

УДК 616-006.448-085.227.3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПРЕПАРАТОМ БОРТЕЗОМИБ

Е.В. Зуховицкая¹, О.П. Чайковская²

¹-УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

²-УЗ "Гродненская областная клиническая больница", Гродно, Беларусь

Оценивали эффективность бортезомиба в терапии 1-2-й и последующих линий у 21 пациента с множественной миеломой (ММ). Медиана возраста составила 56 лет (от 39 до 72 лет), проведено от 4 до 12 курсов терапии использования бортезомиба в комбинации с мелфаланом и преднизолоном (VMP), общий ответ составил 77,7%. Полной ремиссии достигли 22,2% (суммарный показатель полной и близкой к полной ремиссии) (критерии ЕВМТ). При прогрессировании или рефрактерной ММ эффективность бортезомиба в монорежиме и в сочетании с глюкокортикоидами составила 80%. Бортезомиб был достаточно эффективен при повторном назначении у пациентов, ранее получавших другие компоненты комбинированного лечения (полная ремиссия составила 33,3%).

Побочные эффекты бортезомиба были предсказуемыми и управляемыми, наиболее значимыми из них являются гастроинтестинальные, гематологические, астения и периферическая нейропатия. Серьезные осложнения встречались редко.

Результаты применения бортезомиба позволяют отнести его к новым подходам в лечении пациентов с ММ. Так, бортезомиб - это высоко эффективный препарат и хорошо переносится больными с впервые выявленной множественной миеломой и в последующих линий терапии.

Ключевые слова: бортезомиб, множественная миелома, полная ремиссия, общий ответ, периферическая нейропатия, терапия 1-й линии

Множественная миелома (ММ) - злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (парапротеин) или свободные моноклональные цепи Ig. ММ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных гематологических процессов после неходжкинских лимфом и, несмотря на современные методы терапии, остается неизлечимым заболеванием. Ведущее место в терапии больных ММ в течение нескольких десятилетий принадлежало традиционной химиотерапии (ХТ). Медиана выживаемости при использовании стандартной ХТ составляет 3 года. У большинства пациентов после терапии 1-й линии развивается рецидив, и продолжительность их жизни не превышает 5 лет с момента постановки диагноза [1].

Благодаря значительным успехам в фундаментальных исследованиях, посвященных биологии ММ, в последнее десятилетие в лечении ММ все большее значение придается новым препаратам, обладающим иммуномодулирующей активностью (талидомид и леналидомид) и ингибиторам протеасомы (бортезомиб) [1, 2]. Включение в схемы терапии ММ новых лекарственных препаратов дало возможность более оптимистично взглянуть на прогноз этого тяжелого заболевания и позволило повысить не только общую выживаемость (ОВ) больных ММ, но и обеспечить достижение продолжительного полного ответа [2].

В последние годы бортезомиб с успехом используется не только в терапии 1-й линии, но и в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм ММ как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и другими цитостатическими препаратами (мелфалан, циклофосфамид, пегелированный липосомальный доксорубин). В целом исследования комбинаций бортезомиба с другими противоопухолевыми агентами продемонстрировали более высокую частоту ответов, чем при монотерапии, подтвердив роль бортезомиба как основного препарата

в комбинированной терапии рецидивирующей/рефрактерной ММ [3]. ММ является заболеванием пожилых людей, для которых высокодозная терапия (ВХТ) с последующей аутологичной трансплантацией (ТГСК) в большинстве случаев неприемлема. В связи с этим особое внимание привлекает комбинация бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) в качестве терапии 1-й линии у пожилых пациентов, не являющихся кандидатами на ТГСК [4].

Материалы и методы

В отделении гематологии ГОКБ в период с декабря 2011 г. по сентябрь 2012 г. бортезомиб получили 21 пациент с ММ (14 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 39 до 72 лет (медиана - 56 лет). У большинства больных была диагностирована IIIA стадия процесса, среди иммунологических вариантов заболевания преобладала миелома G (70%), миелома A выявлена у 30% пациентов, каппа определялась у 80% и лямбда - у 20%. Каждому больному проведено от 3 до 6 бортезомибсодержащих курсов терапии.

Девять больных ММ в возрасте старше 65 лет, которые не являлись кандидатами для проведения ВХТ с последующей ТГСК, получали программу VMP в качестве терапии 1-й линии (1-я группа): 1-4-й циклы включали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11, 22-й дни и мелфалан - 9 мг/м² с преднизолоном - 60 мг/м² per os в 1-4-й дни цикла.

Для лечения рецидивов и рефрактерной формы ММ в качестве терапии 2-й линии бортезомиб назначался 12 (55%) больным (2-я группа), которые до лечения бортезомибом получили в среднем от 4 до 8 курсов ХТ (MP, M-2, VMCP, VAD) и были резистентны к последней программе терапии. У трех пациентов препарат вводили в монорежиме в дозе 1,3 мг/м² в/в струйно в стандартные дни введения (1, 4, 8, 11-й) с последующим 10-дневным перерывом (в 12-21-й дни), а девяти пациентам была назначена комбинация VD: велкейд (бортезомиб) в дозе 1,3

мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11-й дни + дексаметазон - по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла. Эффект терапии оценивали после 4 или 5 циклов лечения бортезомибом с использованием критериев Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) [2].

Результаты

При анализе результатов использования бортезомиба в качестве 1-й линии терапии (протокол VMP) общий клинический ответ был достигнут у большинства пациентов - 7 из 9 (77,7%) больных. При этом показатели полной ремиссии (CR) и почти полного ответа (nCR) отмечены у 2-х (22,2%) больных, частичный ответ (PR) - у 4-х (44,4%) и у 2-х пациентов наблюдалась стабилизация болезни (SD), что указывает на высокую эффективность применения данной комбинации в качестве индукционной терапии. Медиана времени до достижения CR составила 72 дня. При использовании бортезомиба в качестве терапии 2-й линии (велкейд в монорежиме и схема VD) CR и nCR получены у 5-ти (33,3%) пациентов, PR - у 33,3%, минимальный ответ (MR) - у 16,6%. Таким образом, общая частота клинического ответа в 2-х группах составила 80% (CR+nCR+PR+MR). У 4-х (20%) пациентов эффекта от лечения не достигнуто (SD + прогрессирование процесса). Медиана времени до достижения общего ответа составила 80 дней. За время наблюдения (9 месяцев) у 7 (35,2%) пациентов наступило прогрессирование заболевания, что указывает на необходимость решения вопроса о целесообразности проведения поддерживающей терапии бортезомибом. Полученные результаты не противоречат данным литературы. Так, по результатам международного многоцентрового исследования, в которое было включено более 600 больных с рецидивами и рефрактерной ММ, общая эффективность лечения бортезомибом составила 71% [3]. Широкое использование бортезомиба в качестве терапии 1-й и 2-й линии не должно служить препятствием для его повторного использования у пациентов с рецидивами, развившимися после предшествовавшей терапии бортезомибом. Опыт, полученный исследователями при исследовании больных с рецидивами ММ, продемонстрировал, что проведение повторной терапии бортезомибом оправдано и что комбинации на его основе продолжают показывать клиническую эффективность.

Применение бортезомиба в нашем исследовании сопровождалось развитием предсказуемых и устранимых побочных эффектов. Из проявлений негематологической токсичности наиболее часто отмечалась периферическая нейропатия - у 2-х (22%) пациентов 1-й группы и у 16,6% - 2-й группы. Появление признаков периферической нейропатии наблюдалось преимущественно после проведения более 3-х циклов терапии. Чаще диагностировалась нейропатия I-II степени, частота нейропатии III степени составила 4,7%. Нейропатии IV степени, требовавшей отмены введения препарата, не было. Все случаи периферической нейропатии были обратимы в течение 2-3 месяцев. В случае развития нейропатии I-III степени осуществлялась редукция дозы препарата (с 1,3 до 1,0 или 0,75 мг/м²). Среди неблагоприятных побочных явлений, возникающих с частотой >30%, также наблюдалась немотивированная общая слабость и повышенная утомляемость, во всех случаях терапия была продолжена. Гастроинтестинальная токсичность (отсутствие

аппетита, тошнота) отмечена у 30% пациентов в 1-й группе и у 40% пациентов 2-й группы, запоры были у 20% и 14% больных, соответственно. Данные желудочнокишечные осложнения поддавались лечению обычными методами и не требовали отмены препарата. Среди инфекционных осложнений преобладали реактивация herpes zoster, инфекции верхних дыхательных путей. В дальнейшем частоту возникновений herpes zoster удалось снизить благодаря профилактическому назначению ацикловира в терапевтической дозе в течение всего цикла введения бортезомиба. Достаточно часто (25 и 28%, соответственно) регистрировались отеки и пастозность голеней и стоп. Эти симптомы также купировались приемом диуретиков и в 2-х случаях являлись причиной изменения режима терапии. Применение бортезомиба в ряде случаев сопровождалось развитием обратимой миелосупрессии. Наиболее часто гематологическая токсичность проявлялась снижением уровня тромбоцитов и наблюдалась у 35,7% пациентов, получавших VMP, по сравнению с 21,3% во 2-й группе. В нашем исследовании все случаи тромбоцитопении были преходящими и не требовали трансфузионной поддержки. Нейтропения наблюдалась в 3-х случаях у леченых пациентов, получивших 3-4 курса предшествовавшей ХТ. Инфекционные осложнения возникли у 26,9% больных 1-й группы и 16,2% - 2-й группы, причем они не были тяжелыми. Среди инфекционных осложнений преобладал herpes zoster. Что касается гематологической токсичности, то в основном развивалась миелосупрессия I-II степени, что не было основанием для редукции дозы бортезомиба или его отмены.

Выводы

1. Применение бортезомиба в качестве терапии 1-й линии у больных ММ способствует повышению частоты достижения полного и хорошего частичного ответа, что, возможно, позволит улучшить показатели долгосрочной выживаемости больных. Применение схемы VMP дает возможность достичь высоких результатов у больных старше 65 лет.
2. Использование бортезомиба в монорежиме или в сочетании с дексаметазоном при прогрессировании процесса или рефрактерной ММ является эффективным методом лечения.
3. Токсические реакции, возникающие на введение препарата, в основном умеренной токсичности и мало влияют на ход лечения по той или иной программе.

Заключение

Анализ полученных данных указывает на то, что бортезомиб, обладая управляемым токсическим профилем, является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии ММ в качестве 1-й и последующих линий, что приводит к достоверному увеличению ОВ пациентов.

Литература

1. Richardson P. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma./Richardson P. [et al].// Hematology, American Society of Hematology, Education Program Book. - 2007. - P.317-323.
2. Kumar S.K. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies./ S.K. Kumar [et al].// Blood.- 2008.- Vol.111. - №. - P.2516-2520.
3. Richardson P.G. Bortezomib or highdose dexameteson for multiple myeloma./ P.G. Richardson [et al].// N Engl J Med. - 2005. -

RESULTS OF MULTIPLE MYELOMA TREATMENT WITH BORTEZOMIB*E. Zukhovitskaya¹, A. Chaikouskaya²*¹-Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus²-Health Institution "Grodno Regional Clinical Hospital", Department of Haematology, Grodno, Belarus

Bortezomib efficacy in I, II and subsequent line therapy was studied in 21 multiple myeloma (MM) patients. The patients had the median age of 56 years (range 39-72 years), the patients received from 4 to 12 therapy courses. For patients who received bortezomib plus melphalan and prednisolon (VMP) the overall response rate was 77.7%. 22.2% patients achieved complete remission + near-complete remission (based on EBMT criteria). Efficacy of bortezomib monotherapy and its combination with glucocorticoids in case of progressing and refractory MM was 80%. Bortezomib was effective even at repeated administration to patients who had earlier received other components of combined regimens (complete remission - 33.3%).

Bortezomib side effects were predicted and managed; the most significant of them were gastrointestinal and hematological effects as well as asthenia and peripheral neuropathy. Serious adverse events were rare.

These results allow to consider the use of bortezomib as a modern strategy in therapy of patients with MM. Thus, bortezomib is a highly effective drug which is well tolerated by patient with newly diagnosed MM and subsequent therapy lines.

Key words: *bortezomib, multiple myeloma, complete remission, overall response rate, peripheral neuropathy, initial therapy.*

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

Поступила 06.02.2013