

И.И. Шпак, О.Е. Очирова, Э.Б. Жалсанова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОРТЕЗОМИБА В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)

Бортезомиб является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в лечении множественной миеломы.

Ключевые слова: миеломная болезнь, лечение

APPLICATION OF BORTEZOMIB IN TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

I.I. Shpak, O.E. Ochirova, E.B. Zhalsanova

Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko (Ulan-Ude)

Bortezomib is a high-performance medicinal preparation playing an important role in the treatment of multiple myeloma.

Key words: myelomatosis, treatment

Миеломная болезнь (множественная миелома, плазмноклеточная миелома, болезнь Рустицкого — Каллера и др.) представляет собой злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками наличием патологического иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче, а так же поражением костей остеолитического характера.

Множественная миелома — вторая по распространенности гематологическая опухоль, после неходжкинской лимфомы, частота составляет 1 % от всех опухолей и 10 % от гематологических опухолей. Распространенность множественной миеломы составляет 7,5 случаев на 100000 человек. Частота заболевания увеличивается с возрастом, достигая 20 на 100000 человек в год, что связано с

повышением доли пожилого населения за последние несколько десятилетий.

Заболеваемость множественной миеломой в Европейском союзе составляет 5,72 случая на 100000 человек. В России заболеваемость встречается с той же частотой, что и в Европе.

Основные клинические проявления множественной миеломы связаны с прогрессирующим остеолитическим разрушением костей (боль в костях, патологические переломы и гиперкальциемия), нарушением нормального гемопоэза вследствие инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками (анемия и склонность к инфекциям и кровотечениям), а также с высоким уровнем М-белка в крови, что может сопровождаться повышением вязкости крови и развитием почечной недостаточности.

Таблица 1

Критерии диагностики множественной миеломы

Основные критерии
Плазмоцитома при биопсии тканей
Плазмоцитоз костного мозга ≥ 30 %
Избыточное количество М – белка (парапротеина) – Ig G $\geq 3,5$ г/дл. – Ig A ≥ 2 г/дл. – легкие цепи (белок Бенс-Джонса) ≥ 1 г/сут.
Дополнительные критерии
Плазмоцитоз костного мозга 10–29 %
Парапротеин присутствует, но в меньшем количестве, чем для основного критерия
Литические поражения костей
Снижение содержания нормальных иммуноглобулинов в крови – Ig M ≤ 50 мг/дл. – Ig A ≤ 100 мг/дл. – Ig G ≤ 600 мг/дл.
Для установления диагноза множественной миеломы у больного должны быть, по крайней мере: 1 основной критерий + 1 дополнительный критерий. Или 3 дополнительных критерия

Симптомы множественной миеломы зависят от стадии заболевания, но обычно ранними проявлениями является боль в костях или переломы, слабость или утомляемость, необычная предрасположенность к инфекциям (табл. 1).

Стандартное диагностическое обследование для подтверждения подозреваемой множественной миеломы включает рентгенологическое исследование костей скелета, измерение концентрации М — белка и аспирационную биопсию костного мозга.

При установлении диагноза можно оценить некоторые прогностические факторы, например, уровень β_2 -микроглобулина, тип миеломы, физическое состояние, наличие генетических аномалий, в том числе делеции 13 хромосомы.

Лечение больных определяется стадией заболевания и наличием различных прогностических факторов. Стадию множественной миеломы определяют по классификации (Durie B.G.M., Salmon S.E., 1975) (табл. 2).

Современная терапия множественной миеломы включает цитостатические препараты (химиопрепараты, лучевое лечение), кортикостероидные и анаболические гормоны, ортопедические приемы и хирургические восстановительные операции, лечебную физкультуру, а также комплекс мер, устраняющих или предупреждающих метаболические нарушения и проявления вторичного иммунодефицита.

Значительные успехи в лечении множественной миеломы достигнуты благодаря внедрению в клиническую практику препаратов направленного действия. Одним из таких препаратов является бортезомиб (Велкейд компании Янссен-Силаг), который нашел достаточно широкое применение в онкогематологии. Он обратимо подавляет активность химотрипсина 26S протеосомы, снижает активность ядерного фактора — κB в опухолевой клетке и через экспрессию адгезивных молекул (IL-6), ангиогенез в опухоли, а снижая экспрессию Bcl — 2, оказывает проапоптотическое действие. Проведенные в последующем крупные многоцентровые клинические

исследования фазы II (SUMMIT trial), III (APEX trial) подтвердили высокую эффективность бортезомиба при лечении больных с рефрактерными формами и рецидивом ММ, получавших раннее различные программы химиотерапии. Уже в преклинических моделях установлено, что велкейд можно комбинировать с другими препаратами, получая при этом синергичный антимиеломный эффект. Переносимость бортезомиба, согласно результатам многочисленных исследований, в целом вполне удовлетворительное, а возникающие побочные явления предсказуемы и устранимы.

Всего на «Д» учете у гематолога состоит 22 больных с множественной миеломой, что составляет 3 % от всех диспансерных больных, возрасте от 44 — 83 лет. Ежегодно выявляется в среднем 7 случаев множественной миеломы, а в 2006 впервые выявленные случаи множественной миеломы составили 10 случаев.

В нашем стационаре внедрение бортезомиба начали в 2006 году. Всего терапию бортезомибом прошли 20 больных с множественной миеломой. Все пациенты прошли предшествующую терапию индукции ремиссии по стандартным схемам, в зависимости от стадии заболевания и критериев риска. Количество предшествующей терапии варьирует от 2 — 10. Для лечения множественной миеломы использовали бортезомиб как, в монорежиме, так и в комбинации с дексаметазоном. Терапию бортезомибом и монорежиме прошли 8 пациентов, в комбинации с дексаметазоном — 6 пациентов.

С 2009 года 7 пациентов начали терапию в комбинации с мелфаланом и преднизолоном (VMP), курс лечения составляет девять шестинедельных циклов. Пациенты прошли всего от 1 до 3-х циклов, поэтому говорить о результатах терапии бортезомиба по этой схеме рано.

Суммарные показатели ответа на бортезомиб в монорежиме и комбинированную терапию — бортезомиб + дексаметазон показаны на рис. 1.

Как видно из рис. 1, эффективность лечения бортезомибом в целом составила 71,4 %, при этом у

Стадии множественной миеломы

Таблица 2

Стадии	Критерии	Опухолевая масса (кг/м ²)
I	Совокупность следующих признаков: Уровень Нв ≥ 100 г/л Нормальный уровень Са в сыворотке Отсутствие остеолитических или солитарных костных очагов Низкий уровень М-компонента: — Ig A ≤ 30 г/дл. — Ig G ≤ 50 г/дл. Белок Бенс — Джонса ≤ 4 г/сут.	До 0,6 (низкая)
II	Показатели средние между I и III стадиями	0,6–1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: Уровень Нв ≤ 50 г/л Уровень Са в сыворотке выше нормы Выраженный остеодеструктивный процесс Высокий уровень М-компонента: — Ig A ≥ 70 г/л. — Ig G ≥ 50 г/л. Белок ВJ в моче $\geq 12/24$ часа	Более 1,2 (высокая)

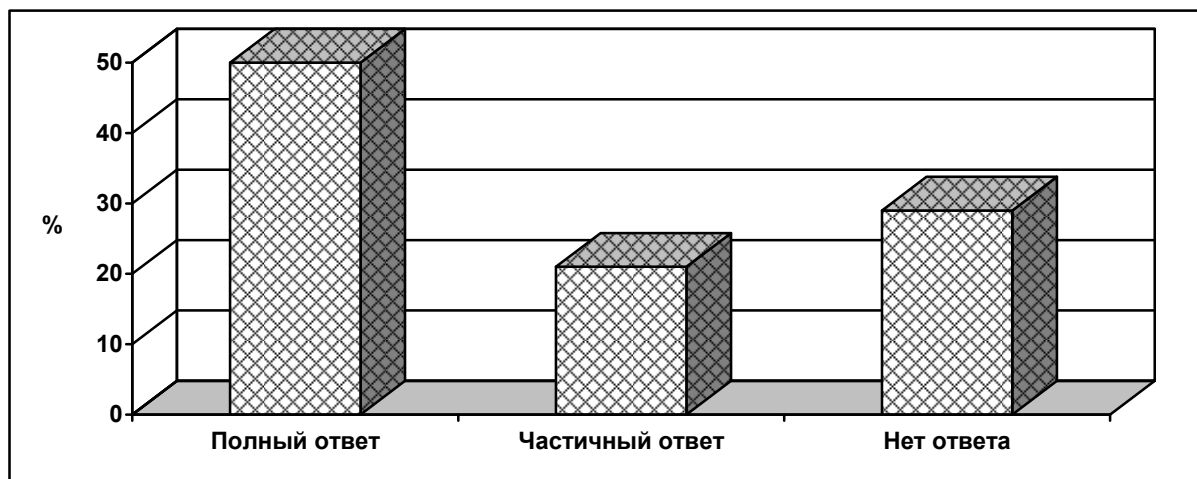


Рис. 1. Эффективность лечения бортезомибом и бортезомибом + дексаметазон в целом.

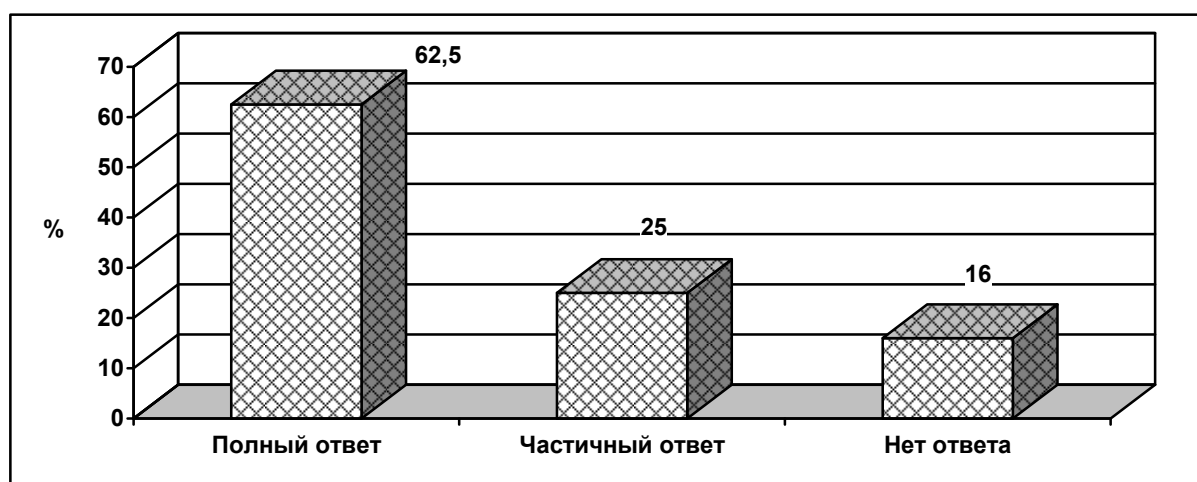


Рис. 2. Ответ на бортезомиб в монорежиме.

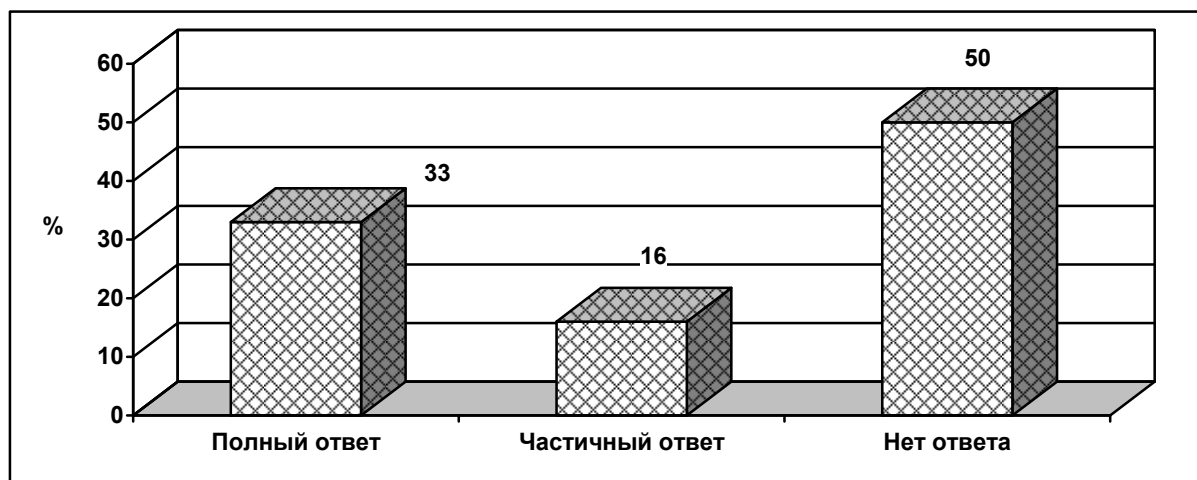


Рис. 3. Эффективность комбинированной терапии «велкейд + дексаметазон».

50 % удалось получить полную ремиссию, а у 21,4 % частичный ответ.

При анализе эффективности лечения бортезомибом больных с множественной миеломой в монорежиме отмечено, что число циклов терапии до получения положительного ответа колебалось от 3 до 8.

Результаты применения велкейда в монорежиме представлены на рис. 2, из которого видно, что общий ответ составил 87,5 %, при этом полная ремиссия достигнута у 62,5 % больных.

У больных получавших комбинированную терапию «велкейд + дексаметазон» число циклов лечения до получения общего ответа колебалось от

3 до 8. Из рис. 3 видно, что положительный ответ при комбинированной терапии «велкейд + дексаметазон» в целом составил 49 %. Полную ремиссию удалось получить у 33 % больных.

Переносимость бортезомиба по нашим данным в целом вполне удовлетворительная. Среди неблагоприятных побочных явлений наблюдались: астения (42 %), желудочно-кишечные явления (в основном тошнота — 25 %), и периферическая нейропатия (65 %). Однако большинство пациентов, несмотря на это, могли продолжить лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что большинство больных с множественной миеломой отвечают на терапию велкейдом, улучшается самочувствие, лабораторные показатели, уменьшилась потребность в стационарном лечении. При комбинированной терапии «велкейд + дексаметазон» оказался высокий процент больных не ответивших на терапию — 50 %, что можно объяснить, тем, что некоторые пациенты

начали терапию на III стадии заболевания и имели неблагоприятные прогностические критерии, у 2-х пациентов были проявления ХПН.

Проявления побочных эффектов относительно легко купируются, в целом позволяют пройти полный курс лечения.

Бортезомиб является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в лечении множественной миеломы. Причем по данным различных исследований наиболее целесообразно применять велкейд в комбинированной терапии.

По результатам исследования VISTA, велкейд в комбинации с мелфаланом и преднизолоном (VMP), продемонстрировал значительное преимущество перед стандартной схемой «мелфалан — преднизолон» и одобрен для терапии пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

Бортезомиб (велкейд) — это один из тех препаратов, благодаря которым появились вполне обоснованные надежды на победу над этим недугом.

Сведения об авторах:

Шпак Ирина Иннокентьевна — к.м.н., врач-гематолог РКБ им. Н.А. Семашко, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12. Тел. 8 (3012) 43-71-47

Очирова О.Е. — зав. гематологическим отд. РКБ им. Н.А. Семашко, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12. Тел. 8 (3012) 23-08-16