

Бортезомиб (Велкейд) в индукционной
терапии множественной миеломы

С. С. Бессмельцев [1], Л. В. Стельмашенко [1], Е. В. Карягина [2],
Н. В. Степанова [3], Е. Р. Мачулайтене [3], Г. Н. Салогуб [3], Л. М. Матюхина [4],
А. С. Низамутдинова [5], О. Я. Костина [4], К. М. Абдулкадыров [1]

РЕФЕРАТ

**Bortezomib (Velcade) for initial
treatment of multiple myeloma**

S. S. Bessmeltsev [1], L. V. Stelmashenko [1],
E. V. Kariagina [2], N. V. Stepanova [3],
E. R. Machulaitene [3], G. N. Salogub [3],
L. M. Matuhina [4], A. S. Nisamutdinova [5],
O. Ya. Khostina [4], K. M. Abdulkadyrov [1]

SUMMARY

We used the bortezomib (velcade) plus dexamethasone (VD) or velcade plus MP (VMP) in 27 previously untreated patients with multiple myeloma. The patients had a median age of 68 years (range 45–81 years). For patients who received bortezomib plus dexamethasone the overall response rate was 64.7%; 35.4% patients achieved CR. The median duration of the CR was 10.8 ± 3.8 months. For patients who received velcade plus MP the overall response rate was 60%; 30% patients achieved CR. VD and VMP may overcome the poor prognostic impact of various factors, particularly elevated β_2 -microglobulin or lactate dehydrogenase levels, advanced age, bone marrow plasma cell infiltration 40% or more. A case of solitary plasmacytoma of the lung is presented. We used VMP. At present the patient is well. Side effects 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 as a new standard of care in elderly untreated patients with multiple myeloma. VD is highly active and well tolerated in young patients (< 65 years) with newly diagnosed multiple myeloma.

Keywords:

bortezomib (Velcade), multiple myeloma, initial treatment, complete remission, neuropathy.

Для лечения 27 больных с впервые выявленной множественной миеломой использован бортезомиб (Велкейд) в сочетании с дексаметазоном (VD) или Велкейд + МР (VMP). Медиана возраста больных составила 68 лет (45–81 год). При применении бортезомиба в сочетании с дексаметазоном положительный ответ был получен в 64,7% случаев, в т. ч. у 35,4% больных достигнута полная ремиссия (ПР). Медиана продолжительности ПР составила $10,8 \pm 3,8$ мес. При применении программы Велкейд + МР ответ составил 60%, а количество ПР — 30%. Схемы VD и VMP были эффективны и у больных с неблагоприятными факторами прогноза (высокий уровень β_2 -микроглобулина, ЛДГ, пожилой возраст, выраженная плазмноклеточная инфильтрация костного мозга — 40% и более). Описан случай солитарной плазмоцитомы легкого, для лечения которой успешно использована программа VMP. Побочные эффекты бортезомиба предсказуемы и управляемы. В преобладающем большинстве случаев наблюдалась астения, нейропатия, нейтропения и анемия. Серьезные осложнения встречались крайне редко. Результаты использования VMP позволяют считать его новым стандартом лечения больных с впервые выявленной ММ. Схема эффективна у пациентов молодого возраста (< 65 лет).

Ключевые слова

бортезомиб (Велкейд), множественная миелома, терапия первой линии, полная ремиссия, нейропатия.

[1] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg

[2] City Hospital 15, St.-Petersburg

[3] St. Petersburg State Pavlov Medical University

[4] Road Clinic Hospital, St.-Petersburg

[5] Alexandrovsky Hospital, St.-Petersburg

Контакты: bsshem@hotmail.com

Принято в печать: 1 октября 2008 г.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе химиотерапевтические лекарственные средства, традиционно используемые для лечения множественной миеломы (ММ), полностью не утратили своего значения, но область их применения значительно сузилась. Все большее значение придается новым лекарственным препаратам, в частности бортезомибу (Велкейд), проявившему выраженную противоопухолевую активность. Проведенные крупные многоцентровые клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность бортезомиба как

при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ, так и в индукционной терапии.¹⁻³ По результатам различных исследований групп, использование бортезомиба в сочетании с дексаметазоном или с талидомидом и дексаметазоном (VTD-режим) либо назначение других бортезомиб-содержащих комбинаций у больных с впервые выявленной ММ позволило получить отчетливый положительный ответ в 70–90% случаев.^{4,5} J. Harousseau и соавт.⁶ в качестве индукционной предтрансплантационной терапии у 400 больных ММ использовали две программы терапии: комбинация бортезомиб + дексаметазон

[1] ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии», Санкт-Петербург

[2] Городская больница № 15, Санкт-Петербург

[3] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

[4] НУЗ Дорожная клиническая больница ОАО РЖД, Санкт-Петербург

[5] ГУЗ Александровская больница, Санкт-Петербург

зон и схема VAD. Авторы отметили явные преимущества бортезомиба, а именно 21,3% полных ремиссий и 46,7% очень хороших частичных ремиссий, в то время как при применении VAD — 8,3 и 18,6% соответственно. А у больных старше 65 лет хорошо зарекомендовала себя схема VMP (мелфалан, преднизолон, бортезомиб). По данным М.-V. Mateos и соавт.,⁷ общий ответ при использовании этой комбинации достиг 89%, в т. ч. у 32% больных получена полная ремиссия. Крупное многоцентровое исследование III фазы VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy, 682 больных) было посвящено сравнению эффективности VMP и MP (мелфалан + преднизолон).⁸ Превосходство VMP над MP было продемонстрировано по всем анализируемым показателям: время до прогрессии, беспродвижимая выживаемость, общая выживаемость, время до начала следующей терапии, частота полных ремиссий. Так, при применении VMP количество полных ремиссий составило 35%, а при MP — 5%, время до прогрессии — 24 и 16,6 мес., 2-летняя общая выживаемость — 82,6 и 69,5% соответственно.

Ранее мы уже неоднократно сообщали о нашем опыте лечения бортезомибом (Велкейд) больных с рефрактерными/рецидивирующими формами ММ.⁹⁻¹¹ В настоящей работе приведены результаты лечения больных с впервые выявленной ММ бортезомибом в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 28 больных, из них у 27 установлен диагноз ММ, а у 1 пациентки — плазмцитомы нижней доли левого легкого с секрецией моноклонального IgM/k. Диагноз ММ подтверждался высоким содержанием общего белка в сыворотке крови, выявлением при электрофорезе сывороточных белков М-градиента при парапротеинемических вариантах заболевания, результатами миелограммы (содержание плазматических клеток более 10%), гистологического исследования трепаната подвздошной кости (миеломноклеточные разрастания) и рентгенографией костей скелета (остеопороз и очаги деструкции в плоских костях, компрессионные переломы тел позвонков). Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой (n = 27)

Показатель	
Средний возраст, годы	68 (45–81)
Больные старше 65 лет	18
Мужчины/женщины	9:18
G/A	17:8
G + A	1
Бенс-Джонса	1
III стадия	9:18
A/B стадия	25:2

Поскольку бортезомиб крайне редко используется при солитарной плазмцитоме, интерес представляет следующий клинический случай.

Больная Р., 62 года, с солитарной плазмцитомой левого легкого, для лечения которой мы применили Велкейд + МР. Исходно при рентгенографическом и флюорографическом обследовании этой пациентки в нижней доле левого легкого S_{VIII}–S_{IX} была выявлена округлая тень. Проведена спиральная КТ. В прикорневой зоне нижней доли левого легкого обнаружено уплотнение легочной ткани с неровными контурами размером 7,8 × 6,5 × 4,2 см. Учитывая получен-

ные данные, больной проведена боковая торакотомия слева с биопсией образования нижней доли левого легкого. В двух полученных биоптатах структура легкого не определялась. Обнаружен густой клеточный инфильтрат, представляющий чистую культуру плазматических клеток, среди которых определялись скопления из малых лимфоцитов. Плазматические клетки содержали внутриядерные ШИК-позитивные включения типа телец Dutcher. Иммуногистохимическое исследование: подавляющее большинство клеток CD38⁺, CD20⁻, CD79a⁺. В реакции на CD23 окрашивания не получено. Большинство клеток k-позитивны. Заключение: структура инфильтрата в нижней доле левого легкого соответствует плазмцитоме. Диагноз плазмцитомы был подтвержден двумя независимыми морфологами. Одновременно у больной выявлены признаки хронической почечной недостаточности (ХПН), а в сыворотке крови — высокий уровень β₂-микрoglobулина и низкое содержание альбумина.

17 больным ММ (у 8 из них возраст старше 65 лет) назначена комбинация VD: Велкейд 1,3 мг/м² 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 терапии. После достижения положительного ответа больные получали еще два курса консолидирующей терапии, а далее они переводились на поддерживающее лечение Велкейдом. На момент оценки результатов исследования каждый больной получил от 3 до 10 циклов.

10 больным ММ в возрасте старше 65 лет получали программу VMP: 1–4-й цикл включал 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 день. 5–9-й цикл включал Велкейд 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 день. На момент оценки результатов исследования каждый больной получил от 3 до 9 циклов.

Больной с солитарной плазмцитомой левого легкого, учитывая выявленную ХПН, как уже указывалось, также назначено лечение VMP. К настоящему времени проведено 4 цикла терапии.

Результаты лечения больных ММ оценивали с использованием критериев EBMT.¹² Выделяли полную ремиссию (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 (п-ПР) при положительном результате. Статистическая обработка данных проведена методами базовой и параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 6.0 в среде Windows 2003. Результаты представлены как средние со стандартным отклонением (M ± σ). Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана—Мейера. Вычисляли время общей и бессобытийной выживаемости. Для сравнения показателей в группах больных применяли тест Колмогорова—Смирнова. Токсичность Велкейда оценивали согласно критериям ВОЗ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вначале проанализированы результаты применения программы VD (Велкейд + дексаметазон). Объективный ответ (ПР + ЧР + МО) в целом в группе пациентов, получавших VD, составил 64,7% (рис. 1). При этом у 6 (35,4%) больных была получена ПР (у 5 — ПР и у 1 — п-ПР). У 2 (11,7%) больных достигнута ЧР и у 3 (17,6%) — МО.

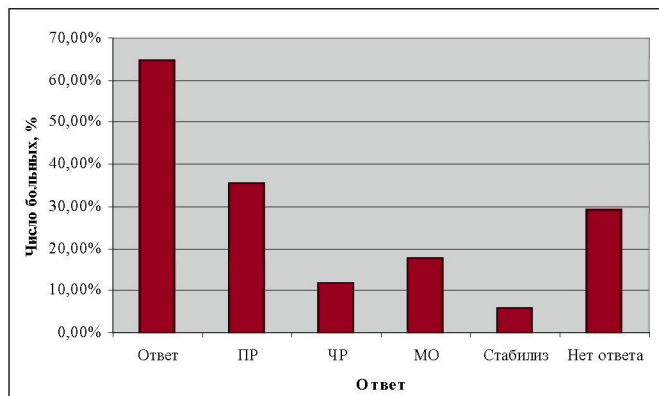


Рис. 1. Эффективность Велкейда в комбинации с дексаметазоном (VD) при множественной миеломе

Еще у 1 (5,9%) больного наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Только у 5 (29,4% пациентов добиться положительного ответа не удалось. Для получения ПР у 4 больных потребовалось проведение 6 циклов VD. Еще у 2 пациенток ПР была зарегистрирована по завершении 7-го и 8-го цикла терапии соответственно. ЧР или МО наблюдались уже после 3–4 циклов терапии. Медиана (Me) длительности ПР на момент оценки результатов исследования равнялась $10,8 \pm 3,8$ мес. (диапазон 3–15 мес.). Продолжительность ЧР у 2 больных составила 3 и 4 мес., МО — в среднем 3 мес. (от 2 до 4 мес.).

Период наблюдения за 11 больными, вошедшими в протокол VD, варьировал от 6 до 12 мес., а за 6 больными — от 13 до 24 мес. Все больные на момент оценки результатов исследования живы. Кривые общей и бессобытийной выживаемости больных за весь период наблюдения (6–24 мес.) показаны на рис. 2. Медиана (Me) общей выживаемости составила 10 мес., а бессобытийная выживаемость за этот же период наблюдения не достигнута.

Для прогнозирования течения ММ и эффективности терапии предложены и используются различные критерии.^{13,14} Мы проанализировали влияние некоторых факторов прогноза на эффективность схемы VD, в частности иммунологического варианта болезни, возраста и пола.

В группу больных, получавших VD, вошло 10 женщин и 7 мужчин. Оказалось, что из 11 больных, ответивших на лечение Велкейдом, было 7 (70%) женщин и 4 (57%) муж-

чин ($p > 0,05$). У 8 (67%) из 12 больных с G-миеломой и у 3 (60%) из 5 больных с A-миеломой зарегистрирован положительный ответ на лечение ($p > 0,05$).

Выяснилось также, что у 7 (77,7%) из 9 больных в возрасте до 65 лет достигнут ответ (у 4 — ПР, у 2 — ЧР, у 1 — МО), в то время как ответ наблюдался только у 4 (50% из 8 больных пожилого (> 65 лет) возраста (у 2 — ПР и у 2 — МО) ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание, что у всех пожилых пациентов этой группы одновременно были обнаружены другие факторы неблагоприятного прогноза, а именно высокий уровень β_2 -микроглобулина (> 5,5 мг/л), низкое содержание сывороточного альбумина (< 3,5 г/дл), выраженный плазмцитоз в костном мозге (содержание плазматических клеток более 50%), т. е. это были больные с плохими прогностическими факторами. И только у одного больного младше 65 лет также выявлялись указанные прогностические показатели. С нарушением функции почек было 2 больных (III стадия по классификации Durie, Salmon). В одном случае ответа на лечение не получено, а в другом — достигнута ЧР.

У 4 больных с высоким риском и отсутствием эффекта на схему VD был осуществлен переход на другую линию Велкейд-содержащих режимов терапии. Одному больному в возрасте 45 лет с G-миеломой IIIВ стадии назначен курс лечения по программе PAD (бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 40 мг в 1–4, 8–11 и 15–18-й дни 1-го цикла и в 1–4-й день 2–4-го цикла; в течение 1–4 дней дополнительно вводился доксорубин в дозе 9 мг/м²). После 3 циклов PAD у больного удалось получить стабилизацию опухолевого процесса. Трем больным (> 65 лет, в двух случаях G-миелома IIА и IIIА стадии и в одном — А-миелома IIIА стадии), также не ответивших на VD (Велкейд + дексаметазон), начата терапия по схеме VMP (Велкейд + мелфалан + преднизолон). Двум больным проведено 3 цикла терапии (достигнуты МО и стабилизация), одному больному — 4 цикла (МО).

При использовании программы VMP положительный ответ получен у 6 (60%) из 10 больных. При этом у 3 (30%) пациентов достигнута ПР и еще у 3 (30%) — ЧР. Кроме того, у 3 (30%) больных наблюдалась стабилизация болезни и только у 1 (10%) — лечение оказалось неэффективным (рис. 3). Полный ответ удалось получить после 5 (1 больной), 6 (1 больной) и 9 (1 больной) циклов схемы

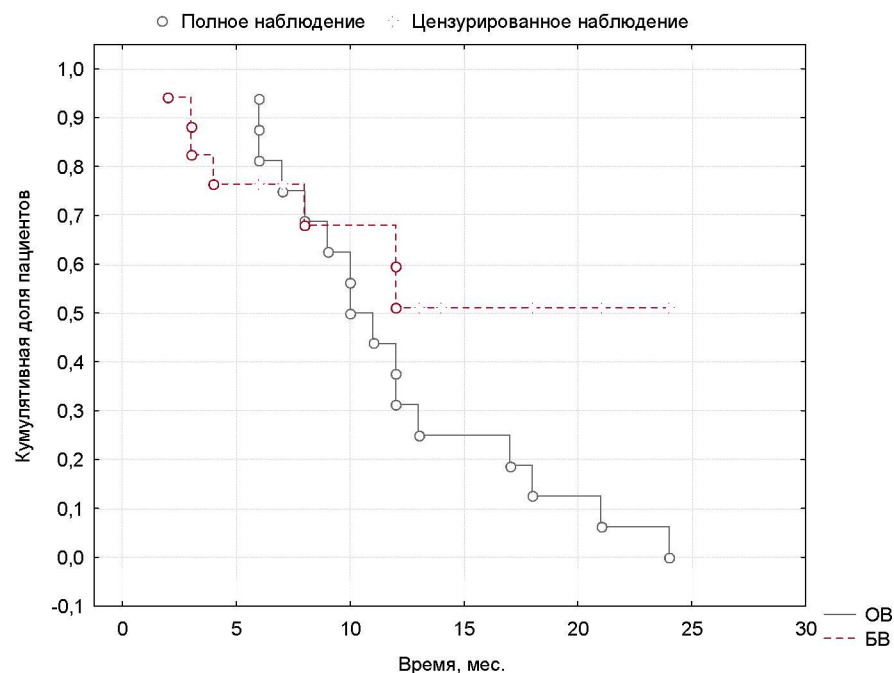


Рис. 2. Общая и бессобытийная выживаемость больных с множественной миеломой, получавших лечение Велкейдом в сочетании с дексаметазоном (VD): OB — общая выживаемость; БВ — бессобытийная выживаемость

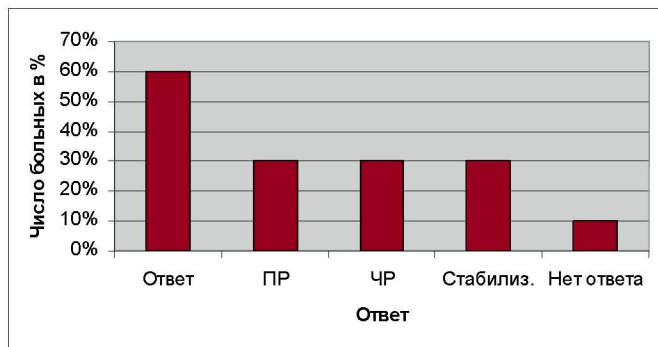


Рис. 3. Эффективность VMP (Велкейд + МР) при множественной миеломе

VMP. Продолжительность ПР на момент оценки результатов исследования составила 3–12 мес., ЧР — 6–14 мес. В этой группе пациентов также была проанализирована зависимость достижения ответа от иммунологического варианта болезни и пола. Все ответившие на VMP больные были женщины. Правда, лиц мужского пола в этой группе было только 2. В эту группу вошло 5 больных с G-миеломой, 3 — с A-миеломой, 1 — с G/A-миеломой и 1 — с миеломой Бенс-Джонса. Среди ответивших на VMP было 3 больных с A-миеломой, 1 — с G/A-миеломой, еще 2 — с G-миеломой и миеломой Бенс-Джонса. В одном случае установлена ПА стадия, в остальных — ША стадия. Обращало на себя внимание, что у 4 больных этой группы, достигших ПР или ЧР, исходно обнаружены факторы неблагоприятного прогноза: высокий уровень β_2 -микроглобулина ($> 5,5$ мг/л), низкое содержание сывороточного альбумина ($< 3,5$ г/дл), выраженный плазмцитоз в костном мозге ($> 40\%$), анемия IV степени, IgA > 40 г/л. И только у 2 больных указанных факторов плохого прогноза не выявлено.

Набор больных в протокол лечения по программе VMP проводился с 2005 г. Поэтому период наблюдения за больными, вошедшими в исследование, варьировал от 3 до 9 мес. (Me 6 мес.; 7 человек) и от 12 до 37 мес. (Me 28 мес.; 3 чело-

века). За это время умерло 2 больных. У пациентки, 76 лет, с ММ IgA λ , ША стадии при включении в протокол выявлено несколько факторов неблагоприятного прогноза: выраженный плазмцитоз в костном мозге (53,2%), глубокая анемия (Hb 65 г/л), высокий уровень в крови IgA (43,3 г/л) и β_2 -микроглобулина (12,8 мг/л). Больной начата терапия по схеме VMP. После 9 циклов лечения констатирована ЧР, которая сохранялась в течение 6 мес. В последующем наблюдалась прогрессия заболевания, и еще через 6 мес. больная погибла. Длительность жизни ее от момента верификации ММ составила 19 мес. Еще у одной пациентки (75 лет, IgG κ , ПА стадия) при поступлении в крови обнаружен высокий уровень β_2 -микроглобулина (4,2 мг/л) и С-реактивного белка (15,04 мг/л), а в миелограмме плазмцитоз (35,8% плазматических клеток). После 3 циклов VMP удалось достичь стабилизации болезни. Состояние больной было вполне удовлетворительным, готовилась к выписке. Однако в связи с погрешностями в диете у нее возникла боль в верхних отделах живота, состояние резко ухудшилось. С подозрением на острый панкреатит пациентка переведена в специализированное лечебное учреждение, где диагноз подтвержден. После соответствующей терапии выписана с выздоровлением, но через неделю в домашних условиях, по непонятным причинам развился отек легких, который и стал причиной смерти пациентки (отек легких подтвержден на секции).

Проведенный анализ показал, что 6-месячная выживаемость больных, получавших лечение по программе VMP, составила 100%, 1-летняя — 90%. Кривая общей выживаемости (Me 9 мес.) всех больных этой группы по Каплану—Мейеру показана на рис. 4.

Больной с плазмцитомой левого легкого проведено 4 цикла VMP. Первый цикл, учитывая имеющуюся ХПН, был проведен с редукцией доз препаратов. Лечение больная перенесла удовлетворительно, и в последующем терапия осуществлялась в полном объеме. Уже после 1-го цикла VMP при контрольном рентгенологическом исследовании легких обнаружено уменьшение объема и интенсивности об-

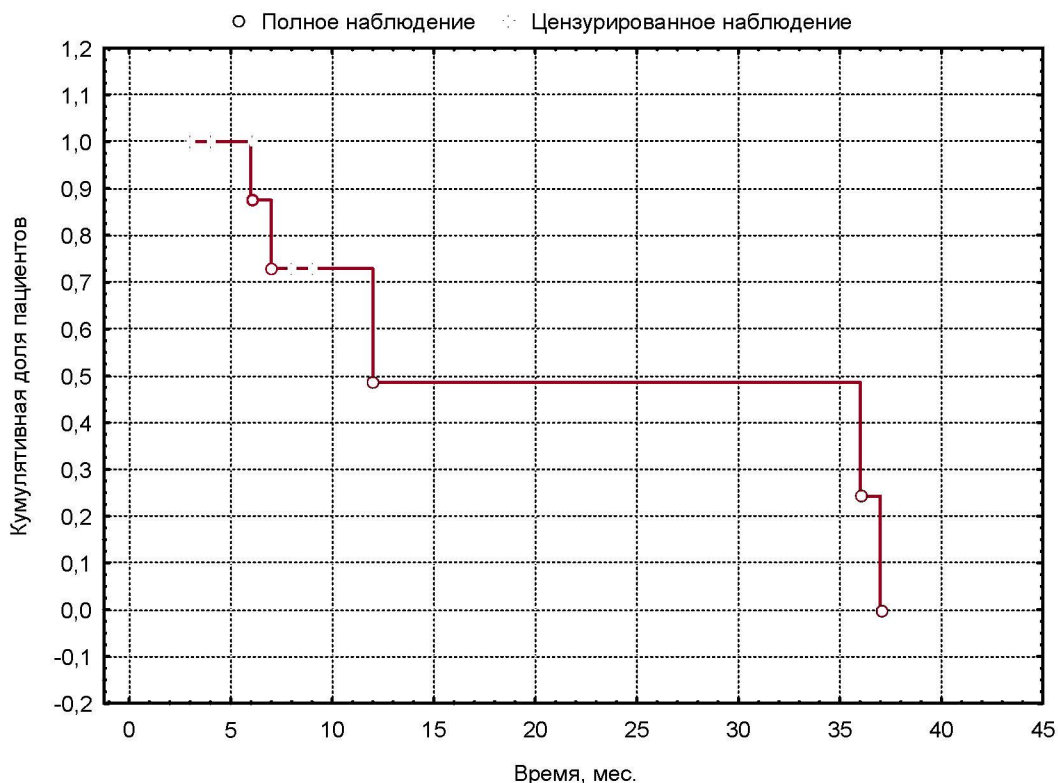


Рис. 4. Общая выживаемость больных, получавших лечение по программе VMP (Велкейд, мелфалан, преднизолон)

Таблица 2. Побочные эффекты у больных с множественной миеломой, получавших Велкейд

Побочный эффект	VD (n = 17)	VMP (n = 10)
Астенический синдром (усталость, недомогание, слабость)	7 (41%)	3 (30%)
Тошнота	1 (6%)	0%
Рвота	1 (6%)	0%
Жидкий стул	1 (6%)	0%
Боль в эпигастральной области	0%	1 (10%)
Гипергликемия	2 (11,7%)	0%
Периферическая нейропатия	6 (35, 3%) I ст. — 2 (11,7%) II ст. — 4 (23,5%)	3 (30%) I ст. — 1 (10%) II ст. — 1 (10%) III ст. — 1 (10%)
Лихорадка	1 (6%)	1 (10%)
Инфекции	4 (23,5%) (отит — 2, herpes zoster — 4, бронхит — 1, пневмония — 1)	2 (20%) (конъюнктивит, цистит)
Гипертензия	1 (6%)	0%
Пароксизмы мерцательной аритмии	1 (6%)	0%
Артралгия	0%	1 (10%)
Анемия	5 (29,5%) I ст. — 1 (6%) II ст. — 4 (23,5%)	2(20%) II ст. — 1 (10%) III ст. — 1 (10%)
Нейтропения	3 (18%) I ст. — 1 (6%) II ст. — 1 (6%) III ст. — 1 (6%)	5 (50%) II ст. — 3 (30%) III ст. — 1 (10%) IV ст. — 1 (10%)
Снижение уровня тромбоцитов	0%	4 (40%) II ст. — 2 (20%) III ст. — 1 (10%) IV ст. — 1 (10%)

разования в нижней доле левого легкого. По результатам спиральной КТ в прикорневой зоне нижней доли левого легкого сохранялось уплотнение легочной ткани с воздушными просветами бронхов, размером $6,2 \times 3,5 \times 3,3$ см. В средних отделах легочной ткани с обеих сторон отмечалось неравномерное усиление легочного рисунка за счет периферического интерстиция, усиления рисунка бронхов, междольковых перегородок, очаговоподобной инфильтрации размером до $0,2-0,5$ см. После завершения 2-го цикла на контрольной рентгенограмме определялось неоднородное неинтенсивное без четких контуров образование размером $3,0 \times 3,5$ см. После 3-го цикла выполнена КТ. Объем нижней доли левого легкого значительно снижен. В S_{VI} левого легкого — тонкие линейные зоны пневмофиброза за счет дисковидных коллапсов. В S_I-S_{II} левого легкого — участки уплотнения легочной ткани округлой формы с нечеткими контурами размером $3,5$ и $4,1$ мм, наиболее вероятно за счет пневмофиброза. Увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Заключение: пневмофиброз обоих легких, наиболее выраженный в базальных сегментах левого легкого. В настоящее время закончен 4-й цикл лечения, больная чувствует себя вполне удовлетворительно, жалоб не предъявляет.

Переносимость бортезомиба (Велкейд) у больных проанализирована с учетом используемой программы (VD или MVP). Результаты представлены в табл. 2. В целом больные переносили лечение вполне удовлетворительно. Мы уже сообщали о побочных эффектах Велкейда у больных с рефрактерными/рецидивирующими формами ММ.⁹⁻¹¹ Так же как и ранее, среди негематологических побочных явлений, независимо от используемой программы (VD или MVP), чаще всего мы наблюдали астенический синдром (см. табл. 2). Астенический синдром (усталость, слабость, недомогание) главным образом возникал при проведении первых 3 циклов терапии и соответствовал только I–II степени. Все больные, не-

смотря на появление усталости, могли продолжать лечение. Значительно реже встречались гастроинтестинальные проявления (тошнота, рвота, диарея, боль в животе). При применении VD изредка регистрировалась гипергликемия и гипертензия, скорее связанные с приемом дексаметазона.

Частым осложнением при применении Велкейда была периферическая нейропатия, которая наблюдалась у 6 (35,3%) из 17 больных, получавших VD, и у 3 (30%) из 10 — в группе с VMP. Появление первых признаков периферической нейропатии выявлялось после проведения 3–6 циклов лечения. В преобладающем большинстве случаев была диагностирована нейропатия I–II степени токсичности и только у одного больного, получавшего VMP, — III степени.

Из других негематологических неблагоприятных побочных явлений мы наблюдали лихорадку и инфекции. Среди инфекционных осложнений преобладал herpes zoster, причем в одном случае (после 6 циклов лечения — 3 цикла VD и 3 цикла VMP) развился герпетический ганглионеврит. Реже встречались отиты, конъюнктивиты, инфекции верхних дыхательных путей и цистит, которые в целом не повлияли на ход лечения основного заболевания. Наиболее серьезным осложнением была пневмония, возникновение которой наблюдалось у одного больного с плохими прогностическими признаками (плазмозитоз, высокий уровень IgA, С-реактивного белка и β_2 -микроглобулина) после 7 циклов лечения Велкейдом (3 VD и 4 VMP). Получен МО. Учитывая, что одновременно у больного отмечено развитие herpes zoster, периферической нейропатии III степени и транзиторной гипергликемии, дальнейшее использование Велкейда было признано нецелесообразным.

Велкейд, как известно, вызывает обратимую миелосупрессию. Как видно из данных табл. 2, у больных на фоне применения Велкейда наблюдалась анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Обращает на себя внимание тот факт,

что если в группе больных, получавших VD, выявлена анемия I—II степени, нейтропения I—III степени, то в группе VMP — II—III и II—IV степени соответственно. Тромбоцитопения наблюдалась только при использовании VMP, причем в 1 случае — IV степени тяжести.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, наш первый опыт по применению бортезомиба (Велкейд) в первой линии терапии ММ обнадеживает. Мы использовали Велкейд в комбинированной терапии (Велкейд + дексаметазон и Велкейд + МР). Установлено, что большинство больных ММ независимо от используемой комбинации отвечали на терапию. Объективный ответ при назначении Велкейда в комбинации с дексаметазоном (VD) составил 64,7%, включая 35,4% ПР. Важно обратить внимание на эффективность этой комбинации у больных независимо от изотипа миеломы и пола пациентов. Хуже были результаты лечения больных пожилого возраста (> 65 лет). Однако обращал на себя внимание тот факт, что у этих пациентов кроме возраста одновременно обнаружены другие факторы неблагоприятного прогноза (высокий уровень β_2 -микроглобулина, низкое содержание сывороточного альбумина и выраженный плазмозитоз в костном мозге), что позволяло отнести их к группе высокого риска. Наше исследование показало, что у больных с высоким риском, в случае отсутствия ответа на VD достаточно успешно можно использовать другие Велкейд-содержащие режимы терапии. Так, применив у одного больного схему PAD, а у 3 — VMP, нам удалось достичь МО либо стабилизации опухолевого процесса. Следует вспомнить, что при применении различных химиотерапевтических программ (CMVP, VCMVP, M2 и др.), наращивании доз цитостатических препаратов результаты значительно хуже, что в первую очередь характеризуется низким числом ПР.^{13,15}

Наиболее часто используемой программой лечения первичных больных молодого возраста была программа VAD. Известно, что при применении VAD сокращается время, необходимое для получения терапевтического ответа, частота которого колеблется от 45 до 76%, но чаще он характеризуется достижением ЧР и МО и значительно реже — ПР. Как уже указывалось выше, исследование J. Harousseau и соавт.⁶ продемонстрировало отчетливые преимущества VD перед VAD. Наши первые данные по использованию режима VD в качестве индукционной терапии также подтверждают его высокую эффективность по всем анализируемым показателям (общий ответ, количество ПР и их длительность, общая и бессобытийная выживаемость). Все больные, вошедшие в исследование, за период наблюдения 6—24 мес. живы.

В 2008 г. закончено многоцентровое исследование III фазы VISTA, которое показало, что у больных ММ пожилого возраста (> 65 лет) весьма эффективно и безопасно применение VMP (Велкейд + МР).¹⁶ Как известно, эффективность стандартного протокола МР редко превышает 50%, а частота достижения ПР < 5%. Исследование VISTA выявило явное превосходство VMP перед МР, в т. ч. у пациентов старше 75 лет, в группе высокого и стандартного риска. Наш опыт по применению программы VMP еще не достаточен для окончательного суждения о ее эффективности. Однако первые полученные результаты обнадеживают. Используя VMP, нам удалось у 6 (60%) из 10 больных ММ получить ответ, а количество ПР составило 30%. Эта комбинация оказалась эффективной при различных иммуно-

логических вариантах ММ (IgG, IgA, IgG/A, Бенс-Джонса). Важно отметить, что VMP прекрасно зарекомендовала себя у больных с такими факторами неблагоприятного прогноза, как высокий уровень β_2 -микроглобулина и низкое содержание сывороточного альбумина, выраженный плазмозитоз в костном мозге, глубокая анемия. 6-месячная выживаемость в группе больных, получавших VMP, составила 100%, годичная — 90%.

Описанный нами случай успешного лечения Велкейдом больной с плазмозитомой левого легкого с практической точки зрения представляется чрезвычайно важным. Диагноз плазмозитомы не вызывал сомнений. Он был основан на данных рентгенологического исследования, КТ, гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов опухолевой ткани. Отчетливая положительная динамика плазмозитомы обнаружена после 1-го цикла терапии, а после 3-го цикла — полный регресс плазмозитомы. Обращало на себя внимание, что у больной одновременно выявлялись такие факторы неблагоприятного прогноза, как ХГН, высокий уровень β_2 -микроглобулина и низкое содержание альбумина в крови. Лечение больная перенесла удовлетворительно, никаких побочных эффектов не наблюдалось.

В целом переносимость бортезомиба (Велкейд) вполне удовлетворительная. Наиболее частыми побочными эффектами (независимо от использования VD или VMP) были астенический синдром и периферическая нейропатия. Однако тяжесть астенического синдрома соответствовала I—II степени и никак не отразилась на режиме введения Велкейда. В преобладающем большинстве случаев периферическая нейропатия также была I—II степени. Среди инфекционных осложнений преобладал *herpes zoster*. Для профилактики этого осложнения всем больным, получающим Велкейд, мы в последнее время назначаем ацикловир в течение всех циклов лечения Велкейдом. Изредка наблюдались гастроинтестинальные осложнения, лихорадка, гипергликемия, артралгия, пароксизмы мерцательной аритмии. Что касается гематологической токсичности, то выяснилось, что при применении VD реже развивалась анемия, нейтропения, а тромбоцитопения не наблюдалась ни в одном случае. В группе больных, получавших VMP, тяжесть этих осложнений была больше, что, на наш взгляд, связано с применением мелфалана. Между тем, согласно исследованию VISTA, различий в гематологической токсичности при использовании VMP и МР не выявлено. Так, частота нейтропении III и IV степени составила 40 и 38%, тромбоцитопении — 37 и 30%, анемии — 19 и 28% соответственно.¹⁶

Таким образом, широкий спектр эффективности и благоприятный токсический профиль бортезомиба (Велкейд) позволяют рекомендовать его в качестве терапии первой линии ММ. Применение Велкейда в комбинированной терапии (VD, VMP) дает возможность достичь одинаково высоких результатов лечения как в благоприятной, так и в неблагоприятной прогностической группе больных ММ. Высокая эффективность и достаточно хорошая переносимость позволяют рассматривать комбинацию Велкейд + дексаметазон (VD) в качестве программы выбора в терапии больных ММ в возрасте до 65 лет, а Велкейд + МР (VMP) — нового стандарта лечения больных пожилого возраста (> 65 лет). Программа VMP, возможно, найдет применение и в лечении плазмозитомы. Использование Велкейда гематологами, безусловно, расширит их терапевтические возможности и приведет к улучшению помощи больным ММ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richardson P. G., Sonneveld P., Schuster M. W. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2487–98.
2. Richardson P. G., Mitsiades C., Schlossman R. et al. Bortezomib in the front-line treatment of multiple myeloma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2008; 8: 1053–72.
3. Kyle R. A., Rajkumar S. V. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962–72.
4. Jagannath S., Durie B. G., Wolf J. et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 776–83.
5. Harousseau J., Attal M., Lelou 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.
6. Harousseau J.-L., Marit G., Caillot D. et al. VELCADE/dexamethasone (Vel/Dex) vs VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): an interim analysis of the IFM 2005-01 Randomized Multicenter Phase III Trial. *Blood* 2006; 108: 56 (Abstract).
7. Mateos M.-V., Hernandez J.-M., Hernandez M.-T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165–72.
8. San Miguel J. F., Schlag R., Khuageva N. et al. MMY-3002: a phase 3 study comparing Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) with Melphalan-Prednisone (VH) in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: 31a (Abstr. 76).
9. Бессмельцев С. С., Стельмашенко Л. В., Подольцева Э. И. и др. Первый отечественный опыт применения бортезомиба (велкейд) в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм множественной миеломы. *Вестн. гематол.* 2007; 1: 16–23.
10. Бессмельцев С. С., Стельмашенко Л. В., Подольцева Э. И. и др. Бортезомиб (велкейд) при рецидиве и рефрактерных формах множественной миеломы. *Український журнал гематології та трансфузіології* 2007; 4: 11–9.
11. Бессмельцев С. С., Стельмашенко Л. В., Подольцева Э. И. и др. Бортезомиб (велкейд) в комбинации с дексаметазоном при рецидиве и рефрактерных формах множественной миеломы. *Онкогематология* 2007; 4: 61–6.
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. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. — Алматы, 2007. — 480 с.
14. Mateos M. V., Hernandez J. M., Hernandez 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.
15. Blade J., San Miguel J. F., Fontanillas M. et al. Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. *Hematol. J.* 2001; 2: 272–8.
16. 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.

