

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению множественной миеломы**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы и эксперты:

Менделеева Л.П.¹, Вотякова О.М.², Покровская О.С.¹, Рехтина И.Г.¹, Бессмельцев С.С.³, Голубева М.Е.⁴, Дарская Е.И.⁵, Загоскина Т.П.⁶, Зинина Е.Е.⁷, Капланов К.Д.⁸, Константинова Т.С.⁹, Крючкова И.В.¹⁰, Медведева Н.В.¹¹, Моторин Д.В.¹², Поспелова Т.И.¹³, Рыжко В.В.¹, Самойлова О.С.¹⁴, Урнова Е.С.¹

¹ ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, г.Москва

³ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-Петербург

⁴ «Городской гематологический центр» при МБУЗ «ГКП № 5», г.Пермь

⁵ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России г.Санкт-Петербург

⁶ ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г.Киров

⁷ БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г.Сургут

⁸ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1», г.Волгоград

⁹ ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г.Екатеринбург

¹⁰ ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г.Новосибирск

¹¹ СПб ГУЗ «Городская клиническая больница №31», г.Санкт-Петербург

¹² ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

¹³ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Новосибирск

¹⁴ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», г.Нижний Новгород

Обновленный и дополненный текст рекомендаций рассмотрен и обсужден российскими экспертами на заседании Рабочей группы Национального гематологического общества по изучению множественной миеломы (февраль 2014), а также на совещании профильной комиссии по специальности «гематология» (февраль 2014).

Список сокращений

ASCO – американское общество по клинической онкологии
CD – кластер дифференцировки
FISH – флюоресцентная *in situ* гибридизация
Hb – гемоглобин
ISS – международная система стадирования
аллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
БРВ – безрецидивная выживаемость
БСВ – бессобытийная выживаемость
ВВП – выживаемость без прогрессии
ВДП – время до прогрессии
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВХТ – высокодозная химиотерапия
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ДО – длительность ответа
КТ – компьютерная томография
ММ – множественная миелома
МРБ – минимальная резидуальная болезнь
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
ПР – полная ремиссия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ – свободные легкие цепи
сПР – строгая полная ремиссия
ЧР – частичная ремиссия

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение.....	5
2. Заболеваемость.....	6
3. Диагностика.....	7
I. Критерии установления диагноза	7
II. Обследование	7
III. Стадирование	10
IV. Факторы прогноза	12
V. Формулирование диагноза	12
4. Лечение	12
I. Показания к началу лечения	12
II. Определение стратегии лечения	13
III. Лечение больных с впервые диагностированной ММ	13
a. Не кандидаты на высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных ГСК (пожилые больные) ...	13
b. Кандидаты на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК	17
IV. Лечение рецидивов ММ	28
V. Профилактика и лечение осложнений	34
VI. Локальная лучевая терапия	42
VII. Определение эффективности лечения	42
VIII. Динамическое наблюдение	46
5. Приложение.	46
Схемы лечения первичных больных ММ, не кандидатов на аутотрансплантацию	46
Схемы индукционной терапии первичных больных ММ – кандидатов на аутологичную трансплантацию	49
Схемы лечения рецидивов	50
6. Литература	55

1. Введение.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. Одна из глав этого издания была посвящена протоколу диагностики и лечения множественной миеломы.

В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, и в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология».

Современная медицина динамично развивается, в клиническую практику внедряются новые диагностические методики и терапевтические подходы, что требует от врачей постоянного обновления знаний и умений. В связи с этим клинические рекомендации должны регулярно (ежегодно) пересматриваться, совершенствоваться и соответствовать новейшим научным и научно-клиническим открытиям и достижениям.

Настоящие **Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы** подготовлены коллективом авторов. Обновленный и дополненный текст рекомендаций рассмотрен и обсужден российскими экспертами на заседании Рабочей группы Национального гематологического общества по изучению множественной миеломы (12.02.2014), а также на совещании профильной комиссии по специальности «гематология» (14.02.2014). Рекомендации утверждены на заседании II Конгресса гематологов России (18.04.2014)

Методология разработки клинических рекомендаций с уровнем доказательности

Уровни доказательности и классы рекомендаций соответствуют используемым Национальной всеобщей онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)). В процессе подготовки рекомендаций авторы учитывали данные о клинической эффективности и общую экономическую эффективность рекомендуемых вмешательств, однако официальные формализованные медико-экономические исследования не выполнялись.

Уровни доказательности и консенсуса

Категория 1: Рекомендации основаны на высшей степени доказательности, бесспорны и единогласно приняты всеми членами группы NCCN

Категория 2А: Рекомендации основаны на менее высокой степени доказательности, единогласно приняты всеми членами группы NCCN

Категория 2В: Рекомендации основаны на более низкой степени доказательности, вызвали споры, однако, приняты большинством членов группы NCCN

Категория 3: Рекомендации основаны на любом из уровней доказательности, вызвали реальные расхождения среди членов группы NCCN

2. Заболеваемость

Множественная миелома (ММ) - это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей. В отечественных публикациях по эпидемиологии сообщалось, что в России в 2007 году ММ была диагностирована у 2 272 вновь заболевших пациентов, умерло 1728 больных ММ или другими плазмоклеточными заболеваниями. Возрастная медиана заболеваемости составила 65 лет. В 2011 году было зарегистрировано уже 2862 новых случая ММ, таким образом, «грубый»

показатель заболеваемости составил 2,00 на 100000 населения, при этом соотношение мужчин и женщин равнялось 1:1,4.

3. Диагностика

I. Критерии установления диагноза (рекомендации с уровнем доказательности 2A)

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.
2. Моноклональный белок в сыворотке крови и/или в моче (за исключением пациентов с несекретирующей ММ).
3. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией:
 - гиперкальциемия ($> 11,5$ мг/дл [$> 2,65$ ммоль/л]),
 - почечная недостаточность (креатинин > 2 мг/дл [> 177 мкмоль/л]),
 - анемия (Hb < 10 г/дл или на 2 г/дл ниже нормального уровня Hb),
 - поражение костей (остеолитические поражения, остеопороз или патологические переломы).

К другим симптомам, наиболее часто сопровождающих ММ, относят амилоидоз, рецидивирующие инфекции чаще 2 раз за 12 месяцев, синдром гипервязкости крови.

II. Обследование

Больным множественной миеломой обязательно проведение следующего обследования:

- Клиническое обследование (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*).
 - Сбор анамнеза
 - Физикальный осмотр, в т.ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
 - Определение статуса по ECOG

- Лабораторные методы исследования (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*)
 - Развернутый клинический анализ крови с исследованием гемоглобина, подсчетом лейкоцитарной формулы.
 - Общий анализ мочи.
 - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, кальций).
 - Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) или Cockcroft-Gault
 - Определение β 2-микроглобулина в сыворотке.
 - Коагулограмма.
 - Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.
 - Определение уровня иммуноглобулинов сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.
 - Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
 - Исследование свободных легких цепей Ig (СЛЦ) при несекретирующей (олигосекретирующей) ММ
 - Определение группы крови, резус-фактора
 - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.

- Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.

- Методы лучевой диагностики

- Рентгенография костей, включая: череп, грудную клетку, все отделы позвоночника в двух проекциях, таз, плечевые и бедренные кости (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*).

Рентгенография является наиболее распространенным методом лучевой диагностики поражения костей, однако, этот метод позволяет выявить поражение скелета лишь при наличии структурных изменений, которые возможно визуализировать при деминерализации костной ткани на 30-40%. Это ведет к недооценке генерализованной остеопении и повышению риска ранних компрессионных переломов позвонков.

- Компьютерная томография костей (КТ) рекомендуется при болях в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах (*рекомендации с уровнем доказательности 2В*).

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при подозрении на компрессию спинного мозга, для уточнения характера и размеров мягкотканого компонента, исходящего из пораженной кости. Выполнение МРТ целесообразно при бессимптомной ММ, так как позволяет в ряде случаев выявить невидимые на рентгенограммах очаги поражения костей, наличие которых можно предположить клинически. МРТ позвоночника и таза является обязательным методом исследования больных с предполагаемым диагнозом солитарная плазмоцитома (*рекомендации с уровнем доказательности 2В*).

Дополнительно могут выполняться:

- Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD117/CD56/CD28 или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с исследованием CD138 и моноклонального цитоплазматического Ig

целесообразно для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза.

- Цитогенетическое исследование плазматических клеток (кариотипирование и FISH) рекомендуется для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(11;14), t(14;16), del 17p13, del 13q, амплификация 1q21.

План обследования при рецидиве и прогрессировании аналогичен ранее описанному при диагностике ММ.

Исследование β 2-микроглобулина и альбумина сыворотки при развитии рецидива необязательно, так как прогностическое значение ISS в рецидиве не установлено. Пункция костного мозга необязательна. Это исследование необходимо выполнять при несекретирующей или олигосекретирующей ММ и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома.

III. Стадирование

Распространенной системой стадирования является классификация В.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (Табл. 1).

Для определения стадий ММ также широко используют Международную систему стадирования (International Staging System – ISS), основанную на важном прогностическом значении сочетания β 2-микроглобулина и альбумина сыворотки крови (Табл. 2).

Таблица 1.

Стадии множественной миеломы (по В.Durie, S.Salmon) *(рекомендации с уровнем доказательности 2А)*

С т а д и и	Признаки	Клеточная масса, триллион/м ²
I	Совокупность следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Гемоглобин > 10 г/дл • Нормальный уровень кальция 	< 0,6 (низкая)

	сыворотки <ul style="list-style-type: none"> • Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения; • Низкий уровень М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> ○ IgG < 50 г/л ○ IgA < 30 г/л • белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки 	
I I I	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6-1,2 (средняя)
I I I	Один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Гемоглобин < 8,5 г/дл • Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • Множественные поражения костей (> 3 литических очагов) • Высокий уровень М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> ○ IgG > 70 г/л ○ IgA > 50 г/л • Белок Бенс-Джонса > 12 г/сутки 	> 1,2 (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

A - нормальная (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

B - сниженная (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

Таблица 2.

Международная система стадирования (ISS) (рекомендации с уровнем доказательности 2A).

Стадии	Показатели	Медиана ОВ,мес
I	β-2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин ≥ 3,5 мг/л	62
II	β-2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин < 3,5 мг/л	44

	Или β-2 микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л	
III	β -2 микроглобулин ≥ 5,5 мг/л	29

IV. Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза ММ относятся: высокий уровень β-2 микроглобулина и снижение уровня альбумина в сыворотке крови, высокий уровень ЛДГ, цитогенетические аномалии: t(4;14), t(14;16), t(11;14), del 17p13, del 13q и 1q+. **Делеция 13q является неблагоприятным прогностическим фактором, когда выявляется при кариотипировании, но не посредством FISH.** Исходные прогностические признаки позволяют прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактики лечения больных ММ.

V. Формулирование диагноза

В диагнозе следует указывать стадию и подстадию болезни по В.Durie и S.Salmon, стадию, согласно ISS, тип секретируемого моноклонального белка, протеинурию Бенс-Джонса и основные клинические симптомы.

Пример формулирования диагноза: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией Gκ и протеинурией Бенс-Джонса κ-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, внескостным компонентом в области Th4, анемией - ИБ стадия (Durie-Salmon), III стадия (ISS). Диализзависимая почечная недостаточность.

4. Лечение

I. Показания к началу лечения

- Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Показанием для начала лечения является

установление диагноза симптоматической миеломы (*рекомендации с уровнем доказательности 1*).

II. Определение стратегии лечения

Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных пациентов ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют высокодозную химиотерапию (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо учитывать также сопутствующие заболевания больного и осложнения ММ. При кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклиновые антибиотики. Для лечения больных с почечной недостаточностью терапией выбора является сочетание бортезомиба и дексаметазона. Если на момент диагностики тяжесть состояния больного была обусловлена не только распространенным опухолевым процессом, но также септическими осложнениями, кровотечением, диабетом, гепатитом, то индукционная противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

III. Лечение больных с впервые диагностированной ММ

а. не кандидаты на высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных ГСК (пожилые больные).

Более 40 лет химиотерапия мелфаланом и преднизолоном (схема МР) была стандартной терапией больных ММ, которым не планировалась ВХТ. Лечение проводилось до максимального противоопухолевого эффекта, а затем еще 3-6 месяцев, то есть до фазы плато.

В настоящее время для лечения пожилых больных с впервые выявленной ММ следует использовать программы с включением нового лекарственного препарата бортезомиба.

В рандомизированном исследовании VISTA проведено сравнение терапии по схеме МР и сочетания бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ. Значительное преимущество лечения по схеме VMP по сравнению с МР терапией выявлено по всем показателям, включая общую эффективность, частоту полных ремиссий (ПР), время до прогрессирования (ВДП), общую выживаемость (ОВ). Результаты этого исследования стали основанием для использования программы VMP в качестве современной стандартной терапии первой линии больных ММ, которым не планируется проведение ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК (*рекомендации с уровнем доказательности 1*).

В двух рандомизированных исследованиях 3 фазы было показано, что еженедельное введение бортезомиба при использовании программы VMP вместо введения препарата дважды в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить токсичность, в том числе и частоту развития периферической полинейропатии. Программу VMP с введением бортезомиба 1 раз в неделю также целесообразно использовать у пожилых пациентов ММ (*рекомендации с уровнем доказательности 1*).

Высокоэффективным методом ведения первичных больных ММ является сочетание бортезомиба с дексаметазоном (VD) (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*). Лечение по схеме VD рекомендуется у больных с почечной недостаточностью, в том числе требующей проведения гемодиализа, а также при компрессии спинного мозга. В связи с высокой токсичностью дексаметазона в высокой дозе у пожилых больных возможно снижение дозы препарата или его замена на преднизолон.

Поддерживающая терапия бортезомибом увеличивает частоту ПР, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ВДП (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*), но для оценки влияния этого метода лечения на продолжительность жизни больных и использования в качестве стандартной поддерживающей терапии необходимо более длительное наблюдение.

Комбинация бендамустина (рибомустина) с преднизолоном (схема ВР) недавно введена в арсенал лечения больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами для

проведения ВХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением талидомида и бортезомиба. Основанием для использования этой программы стали результаты рандомизированного исследования по сравнению ее эффективности с традиционной ранее терапией по схеме МР. В исследовании показана более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, но при этом не выявлено улучшения ОВ.

В других странах для лечения пожилых больных с впервые диагностированной ММ используют сочетание талидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема МРТ), программы на основе леналидомида: леналидомид с дексаметазоном в низкой дозе (схема Rd), сочетание леналидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема МРR). Лечение по схеме МРR с последующей поддерживающей терапией леналидомидом превосходит по эффективности химиотерапию МР, включая частоту ПР, ВБП.

Особое место в лечении ММ занимает ведение пожилых больных. Популяция пожилых больных гетерогенна, включает как сохранных больных, находящихся в хорошем физическом состоянии многие годы, так и ослабленных пациентов нуждающихся в помощи. Ключевой проблемой лечения пожилых и ослабленных больных является переносимость лечения. При выборе схемы лечения и соответствующей редукции доз необходимо учитывать возраст. Возраст 75 лет и старше оказывает негативное влияние на результаты лечения. Кроме возраста на выбор схемы лечения влияют такие неблагоприятные факторы как коморбидность, астенизация, наличие признаков инвалидности. Коморбидность определяется по присутствию 2 и более сопутствующих болезней, медицинских диагнозов (включая патологию почек, легких, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, костного мозга). Наличие 2 и более сопутствующих болезней говорит о несохранности пациента. Астенизация (ослабленность) характеризуется наличием 3 и более основных признаков: слабости, потери веса, низкой физической активности, плохой выносливостью и медленной походкой. Инвалидность (беспомощность, нетрудоспособность) включает физические

и медицинские расстройства, затруднения в обеспечении личной гигиены, решении бытовых задач.

Пациентам, не имеющим неблагоприятных факторов, следует назначать лечение в полной дозе, в то время как для пациентов, имеющих, по крайней мере, один неблагоприятный фактор (возраст ≥ 75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов, астенизацию или признаки инвалидности) рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов (табл. 3).

При лечении пожилых несохранных больных дозу бортезомиба следует снизить до 1 мг/м^2 или вводить его 1 раз в неделю (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*).

Дозы мелфалана и преднизолона также должны быть снижены. Кроме того, возможна замена мелфалана на циклофосфамид (50 мг в сутки или введение препарата в дозе 1 г каждый 21 день). Для лечения этой группы больных также может быть назначена терапия по схеме VP (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*).

Таблица 3.

Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых больных ММ

Лекарственный препарат	Уровень дозы		
	0	1	2
Бортезомиб	$1,3\text{ мг/м}^2$ дни: 1,4,8,11 каждые 3 недели	$1,3\text{ мг/м}^2$ 1 раз в неделю дни: 1,8,15,22 каждые 5 недель	$1,0\text{ мг/м}^2$ 1 раз в неделю дни: 1,8,15,22 каждые 5 недель
Леналидомид (с дексаметазоном)	25 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	15 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	10 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели
Дексаметазон	40 мг/день дни: 1,8,15,22 каждые 4 недели	20 мг/день дни: 1,8,15,22 каждые 4 недели	10 мг/день дни: 1,8,15,22 каждые 4 недели
Мелфалан	$0,25\text{ мг/кг}$ или 9 мг/м^2 дни: 1-4 каждые 4-6 недель	$0,18\text{ мг/кг}$ или $7,5\text{ мг/м}^2$ дни: 1-4 каждые 4-6 недель	$0,13\text{ мг/кг}$ или 5 мг/м^2 дни: 1-4 каждые 4-6 недель
Преднизолон	60 мг/м^2 1-4 дни	30 мг/м^2 дни 1-4	15 мг/м^2 дни 1-4
Циклофосфамид	100 мг/день	50 мг/день	50 мг через день

	дни: 1-21 каждые 4 недели	дни: 1-21 каждые 4 недели	дни: 1-21 каждые 4 недели
--	------------------------------	------------------------------	------------------------------

Несмотря на высокую эффективность программ лечения, включающих бортезомиб, терапия мелфаланом и преднизолоном (МР) может быть использована у пожилых больных с неудовлетворительным физическим состоянием, сопутствующей патологией, при непереносимости бортезомиба. Также может быть назначена терапия циклофосфамидом и преднизолоном (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*).

Дексаметазон в высоких дозах может быть применен в качестве кратковременной терапии отдельных пациентов с гиперкальциемией, почечной недостаточностью, цитопенией, компрессией спинного мозга, требующей проведения локальной лучевой терапии (*рекомендации с уровнем доказательности 2В*).

б. Кандидаты на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК

Больные в возрасте до 60-65 лет, которым впервые установлен диагноз ММ, исходно могут рассматриваться в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию, включающую одну или две трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток (*рекомендации с уровнем доказательности 1*). Отдельным пациентам 65—70 лет с меньшим биологическим возрастом и отсутствием сопутствующих заболеваний также в дальнейшем возможно выполнение высокодозной консолидации (*рекомендации с уровнем доказательности 2В*). Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых больных возрастает риск трансплантант-ассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории 69-70 лет, при которой указанный риск может достигать 8%. Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК может проводиться больным ММ вне зависимости от функции почек при

возможности выполнения гемодиализа в трансплантационном центре. При тяжелом поражении почек (СКФ < 30 мл/мин) возможно снижение дозы мелфалана до 140 мг/м² (**рекомендации с уровнем доказательности 2B**), однако, окончательное решение принимается трансплантационным центром после обследования пациента.

Индукционный этап:

Во всех выше перечисленных случаях при выборе индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. В настоящее время наиболее распространенными схемами индукционной терапии являются VD, PAD (**рекомендации с уровнем доказательности 1**) и VCD (**рекомендации с уровнем доказательности 2A**). С учетом планируемой аутологичной трансплантации, представляется целесообразным начинать индукционную терапию со схем, включающих 3 препарата — PAD, VCD, поскольку клиническими исследованиями было показано, что эти трехкомпонентные схемы обладают более высокой эффективностью, чем VD. Согласно рекомендациям NCCN, в качестве схем индукционной терапии также можно рассматривать высокие дозы дексаметазона (**рекомендации с уровнем доказательности 2B**) или же сочетание липосомального доксорубина, винкристина и дексаметазона (**рекомендации с уровнем доказательности 2B**).

Количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение, а также центром, где в дальнейшем будет проводиться высокодозный этап лечения. Было показано, что продолжительная выживаемость без признаков болезни наблюдается у пациентов, достигших хорошего противоопухолевого ответа уже после индукционного этапа терапии.

При проведении индукционной терапии целесообразно максимально рано (после 2-4 курсов) связываться с трансплантационным центром для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

PAD (4 курса)

Эффект оценивают после 2 и 4-го курсов.

Если после 4 курсов достигнута полная ремиссия (ПР) или очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), больного направляют в

трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса не достигнута ОХЧР, возможна замена доксорубина на циклофосфамидом и проведение еще 2 курсов по схеме VCD.

Если после 4-го курса PAD и после 2 дополнительных курсов VCD не достигнута ЧР, обсуждают возможность проведения терапии по схеме Rd (или VRD) в количестве 4-6 курсов с последующим обсуждением целесообразности аутологичной трансплантации. Необходимо учитывать, что большее количество курсов по схеме, содержащей леналидомид, может оказать отрицательное действие на эффективность мобилизации стволовых кроветворных клеток крови.

VCD (4-6 курсов)

Эффект оценивают после 2, 4 и 6-го курсов.

Если после 4-6 курсов достигнута ПР или ОХЧР, больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса VCD не достигнута ЧР, возможно выполнение еще 3-4 курсов по схеме PAD. При недостаточной эффективности терапии по схеме PAD (эффект не превышает ЧР) целесообразен переход на схему Rd (или VRD).

VD (6 курсов)

Эффект оценивают после 2, 4 и 6-го курсов.

Если после 6-го курса достигнута ПР или ОХЧР, больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса эффект не превышает ЧР, схему терапии меняют на VCD или PAD.

Пациенты, достигшие ПР или ОХЧР после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве обязательных кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации. Именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации

мелфаланом в высоких дозах и значительного увеличения выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания.

При недостаточной эффективности индукционной терапии (снижение М-компонента в сыворотке и моче менее чем на 50%, уменьшение размера имевшихся исходно плазмочитом менее чем на 50%) целесообразен перевод больного на терапию 2-й линии. При достижении ПР или ОХЧР на фоне терапии 2-й линии возможно повторное обсуждение вопроса о высокодозной терапии.

При резистентном течении заболевания дальнейшая тактика определяется лечащим врачом, высокодозные методы лечения могут быть применены на усмотрение трансплантационного центра. С целью преодоления резистентности опухоли в тактику терапии могут быть включены такие схемы терапии как VRD, DCEP, DНАР или VD-РАСЕ, чтобы получить возможность выполнения молодым больным аутологичной или аллогенной трансплантации.

Трансплантационный этап включает в себя:

- **мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток крови**

Периферическая кровь является наиболее предпочтительным источником ГСК. Однако при невозможности проведения мобилизации, в качестве источника гемопоэтических клеток возможно использование костного мозга (*рекомендации с уровнем доказательности 3*). Целью мобилизации является заготовка достаточного количества CD34+ клеток для выполнения двух аутоТГСК. Мобилизацию ГСК целесообразно выполнять максимально рано после завершения индукционной терапии (интервал от завершения последнего индукционного курса до введения циклофосфида — не более 4 нед).

Наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (циклофосфана в дозе 2-4 г/м², вепезида, цитозара, курсов DРАСЕ, САD, VD-РАСЕ, DНАР и др) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). В некоторых случаях возможно применение Г-КСФ в монорежиме на фоне

стабильного состояния кроветворения. При проведении повторной мобилизации или при недостаточной эффективности текущей можно использовать Г-КСФ в сочетании с плериксафором.

- **Предтрансплантационное кондиционирование с последующей трансфузией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.**

Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования, по возможности, не должен превышать 4-6 нед. Наиболее предпочтительный режим кондиционирования включает в себя высокие дозы мелфалана (200 мг/м²). Больным с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), но не находящимся на программном гемодиализе, а также больным старшего возраста (65-70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана при предтрансплантационном кондиционировании до 140 мг/м².

Дозу мелфалана для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, определяет трансплантационный центр и обычно она составляет 140-200 мг/м², гемодиализ проводится в -4-й, -2-й (перед введением мелфалана) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

В последние годы неоднократно обсуждался вопрос о сроках проведения аутоТГСК – непосредственно после завершения индукционного этапа лечения (up-front) или же после индукции выполнять консолидацию и поддерживающую терапию, а к трансплантации возвращаться при развитии рецидива. Результаты крупных исследовательских групп РЕТНЕМА и IFM показали очевидное преимущество выполнения высокодозной химиотерапии и аутотрансплантации непосредственно после завершения индукции по сравнению с выполнением аутоТГСК в качестве «терапии спасения» (*рекомендации с уровнем доказательности I*).

Решение о проведении одной или двух аутотрансплантаций принимается трансплантационным центром в соответствии с желанием пациента.

В 2014 году экспертами NCCN было исключено понятие «повторная аутотрансплантация», в настоящее время фигурирует понятие «тандемная трансплантация». Тандемная трансплантация – исходно запланированная вторая трансплантация, выполненная в течение 6

месяцев от момента проведения первой аутоТГСК. Согласно NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.), реализация тандемной трансплантации с или без последующей поддерживающей терапии может рассматриваться у всех пациентов, являющихся кандидатами на ауотрансплантацию. При этом для пациентов, у которых после первой трансплантации не была достигнута ОХЧР, повторная ауотрансплантация является терапией выбора.

В то же время в большинстве трансплантационных центров обычно воздерживаются от проведения второй трансплантации в ближайшие сроки после первой. Это объясняется надеждой клиницистов на то, что применение новых препаратов в индукционной терапии, а также при лечении рецидива, позволит достичь таких же результатов, как и при выполнении двойной ауотрансплантации.

В случае принятия решения о выполнении тандемной трансплантации, вторая ауотрансплантация осуществляется в течение 3-6 месяцев после первой (отсчет ведется от даты переливания CD34+ клеток). Оптимальные сроки для второй трансплантации — через 3 месяца после первой.

Причины увеличения интервала до 6 месяцев (но не более) могут быть следующими:

- длительно сохраняющаяся после первой ауотрансплантации нейтропения или тромбоцитопения;
- острая фаза гепатита (токсического, вирусного);
- инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2-3 месяца после первой ауотрансплантации;
- астенический синдром, сохраняющийся после первой ауотрансплантации;
- обострение хронических заболеваний.

Причинами отказа от второй трансплантации, кроме указанных выше, могут быть:

- ранний рецидив (прогрессирование) ММ в течение первого года после ТГСК
- нежелание больного

- недостаточное для трансплантации количество CD34+ клеток

Обсуждается возможность выполнения второй аутотрансплантации в качестве терапии спасения в случае рецидива или прогрессии заболевания после первой трансплантации. Однако целесообразность такого подхода нуждается в подтверждении адекватными клиническими исследованиями. Повторная аутоТГСК в качестве «терапии спасения» может рассматриваться как в рамках клинических исследований, так и вне их в зависимости от временного интервала от момента трансплантации до подтверждения прогрессии (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*). По результатам ретроспективных исследований, выполнение второй трансплантации в рецидиве целесообразно при 2-3 летней длительности ремиссии после первой аутоТГСК (*рекомендации с уровнем доказательности 2В*). При развитии прогрессии ММ в ближайшее время после первой аутоТГСК, выполнение повторной аутотрансплантации нецелесообразно.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК)

Несмотря на весьма обнадеживающие результаты аутологичных трансплантаций при ММ, безопасность и расширение возрастных границ пациентов до 65 лет, возможность выполнить ее почти 80% больным, высокая частота рецидивов заболевания остается основной проблемой этого метода терапии. Первые публикации о применении аллогенной трансплантации у больных ММ датируются серединой 90-х годов XX века. В большинстве исследований была показана высокая эффективность данного подхода по частоте достижения полных ремиссий (35-60%). Однако настораживающим моментом явилась высокая летальность, связанная с самой процедурой трансплантации (30-50%), так и тяжелых осложнений, главным из которых является реакция трансплантат против хозяина, из-за которой общая четырехлетняя выживаемость больных не превышала 30%. Для снижения летальности, связанной с токсичностью режима кондиционирования, широкое применение нашли режимы кондиционирования пониженной интенсивности. В последние годы выполняется тандемная аутоТГСК с последующей аллоТГСК с режимом кондиционирования пониженной интенсивности. В литературе

представлены противоречивые данные об эффективности ауто-аллоТГСК по сравнению с тандемной аутоТГСК. Так, в исследовании GIMEMA показано существенное увеличение ВБП и ОВ у пациентов, получивших аутоТГСК-аллоТГСК по сравнению с больными, которым выполнена тандемная аутоТГСК. Однако в исследовании NOVON не найдено преимуществ аутоТГСК с последующей аллоТГСК перед тандемной аутоТГСК.

Тем не менее, согласно рекомендациям NCCN, аллоТГСК с использованием миелоаблативного режима кондиционирования возможна в рамках клинических исследований у различных категорий пациентов: ответивших на индукционную терапию, первично-резистентных больных, у пациентов после ауто-ТСКК в качестве «терапии спасения» (**рекомендации с уровнем доказательности 3**). АллоТГСК от совместимого родственного или неродственного донора с режимом кондиционирования пониженной интенсивности рекомендовано выполнять после аутоТГСКК, на ранних стадиях заболевания, у больных, отвечающих на терапию (**рекомендации с уровнем доказательности 2B**).

Этап консолидирующего лечения:

Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. Консолидирующая терапия включает в себя ограниченное число курсов препаратами в полных дозах (например, VCD, VD). В ряде случаев обсуждаются схемы лечения, содержащие лекарственные препараты, не применявшиеся на этапе индукции (например, Rd, VRD, препараты платины).

В настоящее время не существует однозначного мнения по поводу целесообразности проведения консолидирующей терапии. Вероятно, результаты проводимых в настоящее время клинических исследований, помогут определить влияние консолидирующей терапии на продолжительность общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессии.

Вопрос о необходимости проведения консолидации, а также ее длительности решается в трансплантационном центре. Одним из вариантов

консолидирующего лечения может рассматриваться вторая аутологичная трансплантация.

Этап поддерживающей терапии:

Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и выполняется с целью предупреждения рецидива заболевания. В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой как после аутологичной трансплантации, так и после стандартной индукционной терапии. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются леналидомид (в дозе 10-15 мг/сут до прогрессии) (**рекомендации с уровнем доказательности 1**) и бортезомиб (в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 недели в течение 2-х лет или до прогрессии) (**рекомендации с уровнем доказательности 2A**). Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей выживаемости без признаков прогрессии (ВБП) и времени до прогрессии (ВДП), и в некоторых исследованиях об увеличении общей выживаемости (ОВ).

Роль поддерживающей терапии леналидомидом после аутоТГСК оценена в 2 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В обоих исследованиях медиана длительности поддерживающей терапии леналидомидом составила около 2 лет. При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с плацебо было показано улучшение показателей ПР и ОХЧР, удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50%. Кроме того, в исследовании CALGB 100104 отмечено существенное улучшение показателей ОВ. Безусловно, период времени, прожитой пациентами без признаков заболевания или без прогрессии, может ассоциироваться с лучшими показателями качества жизни. Поддерживающая терапия леналидомидом сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью, без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. Однако вероятность возникновения вторых

опухолей на фоне длительного приема леналидомида заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства поддерживающей терапии леналидомидом по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей.

Результаты исследования NOVON-65/GMMG-HD4 продемонстрировали эффективность бортезомиба в качестве поддерживающей терапии. Показатели ВБП и, что особенно важно, ОБ были достоверно выше в группе больных, получивших индукционную терапию по схеме PAD и поддерживающую терапию бортезомибом по сравнению с пациентами, которым в индукции проводили курсы VAD, а поддерживающая терапия осуществлялась талидомидом. Авторами отмечена удовлетворительная переносимость поддерживающей терапии бортезомибом, однако, применение препарата 1 раз в 2 недели в течение 2-х лет потребовало редукции дозы препарата у трети больных.

В течение длительного времени единственным препаратом, зарегистрированным для поддерживающей терапии после ауто-ТГСК, являлся интерферон, благодаря его иммуномодулирующим свойствам. Интерферон α -2b назначался подкожно 3 раза в неделю по 3 000 000 МЕ в течение длительного времени (до рецидива или прогрессирования, но не менее 5 лет). Этот вид поддерживающей терапии в настоящее время может рассматриваться у больных, которым аутотрансплантация выполнялась на фоне полной иммунохимической ремиссии, и которым невозможно проведение поддерживающей терапии с использованием других препаратов.

После аутотрансплантации **контрольное обследование** выполняется через 60 дней после переливания аутологичных ГСК. Оцениваются показатели общего анализа крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов), биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, кальций), выполняется иммунохимическое исследование крови и мочи с количественным определением М-протеина и белка Бенс-Джонса, показателей поликлональных иммуноглобулинов, выполняется иммунофиксация. Рентгенологические исследования (рентгенография, МРТ, КТ), исследование аспирата и/или биоптата костного мозга, исследование свободных легких цепей выполняется по показаниям. В

дальнейшем контрольные обследования осуществляются с частотой 1 раз в 3 месяца. Поддерживающую терапию целесообразно начинать после полноценного восстановления гемопоэза, когда в гемограмме число лейкоцитов стойко превышает $2,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов — $100 \times 10^9/\text{л}$.

В центрах, где есть возможность проводить иммунофенотипическое исследование костного мозга, целесообразно проводить мониторинг минимальной резидуальной болезни (МРБ), особенно у пациентов, достигших иммунохимической ремиссии. По мере накопления данных и увеличения числа пациентов с ПР после терапии, возможно, именно результаты иммунофенотипического исследования повлияют на выбор дальнейшей тактики терапии.

При лечении пациентов, которым не выполнялась аутотрансплантация, а программа терапии включала только индукционный этап, поддерживающая терапия также приобретает все большее значение. Крупное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы MM-015 достоверно подтвердило преимущество проведения длительной поддерживающей терапии леналидомидом в схеме MPR-R. Так, медиана ВВП от начала индукции составила 41 мес в группе MPR-R, 14 месяцев в группе MPR + плацебо и 13 месяцев в группе MP + плацебо ($p < 0,001$). В данном исследовании показано снижение скорости прогрессирования при проведении поддерживающей терапии леналидомидом на 66%, по сравнению с плацебо, вне зависимости от возраста больных. Однако, к настоящему времени при медиане наблюдения 40 мес еще не получено достоверных различий ОВ. По результатам данного исследования, уровень доказательности эффективности леналидомидом в качестве поддерживающей терапии **I**.

Результаты испанской исследовательской группы GEM2005MAS65, показавшие эффективность поддерживающей терапии бортезомибом в сочетании с преднизолоном или талидомидом после бортезомиб-содержащей индукционной терапии у пожилых пациентов, позволили рассматривать данные схемы поддерживающей терапии в качестве оптимальных с уровнем доказательности **IIВ**.

IV. Лечение рецидивов ММ

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, характеристики рецидива, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При иммунохимическом рецидиве/прогрессии, когда отсутствуют клинические симптомы, характерные для ММ, оправдана тактика «наблюдай и жди». Немедленного начала терапии требуют ситуации, когда имеет место клинический рецидив/прогрессия. Длительность предшествовавшей ремиссии - самый главный фактор, определяющий следующую линию терапии. При поздних рецидивах (спустя 6-12 месяцев после предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии или включение пациента в исследовательские протоколы с использованием новых препаратов. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с использованием препаратов с другим механизмом действия. Трансплантацию при рецидиве целесообразно проводить только в том случае, если первая трансплантация сопровождалась продолжительной (более 2 лет) ремиссией (*рекомендации с уровнем доказательности 2B*).

Также при выборе средств лечения рецидива следует учитывать ранее применявшиеся препараты. Ранний рецидив после применения бортезомиба в первой линии терапии может быть показанием для перехода на схемы, включающие иммуномодуляторы или бендамустин. С другой стороны, при наличии хорошего эффекта и длительной ремиссии после начального применения бортезомиба можно рассмотреть возможность повторного применения этого же препарата.

Наличие токсичности влияет на выбор средства лечения рецидива и может потребовать смены схемы первой линии терапии. Например, при наличии периферической нейропатии на фоне первой линии терапии может потребоваться переход на препараты, не оказывающие нейротоксического действия, например, на леналидомид или бендамустин. Наличие высокого риска развития тромбоемболических осложнений может указывать на необходимость перехода с иммуномодуляторов на бортезомиб и применения низкомолекулярного гепарина для профилактики дальнейших осложнений.

На выбор средств лечения рецидива также влияют особенности заболевания. Например, при агрессивном рецидиве и наличии цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза может быть показано применение схем, включающих одновременно бортезомиб и леналидомид. При наличии нарушений функций почек могут быть рекомендованы схемы, содержащие бортезомиб.

В последние годы для лечения рецидивов ММ с успехом используют бортезомиб как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и химиопрепаратами.

Результаты рандомизированного исследования III фазы APEx, в которое было включено 669 больных с рецидивами ММ, выявили более высокую эффективность бортезомиба (43%) по сравнению с высокими дозами дексаметазона (18%). Медиана ВДП составила 6,2 мес. при лечении бортезомибом, и 3,5 мес. при назначении дексаметазона. Медиана общей выживаемость оказалась продолжительнее на 6 мес. при лечении бортезомибом и составила 29,8 мес., при использовании дексаметазона – 23,7 мес.

Лечение рецидивов ММ бортезомибом рассматривают в качестве стандартной терапии (*рекомендации с уровнем доказательности 1*). Добавление дексаметазона к терапии бортезомибом (VD) улучшает результаты на 12-18%. Программу VD также используют при рецидивах ММ (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*).

В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что у больных с рецидивами ММ бортезомиб, вводимый подкожно не уступает по эффективности бортезомибу, вводимому внутривенно. Не отмечено разницы, как по общей эффективности, так и по показателям ВДП и общей выживаемости в течение года при различных методах введения препарата. Однако при подкожном введении бортезомиба значительно реже, чем при введении препарата внутривенно развивались нежелательные явления, в том числе периферическая полинейропатия. Подкожное введение бортезомиба следует рассматривать как предпочтительный метод для пациентов с ранее существующей периферической нейропатией или высоким риском ее развития (*рекомендации с уровнем доказательности 2B*).

В крупном рандомизированном исследовании III фазы проведено сравнение эффективности бортезомиба в монорежиме и сочетания бортезомиба с пегилированным липосомальным доксорубицином. Результаты исследования показали, что сочетание 2-х препаратов значительно увеличивает медианы ВДП и продолжительности ответа на лечение по сравнению с одним бортезомибом. Медиана ВДП составила 9,3 мес. при сочетании 2-х препаратов и 6,5 мес. при лечении бортезомибом, медиана продолжительности ответа на лечение – 10,2 мес. и 7 мес. соответственно. Лечение по данной программе также может быть рекомендовано для лечения рецидивов и рефрактерной ММ (*рекомендации с уровнем доказательности 1*).

Комбинация бортезомиба с циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD, CVD) эффективна у 75-82% пациентов с рецидивами ММ, обладает умеренно выраженной токсичностью и может быть использована для проведения химиотерапии этих больных (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*). Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба (VMP, PAD).

Практическое значение имеет вопрос о целесообразности и эффективности повторного использования бортезомиба. По данным проспективного исследования, возобновление лечения бортезомибом эффективно у 40% больных. Результаты одного из ретроспективных исследований показали, что у пациентов, ранее эффективно леченных бортезомибом, в 63 % случаев возобновление лечения бортезомибом позволило получить противоопухолевый ответ (55% больных получали дексаметазон). При этом медиана ВДП достигла 9,3 мес., ОВ 1,7 года. Эффективность повторного лечения бортезомибом зависела от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. У пациентов с интервалом без лечения после предшествующего лечения этим препаратом более 6 месяцев общая эффективность составила 76,9%, у больных с интервалом без лечения 6 или менее месяцев - 38,1% (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*).

Высоко эффективной программой лечения рецидивов и рефрактерной ММ является комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном (*рекомендации с уровнем доказательности 1*). В двух крупных

рандомизированных исследованиях III фазы, в которые было включено 692 больных с рецидивами ММ, показано, что сочетание леналидомида с дексаметазоном существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном. Так, при анализе объединенных данных исследований ММ-009 и ММ-010 медиана общей выживаемости на 7,4 мес была больше в группе пациентов, получавших терапию леналидомидом с дексаметазоном по сравнению с теми, кто лечился высокими дозами дексаметазона (38 и 30,6 мес, соответственно, $p=0,045$). Общая эффективность терапии леналидомидом и дексаметазоном составила 61% и 60,6%, а дексаметазоном 19,9% и 24%, соответственно. Полные и почти полные ремиссии при лечении леналидомидом и дексаметазоном получены у 24% больных. Помимо высокой частоты ответа, еще одним важным показателем является время до прогрессирования медиана времени до прогрессирования у пациентов, получавших леналидомид в сочетании с дексаметазоном, составляет 13,4 мес по сравнению с 4,6 мес при терапии дексаметазоном.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомида с дексаметазоном при первом рецидиве более эффективно, чем их применение после многократных курсов терапии спасения. Частота полных и очень хороших частичных ремиссий существенно выше при использовании леналидомида и дексаметазона в качестве терапии второй линии, чем при назначении этой программы в качестве терапии третьей и последующих линий терапии (39,8% по сравнению с 27,7%). Медиана общей выживаемости также существенно продолжительнее, когда леналидомид с дексаметазоном применяли при первом рецидиве, по сравнению с ситуациями, когда данную комбинацию использовали после второй и более линий химиотерапии (42 мес. по сравнению с 35,8 мес.). В клиническом исследовании VISTA было показано, что после использования в качестве терапии первой линии схемы бортезомиб-мелфалан-преднизолон при развитии рецидива частота ответа на терапию бортезомиб-содержащими схемами достигает 73% по сравнению с 41% ответа на бортезомиб-содержащую терапию.

Перед началом терапии леналидомидом необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (Табл. 4).

Таблица 4.

Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Доза леналидомида
≥ 50	25 мг 1 раз в день
$30 \leq \text{КК} < 50$	10 мг 1 раз в день
$\text{КК} < 30$	15 мг через день
$\text{КК} < 30$ (требуется гемодиализ)	5 мг через день (в дни диализа)

При лечении леналидомидом больных ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль за показателями крови из-за более часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения, чем при нормальной функции почек.

Для уменьшения частоты развития тромбозов при лечении леналидомидом и дексаметазоном необходима антикоагулянтная профилактика. Пациентам со стандартным риском венозной тромбоэмболии назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (81-100 мг). При более высоком риске тромбозов, особенно у обездвиженных пациентов и имеющих тромбозы или тромбозэмболии в анамнезе, следует рассмотреть возможность использования профилактической дозы низкомолекулярного гепарина.

Результаты доклинических исследований показали, что леналидомид повышает чувствительность миеломных клеток в бортезомибу и дексаметазону. В исследованиях I-II фазы показана эффективность сочетания леналидомида с бортезомибом и дексаметазоном (схема RVD) у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, ранее получивших различные программы лечения, включая леналидомид, бортезомиб, талидомид и ВХТ. При длительности наблюдения 26 мес., медианы ВВП и ОВ составили 9,5 мес. и 26 мес. соответственно. Лечение по схеме RVD рекомендуется для лечения рецидивов и рефрактерной ММ (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*).

Неплохо зарекомендовали себя новые 3-х компонентные схемы для лечения рецидивирующей/резистентной ММ, включающие различные сочетания леналидомида с циклофосфаном, адриабластином, бендамустином, преднизолоном и дексаметазоном. В настоящее время продолжаются исследования II фазы, изучающие эффективность и переносимость данных схем.

Для лечения больных ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение программе RD, в то время как у больных с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба.

В последние годы для лечения рецидивов ММ стали использовать бендамустин. В одном из исследований была показана эффективность бендамустина у 55% больных с развитием рецидива после ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК, при этом медиана ВВП составила 6,5 мес. В других исследованиях при сочетании бендамустина с глюкокортикоидами противоопухолевый эффект получен у 30-36% больных. При сочетании бендамустина с бортезомибом и дексаметазоном общая эффективность лечения (достижение как минимум частичной ремиссии) при рецидивах и рефрактерной ММ составила от 57 до 75,8%. Эта программа лечения (схема BVD) может быть рекомендована для лечения рецидивов и рефрактерной ММ (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*).

Традиционная полихимиотерапия (VMVP/VBAP, M2) также может быть эффективна при развитии рецидивов. У больных с полинейропатией при использовании этих программ следует исключить винкристин. При рецидивах, протекающих с экстрамедуллярным компонентом, применяют циклофосфан в промежуточной дозе в сочетании с высокими дозами дексаметазона (CD). Вероятно, наиболее эффективным новым препаратом для лечения больных с экстрамедуллярным поражением является бортезомиб. В качестве терапии “спасения” может быть использована программа DCER или DPACE. У больных ММ с цитопенией, по-прежнему, применяют дексаметазон в высоких дозах. У пожилых больных, пациентов с плохим физическим состоянием назначают циклофосфамид по 50 мг внутрь ежедневно или через день в сочетании с преднизолоном по 30 мг через день или дексаметазоном по 20 мг внутрь 1 раз в неделю. Эта программа может быть использована и с паллиативной целью (*рекомендации с уровнем доказательности 2A*).

Лечение пациентов ММ при развитии повторных рецидивов проводится по аналогичным принципам.

V. Профилактика и лечение осложнений

- В случае высокого риска **синдрома распада опухоли**, обусловленного большой массой опухоли, проводится гидратация во время 1-2-го курсов терапии, назначение аллопуринола в первые 5-7 дней каждого курса в дозе 300-600 мг/сут. При наличии признаков синдрома распада опухоли необходим контроль показателей сердечного ритма и водно-электролитного баланса.
- Профилактику **тромботических осложнений** следует начинать одновременно с началом индукционной терапии. Аспирин (в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой) назначают внутрь один раз в сутки в стандартной профилактической дозе (100-325 мг) на протяжении всей индукционной фазы лечения. При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, тромбозы в анамнезе, большая опухолевая масса, использование адриабластина, эритропоетина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, ожирение, сахарный диабет, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или непрямых антикоагулянтов (варфарина). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

При включении в тактику терапии иммуномодуляторов (леналидомид) больные с высоким риском тромботических осложнений (больше 1 фактора риска) должны получать гепарин в течение первых 4-6 месяцев лечения, если в дальнейшем количество факторов риска уменьшится, можно переключиться на аспирин.

При развитии тромбозов у пациентов, получавших профилактические дозы аспирина, назначают низкомолекулярные гепарины, а у больных, получавших профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов, дозу увеличивают до лечебной.

- **Профилактика вирусных инфекций.** Применение ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в день или валацикловира в дозе 500 мг в день (или аналогичного противовирусного средства) рекомендуется на

протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб, поскольку применение бортезомиба сопровождается увеличением частоты реактивации вируса опоясывающего герпеса. По результатам исследования VISTA, использование ацикловира позволило уменьшить количество больных с Herpes zoster с 14 до 3%. При использовании других программ назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется, если в анамнезе нет опоясывающего лишая.

- **Антибактериальная терапия инфекционных осложнений** проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, с подбором антибактериальных препаратов. При ММ опасно применение антибактериальных средств, обладающих нефротоксическим действием.
-
- **При рецидивирующих тяжелых инфекциях** целесообразно применение иммуноглобулинов в дозе 0,2-0,4 г/кг в/в 1-2 раза с интервалом 3-4 недели.
- **Для купирования оссалгий** и предупреждения переломов костей используют бисфосфонаты (*рекомендации с уровнем доказательности 1*). Главное фармакологическое действие бисфосфонатов — ингибирование резорбции костной ткани, механизм которого заключается в предохранении растворения кристаллов оксиапатита и непосредственном снижении активности и числа остеокластов. При гиперкальциемии бисфосфонаты снижают уровень сывороточного кальция. У больных с нормальным содержанием кальция в крови действие, ингибирующее резорбцию кости, проявляется в виде сокращения выделения с мочой кальция и гидроксипролина. Бисфосфонаты следует вводить в первый день каждого курса.

По данным исследования группы MRC, опубликованного Lancet Oncology, золедроновая кислота эффективнее памидроната, и поэтому должна быть первым рекомендуемым препаратом у всех больных бессимптомной ММ, вне зависимости от наличия поражения костей.

- **Клодронат динатрия** может применяться в виде однократной инфузии по 900-1500 мг/сут, а также в виде пяти ежедневных инфузий по 300 мг/сут или трех последовательных инфузий в дозе 600, 600 и 300 мг/сут. Клодронат динатрия разводится в солевых растворах или 5% растворе глюкозы и после предварительного введения 500 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы вводится в/в медленно (в течение не менее чем 2-3 ч). При использовании препарата для приема внутрь суточную дозу (1600 мг) рекомендуется принимать утром натощак, запивая стаканом воды, после чего следует воздержаться от приема пищи в течение 2 ч.

- **Памидронат динатрия и памидроновую кислоту** обычно назначают однократно в дозе 90 мг ежемесячно. Препарат разводят в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят не менее чем за 2—3 ч.

- **Золедроновую кислоту** назначают в разовой дозе 4 мг, вводят в/в в течение 15 мин. В связи с риском развития такого осложнения, как остеонекроз челюсти, продолжительность применения золедроновой кислоты рекомендуется ограничивать двумя годами.

Согласно рекомендациям Американского общества по клинической онкологии (ASCO) от 2002 г., при поражении почек, когда уровень креатинина составляет менее 265 мкмоль/л, изменений дозы, длительности инфузии и интервала введения памидроната и золедроновой кислоты не требуется.

При сохраняющихся оссалгиях дополнительно могут быть назначены нестероидные противовоспалительные препараты и ингибитор остеокластов кальцитонин, ингибирующий резорбцию костной ткани благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами на остеокластах. Это приводит к значительному подавлению их активности, влияет на скорость образования новых остеобластов и уменьшает объем ткани, подвергающейся ремоделированию.

- **При гиперкальциемии** (уровень кальция в сыворотке более 2,6 ммоль/л) терапевтические мероприятия включают гипергидратацию

(введение не менее 3—4 литров жидкости в сутки). Для усиления диуреза, с целью ингибирования канальцевой реабсорбции натрия и кальция и увеличения экскреции кальция, применяют солевые и щелочные растворы в сочетании с мочегонными препаратами. Показано немедленное начало системной химиотерапии и назначение бисфосфонатов. Лечение гидрокортизоном также должно назначаться под контролем уровня кальция.

Важно помнить, что дополнительной рекомендацией является сохранение активного образа жизни больных, так как длительная иммобилизация обычно усиливает гиперкальциемию.

- **При синдроме повышенной вязкости крови**, особенно в случае парапротеинемической комы, целесообразно проведение плазмафереза. Показаниями к плазмаферезу служат:
 - парапротеинемическая кома;
 - клинические признаки синдрома повышенной вязкости крови (кровоточивость, повышение АД, нарушение зрения, неврологические расстройства);
 - повышение уровня общего белка выше 120 г/л.

Плазмаферез проводится ежедневно или через день. В качестве замещающих растворов используют растворы кристаллоидов, при гипоальбуминемии — растворы альбумина.

- **Миеломная нефропатия** является показанием к немедленному началу химиотерапии, поскольку улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. При необходимости, химиотерапию проводят одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом. В лечении ММ с почечной недостаточностью следует использовать режимы терапии, которые позволяют достигнуть быстрого и максимального гематологического и почечного ответов.

Дополнительные методы обследования при ММ с почечной недостаточностью:

- Определение кислотно-щелочного состояния (наличие и степени выраженности метаболического ацидоза)
- исследование характера протеинурии (для миеломной нефропатии характерен канальцевый тип протеинурии. При клубочковом и смешанном характере протеинурии целесообразно дополнительное обследование для исключения AL-амилоидоза)

Общие рекомендации по лечению ММ с почечной недостаточностью

- Коррекция дегидратации
Необходимо исключить применение диуретиков. При отсутствии олиго- и анурии целесообразно введение раствора хлорида натрия не менее 3 литров в сутки (*рекомендации с уровнем доказательности 3*)
- Исключение использования нефротоксичных препаратов (в том числе нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов, внутривенного введения рентгеноконтрастных препаратов). При оссалгическом синдроме возможно применение неопиоидных анальгетиков центрального действия (флупиртин), опиоидных ненаркотических анальгетиков.
- Коррекция электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния

Индукционная терапия больных ММ с почечной недостаточностью моложе 70 лет.

Терапию 1-ой линии целесообразно начинать с использованием программ VCD, PAD, VD. Гематологический ответ оценивают на основании иммунохимического исследования крови и мочи после каждого курса химиотерапии. Показатели секреции СЛЦ должны снижаться после каждого индукционного курса химиотерапии. При отсутствии динамики содержания СЛЦ целесообразно изменение программы химиотерапии. При невозможности немедленно начать индукционную терапию сразу после подтверждения диагноза ММ следует провести терапию высокими дозами дексаметазона (*рекомендации с уровнем доказательности 3*). Если после 2-4 курсов по схемам VCD, PAD, VD достигнута лишь частичная ремиссия и сохраняется почечная недостаточность, целесообразно перейти на

вторую линию терапии с целью улучшения гематологического и почечного ответа.

Индукционная терапия больных ММ и почечной недостаточностью старше 70 лет.

При тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин) при удовлетворительном общем состоянии больного возможно проведение 1-2 индукционных курсов по программе VCD с введением бортезомиба и циклофосфана в полных дозах 2 раза в неделю и дексаметазона в дозе 20-40 мг в неделю. После достижения почечного ответа дозы препаратов редуцируются в соответствии с возрастом. Критерии почечного ответа представлены в Табл. 5. У ослабленных больных индукционную терапию проводят также по схеме VCD, но с коррекцией доз в соответствии с возрастом.

При почечной недостаточности и СКФ > 30 мл/мин начинают терапию по программе VCD с введением препаратов 1 раз в неделю в дозах, соответствующих возрастным показателям. Возможно проведение терапии по схеме VMP.

Индукционная терапия при диализзависимой почечной недостаточности.

Индукционную терапию целесообразно начинать по схемам VCD или PAD. Все препараты вводятся в полных дозах после сеанса гемодиализа или в междиализные дни. Контроль иммунохимического анализа крови и мочи следует выполнять в период индукции ремиссии после каждого курса химиотерапии. Если после двух курсов химиотерапии количество белка Бенс-Джонса в моче превышает 200 мг/сут или определяется белок Бенс-Джонса в сыворотке методом электрофореза или иммунофиксации и при этом отсутствует почечный ответ, следует перейти на вторую линию терапии. у больных с анурией или олигурией содержание белка Бенс-Джонса в моче оценивают на основании его концентрации и пересчитывают на 1 л. Для проведения гемодиализа целесообразно использование фильтров, проницаемых для легких цепей (рекомендации с уровнем доказательности 3).

Таблица 5.

Критерии оценки почечного ответа у больных ММ

Почечный ответ	СКФ до лечения, мл/мин	СКФ после лечения, мл/мин
Полный	Менее 50	60 и более

Частичный	Менее 15	30-59
Минимальный	Менее 15	15-29
	15-29	30-59

- **Анемия** развивается у большинства больных ММ. В результате успешной терапии по мере уменьшения опухолевой массы и улучшения функции почек анемия, как правило, купируется. При глубокой анемии (особенно у пожилых больных) необходимы трансфузии эритроцитарной массы. Для уточнения генеза анемии целесообразно исследование в крови содержания эндогенного эритропоэтина и феррокинетики. Применение рекомбинантного эритропоэтина и возмещение дефицита железа способствует стойкому поддержанию уровня гемоглобина. Следует помнить, что использование рекомбинантного эритропоэтина увеличивает риск тромботических осложнений. Данный факт должен учитываться при назначении пациентам леналидомида, дексаметазона, адриабластина. Применение эритропоэтина прекращается при достижении уровня гемоглобина 120 г/л.

Периферическая полинейропатия часто встречается при лечении бортезомибом. Оценка неврологического состояния больных, как перед началом терапии, так и в процессе лечения позволяет своевременно выявить неврологические осложнения и провести соответствующую редукцию дозы бортезомиба для уменьшения проявлений нейротоксичности или изменить способ введения препарата с внутривенного на подкожный (Табл. 6).

Таблица 6.

Рекомендации по коррекции дозы бортезомиба при развитии нейропатической боли и/или периферической сенсорной или моторной нейропатии

Признаки и симптомы нейропатии	Модификация дозы и режима
I степень (парестезии, слабость и/или снижение рефлексов без боли или потери функции)	Снижение дозы бортезомиба на 1 уровень (1,3 - 1,0 - 0,7 мг/м ²) или для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных с исходной нейропатией назначение бортезомиба в

	дозе 1,3 мг/м ² 1 раз в неделю.
I степень с болью или II степень (без боли, но с ограничением жизненной активности)	Для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, снижение дозы бортезомиба на 1 уровень или изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. Для больных, получающих бортезомиб 1 раз в неделю, снижение дозы на 1 уровень или временное прекращение приема препарата; после снижения токсичности (степень ≤ 1), возобновление лечения бортезомибом 1 раз в неделю в дозе, сниженной на 1 уровень.
II степень с болью, III степень (с нарушением функции и жизненной активности) или IV степень (сенсорная нейропатия с потерей трудоспособности или моторная нейропатия опасная для жизни или приводящая к параличу)	Прекращение лечения бортезомибом

Для лечения периферической нейропатии назначают витамины группы В (чаще мильгамму по 100 мг внутрь 3 раза день в течение 6-12 недель, при острых болях 2 мл внутримышечно ежедневно), α -липоевую кислоту (берлитион или тиоктацид 300 мг 2 раза в день, при тяжелой нейропатии 600 мг внутривенно в течение 5-10 дней с последующим приемом той же дозы перорально в течение 3-12 недель). С целью уменьшения нейропатической боли целесообразно использование прегабалина 150 мг в день с постепенным увеличением дозы препарата до 300 мг в день через 3-7 дней, а при необходимости до максимальной дозы 600 мг сутки. Лечение проводят в течение 8-12 недель. Нестероидные противовоспалительные препараты малоэффективны. При недостаточном обезболивающем эффекте назначают amitriptилин или опиоидные анальгетики.

При развитии других проявлений токсичности коррекция дозы бортезомиба и других препаратов в процессе проводимой терапии проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями по ведению онкогематологических больных.

VI. Локальная лучевая терапия.

При ММ локальная лучевая терапия используется с паллиативной целью при угрозе патологических переломов в опорных частях скелета на крупные очаги поражения (позвоночник, кости таза, бедренные, мало- и большеберцовые, плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома; при наличии патологических переломов (при переломах длинных трубчатых костей требуется предварительная иммобилизации); при неврологической симптоматике, связанной со сдавлением опухоли спинного мозга или его корешков; с обезболивающей целью при наличии выраженного болевого синдрома. Локальная лучевая терапия также может быть назначена отдельным первично-резистентным больным.

По данным различных авторов нет единого мнения о суммарных очаговых дозах лучевой терапии. Обычно применяют низкие дозы лучевой терапии – 10-30 Гр. В последние годы всё чаще используется режим с подведением одной крупной фракции в дозе 8 Гр, так как увеличение суммарной дозы (до 30-50Гр) не приводит к улучшению результатов лечения, может быть причиной длительной миелосупрессии, что не позволит продолжить химиотерапевтическую терапию (*рекомендации с уровнем доказательности 3*).

VII. Определение эффективности лечения (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*).

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г., по изменению уровня моноклонального белка в сыворотке крови и моче. Любой полученный ответ необходимо подтвердить дважды результатами повторных исследований.

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с “измеряемой” болезнью.

Заболевание считают “измеряемым” при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 мг. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче, по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретируемой миеломе), но при его выявлении методом Free light, “измеряемым” считают уровень

“вовлеченных” СЛЦ ≥ 100 мг/л. Соотношение к/λ СЛЦ также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение к/λ СЛЦ составляет 0,26-1,65. “Вовлеченными” в патологический процесс являются моноклональные СЛЦ. При секреции κ-СЛЦ соотношение к/λ СЛЦ $> 1,65$, а λ-СЛЦ определяют как “невовлеченные”. Если моноклональные СЛЦ имеют изотип λ, то соотношение к/λ СЛЦ $< 0,26$. У таких пациентов λ СЛЦ считают “вовлеченными”, а СЛЦ κ - “невовлеченными”. **У больных с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/λ СЛЦ считается 0,37-3,1.**

Для оценки противоопухолевого эффекта при ММ в 2006 году Международной группой по изучению ММ году разработаны **Единые критерии ответа на терапию.**

Полная ремиссия (ПР) устанавливается при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть менее 5%. Костные и внекостные плазмоцитомы при полной ремиссии отсутствуют.

При миеломе, “измеряемой” только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Free light. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ к/λ (0,26-1,65).

Строгая полная ремиссия (сПР) определяется у пациентов с ПР при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофенотипического методов.

Очень хорошую частичную ремиссию (ОХЧР) определяют, когда М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90% и более, а М-протеина в моче до уровня менее 100 мг/в сутки. Для болезни, “измеряемой” только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на 90% и более.

При частичной ремиссии (ЧР) в сыворотке уровень М-градиента должен уменьшиться на 50% и более, а в моче на 90% и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200

мг/сутки. Размеры костных и внекостных плазмоцитом должны уменьшиться на 50% и более. При миеломе, “измеряемой” только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на 50%.

О прогрессировании болезни свидетельствует ряд признаков: повышение уровня М-градиента на 25% и более от наименьшего достигнутого уровня: в сыворотке увеличение на ≥ 5 г/л, в моче увеличение ≥ 200 мг/сутки. Для пациентов с «неизмеряемыми» уровнями М-белка в крови или моче: изменение разницы между уровнями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ (абсолютное повышение должно составлять > 100 мг/л). Также о прогрессировании свидетельствует увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (абсолютное число не менее 10%), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление костных и внекостных плазмоцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорректированный уровень кальция сыворотки $> 11,5$ мг/дл или $2,65$ ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.

Рецидив после полной ремиссии устанавливается по следующим признакам: повторному появлению М-протеина в сыворотке крови или моче, выявляемому при электрофорезе или иммунофиксации; определению в костном мозге более 5% плазматических клеток; появлению любого другого признака прогрессирования (новых плазмоцитом, новых остеолитических очагов или гиперкальциемии и др.).

Клинический рецидив характеризуется одним или более из признаков, подтверждающих распространение болезни и/или наличием признаков CRAB: развитием новых или увеличение размера существующих плазмоцитом, остеодеструкций (повышение величины суммы произведений перпендикулярных диаметров измеряемых очагов на 50% и не менее 1 см), гиперкальциемией (более $2,65$ ммоль/л), снижением уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л, повышением уровня креатинина в сыворотке на 2 мг/дл и более, или свыше 177 мкмоль/л.

Рецидивирующая миелома – рецидив после проведения, по крайней мере, одной предшествующей схемы лечения и несоответствие критериям для рецидивирующей/рефрактерной миеломы

Рецидивирующая / рефрактерная миелома – рецидив заболевания во время терапии, или прогрессирование заболевания в пределах 60 дней после самой последней терапии.

Малый ответ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой характеризуется снижением М-белка в крови на 25-49 % и суточной экскреции М-белка с мочой на 50-89 %, (однако этот показатель все еще выше 200 мг/сут), уменьшением исходного размера костных и внекостных плазмоцитом на 25–49 %, отсутствием увеличения размера или количества литических костных очагов (развитие компрессионного перелома не исключает наличие ответа).

Определения конечных точек времени при оценке показателей выживаемости.

Для описания исходов при миеломе используется несколько оценок выживаемости, таких как общая выживаемость (ОВ), время до прогрессирования заболевания (ВДП), бессобытийная (БСВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость, длительность ответа (ДО).

Время до прогрессии заболевания, ВДП – период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания

Выживаемость без прогрессии, ВВП – период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти (независимо от причины смерти)

Бессобытийная выживаемость, БСВ: определение для БСВ зависит от того, что принимается за «событие», за исключением смертельного исхода и прогрессирования заболевания

Безрецидивная выживаемость, БРВ – период времени от начала полной ремиссии (ПР) до рецидива

Общая выживаемость, ОВ – период времени от установления диагноза до смерти

Длительность ответа, ДО рассчитывается только для пациентов, достигших частичной ремиссии (ЧР). Период времени от первого достижения ЧР до прогрессии заболевания

Время без лечения, время до следующей терапии – период времени от завершения одной линии терапии до начала следующей

VIII. Динамическое наблюдение.

В процессе проводимой химиотерапии электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2 месяца, при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. У больных олиго- или несекретирующей миеломой следует проводить исследование свободных легких цепей. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 месяца. Исследование костного мозга рекомендуется только для подтверждения полной ремиссии и оценки эффективности лечения при несекретирующей миеломе. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям.

5. Приложение. Схемы лечения больных множественной миеломой

Схемы лечения первичных больных - не кандидатов на трансплантацию

VMP

1-4 курсы:

- Мелфалан 9 мг/м^2 внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-4
- Бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Лечение возобновляется на 43 день

5-9 курсы:

- Мелфалан 9 мг/м^2 внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-4
- Бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ в/в, дни 1, 8, 22, 29

Лечение возобновляется на 43 день

- Альтернативный вариант:
 - Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 36 день

Проводят 9 курсов

- **Модифицированный вариант**
 - Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Проводят 1 курс, затем начиная с 43 дня 8 курсов в следующем режиме:

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 22, 29

Лечение возобновляется на 36 день

VD

1-4 курсы:

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

5-8 курсы:

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5,

Лечение возобновляется на 22 день

VCP (для пожилых больных старше 75 лет)

6. Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 8, 15, 22
7. Преднизолон 50 мг внутрь дни 1-4
8. Циклофосфамид 50 мг внутрь дни 1-21

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 8-9 курсов

VP (для пожилых ослабленных больных)

- Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 8, 15, 22
- Преднизолон 50 мг внутрь через день

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 8-9 курсов

VP

- Бендамустин 90 мг/м² в/в в дни 1,2
- Преднизолон 1мг/кг внутрь в дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

MP (7-дневная схема)

- Мелфалан 8-10 мг внутрь, дни 1-7
- Преднизолон 60 мг внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 43 день

Проводят до достижения фазы плато

MP (4-дневная схема)

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 43 день

Проводят до достижения фазы плато

CP

- Циклофосфамид 200 мг в/м ежедневно или 400 мг в/м через день под контролем показателей крови. Прервать при нейтрофилах < 1x10⁹/л, тромбоцитах < 75x10⁹/л. Средняя суммарная доза составляет 6-8 г.
- Преднизолон 40-60 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 21-28 день после восстановления показателей крови.

Монотерапия дексаметазоном

- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4, 9-12, 17-20

Лечение возобновляется на 29-35 день

Схемы индукционной терапии первичных больных – кандидатов на аутологичную трансплантацию

VD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, 1 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4

или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

PAD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- адриабластин 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1-4
- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, 1 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день

VCD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Циклофосфамид 400 мг в/в кап., дни 1, 8

или 200 мг в/в кап., дни 1, 4, 8, 11

или 50 мг внутрь, дни 1-14

- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, 1 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4

или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

VDC

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, дни 1, 8, 15
- Циклофосфамид 500 мг/м² в/в кап., дни 1, 8

Лечение возобновляется на 22 день

VDC-модифицированный

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, дни 1,8,15
- Циклофосфамид 500 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15

Лечение возобновляется на 22 день

Vel-CD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Циклофосфамид 150 мг/м² в/в кап., дни 1, 2, 3, 4
- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, дни 1, 4, 8, 11

Лечение возобновляется на 22 день

Схемы лечения рецидивов**Монотерапия бортезомибом**

1-8 курсы:

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11

Лечение возобновляется на 22 день

9-11 курсы:

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 36 день

Vel+PLD

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11

Липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в, день 4

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 8 курсов

VCD с непрерывным приемом циклофосфамида

1-8 курсы:

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11

Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1-21

Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

9-11 курсы:

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22

Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1-35

Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Лечение возобновляется на 36 день

CVD

Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11

Циклофосфамид 500 мг внутрь, дни 1, 8, 15

Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 9 курсов

RD

- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, 1-4 циклы – дни 1-4, 9-12, 17-20, далее – только дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

RD модифицированный

- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, 1-4 циклы – дни 1-4, 15-18, далее – только дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

VRD

1. Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15 (или дни 1, 4, 8, 11)
2. Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-14
3. Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 (или дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)

Лечение возобновляется на 22 день

RVD

1-4 Курсы

- Леналидомид 15 мг внутрь, дни 1-14
- Бортезомиб 1,0 мг/м² в/в, дни 1,4,8,11
- Дексаметазон 40/20 мг внутрь, дни 1,2,4,5,8,9,11,12

Лечение возобновляется на 22 день

- 5-8 курсы
- Леналидомид 15 мг внутрь, дни 1-14
- Бортезомиб 1,0 мг/м² в/в, дни 1,4,8,11
- Дексаметазон 20/10 мг внутрь, дни 1,2,4,5,8,9,11,12

Лечение возобновляется на 22 день

BR

- Бендамустин 60-100 мг/м² в/в в дни 1, 2
- Преднизолон 1мг/кг внутрь в дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

BVD

1. Бендамустин 70 мг/м² в/в в дни 1,4 (или дни 1, 8)
2. Бортезомиб 1,3мг/м² в/в в дни 1,4,8,11 (или дни 1, 8, 15, 22)
3. Дексаметазон 20 мг внутрь в дни 1,4,8,11(или дни 1, 8, 15, 22)

Лечение возобновляется на 29 день

RAD

- Леналидомид 25 мг, внутрь, дни 1-21
- Адриабластин 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1-4
- Дексаметазон 40 мг, внутривенно или внутрь, дни 1-4, 17-20

Лечение возобновляется на 29 день

CRD

- Циклофосфамид 600 мг, внутрь, дни 1, 8
- Леналидомид 25 мг, внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 20 мг, внутривенно или внутрь, дни 1-4, 8-11

Лечение возобновляется на 29 день

CPR

- Циклофосфамид 300 мг/м², внутрь, дни 1, 8, 15
- Леналидомид 25 мг, внутрь, дни 1-21
- Преднизолон 100 мг, внутрь, через день

Лечение возобновляется на 29 день

BLD

- Леналидомид 10 мг, внутрь, дни 1-21 дни
- Бендамустин 75 мг/м², в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 40 мг, внутривенно или внутрь, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

VMCP

- Винкристин 1 мг/м² в/в, день 1
- Мелфалан 6 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид 125 мг/м² в/в, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22-29 день

ВВАР

- Винкристин 1 мг/м^2 в/в, день 1
- Кармустин 30 мг/м^2 в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут. внутрь)
- Доксорубицин 30 мг/м^2 в/в, день 1
- Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22-29 день

ВВМСР (М2)

- Винкристин $1,2 \text{ мг/м}^2$ в/в, день 1
- Кармустин 30 мг/м^2 в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут. внутрь)
- Мелфалан 8 мг/м^2 внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид 400 мг/м^2 в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 36-43 день

СД

6. Циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в, дни 1-4
7. Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

ДСЕР

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Циклофосфамид 400 мг/м^2 в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
- Этопозид 40 мг/м^2 в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
- Цисплатин 15 мг/м^2 в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4 (доза снижается при почечной недостаточности)
- Г-КСФ с 5 дня до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется на 29 день или откладывается на 5-10 дней по клиническим показаниям

VD-PACE

- Бортезомиб 1.3 мг/м² в/в струйно, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 4–7
- Цисплатин 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Доксорубин 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Этопозид 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Г-КСФ при снижении числа лейкоцитов менее 1×10^9 /л до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется при полном восстановлении показателей крови на 29-36 дни

6. Литература

- Alexanian R., Dimopoulos M.A., Delasale K., Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80: 887-890.
- Avet-Loiseau H., Leleu X., Rosel M., et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome in patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del (17p). *J.Clin.Oncol.* 2010;28:(30):4630-4634.
- Barlogie B., Attal M., et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroup francophone du myelome, southwest oncology group, and university of Arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol* 2010;28,1209-1214.
- Bringhen S., Larocca, Rossi D., et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116: 4745-4753.
- Dadacaridou M., Papanicolaou X., Maltesas D., et al/ Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple Myeloma. *J BUON* 2007;12: 41-44.
- Damaj G., Malard F., Hulin C. Efficacy of Bendamustine in Relapsed/refractory Myeloma Patients: Results from the French Compassionate Use Program. *Haematologica* 2011;96 (suppl.)1:abstr.140.
- Davies F.E., Wu P., Jenner M., et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade

- plus dexamethasone (VD). *Haematologica* 2007; 92(8): 1149-1150.
- Dimopolous M., Chen C., Spencer A., Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, *Leukemia*, 2009, 23, 2147-52
 - Dimopoulos M., Kyle R., Fermand J-P., et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117(18): 4701-4705.
 - Dimopoulos M.A., Palumbo A., Attal M., et al. Optimization the use of lenalidomide in relapse or refractory multiple Myeloma: consensus statement/ *Leukemia* 2011: 1012.
 - Dimopoulos M.A., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple Myeloma. *N.Engl.J.Med.* 2007; 357:2123-2132.
 - Durie B.G.M., Harousseau J-L., Miguel J.S., et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20 (9): 1467-1473. 9a. Rajkumar S.V., Harousseau J.-L., Anderson K.C. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691-5
 - Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measure Myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36 (9): 842-854.
 - Einsele H., Liebisch P., et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa Trial), *Blood*, 2009;114, abstr 131.
 - Greipp P.R., San Miguel J.F., Durie B.G., et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J.Clin Oncol.* 2005; 23 (15): 3412- 3420.
 - Harousseau J.-L., Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (suppl.5): 155-157.
 - Hoskin P.J., Yarnold J.R., Roos D.R. Consensus Statement: Radiotherapy and bone metastases (Second Consensus Workshop in Palliative Radiotherapy and Symptom Control. London, 2000). *J.Clin. Oncol.*

2001;13 :88-90.

- Hrusovsky I., Emmerich B., Rohr A., et al. Bortezomib Retreatment in Relapsed Multiple Myeloma – Results from a Retrospective Multicentre Survey in Germany and Switzerland. *Oncology* 2010; 79 (3-4): 247-254.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003; 121 (5): 749-757.
- Jagannath S., Durie BGM, Lee Wolf J., et al/ Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for frontline treatment of multiple Myeloma. *Br. J. Haematol.* 2009; 359: 906-917.
- Jagannath S., Richardson P.G., Barlogie B. et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica/the hematology journal* 2006; 91(7): 929-934.
- Jemal A., Siegel R., Xu J., et al. *Cancer Statistics, 2010.* *J. Clin Oncol.* 2010; 60: 277-300.
- Knop S, Gerecke C, Liebisch P et al. Lenalidomide, Adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 2009;113(18):4137-4143
- Knop S., Straka C., Haen M., et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005;90(9):1287-1288.
- Kropff M., Bisping G., Schuck E., et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapse multiple myeloma. *Br.J. Haematol.* 2007; 138 (3): 330-337.
- Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23 (1): 3-9.
- Kyle R.A., Rajkumar SV: Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1860-1873.

- Larocca A., Oliva S., Offinady M, et al. Subcutaneous Velcade Plus Prednisone (VP) Or Plus Cyclophosphamide (VCP) Or Plus Melphalan (VMP) In Frail, Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: A Phase II Community-Based Study. *Haematologica* 2013; 98(Suppl.1):477 (Abstract S 1154).
- Rosinol L., Cibeira M.T., Uniburu C. et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2006;76(5):405-408.
- Lenhard R.E., Oken M.M., Barnes J.M., et al. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer* 1984;53(7): 1456-1460.
- Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy R et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with refractory or relapsed multiple myeloma is safe and highly effective: results of phase I/II open-label, dose escalation study [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118(21):304
- Ludwig H, Avet-Loiseau H., Blade J. et al. – European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *The Oncologist*, 2012; 17: 592-606.
- Ludwig H., Durie B., McCarthy Ph. et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*, 2012, 119; 3003-3015.
- Ludwig H., Kasparu H., Griel R., et al. Treatment with Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone (BBD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Shows Significant Activity and Is Well Tolerated. *Blood* 2012 120: Abstract 943.
- Mateos M.-V, Richardson P., Schlag R., Khuageva N.K. et al.; Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial, *JCO*, 2010, 1-13
- Mateos M.-V., Oriol A., Gutierrez N., et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with

untreated multiple myeloma: a randomised trial *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):934-41.

- Mateos M.-V., San Miguel J. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? *ASH Education Book 2013*, 2013 (1): 488-495.
- Mateos M.-V, Oriol A., Martinez-Lopez J., et al. Bortezomib, melphalan and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (10):934-941.
- McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C., et al. Lenalidomide after stem cell transplantation for multiple myeloma. *NEJM*, 2012; 366, 1770-81
- McCarthy PL., Owzar K., Anderson KC. Et al. Phase III intergroup study of Lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for multiple myeloma: CALGB 100104 BMT-CTN 100104. *Haematologica* 2011;96 (1s):S23.
- Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12(5):431-40.
- Moreau P., San Miguel J., Ludwig H., et al. Multiple myeloma; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2013, 24 [suppl. 6]:133-137.
- Morgan G, Child J, Gregory W, et al. – Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcome from a randomized controlled trial. *Lancet Oncology*, 2011, 12 (8): 743-752.
- Munshi N.C., Anderson K.C., Bergsagel L. et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011; 117 (18): 4696-4700.
- Myeloma: Biology and management. Second Edition / Ed. Malpas J.S., Bergsagel D.E., Kyle R.A., Anderson C.A. - Oxford, New York, Tokyo. Oxford University Press, 1998.

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Multiple Myeloma Version 2.2014 NCCN.org
- Niesvizky R., Flinn I.W., Rifkin R.M., et al. Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple Myeloma patients [abstract]. *Blood* 2010; 116: 619.
- Orłowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P., et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(25): 3892-3901.
- Palumbo A., Bringhen S., Rossi D., et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (34): 5101-5109.
- Palumbo A., Bringhen S., Zweegman S. et al. Secondary Malignancies in Elderly Myeloma Patients. *Haematologica* 2011; 96 suppl.1: 24.
- Palumbo A., Hajek R., Delforge M., et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma, *N Engl J Med*, 2012, 19, 1759-1769
- Palumbo A., Magarotto V. Novel treatment paradigm for elderly patients with multiple myeloma. *Am. J. Blood Res.* 2011; 1(2): 190-204.
- Petrucci M.T., Giraldo P., Corradini P., et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br.J. Haematol.* 2013; 160(5):649-659.
- Ponisch W., Mitrou P.S., Mercle K. et al. East German Study Group of Hematology and Oncology (OSH). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to the treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of East German Study Group of Hematology and Oncology (OSH). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 205-212.
- Rajkumar S.V., Jacobus S., Callanderr N.S., et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple

myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (1):29-37.

- Reece DE, Masih-Khan E, Khan A et al. Phase I-II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide (Revlimid®) (CPR) for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma [abstract] *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116(21):3055
- Richardson P., Weller E., et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2010;116:679-686.
- 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 (26): 2609-2617.
- Richardson P.G., Delforge M., Beksac M., et al. Management of treatment-emergent neuropathy in multiple Myeloma. *Leukemia* 2011: 1-13.
- Richardson P.G., Jagannath S., Jakubowiak A.J, et al. Phase II Trial of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone In Patients (pts) with Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM): Updated Efficacy and Safety Data After >2 Years of Follow-up. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116:210:3049.
- Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. . Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110 (11): 3557-3560.
- Rodon Ph., Hulin C., Pegourie Br., et al. Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD) In Elderly Patients With Multiple Myeloma In First Relapse: Final Analysis Of The Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM) 2009-01 Trial. *Blood (ASH 2013 Annual Meeting Abstract)* 2013;122 (21):1971
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N.Engl. J. Med.* 2008; 359 (9): 906-917.
- San-Miguel J. F., Dimopoulos M.A., Stadtmauer E.A., Rajkumar S. V., Siegel D., Bravo M.-L., Olesnyckyj M., R.D. Knight, J.B. Zeldis, J.-L. Harousseau, D.M. Weber. Effects of Lenalidomide and Dexamethasone Treatment Duration on Survival in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide and Dexamethasone. *Clin*

Lymphoma Myeloma Leukemia 2010; 120:1-6.

- San-Miguel J., Harousseau J.-L., Joshua D., et al. Individualizing Treatment of Patients with Myeloma in the Era of Novel Agents. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (16):2761-2766.
- Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K et al. The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed/refractory myeloma patients; a phase I/II study. *Br J Haematol.* 2010;150(3):326-333
- Sonneveld P., Longen J.L.M. Dealing with Neuropathy in Plasma-Cell Dyscrasias. *American Society of Hematology Education Program Book* 2010: 423-430.
- Sonneveld P., Schmidt-Wolf I., et al. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2010;116, abstr 40.
- Stadtmauer E., Weber D., Niesvizky R., et al. Lenalidomide with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur.J.Haematology* 2009; 82 (6):426-432.
- Treatment of Multiple Myeloma and Related Disorders Ed. S. V. Rajkumar and R.A. Kyle. Cambridge University Press, 2009.
- van de Donk NW, Gorgun G, Groen RW et al. Lenalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Management and Research* 2012;4:253-268
- Vickrey E., Allen S., Mehta J. and Signal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple Myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115: 229-232.
- Weber D.M., Chen C., Niesvizky R., et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple Myeloma in North America. *N. Engl. J.Med.* 2007; 357: 2133-2142.
- Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и соавт. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получавших бортезомиб (велкейд). *Онкогематология* 2008; 3: 52-62.
- Вотякова О.М. Множественная миелома. В кн. «Руководство по

химиотерапии опухолевых заболеваний» под ред. Н.И.Переводчиковой. 3-е изд., доп. пер.- М.:Практическая медицина, 2011, стр.362-372.

- Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А. Использование велкейда при множественной миеломе. Тер.Архив. 2007; 79 (7): 70-73.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований России и странах СНГ 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20 (3)(приложение 1):1-156.
- Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013.-289 с.
- Менделеева Л.П. Современное лечение множественной миеломы, Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009; 2 (1): 64-65.
- Покровская О.С., Менделеева Л.П., Урнова Е.С., и др. Влияние бортезомиба на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у больных множественной миеломой. Тер. Архив. 2012;84(7): 35-41.