

## Лечение рецидивов множественной миеломы бортезомибом в сочетании с циклофосфамидом и преднизолоном

О.М. Вотякова, Д.Ш. Османов

РЕФЕРАТ

### Treatment of relapse of multiple myeloma by bortezomib in combination with cyclophosphamide and prednisolone

O. M. Votyakova, D. Sh. Osmanov

#### SUMMARY

**Objective:** Our aim was to assess the efficacy and the toxicity of the program BCP (bortezomib, cyclophosphamide, prednisone) in patients with relapsed MM.

**Materials and Methods:** From 05.2007 to 02.2012 43 patients at the age of 22 to 83 years (median 60 years), with relapsed MM were treated with BCP: 18 women (42%), 25 men (68%). All patients had previously received treatment, from 1 to 8 lines of chemotherapy (median 2), 8 patients had previously received bortezomib (19%). BCP program included 8 cycles of induction: bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> intravenously on days 1, 4, 8, 11, cyclophosphamide 200 mg intramuscularly on days 1, 4, 8, 11, 14, prednisolone 1 mg/kg per os on days 1 to 8 of the course with a gradual reduction of the dose and the treatment stop on day 13. The cycle was renewed on day 22 from the beginning of the previous one. Then 3 cycles of maintenance: bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> intravenously on days 1, 8, 5 and 22, cyclophosphamide 200 mg intramuscularly every 4 days, prednisolone 1 mg/kg per os on days 1 to 8 of the cycle with a gradual reduction of the dose and complete withdrawal on day 13 of treatment. The cycle was renewed on day 36 from the beginning of the previous one. Patients received 1 to 14 cycles (median 8 cycles). Efficacy of the treatment was assessed in 42 patients according to the criteria of the International Working Group for the Study of MM (International Myeloma Working Group (IMWG) uniform response criteria) (2006). Toxicity assessed according to criteria National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0).

**Results:** Overall efficacy was 67%, complete, very good partial, partial response were obtained in 12%, 17% and 38% of patients, respectively. The duration of observation was from 2 to 48 months (median 21), median overall survival was 30 months, median time to progression — 14 months. Adverse events included grade 3–4 thrombocytopenia (12%), neutropenia (9%), infections (19%), weakness (14%), diarrhea (12%). In 12% of cases herpes zoster developed. Peripheral neuropathy grade 2 was observed in 46% of patients, grade 3 — in 7%.

**Conclusions:** BCP is a highly effective treatment for patients with relapsed MM and has moderate toxicity. Dosage adjustment of bortezomib is recommended during VCP therapy in patients with symptoms of polyneuropathy. In addition, prophylactic antiviral drugs are useful.

**Keywords:** multiple myeloma, bortezomib, cyclophosphamide, prednisolone.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: omvtk@yandex.ru

Принято в печать: 28 апреля 2012 г.

**Цель исследования.** Оценить эффективность и токсичность программы VCP (бортезомиб/Велкейд, циклофосфамид, преднизолон) у пациентов с рецидивами множественной миеломы (ММ).

**Материалы и методы.** С мая 2007 г. по февраль 2012 г. 43 пациента в возрасте от 22 до 83 лет (медиана 60 лет) получили лечение по программе VCP. Среди них было 18 (42%) женщин и 25 (86%) мужчин. Все больные ранее получали лекарственное противоопухолевое лечение, от 1 до 8 линий (медиана — 2). Бортезомиб ранее использовался у 8 (19%) пациентов. Программа VCP включала 8 циклов индукции ремиссии: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни, циклофосфамид 200 мг в/м в 1, 4, 8, 11 и 14-й дни, преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 8-й день курса с постепенным снижением дозы и полной отменой на 13-й день лечения. Цикл возобновлялся на 22-й день от начала предыдущего. Последующие 3 цикла проводились в режиме: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни, циклофосфамид 200 мг в/м каждые 4 дня, преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 8-й день цикла с постепенным снижением дозы и полной отменой на 13-й день лечения. Цикл возобновлялся на 36-й день от начала предыдущего. Пациенты получили от 1 до 14 курсов (медиана — 8). Эффективность лечения оценена у 42 пациентов согласно критериям международной рабочей группы по изучению ММ (2006 г.). Токсичность оценена в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США, версия 3.0.

**Результаты.** Общая эффективность лечения составила 67%. Полные, очень хорошие частичные, частичные ремиссии получены у 12, 17 и 38% пациентов соответственно. При длительности наблюдения 2–48 мес. (медиана 21 мес.) медиана общей выживаемости составила 30 мес., медиана времени до прогрессирования — 14 мес. Нежелательные явления III–IV степени включали тромбоцитопению (12%), нейтропению (9%), инфекции (19%), слабость (14%), диарею (12%). В 12% случаев развился опоясывающий лишай. Периферическая нейропатия II степени отмечена у 46% больных, III степени — у 7%.

**Заключение.** Программа VCP — высокоэффективный метод лечения больных с рецидивами ММ. Токсичность умеренно выраженная. В период проведения терапии VCP необходима коррекция дозы бортезомиба у больных с симптомами полинейропатии. Кроме того, целесообразно профилактическое назначение противовирусных препаратов.

#### Ключевые слова:

множественная миелома, бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон.

## ВВЕДЕНИЕ

Благодаря внедрению в клиническую практику новых лекарственных средств и высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток удалось увеличить продолжительность жизни больных множественной миеломой (ММ). Общая 5-летняя выживаемость пациентов с впервые диагностированным заболеванием с середины 70-х годов прошлого века увеличилась с 26 до 38 % [1]. Несмотря на то что ММ до сих пор считают неизлечимой болезнью и рецидивы неизбежно наступают у большинства больных, применение новых лекарственных средств позволяет продлить жизнь пациентов даже при развитии рецидивов.

Бортезомиб (Велкейд) — первый ингибитор протеасом, который стали применять для лечения рецидивов ММ. Терапия бортезомибом в монорежиме в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> эффективна у 27 % пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ, у 43 % больных с рецидивами после 1–3 линий химиотерапии [2, 3]. Медиана времени до прогрессирования при использовании бортезомиба почти в 2 раза больше (6,5 мес.), чем при назначении дексаметазона в высоких дозах (3,5 мес.) [3]. Медиана общей выживаемости при лечении рецидивов ММ бортезомибом составила 29,8 мес. [3]. Добавление дексаметазона к терапии бортезомибом у больных со стабилизацией или прогрессированием болезни позволило улучшить результаты на 12–18 % [2, 4]. Традиционно используемые для лечения ММ противоопухолевые агенты существенно повышают эффективность бортезомиба [5–7]. Было показано, что при ММ бортезомиб восстанавливает чувствительность резистентных клеточных линий как к мелфалану, так и к доксорубину и проявляет синергизм с мелфаланом при цитоллизе миеломных клеток [8, 9]. В клиническом исследовании I–II фазы общая эффективность сочетания бортезомиба с мелфаланом при рецидивах ММ достигает 65 % [10]. Комбинация бортезомиба с пегилированным липосомальным доксорубином в клиническом исследовании III фазы позволила значительно улучшить качество противоопухолевого ответа за счет увеличения частоты полных и очень хороших частичных ремиссий (27 %) по сравнению с результатами применения бортезомиба в монорежиме. При использовании бортезомиба в качестве единственного препарата полные и очень хорошие частичные ремиссии получены у 19 % пациентов. Комбинация двух препаратов, один из которых обязательно бортезомиб, позволяет улучшить отдаленные результаты лечения: общую выживаемость больных и медиану времени до прогрессирования [11]. У больных старше 65 лет с впервые диагностированной ММ сочетание бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) дает противоопухолевый эффект в 89 % случаев, что значительно превосходит результаты терапии мелфаланом и преднизолоном (MP) — 42 % по данным исторического контроля [12].

Циклофосфамид, относящийся к группе алкилирующих препаратов, по эффективности аналогичен мелфалану как в монорежиме, так и в сочетании с преднизолоном [13]. Однако в отличие от мелфалана циклофосфамид при использовании в стандартных дозах не обладает кумулятивной гематологической токсичностью, очень редко развивается кардиотоксичность, и практически не встречается нейротоксичность [14].

Комбинация бортезомиба с циклофосфамидом и дексаметазоном эффективна у 75–82 % больных с рецидивами ММ [15, 16].

В отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН бортезомиб при рецидивах и рефрактерных формах ММ применяется с 2005 г. По нашим данным, общая эффективность терапии бортезомибом в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами составляет 59 % [17]. Более высокая эффективность комбинации традиционно используемых для лечения ММ противоопухолевых препаратов с бортезомибом и кортикостероидами в сравнении с бортезомибом в монорежиме послужила основанием для применения бортезомиба в сочетании с циклофосфамидом и преднизолоном (программа VCP). В данной работе представлены результаты исследования эффективности и токсичности программы VCP при рецидивах ММ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С мая 2007 г. по февраль 2012 г. лечение по программе VCP проведено 43 пациентам (18 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 22 до 83 лет (медиана 60 лет) с рецидивами или прогрессированием ММ. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Период времени от установления диагноза ММ до начала терапии по программе VCP колебался от 4 до 159 мес. (медиана 39 мес.). Больным ранее проводились различные курсы полихимиотерапии (ПХТ), от 1 до 8 линий (медиана — 2). У 8 пациентов программы ПХТ включали бортезомиб. Характеристика предшествующей терапии представлена в табл. 2.

Программа VCP включала 8 циклов индукции ремиссии: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни, циклофосфамид 200 мг в/м в 1, 4, 8, 11 и 14-й дни, преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 8-й день курса с постепенным снижением дозы и полной отменой на 13-й день лечения. Цикл возобновлялся на 22-й день от начала предыдущего. Затем проводилось 3 цикла VCP в поддерживающем режиме: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни, циклофосфамид 200 мг в/м каждые 4 дня, преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 8-й день цикла с постепенным снижением дозы и полной отменой на 13-й

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой

Показатель	Пациенты (n = 43)	
	абс.	%
Женщины	18	42
Мужчины	25	58
Возраст		
≤ 60 лет	24	56
> 60 лет	19	44
> 70 лет	6	14
Тип миеломы		
IgG	27	63
IgA	8	19
IgM	1	2
Бенс-Джонса	7	16
Стадия*		
IIA	2	5
IIIA	25	58
IIIB	16	37
Статус по ECOG		
1 балл	6	14
2 балла	37	86

\* Стадии по классификации Durie—Salmon (1975).

**Таблица 2.** Характеристика предшествующей терапии множественной миеломы

Показатель	Число пациентов (n = 43)	
	абс.	%
Количество линий ПХТ		
1	18	42
2	17	40
3	6	14
5	1	2
8	1	2
ВХТ с аутоТГСК	10	23
Предшествующее лечение винкристином	37	86
Предшествующее лечение бортезомибом	8	19

аутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВХТ — высокодозная химиотерапия.

день лечения. Цикл возобновлялся на 36-й день от начала предыдущего. При проведении поддерживающей терапии бортезомиб вводили 1 раз в неделю для уменьшения нейротоксичности.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistics for Windows версии 6 с построением кривых выживаемости по методу Каплана—Мейера [18]. Эффективность лечения оценивали согласно критериям международной группы по изучению ММ 2006 г. [19]. Токсичность оценена по общим критериям нежелательных явлений Национального института рака США, версия 3.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные получили от 1 до 14 курсов (медиана — 8) по программе VCP. Медиана длительности лечения составила 5,7 мес. У 3 больных с IIIВ стадией ММ противоопухолевое лечение проводилось на фоне программного гемодиализа.

Полностью закончили запланированное лечение 14 (33 %) пациентов. Максимальный противоопухолевый эффект был достигнут у 11 (25 %) больных, дальнейшее лечение было прекращено. Терапия была прекращена из-за прогрессирования ММ у 4 (9 %) больных, из-за нежелательных явлений — у 8 (19 %), по другим причинам — у 6 (14 %). Противоопухолевый ответ наступал быстро (медиана 2 мес.). Эффективность лечения оценена у 42 пациентов. Общая эффективность терапии составила 67 %. Полные, очень хорошие частичные и частичные ремиссии получены у 12, 17 и 38 % пациентов соответственно. Результаты представлены в табл. 3.

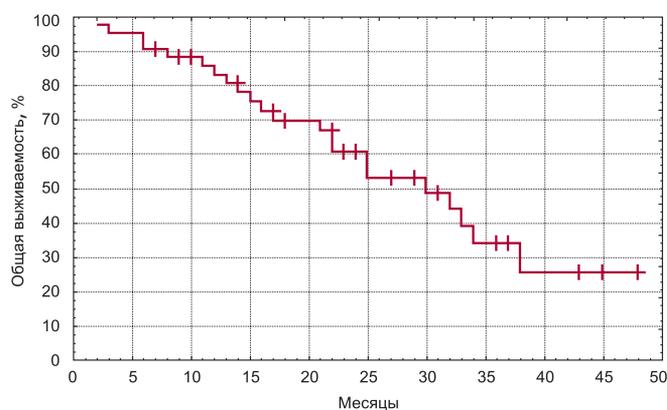
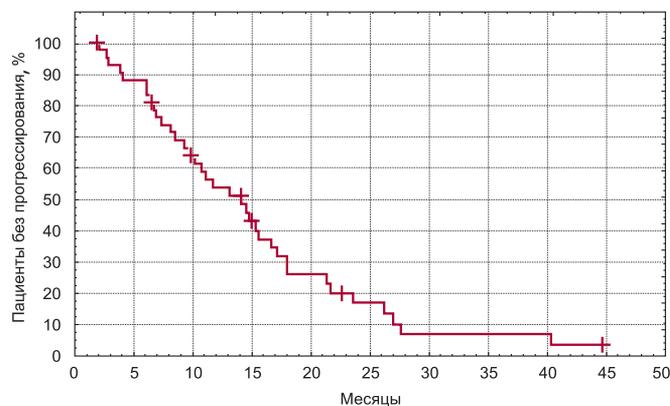
Из 3 больных с тяжелой почечной недостаточностью у двух достигнута ремиссия и у одного полностью нормализовалась функция почек.

При длительности наблюдения от 2 до 48 мес. (медиана 21 мес.) медиана общей выживаемости составила 30 мес., медиана времени до прогрессирования — 14 мес. Кривые общей выживаемости и времени до прогрессирования представлены на рис. 1 и 2.

Переносимость лечения по программе VCP была удовлетворительной. Нежелательные явления III–IV степени с частотой 9–19 % включали тромбоцитопению, нейтропению, диарею, слабость и инфекционные осложнения. Частота нежелательных явлений III–IV степени, развившихся в процессе терапии по программе VCP, представлена в табл. 4.

**Таблица 3.** Эффективность лечения по программе VCP

Эффективность	Число пациентов (n = 42)	
	абс.	%
Полная ремиссия	5	12
Очень хорошая частичная ремиссия	7	17
Частичная ремиссия	16	38
Стабилизация	10	24
Прогрессирование	4	9
Всего	42	100

**Рис. 1.** Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших лечение по программе VCP**Рис. 2.** Время до прогрессирования у больных множественной миеломой, получавших лечение по программе VCP**Таблица 4.** Нежелательные явления III–IV степени при рецидивах множественной миеломы в процессе лечения по программе VCP

Нежелательное явление	Число пациентов	
	абс.	%
Нейтропения	4	9
Тромбоцитопения	5	12
Анемия	2	5
Инфекционные осложнения	8	19
Диарея	5	12
Нейропатия	3	7
Слабость	6	14
Кардиальная патология	2	5
Сосудистая патология	2	5

Тромбоцитопения III–IV степени отмечена у 12 % больных, нейтропения III–IV степени — у 9 %. Трансфузии компонентов крови осуществлялись лишь отдельным пациентам. Колонистимулирующие факторы назначались редко. Наиболее частыми осложнениями были инфекции (19 %), такие как пневмония, хронический

бронхит, цистит, отит. Выраженная слабость отмечена в 14 % случаев, диарея — в 12 %. На фоне симптоматической и адекватной гидратационной терапии эти нежелательные явления разрешались быстро. У 4 больных в процессе терапии по программе VCP наблюдались сердечно-сосудистые осложнения: в 2 случаях — острое нарушение мозгового кровообращения, в 1 — мерцательная аритмия и в 1 — сердечная недостаточность. Следует отметить, что пациенты с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы были старше 70 лет и страдали ишемической болезнью сердца.

Серьезной проблемой лечения бортезомибом бывает полинейропатия. С первого курса лечения по программе VCP доза бортезомиба была снижена у 3 больных до 1 мг/м<sup>2</sup>: в 2 случаях — из-за возраста старше 75 лет, в 1 — из-за полинейропатии II степени без болевого синдрома. В процессе лечения VCP периферическая полинейропатия II степени отмечена у 20 (46 %) больных, III степени — у 3 (7 %). У 16 (37 %) больных с симптомами нейротоксичности доза бортезомиба была снижена до 1 мг/м<sup>2</sup>. У 3 пациентов с симптомами полинейропатии III степени терапия по программе VCP была прервана.

Вторая проблема, которая возникает при лечении больных по программе VCP, — реактивация вируса опоясывающего лишая (*Herpes zoster*). Эта нейроинфекция констатирована у 5 (12 %) больных, что послужило причиной удлинения интервала между циклами ПХТ. Реактивацию вируса простого герпеса наблюдали у 4 (9 %) пациентов. Эта инфекция не оказала влияния на проводимую химиотерапию. С 2010 г. с профилактической целью назначаются противовирусные препараты.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Доклинические исследования показали, что бортезомиб позволяет преодолеть резистентность к традиционно применяемым при ММ лекарственным средствам (дексаметазону, мелфалану, доксорубину) [8, 9]. В клинических исследованиях отмечена высокая эффективность комбинаций бортезомиба с мелфаланом или доксорубином при рецидивах ММ даже у больных, ранее получавших эти препараты [20, 21]. Комбинированная терапия бортезомибом с кортикостероидами и доксорубином или мелфаланом эффективна у 67–68 % пациентов с рецидивами ММ [22, 23].

В 2007 г. были опубликованы результаты 2 исследований по оценке эффективности сочетанного использования бортезомиба с циклофосфамидом и дексаметазоном при рецидивах ММ [15, 16]. Общая эффективность лечения по результатам этих 2 исследований составила 75–82 %, при этом полные или почти полные ремиссии получены у 16–31 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7–12 мес., медиана общей выживаемости в одном из исследований достигала 22 мес. [15, 16].

В исследовании F. Davies и соавт. использовали циклофосфамид 500 мг внутрь в 1, 8 и 15-й дни и дексаметазон 40 мг внутрь в дни введения бортезомиба и на следующий день [15]. M. Kgorff и соавт. назначали циклофосфамид 50 мг внутрь на протяжении всей программы лечения и дексаметазон 20 мг внутрь в дни введения бортезомиба и на следующий день [16].

В нашем исследовании циклофосфамид применялся по 200 мг в/в или в/м каждые 4 дня на протяжении всей программы лечения. Преднизолон назначался в течение 8 дней каждого курса с постепенным снижением дозы. По нашему мнению, преднизолон в таком режиме больные переносят лучше, чем высокие дозы дексаметазона с резкой отменой после 2 дней приема несколько раз на протяжении цикла.

Общая эффективность терапии VCP составила 67 %. Полные или очень хорошие частичные ремиссии получены у 29 % больных. Ко времени анализа результатов (медиана наблюдения — 21 мес.) ремиссия сохраняется у 7 (16 %) больных, медиана времени до прогрессирования составила 14 мес. Остается под наблюдением 21 (49 %) пациент. Медиана общей выживаемости — 30 мес.

Из 43 больных, проходивших лечение по программе VCP, 8 (19 %) ранее получали бортезомиб, у 5 из них повторно получена ремиссия (у 1 — полная, у 4 — частичная).

Вопрос о целесообразности и эффективности повторного лечения бортезомибом имеет практическое значение, поскольку арсенал новых лекарственных средств ограничен. В 2010 г. были опубликованы данные ретроспективного исследования, проведенного в Германии и Швейцарии, по изучению эффективности повторного лечения бортезомибом у 60 больных с рецидивами ММ. Согласно опубликованным данным, у пациентов, ранее эффективно леченных бортезомибом, в 63 % случаев возобновление лечения бортезомибом позволило получить повторный противоопухолевый ответ. Частота полных и почти полных ремиссий составила 18 %, частичных ремиссий — 45 %. При этом медиана времени до прогрессирования достигла 9,3 мес., общей выживаемости — 1,7 года. Эффективность повторного применения бортезомиба зависела от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. В группе пациентов с интервалом без лечения после предшествующей терапии этим препаратом более 6 мес. общая эффективность составила 76,9 %, в группе больных с интервалом без лечения менее 6 мес. — 38,1 % [24].

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными, опубликованными в 2008 г. D. Reese и соавт. [25]. В работе была оценена эффективность и токсичность комбинированной терапии бортезомибом с циклофосфамидом и преднизолоном у 37 больных с рецидивами ММ. Противоопухолевый эффект был получен у 68 % больных. Частота полных или почти полных ремиссий составила 32 %. Ремиссия была продолжительной (медиана выживаемости без прогрессирования — 15 мес.). При длительности наблюдения 14–30 мес. (медиана 14 мес.) медиана общей выживаемости равнялась 24,3 мес. [25].

Токсичность программы VCP была умеренно выраженной. Среди гематологических осложнений III–IV степени чаще встречалась тромбоцитопения (12 %). В 2 наблюдениях тромбоцитопения сопровождалась геморрагическим синдромом. Нейтропения III–IV степени отмечена у 9 % больных. При этом частота инфекций III–IV степени составила 19 %. По данным аналогичных исследований, инфекционные осложнения III–IV степени развиваются у 13–23 % больных [15, 16]. Вероятно, инфекции не всегда связаны с нейтропенией. Существует мнение, что на частоту инфекционных осложнений может

влиять иммуносупрессивное действие сочетания бортезомиба с преднизолоном [16].

В нашем исследовании у 12 % больных в процессе терапии развился опоясывающий лишай. В исследовании, проведенном D. Reese и соавт., при отсутствии антивирусного профилактического лечения частота опоясывающего лишая составила 30 % [25]. По данным M. Kgorff и соавт., профилактическое назначение противовирусных препаратов во время лечения бортезомибом в сочетании с циклофосфамидом и дексаметазоном позволило снизить частоту реактивации опоясывающего лишая с 41 до 14 % [16]. В настоящем исследовании ацикловир с профилактической целью назначается с 2010 г. С того времени на фоне приема ацикловира у наших больных опоясывающий лишай не отмечается.

Наиболее частым нежелательным явлением была периферическая нейропатия. Это осложнение II–III степени констатировано у 23 (53 %) больных. Возможно, имела значение предшествующая терапия винкристином. Среди 23 пациентов с периферической полинейропатией II–III степени программы ранее проведенного лечения включали винкристин у 21 (91 %). По данным литературы, терапия по схеме VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) или по аналогичной программе с заменой доксорубина на липосомальный доксорубин сопровождалась полинейропатией II–III степени в 10–13 и 15 % случаев соответственно [26–28]. Вероятно, относительно низкая частота полинейропатии была следствием короткой длительности терапии или метода инфузионного пути введения винкристина, когда создается низкая пиковая концентрация препарата [29]. В исследовании Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) при лечении винкристином, кармустином, мелфаланом и преднизолоном в течение года полинейропатия II степени и выше встречалась значительно чаще — у 24 % больных ММ, вероятно, из-за болюсного введения винкристина и длительного срока терапии [30].

Оценка неврологического статуса больных ММ при лечении бортезомибом заслуживает особого внимания в связи с частотой развития неврологических осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов. По данным исследования АРЕХ, в котором бортезомиб назначали в монорежиме или в комбинации с дексаметазоном при рецидивах ММ, в 27 % случаев развилась полинейропатия II–III степени [31]. При использовании бортезомиба с алкилирующими препаратами и кортикостероидами частота полинейропатии II–III степени составила 32–45 % [16, 32].

Рекомендации по редукции дозы бортезомиба разработаны и используются в клинической практике. С целью уменьшить проявления полинейропатии также рекомендуют изменение режима введения препарата — бортезомиб назначают 1 раз в неделю [29]. Исследования эффективности бортезомиба с другими препаратами у больных с впервые диагностированной ММ показали, что еженедельное введение бортезомиба вместо 2 раз в неделю позволяет значительно уменьшить токсические проявления III и IV степени. Частота полинейропатии III–IV степени снизилась с 14 до 5–7 %. При этом существенного влияния на эффективность лечения не отмечено [33–35].

С целью снизить нейротоксичность перспективным представляется подкожное введение бортезомиба.

В международном исследовании III фазы было показано, что при подкожном введении препарата эффективность лечения рецидивов ММ остается прежней, но при этом частота нежелательных явлений значительно снижается [36]. Периферическая нейропатия любой степени при внутривенном введении препарата составила 53 %, а при подкожном — 38 %. Периферическая нейропатия III степени — 16 и 6 % соответственно. Отсутствие влияния на результаты лечения и меньшая токсичность бортезомиба при подкожном введении в сравнении с внутривенным методом, вероятно, связаны с фармакокинетическими особенностями препарата [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что программа VCP (бортезомиб/Велкейд, циклофосфамид, преднизолон) — высокоэффективный метод лечения рецидивов ММ с умеренно выраженной токсичностью. В период проведения терапии VCP требуется своевременная коррекция дозы бортезомиба у больных с проявлениями полинейропатии и назначение противовирусных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Palumbo A., Bringhen S., Zweegman S. et al. Secondary Malignancies in Elderly Myeloma Patients. *Haematologica* 2011; 96(Suppl. 1): 24.
2. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(26): 2609–17.
3. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110(11): 3557–60.
4. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. et al. A Phase 2 Study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2004; 127(2): 165–72.
5. Pink M., Pien C.S., Worland P. et al. PS341 enhances chemotherapeutic effect in human xenograft models. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2002; 43:158.
6. Shah M.A., Schwartz G.K. Cell cycle-mediated drug resistance: an emerging concept in cancer therapy. *Clin. Cancer Res.* 2001; 77: 2168–81.
7. Kropff M.H., Bisping G., Wenning D. et al. Proteasome inhibition in multiple myeloma. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1623–39.
8. Ma M.H., Yang H.H., Parker K. et al. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(3): 1136–44.
9. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G. et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic implications. *Blood* 2003; 101(6): 2377–80.
10. Papat R., Williams C., Cook M. et al. Bortezomib, Low Dose Intravenous Melphalan and Dexamethasone (BM) for Patients with Relapsed Multiple Myeloma: Final result of Phase I/II Clinical Trial. *Blood* 2007; 110(11): 796a, abstr. 2713.
11. Orlowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P. et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(25): 3892–901.
12. 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(7): 2377–80.
13. Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Multiple Myeloma/Guest ed. Mandelli. London, Philadelphia, Sydney: Bailliere Tindall, 1995.
14. Myeloma: Biology and management, 2nd edn. Ed. by J.S. Malpas, D.E. Bergsagel et al. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998.
15. Davies F.E., Wu P., Jenner M. et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica* 2007; 92(8): 1149–50.
16. Kropff M., Bisping G., Schuck E. et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapse multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2007; 138(3): 330–7.
17. Вотякова О.М. Современная терапия множественной миеломы. *Бюлл. Сибирской мед.* 2008; 7(3): 33–40.
18. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am. Stat. Assoc. J.* 1958; 53(6): 457–81.

19. Durie B.G.M., Harousseau J.-L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467–73.
20. Berenson J.R., Yang H.H., Sadler K. et al. Phase III trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 937–44.
21. Orłowski R.Z., Voorhees P.M., Garcia R.A. et al. Phase 1 trial of proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advance hematologic malignancies. *Blood* 2005; 105(8): 3058–65.
22. Palumbo A., Gay F., Bringhen S. et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2008; 19(6): 1160–5.
23. Popat R., Oakervee H., Williams C. et al. Bortezomib, low-dose intravenous melphalan, an dexamethasone for patients with relapse multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2009; 144(6): 887–94.
24. Hrusovsky I., Emmerich B., Rohr A. et al. Bortezomib Retreatment in Relapsed Multiple Myeloma — Results from a Retrospective Multicentre Survey in Germany and Switzerland. *Oncology* 2010; 79(3–4): 247–54.
25. Reece D.E., Rodriguez G.P., Chen C. et al. Phase I-II trial of Bortezomib Plus Oral Cyclophosphamide and Prednisone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(29): 4777–83.
26. Harousseau J.L., Attal M., Avert-Loiseau H. et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: result of the IFM 2005-01 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(30): 4621–9.
27. Dimopoulos M.A., Pouli A., Zervas K. et al. Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicin as first-line treatment in multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2003; 14(7): 1039–44.
28. Sonneveld P., Suci S., Weijermans P. et al. Cyclosporin A combined with vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) compared with VAD alone in patients with advanced refractory multiple myeloma: an EORTC-HOVON randomized phase III study (06914). *Br. J. Haematol.* 2001; 115(4): 895–902.
29. Richardson P.G., Delforge M., Beksac M. et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2011: 1–13.
30. Oken MM., Harington D.P., Abramson N. et al. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479. *Cancer* 1997; 79(8): 1561–7.
31. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br. J. Haematol.* 2009; 144(6): 895–903.
32. Dimopoulos M.A., Mateos M.V., Richardson P.G. et al. Risk factor for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 vista study. *Eur. J. Haematol.* 2011; 86(1): 23–31.
33. Mateos M.V., Oriol A., Martinez-Lopez J. et al. Bortezomib, melphalan and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib a thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 934–41.
34. Palumbo A., Bringhen S., Rossi D. et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(34): 5101–9.
35. San Miguel J.F., Schlang R., Khuageva N.K. et al. Bortezomib plus Melphalan an Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(9): 906–17.
36. Moreau Ph., Pylypenko G., Grosicki S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 431–40.

