

ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

С.С. Бессмельцев¹, Л.В. Стельмашенко¹, Е.В. Карягина², Н.В. Степанова³, Г.Н. Салогуб³, Т.Л. Шелковская², Т.А. Малахова², И.А. Скороход⁴, Э.И. Подольцева⁴, Н.О. Сараева^{5,6}, О.И. Ковалев⁷, А.В. Климович⁴, Н.В. Медведева⁴, К.М. Абдулкадыров¹, Л.И. Крылова², Т.Г. Потрачкова⁵, М.А. Новикова⁷, Е.Р. Мачулайтене³, Е.И. Дарская⁸, Л.М. Матюхина⁹, Н.А. Котова⁴, О.Я. Костина⁹, И.А. Новокрещенова⁷

¹ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург; ²Городская больница №15, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. 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»; ⁸Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ⁹НУЗ Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», Санкт-Петербург

Контакты: Станислав Семенович Бессмельцев bsshem@hotmail.com

Мы использовали бортезомиб в сочетании с дексаметазоном (VD) и бортезомиб в сочетании с мелфаланом и преднизолоном (VMP) в лечении 56 ранее не леченых пожилых пациентов с множественной миеломой (ММ). Возраст больных колебался от 65 до 89 лет. При использовании VMP общий ответ составил 83%. Полной ремиссии достигли 33,3% больных (суммарный показатель полной и близкой к полной ремиссии) (критерии EBMT). В группе больных, получавших VD, общий ответ составил 73%. У 34,6% больных была получена полная ремиссия. Медиана общей выживаемости больных, получавших VD или VMP, не достигнута. Медиана бессобытийной выживаемости составила 15 и 17 мес соответственно. Побочные эффекты бортезомиба предсказуемы и управляемы. В преобладающем большинстве случаев наблюдались астения, нейропатия, нейтропения и анемия. Серьезные осложнения встречались крайне редко. Результаты применения VMP и VD позволяют отнести эти схемы к новым подходам в лечении пожилых больных с впервые выявленной ММ. VMP и VD высокоэффективны и хорошо переносятся пожилыми пациентами (> 65 лет) с впервые выявленной ММ.

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

MODERN STRATEGIES IN THERAPY OF ELDERLY PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

S.S. Bessmeltsev¹, L.V. Stelmashenko¹, E.V. Kariagina², N.V. Stepanova³, G.N. Salogub³, T.L. Shelkovskaya², T.A. Malakhova², I.A. Skorokhod⁴, E.I. Podoltseva⁴, N.O. Saraeva^{5,6}, O.I. Kovalev⁷, A.V. Klimovich⁴, N.V. Medvedeva⁴, K.M. Abdulkadyrov¹, L.I. Krylova², T.H. Potrachkova⁵, M.A. Novikova⁷, E.R. Machulaitene³, E.I. Darskaya⁸, L.M. Matukhina⁹, N.A. Kotova⁴, O.Ya. Kostina⁹, I.A. Novokreshchenova⁷

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg; ²City Hospital 15, St.-Petersburg; ³St.-Petersburg State Pavlov Medical University; ⁴City Hospital 31, St.-Petersburg; ⁵Irkutsk Region Clinic Hospital; ⁶Irkutsk State Medical University; ⁷Department of Hospital in station Smolensk; ⁸Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Pediatric Hematology and Transplantology; ⁹Road Clinic Hospital, St.-Petersburg

We used the bortezomib plus dexamethasone (VD) and bortezomib plus MP (VMP) in 56 previously untreated elderly patients with multiple myeloma. The patients were 65–89 years old. For patients who received bortezomib plus MP the overall response rate was 83%. 33.3% of patients achieved complete response (near-complete response + complete response) (based on EBMT criteria). For patients who received bortezomib plus dexamethasone the overall response rate was 73%. 34.6% of patients achieved complete response. Median overall survival in patients treated with bortezomib plus dexamethasone and bortezomib plus MP has not been reached. Median event-free survival was 15 and 17 months respectively. Side effects of bortezomib were predictable and manageable. The most common adverse events reported were asthenia, neuropathy, neutropenia and anemia. Serious adverse events were rare. These results establish VMP and VD as modern strategies in therapy of elderly untreated patients with multiple myeloma. VMP and VD is highly effective and well tolerated in elderly patients (> 65 years) with newly diagnosed multiple myeloma.

Key words: bortezomib, multiple myeloma, treatment, complete remission, overall survival, neuropathy

Для лечения пожилых пациентов с множественной миеломой (ММ) в течение многих лет использовали комбинацию мелфалана с преднизолоном (MP), которая считалась «золотым» стандартом. Однако при назначении MP частота объективного ответа (ОО) не превышала 50–56%, количество полных ремиссий (ПР) – 5%, а медиана общей выжива-

емости (ОВ) – 36 мес [1, 2]. В последние годы в лечении ММ все большее значение придается новым лекарственным препаратам, обладающим иммуномодулирующей активностью (талидомид и леналидомид) и ингибиторам протеасомы (бортезомиб) [3, 4]. Внедрение в клиническую практику препаратов нового поколения дало возможность более оптимистично взглянуть на

прогноз этого тяжелого заболевания [4, 5, 6]. У больных пожилого возраста талидомид, леналидомид и бортезомиб хорошо зарекомендовали себя в сочетании с МР (мелфалан—преднизолон—талидомид, мелфалан—преднизолон—бортезомиб (VMP), мелфалан—преднизолон—леналидомид). Так, при использовании схемы мелфалан—преднизолон—леналидомид/ревлидид (MPR) у пожилых пациентов с впервые выявленной ММ ОО составил 81%, при этом у 47,6% больных удалось достичь очень хорошего частичного ответа, а у 23,8% — полного ответа [7]. Крупное многоцентровое исследование III фазы VISTA было посвящено сравнению эффективности схем лечения VMP и МР у больных с впервые выявленной ММ [8]. Превосходство VMP перед МР продемонстрировано по всем анализируемым показателям: времени до прогрессии болезни, беспрогрессивной выживаемости, ОВ, времени до начала следующего курса терапии, частоте ПР.

Ранее мы уже сообщали о нашем опыте применения бортезомиба в лечении больных с впервые выявленной ММ. Причем мы использовали бортезомиб в сочетании с дексаметазоном (VD) в различных возрастных группах. Большинство больных ММ, независимо от возраста и функциональной способности почек, отвечали на терапию. ОО при использовании схемы VD в целом составил 72,7%, а показатель ПР — 33,7% [9], что согласуется с данными литературы [10]. У больных пожилого возраста мы также применяли программу VMP [11]. По результатам исследования ответ составил 74,9%, включая 33,2% ПР. Медиана ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) не достигнута. Важно отметить, что VMP зарекомендовала себя и у пожилых больных, и у лиц старческого возраста (< 75 и ≥ 75 лет) [8, 11]. В настоящей работе мы представляем результаты сопоставления эффективности программ лечения VD и VMP у пожилых пациентов с впервые выявленной ММ.

Цель исследования

Сопоставить эффективность схем VD и VMP при лечении больных ММ пожилого возраста (≥ 65 лет) и оценить переносимость бортезомиба в указанных комбинациях.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 56 больных с впервые выявленной ММ в возрасте 65–89 лет, которые в зависимости от получаемого вида терапии были разделены на 2 группы, а именно: 1-ю группу составили 26 больных, получавших лечение по схеме VD, 2-ю группу — 30 больных, лечившихся по схеме VMP. Это нерандомизированное многоцентровое исследование, в котором приняли участие 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. акад. И.П. Павлова, Дорожная клиническая больница ОАО

«РЖД» (Санкт-Петербург), Иркутская областная клиническая больница, Иркутский государственный медицинский университет, Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург), Областной гематологический центр НУЗ Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД».

Больным 1-й группы назначена комбинация VD: бортезомиб (велкейд) 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) в 1, 4, 8, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (дни 12–21) + дексаметазон по 20 мг внутрь или в/в в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла; до 8 циклов индукционной терапии. После достижения ОО больные получали еще 2 таких же цикла консолидирующей терапии, а далее они переводились на поддерживающее лечение, которое заключалось в назначении этих же циклов, но с интервалом в 3 мес. Поддерживающее лечение продолжалось до развития рецидива или прогрессии заболевания. Оценка эффективности лечения проводилась у больных ММ, получивших не менее трех 3-недельных циклов VD. Суммарное количество циклов (с учетом консолидирующих и поддерживающих циклов), которые получили больные за время наблюдения, колебалось от 3 до 16. Во 2-й группе больные ММ в качестве индукционной терапии получали программу VMP: 1–4-й циклы включали велкейд 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28, 32-й дни и мелфалан 9 мг/м² + преднизолон 60 мг/м² в 1–4-й дни; в 5–9-м циклах велкейд назначался по 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 22, 29-й дни и мелфалан 9 мг/м² + преднизолон 60 мг/м² в 1–4-й дни. На момент анализа результатов исследования каждый больной получил от 4 до 9 циклов. Для профилактики *herpes zoster* всем больным в течение всего периода лечения бортезомибом назначался ацикловир. Ежемесячно (но не более 2 лет) вводились бисфосфонаты (золедронат, бондронат). При развитии глубокой нейтропении (IV степень) назначались колониестимулирующие факторы (нейпоген, граноцит), при снижении гемоглобина < 100 г/л — рекомбинантные эритропоэтины (эпрекс, рекормон, эпокрин), < 80 г/л — трансфузии эритроцитарной массы, при тяжелой тромбоцитопении — тромбоконцентраты.

У всех пациентов заболевание выявлено впервые. Диагноз ММ подтверждался высоким содержанием общего белка в сыворотке крови; выявлением при электрофорезе сывороточных белков М-градиента или экскреции легких цепей с мочой; результатами миелограммы, гистологического исследования трепаната подвздошной кости и рентгенографией костей скелета. Длительность заболевания перед назначением схем VD или VMP колебалась от 3 до 12 мес. До включения в настоящее исследование пациентам специальной терапии не проводилось. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, в целом больные обеих групп были вполне сопоставимы по всем основным анализируемым показателям. Так, у 14 (53,8%) больных из 1-й группы и у 16 (53,3%) из 2-й группы установлена III ста-

Таблица 1. Характеристика больных ММ (n=56)

Характеристика	Схема VD (n=26)	Схема VMP (n=30)
Средний возраст, годы	72 (65–86)	73 (65–89)
Больные ≥ 75 лет	11	13
Мужчины/женщины	10/16	12/18
Варианты:		
G/A	16/8	18/9
Бенс-Джонса	2	3
Стадии ММ по Durie, Salmon		
II/III степень	12/14	14/16
Подстадии:		
А/В	18/8	20/10
β ₂ -микροглобулин		
3,5 мкг/мл	5	5
5,5 мкг/мл	11	15

для заболевания, а у 8 (30,8%) и 10 (33,3%) пациентов соответственно обнаружено нарушение функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови > 177 мкмоль/л, клиренс креатинина > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин). Пять (19,2%) больных из 1-й группы (в зависимости от уровня β₂-микροглобулина в сыворотке крови) относились к группе промежуточного риска (> 3,5 мкг/мл) и 11 (42,3%) – к группе высокого риска (> 5,5 мкг/мл). Во 2-й группе больных в аналогичные группы риска вошли 5 (16,7%) и 15 (50%) больных соответственно.

Результаты лечения больных ММ оценивали с использованием критериев ЕВМТ [12]. Выделяли ПР, частичную ремиссию (ЧР), минимальный ответ (МО) и стабилизацию опухолевого процесса. 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. Прогрессирование болезни (рецидив) устанавливали при 25% увеличении (появлении) уровня моноклонального иммуноглобулина (в сыворотке крови > 10 г/л, а в моче > 200 мг/сут), выявлении новых очагов деструкции в костях скелета или плазмцитомы, появлении или усугублении гиперкальциемии, необъяснимых какими-либо иными причинами.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 6.0 в среде Windows XP. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана–Майера. Вычисляли время ОВ (промежуток времени от даты включения в протокол (среди всех больных) до смерти от любой причины или до даты последней явки больного) и БСВ (промежуток времени от момента включения в протокол (среди ответивших больных) до любого события (прогрессии, перехода на другую линию терапии, рецидива, смерти от любой причины)). Кроме того определяли время до прогрессирования

заболевания – срок от даты включения в протокол до даты первого обнаружения прогрессии заболевания (или рецидива) у больных, достигших ответа. Медиану выживаемости вычисляли с использованием 50-го перцентиля. Для сравнения кривых выживаемости в группах больных применяли Log-rank-тест, различие считали статистически достоверным при $p < 0,05$. Токсичность велкейда оценивали согласно критериям ВОЗ. 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).

Период наблюдения за больными, включенными в исследование, колебался от 3 до 29 мес (медиана 14,8 мес), кроме 1 пациента, получавшего схему VMP, который наблюдался нами в течение 65 мес. Все расчеты полученных результатов для данного сообщения произведены в июле 2010 г.

Результаты

Отчетливый ОО (ПР+ЧР) в 1-й группе больных независимо от возраста, стадии болезни, функции почек и группы риска составил 57,6%, а с учетом МО – 73%. Как видно из рисунка 1, у 5 (19,2%) больных удалось получить ПР и у 4 (15,4%) – бПР, т. е. суммарный показатель ПР+бПР равен 34,6%. Частичная ремиссия зарегистрирована у 6 (23%), а МО – у 4 (15,4%) пациентов; еще у 5 (19,2%) больных наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Только у 2 (7,7%) пациентов не удалось добиться положительного ответа. Для получения ПР потребовалось проведение 5–8 циклов VD. ЧР или МО нередко наблюдались уже после 3–4 циклов терапии. Аналогичные результаты зарегистрированы во 2-й группе больных, которые получали лечение по программе VMP. Так, положительный ответ независимо от стадии болезни, функции почек и уровня β₂-микροглобулина в сыворотке крови был получен у 21 (69,9%) из 30 больных, а с учетом МО – у 25 (83%). При этом количество ПР+бПР составило 33,3%, еще у 11 (36,6%) больных достигнута ЧР (рис. 1). Только у 2 (6,6%) больных лече-

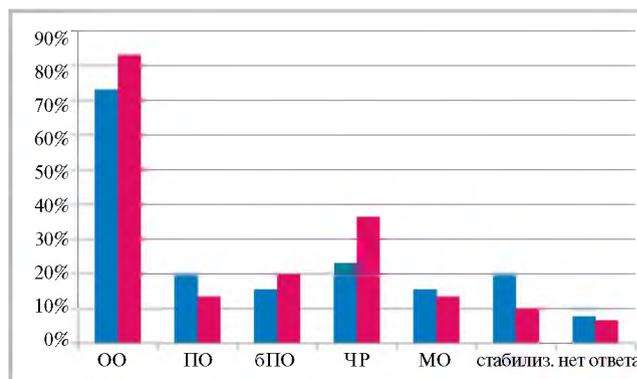


Рис. 1. Результаты лечения пожилых пациентов с ММ по программе VD (синий цвет) и VMP (красный цвет); ОО – объективный ответ (ПО+бПО+ЧР+МО); стабилиз. – стабилизация

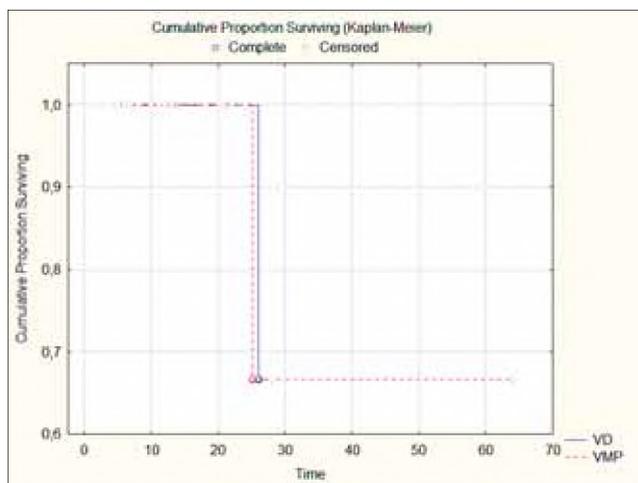


Рис. 2. Общая выживаемость пожилых пациентов с ММ, получавших лечение по схеме VD или VMP

ние оказалось неэффективным.

Кривые ОВ больных, включенных в исследование, за весь период наблюдения показаны на рисунке 2, из которого видно, что медиана ОВ по Каплану—Майеру как в 1-й, так и во 2-й группе больных не достигнута. Различий между показателями ОВ в группах больных не получено. Кривые БСВ всех больных за этот же период наблюдения показаны на рисунке 3. Статистически достоверные различия в медианах БСВ в анализируемых группах больных не обнаружены. Медиана БСВ больных 1-й группы составила 15 мес, а 2-й группы — 17 мес ($p > 0,05$). Мы вычислили время до прогрессирования болезни среди всех больных ММ, получавших терапию по схеме VD или VMP (рис. 4). В группе больных, получавших лечение по программе VD, медиана времени до прогрессии составила 24,6 мес, а в группе больных, ле-

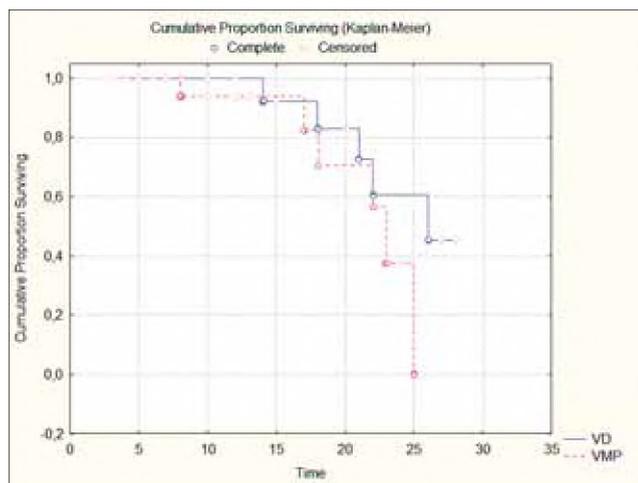


Рис. 4. Время до прогрессии заболевания у больных ММ, получавших лечение по схеме VD или VMP

чившихся по программе VMP — 24,8 мес ($p=0,21$).

В целом больные переносили лечение независимо от используемой программы вполне удовлетво-

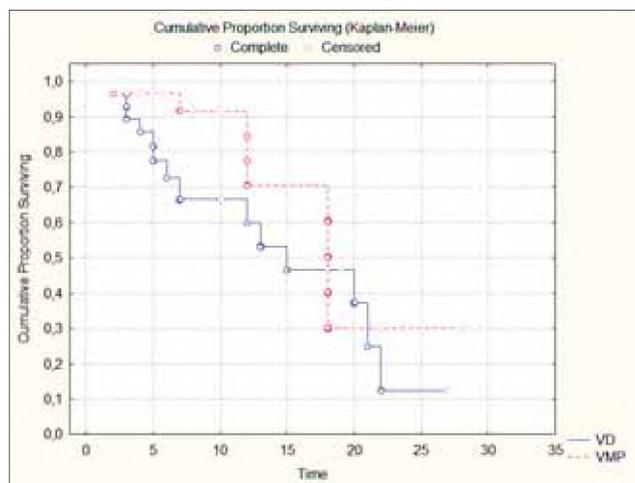


Рис. 3. Бесобытийная выживаемость больных ММ, получавших лечение по схеме VD или VMP

рительно. Мы уже сообщали о побочных эффектах велкейда при использовании его как в качестве 1-й линии терапии, так и при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ [9, 11, 13]. Как видно из таблицы 2, среди негематологических побочных явлений чаще всего в обеих группах больных наблюдался астенический синдром, тяжесть которого лишь у отдельных пациентов превышала I—II степень. Астенический синдром главным образом возникал на фоне проведения первых 3 циклов VD или 2 циклов VMP. Однако все больные, несмотря на появление усталости, могли продолжать лечение. Значительно реже встречались гастроинтестинальные проявления (тошнота, рвота, диарея, запоры, боли в животе). Обращало на себя внимание, что частота подобных осложнений во 2-й группе больных была выше. Так, тошнота встречалась у 19,2% больных 1-й группы и у 30% — во 2-й группе ($p=0,05$). Во 2-й группе у 10% больных наблюдалась выраженная энтеропатия III степени, чего не было у больных 1-й группы. В то же время эти побочные эффекты были преходящими, возникали при проведении первых циклов терапии, а самочувствие и состояние больных полностью восстанавливалось в интервале между циклами. Изредка на первых циклах терапии регистрировалось умеренное повышение сахара в крови или он выявлялся в суточной моче.

Из других негематологических побочных явлений мы наблюдали преходящую лихорадку (подъем температуры до 38 °С в день введения бортезомиба или на следующий день, не связанный с присоединением инфекции) и инфекции (см. табл. 2). Среди инфекционных осложнений преобладал *herpes zoster*, который отмечен у 11,5% больных 1-й группы и у 10% — 2-й группы. У 1 больного, получившего 3 цикла VD, и еще у 1, получившего 2 цикла VMP, развился герпетический ганглионеврит, что было основанием для временной отмены бортезомиба. Реже встречались отиты, конъюнктивиты, инфекции верх-

Таблица 2. Побочные эффекты у больных ММ, получавших терапию по схемам VD и VMP

Побочные эффекты	VD (n=26)	VMP (n=30)
Астенический синдром (усталость, недомогание, слабость)	11 (42,2%)	13 (43,3%)
I степень	6 (23%)	7 (23,3%)
II степень	4 (15,4%)	5 (16,7%)
III степень	1 (3,8%)	1 (3,3%)
Тошнота	5 (19,2%)	9 (30%)
Рвота	4 (15,3%)	5 (16,7%)
Жидкий стул, в том числе	5 (19,2%)	6 (20%)
энтеропатия II степени	2 (7,6%)	2 (6,7%)
энтеропатия III степени	—	3 (10%)
Запоры	3 (11,5%)	3 (10%)
Боли в эпигастральной области	2 (7,6%)	3 (10%)
Гипергликемия/глюкозурия	2 (7,6%)	3 (10%)
Периферическая нейропатия	11 (42,3%)	12 (40%)
I степень	4 (15,4%)	4 (13,3%)
II степень	4 (15,4%)	4 (13,3%)
III степень	2 (7,7%)	3 (10%)
IV степень	1 (3,8%)	1 (3,4%)
Лихорадка	3 (11,5%)	4 (13,3%)
Гипертензия	2 (7,6%)	4 (13,3%)
Ортостатическая гипотония	2 (7,6%)	3 (10%)
Пароксизмы мерцательной аритмии	1 (2,6%)	1 (3,3%)
Артралгии	—	2 (3,6%)

Побочные эффекты	VD (n=26)	VMP (n=30)
Поражение кожи	1 (2,6%) – эритематозная сыпь	1 (3,3%) – токсико-дермия
Острый тромбоз сосудов нижних конечностей	1 (3,8%)	1 (3,3%)
Инфекции	7 (26,9%)	10 (33,3%)
отит	1	—
конъюнктивит	2	1
цистит	—	1
herpes zoster	3	3
острая респираторная аденовирусная инфекция	2	2
кандидоз слизистой полости рта	1	2
синуситы	1	2
бронхит	1	2
пневмония	1	—
Анемия	6 (23%)	8 (27%)
I–II степень	4 (15,3%)	4 (13,5%)
III степень	2 (7,7%)	4 (13,5%)
Нейтропения	8 (30,8%)	14 (46,6%)
I–II степень	4 (15,4%)	7 (23,4%)
III степень	2 (7,7%)	5 (16,6%)
IV степень	2 (7,7%)	2 (6,6%)
Снижение уровня тромбоцитов	6 (23%)	14 (46,6%)
I–II степень	4 (15,3%)	8 (26,7%)
III степень	2 (7,7%)	4 (13,3%)
IV степень	—	2 (6,6%)

них дыхательных путей, кандидоз слизистой полости рта и синуситы, которые были быстро купированы, и поэтому в целом не повлияли на ход лечения основного заболевания. Наиболее серьезным осложнением была пневмония, возникновение которой наблюдалось у пациента с миеломой Бенс-Джонса III степени с высоким риском (повышенное содержание плазматических клеток в костном мозге, β_2 -м > 5,5 мкг/мл) после 5 циклов лечения по схеме VD и достигшего только стабилизации опухолевого процесса.

Еще реже при использовании бортезомиб-содержащих режимов наблюдались преходящие подъемы артериального давления или, наоборот, ортостатическая гипотония в ответ на введение препарата, в отдельных случаях – пароксизмы мерцательной аритмии, артралгии и кожные проявления, а у 2 пациентов (по одному из каждой группы) раз-

вился острый тромбоз сосудов нижних конечностей.

Частым осложнением при применении велкейда в обеих группах больных была периферическая нейропатия (ПН), которая наблюдалась у 12 (40%) больных, получавших VMP, и у 11 (42,3%) – VD. Появление первых симптомов сенсорной нейропатии у 2 пациентов зарегистрировано после 1 цикла VMP, у остальных – после 3–5 циклов. Нейропатическая боль чаще возникала после проведения 3–5 циклов VMP. У 26,6% больных диагностирована нейропатия I–II степени токсичности, у 13,4% – III–IV степени. Следует отметить, что у 6 (20%) больных 2-й группы уже исходно наблюдались признаки сенсорной/сенсомоторной нейропатии I–II степени, в том числе у 2 больных с нейропатической болью, что потребовало предварительного лечения. У 2 больных исходная дистальная сенсорная нейропатия I и II сте-

пени не имела тенденции к нарастанию. Они успешно прошли 9 циклов VMP, а признаки ПН, наоборот, были купированы через 1 мес после возникновения на фоне сопроводительной терапии. Среди больных, получавших лечение по схеме VD, в преобладающем большинстве случаев также была диагностирована нейропатия I–II степени токсичности и только у 11,5% больных – III–IV степени. В этой группе больных признаки ПН исходно наблюдались в 6 (23%) случаях (в 2 – с нейропатической болью), в 4 (15,4%) из них – сенсомоторная нейропатия II степени (у 2 больных – диабетическая), а в 2 (7,7%) – сенсорная I степени. Полученные данные по развитию ПН при использовании бортезомиба в 1-й линии терапии согласуются с нашими предыдущими результатами [9, 11].

При использовании бортезомиба, правилом №1 следует считать своевременную диагностику ПН, уточнение степени ее тяжести и строгое соблюдение рекомендаций по коррекции дозы бортезомиба [14, 15]. При обнаружении признаков сенсорной/сенсомоторной нейропатии I степени исходной или возникшей на фоне применения бортезомиба больным назначались витамины группы B и альфа-липоевая кислота. Однако это не являлось противопоказанием для назначения бортезомиба или снижения его разовой дозы. При нейропатии I степени с болевым синдромом или II степени нами производилась редукция разовой дозы бортезомиба с 1,3 мг/м² до 1,0 мг/м². Развитие нейропатии III степени либо II степени с нейропатическими болями было основанием для временного прекращения терапии, а в последующем – редукции дозы бортезомиба до 0,7 мг/м² 2 раза в нед или 1,0 мг/м² 1 раз в нед. Нейропатия IV степени была показанием для отмены бортезомиба. При нарастании симптоматики ПН, появлении болевого синдрома лечение дополняли габапентином или прегабалином, а в тяжелых случаях – карбамазепимом или amitриптилином. На фоне указанной сопроводительной терапии наблюдалось улучшение самочувствия больных, отчетливо снижалась интенсивность болей в конечностях, постепенно восстанавливалась их чувствительность и подвижность. Более чем у 70% больных с ПН ≥ II степени независимо от используемой программы терапии (VD или VMP) удалось либо полностью купировать ее симптоматику, либо существенно снизить тяжесть (до сенсорной нейропатии I степени). Медиана времени до снижения проявлений ПН составила 63 дня. Отмена бортезомиба в связи с его нейротоксичностью произведена у 2 (7,6%) больных 1-й группы и у 2 (6,7%) больных 2-й группы, у которых тяжелая нейропатия с болевым синдромом и нарушением функции конечностей сохраняется уже в течение 8–12 мес.

Бортезомиб вызывает миелосупрессию. Как видно из таблицы 2, у больных на фоне применения схем VD и VMP наблюдалось развитие анемии, ней-

тропении и тромбоцитопении. В преобладающем большинстве случаев тяжесть гематологической токсичности была умеренной, что не было основанием для редукции дозы или отмены бортезомиба и других препаратов, входящих в указанные программы. Снижение уровня тромбоцитов регистрировалось к 11-му дню лечения и восстанавливалось в период отдыха. Крайне редко встречалась III–IV степень гематологической токсичности. Однако при сравнении частоты и тяжести миелосупрессии в группах больных следует обратить внимание на пациентов, получавших лечение VMP. В этой группе анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения развивались чаще и были более выраженными. Выяснилось, что при использовании схемы VMP в 2 раза чаще ($p < 0,05$) встречались анемия, нейтропения и тромбоцитопения III степени. В этой же группе пациентов была выявлена тромбоцитопения IV степени. Обращало на себя внимание, что анемия и нейтропения III–IV степени чаще обнаруживались у больных после 6–8 циклов VD или 3–4 циклов VMP, причем у больных, не ответивших на лечение, или достигших лишь стабилизации/минимального ответа. Следует также отметить, что исходно у 42% больных 1-й группы и 43% больных 2-й группы была обнаружена анемия I–II степени. На фоне успешной терапии при достижении полного или частичного ответа наблюдалось восстановление уровня гемоглобина. Нейтропения, так же как и тромбоцитопения, чаще была преходящей, т. е. содержание гранулоцитов снижалось к концу цикла терапии и восстанавливалось в период отдыха. При развитии нейтропении IV степени назначались колониестимулирующие факторы, что быстро восстановило содержание гранулоцитов. При снижении уровня гемоглобина < 100 г/л использовались рекомбинантные эритропоэтины, а < 80 г/л – трансфузии эритроцитарной массы.

Обсуждение

Таким образом, результаты применения бортезомиба в комбинации с дексаметазоном (схема VD) или мелфаланом–преднизолоном (схема VMP) в 1-й линии терапии пожилых больных MM заслуживают внимания. Большинство больных независимо от стадии болезни, функциональной способности почек и уровня β_2 -микроглобулина отвечали на терапию. В 2008 г. закончено многоцентровое рандомизированное исследование III фазы VISTA, которое показало, что у больных MM пожилого возраста (> 65 лет) весьма эффективно и безопасно применение VMP [8, 16]. Это исследование выявило явное превосходство VMP перед MP, в том числе у пациентов > 75 лет группы высокого и стандартного риска. Ранее опубликованные нами результаты применения схемы VMP у лиц пожилого возраста также продемонстрировали ее эффективность [11]. У 62,4% больных удалось достичь ПР или ЧР. Мы также отметили, что медиана выживаемости больных в разных возрастных

группах (< 75 и ≥ 75 лет) вполне сопоставима. Мы сообщали об использовании в 1-й линии терапии бортезомиба в сочетании с дексаметазоном (VD) и установили, что большинство больных ММ независимо от возраста отвечали на терапию [9]. Цель настоящего исследования – сопоставить эффективность этих 2 программ (VD против VMP) у пожилых пациентов с ММ.

В результате проведенного исследования установлено, что для лечения пожилых пациентов могут успешно использоваться обе комбинации. Так, ОО при применении схемы VD независимо от стадии болезни, функции почек и группы риска по уровню β_2 -микроглобулина составил 73%, а при терапии VMP – 83%, а количество ПР составило 34,6% и 33,3% соответственно. Медиана ОВ по Каплану–Майеру как в 1-й, так и во 2-й группе больных не достигнута (период наблюдения 3–29 мес). Различий между показателями ОВ и БСВ в группах больных не выявлено. Кроме того, в группе больных, получавших лечение по схеме VD, медиана времени до прогрессии составила 24,6 мес, а по схеме VMP – 24,8 мес. Длительный период без прогрессии мы связываем с консолидирующей и поддерживающей терапией, что согласуется с нашими предыдущими результатами и данными литературы [9, 11, 17, 18]. Назначение больным поддерживающей терапии позволяло пролонгировать длительность ответа, ОВ и снижало частоту развития рецидивов.

В целом, как показало исследование, переносимость бортезомиба в комбинированной терапии с дексаметазоном или мелфаланом–преднизолоном вполне удовлетворительна. Наиболее часто встречались астенический синдром и периферическая нейропатия. Но тяжесть астенического синдрома была главным образом умеренной, что не отразилось на режиме введения велкейда. Гораздо реже возникали гастроинтестинальные проявления. Правда их частота во 2-й группе больных оказалась гораздо выше, что, вероятно, связано с назначением мелфалана, входящего в состав схемы VMP. Однако эти побочные эффекты были преходящими и практически не повлияли на своевременное введение бортезомиба в необходимых разовых дозах.

С одинаковой частотой в обеих группах больных встречалась ПН, которая у большинства пациентов была нетяжелой. Мы руководствовались существующими рекомендациями по коррекции дозы бортезомиба и своевременно назначали больным с признаками ПН различные лекарственные препараты (витамины группы В, мильгамму, альфа-липоевую кислоту, габапентин или прегабалин, карбамазепим, амитриптилин) [14, 15, 19]. В результате нам удалось значительно улучшить самочувствие больных. Более чем у 70% больных 1-й и 2-й группы ПН ≥ II степени была или излечена, или существенно снижена ее тяжесть и полностью купирована нейропатическая

боль. Отмена бортезомиба в связи нейротоксичностью произведена лишь у 7,6% больных, получавших комбинацию VD, и у 6,7% больных – на схеме VMP.

Инфекционные осложнения возникли у 26,9% больных 1-й группы и у 33,3% больных 2-й группы, причем они не были тяжелыми. Среди инфекционных осложнений преобладал *herpes zoster*. У отдельных больных в ответ на введение бортезомиба повышалась температура тела, что не было связано с присоединением инфекции, или снижалось артериальное давление сразу после введения препарата. Иногда регистрировалась гипергликемия (возможно связанная с приемом дексаметазона или преднизолона), появлялись кратковременные боли в суставах, возникали пароксизмы мерцательной аритмии.

Что касается гематологической токсичности, то в основном развивалась миелосупрессия I–II степени, что не было основанием для редукции дозы велкейда или его отмены. Снижение уровня тромбоцитов было преходящим, регистрировалось к 11-му дню лечения и восстанавливалось в интервале между циклами. По данным исследования VISTA различий в гематологической токсичности при использовании VMP и MP не выявлено. Так, частота нейтропении III и IV степени составила 40 и 38%, тромбоцитопении – 37 и 30%, анемии – 19 и 28% соответственно [9]. По данным нашего исследования нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени возникла у 23,2 и 19,9% больных соответственно, а анемия III степени – у 13,5% больных, лечившихся по программе VMP. Сопоставляя частоту и тяжесть побочных эффектов у больных на фоне терапии VD и VMP, мы выявили важный факт. Оказалось, что гематологическая токсичность бортезомиба в сочетании с дексаметазоном ниже, чем бортезомиба с мелфаланом–преднизолоном. Нейтропения III–IV степени при использовании VD наблюдалась в 1,5 раза реже (15,4%). Тромбоцитопении и анемии IV степени не обнаружено ни в одном случае, а III степени – у 7,7% больных. Такое различие, вероятно, связано с применением мелфалана, входящего в состав VMP. Однако в целом частота миелосупрессии в группах больных была невысокой. Нейтропения и тромбоцитопения чаще были преходящими. Важно отметить, что развитие анемии и нейтропении III–IV степени в основном выявлялось у больных, не ответивших на VD или VMP, или достигших лишь стабилизации/МО. На фоне успешной терапии, достижения полного или частичного ответа, наоборот, наблюдалось восстановление уровня гемоглобина.

Таким образом, результаты проведенного многоцентрового исследования эффективности бортезомиба с дексаметазоном (схема VD) и бортезомиба с мелфаланом–преднизолоном (схема VMP) позволяют рекомендовать их в качестве 1-й линии терапии пожилых больных ММ. Применение указанных комбинаций дает возможность достичь одинаково высо-

ких результатов лечения больных в возрасте > 65 лет, как в благоприятной, так и в неблагоприятной прогностической группе. Следует помнить лишь о необходимости тщательного наблюдения за больными и в первую очередь отслеживать ранние проявления нейротоксичности. Остальные побочные эффек-

ты – в основном умеренной степени тяжести и мало влияют на ход лечения по той или иной программе. Бортезомиб вызывает миелосупрессию, однако она обратима. Правильное использование бортезомиба расширит терапевтические возможности гематологов и приведет к улучшению помощи больным ММ.

Л и т е р а т у р а

1. Бессемельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.
2. Westin J. Conventional chemotherapy in multiple myeloma. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:169–71.
3. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111(6):2962–72.
4. Ohashi K. Clinical implications of bortezomib in frontline treatment of newly-diagnosed multiple myeloma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008;35:1029–32.
5. Richardson P.G., Weller E., Lonial S. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679–86.
6. Blade J., Rosicoll L. Advances in therapy of multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2008;20(6):697–704.
7. Palumbo A., Falco P., Corradini P. et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA–Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25:4459–65.
8. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–17.
9. Бессемельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В., Степанова Н.В., Абдулкадыров К.М., Мачюлайтене Е.Р., Салогуб Г.Н., Медведева Н.В., Скороход И.А., Подольцева Э.И., Матюхина Л.М., Костина О.Я. Бортезомиб в терапии 1-й линии при лечении множественной миеломы. *Российские медицинские вести* 2009;Т. XIV(4):29–37.
10. Harousseau J-L., Attal M., Leleu X. et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498–505.
11. Бессемельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Степанова Н.В., Абдулкадыров К.М., Салогуб Г.Н., Мачюлайтене Е.Р., Карягина Е.В. Бортезомиб (велкейд) и мелфалан с преднизолоном в лечении множественной миеломы у пожилых больных. *Онкогематология* 2010;2:40–5.
12. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115–23.
13. Бессемельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В., Степанова Н.В., Мачюлайтене Е.Р., Салогуб Г.Н., Абдулкадыров К.М., Малахова Т.Р., Скороход И.А., Медведева Н.В., Крылова Л.И., Подольцева Э.И., Матюхина Л.М., Низамутдинова А.С., Костина О.Я., Илюшкина Е.Ю. Бортезомиб (велкейд) в комбинации с дексаметазоном в лечении рефрактерных/ рецидивизирующих форм множественной миеломы. Результаты заключительного анализа. *Клиническая онкогематология* 2009;2(3):236–44.
14. Бессемельцев 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;3:52–62.
15. Richardson P.G., Xie W., Mitsiades C. et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol* 2009;27:3518–25.
16. Mateos M.V., Hernández J.M., Hernández M.T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93(4):560–5.
17. Mihelic R., Kaufman J.L., Lonial S. Maintenance therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1150–7.
18. Denz U., Haas P.S., Einsele H. et al. State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. *Eur J Cancer* 2006;42:1591–600.
19. Pérez C., Navarro A., Saldaña MT. et al. Pregabalin and gabapentin in matched patients with peripheral neuropathic pain in routine medical practice in a primary care setting: Findings from a cost-consequences analysis in a nested case-control study. *Clinical Therapeutics* 2010;32:1357–70.