

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-360-369>

Эффективность комбинации бортезомиба, леналидомида и дексаметазона в качестве индукционной терапии у больных множественной миеломой, осложненной терминальной почечной недостаточностью

С.В. Семочкин^{1,2}, **Е.И. Желнова**^{1,2,3,4}, **В.И. Казей**^{1,2,5},
А.В. Черкасова^{1,2,6}, **А.Г. Никифорова**^{1,2,7},
Н.Ф. Фролова^{1,2,3,7}, **Е.А. Барях**^{1,2,3,4,8}, **К.В. Яцков**^{1,2,3},
Е.А. Каримова^{1,2,3}, **О.Н. Котенко**^{1,2,3}, **Е.Н. Мисюрина**^{1,2,3,4}

¹ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

² МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

⁴ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119048

⁵ Биоаналитическая лаборатория «Экзактэ Лабс», Научный пр-д, д. 20, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 117246

⁶ ООО «СМ-Клиника», Симферопольский б-р, д. 22, Москва, Российская Федерация, 117452

⁷ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, Москва, Российская Федерация, 127243

⁸ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Анализ собственного опыта применения схемы VRd в индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ), осложненной терминальной почечной недостаточностью (ТПН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее проспективное когортное исследование в период с февраля по октябрь 2019 г. включено 15 пациентов с впервые диагностиро-

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-360-369>

The Efficacy of Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Combination as Induction Therapy in Patients with Multiple Myeloma Complicated by the End-Stage Renal Disease

S.V. Semochkin^{1,2}, **E.I. Zhelnova**^{1,2,3,4}, **V.I. Kazey**^{1,2,5},
A.V. Cherkasova^{1,2,6}, **A.G. Nikiforova**^{1,2,7}, **N.F. Frolova**^{1,2,3,7},
E.A. Baryakh^{1,2,3,4,8}, **K.V. Yatskov**^{1,2,3}, **E.A. Karimova**^{1,2,3},
O.N. Kotenko^{1,2,3}, **E.N. Misyurina**^{1,2,3,4}

¹ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

² PA Gertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

³ Moscow City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhohnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

⁴ IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 korp. 2 Trubetskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119048

⁵ Exacte Labs Bioanalytical Laboratory, 20 korp. 2 Nauchnyi pr-d, Moscow, Russian Federation, 117246

⁶ SM Clinic, 22 Simferopolskii b-r, Moscow, Russian Federation, 117452

⁷ AI Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya ul., Moscow, Russian Federation, 127243

⁸ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

ABSTRACT

AIM. To analyze our own experience in the use of the VRd regimen in the induction therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) complicated by the end-stage renal disease (ESRD).

MATERIALS & METHODS. This prospective cohort trial enrolled 15 newly diagnosed MM patients with ESRD (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) in the period from February to October 2019.

ванной ММ с ТПН (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²). Планировалось проведение 6 оригинальных циклов индукции по схеме RVd: леналидомид 25 мг внутрь в дни 1, 4, 8, 11, 15 (прием после гемодиализа), бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно в дни 1, 4, 8, 11 и дексаметазон 20 мг внутрь или внутривенно в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. Забор крови для фармакокинетического анализа проводился до терапии (точка 0) и через 4, 24, 96 ч после приема первой дозы леналидомида на 1-м цикле RVd у 5 (33 %) пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста пациентов составила 67 лет (диапазон 55–74 года); женщин было 9, мужчин — 6. Все пациенты были зависимы от проведения гемодиализа. Медиана СКФ составила 6,3 (5,7; 12,5) мл/мин/1,73 м². Концентрация β2-микроглобулина в сыворотке у всех пациентов была > 5,5 мг/л (ISS III = 100 %). У 4 (26,7 %) из 15 пациентов достигнут почечный ответ (группа I), тогда как у 11 (73,3 %) — функция почек не восстановилась и сохранилась зависимость от гемодиализа (группа II). Общий (гематологический) ответ составил 80 % (ПР — 26,7 %, охЧР — 20 %, ЧР — 33,3 %). При медиане наблюдения 4,64 года 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у всех 15 пациентов составила 33,3 ± 12,2 %. В группе I (n = 4) продолжительность жизни пациентов была 4,45+, 1,81, 4,93+ и 4,68+ года. Из них 3 больных остаются под наблюдением, один умер. В группе II (n = 11; событий 9) медиана ОВ составила 1,75 года. Максимальная концентрация леналидомида в плазме отмечалась через 4 ч после приема первой дозы препарата — медиана 470 (364; 496) нг/мл. Через 24 ч концентрация леналидомида снизилась в 5,7 раза до 82 (54; 269) нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Предложенная нами оригинальная схема VRd обеспечивает высокие показатели общего ответа (80 %) и глубоких ремиссий (≥ охЧР 46,7 %). Оригинальность схемы VRd заключалась в прерывистом назначении леналидомида в дозе 25 мг в дни 1, 4, 8, 11 и 15 после процедур гемодиализа с достижением кумулятивной дозы препарата 125 мг за 21-дневный цикл. Максимальная концентрация леналидомида (C_{max}) не превышала таковую у пациентов с нормальной функцией почек и постепенно снижалась к моменту проведения следующего гемодиализа и очередного приема препарата. Частота и тяжесть нежелательных явлений не превышали таковые при использовании аналогичных схем лечения у больных ММ с ТПН, зависимых от гемодиализа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, леналидомид, терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, цилиндрическая нефропатия.

Получено: 9 мая 2024 г.

Принято в печать: 6 сентября 2024 г.

Для переписки: Сергей Вячеславович Семочкин, д-р мед. наук, профессор, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

Для цитирования: Семочкин С.В., Желнова Е.И., Казей В.И. и др. Эффективность комбинации бортезомиба, леналидомида и дексаметазона в качестве индукционной терапии у больных множественной миеломой, осложненной терминальной почечной недостаточностью. Клиническая онкогематология. 2024;17(4):360–9. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-360-369.

Six original RVd induction cycles were planned: lenalidomide 25 mg per os on Days 1, 4, 8, 11, and 15 (administered after hemodialysis), bortezomib 1.3 mg/m² subcutaneously on Days 1, 4, 8, and 11, as well as dexamethasone 20 mg per os or IV on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12. Blood sampling for pharmacokinetic analysis was performed in 5 (33 %) patients prior to therapy (end-point 0) as well as 4, 24, and 96 hours after the first lenalidomide dose during the 1st RVd cycle.

RESULTS. The median age of patients was 67 years (range 55–74 years); there were 9 women and 6 men. All of them were hemodialysis-dependent. The median GFR was 6.3 (5.7; 12.5) mL/min/1.73 m². In all patients, the serum β2-microglobuline concentration was > 5.5 mg/L (ISS III = 100 %). In 4 (26.7 %) out of 15 patients, renal response was achieved (group I), whereas 11 (73.3 %) patients showed no renal recovery and remained hemodialysis-dependent (group II). Overall (hematologic) response was 80 % (CR 26.7 %, VGPR 20 %, PR 33.3 %). With the median follow-up of 4.64 years, the 5-year overall survival (OS) in all 15 patients was 33.3 ± 12.2 %. In group I (n = 4), life expectancy of patients was 4.45+, 1.81, 4.93+, and 4.68+ years. Out of them, 3 patients are being further followed-up, one died. In group II (n = 11; 9 events), the median OS was 1.75 years. The median maximum serum lenalidomide concentration as reported 4 hours after the first dose of the drug administration was 470 (364; 496) ng/mL. After 24 hours, the lenalidomide concentration decreased 5.7-fold to 82 (54; 269) ng/mL.

CONCLUSION. The proposed original VRd regimen ensures high rates of overall response (80 %) and deep remissions (≥ VGPR 46.7 %). The originality of the VRd regimen consisted in intermittent administration of 25 mg lenalidomide on Days 1, 4, 8, 11, and 15 after hemodialysis reaching a cumulative dose of 125 mg per 21-day cycle. The maximum lenalidomide concentration (C_{max}) did not exceed that in patients with normal renal function and gradually decreased by the next hemodialysis session and the next drug administration. The incidence and severity of adverse events did not exceed those resulting from similar regimens for treatment of hemodialysis-dependent MM patients with ESRD.

KEYWORDS: multiple myeloma, lenalidomide, end-stage renal disease, hemodialysis, cast nephropathy.

Received: May 9, 2024

Accepted: September 6, 2024

For correspondence: Prof. Sergei Vyacheslavovich Semochkin, MD, PhD, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

For citation: Semochkin S.V., Zhelnova E.I., Kazey V.I., et al. The Efficacy of Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Combination as Induction Therapy in Patients with Multiple Myeloma Complicated by the End-Stage Renal Disease. Clinical oncohematology. 2024;17(4):360–9. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-360-369. (In Russ).

ВВЕДЕНИЕ

Поражение почек является одним из наиболее частых осложнений множественной миеломы (ММ) и второй по частоте причиной летального исхода при этом заболевании [1, 2]. В дебюте ММ до 50 % больных имеют умеренные или тяжелые нарушения функции почек [3]. По данным некоторых авторов, возникновение потребности в заместительной почечной терапии (диализе) у пациентов с миеломной нефропатией определяет крайне неблагоприятный прогноз, даже если произошло восстановление функции почек [2]. Причин для нарушения функции почек у пациентов с ММ достаточно много. Самой характерной является цилиндровая (cast) нефропатия, возникающая в результате преципитации в дистальных отделах почечных канальцев моноклональных свободных легких цепей (СЛЦ), секретируемых опухолевыми плазматическими клетками, с белком Тамма—Хорсфалла (уромодулином) [4]. Кроме того, возможно поражение клубочков почек моноклональными СЛЦ при AL-амилоидозе и болезни отложения легких цепей [5, 6]. Ввиду того, что большинство пациентов с ММ — это пожилые люди, они могут иметь сопутствующие заболевания (гипертоническую болезнь или сахарный диабет), которые, в свою очередь, также приводят к ухудшению функциональных возможностей почек [7].

Комбинация бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (схема VRd) в настоящее время рассматривается как один из лучших подходов к лечению пациентов с впервые диагностированной (ВД) ММ вне зависимости от возможности проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [8]. У больных ММ с нарушением функции почек «золотым стандартом» терапии традиционно считаются схемы на основе бортезомиба, что обусловлено внепочечным метаболизмом этого препарата, ограниченной токсичностью, высокой частотой почечных ответов и достижения независимости от гемодиализа [9]. Снижения дозы бортезомиба не требуется при любой степени тяжести поражения почек; кроме того, препарат не выводится из кровотока в процессе проведения гемодиализа [10]. Леналидомид — второй компонент схемы VRd, представляет собой иммуномодулирующий препарат 2-го поколения с многогранной противомиеломной активностью, включающей как прямое ингибирование клеток ММ, так и опосредованное воздействие на них через NK/T-клеточный иммунитет и стромальное микроокружение опухоли [11]. В связи с тем, что леналидомид в основном экскретируется почками, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) будет приводить к увеличению экспозиции препарата в плазме и повышению токсичности терапии [12]. При назначении леналидомида требуется редукция дозы в соответствии с расчетной СКФ (рСКФ) [3]. В на-

стоящее время накоплен большой опыт применения леналидомида у пациентов с миеломной нефропатией, однако большинство исследований выполнено у пациентов с нетяжелой степенью ухудшения функции почек (СКФ 45–60 мл/мин) [13]. Данные по использованию схем на основе леналидомида у больных с терминальной стадией поражения почек крайне ограничены [14].

Учитывая приведенные выше соображения, **цель настоящего исследования** заключается в анализе собственного опыта применения схемы VRd в индукционной терапии у пациентов с ВД ММ, осложненной терминальной почечной недостаточностью (ТПН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование в период с 08.02.2019 по 10.10.2019 г. было включено 15 пациентов с ВД ММ с ТПН (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²). Для расчета СКФ использовали формулу CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [15]. Все пациенты получали заместительную почечную терапию, проводимую стандартными высокопоточными гемодиализаторами с модифицированными полисульфовыми мембранами площадью 1,5–2,0 м². Все виды терапии в рамках представленной работы осуществлялись в условиях ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы.

Инициальное обследование больных предусматривало сбор анамнеза, физикальный осмотр, выполнение стандартных лабораторных тестов, включая определение концентрации β2-микроглобулина, общего белка и белковых фракций крови, кальция и креатинина крови, иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи, биопсию костного мозга и стандартное рентгенологическое исследование костной системы, а при наличии показаний — КТ или МРТ костей и мягких тканей. Молекулярно-цитогенетическое исследование выполнено по аспирату костного мозга с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) у 10 (67 %) больных с применением стандартного набора диагностических зондов: t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(11;14), +1q21, del(1p32), del(6q21), del(17p13) и del(13q14). Концентрация СЛЦ в крови определена только у 2 пациентов и не анализировалась.

Данные по нежелательным явлениям собраны из первичной медицинской документации и ограничены первыми 6 циклами индукционной терапии по схеме RVd. Нежелательные явления классифицировали в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 4.0 [16]. Всем пациентам обеспечивалась сходная сопроводительная терапия.

В соответствии с условиями исследования все больные должны были получить 6 оригинальных циклов индукционной терапии по схеме RVd согласно дозовому режиму, представленному в табл. 1.

Таблица 1. Дозовый режим комбинации RVd (цикл 21 день)

Леналидомид	Бортезомиб	Дексаметазон
25 мг внутрь в 1, 4, 8, 11 и 15-й дни (после процедур гемодиализа)	1,3 мг/м ² подкожно в 1, 4, 8 и 11-й дни	20 мг внутрь или внутривенно в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни

Оригинальность схемы VRd заключалась в прерывистом назначении леналидомида в дозе 25 мг в 1, 4, 8, 11 и 15-й дни. Учитывая то, что леналидомид преимущественно экскретируется с мочой в неизменном виде и не подвергается внутрипеченочному метаболизму, у диализ-зависимых пациентов с ТПН можно ожидать относительное сохранение терапевтической концентрации препарата в интервале между процедурами гемодиализа. Кумулятивная доза леналидомида в отработанной нами схеме VRd составляет 125 мг на 21-дневный цикл. При использовании наиболее часто рекомендуемого у диализ-зависимых пациентов с ММ непрерывного приема леналидомида по 5 мг в дни 1–14/21 кумулятивная доза составит лишь 70 мг на цикл, что представляется менее эффективным.

Особенности последующего лечения определялись реальной клинической практикой и никак не ограничивались рамками данного исследования.

Определение концентрации леналидомида в плазме было выполнено 5 (33 %) пациентам. Кровь в объеме 4 мл забирали из периферической вены во временной точке 0 и через 4, 24, 96 ч после приема первой дозы препарата в 1-м цикле RVd. В точке +96 ч предполагалось, что пациент еще не получил 2-ю дозу леналидомида, но уже произошла одна плановая процедура гемодиализа после приема 1-й дозы препарата. Концентрацию леналидомида определяли с помощью валидированного метода на масс-спектрометре SCIEX Triple Quad 5500 LC-MS/MS (Sciex, Канада) [17]. Под порогом чувствительности метода рассматривали концентрацию леналидомида более 2 нг/мл. Процедура забора крови для определения концентрации препарата предусматривала подписание пациентами соответствующего информированного согласия.

При оценке почечного ответа руководствовались критериями Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG) 2023 г. [3]. Минимальный почечный ответ регистрировали при увеличении рСКФ от исходного уровня (< 15) до 15–29 мл/мин/1,73 м², частичный почечный ответ — в случае улучшения СКФ до 30–50 мл/мин/1,73 м². Любой почечный ответ предусматривает отсутствие зависимости от гемодиализа. С аналитической целью в работе были выделены две когорты пациентов, учитывая достижение (группа I; n = 4) или недостижение почечного ответа и сохранение зависимости от диализа (группа II; n = 11). Противоопухолевый ответ оценивали по критериям IMWG 2016 г. [18].

Статистический анализ

Для построения кривой общей выживаемости (ОВ) продолжительность жизни рассчитывали от даты начала терапии до даты смерти или последнего контакта с больным. Сравнение показателей выживаемости между группами проводили с помощью логрангового теста. Показатели выживаемости рассчитаны по методу Каплана—Мейера. Срез данных выполнен по состоянию на 20.03.2024 г. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS 26 (IBM Ltd., США).

Таблица 2. Характеристика больных множественной миеломой, включенных в настоящее исследование (n = 15)

Показатель	Число пациентов
Медиана (диапазон) возраста, лет	66,9 (55,4–74,2)
> 65 лет	9 (60 %)
Мужской пол	6 (40 %)
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	6,3 (5,7; 12,5)
Тип секретируемого М-протеина	
VJРк	5 (33,4 %)
IgDк	2 (13,3 %)
IgGк	6 (40,0 %)
IgGλ	2 (13,3 %)
Гемоглобин, г/л	89 (55; 106)
< 100 г/л	13 (86,7 %)
Остеодеструктивный синдром	11 (73,3 %)
ЛДГ (норма 125–220), ед./л	278 (187; 380)
> 220 ед./л	6 (40 %)
Кальций крови > 2,65 ммоль/л	4 (26,7 %)
ПК костного мозга, %	21,6 (10,8; 43,2)
FISH (выполнено у 10 пациентов)	
Множественные трисомии	2 (20 %)
t(11;14)(q13;q32)	3 (30 %)
del(6q21)	1 (10 %)
Рearанжировки 14q32/IGH (без установленной хромосомы партнера)	1 (10 %)
del(17p13)/TP53	3 (30 %)
del(13q14)	4 (40 %)
Без находок	
Стадия III по ISS	15 (100 %)
Сопутствующие заболевания	
ИБС	4 (26,7 %)
Гипертоническая болезнь	9 (60,0 %)
ХСН (1–2-й класс NYHA)	8 (53,3 %)
Сахарный диабет 2-го типа	2 (13,3 %)
Локализованный AL-амилоидоз легкого	1 (6,7 %)
Другие злокачественные опухоли в стадии ремиссии	3 (20,0 %)

Номинальные показатели представлены как n (%), количественные — как медиана (Q25; Q75).

VJР — белок Бенс-Джонса; ISS — Международная система стадирования; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПК — плазматические клетки; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Медиана возраста больных ко времени начала терапии составила 67 лет (диапазон 55–74 года). Старше 65 лет было 9 (60 %) пациентов. По условиям включения в исследование пациенты были зависимыми от проведения заместительной почечной терапии (гемодиализа). Медиана СКФ к началу индукционной противоопухолевой терапии составила 6,3 (5,7; 12,5) мл/мин/1,73 м². У всех пациентов концентрация β2-микроглобулина сыворотки была выше 5,5 мг/л (ISS III — 100 %). Остеодеструктивный синдром подтвержден у 11 (73,3 %) пациентов, гиперкальциемия — у 4 (26,7 %), анемия (гемоглобин < 100 г/л) — у 13 (86,7 %). У 1 из 10 пациентов, которым было выполнено FISH-исследование, выявлена абберрация высокого цитогенетического риска — del(17p), а все остальные наблюдения трактовались как стандартный риск.

Таблица 3. Результаты индукционной терапии по схеме VRd у больных ММ, осложненной ТПН

Ответ	Группа I (n = 4)	Группа II (n = 11)	Всего (n = 15)
Почечный ответ			
Общий (\geq МПО)	4 (100 %)	0 (0 %)	4 (26,7 %)
Частичный	1 (25,0 %)	0 (0 %)	1 (6,7 %)
Минимальный	3 (75,0 %)	0 (0 %)	3 (20,0 %)
Гематологический ответ			
Общий (\geq ЧР)	4 (100 %)	8 (72,7 %)	12 (80,0 %)
ПР	1 (25,0 %)	3 (27,3 %)	4 (26,7 %)
охЧР	1 (25,0 %)	2 (18,2 %)	3 (20,0 %)
ЧР	2 (50,0 %)	3 (27,3 %)	5 (33,3 %)
Стабилизация	0 (0 %)	1 (9,1 %)	1 (6,7 %)
Не оценен (смерть в первые 60 дней)	0 (0 %)	2 (18,2 %)	2 (13,3 %)
Медиана (диапазон) выполненных циклов индукционной терапии VRd	3 (2–6)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥ 4 циклов	2 (50,0 %)	4 (36,4 %)	6 (40,0 %)

ММ — множественная миелома; МПО — минимальный почечный ответ; охЧР — очень хорошая ЧР; ПР — полная ремиссия; ТПН — терминальная почечная недостаточность; ЧР — частичная ремиссия.

Большинство пациентов имели клинически значимую сопутствующую патологию, влияющую на функцию почек, включая гипертоническую болезнь у 9 (60 %) больных и сахарный диабет 2-го типа — у 2 (20 %). У 1 пациентки за 3 года до диагностики ММ выполнена резекция доли легкого по поводу ограниченного AL-амилоидоза. Предполагалось, что у всех пациентов имела место цилиндровая (cast) нефропатия, однако морфологическая верификация по условиям исследования не требовалась. Больные с AL-амилоидозом как очевидной причиной поражения почек (неселективная протеинурия, нефротический синдром) в данное исследование не включались. 3 пациента имели анамнестические указания на радикальное лечение других злокачественных опухолей (таких, как колоректальный рак, рак щитовидной железы и рак молочной железы) без признаков прогрессирования или рецидива на текущий момент времени.

Данные по ответу на противоопухолевую терапию представлены в табл. 3. Почечный ответ (ПО) достигнут у 4 (26,7 %) пациентов (группа I), включая 1 случай частичного ПО и 3 — минимального ПО. У 11 (73,3 %) больных (группа II) функция почек не восстановилась и сохранялась зависимость от гемодиализа.

В целом у 12 (80 %) больных достигнут гематологический (противоопухолевый) ответ, включая 26,7 % полных ремиссий (ПР), 20 % очень хороших частичных ремиссий (охЧР) и 33,3 % частичных ремиссий. Анализируемые группы не отличались по частоте и глубине гематологического ответа. Глубокий ответ (\geq охЧР) в группе I был подтвержден у 2 из 4 vs 5 из 9 пациентов с известным ответом в группе II. В первые 60 дней индукционной терапии умерло 2 (13,3 %) пациента из группы II. Летальных исходов на ранних сроках наблюдения в группе I не было.

При медиане наблюдения 4,64 года (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 4,45–4,93 года) показатель 5-летней ОБ у всех 15 пациентов составил

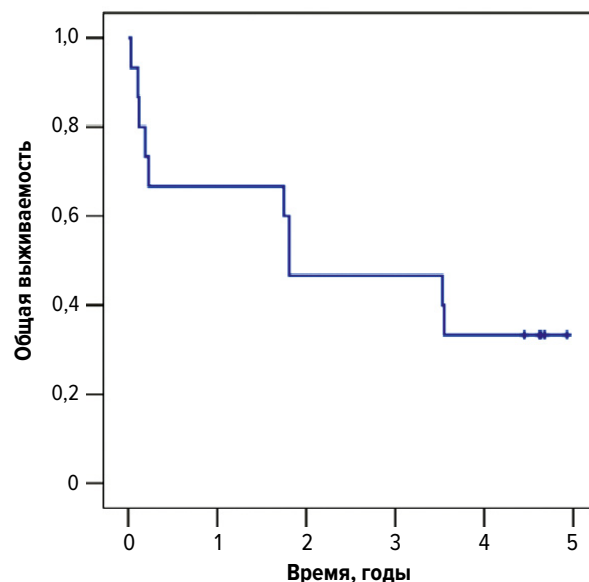


Рис. 1. 5-летняя общая выживаемость пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной терминальной почечной недостаточностью ($33,3 \pm 12,2$ %; $n = 15$; 10 событий)

Fig. 1. The 5-year overall survival of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by the end-stage renal disease (33.3 ± 12.2 %; $n = 15$; 10 events)

$33,3 \pm 12,2$ % (рис. 1), медиана ОБ — 1,81 года (95% ДИ 0–4,06 года). Помимо 2 наблюдений ранней летальности причинами смерти были непосредственное прогрессирование ММ ($n = 4$), COVID-19 ($n = 2$), другие инфекции и вторая злокачественная опухоль (меланома) — по 1 случаю соответственно.

Различий в показателях ОБ между пациентами с достигнутой и недостигнутой ПР на фоне индукционной терапии по схеме RVd не получено. При этом просматривается тенденция к улучшению ОБ у пациентов с восстановлением функции почек. В группе I ($n = 4$) продолжительность жизни пациентов составила 4,45+, 1,81, 4,93+ и 4,68+ года. Трое из них остаются под наблюдением, один — умер. В группе II ($n = 11$; умерло 9) медиана ОБ составила 1,75 года.

Анализ прогностической значимости молекулярно-цитогенетических находок в проанализированной группе пациентов представлен в табл. 4.

Ко времени подготовки данной публикации 3 из 4 пациентов без находок при FISH-исследовании и 1 — со множественными трисомиями нечетных хромосом оставались под наблюдением. Самым частым вариантом среди выявленных хромосомных aberrаций оказалась $t(11;14)$ у 3 (30 %) пациентов. 1 пациент с $t(11;14)$ умер в ранние сроки лечения от сепсиса и прогрессирующей полиорганной недостаточности, а двое других прожили около 3,5 года и умерли вследствие прогрессирования ММ.

С учетом оригинального дозового режима применения леналидомида в схеме RVd одной из целей настоящего исследования была оценка концентрации препарата в крови. Результаты фармакокинетического исследования представлены на рис. 2.

Максимальная концентрация леналидомида отмечалась через 4 ч после приема первой капсулы

Таблица 4. Клинические и лабораторные показатели у пациентов с оцененным FISH-статусом (n = 10)

Возраст, лет	Пол	Тип М-протеина	ЛДГ*, ед./л	ПК КМ, %	FISH	Почечный ответ	ПЖ, годы
55,4	М	IgDκ	613	84,8	Нет	Нет	1,81
64	М	IgGκ	210	10,8	Нет	Нет	4,64+
63,9	М	IgGκ	174	11,2	Нет	Да	4,68+
74,2	Ж	IgGλ	249	21,6	Нет	Да	4,93+
71,7	Ж	VJРκ	376	31,0	Множественные трисомии	Нет	0,12
58,4	Ж	IgGκ	355	26,4	Множественные трисомии, del(6q21), del(13q14)	Да	4,45+
67	Ж	VJРκ	173	11,9	14q32/IGH	Нет	1,75
66,9	Ж	VJРκ	185	10,5	t(11;14)(q13;q32)	Нет	3,53
69,9	М	VJРκ	390	68,8	t(11;14)(q13;q32), del(13q14)	Нет	3,55
63,6	Ж	IgGκ	280	68,0	t(11;14)(q13;q32), del(17p13), del(13q14)	Нет	0,03

VJР — белок Бенс-Джонса; FISH — флюоресцентная гибридизация *in situ*; КМ — костный мозг; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПЖ — продолжительность жизни; ПК — плазматические клетки.

* Референсные значения ЛДГ 125–220 ед./л.

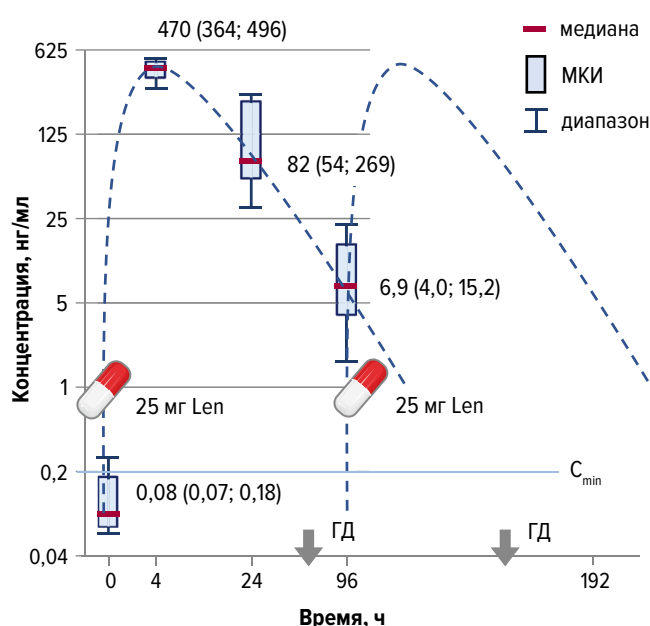


Рис. 2. Концентрация леналидомида в плазме после однократного приема препарата в дозе 25 мг у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (n = 5), осложненной терминальной почечной недостаточностью

C_{min} — порог чувствительности метода; Len — леналидомид; ГД — гемодиализ; МКИ — межквартильный интервал.

Fig. 2. The serum lenalidomide concentration after a single 25-mg dose in patients with newly diagnosed multiple myeloma (n = 5) complicated by the end-stage renal disease

C_{min} — method sensitivity threshold; Len — lenalidomide; ГД — hemodialysis; МКИ — interquartile range.

препарата (25 мг) — медиана 470 (364; 496) нг/мл. Через 24 ч наблюдалось снижение концентрации препарата в 5,7 раза до 82 (54; 269) нг/мл. Во временной точке 96 ч, которой предшествовала одна процедура гемодиализа, определяли остаточную концентрацию препарата 6,9 (4,0; 15,2) нг/мл.

Анализ клинически значимых нежелательных явлений, развившихся на протяжении первых 6 циклов RVd, представлен в табл. 5.

Гематологическая токсичность противоопухолевой терапии по схеме RVd оказалась вполне приемлемой. Зарегистрировано по 2 (13,3 %) случая нейтропении и тромбоцитопении IV степени тяжести.

Таблица 5. Клинически значимые проявления токсичности индукционной терапии по схеме RVd у больных ММ, осложненной ТПН

Показатель	Число пациентов (n = 15)
Гематологическая токсичность (IV степень тяжести)	
Анемия	2 (13,3 %)
Нейтропения	2 (13,3 %)
Тромбоцитопения	2 (13,3 %)
Инфекционные осложнения (III–IV степень тяжести)	
Пневмония	11 (73,3 %)
Инвазивный аспергиллез легких	1 (6,7 %)
Сепсис	4 (26,7 %)
Катетер-ассоциированные инфекции кровотока	3 (20,0 %)
Энтероколит (<i>Clostridioides difficile</i>)	3 (20,0 %)
Вирусный менингоэнцефалит	1 (6,7 %)
Абсцесс почки	1 (6,7 %)
Дисциркуляторная энцефалопатия	2 (13,3 %)
Токсическая кардиомиопатия	2 (13,3 %)
Периферическая нейропатия (II–II степень тяжести)	5 (33,3 %)
Тромбозы	
Артериовенозная фистулы	1 (6,7 %)
Глубоких вен нижних конечностей	1 (6,7 %)

ММ — множественная миелома; ТПН — терминальная почечная недостаточность.

Самыми частыми проблемами были инфекционные осложнения: пневмония у 11 (73,3 %) больных, сепсис — у 4 (26,7 %), катетер-ассоциированные инфекции кровотока и псевдомембранозный колит — по 3 (20 %) наблюдения. У 2 (13,3 %) пациентов диагностирована токсическая кардиомиопатия.

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве опубликованных исследований поражение почек при ММ ассоциировалось с ограниченной ОВ и риском ранней летальности [19–21]. В мета-анализе 11 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в 2005–2019 гг., показано, что у больных ВД ММ с миеломной нефропатией риск прогрессирования или смерти был статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной функ-

Таблица 6. Данные литературы по фармакокинетике и режимам назначения леналидомида при почечной недостаточности разной степени тяжести у больных ММ

рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	Рекомендуемая доза* леналидомида (IMWG, 2023) [3]	Фармакокинетика леналидомида [26]			
		t _{1/2} , ч	C _{max} , нг/мл	AUC, нг · ч/мл	CL/F, мл/мин
≥ 60	25 мг/сут	3,14	461 ± 40 (n = 10)	1747 ± 27	239 ± 27
30–59	10 мг/сут (возможна эскалация дозы до 25 мг/сут)	6,9	232 ± 23 (n = 7)	1800 ± 14	92,6 ± 13,5
15–29	15 мг через день или 10 мг/сут (возможна эскалация дозы до 15 мг/сут)	9,47	426 ± 19 (n = 5)	2329 ± 28	53,4 ± 28,4
< 15	5 мг/сут (возможна эскалация дозы до 15 мг/сут)	21,1	130 ± 35 (n = 6)	2020 ± 22	41,2 ± 21,5

AUC — площадь под фармакокинетической кривой; CL/F — соотношение клиренса/биодоступности; C_{max} — максимальная концентрация; IMWG — Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы; t_{1/2} — период полувыведения; ММ — множественная миелома; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

* Схема назначения 1–21/28 дней.

цией почек (отношение рисков [ОР] 1,07; 95% ДИ 1,001–1,046; $p = 0,05$) [22]. Сходная закономерность в этой аналитической работе подтверждена для пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ (ОР 1,20; 95% ДИ 1,003–1,431; $p = 0,05$). При этом, несмотря на то что улучшение функции почек на фоне терапии связано с улучшением показателей выживаемости, конечные результаты у больных с поражением почек все равно оказываются хуже, чем у пациентов с нормальной функцией почек [19]. Миеломная нефропатия потенциально обратима, по крайней мере при условии своевременного начала системной противоопухолевой терапии до того момента, пока не произошла необратимая гибель функциональной ткани почек. Первоочередной целью лечения в такой ситуации является быстрое подавление секреции СЛЦ [3].

Препаратом выбора у больных ВД ММ с ТПН по-прежнему остается первый ингибитор протеасом бортезомиб [23]. Схема PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон) в исследовании II фазы, включавшем 68 пациентов с ВД ММ и острым почечным повреждением (медиана рСКФ 20,5 мл/мин/1,73 м², диапазон 3,7–49,9 мл/мин/1,73 м²), показала достаточно высокую частоту общего гематологического и почечного ответов — 72 и 62 % соответственно [24]. Еще в одном аналогичном исследовании бортезомиб-содержащих схем участвовало 83 пациента с ВД ММ (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), включая 31 больного с ТПН, требующей гемодиализа [25]. Лечение по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) получили 45 % больных. Частота почечного ответа составила 65 % во всей когорте и 48 % у пациентов, зависимых от диализа. В нашем ранее опубликованном ретроспективном исследовании участвовало 46 больных ВД ММ с ТПН, требующей проведения гемодиализа, со средним значением рСКФ 6 (95% ДИ 4,4–7,6) мл/мин/1,73 м² [21]. Все пациенты получали лечение по бортезомиб-содержащим схемам, включая VCD в 63 % случаев. Общий гематологический ответ составил 85,3 %, ПР — 14,7 %. Почечный ответ установлен у 23,5 % пациентов. При медиане наблюдения 32,1 мес. 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 30,5 %, 3-летняя ОВ — 42,3 %.

Леналидомид выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде, в связи с чем его следует

дозировать в соответствии с функциональными возможностями почек (табл. 6) [3, 26].

Максимальная концентрация леналидомида у здоровых мужчин и пациентов с сохранной функцией почек отмечается в диапазоне 0,5–2 ч после приема внутрь [26]. Леналидомид в основном (82 %) выводится в неизмененном виде с мочой [27]. Связывание леналидомида с белками крови равно около 35–45 % [12]. Период полувыведения (t_{1/2}) леналидомида из плазмы составляет примерно 3–4 ч при адекватной функции почек и увеличивается до 21 ч в случае ТПН. За одну стандартную процедуру 4-часового гемодиализа из циркуляции выводится 31 % дозы леналидомида.

Формально считается, что редукция дозы леналидомида в соответствии с рСКФ необходима для ограничения токсичности и не снижает эффективность терапии [3]. Предложенные рекомендации основываются на сходных показателях AUC в указанных когортах пациентов с разным состоянием функции почек. Между тем, как видно из данных, представленных в табл. 6, при приеме леналидомида в дозе 5 мг в сутки максимальная концентрация (C_{max} 130 нг/мл) и соотношение клиренса/биодоступности (CL/F 41,2 мл/мин) у пациентов с ТПН существенно ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек (C_{max} 461 нг/мл, CL/F 239 мл/мин), получающих 25 мг препарата ежедневно [26]. Доза леналидомида 10 мг в сутки у больных с умеренным нарушением функции почек (C_{max} 232 нг/мл, CL/F 92,6 мл/мин) также проигрывает 25 мг при сохранной функции почек. Сходная закономерность была отмечена в другом исследовании, в котором после 4 циклов Rd у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина [CrCl] 30–59 мл/мин) доза леналидомида 10 мг/сут была явно недостаточной [13]. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (CrCl < 30 мл/мин) вначале получали адекватную дозу леналидомида, но после улучшения функции почек фактически лечились заниженной дозой препарата [13].

В представленном нами исследовании через 4 ч после приема 25 мг леналидомида медиана концентрации препарата составила 470 (364; 496) нг/мл, что вполне сопоставимо с литературными данными по максимальной концентрации (C_{max}) после приема тех

же 25 мг у пациентов с нормальной функции почек в 2 исследованиях, которая составляла 461 ± 40 [26] и 413 ± 151 нг/мл [13] соответственно. Через 24 ч мы зарегистрировали снижение концентрации препарата в 5,7 раза до 82 (54; 269) нг/мл. Если ориентироваться на данные F. Bridoux и соавт., пиковая концентрация (t_{max}) леналидомида в плазме у пациентов с ТПН приходится на срок 2,6 ч (диапазон 0,5–6,1 ч) (рис. 3); наша временная точка +4 ч вполне укладывается в указанный диапазон.

В соответствии с рекомендациями IMWG (2023) при удовлетворительной переносимости возможна эскалация дозы леналидомида [3]. В исследовании I–II фазы PrECOG был сделан вывод о том, что пациентам с $CrCl \geq 30$ мл/мин леналидомид можно назначать в полной дозе 25 мг в сутки (схема 1–21/28 дней). Пациентам с $CrCl < 30$ мл/мин, включая зависимых от гемодиализа, допустимо назначать до 15 мг препарата в ежедневном режиме [28]. В группе диализ-зависимых пациентов ($n = 14$), получавших леналидомид в дозе 15 мг/сут, частота и структура нежелательных явлений III степени и выше не отличались от таковых у пациентов, которым были назначены меньшие дозы препарата ($p = 0,28$). Еще в одном фармакокинетическом исследовании ($n = 30$) по результатам разового приема 25 мг леналидомида у пациентов с разной тяжестью утраты функции почек было выполнено моделирование показателя площади под фармакокинетической кривой (AUC) [12]. По результатам работы авторы рекомендовали при $CrCl < 30$ мл/мин использовать леналидомид в дозе 15 мг 3 раза в неделю с возможностью последующей эскалации дозы при удовлетворительной переносимости. В итальянском исследовании реальной практики пациентам с рецидивирующей/рефрактерной MM с медианным значением $CrCl$ 36,4 мл/мин (диапазон 18–50 мл/мин) леналидомид назначали в дозе 25 мг через день (схема Rd в дни 1–21/28) [29]. Частота общего гематологического и почечного ответов составила 66,5 и 61,1 % соответственно. Авторы не зарегистрировали ни одного эпизода миелотоксичности IV степени и возникновения серьезных нежелательных явлений.

В ретроспективной публикации Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR) были проанализированы результаты лечения по схемам VRd ($n = 914$) и VCD ($n = 211$) в качестве индукционных режимов перед высокодозной химиотерапией с последующей аутоТГСК (2013–2018 гг.) [30]. У $1/3$ больных имелись признаки умеренной или тяжелой почечной недостаточности ($pСКФ < 60$ мл/мин/ $1,73$ м²). Функция почек восстанавливалась ($pСКФ \geq 60$ мл/мин/ $1,73$ м²) у 178 (71 %) из 214 и 44 (43 %) из 105 пациентов при лечении по схемам VRd и VCD соответственно. У больных с почечной недостаточностью отмечалось значимое преимущество терапии по схеме VRd перед схемой VCD по 5-летней ОВ (84 vs 60 %; $p = 0,008$).

В первые 60 дней (ранняя летальность) в нашем исследовании умерло 2 (13,3 %) из 15 пациентов. В предыдущем исследовании с использованием бортезомиб-содержащих схем без леналидомида в сходной когорте диализ-зависимых больных в ранние сроки умерло 6 (13 %) из 46 пациентов при тех же

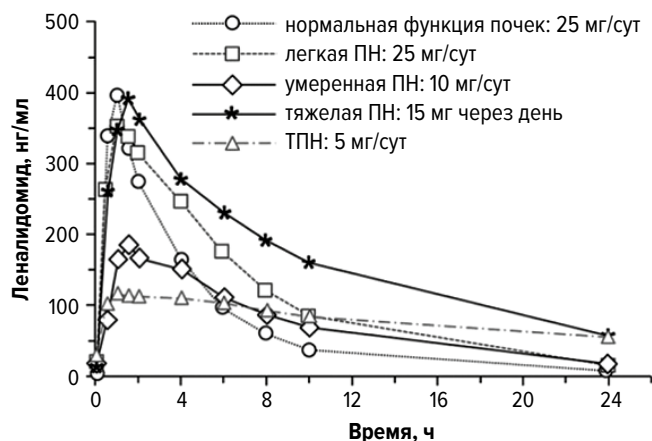


Рис. 3. Динамика средней концентрации леналидомида в плазме в течение суток после приема очередной дозы препарата на 5-й день противопухоловой терапии по схеме Rd у больных MM с разной степенью сохранности функции почек и соответствующим дозовым режимом (цит. по [26])

ПН — почечная недостаточность; ТПН — терминальная почечная недостаточность.

Fig. 3. Changes in the mean serum lenalidomide concentration during 24 hours after the next dose administration on Day 5 of Rd chemotherapy regimen in MM patients with various degrees of renal function and appropriate dosing regimens (quoted from [26])

ПН — renal impairment; ТПН — end-stage renal disease.

условиях сопроводительной терапии [21]. В исследовании M.A. Dimoroulos и соавт. при лечении по бортезомиб-содержащим схемам в первые 60 дней умерло 6 (12 %) из 83 пациентов, включая 2 диализ-зависимых [25]. В многоцентровом исследовании в Китае изучалась эффективность лечения 334 больных ВД MM с миеломной нефропатией [31]. Лечение по бортезомиб-содержащим схемам получали 83,5 % пациентов. В первые 60 дней умерло 6 (14 %) из 43 диализ-зависимых пациентов.

В настоящем исследовании увеличения частоты почечного ответа (26,7 %) на схему VRd по сравнению с тем, что мы зарегистрировали ранее на бортезомиб-содержащих схемах без леналидомида (23,5 %), не выявлено [21]. Не вызывает сомнений, что новые препараты (CELMoD, моноклональные антитела) могут позволить повысить частоту почечного ответа и возможность достижения независимости от диализа. Роль аутоТГСК в достижении независимости от диализа не совсем ясна, но в некоторых работах была показана возможность достижения почечного ответа в результате реализации данной опции [32, 33]. В нашей работе аутоТГСК не выполнялась ни у одного пациента, возможно, вследствие того, что по времени исследование совпало с началом пандемии COVID-19, когда произошло значительное перераспределение медицинских ресурсов [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отработанный нами режим назначения схемы VRd показал в целом высокую частоту общего гематологического ответа (80 %) и глубоких ремиссий (\geq охЧР 46,7 %). Частота и тяжесть нежелательных явлений не превысили таковые при схожих программах терапии

у пациентов с ТПН, зависимых от диализа. Ранняя летальность оказалась сопоставимой с данными других авторов. Изучение фармакокинетики леналидомида при назначении в максимальной дозе 25 мг 3 раза в неделю показало приемлемые характеристики t_{\max} и динамики элиминации препарата. Дальнейшие исследования могут быть нацелены на совершенствование ранней диагностики cast-нефропатии врачами первичного звена, идентификацию факторов риска необратимости ТПН и разработку более совершенных схем индукционной терапии.

УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

С.В. Семочкин, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. S.V. Semochkin, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: С.В. Семочкин, Е.Н. Мисюрин.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: С.В. Семочкин, Е.И. Желнова, В.И. Казей.

Подготовка рукописи: С.В. Семочкин.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: S.V. Semochkin, E.N. Misyurina.

Data collection and processing: all authors.

Data analysis and interpretation: S.V. Semochkin, E.I. Zhelnova, V.I. Kazey.

Manuscript writing: S.V. Semochkin.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

С.В. Семочкин — <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Е.И. Желнова — <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

В.И. Казей — <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

А.В. Черкасова — <https://orcid.org/0000-0002-5983-4953>

А.Г. Никифорова — <https://orcid.org/0000-0002-5719-0787>

Н.Ф. Фролова — <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>

Е.А. Барях — <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

К.В. Яцков — <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>

Е.А. Каримова — <https://orcid.org/0000-0001-7603-1741>

О.Н. Котенко — <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>

Е.Н. Мисюрин — <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):46. doi: 10.1038/s41408-023-00806-w.
2. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2533–45. doi: 10.1681/ASN.2006020139.
3. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2023;24(7):e293–e311. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1.
4. Walk JC, Ayati BP, Holstein SA. Modeling the Effects of Multiple Myeloma on Kidney Function. *Sci Rep.* 2019;9(1):1726. doi: 10.1038/s41598-018-38129-7.
5. Shafqat A, Elmaleh H, Mushtaq A, et al. Renal AL Amyloidosis: Updates on Diagnosis, Staging, and Management. *J Clin Med.* 2024;13(6):1744. doi: 10.3390/jcm13061744.
6. Mohan M, Buros A, Mathur P, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol.* 2017;92(8):739–45. doi: 10.1002/ajh.24756.
7. Tentolouris A, Ntanasis-Stathopoulos I, Eleftheriadou I, et al. Diabetes mellitus and multiple myeloma; common features of two distinct entities. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(5):e3535. doi: 10.1002/dmrr.3535.
8. Goel U, Usmani S, Kumar S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2022;97(Suppl 1):S3–S25. doi: 10.1002/ajh.26512.
9. Zhu W, Chen W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e5202. doi: 10.1097/MD.0000000000005202.
10. Tan CRC, Abdul-Majeed S, Cael B, Barta SK. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(2):157–68. doi: 10.1007/s40262-018-0679-9.
11. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов — от тератогенности к терапии множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2022;67(2):240–60. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260. [Semochkin S.V. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2022;67(2):240–60. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260. (In Russ)]
12. Chen N, Lau H, Kong L, et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(12):1466–75. doi: 10.1177/0091270007309563.
13. Chen CI, Cao Y, Trudel S, et al. An open-label, pharmacokinetic study of lenalidomide and dexamethasone therapy in previously untreated multiple myeloma (MM) patients with various degrees of renal impairment — validation of official dosing guidelines. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(8):1860–8. doi: 10.1080/10428194.2020.1747064.
14. Joao C, Freitas J, Gomes F, et al. Lenalidomide is effective and safe for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma and very severe renal impairment. *Ann Hematol.* 2016;95(6):931–6. doi: 10.1007/s00277-016-2662-6.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
16. U.S. department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0; 2010. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (accessed 21.05.2024).
17. Ranganathan P, Gunasekaran V, Singhvi I, Ansari MJ. Development and validation of Lenalidomide in human plasma by LC-MS/MS. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26(7):1843–7. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.02.006.

18. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
19. Eleutherakis-Papaiaikovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(2):337–41. doi: 10.1080/10428190601126602.
20. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2015;5(3):e296. doi: 10.1038/bcj.2015.20.
21. Семочкин С.В., Желнова Е.И., Мисюрина Е.Н. и др. Клиническое значение восстановления функции почек у больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(3):283–96. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296. [Semochkin S.V., Zhelnova E.I., Misyurina E.N., et al. Clinical importance of renal recover on outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients with severe and dialysis-dependent kidney failure. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2019;64(3):283–96. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296. (In Russ)]
22. Mohyuddin GR, Koehn K, Shune L, et al. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005–2019. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(6):1386–95. doi: 10.1080/10428194.2020.1867725.
23. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2007;109(6):2604–6. doi: 10.1182/blood-2006-09-046409.
24. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4635–41. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1238.
25. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol.* 2016;91(5):499–502. doi: 10.1002/ajh.24335.
26. Bridoux F, Chen N, Moreau S, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of lenalidomide plus dexamethasone in patients with multiple myeloma and renal impairment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(1):173–82. doi: 10.1007/s00280-016-3068-9.
27. Chen N, Wen L, Lau H, et al. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of [(14)C]-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(3):789–97. doi: 10.1007/s00280-011-1760-3.
28. Mikhael J, Manola J, Dueck AC, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and impaired renal function: PrE1003, a PRCOG study. *Blood Cancer J.* 2018;8(9):86. doi: 10.1038/s41408-018-0110-7.
29. Cerchione C, Nappi D, Pareto AE, et al. Lenalidomide at the dose of 25mg every other day in patients affected by multiple myeloma and renal failure: a real-life experience. *Anticancer Drugs.* 2018;29(4):371–2. doi: 10.1097/CAD.0000000000000604.
30. Sidana S, Kumar S, Fraser R, et al. Impact of Induction Therapy with VRD versus VCD on Outcomes in Patients with Multiple Myeloma in Partial Response or Better Undergoing Upfront Autologous Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(2):83.e1–83.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2021.10.022.
31. Jian Y, Zhou H, Xie W, et al. Impact of dialysis dependence on survival for multiple myeloma with renal impairment: a multicenter study in China. *Am J Cancer Res.* 2023;13(4):1571–81.
32. Lazana I, Floro L, Christmas T, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients with chronic kidney disease: a safe and effective option. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(6):959–65. doi: 10.1038/s41409-022-01657-y.
33. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(1):95–9. doi: 10.1038/bmt.2014.226.
34. Мисюрина Е.Н., Барях Е.А., Фролова Н.Ф. и др. Основные терапевтические подходы к ведению больных онкогематологического профиля с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Онкогематология.* 2023;18(4):10–39. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-10-39. [Misyurina E.N., Baryakh E.A., Frolova N.F., et al. Basic therapeutic approaches to the management of hematology/oncology patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Oncohematology.* 2023;18(4):10–39. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-10-39. (In Russ)]

