

ные образцы сыворотки крови и информацию о больных и донорах. Авторы также выражают благодарность Н.И. Дризе за обсуждение результатов работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Biggs J.C., Szer J., Crilly P., Atkinson K., Downs K., Dodds A., et al. Treatment of chronic myeloid leukemia with allogeneic bone marrow transplantation after preparation with BuCy2. *Blood*. 1992; 80 (5): 1352–7.
- Ringdén O., Hermans J., Labopin M., Apperley J., Gorin N.C., Gratwohl A. The highest leukaemia-free survival after allogeneic bone marrow transplantation is seen in patients with grade I acute graft-versus-host disease. Acute and Chronic Leukaemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leuk. Lymph.* 1996; 24 (1-2): 71–9.
- Appelbaum F.R. The current status of hematopoietic cell transplantation. *Ann. Rev. Med.* 2003; 54: 491–512.
- Shruti K., Shrey K., Vibha R. Micro RNAs: tiny sequences with enormous potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 407 (3): 445–9.
- Etheridge A., Lee I., Hood L., Galas D., Wang K. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. *Mutat. Res.* 2011; 717 (1-2): 85–90.
- Xie L.N., Zhou F., Liu X.M., Fang Y., Yu Z., Song N.X., et al. Serum microRNA155 is increased in patients with acute graft-versus-host disease. *Clin. Transplant.* 2014; 28 (3): 314–23.
- Carniti C., Gimondi S., Bermema A., Morelli M., Vendramin A., Biganzoli E., et al. Analysis of miRNA expression profile after haematopoietic stem cell transplantation: a promising tool for predicting acute GVHD. *Haematol. 16th Congr. Eur. Hematol. Assoc. Abstr. B.* 2011; 96 (s2): 211–2. http://www.haematologica.org/content/96/supplement_2/1.full-text.pdf+html.
- Atarod S., Dickinson A.M. MicroRNAs: The missing link in the biology of graft-versus-host disease? *Front. Immunol.* 2013; 4: 420.
- Xiao B., Wang Y., Li W., Baker M., Guo J., Corbet K., et al. Plasma microRNA signature as a noninvasive biomarker for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2013; 122 (19): 3365–75.
- Schmittgen T.D., Livak K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nat. Protoc.* 2008; 3 (6): 1101–8.
- Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosova-Agadjanyan E.L., et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (30): 10513–8.
- Wu Q., Lu Z., Li H., Lu J., Guo L., Ge Q. Next-generation sequencing of microRNAs for breast cancer detection. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 597145. doi: 10.1155/2011/597145
- Hill G.R., Kuns R.D., Raffelt N.C., Don A.L.J., Olver S.D., Markey K.A., et al. SOCS3 regulates graft-versus-host disease. *Blood*. 2010; 116 (2): 287–96.
- Hino K., Fukao T., Watanabe M. Regulatory interaction of HNF1-alpha to microRNA-194 gene during intestinal epithelial cell differentiation. *Nucleic. Acids Symp. Ser. (Oxf).* 2007; (51): 415–6.
- Hino K., Tsuchiya K., Fukao T., Kiga K., Okamoto R., Kanai T., Watanabe M. Inducible expression of microRNA-194 is regulated by HNF-1alpha during intestinal epithelial cell differentiation. *RNA*. 2008; 14 (7): 1433–42. doi: 10.1261/rna.810208.
- Meng Z., Fu X., Chen X., Zeng S., Tian Y., Jove R., et al. miR-194 is a marker of hepatic epithelial cells and suppresses metastasis of liver cancer cells in mice. *Hepatology*. 2010; 52 (6): 2148–57.
- Han K., Zhao T., Chen X., Bian N., Yang T., Ma Q., et al. microRNA-194 suppresses osteosarcoma cell proliferation and metastasis in vitro and in vivo by targeting CDH2 and IGF1R. *Int. J. Oncol.* 2014; 45 (4): 1437–49.

Поступила 22.12.14
Received 22.12.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.277.3.03:616-006.448].036.8

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДКОЖНОГО И ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БОРТЕЗОМИБА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПО ДАННЫМ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА Г. НОВОСИБИРСКА

Поспелова Т.И.¹, Скворцова Н.В.¹, Нечунаева И.Н.², Таирова С.А.²

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 630091, г. Новосибирск; ²ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №2, 630051, г. Новосибирск

Резюме. Оценивали эффективность и переносимость подкожного (п/к) и внутривенного (в/в) применения бортезомиба в составе стандартных протоколов терапии у 57 больных с впервые диагностированной и рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой (ММ) в возрасте от 46 до 77 лет (медиана возраста 69 лет). В качестве 1-й линии терапии бортезомиб был назначен 27 больным, из них у 15 больных бортезомиб вводили п/к, а у 12 – в/в. Терапию 2-й линии получили 30 больных с рецидивом и рефрактерным течением ММ, из них у 16 бортезомиб вводили п/к, 14 – в/в. При назначении в 1-й линии терапии п/к введение бортезомиба у больных ММ дало частоту общего ответа (ОО) у 80%, в/в введение – у 83%. Полный ответ (ПО) зарегистрирован у 26,7% больных, почти полный ответ (ППО) – у 25%. Бортезомиб был также эффективен при повторном назначении в качестве 2-й линии терапии, ОО был достигнут у 68,7% больных при п/к, у 71,2% при в/в введении препарата, ПО – у 12,5%, ППО – 14,2%. Общая частота нежелательных явлений при п/к введении бортезомиба оказалась ниже, чем при в/в. Таким образом, при равной эффективности п/к введение бортезомиба у больных ММ характеризуется лучшей переносимостью, чем при в/в введении, что способствует оптимизации терапии и улучшению качества жизни больных.

Ключевые слова: множественная миелома; подкожное и внутривенное введение; бортезомиб.

Для цитирования: *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60 (2): 15–20.

COMPARATIVE EFFICIENCY OF SUBCUTANEOUS AND INTRAVENOUS BORTEZOMIB IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: SUMMING UP THE RECORDS OF MUNICIPAL HEMATOLOGICAL CENTER, NOVOSIBIRSK

Pospelova T.I.¹, Skvortsova N.V.¹, Nechunaeva I.N.², Tairova S.A.²

¹Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk; ²Municipal Clinical Hospital N. 2, 630051, Novosibirsk

Summary. The efficiency and tolerance of subcutaneous (s/c) and intravenous (i/v) bortezomib within the framework of standard therapeutic protocols were evaluated in 57 patients aged 46–77 years (median 69 years) with newly detected and refractory/relapsing multiple myeloma (MM). Bortezomib was prescribed

as the first-line therapy to 27 patients; 15 patients received s/c and 12 i/v therapy. Thirty patients with MM relapses and refractory course received second-line therapy with bortezomib, 16 received s/c and 14 i/v therapy. Subcutaneous bortezomib as the first-line therapy led to overall response in 80% cases, i/v in 83% cases. Complete response was attained in 25.7% patients, near complete response in 25%. Bortezomib was also effective as repeated second-line therapy: overall response was attained in 68.7% in s/c and in 71.2% in i/v therapy, complete response was attained in 12.5%, and near complete response in 14.2% patients. Total incidence of adverse events was lower in patients receiving s/c therapy than in i/v therapy. Hence, both routes of administration were equally effective, but s/c therapy was better tolerated; this promoted optimization of treatment and improvement of the patients' quality of life.

Key words: multiple myeloma; subcutaneous and intravenous injection; Bortezomib.

Citation: *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60 (2): 15-20. (in Russ)

Множественная миелома (ММ) является широко распространенным опухолевым заболеванием системы крови, которое до сих пор считается неизлечимым. В последние годы вместе с улучшением понимания биологии ММ и открытием новых противоопухолевых препаратов значительно увеличилась эффективность лечения больных этим заболеванием [1]. Одним из новых агентов является бортезомиб, первый препарат из класса ингибиторов внутриклеточных протеасом, который был введен в клиническую практику около 10 лет назад.

Результатами многочисленных клинических исследований доказана высокая эффективность и удовлетворительная переносимость бортезомиба как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами не только в терапии 1-й линии, но и в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм ММ, что делает бортезомиб одним из ключевых средств лечения данного заболевания.

Несмотря на оптимистичные результаты лечения, существенным недостатком терапии бортезомибом является его токсичность, а также внутривенный (в/в) путь введения 2 раза в неделю, требующий частых посещений стационара и сосудистого доступа.

Наиболее серьезным осложнением терапии бортезомибом является периферическая невропатия (ПН), развитие которой существенно снижает качество жизни больных, приводя в некоторых случаях к увеличению промежутков между курсами терапии или даже отмене препарата, что часто отражается на общей эффективности лечения и выживаемости больных.

Периферическая полиневропатия, вызванная бортезомибом, развивается более чем у половины больных, получающих данную терапию. По результатам исследования P.Richardson и соавт. [2], при использовании бортезомиба у 256 больных с рефрактерными и рецидивирующими формами ММ в целом по группе у 35% больных была зарегистрирована ПН. При

этом ее признаки были обнаружены у 37% больных, получавших бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² и у 21% – в дозе 1 мг/м². В большинстве случаев регистрировали ПН 1-й степени (22%), у 13% больных была отмечена ПН 2-й и 3-й степени тяжести. Клинические проявления ПН чаще всего появлялись на протяжении первых 3–5 циклов и зависели от кумулятивной дозы препарата. Из-за развития ПН у 12% больных пришлось редуцировать дозу бортезомиба, у 5% лечение было временно прекращено. Следует заметить, что у 71% больных бортезомибопосредованная ПН была обратимой и при использовании нейропротективной терапии у большинства больных наблюдалось полное восстановление всех функций либо значительное улучшение состояния [3].

В опубликованных нами ранее материалах по собственным результатам лечения бортезомибом больных с рецидивирующими и рефрактерными формами ММ [4], а также повторной терапии бортезомибом частота развития ПН составила 56,7 и 58% соответственно, что, скорее всего, связано с частой предлеченностью больных в исследуемых группах. Наиболее часто (у 55,2%) диагностировали ПН 1–2-й степени, 3-й степени тяжести – у 2,8% [4].

До настоящего времени точный механизм развития бортезомибопосредованной ПН до конца не изучен. Согласно многочисленным исследованиям [5–8], предположительными причинами ее развития могут быть дисрегуляция Ca²⁺ вследствие активации митохондриального апоптотического пути, нарушение нейротрофики вследствие блокирования транскрипции фактора нейронального роста, дисфункция Аβ, Ад и С-фибрилл первичных афферентных волокон, повреждение шванновских клеток, а также митохондриальных и эндоплазматических ретикулумов, хроматолиз в нейронах спинальных ганглиев. Исследования нервной проводимости демонстрируют преимущественно признаки дегенерации аксонов, приводящие к дисфункции одного или более периферических нервов, в результате чего появляются характерные клинические проявления невропатии [6].

В течение 10-летнего периода использования бортезомиба несколько международных исследовательских групп пытались найти способы оптимизации его применения с целью снижения токсичности и сохранения эффективности терапии [9–14]. Одним из таких способов является изменение обычного режима введения препарата. Впервые такой подход был апробирован в исследовании АРЕХ, в котором больные, получавшие в течение 8 циклов терапии

Для корреспонденции:

Скворцова Наталья Валерьевна, кандидат мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России.

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Телефон: +7-383-279-94-06

E-mail: nata_sk78@mail.ru

Corresponding author:

Skvortsova Natalia, MD, PhD, docent (nata_sk78@mail.ru).

бортезомиб 2 раза в неделю, могли затем продолжить терапию с введением препарата 1 раз в неделю (в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого 35-дневного цикла) в течение трех циклов [9]. В исследовании VISTA после четырех 6-недельных циклов индукции, при которых бортезомиб вводили в обычной дозе 2 раза в неделю, больные в дальнейшем получали еще пять 5-недельных циклов консолидации с еженедельным введением бортезомиба. В обоих случаях еженедельные графики привели к сокращению нежелательных явлений [10].

В дальнейшем исследования, проведенные итальянскими и испанскими исследовательскими группами [11, 12], подтвердили улучшение профиля токсичности, включая сокращение цитопений и ПН (с 14 до 3% 3–4-й степени в итальянском и 5% в испанском исследовании при использовании комбинации VMP), при переходе от двух к одноразовому введению бортезомиба в неделю, что позволяло больным оставаться на лечении в течение более длительного периода времени. Следует также отметить, что как в итальянских, так и в испанских исследованиях снижение частоты введения бортезомиба не привело к снижению эффективности лечения и уменьшению времени до прогрессирования [11, 12].

Следующим перспективным подходом в снижении токсичности бортезомиба явилось изменение его пути введения с в/в на подкожный (п/к). Научным обоснованием для этого шага явились результаты проведенных доклинических исследований на обезьянах-макаках, в которых биодоступность, степень и продолжительность ингибирования протеасом, а также противоопухолевая активность, показанная на ксенотрансплантатах человека, после п/к введения препарата были схожи с таковыми при в/в введении [13].

Первое клиническое подтверждение эффективности и безопасности п/к введения бортезомиба было получено в исследовании I фазы франкоязычной рабочей группы по изучению миеломы (French Francophone Myeloma Intergroup, IFM), которые сравнивали фармакокинетику, фармакодинамику, а также эффективность и безопасность п/к введения бортезомиба в сравнении с в/в у больных с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ [13]. В исследование вошло 24 больных, рандомизированных 1:1 для получения в/в и п/к бортезомиба, который вводили в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла. Все больные получили 6 курсов терапии. Было показано, что п/к назначение бортезомиба сопоставимо с в/в с точки зрения общей системной доступности и фармакодинамики и обладает сходным профилем токсичности. Тромбоцитопения была зарегистрирована у 25% больных при в/в введении и у 33% при п/к, рвота – у 25 и 33%, тошнота – у 42 и 33% соответственно. ПН зарегистрирована у 58% больных в обеих группах, а реакции в месте постановки инъекции в виде эритемы отмечены только у больных при п/к введении препарата (51%) и не требовали местной или системной терапии. Общая частота объективного ответа (ОО) на терапию была одинаковой в обеих группах и сопоставима с результатами ранее проведенных многоцентровых исследований у больных с

рецидивами и рефрактерной ММ (ОО у 42% при в/в и у 58% при п/к введении). В отношении показателей фармакокинетики и фармакодинамики было выявлено, что при п/к назначении бортезомиба средняя его концентрация в плазме было значительно ниже, а время до достижения конечной концентрации в плазме – дольше, чем при в/в введении. Тем не менее, объем распределения в периферических тканях и степень ингибирования внутриклеточной протеасомы 20S были аналогично высокими для обоих путей введения препарата, что указывает на сопоставимую фармакодинамическую активность. Таким образом, результаты этого этапа исследования показали, что п/к назначение бортезомиба обладает схожей эффективностью и профилем токсичности по сравнению с в/в путем введения.

С целью подтверждения безопасности и эффективности нового пути введения препарата в 53 странах Европы, Азии и Южной Америки было проведено проспективное, рандомизированное международное исследование III фазы (MMY-3021), в котором проводили сравнение п/к и в/в путей введения бортезомиба у больных рецидивирующей и рефрактерной ММ [14]. В исследование были включены 222 больных, получавших от одной до трех линий предшествующей терапии с нормальной функцией печени и почек, без признаков ПН 2-й степени и более. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 в группы с в/в и п/к введением бортезомиба в стандартной дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневных циклов терапии. Частоту ответа оценивали после 4 и 8 курсов лечения. У пациентов с недостаточной эффективностью терапии в конце 4-го цикла дополнительно назначали дексаметазон в дозе 20 мг перорально в день введения и на следующий день после каждой дозы бортезомиба. В обеих группах больные получили в среднем 8 циклов терапии, средняя кумулятивная доза была также одинаковой в обеих группах и составила 31,46 мг/м² в группе в/в и 33,76 мг/м² в группе п/к введения. Частота ОО после 4 циклов монотерапии бортезомибом составила 42% в обеих группах (61 больной при п/к и 31 при в/в введении), включая 14 и 12% полного ответа (ПО) и почти полного ответа (ППО) соответственно. После проведения 8 курсов терапии частота ОО была пересмотрена и составила 52% в обеих группах, в том числе ПО и ППО был отмечен у 22% больных в группе в/в, у 20% при п/к введении. При наблюдении от 7,9 до 16,8 мес (медиана 11,8 мес) при п/к и от 8,1 до 15,6 мес (медиана 12 мес) при в/в введении не было никаких существенных различий во времени до прогрессирования (медиана time to progression (ТТР) составила 10,4 мес против 9,4 мес; $p = 0,387$) и в однолетней общей выживаемости (ОВ), которая составила соответственно 72,6 и 76% при п/к и при в/в введении бортезомиба ($p = 0,504$).

Оценка профиля безопасности показала, что нежелательные явления 2-й степени и выше были зарегистрированы у 70% больных в группе в/в и у 57% больных в группе п/к введения бортезомиба. Так, частота развития тромбоцитопении, а также пищеварительных расстройств, пневмонии и астении

всех классов была одинаковой в обеих группах. Однако, развитие ПН любой степени тяжести встречалось статистически значимо реже при п/к введении (у 38% больных), чем при в/в (у 53%), что открывает новые перспективы для использования бортезомиб-содержащих протоколов у больных с высоким риском развития ПН и отсутствием периферического венозного доступа [14].

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что п/к назначение бортезомиба не уступает по эффективности стандартному в/в пути введения, имеет улучшенный профиль безопасности и может способствовать оптимизации терапии больных ММ с плохим венозным доступом и необходимостью длительной терапии бортезомибом.

Обнадёживающие результаты проведенных международных многоцентровых исследований позволили в марте 2013 г. зарегистрировать бортезомиб (Велкейд®, «Янссен-Силаг Интернейшнл Н.В.», Бельгия) в России для п/к применения во всех линиях терапии как альтернативный способ введения препарата у больных с высоким риском развития или прогрессирования ПН и других побочных эффектов, а также при необходимости длительной терапии бортезомибом.

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности и переносимости п/к и в/в применения бортезомиба в составе стандартных протоколов лечения у больных с впервые диагностированной и рефрактерной/рецидивирующей ММ.

Материалы и методы

В исследование вошли 57 больных ММ (33 женщины и 24 мужчины) в возрасте от 46 до 77 лет (медиана возраста 69 лет), наблюдавшихся в Городском гематологическом центре Новосибирска в период с апреля 2012 г. по июнь 2014 г., из них у 27 больных на момент включения в исследование диагноз ММ был установлен впервые, а у 30 зарегистрированы рецидив или прогрессия заболевания. У 63,1% больных была диагностирована IIIA стадия заболевания по классификации Durie–Salmon [15], у 66% – I стадия по ISS [16]. Среди иммунологических вариантов заболевания миелома G диагностирована – у 75,4%, миелома A – у 19,2%, миелома Бенс-Джонса – у 5,4% больных (табл. 1).

Все больные, включенные в исследование, получили от 4 до 9 стандартных курсов химиотерапии 1-й и 2-й линии на основе бортезомиба.

Бортезомиб в/в назначали больным ММ, госпитализированным до марта 2013 г., когда был зарегистрирован путь п/к введения препарата. Больным, поступившим в стационар с марта 2013 г. по июнь 2014 г., бортезомиб вводили п/к.

В качестве терапии 1-й линии бортезомиб был назначен 27 больным с впервые диагностированной ММ в составе протоколов PAD, VD для более молодой возрастной группы больных (до 65 лет) и в составе комбинации VMP и CVD для пожилых больных ММ (старше 65 лет). Из них у 15 больных бортезомиб вводили п/к, а у 12 – в/в болюсно в стандартные дни введения, предусмотренные протоколом (табл. 2).

Терапию 2-й линии получили 30 больных с рецидивом и рефрактерным течением ММ. В комбинации с дексаметазоном бортезомиб применяли у 12 (40%), в виде протокола VMP – у 8 (26,7%), в составе комбинации CVD – у 10 (33,3%) больных. При этом 16 больных получили бортезомиб п/к, 14 – в/в (см. табл. 2).

Расчет дозы бортезомиба проводили по стандартной схеме 1,3 мг/м². При подготовке используемого раствора согласно инструкции для в/в введения использовали концентрацию бортезомиба 1 мг/мл, а для п/к введения с целью уменьшения объема инъекции бортезомиб разводили в конечной концентрации 2,5 мг/мл. Соответственно для п/к применения 3,5 мг бортезомиба (1 флакон) разводили в 1,4 мл физиологического раствора вместо 3,5 мл, используемых для в/в введения. Местами для п/к введения бортезомиба являлись подкожные ткани бедра или передней брюшной стенки.

Эффект терапии оценивали после 4 и 8 циклов терапии с помощью унифицированных международных кри-

Таблица 2

Характеристика 57 больных ММ, получавших бортезомиб-содержащие протоколы

Путь введения	Бортезомиб в составе терапии							
	1-й линии (n = 27)				2-й линии (n = 30)			
	п/к (n = 15) 1,3 мг/м ²		в/в (n = 12) 1,3 мг/м ²		п/к (n = 16) 1,3 мг/м ²		в/в (n = 14) 1,3 мг/м ²	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
VMP	5	18,5	3	11,1	6	20	2	6,7
VD	4	14,8	3	11,1	6	20	6	20
CVD	2	7,5	3	11,1	4	13,3	6	20
PAD	4	14,8	3	11,1	–	–	–	–

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика 57 больных ММ, вошедших в исследование

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Возраст, годы:		
46–59	21	36,8
60–69	30	52,6
старше 70	6	10,6
Медиана возраста, годы (мин–макс)	69 (46–77)	
Пол:		
мужчины	24	42
женщины	33	58
Иммунологический вариант ММ:		
G	42	75,4
A	11	19,2
Бенс-Джонса	4	5,4
Стадия по Durie–Salmon:		
IIA	17	29,9
IIIA	36	63,1
IIIB	4	7
Стадия по ISS:		
I	38	66,6
II	14	24,5
III	5	8,9

Таблица 3

Сравнительные результаты подкожного и внутривенного применения бортезомиба в качестве индукционной терапии у больных с впервые диагностированной ММ ($n = 27$)

Вид ответа	Бортезомиб в составе терапии 1-й линии			
	п/к введение ($n = 15$)		в/в введение ($n = 12$)	
	абс.	%	абс.	%
ПО + ППО	4	26,7	3	25
ЧО	8	53,3	6	50
МО	0		1	8
ОО: (ПО + ППО + ЧО + МО)	12	80	10	83
СЗ + ПЗ	3	20	2	17

териев EBMT [17], согласно которым выделяли ПО, почти полный ответ (ППО), частичный ответ (ЧО), минимальный ответ (МО), стабилизацию и прогрессирование заболевания (СЗ и ПЗ).

Оценку токсичности проводили с помощью критериев Национального ракового института США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI CTC), версия 3.0 (Cancer Therapy Evaluation Program, Department of Health and Human Services, Dec. 2003) [15]. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 для Windows XP.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов индукционной терапии у больных с впервые выявленной ММ общая частота ОО после 4–6 курсов химиотерапии (ХТ) у больных с п/к введением бортезомиба составила 80% и с в/в введением препарата – 83%. При этом ПО + ППО зарегистрированы у 26,7 и 25%, а ЧО – у 53,3 и 50% больных соответственно, что указывает на равноценность частоты достижения клинического ответа у больных при п/к и в/в введении бортезомиба (табл. 3).

При оценке результатов повторной терапии бортезомибом общий клинический ответ (ПО + ППО + ЧО + МО) был достигнут у большинства больных как с п/к (68,7%), так и с в/в (71,2%) введением препарата. Следует также отметить, что количество ПО + ППО и ЧО не имело существенных различий в зависимости от выбранного пути введения бортезомиба. ПО и ППО отмечены у 12,5 и 14,2%, а ЧО у 37,5 и 42,8% больных соответственно (табл. 4). Среднее число циклов до получения ответа варьировало от 4 до 6. Медиана времени до достижения ответа составила 72 дня.

Анализ токсичности проводимого лечения показал, что из проявлений негематологической токсичности наиболее часто встречались ПН (у 32,2% больных при п/к и у 46,1% больных при в/в введении бортезомиба), астения (у 16,1 и 26,9%) и проявления гастроинтестинальной токсичности (диарея у 9,6 и 15,3%, обстипация у 16,1 и 26,9%) (табл. 5). У большинства больных обеих групп развивающиеся нежелательные явления терапии соответствовали 1–2-й степени токсичности, что указывает на благоприятный профиль переносимости лечения со статистически значимо меньшей частотой развития побочных эффектов те-

Таблица 4

Сравнительные результаты подкожного и внутривенного применения бортезомиба в качестве повторной терапии у 30 больных с рецидивирующей и рефрактерной ММ

Вид ответа	Бортезомиб в составе терапии 2-й линии			
	п/к введение ($n = 16$)		в/в введение ($n = 14$)	
	абс.	%	абс.	%
ПО + ППО	2	12,5	2	14,2
ЧО	6	37,5	6	42,8
МО	3	18,7	3	14,2
ОО: (ПО + ППО + ЧО + МО)	11	68,7	11	71,2
СЗ + ПЗ	5	31,3	3	28,8

рапии при п/к пути введения препарата (см. табл. 5).

У 54,8% больных при п/к введении препарата наблюдались кожные проявления в виде гиперемии в месте постановки инъекции, которые соответствовали в основном 1–2-й степени токсичности, не требовали модификации дозы препарата и купировались самостоятельно (см. табл. 5).

Тяжелая кожная реакция была отмечена только у 1 больного (аллергический дерматит 3-й степени в виде гиперемии, инфильтрации, жжения, кожного зуда в месте постановки инъекции), что явилось поводом для возобновления лечения с в/в введением препарата.

Из проявлений гематологической токсичности наиболее часто встречались тромбоцитопения (у 22,5 и 34,6%) и анемия (у 16,1 и 34,6%) легкой и средней степени тяжести. Нейтропения была зарегистрирована только у 9,6 и 15,3% больных соответственно (см. табл. 5). Выраженность этих нежелательных явлений соответствовала 1–2-й степени по шкале

Таблица 5

Сравнительная частота нежелательных явлений при п/к и в/в введении бортезомиба ($n = 57$)

Нежелательное явление	Подкожное введение ($n = 31$)		Внутривенное введение ($n = 26$)	
	абс.	%	абс.	%
Периферическая невропатия:				
1–2-й степени	13	41,8	17	65,3
3-й степени	10	32,2	12	46,1
Астения	3	9,6	5	19,2
Диарея	5	16,1	7	26,9
Запоры	3	9,6	4	15,3
Анорексия	5	16,1	7	26,9
Герпетическая инфекция	5	16,1	5	19,2
Инфекции бронхолегочной системы	7	22,5	9	34,6
Лихорадка	5	16,1	7	26,9
Рвота	3	9,6	4	15,3
Кожные проявления (эритема, зуд, отек)	3	9,6	4	15,3
Тромбоцитопения	17	54,8	0	
Анемия	7	22,5	9	34,6
Нейтропения	5	16,1	9	34,6
Аллергический дерматит (3-я степень)	3	9,6	4	15,3
	1	3,2	0	

токсичности и не требовала коррекции терапии и модификации сроков введения препаратов. Развитие миелосупрессии 3-й степени отмечалось крайне редко и купировалось временной отменой препарата с добавлением в терапию гранулоцитарного колони-естимулирующего фактора, а также трансфузиями донорских тромбоцитов при развитии тромбоцитопении с признаками геморрагического синдрома.

Таким образом, назначение бортезомиба п/к по эффективности не уступает в/в введению. Использование бортезомиба п/к и в/в в различных протоколах терапии CVD, VMP, PAD, VD равноценно по достижению клинического ответа, оба способа могут успешно применяться у больных ММ различных возрастных групп. При равной эффективности п/к введение бортезомиба характеризуется лучшей переносимостью, чем при в/в введении, что может способствовать оптимизации терапии, улучшению качества жизни больных ММ, уменьшению времени введения препарата в амбулаторных учреждениях, возможности его использования в домашних условиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111(6): 2962–72.
- Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S., Wen P.Y., Barlogie B., Berenson J., et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(19): 3113–20.
- Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В., Степанова Н.В. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд). *Онкогематология*. 2008; 3: 52–61.
[Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Stelmashenko L.V., Stepanova N.V. Frequency, characteristics and methods of treatment of peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma receiving bortezomib (velcade). *Oncogematologiya*. 2008; 3: 52–61]. (in Russian)
- Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Фрадкин В.А., Шамаева Г.В., Маслова Л.М. Эффективность повторной терапии бортезомибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы. *Бюллетень СО РАМН*. 2013; 1: 76–82.
[Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Nechunaeva I.N., Fradkin V.A., Shamaeva G.V., Maslov L.M. Efficacy of repeated treatment with bortezomib in patients with refractory and relapsing forms of multiple myeloma. *Byulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 1: 76–82]. (in Russian)
- Landowski T.H., Megli C.J., Nullmeyer K.D., Lynch R.M., Dorr R.T. Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca²⁺ is a critical determinant of Velcade (PS-341/Bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. *Cancer Res*. 2005; 65(9): 3828–36.
- Cavaletti G., Gilardini A., Canta A., Rigamonti L., Rodriguez-Menendez V., Ceresa C., et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Exp. Neurol.* 2007; 204(1): 317–25.
- Cata J.P., Weng H.R., Burton A.W., Villareal H., Giral S., Dougherty P.M. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J. Pain*. 2007; 8(4): 296–306.
- Pei X.Y., Dai Y., Grant S. Synergistic induction of oxidative injury and apoptosis in human multiple myeloma cells by the proteasome inhibitor bortezomib and histone deacetylase inhibitors. *Clin. Cancer Res*. 2004; 10(11): 3839–52.
- Rajkumar S.V., Richardson P.G., Hideshima T., Anderson K.C. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(3): 630–9.
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(9): 906–17.
- Mateos M.V., Oriol A., Martinez-Lopez J., Gutierrez N., Teruel A.I., de Paz R., et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1): 934–41.
- Palumbo A., Bringhen S., Rossi D., Cavalli M., Larocca A., Ria R., 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.
- Moreau P., Coiteux V., Hulin C., Leleu X., van de Velde H., Acharya M., et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008; 93(12): 1908–11.
- Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S., Karamanesht I., Leleu X., Grishunina M., 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.
- Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): 842–54.
- Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G., Crowley J.J., Barlogie B., Bladé J., et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(15): 3412–20.
- Bladé J., Samson D., Reece D., Apperley J., Björkstrand B., Gahrton G., et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br. J. Haematol.* 1998; 102(5): 1115–23.

Поступила 08.04.15

Received 08.04.15