

УДК 616-006.448-036.12-085.277.3

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОМЫ БЕНС-ДЖОНСА¹Зуховицкая Е., ¹Фиясь А., ²Чайковская О.¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь²УЗО «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

За последние 20 лет констатируют постоянное повышение уровня заболеваемости множественной миеломой (ММ) во всем мире. Проблема лечения пациентов с ММ – одна из самых актуальных в современной онкогематологии. Бендамустин – препарат, обладающий свойствами алкилирующих агентов и аналогов пурина, который показал свою эффективность при терапии множественной миеломы. В данной статье представлен перечень исследований, которые демонстрируют эффективность бендамустина как в монотерапии, так и в комбинации с различными препаратами в первой и последующих линиях терапии пациентов со множественной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, бендамустин, почечная недостаточность.

За последние 20 лет констатируют постоянное повышение уровня заболеваемости множественной миеломой (ММ) во всем мире. В США в 2011 г. зафиксировано 20 520 новых случаев ММ, в Европе ежегодно регистрируют примерно 10-15 тыс. впервые заболевших [1]. В Республике Беларусь уровень заболеваемости ММ составляет 2,3/100 тыс. Мужчины болеют чаще женщин в соотношении 3:2. Частота заболевания увеличивается с возрастом: средний возраст пациентов – 62 года.

Проблема лечения пациентов с ММ – одна из самых актуальных в современной онкогематологии. За последние 10 лет в результате появления таргетных препаратов (иммуномодуляторы (IMiDs) – талидомид, леналидомид, ингибитор протеасом – бортезомиб) значительно расширились возможности лечения пациентов с ММ [2-4]. Достижение высокого уровня ответа на терапию позволило увеличить общую выживаемость (ОВ) среди пациентов как молодого, так и пожилого возраста [2]. Несмотря на то, что новые препараты позволили достичь повышения уровня безрецидивной выживаемости (БРВ), ММ остается неизлечимым заболеванием; почти у всех пациентов с ММ происходит рецидив заболевания и/или развитие резистентности к химиотерапии (ХТ) [3]. Это связано с тем, что в клетках ММ могут проявляться различные внутренние генетические механизмы лекарственной устойчивости, например мутации гена TP53 [5].

Результаты клинических испытаний нового препарата бендамустина являются многообещающими в связи с низкой токсичностью и достаточно высокой его эффективностью. Бендамустин является уникальным химиотерапевтическим препаратом, обладающим свойствами алкилирующих агентов и аналогов пурина.

Препарат широко исследовали при лечении первичных пациентов с ММ как в монотерапии, так и в комбинации с разными препаратами. В III фазу рандомизированного исследования сравнивали эффективность комбинации бендамустина с преднизолоном (ВР) и мелфаланом с преднизолоном (МР) у первичных пациентов с ММ (131 пациент) [7]. Пациенты получали преднизолон в 1-4-й дни, в комбинации с бендамустином (150 мг/м²) – в 1-й и 2-й дни, или мелфаланом (15 мг/м²) – в 1-й день 28-дневного цикла. Общий ответ на терапию достигнут у 75% и 70% пациентов групп ВР и МР, соответственно. Однако у пациентов, получавших терапию с бендамустином, чаще удавалось достичь полной ремиссии (ПР) (32% против 13%; $p < 0,01$) с более коротким временем достижения максимального ответа (6,8 против 8,6 курса; $p < 0,02$). Кроме того, продолжи-

тельность ремиссии также была больше в группе ВР (14 мес. против 10 мес.; $p < 0,02$), хотя ОВ достоверно не различалась (32 мес. против 33 мес.). Количество пациентов, получавших бендамустин и нуждавшихся в снижении дозы из-за лейкопении, составило 8,6% против 4,1% в группе МР, вследствие тромбоцитопении – 1,8% против 0,9%, соответственно [7]. Однако у пациентов, принимавших бендамустин, отмечали более высокое качество жизни и менее интенсивный болевой синдром, чем у пациентов, получавших терапию МР. Исходя из этих результатов, комбинацию ВР рассматривают в качестве терапии первой линии у пациентов с ММ, не являющихся кандидатами для трансплантации [8].

Недавно опубликованы предварительные данные, полученные в клиническом исследовании по изучению комбинации бендамустина и дексаметазона в качестве лечения первой линии у пациентов с ММ, которые не являлись кандидатами для высокодозной терапии [8]. Первая схема лечения (схема А) состояла из бендамустина 80 мг/м² в 1-й и 4-й дни, бортезомиба 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни, и дексаметазона 40 мг в 1, 2, 3 и 4-й дни 28-дневного цикла. В результате высокой токсичности данная комбинация была заменена следующей (схема В): бендамустин 80 мг/м² в 1-й и 2-й дни и дексаметазон 20 мг в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни каждые 28 дней. Пациенты получили 8 курсов терапии или после достижения ПР – еще 2 курса, но не более 10 курсов. В обеих схемах пациенты получали поддерживающую терапию бортезомибом. 18 пациентов получали схему А, 10 пациентов лечились по схеме В. Средний возраст пациентов составил 75 и 72,5 года в группах А и В, соответственно, остальные исходные характеристики также были сопоставимы. Зафиксирована сходная гематологическая токсичность в обеих группах, III степень токсичности – у 33% пациентов, лечившихся по схеме А, в 40% случаев – в группе получавших лечение по схеме В. Негематологическая токсичность III и IV степени развилась у 72% пациентов группы А и у 60% – группы В. Частота и тяжесть возникшей нейропатии были значительно выше при применении схемы А. В группе А она составила 72%, причем на III и IV степень приходилось 56%; в группе В – 40%, при этом отмечали нейропатию только I степени. У 44% пациентов в группе А развилась герпетическая инфекция, а группе В не зарегистрировано ни одного случая вирусного заболевания. Частота общего ответа на лечение была схожей: 78% (56% – более чем хорошая частичная ремиссия (ЧР) против 90% (40% – более чем очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) в схемах А и В, соответственно. Таким образом, применение лечения по схеме В снижает токсич-

ность при сохранении эффективности лечения [7-8].

S. Kpor и соавторы представили данные I фазы исследований с эскалацией дозы бендамустина у 31 пациента с ММ в возрасте <70 лет с рецидивом после высокодозной ХТ [9]. Начальная доза составила 60 мг/м² в 1-й и 2-й дни каждые 28 дней с постепенным повышением дозы до 100 мг/м². Отмечали умеренную токсичность, в основном гематологическую II степени. Суммарная эффективность терапии составила 55%, средняя БРВ пациентов, которые получали терапию в дозе 60 мг/м², – 26 недель, тогда как у пациентов, получающих терапию в дозе 90 или 100 мг/м², – 36 недель [9].

M. Michael и соавторы опубликовали результаты ретроспективного анализа данных 39 пациентов с рецидивом ММ или резистентных к терапии, получавших «терапию отчаяния» бендамустином [9]. Доза бендамустина составила 80-150 мг в 1-й или 2-й день 28-дневного цикла; проведены от 1 до 10, в среднем 3 курса бендамустина. 39% пациентов принимали только бендамустин, оставшиеся 61% – в комбинации со стероидами. Токсичность была низкой или умеренной, преимущественно проявлялась гематологическими нежелательными явлениями. Среди негематологических нежелательных явлений преобладали гастроэнтерологические проявления. Суммарная эффективность терапии составила 36% (полный ответ не зарегистрирован); медиана бессобытийной выживаемости и ОВ составили 7 и 17 месяцев, соответственно [8-10].

G. Dana и соавторы сообщают о наблюдении 110 пациентов, получавших бендамустин, с рецидивами ММ или резистентных к терапии [9]. Начальная доза бендамустина варьировала от 60 до 150 мг/м² в 1-й и 2-й день каждые 4 нед.; среднее количество курсов составило 4 (1–13). Кроме того, пациенты получали разные дозы стероидов. Общая эффективность терапии составила 30%, включая 2% полного ответа. Средняя БРВ и ОВ составили 9,3 и 12,4 мес. соответственно [9].

В исследовании W. Ponisch и соавторов проводилась оценка эффективности и безопасности комбинации бендамустина и преднизолона у 18 не леченых ранее пациентов с ММ и почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин) [7]. Бендамустин (100 мг/м²) применяли в 1-й и 2-й дни, в комбинации с преднизолоном (100 мг) перорально в 1, 2, 4, 8 и 11-й дни, и бортезомибом (1,3 мг/м²) внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни каждый 21 день, максимальное количество циклов – 5. Пациентам, находящимся на диализе, бендамустин и бортезомиб назначали через 30 мин. после окончания процедуры. У большинства пациентов (83%) достигнут ответ на лечение ММ в конце 1-го цикла химиотерапии: у 3 пациентов получена стойкая ПР, у 5 – почти ПР, у 5 – ОХЧР и у 2 – ЧР. При среднем периоде наблюдения 17 мес. БРВ составила 57% пациентов, а ОВ – 61%. Кроме того, у 13 пациентов (72%) отмечали улучшение функции почек после лечения [7, 8].

Приведенные данные показывают потенциальные возможности применения бендамустина у пациентов с ММ. Несмотря на возрастающее число исследований, демонстрирующих эффективность применения препарата для лечения пациентов с ММ, в том числе с почечной недостаточностью, оптимальное использование бендамустина, принимая во внимание дозировку, режим введения и комбинации с другими препаратами, до сих пор не определено.

В то же время опыт применения бендамустина в лечении множественной миеломы в Республике Беларусь еще недостаточно обширный. Мы представляем случай лечения пациента с ММ, получавшего терапию бендамустином с хорошим эффектом.

Пациент С, 62 года, наблюдается в отделении гематологии с диагнозом: множественная миелома, диффузно-очаговая форма, рентгенпозитивная, вариант Бенс-Джонса, ХПН II стадии. Диагноз был установлен на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. В дебюте заболевания были выявлены анемия легкой степени (эритроциты 3,18 млн, Hb 103 г/л), тромбоцитопения до 104 тыс., СОЭ составляла 17 мм/ч. Протеинемия соответствовала нормальному диапазону (68,2 г/л). При фореze белков сыворотки М-градиент не определялся. Уровень иммуноглобулинов всех классов был снижен (IgG 8,44 г/л, IgA <0,4 г/л, IgM <0,04 г/л). Иммунохимическим методом была выявлена секреция белка Бенс-Джонса лямбда: в сыворотке – следовое количество, в моче – 0,80 г/сутки. Рентгенологически определялись зоны деструкции и остеопороз в позвонках на уровне Th5-Th8 и L3-L4, ребрах, костях таза. В миелограмме от 22.08.2014г. увеличение числа плазматических клеток – 46,8%, разной степени зрелости, часть из которых были двухъядерными. Кроме того, уже в презентации заболевания была выявлена почечная недостаточность (мочевина – 12 мкмоль/л, креатинин – 230 мкмоль/л, СКФ – 33 мл/мин). В качестве первой линии терапии в условиях гематологического отделения проводился курс в режиме VAD (винкристин). Сопроводительная терапия включала инфузию кристаллоидов, аллопуринол 300 мг/сут, H₂-гистаминоблокаторы и витамины группы В. На фоне химиотерапии у пациента наблюдалась тромбоцитопения до 82 тыс. без геморрагических проявлений и анемия со снижением гемоглобина до 79 г/л, что потребовало однократного проведения гемозаместительной терапии. При поступлении пациента на следующий курс ХТ была отмечена явная отрицательная динамика в виде инфекционных осложнений (выраженный кандидоз ротовой полости, сопровождающийся макроглоссией, появлением язв на боковой поверхности языка и по этой причине невозможностью принимать пищу).

Учитывая, что распространенное грибковое поражение может быть связано с применением больших доз дексаметазона, входящего в схему VAD, и отсутствием эффекта от терапии, пациенту было начато проведение курсов лечения с включением бендамустина 100 мг/м² в 1-й и 2-й день 28-дневного цикла. В дальнейшем пациенту было проведено 2 курса монотерапии бендамустином. Лечение он переносил удовлетворительно, отмечалась положительная динамика: в процессе лечения зафиксировано постепенное улучшение качества жизни, наблюдалось улучшение почечной функции (СКФ возросла более 50 мл/мин), осложнений при проведении курсов терапии не отмечено.

Заключение

1. В настоящее время бендамустин может применяться в качестве терапии первой линии у пациентов с ММ, которые не являются кандидатами для трансплантации и которым противопоказаны бортезомиб или иммуномодуляторы, являющиеся сегодня стандартом лечения ММ.

2. Уже после двух курсов монотерапии бендамустином получен клинико-лабораторный ответ.

3. Монотерапия бендамустином характеризуется высоким профилем безопасности и отсутствием нефротоксичности.

Литература

1. Kyle, R.A. Multiple myeloma. A good overview of diagnosis, prognosis and treatment options of multiple myeloma / R.A. Kyle, S.V. Rajkumar // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1860-1867.

2. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective / H. Ludwig [et al] // Oncologist. – 2010. - Vol. 15. – P. 6–25.

3. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study / S.K. Kumar [et al] // Leukemia. – 2012. - Vol. 26. – P. 149-157.

4. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines / S.K. Kumar [et al] // Mayo Clin. Proc. – 2009. - Vol.84. – P. 1095–1110.

5. Diagnostic evaluation of t(4;14) in multiple myeloma and evidence for clonal evolution / A.K. Stewart [et al] // Leukemia. – 2007. – Vol. 21. – P. 2358–2359.

6. Kyle, R.A. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review / R.A. Kyle, S.V. Rajkumar // Clin Lymphoma Myeloma. – 2009. – Vol. 9. – P. 278–288.

7. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and Prednisone - a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO) / W. Pönisch [et al] // J. Cancer Res. Clin. Oncol., - 2006. – Vol. 132. - P. 205–212.

8. Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using in combination with bendamustine and prednisone / W. Peonisch [et al] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 138. – P. 1405-1412.

9. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program / G. Damaj [et al] // Leuk. Lymphoma. – 2012. – Vol. 53. – P. 632–634.

4. Монотерапия бендамустином применена в качестве альтернативного лечения ММ, сопровождающейся поражением почек и почечной недостаточностью.

Literatura

1. Kyle, R.A. Multiple myeloma. A good overview of diagnosis, prognosis and treatment options of multiple myeloma / R.A. Kyle, S.V. Rajkumar // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1860-1867.

2. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective / H. Ludwig [et al] // Oncologist. – 2010. - Vol. 15. – P. 6–25.

3. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study / S.K. Kumar [et al] // Leukemia. – 2012. - Vol. 26. – P. 149-157.

4. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines / S.K. Kumar [et al] // Mayo Clin. Proc. – 2009. - Vol.84. – P. 1095–1110.

5. Diagnostic evaluation of t(4;14) in multiple myeloma and evidence for clonal evolution / A.K. Stewart [et al] // Leukemia. – 2007. – Vol. 21. – P. 2358–2359.

6. Kyle, R.A. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review / R.A. Kyle, S.V. Rajkumar // Clin Lymphoma Myeloma. – 2009. – Vol. 9. – P. 278–288.

7. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and Prednisone - a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO) / W. Pönisch [et al] // J. Cancer Res. Clin. Oncol., - 2006. – Vol. 132. - P. 205–212.

8. Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using in combination with bendamustine and prednisone / W. Peonisch [et al] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 138. – P. 1405-1412.

9. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program / G. Damaj [et al] // Leuk. Lymphoma. – 2012. – Vol. 53. – P. 632–634.

CLINICAL EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF BENICE JONES MYELOMA

¹Zuhovitskaya E., ¹Fiyas A., ²Chaikouskaya A.

¹Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

²Health Care Institution «Grodno Regional Clinical Hospital», Grodno, Belarus

Over the past 20 years, there has been a steady increase in the incidence of multiple myeloma (MM) around the world. The problem of treatment of patients with MM is one of the most important in modern oncohematology. Bendamustine is a drug with properties of alkylating agents and purine analogues, which has shown its effectiveness in the treatment of multiple myeloma. This article presents a list of studies that demonstrate the effectiveness of bendamustine, both in monotherapy and in combination with various drugs in the first and subsequent lines of therapy for patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, bendamustine, renal failure.

Адрес для корреспонденции: e-mail: e7cm@yandex.by

Поступила 28.10.2014