

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНОЙ ТЕРАПИИ БОРТЕЗОМИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМИ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Наталья Валерьевна СКВОРЦОВА¹, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА,
Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА², Владимир Александрович ФРАДКИН²,
Галина Викторовна ШАМАЕВА², Людмила Михайловна МАСЛОВА²

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² МБУЗ Городская клиническая больница № 2, Городской гематологический центр
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

Оценивали эффективность повторной терапии бортезомибом у 95 пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре города Новосибирска. Медиана возраста больных составила 65 лет (36–81), проведено от 4 до 10 курсов терапии. Общий объективный ответ у пациентов, повторно получавших бортезомиб, составил 68,4 %. Из них полный и почти полный ответ достигнут у 20 % пациентов, частичный ответ наблюдался у 34,7 % больных. В группе пациентов, получавших VD, объективный ответ достигнут у 66,6 % пациентов. Среди пациентов, получавших VMP и CVD, общий ответ составил 71 и 66,7 % соответственно. Медиана длительности сохранения ответа составила 12 месяцев, медиана общей выживаемости не достигнута. Побочные эффекты бортезомиба были предсказуемыми и управляемыми, наиболее значимыми из них являются гастроинтестинальные, гематологические, астения и периферическая нейропатия. Таким образом, повторное применение бортезомиба – эффективный и безопасный метод лечения рефрактерных и рецидивирующих форм множественной миеломы.

Ключевые слова: бортезомиб, комбинированные режимы, множественная миелома, повторная терапия.

Множественная миелома – один из наиболее частых вариантов гемобластозов у взрослых, который, несмотря на современные подходы к терапии, до сих пор считается неизлечимым. Успехи в изучении патофизиологии множественной миеломы позволили лучше понять биологию этой опухоли и стали основой для создания новых лекарственных средств. В последнее десятилетие в клиническую практику вошли два класса лекарственных препаратов – иммуномодулирующие агенты (талидомид, леналидомид) и ингибитор внутриклеточных протеасом (бортезомиб), которые обладают совершенно иным механизмом действия, нежели цитостатические

препараты, что изменило подходы к лечению данного тяжелого заболевания [3, 8, 13].

Одним из таких препаратов, проявивших высокую эффективность при множественной миеломе, является бортезомиб, который благодаря способности предотвращать резистентность к химиотерапии и преодолевать влияние неблагоприятных прогностических признаков в настоящее время с успехом применяется не только в терапии I линии, но и в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм множественной миеломы [7, 9, 10].

Опыт, полученный в последние годы при исследовании пациентов с рецидивами и реф-

Скворцова Н.В. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: nata_sk78@mail.ru

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: postatgem@mail.ru

Нечунаева И.Н. – к.м.н., зав. отделением гематологии, e-mail: post_gem@mail.ru

Фрадкин В.А. – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: post_gem@mail.ru

Шамалева Г.В. – к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии, e-mail: post_gem@mail.ru

Маслова Л.М. – врач-гематолог отделения гематологии, e-mail: post_gem@mail.ru

рактерными формами множественной миеломы, показал, что повторная терапия бортезомибом оправдана и что комбинации на основе бортезомиба продолжают показывать клиническую эффективность у больных, ранее получавших бортезомиб и другие компоненты комбинированного режима [1, 11, 12].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности повторной терапии бортезомибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Городском гематологическом центре г. Новосибирска с февраля 2008 г. по август 2012 г. бортезомиб получили 95 пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы (40 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 36 до 81 года (медиана 65 лет). Стадирование проводилось с использованием классификации Durie Salmon (1975 г.) и международной системы стадирования ISS (2005 г.). У большинства пациентов была диагностирована IIIA стадия процесса (по Durie Salmon), I стадия по ISS выявлена у 63 пациентов, II стадия – у 25 и III стадия – у 7 обследованных. Среди иммунологических вариантов заболевания преобладала миелома G (75 %), миелома A диагностирована у 20 % пациентов, миелома Бенс-Джонса – у 5 % обследованных. Каждому больному было проведено от 4 до 10 курсов терапии.

Все пациенты, вошедшие в анализ, ранее уже получали бортезомиб в качестве индукционных курсов, или терапии II линии. Из них 15 пациентам назначался бортезомиб в монорежиме (6–8 циклов), 30 – в сочетании с дексаметазоном (V-Dex) (суммарно 6–8 циклов), 36 – в составе протокола VMP (8–9 циклов), 14 пациентам – в виде протокола PAD (4–6 циклов).

В дальнейшем пациентам, резистентным к последней программе терапии или у которых возник рецидив/прогрессия заболевания, повторно начато лечение бортезомибом.

Выбор программы лечения осуществляли в зависимости от наличия и длительности ответа на предшествующую терапию. При длительности предшествующего ответа на бортезомибсодержащие протоколы менее 1 года, а также у пациентов, не ответивших на индукционную терапию бортезомибом, повторно использовалась другая комбинация препаратов на основе бортезомиба. Если перерыв после окончания последнего цикла лечения превышал 1 год, то

бортезомиб назначался в той же комбинации. Длительность заболевания на момент начала повторной терапии варьировала от 9 до 44 мес., а длительность периода наблюдения от начала повторной терапии – от 4 до 48 мес. В зависимости от используемой программы повторного лечения нами для анализа выделено 3 группы пациентов.

В первую группу вошли 42 пациента, которые получали терапию бортезомибом в составе протокола V-Dex: бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно в 1-, 4-, 8-, 11-й дни плюс дексаметазон по 20 мг внутрь в 1-, 2-, 4-, 5-, 8-, 9-, 11-, 12-й дни каждого 21-дневного цикла. На момент оценки полученных результатов пациенты получили от 4 до 9 циклов терапии.

Вторую группу составили 38 пациентов, которым был назначен бортезомиб в комбинации с протоколом MP: 1–4 циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² в 1-, 4-, 8-, 11-, 22-, 25-, 28-, 32-й дни и мелфалан 9 мг/м² с преднизолоном 60 мг/м² per os в 1–4-й дни цикла; 5–9 циклы – бортезомиб 1,3 мг/м² в 1-, 8-, 22-, 29-й дни и MP в стандартных дозах в 1–4 дни (от 4–9 циклов).

В третью группу включено 15 больных, которым проводился протокол CVD: бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно в 1-, 4-, 8-, 11-й дни плюс дексаметазон по 20 мг внутрь в 1-, 2-, 4-, 5-, 8-, 9-, 11-, 12-й дни в сочетании с циклофосфамидом 500 мг внутрь однократно ежедневно в течение всего периода лечения (от 6 до 8 циклов).

После окончания программы терапии все пациенты, достигшие клинического ответа, получали поддерживающую терапию по схеме: бортезомиб 1,3 мг/м² в 1-, 8-, 15- и 22-й дни, с последующим 12-дневным перерывом (с 23 по 35 дни). Длительность поддерживающей терапии варьировала от 6 месяцев до 1 года или до развития рецидива/прогрессирования заболевания.

Эффект терапии оценивали после 4 и 8 циклов терапии бортезомибом с использованием унифицированных международных критериев EBMT, согласно которым выделяли полный ответ (ПО), почти полный ответ (ППО), частичный ответ (ЧО), минимальный ответ (МО), стабилизацию и прогрессирование заболевания (C3 + П3) [6].

Оценка токсичности бортезомиба проводилась с использованием критериев Национального ракового института США (the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI CTC), версия 3–0 (Cancer Therapy Evaluation Program, Department of Health and Human Services, December 2003).

При выполнении статистической обработки данных по методу Каплана–Майера рассчитывали общую выживаемость, определяемую как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины или до даты последней явки больного.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результатов повторного использования бортезомиба в сочетании с дексаметазоном показала, что общий клинический ответ достигнут у большинства пациентов – 28 (66,6 %) из 42. При этом ПО и ППО отмечены у 8 человек (19 %), ЧО – у 15 (35,7 %), МО – у 5 (12 %), стабилизация или прогрессирование болезни – у 14 (33,3 %). Среднее число циклов до получения ответа варьировало от 4 до 8. Медиана времени до достижения ответа составила 74 дня.

При использовании бортезомиба в комбинации с протоколом МР объективный ответ (ПО + ППО) получен у 8 пациентов (21 %), ЧО – у 13 (34,5 %), МО – у 6 больных (15,5 %). Таким образом, общая частота клинического ответа составила 71 % (ПО + ППО + ЧО + МО). У 11 пациентов (29 %) эффекта от лечения не достигнуто (СЗ + ПЗ). Медиана времени до достижения общего ответа составила 88 дней. Число циклов терапии до получения ПО варьировало от 5 до 9, ЧО – от 3 до 8 циклов.

У пациентов, получавших повторную терапию бортезомибом в составе протокола CVD, общий ответ на терапию (ПО + ППО + ЧО + МО) был получен у 10 из 15 (66,7 %) пациентов, из них у 3 (20 %) человек был достигнут объективный ответ (ПО + ППО), у 5 (33,3 %) – ЧО, у 2 (13,4 %) – МО, у 5 (33,3 %) пациентов ответа на терапию не получено (СЗ + ПЗ). Медиана времени до достижения ответа составила 84 дня. Число циклов терапии до получения ответа варьировало от 4 до 7.

В целом по группе пациентов, получивших повторную терапию бортезомибом, вне зависимости от назначаемого протокола терапии общий ответ (ПО + ППО + ЧО + МО) достигнут у 68,4 % больных, ПО + ППО – у 20 %, ЧО – у 34,7 % и МО – у 13,7 %. Медиана времени до достижения ответа составила 86 дней. Медиана длительности сохранения ответа составила 12 месяцев. Медиана общей выживаемости не достигнута (рисунок).

Следует отметить, что количество ПО и ЧО не имело существенных различий в зависимости от назначаемого протокола лечения, что указывает на равноценность применяемых программ

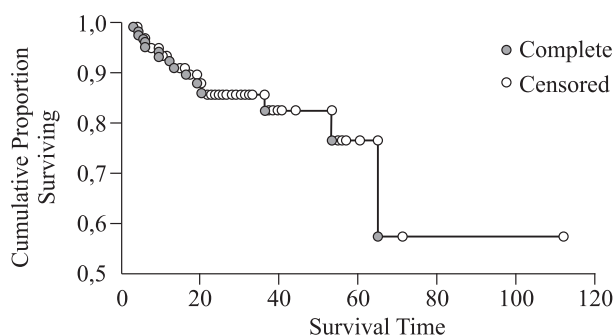


Рис. Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших повторную терапию бортезомибом

терапии, которые могут успешно использоваться в различных возрастных группах больных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что бортезомиб может оставаться важным компонентом алгоритма терапии при повторном назначении у пациентов с прогрессированием и рецидивами множественной миеломы.

Повторное применение бортезомиба сопровождалось предсказуемыми и устранимыми побочными эффектами, сопоставимыми с таковыми при лечении первичных пациентов и рефрактерных и рецидивирующих форм множественной миеломы, о которых мы сообщали в предыдущих исследованиях (таблица) [4, 5].

Из проявлений негематологической токсичности наиболее часто отмечалась периферическая нейропатия – у 58 % пациентов (см. таблицу). Появление ее признаков наблюдалось преимущественно после проведения 3–5 циклов терапии. Чаше диагностировалась нейропатия I–II степени (у 55,2 % пациентов), частота нейропатии III степени составила 2,8 %. Признаков нейропатии IV степени, требовавшей отмены введения препарата, не отмечено. В случае нейропатии I–II степени проводилась редукция дозы препарата (с 1,3 до 1,0 или 0,7 мг/м²). При развитии нейропатии III степени терапию бортезомибом временно прекращали и в последующем редуцировали дозу вводимого препарата либо увеличивали интервалы между его введениями. Развитие большого числа нейротоксических осложнений связано со свойством бортезомиба вызывать дегенеративные изменения в нервной системе, доказанные в эксперименте. В свою очередь, достаточно серьезной предпосылкой для высокой чувствительности периферических нервов при множественной миеломе к нейротоксическим свойствам бортезомиба являются проявления самого заболевания, характеризующиеся компрессией нервных кореш-

Таблица

Частота основных побочных эффектов (%) на фоне повторной терапии бортезомибом

Нежелательное явление (n = 95)	Частота встречаемости, %	
	Степень I–II	Степень III–IV
Периферическая нейропатия	55,2	2,8
Астения	33	12
Herpes zoster	18	–
Диарея	29	–
Запоры	38	–
Инфекции	33,6	–
Лихорадка	25	–
Рвота	20	1
Кожный зуд	10	–
Сыпь	12	–
Тромбоцитопения	15,3	9,7
Анемия	15,2	4,8
Нейтропения	20	–

ков спинного мозга опухолевым инфильтратом, опухолевой инфильтрацией периферических нервов и внутриспинальным опухолевым ростом с поражением нитей конского хвоста, что вызывает демиелинизацию нервов [2].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев периферическая нейропатия была обратима в течение 3–4 месяцев после назначения пациентам длительно комплекса витаминов группы В (нейромультивит, мильгамма), тиоктовой кислоты (тиогамма, тиоктацид), ноотропных препаратов (луцетам), антиконвульсантов при нейропатических болях (тебантин, прегабалин).

Реже встречались астения – у 45 % пациентов, в виде немотивированной слабости и повышенной утомляемости, а также гастроинтестинальная токсичность (диарея и обстипация) у 29 и 38 % больных соответственно. Данные желудочно-кишечные осложнения были, как правило, от слабых до умеренных и поддавались лечению обычными методами (см. таблицу).

Из других негематологических побочных явлений у 25 % больных отмечалась лихорадка и у 33,6 % – инфекции. Среди инфекционных осложнений преобладал herpes zoster, также встречались конъюнктивиты, блефариты и инфекции верхних дыхательных путей, которые не оказывали существенного влияния на ход лечения (см. таблицу). В дальнейшем частоту возникновений herpes zoster удалось снизить профилактическим назначением ацикловира

в терапевтической дозе в течение всего цикла введения бортезомиба.

Следует отметить, что тяжесть негематологических побочных эффектов в основном соответствовала I–II степени токсичности и не требовала отмены или снижения дозы вводимого препарата.

Достаточно редко (с частотой 10 и 12 % соответственно) регистрировались изменения со стороны кожи в виде эритематозных и уртикарных элементов на коже туловища и лица. Эти симптомы также легко купировались приемом десенсибилизирующих препаратов и не являлись причиной изменения режима терапии (см. таблицу).

Применение бортезомиба в некоторых случаях сопровождалось развитием преходящей обратимой миелосупрессии. Наиболее часто гематологическая токсичность проявлялась снижением уровня тромбоцитов (2–3 степени токсичности) и наблюдалась у 25 % пациентов. Механизм развития тромбоцитопении при применении бортезомиба не до конца ясен. Согласно литературным данным, известно, что бортезомиб может индуцировать тромбоцитопению за счет временного воздействия на продукцию тромбоцитов мегакариоцитами, а не за счет прямого цитотоксического эффекта. Возможно, имеет место ингибирование созревания тромбоцитов в костном мозге. В нашем исследовании тромбоцитопения у большинства пациентов была преходящей, возникала к концу цикла лечения и исчезала в межкурсовый период, не требуя трансфузионной поддержки.

Развитие анемии и нейтропении наблюдалось значительно реже и в основном у значительно предлеченных пациентов. Анемия 1–2 степени была выявлена у 15,2 % пациентов, 3 степени – у 4,8 % больных, нейтропения 1–2 степени – у 20 % пациентов соответственно (см. таблицу).

В преобладающем большинстве проявления гематологической токсичности соответствовали 1–2 степени, что не являлось основанием для редукции дозы бортезомиба или его отмены.

Таким образом, повторное назначение бортезомиба в различных сочетаниях является безопасным и высокоэффективным методом лечения рецидивирующих и рефрактерных форм множественной миеломы (частота общего ответа (ПО + ППО + ЧО + МО), вне зависимости от используемого протокола лечения, составила 68,4 %). Используемые для повторной терапии бортезомибсодержащие протоколы равноценны по достижению общего ответа (VD – 66,6 %, CVD – 66,7 % и VMP – 71 %), что дает воз-

возрастных группах больных множественной миеломой, независимо от стадии болезни. Переносимость бортезомиба является хорошей, профиль нежелательных явлений сопоставим с таковым при первичном лечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Бортезомиб (Велкейд) в комбинации с дексаметазоном в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы у пожилых больных // Онкогематология. 2010. (2). 40–45.
2. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд) // Онкогематология. 2008. (3). 52–62.
3. Вотякова О.М. Современная терапия множественной миеломы // Бюл. сиб. мед. 2008. (Прил. 3). 33–41.
4. Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Нечунаева И.Н. Результаты лечения множественной миеломы препаратом Бортезомиб // Онкогематология. 2009. (2). 35–42.
5. Скворцова Н.В., Мельникова Т.В., Мельниченко Е.В., Мишенин А.В. Эффективность таргетной терапии множественной миеломы с использованием ингибиторов протеасом // Бюл. СО РАМН. 2011. (2). 94–101.
6. 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. 1115–1123.
7. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. NF- κ B in cancer: from innocent bystander to major culprit // Nat. Rev. Cancer. 2002. 2. 301–310.
8. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma // Blood. 2008. 111. (6). 2962–2972.
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 applications // Blood. 2003. 101. 2377–2380.
10. Montagut C., Rovira A., Mellado B. et al. Pre-clinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment // Drugs Today (Barc.). 2005. 41. 299–315.
11. 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. 2609–2617.
12. Richardson P.G., Britmberg H., Jagannath S. et al. Characterization and reversibility of peripheral neuropathy in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib (VELCADE). The SUMMIT and CREST Study Group // Hematol. J. 2004. 5. (Suppl.). S129.
13. Smith A., Wisloff F., Samson D. UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma // Br. J. Haematol. 2006. 132. 410–451.

ANTITUMOR ACTIVITY OF BORTESOMIB RETREATMENT IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Nataliya Valerjevna SKVORTSOVA¹, Irina Nikolaevna NECHUNAEVA²,
Vladimir Aleksandrovich FRADKIN², Galina Viktorovna SHAMAEVA²,
Lyudmila Mikhailovna MASLOVA²

¹Novosibirsk State Medical University Minzdrava Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

²Municipal Clinical Hospital N 2
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21

The efficacy of re-treatment with bortezomib was evaluated in 95 patients with refractory and relapsing forms of multiple myeloma (MM) in hematology center of Novosibirsk. The median age of patients was 65 years (36–81), 4–10 courses of therapy were held. Overall objective response rate in patients retreated with bortezomib was 68.4 %. CR and nCR was achieved in 20 % of patients, a partial response (PR) was observed in 34.7 % of patients. In the group of patients treated with VD, objective response was achieved in 66.6 % of patients. Among patients treated

with VMP and CVD, overall response rate was 71 % and 66.7 %, respectively. Median (Me) of prolonged response was 12 months, Me of overall survival has not been reached. The side effects of bortezomib were predicted and controlled. The most significant of them were gastrointestinal and hematology adverse events, asthenia and peripheral neuropathy. Thus, bortezomib is the high-effective remedy, playing the important role in MM therapy as the first and subsequent lines of the treatment.

Key words: bortezomib, combined modes, multiply myeloma, proteasome inhibitor, retreatment.

Skvortsova N.V. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology ,
e-mail: nata_sk78@mail.ru

Nechunaeva I.N. – candidate of medical sciences, head of the department of hematology, e-mail: post_gem@mail.ru

Fradkin V.A. – postgraduate student of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Shamaeva G.V. – candidate of medical sciences haematologist of the department for haematology,
e-mail: post_gem@mail.ru

Maslova L.M. – haematologist of the department for haematology, e-mail: post_gem@mail.ru