



# Бортезомиб: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

*Препарат бортезомиб (Велкейд®) для лечения множественной миеломы успешно применяется в России с 2006 г. Круглый стол по множественной миеломе, организованный при поддержке компании «Янссен» в рамках Конгресса гематологов России, был посвящен двум темам – в первой части встречи обсуждались новые подходы к использованию бортезомиба при множественной миеломе, а именно возможности подкожного введения препарата, которое в ближайшем будущем войдет в повседневную клиническую практику; во второй части обсуждались результаты повторного использования бортезомиба при рецидивирующем течении заболевания.*

## Обзор сообщений по подкожному применению бортезомиба

Открыло встречу выступление заместителя генерального директора по научной работе и инновациям ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, д.м.н. Л.П. МЕНДЕЛЕЕВОЙ, отметившей, что возможность использования нового, подкожного, пути введения хорошо известного препарата бортезомиба обсуждается специалистами достаточно широко, начиная с первого исследования подкожного введения препарата в 2010 г. – международного проспективного рандомизированного исследования III фазы (ММУ-3021), посвященного сравнению подкожного и внутривенного путей введения бортезомиба у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой<sup>1</sup>; в этом исследовании принимали участие и российские центры. Докладчик представила краткий обзор, касающийся результатов этого исследования, в котором приняли участие 222 пациента, рандомизированных в группы подкожного и внутривенного введения бортезомиба в соотношении 2:1. До участия в исследовании все эти

пациенты уже получили одну и более линий химиотерапии. Пациенты первой группы получали 8 курсов терапии бортезомибом подкожно в дозировке 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного курса (при недостаточном или отсроченном частичном ответе (ЧО) лечение продолжали и проводили еще 2 курса). Если после 4 курсов лечения эффект оказывался недостаточным (ЧО не достигался), то к монотерапии бортезомибом добавляли дексаметазон в дозе 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни 21-дневного курса. Пациенты второй группы получали бортезомиб внутривенно в той же дозе в том же режиме. Если после 4 курсов ЧО не достигался, пациенты получали терапию дексаметазоном, аналогичную применявшейся в первой группе. Целью данной работы, проводившейся в 53 исследовательских центрах 10 стран мира, было доказать, что подкожное введение бортезомиба не менее эффективно, чем внутривенное. По словам доктора Л.П. Менделеевой, было показано, что подкожное и внутривенное введение бортезомиба сопровождались одинаковым ответом. Очень хорошие частичные ответы (ОХЧО) и полные ответы (ПО) у пациентов отмечались с практически одинаковой частотой. После 4 курсов терапии частота общего ответа (ОО), равная

<sup>1</sup> Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S. et al. A phase 3 prospective randomized international study (ММУ-3021) comparing subcutaneous and intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma // Blood. ASH Annual Meeting Abstracts. 2010. Vol. 116. P. 21. Abstract 312.



## Круглый стол по множественной миеломе

сумме частоты ЧО и ПО, в обеих группах составила 42% (относительный риск (ОР) = 0,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,37). После 8 курсов терапии в группе подкожного введения частота ПО составила 10%, ЧО – 42%, включая почти полный ответ (пПО) – 10% и ОХЧО – 5%; в группе внутривенного введения частота ПО составила 12%, ЧО – 40%, включая пПО – 10% и ОХЧО – 3%. Таким образом, частота ОО в обеих группах составила 52%. Исследование времени до ответа / длительности ответа показало, что обе схемы лечения обладают одинаковой эффективностью. Время до прогрессирования заболевания в течение ближайших полутора лет и 1-летняя общая выживаемость пациентов тоже оказались одинаковыми в обеих группах.

В 2011–2012 гг. были опубликованы статьи, посвященные более подробному анализу результатов сравнения подкожного и внутривенного введения препарата. Доктор Л.П. Менделеева уделила особое внимание самой последней публикации, в которой оцениваются отдаленные результаты использования двух указанных путей введения<sup>2</sup>. Согласно последнему анализу результатов, полученных на февраль 2011 г., продолжительность наблюдения составила от 0,2 до 29,9 мес., медиана продолжительности наблюдения составила 17,3 мес. для пациентов, получавших бортезомиб подкожно, и 17,8 мес. – для получавших препарат внутривенно. По данным наблюдений в течение этого времени, время до прогрессирования в группах подкожного и внутривенного введения бортезомиба составило 9,7 и 9,6 мес. соответственно, выживаемость без прогрессирования – 9,3 мес. и 9,6 мес. соответственно. Докладчик особо отметила, что эти цифры полностью соответствуют результатам анализа 2010 г., описанного выше.

Примечательны, с точки зрения доктора Л.П. Менделеевой, результаты анализа кумулятивной дозы бортезомиба, вызывающей появление первых признаков полинейропатии, в группах подкожного и внутривенного введения препарата. Оказалось, что частота развития полинейропатии высокой (3–4-й) степени в одни и те же сроки значительно выше в группе внутривенного введения бортезомиба по сравнению с данными в группе подкожного введения. Таким образом, при одинаковой кумулятивной дозе препарата в случае его подкожного введения полинейропатия у больных развивается реже. В этой связи в настоящее время обсуждается вероятность дальнейшего снижения частоты возникновения и интенсивности полинейропатии при подкожном режиме введения бортезомиба 1 раз в неделю, что особенно актуально для безопасного лечения больных старшего возраста (~70–75 лет). Меньшая токсичность бортезомиба при подкожном введении наблюдается и в отношении частоты возникновения нейтропении, тромбоцитопении и других гематологических нежелательных явлений, связанных с лечением.



Д.м.н.  
Л.П. Менделеева



А.В. Шубина



К.м.н.  
Н.В. Скворцова

<sup>2</sup> Arnulf B., Pylypenko H., Grosicki S., Karamanesh I., Leleu X., van de Velde H., Feng H., Cakana A., Deraedt W., Moreau P. Updated survival analysis of a randomized, phase 3 study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma // Haematologica. 2012. Jun 11.



Частота развития полинейропатии высокой степени в одни и те же сроки значительно выше в группе внутривенного введения бортезомиба по сравнению с группой подкожного введения. Таким образом, при одинаковой кумулятивной дозе препарата в случае его подкожного введения полинейропатия у больных развивается реже.

**Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Велкейд® при подкожном и внутривенном введении у пациентов с ранее леченной множественной миеломой (исследование ММУ-3021)**

Выступление А.В. ШУБИНОЙ (ГКБ им. С.П. Боткина) было посвящено деталям исследования ММУ-3021, в котором принимало участие 6-е гематологическое отделение Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. В докладе было уделено внимание технологии подкожного введения бортезомиба, особенностям его применения с использованием этого пути по сравнению с внутривенным способом введения. В первую очередь доктор А.В. Шубина обратила внимание собравшихся на то, что больные, принимавшие участие в исследовании, до включения в него уже получили от 1 до 3 линий химиотерапии и имели или рецидив заболевания, или рефрактерное течение множественной миеломы. Согласно условиям участия в исследовании, все пациенты должны быть старше

Таким образом, подвела итог доктор Л.П. Менделеева, можно сделать вывод о том, что эффективность бортезомиба при подкожном введении не уступает таковой при внутривенном способе введения. После регистрации, подчеркнула докладчик, представляется целесообразным подкожное введение бортезомиба в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, и данный способ рассматривается как новый подход к использованию данного препарата. Подтверждена меньшая токсичность бортезомиба при его подкожном введении по сравнению с внутривенным. По словам докладчика, в будущем этот путь введения будет официально зарегистрирован в России.

18 лет (медиана возраста составила 64,5 года), иметь адекватную функцию почек и печени и следующие гематологические показатели: гемоглобин  $\geq 80$  г/л, тромбоциты  $\geq 50$  тыс/мкл, абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\geq 0,75 \times 10^9$ /л. Говоря непосредственно о способе подкожного введения, докладчик отметила, что принципиальное отличие заключалось в способе разведения бортезомиба. Если для внутривенного введения препарат разводили 3,5 мл физиологического раствора с тем, чтобы в 1 мл раствора содержался 1 мг препарата, то для подкожного введения (с целью уменьшения объема жидкости) использовался объем 1,4 мл физиологического раствора – таким образом, содержание бортезомиба в 1 мл раствора для подкожного введения составляло 2,5 мг. Препарат вводился в определенные зоны на туловище пациента, симметрично в правую и левую стороны тела: первый курс вводили в правую сторону, второй – в левую и т.д. В специальном дневнике пациенты отмечали реакцию на инъекции – наличие или отсутствие боли, уплотнения, зуда и покраснения в месте инъекций.

Исследование продолжалось с июля 2008 г. по февраль 2010 г., в группу подкожного введения вошли 148 больных, в группу внутривенного введения – 74 больных. Пациенты в группах подкожного и внутривенного введения различались минимально (табл. 1).

Говоря о результатах исследования, докладчик уделила особое внимание аспекту безопасности лечения, по которому между пациентами двух групп обнаружены существенные различия (табл. 2). Из таблицы 2 можно видеть, что частота возникновения нежелательных явлений при подкожном введении бортезомиба существенно ниже, чем в случае внутривенного применения, таким образом, безопасность подкожного введения бортезомиба выше, чем внутривенного.

По словам докладчика, одной из целей исследования было оценить местную переносимость подкожных инъекций бортезомиба. Согласно полученным данным, установлена хо-

Таблица 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Характеристика пациентов	Число пациентов, %	
	Группа подкожного введения	Группа внутривенного введения
Мужчины/женщины	50/50	64/36
Функциональный статус по Карнофскому	80	90
Стадия заболевания по Международной классификации стадий множественной миеломы (International Staging System, ISS), I/II/III	27/41/32	27/41/32
Количество полученных ранее линий химиотерапии, 1/2/3	62/24/14	65/23/12



## Круглый стол по множественной миеломе

рошая переносимость инъекций: у 57% больных наблюдалась гиперемия в месте инъекции, 38% пациентов отмечали легкие реакции, 18% – умеренные. Тяжелые реакции в месте инъекций отмечены у 1% пациентов.

ГКБ им. С.П. Боткина участвовала не во всех этапах исследования. В частности, по словам докладчика, фармакокинетика и фармакодинамика бортезомиба в ГКБ не изучались. Однако, по сведениям из литературных источников<sup>3</sup>, эти данные были близкими в обеих группах.

Что касается больных, получавших лечение в рамках исследования непосредственно в ГКБ им. С.П. Боткина, доктор А.В. Шубина сообщила, что общее их число составило 8 человек (4 мужчин и 4 женщины) в возрасте 49–83 лет (медиана возраста 74,5 года). Подкожно бортезомиб получали 5 пациентов, внутривенно – 3. ПО был достигнут только в группе внутривенного введения, в группе подкожного достигнуты только ЧО и ОХЧО. Поясняя эти данные, докладчик подробно описала пациентов.

Что касается токсичности лечения, то нейропатия наблюдалась лишь у одного пациента (степень ее выраженности была равна 1, что не препятствовало продолжению лечения); смерть от причин, не связанных с заболеванием, отмечена в 1 случае; острая почечная недостаточность наблюдалась у одного пациента. Относительно данного случая докладчик пояснила, что у этого больного (группа подкожного введения бортезомиба) был установлен гипертонический нефроангиосклероз и миеломная нефропатия, и развившаяся острая почечная недостаточность, возможно, была обусловлена синдромом лизиса опухоли.

У одной из пациенток из группы подкожного введения во время 1-го курса терапии развился аллергический дерматит 3-й степени. Во время 2-го курса у данной пациентки после первого введения препарата развился аллергический дерматит 1-й степени, после чего для нее было изменено разведение до концентрации 1 мг/мл, но аллергическая реакция сохранялась. Была произведена редукция дозы на 1 уровень с сохранением разведения 1 мг/мл, после чего лечение протекало без осложнений.

Таким образом, сделала вывод доктор А.В. Шубина, результаты исследования ММУ-3012 показывают, что соотношение риска и пользы, установленное для препарата Велкейд® при внутривенном введении, справедливо и для подкожного способа применения препарата. Подкожное введение является альтернативным методом лечения больных с неадекватным венозным доступом и высоким риском развития периферической нейропатии.

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных явлений при введении бортезомиба

Нежелательные явления	Частота возникновения нежелательных явлений, %	
	Группа подкожного введения	Группа внутривенного введения
Нежелательные явления степени 3 и более	57	70
Серьезные нежелательные явления	36	35
Периферическая нейропатия (все степени)	38	53
Периферическая нейропатия степени 2 и более	24	41
Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	37	58



К.м.н.  
Е.М. Володичева



К.Д. Капланов

<sup>3</sup> Moreau P, Karamanesh I, Domnikova N. et al. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: effects of subcutaneous injection site and concentration, and patient characteristics // Blood. ASH Annual Meeting Abstracts. 2011. Vol. 118. № 21. Abstract 1863.

**Предварительное обсуждение клинического протокола, посвященного сравнительному исследованию эффективности и переносимости бортезомиба при внутривенном или подкожном его введении**

**В**торое выступление д.м.н. Л.П. МЕНДЕЛЕЕВОЙ было посвящено планируемому многоцентровому проспективному наблюдательному исследованию оценки качества жизни пациентов с множественной миеломой в повседневной клинической практике на фоне подкожного и внутривенного введения препарата бортезомиб (Велкейд®). После регистрации подкожного введения у врачей появится возможность выбора, каким именно образом вводить этот препарат пациентам с множественной миеломой. В этой связи доктор Л.П. Менделеева предложила вниманию собравшихся обсудить возможность проведения сравнительного исследования двух путей введения препарата, призванного помочь врачам делать правильный выбор того или иного пути введения бортезомиба в реальной клинической практике. По словам докладчика, поскольку равнозначная эффективность бортезомиба при подкожном и внутривенном введении уже доказана, новое исследование будет сфокусировано в первую очередь на оценке качества жизни больных на фоне различных путей введения препарата.

**Алгоритм принятия решения при выборе терапии рецидива множественной миеломы**

**В** начале своего следующего выступления д.м.н. Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА напомнила участникам встречи алгоритм принятия решения на этапе индукции ремиссии множественной миеломы. Если больной не является кандидатом на аутологичную трансплантацию костного мозга (возраст старше 65 лет или наличие серьезных сопутствующих заболеваний), то на первом этапе лечения такого пациента применяют бортезомиб-содержащие схемы, в России обычно используют схему VMP, на Западе в эту схему часто включают талидомид. У пожилых и ослабленных пациентов лечение проводят по тем же схемам, но с редукцией дозы. Алгоритм терапии при индукции множественной миеломы у пациентов – кандидатов на аутологичную трансплантацию костного мозга включает терапию, целью которой является мобилизация стволовых кроветворных клеток (СКК) перед трансплантацией, с последующей трансплантацией костного мозга (рис. 1). Докладчик подчеркнула, что в данном случае применимы как схемы, включающие 3 препарата, так и схемы, включающие 2 препарата, отдав предпоч-

По словам докладчика, проведение данного клинического исследования позволит не только ознакомиться с новым путем введения хорошо известного препарата и изучить эффективность и безопасность подкожного введения бортезомиба, но и определить оптимальные показания для использования данного пути введения препарата.

Завершая выступление, доктор Л.П. Менделеева предложила собравшимся высказать свое мнение относительно потенциальной ценности предлагаемого исследования, а также свои замечания по протоколу. В ответ выступающие выразили единодушное мнение о том, что данное исследование представляет большой практический интерес, особенно в условиях большой загруженности гематологических отделений клиник во всех регионах, поскольку подкожное введение может осуществляться амбулаторно, что в значительной степени удешевит лечение. Высказанные пожелания по совершенствованию протокола исследования касались, в частности, необходимости принятия профилактических мер, призванных предотвратить развитие нежелательных явлений, особое место было уделено профилактике герпетических инфекций, часто развивающихся у пациентов в ходе терапии. Доктор Л.П. Менделеева подчеркнула, что в течение следующих рабочих совещаний эти и другие детали протокола будут уточнены и будет создан проект будущего исследования.

тение трехкомпонентным схемам как обладающим более выраженным противоопухолевым эффектом. После трансплантации больной нуждается либо в проведении поддерживающей терапии талидомидом, леналидомидом или Велкейдом в сочетании с талидомидом и дексаметазоном (схема VTD), либо в наблюдении врача (в случае достижения полной ремиссии (ПР)).

Что касается выбора терапии рецидива множественной миеломы, доктор Л.П. Менделеева отметила, что он должен осуществляться с учетом индивидуальных особенностей и характеристик больного и течения его болезни. Так, если у пациента имеется почечная недостаточность или риск развития венозных тромбозов (тромбоэмболий), то предпочтение следует отдавать бортезомибу, в последнем случае – с одновременным применением антикоагулянтов. Если заболевание характеризуется цитогенетическими нарушениями высокого риска, то следует назначать бортезомиб или иммуномодулирующие препараты. Если у пациента отмечена связанная с лечением полинейропатия, то правильным выбором будет леналидомид, обсуждается также возможность применения бендамустина или бортезомиба подкожно. В том случае, если у пациента отмечается глубокая миелосупрес-



## Круглый стол по множественной миеломе

сия, то предпочтение отдается бортезомибу или леналидому, и в последнем случае, подчеркнула докладчик, требуется значительная редукция дозы. Говоря о факторах, определяющих выбор терапии при рецидиве множественной миеломы, доктор Л.П. Менделеева назвала в их числе эффективность предшествующей терапии (уровень ответа и длительность ремиссии или времени без лечения). Если у пациента был достигнут ПО или ОХЧО, то при терапии рецидива возможен возврат к предыдущей линии терапии. Кроме того, по словам докладчика, необходимо учитывать и статус пациента (возраст, состояние костной ткани, наличие или отсутствие почечной недостаточности, предшествующей периферической нейропатии и предрасположенности к тромбозам, а также качество жизни пациента) и характеристики рецидива (степень его агрессивности). Предлагаемый алгоритм, учитывающий все упомянутые факторы, представлен на рисунке 2.

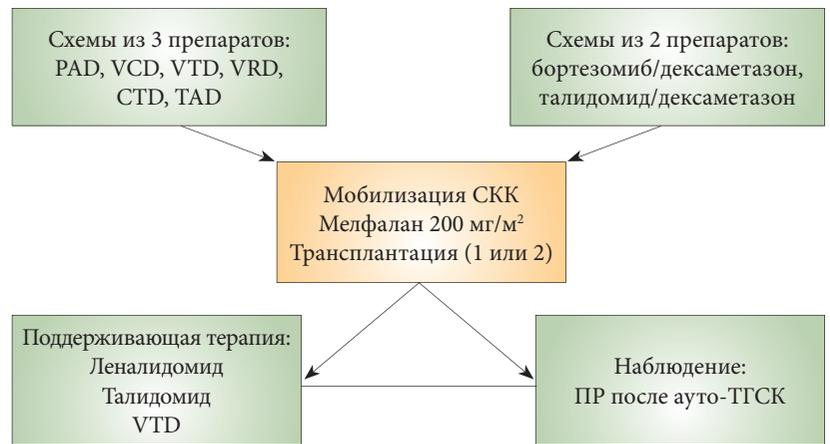


Рис. 1. Алгоритм терапии при индукции множественной миеломы у пациентов – кандидатов на аутологичную трансплантацию костного мозга

### Результаты лечения бортезомибом рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломы

Доклад к.м.н. Н.В. СКВОРЦОВОЙ (Новосибирский медицинский университет, Городской гематологический научный центр, г. Новосибирск) был посвящен результатам работы по лечению бортезомибом пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формами множественной миеломы. Терапию получали 85 пациентов, до повторного назначения Велкейда все они ранее получали бортезомиб в составе 4–9 циклов индукционной химиотерапии (режимы VD, VMP или PAD (Велкейд®, адриамицин, дексаметазон)).

Возраст больных составлял от 36 лет до 81 года (медиана 65 лет), большинство пациентов были в возрасте старше 60 лет. 58% больных составляли мужчины, 42% – женщины. Распределение пациентов по стадиям заболевания II, IIIA и IIIB было 11,5%, 64% и 47,5% соответственно. Эффективность терапии оценивалась по критериям, разработанным Европейской группой по трансплантации клеток крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), при повторном назначении бортезомиба у 34 (40%) пациентов препарат применялся в комбинации с дексаметазоном (схема VD): доза бортезомиба составляла от 1,0 до 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни терапии, дексаметазона – 20 мг перорально в 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12-й дни терапии. У 36 (42,4%) пациентов повторное применение бортезомиба осуществляли по схеме VMP: доза

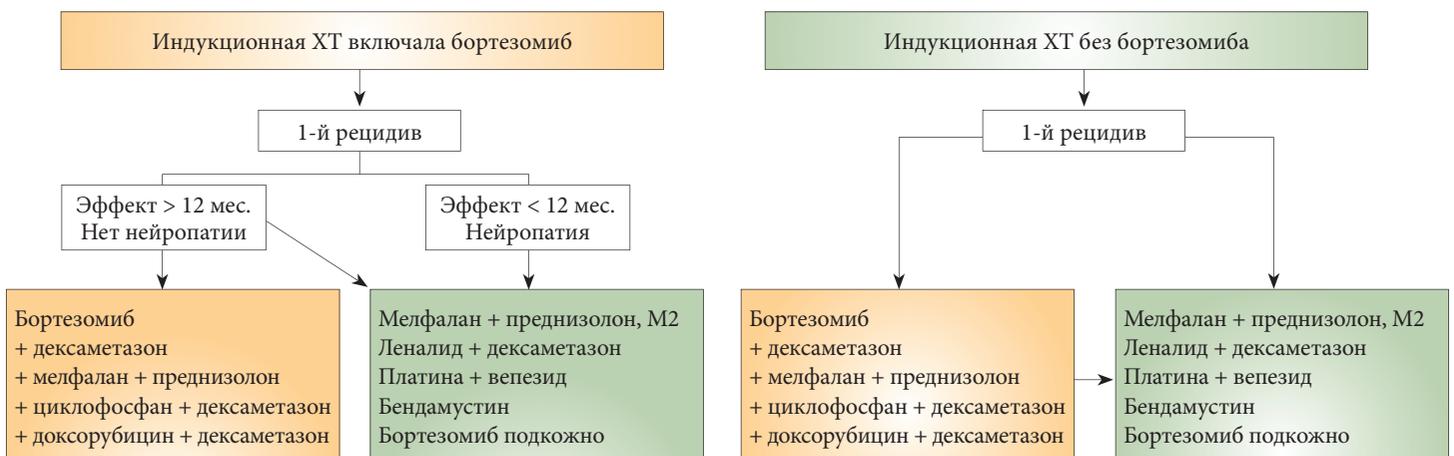


Рис. 2. Алгоритм лечения первого рецидива множественной миеломы



Повторное назначение бортезомиба является безопасным и высокоэффективным методом лечения рецидивирующей и рефрактерной форм множественной миеломы. Из числа больных, получавших бортезомиб повторно, общий ответ достигнут у 69,4% пациентов, при этом полный ответ и почти полный достигнуты у 21,1% больных, частичный ответ – у 34,1%, минимальный ответ – у 14,2%.

бортезомиба составляла 1,3 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с МР (мелфалан, преднизолон). У 15 (17,6%) пациентов бортезомиб применяли по схеме CVD: доза бортезомиба составляла 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни терапии, дексаметазона – 20 мг перорально в 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12-й дни терапии, дополнительно пациенты получали 50 мг Эндоксана (циклофосфамид) перорально ежедневно. Согласно полученным результатам, при повторном применении бортезомиба в комбинации с терапией по протоколу МР ПО и почти полный ответ (ППО) были достигнуты у 16,6% пациентов, ЧО – у 36,2%, минимальный ответ (МО) – у 16,6% больных, таким образом, частота общего ответа на терапию составила 69,4%. Среднее количество курсов, понадобившееся для достижения объективного ответа, составило от 4 до 8. При назначении бортезомиба в сочетании с дексаметазоном общий ответ на терапию был достигнут у 67,6% пациентов, при этом ПО и ППО были достигнуты у 17,6% пациентов, ЧО – у 35,3%, минимальный ответ – у 14,7% больных. Количество курсов, необходимое для достижения объективного ответа, составило от 4 до 8. Что касается повторного применения бортезомиба в сочетании с дексаметазоном и циклофосфамидом, то в данном случае общий ответ на терапию был достигнут у 73,3% пациентов, ПО и ППО были достигнуты

#### Использование бортезомиба в лечении рецидивов множественной миеломы на базе Тульской ОКБ

Доклад заведующей гематологическим отделением областной клинической больницы г. Тулы, к.м.н. Е.М. ВОЛОДИЧЕВОЙ был посвящен опыту лечения больных с рецидивирующей множественной миеломой. Напомнив слушателям о том, что Тульская область является экологически неблагоприятным регионом, что вносит свой вклад в заболеваемость множественной миеломой среди населения, докладчик сообщила о том, что за последние 12,5 лет в регионе выявлено 363 больных, из которых на настоящий момент живы 166 пациентов. Ежегод-

у 20% пациентов, ЧО – у 40%, минимальный ответ – у 13,3% больных. Количество курсов, необходимое для достижения объективного ответа, составило от 4 до 8. Суммируя полученные результаты, доктор Н.В. Скворцова сообщила, что в целом по всей группе больных, получавших бортезомиб повторно, общий ответ достигнут у 69,4% пациентов, при этом ПО и ППО достигнуты у 21,1% больных, ЧО – у 34,1%, МО – у 14,2%. Доктор Н.В. Скворцова подчеркнула, что количество полных и частичных ответов на терапию при различных вариантах назначения Велкейда было примерно одинаковым, что говорит о равной эффективности всех трех протоколов.

Что касается побочных эффектов повторного назначения бортезомиба, то, по мнению докладчика, лечение сопровождалось развитием ожидаемых и достаточно легко купируемых нежелательных явлений. В частности, из числа проявлений негематологической токсичности наиболее часто встречались периферическая нейропатия (у 58% больных), астения (45%), запор и диарея (38%) и инфекционные осложнения (в основном герпетическая инфекция) (33%). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что профиль безопасности бортезомиба при повторном назначении не отличается от такового при первичном назначении препарата.

Медиана длительности сохранения ответа на терапию в целом по группе составила 12 мес., медиана достижения ответа равнялась 108 дням, медианы общей выживаемости и выживаемости без событий при повторной терапии бортезомибом достигнуты не были. Таким образом, подвела итог докладчик, повторное назначение бортезомиба является безопасным и высокоэффективным методом лечения рецидивирующей и рефрактерной форм множественной миеломы; используемые протоколы лечения являются равноценными и позволяют успешно применять их в разных клинических ситуациях у пациентов разных возрастных групп.

но в Тульской области регистрируется 29–36 случаев заболевания множественной миеломой, таким образом, заболеваемость составляет 2,8–2,9 на 100 тыс. населения, что несколько выше, чем в среднем по России. Среди пациентов отмечается небольшое преобладание женщин, средний возраст больных на момент установления диагноза составляет  $59,9 \pm 2,2$  года, по словам доктора Е.М. Володичевой, это достаточно молодой возраст развития заболевания.

Диагностика множественной миеломы в Тульской области практически полностью проводится на базе областной клинической больницы и включает ряд обязательных исследований, которые проводятся всем больным при постановке диагноза: анализ сывороточного протеина, аспирационная биопсия костного мозга и трепанобиопсия, диагностика поражения



## Круглый стол по множественной миеломе

костей скелета, диагностика поражения почек, а также цитогенетические исследования и иммунофенотипирование (осуществляемые в ФГБУ «Гематологический научный центр»).

Велкейд® применяется в Тульской области для лечения больных множественной миеломой с февраля 2006 г.; с 2009 г. лечение данного заболевания бортезомибом осуществляется по алгоритму, единому с алгоритмом, применяемым в ФГБУ «Гематологический научный центр».

По словам доктора Е.М. Володичевой, первый вопрос, возникающий при постановке больному диагнозу «множественная миелома», – возможна ли трансплантация костного мозга. При ответе на него большое значение имеют такие факторы, как возраст пациента, наличие у него сопутствующих заболеваний, а также согласие пациента. Если трансплантация возможна, больному проводится индукционная терапия по протоколу VD или PAD, после чего осуществляется трансплантация. В противном случае больной получает химиотерапию в соответствии с имеющимися возможностями. По словам докладчика, в распоряжении врачей Тульской областной клинической больницы есть немало возможностей для лечения множественной миеломы, но специфика заболевания такова, что рецидивы все же неизбежны.

Представляя результаты по эффективности и токсичности терапии препаратом Велкейд® у больных множественной миеломой, ранее получавших бортезомиб, доктор Е.М. Володичева подчеркнула, что успехи в лечении множественной миеломы, достигнутые в течение последних лет, обусловлены созданием новых препаратов, таких как бортезомиб, леналидомид и талидомид.

Представленные докладчиком результаты охватывали итоги стандартных терапевтических программ, применяемых для лечения множественной миеломы. В течение 6 последних лет лечение бортезомибом получили 199 больных множественной миеломой (возраст 38–82 года, медиана 54,4 года), из них 102 пациента получали Велкейд® во 2–3-й линиях терапии, 97 – в 1-й. В лечении по протоколу VD принимали участие 109 пациентов, общий ответ достигнут у 85 больных, у 24 отмечена стабилизация опухолевого процесса, случаев прогрессирования заболевания не установлено. У 90 пациентов использовались трехпрепаратные протоколы: PAD (у 65 больных, частота общего ответа составила 86%) и VMP (у 25 больных, частота общего ответа составила 48%). Длительность ответа на терапию составляла от 6,4 мес. в случае достижения МО до 30 мес. в случае ЧО и 38,4 мес. в тех случаях, когда удавалось достичь полной ремиссии. Медиана длительности сохранения ответа после завершения лечения составила 12,4 мес. За описанный период наблюдения умерли 33 пациента, как пояснила доктор Е.М. Володичева, это те пациенты, у которых Велкейд® применялся в качестве терапии спасения.

Таблица 3. Характеристика больных, получавших повторную терапию Велкейдом

Характеристика	Значение
Средний возраст, лет	58,9 (45–82)
моложе 65 лет, чел.	35
старше 65 лет, чел.	39
Соотношение мужчины:женщины	1:2,2
IgG/IgM/IgA/IgD/Бенс-Джонса, %	68/7/16/3/6
Стадии по Durie/Salmon и ISS II/III, чел. (%)	55:19 (74:26)
Подстадии A/B по Durie/Salmon, чел. (%)	68:5 (91:2,8:8)
Предшествующее лечение по программе VD, чел.	57
Предшествующее лечение по программе PAD, чел.	6
Предшествующее лечение по программе VMP, чел.	11

По словам докладчика, на настоящий момент у 62 пациентов наблюдается стабилизация заболевания, то есть сохраняется полученный ответ. Из них 12 больных находятся в процессе индукционной терапии, 10 человек перенесли аутологичную трансплантацию стволовых клеток, 11 пациентов уже в течение 3 лет находятся без лечения в фазе плато, без увеличения уровня М-протеина. 29 пациентов в течение 2 лет получают поддерживающую терапию бортезомибом по схеме VD 1 раз в 3 мес.

Прогрессирование заболевания (диапазон времени до прогрессирования составляет от 6,4 до 38,4 мес.) наступило у 104 больных. Доктор Е.М. Володичева отметила, что прогрессирование заболевания наступило у 52,3% пациентов, ранее лечившихся по схеме VD. Из тех больных, кто получал программу PAD, прогрессирование наступило лишь у 9,2%, из лечившихся по программе VMP – у 44%.

Из общего числа больных, у которых было отмечено прогрессирование болезни, на повторную терапию Велкейдом в 2009–2012 гг. были взяты 74 пациента (23 мужчины, 51 женщина, средний возраст 58,9 лет). По словам докладчика, все эти больные – пациенты с поздним рецидивом (более 6–8 мес. со времени окончания предыдущей терапии), у всех из них установлен ответ на предшествующую терапию бортезомибом. Для больных с ранним рецидивом (30 пациентов) были выбраны другие методы лечения.

Характеристика больных представлена в таблице 3. Как отметила докладчик, все эти больные были достаточно молоды, в основном на 2-й стадии заболевания, и случаев тяжелой почечной недостаточности не наблюдалось.

Для получения повторной терапии Велкейдом пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа (35 больных моложе 65 лет) получала бортезомиб в составе схемы PAD, вторая группа (19 пациентов старше 65 лет) получала лечение по схеме VD (условием включения в группу был ответ на данную



Таблица 4. Характеристика противоопухолевого ответа на повторную терапию Велкейдом

Схема лечения	Кол-во пациентов, чел.	Возраст, лет*	Предыдущее лечение		Повторная терапия		Общий ответ (ПО + ЧО + МО), чел.	Ответ (Blade), чел.				
			Кол-во курсов*	Продолжительность, мес.*	Кол-во курсов*	Продолжительность, мес.*		ПО	ЧО	МО	Стабилизация болезни	Прогрессирование
VD	19	66,6 (65–82)	6,7 (3–16)	51,9 (12–72)	7,2 (4–12)	6,2 (3–8)	14 (75%)	2 (10%)	9 (50%)	3 (15%)	2 (10%)	3 (15%)
PAD	35	51,8 (45–64)	6,2 (4–9)	12,5 (6–24)	5 (4–6)	5 (2–6)	28 (83%)	5 (14%)	12 (35%)	11 (32%)	5 (14%)	2 (5%)
VMP	20	61,1 (65–73)	6,5 (4–12)	36,2 (12–72)	8,4 (4–10)	6,4 (5–8)	16 (80%)	1 (5%)	5 (25%)	10 (50%)	1 (5%)	3 (15%)

\* Среднее значение, в скобках представлен диапазон.

программу терапии ранее и наступление рецидива не менее чем через год после окончания лечения), остальные 20 пациентов старше 65 лет получали терапию по схеме VMP (третья группа).

Эффект терапии оценивали после 4 и 6 циклов с использованием критериев ЕВМТ. Результаты представлены в таблице 4. Из полученных данных можно видеть, что все три программы повторного применения бортезомиба отличались примерно одинаковой эффективностью, демонстрируя высокую частоту общего ответа на терапию.

После достижения положительного ответа на терапию (в среднем после 4 курсов) пациентам проводили два курса консолидации. Те больные, у которых наблюдался хороший ответ на терапию, далее получали поддерживающее лечение по схеме VD в течение не менее 2 лет и до развития прогрессирования заболевания. Больные, у которых положительного ответа добиться не удалось, переводились на другое лечение. На данный момент от прогрессирования основного заболевания умерли 8 пациентов, живы и получают поддерживающую терапию по схеме VD 1 раз в 3 мес. 66 пациентов.

Что касается безопасности терапии, то, как отметила доктор Е.М. Володичева, в ходе лечения не было ни

одного случая отмены терапии в связи с токсичностью. Все нежелательные явления, наблюдавшиеся при лечении, относились к 1–2-й степени. Своевременная профилактика герпетической инфекции при взятии пациентов на лечение привела к тому, что случаев развития этого осложнения отмечено не было. Тромбоцитопения, нейтропения и анемия были редкими и не требовали применения каких-либо дополнительных лечебных мероприятий. Эти данные, подчеркнула докладчик, полностью соответствуют результатам, представленным другими докладчиками.

Таким образом, подвела итог доктор Е.М. Володичева, по результатам исследования повторного применения Велкейда при рецидиве множественной миеломы, медиана выживаемости без прогрессирования составила  $11,3 \pm 3,8$  мес., трехлетняя общая выживаемость пациентов составила 89%. Данные проведенного исследования убедительно показывают, что повторная комбинированная терапия Велкейдом при прогрессировании множественной миеломы является эффективной и позволяет добиться общего ответа у 70–80% больных, при этом благодаря применению Велкейда летальность при множественной миеломе снизилась с 26,2% в 2000–2006 гг. до 2,51% в 2006–2011 гг.

### Эффективность бортезомиба при лечении раннего и позднего рецидива множественной миеломы

Доклад К.Д. КАПЛАНОВА (ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», г. Волгоград) продолжил тему клинического опыта применения бортезомиба при рефрактерном/рецидивирующем течении множественной миеломы. Регистр Волгоградского областного клинического онкологического диспансера содержит 135 пациентов, в анализ включены 44 из них. Критериями выбора были срок наблюдения и, по возможности, 2 и более случаев прогрессирования заболевания.

Говоря о предшествующей 1-й линии терапии, полученной больными, докладчик отметил, что бортезомиб применялся в составе комбинированной терапии в рамках режимов VMP (у пациентов пожилого возраста), VMP и PAD (у пациентов, готовящихся к аутологичной трансплантации периферических стволовых кроветворных клеток), PAD (у пациентов с исходной почечной недостаточностью).

Представляя характеристики 44 пациентов (13 мужчин, 31 женщина), вошедших в исследование по повторному применению бортезомиба, доктор К.Д. Капланов подчеркнул, что медиана возраста больных составила 59 лет, на III стадии заболевания на момент включения в исследование были 27 больных, на II – 17 больных. Секрета бета-2-мик-



## Круглый стол по множественной миеломе

уровня  $\text{IgG}$  установлена у 11 больных, 3,5–5,5 мг/л – у 14 пациентов,  $> 5,5$  мг/л – у 14. Тип секреции  $\text{G}$  отмечен у 28 больных,  $\text{A}$  – у 8,  $\text{VJ}$  – у 6,  $\text{D}$  – у 2. Что касается сроков наблюдения данных больных, то максимальный срок, по словам доктора К.Д. Капланова, составил 11 лет, минимальный – 1 год, медиана наблюдения составила 4 года. У 18 пациентов первое прогрессирование заболевания отмечено более чем через 12 мес. с момента постановки диагноза, у 24 – менее чем через 12 мес. У 6 больных из данной группы наблюдалось только одно прогрессирование (длительность заболевания 2–3 года), у 30 больных – 2 и более.

На рисунке 3 представлены результаты 1-й линии терапии пациентов, вошедших в анализ. Доктор К.Д. Капланов обратил внимание собравшихся на высокий процент случаев достижения полной и частичной ремиссии.

В большинстве случаев в 1-й линии терапии эти пациенты получали лечение по схемам  $\text{VMR}$  и  $\text{PAD}$ , на втором этапе лечения (после первого прогрессирования) или продолжали лечение по схеме  $\text{VMR}$ , или происходила смена терапии на  $\text{PAD}$ , при третьем прогрессировании использовались трехкомпонентные схемы лечения с применением иммуномодулирующих препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью с бортезомибом.

В таблице 5 представлены данные об эффективности повторного лечения бортезомибом после второго и третьего прогрессирования.

Что касается времени до прогрессирования, то, по словам докладчика, с развитием заболевания оно ощутимо укорачивается: среднее время до первого прогрессирования составило 24 мес., до второго – 16 мес., до третьего – 11 мес.

Доктор К.Д. Капланов привел несколько наиболее типичных сценариев возможного лечения. Для пациентов пожилого возраста, получающих терапию по схеме  $\text{VMR}$ , примером может послужить лечение пациента в возрасте 71 год, стадия заболевания  $\text{IIB}$ ,  $\text{PIgGk}$ . В 2008 г. пациент получил 7 курсов  $\text{VMR}$ , достигнут  $\text{OXЧO}$ , фаза плато заболевания продолжалась более 2 лет. После прогрессирования в 2011 г. пациент получил 5 курсов  $\text{VMR}$ , достигнута частичная ремиссия. После прогрессирования в 2012 г. пациент получает терапию по схеме  $\text{VMR}$  с тенденцией

Медиана общей выживаемости пациентов, получавших Велкейд® после второго и третьего прогрессирования множественной миеломы, составила 7 лет, общая 5- и 10-летняя выживаемость – 60% и 27% соответственно.

к снижению градиента  $\text{Gk}$  без каких-либо побочных явлений.

Вторым примером, несколько более сложным, по словам докладчика, служит история лечения пациента в возрасте 50 лет (диффузно-очаговая форма множественной миеломы, стадия  $\text{IIIA}$ ,  $\text{PIg A}_\lambda$ ,  $\text{VJ}_\lambda$ ), кандидат на трансплантацию костного мозга. С марта 2009 г. пациент получил 4 курса  $\text{PAD}$  в качестве подготовки к аутологичной трансплантации, после чего достигнуто отсутствие  $\text{M}$ -градиента, затем вводили циклофосфан в дозировке 4 мг/м<sup>2</sup> + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор ( $\text{Г-КСФ}$ ), затем была произведена мобилизация и сбор кроветворных стволовых клеток. Однако в сентябре 2009 г. у больного обнаружена следовая секреция  $\text{M}$ -градиента, что вызвало необходимость отсрочки высокодозной химиотерапии, и у пациента появился  $\text{PIg A}_\lambda$  в количестве 6,6 г/л. Пациент получил 4 курса терапии по схеме  $\text{PAD}$ , градиент  $\text{PIg A}_\lambda$  стабилизировался на уровне 4 г/л, что соответствует частичной ремиссии.



Рис. 3. Эффективность первой линии терапии пациентов (n = 44)

Таблица 5. Эффективность терапии бортезомибом после второго и третьего прогрессирования множественной миеломы

Пациенты	Ответ на терапию, чел. (%)				
	Полная ремиссия	$\text{OXЧO}$	Частичная ремиссия	Стабилизация болезни	Прогрессирование
После второго прогрессирования (n = 38)	5 (13)	4 (11)	15 (39)	9 (24)	5 (13)
После третьего прогрессирования (n = 30)	–	3 (10)	10 (33)	8 (27)	9 (30)

n – число пациентов.



Таблица 6. Результаты повторного лечения Велкейдом (схемы PAD и VMP) у пациентов с почечной недостаточностью

Пациенты	Ответ на терапию, чел. (%)				
	Полная ремиссия	ОХЧО	Частичная ремиссия	Стабилизация болезни	Прогрессирование
Группа 1 (n = 16)	3 (19)	7 (44)	3 (19)	2 (13)	1 (5)
Группа 2 (n = 8)	1 (12)	0	3 (38)	2 (25)	2 (25)

n – число пациентов.

Далее пациент получил мини-аллогенную трансплантацию костного мозга от своего брата в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, в настоящее время пациент достиг полной ремиссии – отсутствие М-градиента в течение последних 6 мес.

Обратившись к проблеме почечной недостаточности, доктор К.Д. Капранов сообщил, что на момент установления диагноза она наблюдалась у 16 из 44 пациентов, вошедших в анализ (подгруппа 1). При прогрессировании заболевания почечная недостаточность возникла у 8 больных (подгруппа 2). Результаты лечения Велкейдом пациентов с почечной недостаточностью представлены в таблице 6.

Докладчик привел клинические примеры успешного лечения Велкейдом таких пациентов. Первый пример – больной в возрасте 71 год, стадия заболевания IIIВ, VJ<sub>х</sub>, почечная недостаточность 3-й степени. В 2011 г. пациент с диагнозом «хроническая почечная недостаточность 3-й степени» проходил лечение в центре трансплантации почки – гемодиализ 3 раза в неделю, попутно у него были выявлены множественная миелома и сердечная недостаточность.

Пациент получил 2 курса терапии по схеме PID как менее кардиотоксичной, в результате у него нормализовался диурез, сократился уровень креатинина с 438 до 430 мкмоль/л и количество процедур гемодиализа было сокращено до 1 в неделю.

В дальнейшем пациент получил 3 курса терапии по схеме VMP, уровень креатинина снизился до 180 мкмоль/л (пациент уже не нуждался в гемодиализе), VJ в моче и сыворотке крови отсутствовал. В феврале 2012 г. у больного отмечено прогрессирование множественной миеломы, сейчас, учитывая возраст пациента, он получает лечение по программе VRD.

Второй пример, показывающий, что не во всех подобных случаях требуется применение гемодиализа, –

пациентка в возрасте 61 год, диагноз «множественная миелома», стадия заболевания IIIВ, PIG G<sub>к</sub>, VJ<sub>к</sub>. Перед началом лечения уровень креатинина составлял 1323 мкмоль/л, наблюдалась олигурия, клиренс креатинина 25 мл/мин.

После получения 4 курсов терапии по схеме PID с редукцией дозы дексаметазона уровень креатинина снизился до 326 мкмоль/л, клиренс креатинина увеличился до 40 мл/мин.

В 2009 г. пациентка получила 5 курсов терапии по схеме VMP, достигнут ОХЧО – следы VJ в моче и снижение уровня плазматических клеток. Уровень креатинина составил 256 мкмоль/л. Ответ на терапию сохраняется у данной пациентки и в настоящее время. По словам докладчика, приведенные примеры показывают, что повторное применение Велкейда в составе комбинированной терапии эффективно и в группе пациентов с почечной недостаточностью.

Подводя итоги выступления, доктор К.Д. Капранов отметил, что медиана общей выживаемости пациентов, получавших Велкейд® после второго и третьего прогрессирования заболевания, составила 7 лет, общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 60% и 27% соответственно. По мнению докладчика, это очень оптимистичные данные.

Таким образом, выбор терапии с повторным включением бортезомиба зависит от программы первой линии терапии, длительности эффекта от лечения на начальном этапе и от наличия осложнений. Наибольшая эффективность повторного назначения бортезомиба наблюдается в случае поздних (более 12 мес. от окончания предшествующего лечения) рецидивов множественной миеломы. Тактика последовательного применения программ с бортезомибом характеризуется улучшением показателей общей выживаемости пациентов.

### Заключение

Успехи в лечении множественной миеломы, достигнутые в течение последних лет, обусловлены созданием новых препаратов, таких как бортезомиб. Подкожное введение препарата обладает такой же эффективностью, что и внутривенное, и существенным образом снижает вероятность развития осложнений у пациента: при одинаковой кумуля-

тивной дозе препарата в случае его подкожного введения полинейропатия у больных развивается реже. Меньшая токсичность бортезомиба при подкожном введении наблюдается и в отношении возникновения нейтропении, тромбоцитопении и других гематологических нежелательных явлений, связанных с лечением. Повторная комбинированная терапия Велкейдом при прогрессировании множественной миеломы является эффективным способом увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных. ☺