

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАСОМ

Наталья Валерьевна СКВОРЦОВА¹, Татьяна Владимировна МЕЛЬНИКОВА²,
Елена Васильевна МЕЛЬНИЧЕНКО², Алексей Викторович МИШЕНИН²

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

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

Оценивали эффективность бортезомиба в терапии I, II и последующих линий у 51 пациента с множественной миеломой (ММ), наблюдавшихся в Городском гематологическом центре города Новосибирска. Медиана возраста больных составила 66 лет (39–87), проведено от 4 до 12 курсов терапии, суммарно – 363 курса. Общая эффективность терапии I линии составила 80 %. У 60 % пациентов достигнута полная ремиссия. При прогрессировании или рефрактерной ММ эффективность бортезомиба в монорежиме и в сочетании с глюкокортикоидами была 75,7 %. Бортезомиб был достаточно эффективен при повторном назначении у пациентов ранее получавших бортезомиб и другие компоненты комбинированного режима (общий ответ – 46,2 %). Побочные эффекты бортезомиба были предсказуемыми и управляемыми, наиболее значимыми из них являлись гастроинтестинальные, гематологические, астения и периферическая нейропатия. Таким образом, бортезомиб – высокоэффективный лечебный препарат, играющий важную роль в терапии ММ в качестве I и последующих линий и способствующий достоверному увеличению общей выживаемости пациентов.

Ключевые слова: бортезомиб, комбинированные режимы, множественная миелома, ингибитор протеасом.

Введение

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (парапротеин) или свободные моноклональные цепи иммуноглобулинов. ММ занимает второе место по распространенности среди злокачественных гематологических процессов после неходжкинских лимфом и, несмотря на современные методы терапии, остается неизлечимым заболеванием. Медиана выживаемости при данной патологии составляет 3 года при использовании стандартной химиотерапии и 4–5 лет при высокодозной химиотерапии. У большинства пациентов после терапии I линии развивается рецидив, и продолжительность их жизни не превышает 5 лет с момента постановки диагноза [1].

Ведущее место в терапии больных ММ в течение нескольких десятилетий принадлежало традиционной химиотерапии (ХТ). Однако нередко лечение оказывалось неэффективным, что было обусловлено, в первую очередь, развитием множественной лекарственной устойчивости, представляющей собой невосприимчивость популяции

опухолевых клеток одновременно к целому ряду цитостатических препаратов, различающихся по химическому строению и механизму действия на клетку. И даже смена программы ХТ и использование высокодозных режимов терапии не всегда позволяют преодолеть приобретенную резистентность [1, 2].

Благодаря значительным успехам в фундаментальных исследованиях, посвященных биологии ММ, в последнее десятилетие появились новые эффективные лекарственные препараты, действующие целенаправленно на механизмы, регулирующие рост миеломных клеток, их апоптотическую гибель, состояние микроокружения костного мозга, что открыло новые возможности в лечении данного заболевания [3–5]. Одним из таких препаратов является ингибитор внутриклеточных протеасом – бортезомиб, который с успехом используется не только в терапии I линии, но и в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм ММ как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и другими цитостатическими препаратами (мелфалан, циклофосфамид, пегилированный липосомальный доксорубин). Являясь направленным ингибитором химо-трипсин-подобной активности 26S-протеасомы, бортезомиб

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

Мельникова Т.В. – врач-гематолог МБУЗ ГКБ № 2, e-mail: post_gem@mail.ru

Мельниченко Е.В. – врач-гематолог МБУЗ ГКБ № 2, e-mail: post_gem@mail.ru

Мишенин А.В. – врач-гематолог МБУЗ ГКБ № 2, e-mail: post_gem@mail.ru

снижает активность ядерного фактора κB в опухолевой клетке и через экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) уменьшает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов (ИЛ-6, VEGF и bFGF), а также фактора некроза опухоли α . Кроме того, бортезомиб снижает экспрессию bcl-2 и, наоборот, увеличивает экспрессию p53, оказывая таким образом проапоптотическое действие на опухолевые клетки. Подавление активности протеасом в миеломных клетках и клетках стромы сопровождается нарушением их взаимодействия за счет снижения уровня экспрессии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора- κB (RANKL), что, наряду с уменьшением секреции миеломными клетками факторов, тормозящих активность остеобластов Dickkopf-1, приводит к подавлению активности остеокластов и стимуляции остеобластов, снижая интенсивность костного деструктивного синдрома у больных ММ. Таким образом, применение бортезомиба существенно расширяет возможности терапии и значительно улучшает исход для пациентов с ММ [4, 5].

Проведенные крупные многоцентровые исследования II (SUMMIT) и III (APEX) фазы подтвердили высокую клиническую эффективность монотерапии бортезомибом при лечении больных рефрактерными/рецидивирующими формами ММ (общий ответ 35 и 43 % соответственно) [7, 8]. Еще более эффективным оказалось применение бортезомиба в комбинированной терапии, в частности, в сочетании с дексаметазоном (общий клинический ответ при таком сочетании составил более 80 %) [9, 10].

ММ является заболеванием пожилых людей, для которых высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в большинстве случаев неприемлема. В связи с этим, в последнее время особое внимание привлекает к себе комбинация бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) в качестве терапии I линии у пожилых пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию стволовых кроветворных клеток. Основанием для введения в клиническую практику лечения по схеме VMP являются результаты крупного рандомизированного исследования VISTA, которое показало значительное преимущество лечения по схеме VMP по сравнению со схемой МР (мелфалан и преднизолон) по всем показателям эффективности, включая выживаемость, свободную от прогрессирования, общую выживаемость, время до начала следующей ХТ, частоту полных ремиссий. Общая эффективность лечения по программе VMP-терапии составила 70 %, полные ремиссии получены в 30 % случаев. Медиана времени до прогрессирования при лечении по протоколу VMP равнялась 24 месяцам, а

в группе пациентов, получавших МР терапию, – 16,6 месяца [11]. Учитывая полученные результаты международных исследований, **целью** настоящей работы явилась оценка эффективности бортезомиба в терапии I, II и последующих линий у пациентов с ММ, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре города Новосибирска.

Материал и методы

В Новосибирском Городском гематологическом центре с февраля 2006 г. по октябрь 2008 г. бортезомиб получил 51 пациент с ММ (21 мужчина и 30 женщин) в возрасте от 39 до 87 лет (медиана 66 лет). У большинства пациентов была диагностирована IIIA стадия процесса, среди иммунологических вариантов заболевания преобладала миелома G (80 %), миелома A диагностирована у 20 % пациентов. Каждому больному проведено от 4 до 12 курсов терапии, суммарно – 363 курса.

Десять больных ММ (19,6 %) в возрасте старше 65 лет, которые не являлись кандидатами для проведения высокодозной ХТ с последующей трансплантацией стволовых кроветворных клеток, получали программу VMP в качестве терапии первой линии (I группа): 1–4 циклы включали бортезомиб (Велкейд; Янсен-Силаг, Бельгия) в стандартной дозе 1,3 мг/м² в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 22-й, 25-й, 28-й, 32-й дни и мелфалан 9 мг/м² с преднизолоном 60 мг/м² (МР) per os 1–4-й дни цикла; 5–9 циклы – бортезомиб 1,3 мг/м² в 1-й, 8-й, 22-й, 29-й дни и МР в стандартных дозах в 1–4-й дни.

Для лечения рецидивов и рефрактерной ММ в качестве терапии II линии бортезомиб назначался 80,4 % больных (41 человек) (II группа), которые до лечения препаратом получили в среднем 8 курсов ХТ (МР, МРV, М-2, VMCP–VBAR) и были резистентны к последней программе терапии. У 21 пациента препарат вводили в монорежиме в дозе 1,3 мг/м² внутривенно струйно в стандартные дни введения (1-й, 4-й, 8-й, 11-й), с последующим 10-дневным перерывом (в дни 12–21), а двадцати больным была назначена комбинация VD: велкейд 1,3 мг/м² внутривенно в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни плюс дексаметазон по 20 мг внутрь в 1-й, 2-й, 4-й, 5-й, 8-й, 9-й, 11-й, 12-й дни каждого 21-дневного цикла. На момент оценки полученных результатов пациенты получили от 4 до 10 циклов терапии.

Эффект терапии оценивали после 3 и 8 циклов терапии бортезомибом с использованием критериев Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) [12]. 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. Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью

лог-рангового критерия, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Токсичность бортезомиба оценивали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Исследование было одобрено Этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета, протокол № 28 от 18.11.2010, от каждого участника получено информированное согласие.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов терапии бортезомибом в качестве I линии (протокол VMP) общий клинический ответ достигнут у большинства пациентов — 8 (80 %) из 10. При этом полный ответ (ПО) и почти полный ответ (пПО) отмечены у 6 человек, частичный ответ (ЧО) — у 2 пациентов, у 2 (20 %) больных наблюдалась стабилизация заболевания (СЗ), что указывает на высокую эффективность данной комбинации в качестве индукционной терапии. Медиана времени до достижения полного ответа составила 72 дня (табл. 1).

При использовании бортезомиба (велкейда) в качестве терапии II линии (велкейд в монорежиме и велкейд + дексаметазон) ПО и пПО получены у 9 пациентов (21,9 %), ЧО — у 19 (46,3 %), минимальный ответ (МО) — у 3 больных (7,3 %). Таким образом, общая частота клинического ответа составила 75,7 % (ПО + пПО + ЧО + МО). У 10 пациен-

тов (24,3 %) эффекта от лечения не достигнуто (стабилизация и прогрессия заболевания (СЗ + ПЗ)). Медиана времени до достижения общего ответа составила 88 дней (табл. 1). Число циклов терапии до получения ПО варьировало от 5 до 9, до получения ЧО — от 3 до 8 циклов. Медиана длительности сохранения ответа составила 12 месяцев. За время наблюдения (от 3 до 32 месяцев) у 18 пациентов наступило прогрессирование заболевания, что указывает на необходимость обсуждения вопроса о целесообразности проведения поддерживающей терапии бортезомибом. Полученные результаты не противостоят литературным данным. Так, по результатам международного многоцентрового исследования, в которое было включено более 600 больных с рецидивами и рефрактерной ММ, общая эффективность лечения бортезомибом составила 71 % [13].

Широкое использование бортезомиба в качестве терапии I и II линии не должно являться препятствием для его повторного использования у пациентов с рецидивами после предшествовавшей терапии велкейдом. Доклинические исследования Mitsiades N., Hideshima T. и соавт. показали, что бортезомиб отдельно или в комбинации с другими препаратами может предотвратить резистентность к ХТ и сделать пациентов с ММ чувствительными к другим противоопухолевым препаратам [5, 13, 14]. Опыт, полученный при

Таблица 1

Эффективность таргетной терапии бортезомибом у пациентов с множественной миеломой

Вид ответа на терапию	I группа: бортезомиб + МР, 10 пациентов	II группа: бортезомиб (моно)/или + дексаметазон, 41 пациент		Повторное лечение бортезомибом, 13 пациентов
	Частота ответа на проводимую терапию (чел.)	Частота ответа на проводимую терапию (чел.)	Частота ответа на проводимую терапию (%, от общего числа пациентов в группе)	Частота ответа на проводимую терапию (чел.)
Полный ответ + + почти полный ответ	6	9	21,9	1
Частичный ответ	2	19	46,3	2
Минимальный ответ	0	3	7,3	3
Общее количество пациентов с объективным ответом: (почти полный ответ + + частичный ответ + + минимальный ответ)	8	31	75,7	6
Общее количество пациентов с отсутствием ответа: (стабилизация заболевания + + прогрессия заболевания)	2	10	24,3	7
Медиана времени до достижения ответа	72 дня	88 дней		92 дня

исследовании пациентов с рецидивами, 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 [15–17].

В нашем исследовании повторную терапию бортезомибом получили 13 пациентов с рецидивом или прогрессированием ММ после предшествовавшего ответа на бортезомиб-содержащие протоколы. Ранее больные получили 4 или более курсов бортезомиба в монорежиме и имели более чем 60 дней перерыва после окончания последнего цикла терапии.

Бортезомиб назначался в дозе 1,3 мг/м² внутривенно в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом в комбинации с дексаметазоном по 20 мг внутрь в 1-й, 2-й, 4-й, 5-й, 8-й, 9-й, 11-й, 12-й дни каждого 21-дневного цикла. Проведено от 5 до 8 циклов терапии, в среднем – 6.

Общий ответ на терапию был получен у 6 пациентов (46,2 %), из них у 1 больного достигнут пПО, у 2 – ЧО, у 3 – МО. Продолжительность ответа на день подсчета результатов варьировала от 3 до 6,5 месяцев. Медиана времени до достижения общего ответа составила 92 дня (табл. 1). Эти результаты свидетельствуют о том, что бортезомиб может оставаться важным компонентом алгоритма терапии при повторном назначении у пациентов с прогрессированием заболевания.

Применение бортезомиба в нашем исследовании сопровождалось предсказуемыми и устраняемыми побочными эффектами. Из проявлений негематологической токсичности наиболее часто отмечалась периферическая нейропатия – у 40 % пациентов I группы и 57,7 % больных II группы соответственно (табл. 2). Появление признаков периферической нейропатии наблюдалось преимущественно после проведения 3–5 циклов терапии. Чаще диагностировалась нейропатия I–II степени (у 30 и 50,4 % пациентов соответственно), частота нейропатии III степени составила 10 и 5 % соответственно. Нейропатия IV степени, требовавшая отмены введения препарата, отмечена только у 1 пациента II группы и составила 2,3 %. В случае нейропатии I–II степени проводилась редукция дозы препарата (с 1,3 до 1,0 или 0,75 мг/м²). При развитии нейропатии III степени терапию бортезомибом временно прекращали и в последующем уменьшали дозу вводимого препарата либо увеличивали интервал между его введениями. Развитие большого числа нейротоксических осложнений связано со свойством бортезомиба вызывать дегенеративные изменения в нервной системе, доказанные в эксперименте [18]. 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).

Среди неблагоприятных побочных явлений с частотой более 30 % также наблюдалась астения в виде немотивированной слабости и повышенной утомляемости у 60 % пациентов в группе VMP и у 47,4 % пациентов в группе, где бортезомиб применялся в качестве терапии II линии. Несмотря на развитие астении, большинство пациентов могли продолжать терапию. Гастроинтестинальная токсичность в виде отсутствия аппетита и снижения массы тела наблюдались у 50 и 40 % пациентов, тошнота и диарея – у 20 и 40 % пациентов, рвота – у 30 и 20 % больных, запоры были зарегистрированы у 70 и 35 % пациентов соответственно (табл. 2).

Среди инфекционных осложнений преобладали конъюнктивиты, реактивация herpes zoster, инфекции верхних дыхательных путей у 40 % пациентов группы VMP и у 34,4 % пациентов II группы (табл. 2). 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.

Из других неблагоприятных побочных эффектов следует отметить лихорадку у 20 % пациентов I и 25 % больных II группы. Лихорадочная реакция (повышение температуры тела до 38–39 °C на введение бортезомиба) чаще всего была проходящей, развивалась на первом и втором циклах терапии, легко купировалась приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и не являлась основанием для прекращения терапии (табл. 2). 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 служили причиной изменения режима терапии (табл. 2).

Применение бортезомиба в некоторых случаях сопровождалось развитием проходящей обратимой миелосупрессии. Наиболее часто гематологическая токсичность проявлялась снижением уровня тромбоцитов (2–3 степени токсичности) и наблюдалась у 50 % пациентов, получавших VMP, по сравнению с 31,7 % во II группе. Анемия и нейтропения развивались значительно реже и, в основном, у предлеченных пациентов, получивших как минимум 3–4 курса предшествовавшей

Таблица 2

Частота основных побочных эффектов на фоне терапии бортезомибом
у пациентов с множественной миеломой

Нежелательное явление	I группа, бортезомиб + МР (VMP)		II группа, бортезомиб или бортезомиб + дексаметазон	
	Частота, степень 1–2, % (n = 30)	Частота, степень 3–4, % (n = 30)	Частота, степень 1–2, % (n = 41)	Частота, степень 3–4, % (n = 41)
Запор	70	—	35	—
Отсутствие аппетита и снижение массы тела	50	—	40	—
Астения	50	10	45	2,4
Тошнота	40	—	20	—
Диарея	40	—	35	—
Периферическая нейропатия	30	10	50,4	5(2,3)
Инфекции	40	—	32	2,4
Рвота	30	—	20	—
Анемия	20	10	17	—
Тромбоцитопения	20	30	24,4	7,3
Нейтропения	30	—	17	—
Лихорадка	20	—	25	—
Кожные изменения (зуд, сыпь)	10	—	12	—

ХТ, на фоне проведения 4–6 циклов бортезомиба и не ответивших на него. Анемия (2–3 степени) была выявлена у 30 % в группе VMP и у 17 % (1–2 степени) больных II группы, нейтропения (1–2 степени) – у 30 % и у 17 % пациентов соответственно (табл. 2). У пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, уровень гемоглобина, напротив, повышался, что сопровождалось параллельным снижением потребности в гемотрансфузиях.

Для сравнения эффективности терапии бортезомибом и стандартных курсов ХТ проанализирована общая выживаемость пациентов с ММ с использованием метода Каплана – Майера.

Ретроспективно проанализировано 100 амбулаторных карт пациентов с ММ, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре г. Новосибирска, в период с 2003 по 2008 годы. В зависимости от получаемой терапии больные ММ были разделены на 2 группы. Пациенты I группы (n = 48) получали стандартные курсы ХТ (MP, MPV, M-2, VMCP–VBAR), в то время как у больных II группы (n = 51) в терапии использовался ингибитор внутриклеточных протеасом бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² внутривенно струйно в стандартные дни введения (1-й, 4-й, 8-й, 11-й), как в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии с дексаметазоном или с курсом МР.

В результате исследования расчетная медиана общей выживаемости в группе пациен-

тов, получавших стандартную ПХТ, составила 2,1 года, 3-летняя общая выживаемость – 15 %. В группе больных, получавших таргетную терапию, включавшую бортезомиб, расчетная медиана выживаемости не достигнута, а общая выживаемость составила 8,7 лет у 90 % пациентов ($p < 0,0001$) (рис.).

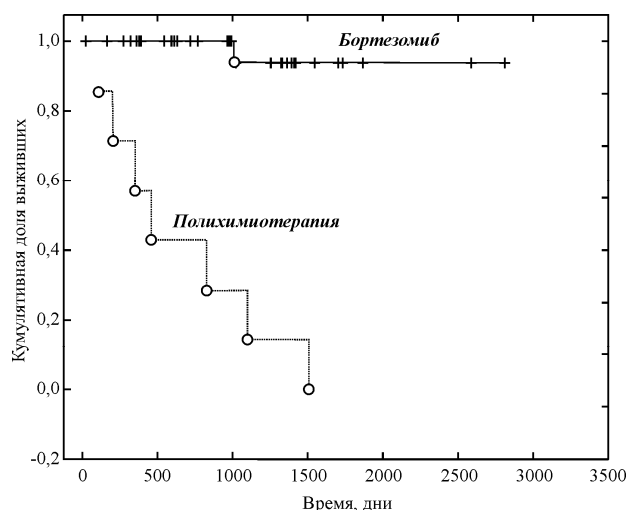


Рис. Анализ выживаемости больных множественной миеломой, получающих бортезомиб, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную химиотерапию. Достоверность различий (лог-ранговый критерий) $p < 0,0001$; ○ – завершённые случаи, + – цензурированные случаи

Заключение

Таким образом, введение в клиническую практику новых лекарственных средств позволяет существенно улучшить лечение миеломы. Анализ полученных данных указывает на то, что бортезомиб, обладая управляемым и предсказуемым токсическим профилем, является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии ММ в качестве I и последующих линий, а также приводит к достоверному увеличению общей выживаемости пациентов по сравнению со стандартными методами терапии.

Выводы

1. Применение бортезомиба на этапе индукции ремиссии в качестве терапии I линии у больных ММ способствует повышению частоты достижения ПО и хорошего ЧО (общий ответ (ПО + пПО + ЧО) = 80 %), что, вероятно, позволит улучшить показатели долгосрочной выживаемости больных.

2. Использование бортезомиба в монорежиме или в сочетании с глюкокортикоидами при прогрессировании или рефрактерной ММ является эффективным методом лечения. Общая эффективность (пПО + ЧО + МО) составляет 75,7 %.

3. Повторное назначение бортезомиба у пациентов с прогрессированием заболевания, ранее получавших бортезомиб и другие компоненты комбинированного режима, позволяет получать общий ответ у 46,2 % больных.

4. Токсические реакции, возникающие на введение препарата, являются предсказуемыми и управляемыми.

Список литературы

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.

Bessmel'tsev S.S., Abdulkadirov K.M. Multiple myeloma. A modern sight at a problem. — Almaty. 2007. 480 p.

2. Sonneveld P. Multidrug resistance in haematological malignancies // J. Intern. Med. 2000. 247. 521–534.

3. Montagut C., Rovira A., Mellado B. et al. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment // Drugs Today. 2005. 41. 299–315.

4. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. NF-κB in cancer: from innocent bystander to major culprit // Nat. Rev. Cancer. 2002. 2. 301–10.

5. 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.

6. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // Blood. 2008. 111. 2516–2520.

7. 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.

8. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexametasonone for multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 2005. 352. 2487–98.

9. Kropff M.H., Bisping G., Wenning D. et al. Bortezomib in combination with dexametasonone for relapsed multiple myeloma // Leuk. Res. 2005. 29. 587–90.

10. Popat R., Oakervee H., Williams C. et al. Bortezomib, low-dose intravenous melphalan and dexametasonone for patients with relapsed multiple myeloma // Haematologica. 2008. 93. Abstract 918.

11. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N. et al. MMY-3002: A phase-3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone(VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiplemyeloma // Blood. 2007. 110. 31a.

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. 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. 1136–1144.

14. Hideshima T., Richardson P., Chauhan D. et al. The proteasome inhibitor pS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells // Cancer Res. 2001. 61. 3071–3076.

15. Orlowski R.Z., Voorhees P.M., Garcia R.A. et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies // Blood. 2005. 105. 3058–3065.

16. Berenson J.R., Yang H.H., Sadler K. et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma // J. Clin. Oncol. 2006. 24. 937–944.

17. Leoni F., Casini C., Breschi C. et al. Low dose bortezomib, dexamethasone, thalidomide plus liposomal doxorubicin in relapsed and refractory myeloma // Haematologica. 2006. 91. 281.

18. Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S. et al. Characterization and reversibility of peripheral neuropathy in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib. The Summit and Crest study group. // Hematol. J. 2004. 5. S129.

EFFECTIVENESS OF MULTIPLE MYELOMA TARGET THERAPY WITH THE USE OF PROTEASOME INHIBITORS

Nataliya Valer'evna SKVORTSOVA¹, Tatyana Vladimirovna MEL'NIKOVA²,
Elena Vasil'evna MEL'NICHENKO², Aleksei Viktorovich MISHENIN²

¹*Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

²*Municipal Clinical Hospital № 2
630051, Novosibirsk, Polzunov st., 21*

The efficiency of the first, second and subsequent lines of bortezomib therapy was estimated in 51 patients with multiple myeloma (MM), observed in the Municipal Hematology Centre of Novosibirsk. The middle age of the patients was 66 years old (39–87). From 4 to 12 courses of the therapy, totally – 363 courses were carried out. The general efficiency of the first line therapy was 80 %. The complete remission has been got in 60 % of patients. The efficiency of bortezomib at mono-therapy and in combination with glucocorticoids was 75,7 % in case of progressive or refractory MM. Bortezomib was quite effective, if it was prescribed to the patients, who had taken it and other components of the combined therapy before (the general response – 46,2 %). The side effects of bortezomib were predicted and controlled. The most significant of them were gastrointestinal and hematology adverse events, asthenia and peripheral neuropathia. Thus, bortezomib is the high-effective remedy, playing the important role in MM therapy as the first and subsequent lines of the treatment. It leads to the authentic increase in general survival rate of patients with MM.

Key words: bortezomib, combined modes, multiple myeloma, proteasome inhibitor.

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

Mel'nikova T.V. – hematologist of Municipal Clinical Hospital № 2, e-mail: post_gem@mail.ru

Mel'nichenko E.V. – hematologist of Municipal Clinical Hospital № 2, e-mail: post_gem@mail.ru

Mishenin A.V. – hematologist of Municipal Clinical Hospital № 2, e-mail: post_gem@mail.ru