепрессанты (амитриптилин) [29]. В качестве наружного средства для уменьшения боли чаще используется комбинация лидокаина и прилокаина, промышленно выпускаемого в виде различных кремов, и меновазин – спиртовой раствор, содержащий ментол, новокаин и анестезин. Отдельные методы физического воздействия, такие как динамическая электронейростимуляция, также могут быть эффективными для купирования боли [30].

Поскольку симптомы бортезомиб-индуцированной ПН могут достаточно быстро прогрессировать и приобретать необратимый характер, важно регулярно отслеживать неврологические симптомы и принимать соответствующие меры. До начала противомиеломной терапии следует свести к минимуму другие потенциальные факторы риска развития ПН, такие как дефицит витамина В₁₂ или неконтролируемый сахарный

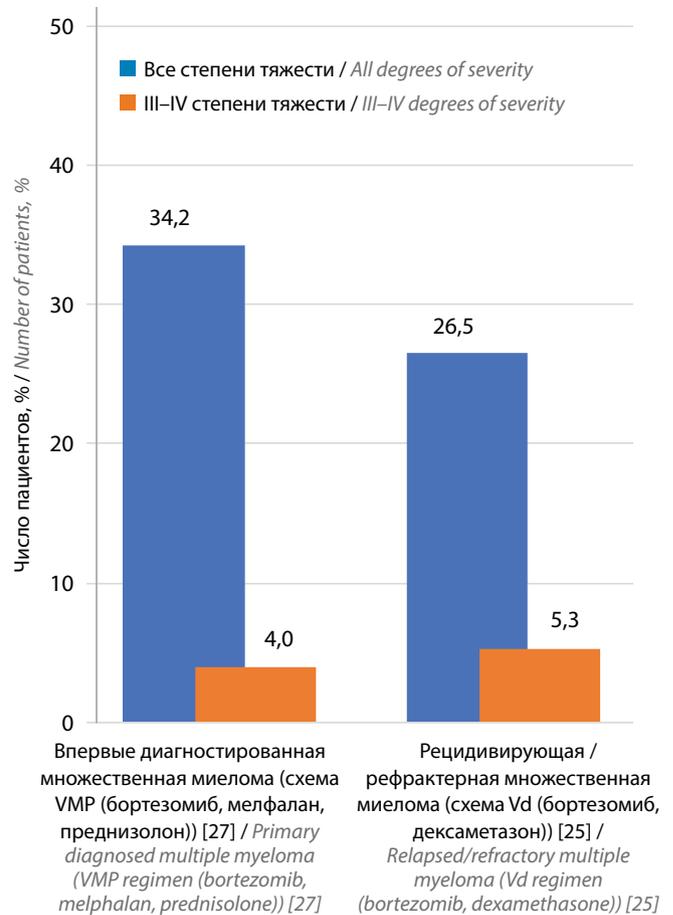


Рис. 4. Частота бортезомиб-индуцированной периферической нейропатии, по данным актуальных клинических исследований [25, 27]
 Fig. 4. The frequency of bortezomib-induced peripheral neuropathy, according to current clinical studies [25, 27]

диабет. Диагностика бортезомиб-индуцированной ПН, начиная с I степени тяжести с болью, II степени тяжести без боли и нарушения повседневной активности, диктует необходимость снизить дозу бортезомиба с 1,3 до 1,0 мг/м² или перейти на 28-дневные циклы терапии с введением препарата 1 раз в неделю. Переходить на совсем низкие дозы бортезомиба в условиях, когда доступны более современные препараты, в том числе ингибиторы протеасомы следующего поколения, особого смысла нет [20]. В исследовании ENDEAVOR карфилзомиб в комбинации с дексаметазоном (Kd) получили 463 пациента с рецидивирующей/рефрактерной ММ, среди которых 54 % больных ранее лечились бортезомибом и 31 % имели признаки бортезомиб-индуцированной ПН в пределах I–II степеней тяжести. В результате на фоне терапии карфилзомибом частота ПН всех степеней тяжести не превысила 9 %, включая 1 % случаев ПН III степени тяжести [25]. Пероральный ингибитор протеасомы иксазомиб в исследовании TOURMALINE-MM1 в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема IRd) получил 361 пациент с рецидивирующей/рефрактерной ММ, из которых 69 % ранее были пролечены бортезомибом. Частота ПН всех степеней тяжести составила 28 %,

включая 2 % случаев ПН III степени тяжести [31]. Ни одного случая нейротоксичности IV степени тяжести в этих исследованиях не было [25, 31]. Эффективность переключения терапии в рамках данной концепции иллюстрируется представленным ниже клиническим случаем.

Клинический случай

Пациентка, 55 лет, в августе 2020 г. отметила появление новообразования в области реберно-грудинного сочленения. Через месяц присоединились боли в ребрах, позвоночнике и костях таза. Пациентка обратилась к неврологу, проводилась терапия нестероидными анальгетиками и витаминами группы В, однако болевой синдром только нарастал. В ноябре 2020 г. была выполнена биопсия опухоли III ребра слева, верифицировавшая ее плазмноклеточную природу. Пациентка была госпитализирована в НМИЦ гематологии.

При поступлении тяжесть состояния обуславливалась гипервискозным синдромом (дезориентация во времени, месте и хронологии событий), электролитными нарушениями, выраженным оссалгическим синдромом и дыхательной недостаточностью.

Исходно в общем анализе крови анемия (уровень гемоглобина 55 г/л), в биохимическом анализе повышение уровней общего белка до 130 г/л (норма 64–83 г/л) и креатинина до 411 (49–90) мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ снижена до 10 мл/мин/1,73 м². Уровни альбумина сыворотки крови 20 (35–52) г/л, лактатдегидрогеназы 280 (125–220) Ед/л. При иммунохимическом исследовании белков крови и мочи выявлены моноклональная секреция IgGκ 73 г/л, повышение свободных легких цепей κ (2960 мг/л) и экскреция белка Бенс-Джонса κ (ВJκ) с мочой 0,64 г/сут. Содержание β2-микроглобулина в крови повышено до 18,5 мг/л. В миелограмме 58 % плазматических клеток, в трепанобиоптате – массивная меж- и паратрабекулярная

инфильтрация проплазмоцитами и плазматическими клетками. При флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлена транслокация t(4;14) в 97 % ядер и амплификация Iq21 в 10 % ядер (одна дополнительная копия).

По данным низкодозовой компьютерной томографии визуализируются множественные фокусы остеодеструкции в костях черепа, верхнего плечевого пояса, позвоночника, таза с формированием внутрикостных плазмоцитом в области III ребра слева (67 × 45 × 51 мм), правой подвздошной кости (75 × 30 мм) и правых отделов крестца (42 × 70 мм) (рис. 5, 6).

Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки свидетельствовали о развитии плевропневмонии, двустороннего гидроторакса (справа 150 мл жидкости, слева – 1000 мл) с полным ателектазом левого легкого (рис. 7). Клеточный состав плевральной жидкости представлен преимущественно плазматическими клетками (44 %) с aberrантным иммунофенотипом CD138⁺CD38dimCD45⁺CD19⁻CD56⁺CD27⁻CD117⁺CD200⁻. Бактериального роста нет.

Клинический диагноз: ММ, протекающая с секрецией IgGκ, свободных легких цепей κ и экскрецией ВJκ, распространенным остеодеструктивным процессом, костными плазмоцитомами III ребра слева, правой подвздошной кости и крестца, специфическим поражением плевры; стадия IIIB по Durie–Salmon, стадия III по ISS (Международной системе стадирования) и R-ISS (пересмотренной ISS), группа высокого цитогенетического риска; анемия; миеломная нейропатия; плевропневмония, двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность III степени.

Стартовая терапия, проведенная пациентке, включала 4 курса Vcd (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с достижением очень хорошего частичного ответа: резидуальная секреция IgGκ 2,5 г/л (↓97 %), ВJκ – 0 г/сут. Функция почек полностью восстановилась. Следующим этапом с помощью циклофосфамида (4 г/м²)

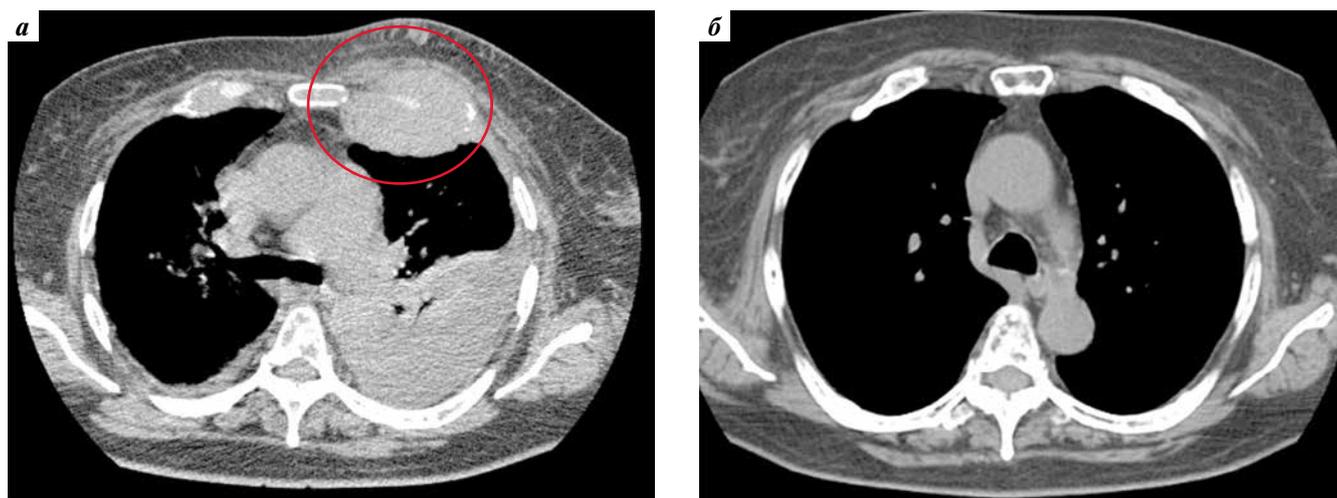


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки в дебюте заболевания (а) и на +100-й день после 2-й аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (б). Овалом указана плазмоцитома III ребра слева размером 67 × 45 × 51 мм

Fig. 5. Chest CT imaging at the time of diagnosis (a) and +100 days after the second autologous hematopoietic stem cell transplantation (b). The oval indicates the plasmacytoma of the left third rib (67 × 45 × 51 mm)



Рис. 6. Трехмерная реконструкция компьютерной томографии костей таза в дебюте заболевания (а) и на +100-й день после 2-й аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (б)

Fig. 6. 3D CT-reconstruction of the pelvic bones at the time of diagnosis (a) and +100 days after the second autologous hematopoietic stem cell transplantation (b)

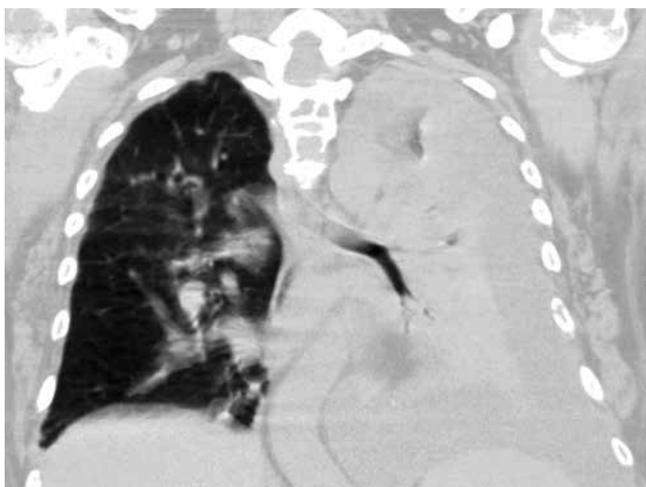


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки в дебюте заболевания: правосторонняя плевроневмония, двусторонний гидроторакс (справа 150 мл, слева 1000 мл), ателектаз левого легкого

Fig. 7. Chest CT imaging at the time of diagnosis: right-sided pleuropneumonia, bilateral hydrothorax (right 150 ml, left 1000 ml), and atelectasis of the left lung

и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (5 мкг/кг/сут) была выполнена мобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток. Заготовлено $13,6 \times 10^6$ /кг CD34-положительных клеток. Лечение осложнилось развитием бортезомибиндуцированной ПН III степени тяжести, по поводу чего пациентка получала комплекс витаминов группы В, прегабалин и α -липоевую кислоту.

Развитие выраженной ПН не позволяло далее использовать бортезомиб. С учетом факторов неблагоприятного прогноза, включая цитогенетические aberrации высокого риска, экстрамедуллярный компонент опухолевого роста (поражение плевры), неполный противоопухолевый ответ на терапию VCD (очень хороший частичный ответ) и текущие ограничения, связанные с пандемией COVID-19, была осуществлена смена индукционной схе-

мы на триплет IRd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон). В результате проведения 3 циклов указанной программы достигнут полный ответ. Проявления ПН постепенно купировались. Далее была выполнена тандемная ауто-ТГСК с использованием мелфалана в стандартной дозе 200 мг/м². На 100-й день после 2-й ауто-ТГСК по данным проточной цитофлуориметрии и позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, был документирован МОБ-отрицательный строгий полный ответ.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность раннего перехода с инъекционной формы ингибитора протеасомы бортезомиба на пероральный иксазомиб в условиях реальной клинической практики у пациентки с ММ высокого риска и бортезомибиндуцированной ПН. Получен максимально глубокий противоопухолевый ответ и купированы симптомы неврологической токсичности.

Оправданность подобной смены терапии подкрепляется результатами клинических исследований. Эффективность переключения внутри класса ингибиторов протеасомы с парентерального бортезомиба на пероральный иксазомиб была изучена в проспективном исследовании IV фазы US MM-6 [32]. В цитируемой работе участвовали 160 пациентов с впервые диагностированной ММ, не рассматриваемых в качестве кандидатов для ауто-ТГСК. Все пациенты получали 3 цикла бортезомибсодержащей индукции (85 % случаев VRd) в 1 из 22 центров общей практики в США. Условием было достижение как минимум стабилизации, после чего пациенты переводились на терапию IRd, которую проводили вплоть до прогрессии или неприемлемой токсичности. Переключение позволило повысить частоту общего ответа с 62 % после 3 циклов индукции с бортезомибом до 70 % в процессе последующего

проведения IRd, частоту полного ответа с 4 до 26 % соответственно. Частота ПН III степени тяжести не превысила 2 %, что обеспечило хорошее качество жизни пациентов.

Приведенные данные не следует расценивать как рекомендации к постепенному отказу от использования бортезомиба. Эффективность препарата высока,

а применение его экономически выгодно и доступно. Важно отметить, если проявления бортезомиб-индуцированной ПН полностью разрешились и сохранилась чувствительность к препарату, вполне возможно использовать бортезомиб в комбинациях в последующих линиях терапии без риска кумулятивной неврологической токсичности [4, 33].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Современная онкология 2020;22(4):6–28. [Mendeleeva L.P., Votiakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(4):6–28. (In Russ.)] DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457.
2. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология* 2017;12(3):50–6. [Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(3):50–6. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-201712-3-50-56.
3. Kanas G., Clark O., Keeven K. et al. Estimate of multiple myeloma patients by line of therapy in the USA: population-level projections 2020–2025. *National Future Oncol* 2021;17(8):921–30. DOI: 10.2217/fon-2020-0970.
4. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н. и др. Эффективность повторной терапии бортезомибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы. *Сибирский научный медицинский журнал* 2013;33(1):76–81. [Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Nechunaeva I.N. et al. Antitumor activity of bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2013;33(1):76–81. (In Russ.)].
5. 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;52(3):52–62. [Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Stelmashenko L.V. et al. Incidence, characteristics, and treatments of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib (Velcade). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2008;52(3):52–62. (In Russ.)].
6. Leone C., Federico V., La Cesa S. et al. An observational study assessing peripheral neuropathy related to multiple myeloma. *Neurol Sci* 2016;37(7):1141–3. DOI: 10.1007/s10072-016-2542-9.
7. Ballegaard M., Nelson L.M., Gimsing P. Comparing neuropathy in multiple myeloma and AL amyloidosis. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(1):75–82. DOI: 10.1111/jns.12428.
8. Dispenzieri A., Kyle R.A. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4):673–88. DOI: 10.1016/j.beha.2005.01.024.
9. Зырина Г.В., Слюсарь Т.А. Клинико-психологические особенности болевого синдрома при множественной миеломе. *Медицинский алфавит* 2020;(22):26–9. [Zyryna G.V., Slyusar T.A. Clinical-psychological features of pain syndrome in multiple myeloma. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020;(22):26–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-26-29.
10. Dalakas M.C. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617746640. DOI: 10.1177/1756285617746640.
11. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2021;96(7):872–88. DOI: 10.1002/ajh.26240.
12. Пирадов М.А., Супонова Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;114(4):4–10. [Piradov M.A., Suponova N.A., Ginzberg M.A. et al. POEMS-syndrome: a literature review and case reports. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry* 2014;114(4):4–10. (In Russ.)].
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018;21(3):144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus* 2018;21(3):144–59. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9686.
14. Braschi C., Doucette J., Chariet A. Characteristics of vitamin B₁₂ deficiency in patients with plasma cell disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(12):e65–9. DOI: 10.1016/j.clml.2017.07.001.
15. Stubblefield M.D., Burstein H.J., Burton A.W. et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(S5):S1–26. DOI: 10.6004/jncn.2009.0078.
16. Selvy M., Kerckhove N., Pereira B. et al. Prevalence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients and its impact on quality of life: a single center cross-sectional study. *Front Pharmacol* 2021;12:637593. DOI: 10.3389/fphar.2021.637593.
17. Степанова Н.В., Мачолайтене Е.Р., Салогуб Г.Н., Мельникова Е.В. Нейротоксичность бортезомиба в лечении множественной миеломы: опыт одного центра и обзор литературы. *Онкогематология* 2009;4(1):21–8. [Stepanova N.V., Machulyaitene E.R., Salogub G.N., Melnikova E.V. Bortezomib neurotoxicity treatment of multiple myeloma: single center experience and literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2009;4(1):21–8. (In Russ.)].
18. Яковлев А.А., Яковлева М.В. Клинические особенности периферической нейропатии при парапротеинемических гемобластозах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;114(10):5–8. [Iakovlev A.A., Iakovleva M.V. Clinical features of peripheral neuropathy in paraproteinemic hemoblastosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry* 2014;114(10):5–8. (In Russ.)].
19. Velasco R., Alberti P., Bruna J. et al. Bortezomib and other proteasome inhibitors-induced peripheral

- neurotoxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(S2):S52–62. DOI: 10.1111/jns.12338.
20. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. [Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40.
 21. Schmidt M.F., Gan Z.Y., Komander D., Dewson G. Ubiquitin signalling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ* 2021;28(2):570–90. DOI: 10.1038/s41418-020-00706-7.
 22. Yan W., Wu Z., Zhang Y. et al. The molecular and cellular insight into the toxicology of bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother* 2021;142:112068. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112068.
 23. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W., et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009;144(6):895–903. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07573.x.
 24. Arnulf B., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous *versus* intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97(12):1925–8. DOI: 10.3324/haematol.2012.067793.
 25. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A. et al. Carfilzomib and dexamethasone *versus* bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):27–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
 26. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I., van der Holt B. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946–55. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820.
 27. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678.
 28. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325–48. DOI: 10.1200/JCO.20.01399.
 29. Li Y., Lustberg M.B., Hu S. Emerging pharmacological and non-pharmacological therapeutics for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):766. DOI: 10.3390/cancers13040766.
 30. Захария О.И., Дробышев В.А., Поспелова Т.И. Применение динамической электростимуляции в коррекции болевого синдрома при лекарственно-индуцированной периферической нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2018;3:4–10. [Zakhariya O.I., Drobyshev V.A., Pospelova T.I. Application of dynamic electrical neurostimulation in the pain management in multiple myeloma patients with drug-induced peripheral neuropathy. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2018;3:4–10. (In Russ.)].
 31. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
 32. Manda S., Yimer H.A., Noga S.J. et al. feasibility of long-term proteasome inhibition in multiple myeloma by in-class transition from bortezomib to ixazomib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(11):e910–25. DOI: 10.1016/j.clml.2020.06.024.
 33. Hulin C., de la Rubia J., Dimopoulos M.A. et al. Bortezomib retreatment for relapsed and refractory multiple myeloma in real-world clinical practice. *Health Sci Rep* 2019;2(1):e104. DOI: 10.1002/hsr2.104.

Вклад авторов

С.В. Семочкин, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка описания клинического случая, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

S.V. Semochkin, M.V. Solovyev, L.P. Mendeleeva: concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, preparation of a clinical case, scientific article editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

М.В. Соловьев / M.V. Solovyev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.