Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы и собственные данные. Часть II

С.С. Бессмельцев

РЕФЕРАТ

В последние десятилетия в результате широкого применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и новых, весьма эффективных лекарственных средств существенно улучшились показатели выживаемости пациентов с множественной миеломой (ММ) в возрасте до 65 лет (молодые пациенты). У пациентов с ММ в возрасте старше 65 лет традиционно используется комбинация мелфалана и преднизолона (МР). Внедрение новых препаратов, в частности иммуномодулирующих средств (ИМС) и ингибиторов протеасомы, значительно изменило подходы к лечению этого заболевания. У больных с впервые выявленной ММ была изучена эффективность многих двух-, трех- и четырехкомпонентных комбинаций. Установлено, что достижение полной ремиссии (ПР) служит независимым предиктором длительной выживаемости (ВБП, ОВ). Результаты проведенных проспективных исследований свидетельствуют о том, что для достижения высокой частоты ПР и увеличения ее продолжительности необходимо индукционное лечение с использованием трехкомпонентных режимов, содержащих бортезомиб или иммуномодуляторы, с последующей аутоТГСК, консолидацией/поддерживающей терапией ИМС или ингибиторами протеасомы. В преобладающем большинстве случаев пожилые пациенты не являются кандидатами на аутоТГСК. Внедрение в лечебную практику новых препаратов — талидомида, бортезомиба, леналидомида — значительно улучшило результаты лечения этих больных. Программы МР + талидомид (МРТ), МР + бортезомиб (VMP) и МР + леналидомид с последующей поддерживающей терапией леналидомидом (MPR-R) в настоящее время рассматриваются в качестве новых стандартов лечения пожилых пациентов с ММ. Прогноз ММ зависит от множества факторов, которые следует учитывать до начала терапии. В обзоре представлены современные подходы к ведению пациентов с впервые выявленной ММ, основанные на проводимых в настоящее время исследованиях, цель которых заключается в оптимизации результатов лечения.

Ключевые слова:

множественная миелома, бортезомиб, талидомид, леналидомид, лечение, полная ремиссия, общая выживаемость, нейропатия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущее место в лечении больных множественной миеломой (ММ) принадлежит лекарственным средствам, тормозящим пролиферацию, оказывающим воздействие на апоптоз опухолевых клеток, которые необратимо их повреждают и блокируют ангиогенез [1]. В течение многих десятилетий для лечения ММ использовались различные цитоста-

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
191024, ул. 2 Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Multiple myeloma (management of newly diagnosed patients): literature review and our on data. Part II

S.S. Bessmeltsev

ABSTRACT

Over the last decades, survival rates for young patients with multiple myeloma markedly increased mainly due to the use of autologous stem cell transplantation (ASCT) and new highly efficacious rescue therapies. In patients with multiple myeloma over 65 years of age, a combination of melphalan and prednisone (MP) is traditionally used. Introduction of novel agents such as immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitors substantially changed the therapeutic approach to the disease. Many double-, triple-, and quadruple-agent combinations were studied in the patients with newly diagnosed multiple myeloma. It was established that the achievement of complete response (CR) is an independent predictor of prolonged progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The data from prospective trials completed suggest that the best available strategy to achieve high CR rates and prolong its duration includes an induction therapy with a triple-agent bortezomib- or IMiDs-based regimen followed by ASCT and consolidation/maintenance with IMiDs or proteasome inhibitors. The vast majority of elderly patients with MM are ineligible for ASCT. Introduction of novel agents such as thalidomide, bortezomib, or lenalidomide considerably improved the treatment outcomes. MPT (MP + thalidomide), VMP (MP + bortezomib), and MPR-R (MP + lenalidomide) regimens are currently regarded as the new standards of care for elderly patients with multiple myeloma. The prognosis for multiple myeloma is determined by numerous factors, all of which should be considered when choosing the initial therapy. This review covers the new strategies based on the current studies being conducted that are aimed at optimizing treatment outcomes in the patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, bortezomib, thalidomide, lenalidomide, treatment, complete remission, overall survival, neuropathy, autologous stem cell transplantation.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, FMBA
191024, ul. 2 Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation

S.S. Bessmeltsev, DSci, Professor, Assistant Director
bsshem@hotmail.com

Correspondence should be sent to
191024, ul. 2 Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation
Tel.: +7 (812) 7176780

Корреспондентский адрес:
191024, ул. 2 Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Тел.: +7 (812) 7176780

Принято в печать: 9 сентября 2013 т.

тические препараты либо в виде монотерапии, либо в виде комбинированной химиотерапии (ХТ), включающей несколько противоопухолевых агентов. Для ХТ обычно подбирали лекарственные средства, совпадающие по противоопухолевой активности, но различающиеся по механизму действия на молекулярном, клеточном уровнях или на уровне организма. Однако лечение нередко оказывалось неэффективным, что было обусловлено в первую очередь развитием множественной лекарственной устойчивости. Смена программы ХТ, использование высокодозных режимов не всегда позволяли преодолеть лекарственную устойчивость [1]. Между тем в XXI в. основное значение приобрели новые противоопухолевые препараты направленного действия (талидомид, бортезомиб, карфилзомиб, леналидомид, помалидомид и др.), которые используются в первой, второй и третьей линиях терапии, а в последнее время — на всех этапах лечения, включая высокодозную ХТ (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), а также на этапах консолидации и поддерживающей терапии [2, 3].

Линия терапии определяется как изменение режима лечения, обусловленное рецидивом, побочными эффектами противоопухолевых препаратов или отсутствием ответа на лечение. Программа терапии может содержать один препарат или комбинацию из нескольких. Дополнения или изменения дозового режима текущей схемы не считаются переходом к следующей линии терапии. Повторное использование режима терапии следует рассматривать как новую линию, если это лечение было вызвано прогрессированием заболевания. Больные, получающие поддерживающую или консолидирующую терапию после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, относятся к пациентам первой линии терапии. Иными словами, индукционная терапия, по какой-либо запланированной программе, последующая ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и поддерживающее лечение представляют собой одну линию терапии. Новая линия терапии (вторая, третья и т. д.) — это такой режим, когда планируемый курс лечения меняется в связи с прогрессированием болезни, рецидивом или токсичностью противоопухолевых препаратов, используемых в текущей программе. При этом прерывается планируемый период наблюдения после ответа на предшествующую линию терапии [1, 4].

Лечение ММ преследует несколько целей:

- подавление роста опухоли;
- максимальное улучшение качества жизни;
- увеличение продолжительности жизни больных.

Тактику лечения больных ММ определяют индивидуально. Важно, чтобы к началу лечения был разработан полный план ведения пациента с учетом возможных рецидивов. У большинства больных ММ установление диагноза служит показанием к началу лечения. Лишь у больных с тлеющей (асимптоматической) миеломой тактика может быть выжидательной. Как уже указывалось в первой части статьи, опубликованной в 3-м номере журнала, ММ почти всегда предшествует моноклональная гаммапатия неясного генеза/неопределенного значения (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance — MGUS). При MGUS у пациентов выявляется низкий уровень сывороточного моноклонального (М) протеина (< 30 г/л), а содержание плазматических клеток в костном мозге не превышает 10 %. Пациенты с MGUS подлежат наблюдению, специальное лечение не показано. Рекомендуется периодическое измерение моноклонального протеина в сыворотке с использованием электрофореза и количественное определение иммуноглобулинов [1, 5]. Следует помнить о возможной злокачественной трансформации MGUS. Риск прогрессии MGUS в ММ и сходные заболевания составляет 1 % в год [6, 7].

У других пациентов может обнаруживаться высокий уровень М-протеина (≥ 30 г/л) и высокое содержание клональных плазматических клеток в костном мозге (≥ 10 %). Эти пациенты могут иметь небольшое количество М-протеина в моче и снижение концентрации нормальных иммуноглобулинов в сыворотке, но низкий индекс пролиферативной активности плазматических клеток и отсутствие признаков CRAB-синдрома. Указанные критерии характерны для тлеющей (асимптоматической) миеломы. Биологически случаи асимптоматической миеломы сходны с MGUS, однако риск ее прогрессии в симптоматическую миелому гораздо выше (10 % ежегодно в течение первых 5 лет). Специальное лечение больным с тлеющей ММ не показано, они подлежат наблюдению вплоть до прогрессирования, появления органных повреждений или мягкотканных опухолевых образований (плазмоцитом). Этой категории пациентов необходим ежеквартальный контроль показателей крови, мочи, общего белка сыворотки, уровня моноклонального иммуноглобулина, при необходимости проводится пункция костного мозга. Если у больного исходно в моче выявлялся белок Бенс-Джонса, то его количество следует также контролировать с определением при этом суточной потери белка и проведения электрофореза. В течение года 1 раз выполняется рентгенография костей скелета [1]. Большинство этих пациентов могут наблюдаться в течение многих лет, прежде чем им потребуется активная терапия [8].

Показаниями к началу лечения при ММ служат:

- появление клинических симптомов;
- снижение показателей красной крови;
- нарастание уровня парапротеина;
- увеличение содержания опухолевых клеток в миелограмме на 10 % и более;
- наличие литических очагов в костях скелета с развитием болевого синдрома;
- повышение пролиферативного индекса опухолевых клеток.

Диагностика симптоматической ММ, требующей лечения, основывается на выявлении моноклонального белка в сыворотке и/или моче, повышенного (≥ 10 %) содержания плазматических клеток в костном мозге и признаков органных повреждений (CRAB-синдрома). Следует помнить о несекретирующей миеломе (1–3 % среди пациентов с симптоматической миеломой), при которой моноклональный белок не обнаруживается ни в сыворотке, ни в моче, что подтверждается методом иммунофиксации [1, 9].

Трудности в лечении больных ММ обусловлены тем, что уже исходно часть опухолевых клеток может быть резистентна к лекарственным противоопухолевым средствам (доля их в клеточном цикле [S-фаза] составляет менее 3 %). Медиана выживаемости у нелеченных

больных не превышает 6 мес. [10]. С внедрением в медицинскую практику мелфалана, а затем циклофосфамида и преднизолона прогноз больных ММ улучшился. Дальнейшие успехи связаны с разработкой и использованием новых цитостатических препаратов, ВДХТ с аутоТГСК и эффективной сопроводительной терапией, что позволило добиться как увеличения количества полных ремиссий (ПР), так и показателей выживаемости [11–13].

Следует отметить, что на начальных этапах наблюдался достаточно большой разброс результатов лечения больных ММ как по частоте достигнутых ремиссий, так и по показателям выживаемости. Низкий процент ответов на мелфалан (19 %) с медианой выживаемости 18 мес. получен при использовании препарата в дозе 0,025 мг/кг в сутки в режиме длительного приема. Прерывистое лечение мелфаланом 1 мг/кг в сутки увеличило число ответов до 35 %, но при прежней медиане выживаемости, а добавление преднизолона повысило объективный ответ (ОО) до 65–73 %, медиану общей выживаемости (ОВ) — до 24–31 мес. Однако только у небольшой части пациентов исчезали все признаки болезни [14]. При назначении малых доз циклофосфамида (150 мг/сут) без преднизолона медиана ОВ не превышала 20 мес. Терапия по программе CP (циклофосфамид 400 мг в/в через день в течение 6–8 нед. + преднизолон 15–20 мг внутрь ежедневно в течение всего цикла) сопровождалась низкой частотой противоопухолевого ответа (20 %) и короткой длительностью ремиссии (медиана 5 мес.). В то же время при использовании этой программы отмечалась высокая степень токсичности [15, 16].

Была изучена противоопухолевая активность других цитостатических препаратов при ММ — производных нитрозометилмочевины (BCNU, CCNU), адриамицина, этопозида. Кармустин (BCNU) и ломустин (CCNU) обладают широким спектром противоопухолевого действия. Препараты нитрозометилмочевины в сочетании с преднизолоном оказались эффективными лишь у 30–34 % первичных больных ММ. Медиана ОВ больных не превышала 27 мес. Этопозид — противоопухолевый препарат, механизм действия которого связан с ингибированием топоизомеразы II. Препарат угнетает митоз, блокирует клетки в $S–G_2$ интерфазе клеточного цикла. При использовании этопозида у больных ММ медиана выживаемости составила 11 мес. [16, 17].

Широкое распространение у пожилых пациентов получила программа MP:

- мелфалан 9–12 мг/м^2 внутрь в 1–4-й день,
- преднизолон 1 мг/кг внутрь в 1–4-й день,

которая используется более 30 лет. В среднем ответ при использовании MP (по показателям снижения парапротеина на 50 и 75 %) составил около 56 %, количество ПР — 5 %, медиана ОВ — 30 мес., 5-летняя ОВ — 19 % [18, 19]. J.M. Hernandez и соавт. [20] попытались повысить эффективность MP за счет замены преднизолона на дексаметазон (MD). В исследование был включен 201 пациент (≥ 70 лет), которые получали либо MP, либо MD. После 6 циклов MP и MD общий ответ составил 67,9 и 64,5 %, а после 12 циклов — 49,4 и 46,1 % соответственно. Частота ПР была выше в группе больных, получивших 12 циклов MD (22,4 %), по сравнению с 9,1 % в группе MP. Однако существенных различий в бессобытийной выживаемости (БСВ) не выявлено (медиана БСВ при MP 15,9 мес., при MD — 23,3 мес.). Медиана ОВ в группах пациентов также была идентичной (29,4 и 27,2 мес. соответственно; $p = 0,63$). Не обнаружено различий и при оценке гематологической токсичности, между тем негематологическая токсичность была более высокой при использовании режима MD. В одном из рандомизированных исследований была сопоставлена эффективность MP, MD, высоких доз дексаметазона в монорежиме или в сочетании с интерфероном-α [21]. Улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) наблюдалось в группах больных, получавших MP или MD. Результаты лечения высокими дозами дексаметазона в монорежиме или в сочетании с интерферонами-α оказались гораздо хуже.

В дальнейшем для лечения больных ММ было предложено множество программ полихимиотерапии (ПХТ), но анализ их результативности показал, что комбинации из трех цитостатических препаратов по эффективности равны средним результатам MP, а зачастую даже уступают им. A. Riccardi и соавт. [22] сравнили эффективность MP и ПХТ, включающую пептихемио, винкристин и преднизолон. Выяснилось, что медиана ОВ больных не зависела от программы терапии и составила 78 мес. для больных с I стадией, 46,3 мес. — при II стадии и 24,3 мес. — при III стадии. В то же время комбинированная терапия обладала выраженной миелотоксичностью.

Между тем в качестве терапии первой линии неплохо зарекомендовали себя такие программы ПХТ, как CMVP, VCMP, M-2.

CMVP:

- циклофосфамид 5 мг/кг в/в в 1–10-й день;
- мелфалан 0,15 мг/кг внутрь в 1–5-й день;
- винкристин 1,5 мг в/в в 1-й и 8-й дни;
- преднизолон 0,8 мг/кг внутрь в 1–10-й день.

VCMP:

- винкристин 1,4 мг/м^2 в/в в 1-й день;
- циклофосфамид 400 мг/м^2 в/в в 1-й день;
- мелфалан 7,5 мг/м^2 внутрь в 1–4-й день;
- преднизолон 30 мг/м^2 внутрь в 1–4-й день.

M-2 (VBMCP):

- мелфалан 0,25 мг/кг внутрь в 1–4-й день;
- циклофосфамид 10 мг/кг в/в в 1-й день;
- ломустин 40 мг внутрь в 1-й день;
- винкристин 0,03 мг/кг в/в в 1-й день;
- преднизолон 0,8 мг/кг внутрь в 1–7-й день, затем 0,7 мг/кг в 8–14-й день.

При использовании схемы CMVP частота ПР составила 13,6 %, а медиана ОВ — 44 мес. ПР при лечении больных по схеме VCMP не наблюдались, но у 73,5 % больных была достигнута частичная ремиссия (ЧР). Медиана ОВ составила 42 мес. [18, 23]. ОО при использовании протокола M-2 (VBMCP), по данным различных исследователей, колебался от 56 до 76 % с медианой продолжительности 24 мес. Медиана ОВ больных, получавших программу M-2, достигла 50 мес., а 5-летняя ОВ — 26 % [23–25].

Однако полученные результаты не удовлетворяли ни клиницистов, ни больных. Неизбежными были рецидивы, развитие химиорезистентности. Болезнь оставалась некурабельной. Кроме того, большинство программ ПХТ обладало высокой токсичностью, что снижало качество жизни пациентов, ограничивало использование ПХТ у людей пожилого и старческого возраста и при наличии сопутствующей патологии ЖКТ, хронических заболеваний органов дыхания, артериальной гипертензии [1].

В 1989 г. финской группой исследователей для лечения пожилых пациентов с ММ (≥ 70 лет) была предложена программа **MOCCA** [26]:

- мелфалан 0,25 мг/кг внутрь в 1–4-й день;
- винкристин 0,03 мг/кг в/в в 1-й день;
- циклофосфамид 10 мг/кг в/в в 1-й день;
- ломустин 40 мг/кг внутрь в 1-й день;
- метилпреднизолон 0,8 мг/кг внутрь в 1–7-й день.

При впервые выявленном заболевании ОО составил 67 % (ПР 17 %, ЧР 50 %), а медиана ОВ — 30 мес. Если сопоставить эффективность MOCCA и MP, то различие можно выявить лишь по ОО и числу ПР, однако показатели выживаемости не различались [1].

У молодых пациентов — кандидатов на аутоТГСК «золотым стандартом» первой линии терапии считалась программа VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон). Применение VAD сокращало время, необходимое для получения противоопухолевого ответа. У 70 % больных наблюдалось уменьшение М-протеина на 50–75 %. В то же время чаще удавалось получить ЧР (52–63 %) и гораздо реже — ПР (3–13 %) [1, 9, 15]. При использовании VAD нередко развивались различные осложнения (инфекции, тромбозы катетеризированных вен, периферическая нейропатия [ПН], кардиотоксичность). Попытки предложить другие программы оказались неудачными. S. Kumar и соавт. [27] сопоставили эффективность VAD и высоких доз дексаметазона у первичных больных ММ. Ответ составил 74 % в группе больных, получавших VAD, и 63 % — в группе дексаметазона ($p > 0,05$). G. Cook и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования по сравнению эффективности Z-Dex (идарубицин + дексаметазон) и VAD у 106 больных (медиана возраста 56 лет) с впервые выявленной ММ II–III стадии. Существенных различий при оценке эффективности обнаружить не удалось. ОО при использовании схемы VAD составил 74 %, а схемы Z-Dex — 58 % [28]. Обращало на себя внимание более частое развитие нейтропении в группе больных, получавших Z-Dex ($p = 0,009$), но частота тяжелой нейтропении (III–IV степени) не различалась ($p = 0,06$). Инфекционных осложнений выявлено больше при использовании VAD ($p = 0,001$). Однако тяжелые инфекции в обеих группах больных встречались с одинаковой частотой. Летальность в группе больных, получавших VAD, составила 15 %, Z-Dex — 12 %.

С 1999 г. началась эра новых препаратов — ингибиторов протеасомы (бортезомиб) и иммуномодулирующих средств (ИМС; талидомид, леналидомид), существенно отличающихся по механизму действия от цитостатических препаратов и обладающих направленным действием на опухолевые клетки. Применение этих препаратов и более широкое использование ТГСК позволили значительно повысить эффективность лечения больных ММ.

На современном этапе оптимизация результатов лечения ММ диктует необходимость единого подхода к методам ведения больных, использованию эффективных программ терапии. Во-первых, нужно быть уверенным, что у больного симптоматическая ММ, и иметь убедительные доказательства к началу лечения. Во-вторых, следует установить группу риска, к которой относится больной. Для этих целей используют классификацию Durie—Salmon и международную систему стадирования (International Staging System — ISS) [1, 29]. В последнее время появились данные в пользу анализа хромосомных нарушений, что позволяет более надежно стратифицировать больных на группы риска [9]. С помощью цитогенетического исследования и флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), пролиферативной активности плазматических клеток (индекс метки плазматических клеток) пациентов распределяют на группы стандартного, промежуточного и высокого риска (более подробно эти сведения представлены в первой части статьи, опубликованной в 3-м номере журнала).

Этапы лечения больных включают: 1) индукцию ремиссии, 2) период консолидации ремиссии, 3) поддерживающее лечение в период ремиссии, 4) лечение рецидивов и резистентных форм заболевания. Обращаем внимание на то, что этапность лечения должна строго соблюдаться, что увеличивает шансы на успех.

Принципы проведения терапии заключаются в следующем [1, 9, 29–32].

1. Дифференцированный выбор той или иной программы терапии с учетом стадии заболевания (опухолевой массы) и факторов прогноза, возраста больных и сопутствующей соматической патологии.
2. Структура индукционного периода носит цикловой характер с соблюдением доз препаратов, входящих в программу терапии, и повторением курсов лечения через строго определенные интервалы времени вплоть до регистрации устойчивого положительного ответа. При стандартном риске инициальная терапия зависит от того, является ли пациент кандидатом на аутоТГСК. У молодых пациентов (≤ 65 лет), которым планируется аутоТГСК, не следует использовать мелфалан, производные нитрозометилмочевины и другие препараты, обладающие выраженным миелосупрессивным свойством, что препятствует в последующем качественному сбору гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Этой категории первичных пациентов с ММ показано лечение по схемам на основе талидомида, бортезомиба, леналидомида. Для лечения пожилых пациентов (≥ 65 лет), которые не являются кандидатами на аутоТГСК, стандартом считаются программы, содержащие мелфалан в сочетании с ингибиторами протеасомы и ИМС. При высоком риске [β_2-микроглобулин 5,5 мкг/мл и более, del(17p), t(14;16), t(14;20), t(4;14)] лечение молодых пациентов начинают с комбинаций, включающих новые препараты, с последующей одиночной или тандемной аутоТГСК.

После 3 циклов необходимо оценить предварительные, а после 6 — окончательные результаты применяемой линии терапии, для чего используются единые критерии, разработанные European Group for Blood and Bone Marrow Transplant/International Bone Marrow Transplant Registry/American Bone Marrow Transplant Registry (EBMT/IBMTR/ABMTR) [33], дополненные экспертами международной рабочей группы (International Myeloma Working Group — IMWG) [34].
3. При достижении ремиссии больным проводится не менее 2 курсов консолидации, обычно той же программой, на фоне которой достигнут качественный ответ. Затем назначается поддерживающее лечение.

Таблица 1. Международные критерии оценки ответа на лечение при множественной миеломе [33, 34]

Ответ	Критерии оценки ответа
Полная ремиссия (ПР)	≤ 5 % плазматических клеток с нормальной морфологией в костном мозге и отсутствием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или моче в течение 6 нед. Нет увеличения или появления новых очагов лизиса в костях, нет плазмоцитомы
Почти полная ремиссия (пПР)	Все критерии, характерные для ПР, но М-протеин в сыворотке или моче выявляется с помощью метода иммунофиксации
Строгая полная ремиссия	ПР + нормальное соотношение свободных легких цепей (FLC 0,26–1,65) и отсутствие плазматических клеток в костном мозге, подтвержденное с помощью иммуногистохимического исследования или 2–4-цветной проточной цитометрией
Очень хорошая частичная ремиссия (охЧР)	Снижение парапротеина в сыворотке более чем на 90 % + в суточной моче < 100 мг
Частичная ремиссия (ЧР)	Снижение сывороточного иммуноглобулина ≥ 50 % и в суточной моче ≥ 90 % или < 200 мг/сут. Если эти показатели невозможно измерить, то снижение соотношения FLC ≥ 50 %, если это невозможно, то снижение плазматических клеток в костном мозге ≥ 50 %, тогда как исходно их было более 30 %. Дополнительно: уменьшение размера мягкотканных плазмоцитом ≥ 50 %
Минимальный ответ (критерии EBMT)	Снижение парапротеина в сыворотке на 25–49 % и М-протеина в суточной моче на 50–89 %, но его количество все еще > 200 мг/сут. Дополнительно: уменьшение мягкотканной плазмоцитомы на 25–49 % (если она выявлялась исходно). Нет увеличения размера и количества литических повреждений в костях (появление компрессионных переломов не исключает ответ)
Стабилизация заболевания	Нет выше представленных критериев и нет прогрессирования
Прогрессирование заболевания	Увеличение уровня моноклонального иммуноглобулина > 25 % в сыворотке (> 5 г/л), в моче (> 200 мг/сут), > 25 % плазматических клеток, усугубление гиперкальциемии (> 11,5 мг/дл, или 2,8 ммоль/л; либо 6,3 мг/дл, или 1,5 ммоль/л, в ионизированной форме), необъяснимое какими-либо иными причинами. У больных без возможности измерить М-протеин в сыворотке и моче: абсолютное увеличение свободных легких цепей > 10 мг/дл. У больных без возможности измерить М-протеин в сыворотке и моче и свободные легкие цепи: абсолютное количество плазматических клеток > 10 %

EBMT — Европейская группа трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation);
FLC (free light chains) — соотношение свободных легких цепей (κ/λ), в норме κ/λ = 0,26–1,65.

Как видно из данных табл. 1, ПР характеризуется отсутствием моноклонального белка в сыворотке и моче, что подтверждается методом иммунофиксации и числом плазматических клеток с нормальной морфологией в костном мозге не более 5 %.

Наряду с этим появились дополнительные критерии оценки эффективности лечения ММ (табл. 2). Для установления иммунофенотипической и молекулярной ремиссий применяется многопараметрическая проточная цитометрия и аллель-специфическая олигонуклеотидная полимеразная цепная реакция (ПЦР), что позволяет обнаружить одну клональную клетку среди 10^{-4} и 10^{-5} нормальных [35, 36].

В настоящее время при ММ наиболее широко применяются **пять классов активных лечебных препаратов:**

- алкилирующие агенты (мелфалан и циклофосфамид);
- кортикостероиды (преднизолон и дексаметазон);
- ингибиторы протеасомы (бортезомиб и карфилзомиб);
- ИМС (талидомид, леналидомид, помалидомид);
- антрациклиновые антибиотики (доксорубицин и липосомальный доксорубицин).

Таблица 2. Дополнительные критерии оценки ответа на лечение при множественной миеломе [35, 36]

Ответ	Критерии оценки
Иммунофенотипическая полная ремиссия	Строгая ПР + отсутствие клональных плазматических клеток в костном мозге (анализ с помощью многопараметрической проточной цитометрии, ≥ 4 цветов)
Молекулярная полная ремиссия	ПР + отрицательная АСО-ПЦР, чувствительность 10^{-5}

АСО-ПЦР — аллель-специфическая олигонуклеотидная полимеразная цепная реакция.

В конце XX в. эффективность лечения больных ММ была улучшена за счет широкого внедрения ВДХТ с аутоТГСК и двух новых классов лекарственных средств: ингибиторов протеасомы и ИМС. В результате 10-летняя ОВ пациентов моложе 50 лет увеличилась с 24,5 до 41,3 % [37]. В связи с этим новые препараты, обладающие гораздо большей эффективностью, чем различные программы ХТ, завоевывают все большую популярность.

Результаты основных рандомизированных исследований по оценке эффективности новых препаратов, использованных в программах **индукционной терапии у молодых больных ММ,** представлены в табл. 3 (см. ниже). Остановимся на этих препаратах подробнее.

ТАЛИДОМИД

Первый препарат, который стал успешно использоваться при ММ, — талидомид (N-phthaloylglutamimide), производное глутаминовой кислоты. В 50–60-е годы прошлого века талидомид применялся как седативное, снотворное и противорвотное средство. Однако обнаружение тератогенных свойств талидомида послужило основанием к его запрету в медицинской практике. В 90-е годы XX столетия в исследованиях *in vitro*, а затем и *in vivo* было выявлено, что талидомид снижает продукцию и активность фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и блокирует ангиогенез. Впервые влияние талидомида на ангиогенез было продемонстрировано R.J. D'Amato и соавт. в опытах на кроликах [38]. Именно это и стало основанием для начала использования его при поздних стадиях ММ. Талидомид препятствует образованию и росту новых кровеносных сосудов в опухоли и ингибирует продукцию двух главных факторов роста, необходимых для ангиогенеза: эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF). Талидомид создает

своего рода условия для «голода» опухолевых клеток, задерживая их развитие. Кроме того, талидомид действует непосредственно на рост и выживаемость миеломных клеток и клеток стромального микроокружения, а также опосредованно, изменяя продукцию и активность различных цитокинов (TNF-α, интерлейкинов: IL-6, IL-10, IL-1β, IL-4, IL-5, IL-12). Он изменяет экспрессию молекул адгезии, расположенных на поверхности опухолевых и стромальных клеток костного мозга, которые вызывают высвобождение цитокинов, индуцирующих рост опухолевых клеток, и делают их резистентными к различным лекарственным средствам. Наряду с этим талидомид стимулирует клетки иммунной системы, в частности Т-клетки, которые могут оказывать либо непосредственное воздействие на опухолевые клетки, либо опосредованное, путем продукции специальных веществ, необходимых организму для борьбы с опухолью [1, 39, 40].

Талидомид в Российской Федерации не зарегистрирован.

Стандартная доза талидомида 100–200 мг/сут внутрь ежедневно. При терапии «спасения» доза препарата может составлять 200–400 мг/сут с ее дальнейшим увеличением по 100–200 мг/сут каждые 2 нед. до максимальной дозы 800 мг/сут. При агрессивном течении болезни, у больных с большими опухолевыми массами и высоком риске, начальная доза должна быть не менее 200 мг/сут. У пожилых пациентов или при наличии тяжелой сопутствующей патологии используются более низкие дозы. Назначают талидомид, учитывая его седативный эффект, вечером (19–22 часов). В большинстве случаев положительный ответ на талидомид отмечается уже через 1 мес., однако максимальная эффективность регистрируется через 2–3 мес. или более (до 5 мес.). Использование талидомида с дексаметазоном оказалось более предпочтительным, чем монотерапия талидомидом. Общая эффективность данной комбинации колебалась от 48 до 80 % (≥ ЧР), включая 4–16 % ПР [40]. В последующем S.V. Rajkumar и соавт. опубликовали результаты 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы, согласно которым режим Thal-Dex (талидомид 200 мг/сут и дексаметазон 40 мг/сут в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни) более эффективен, чем монотерапия высокими дозами дексаметазона [41, 42]. Обнаружено существенное улучшение показателей ОО (63 *vs* 41 %; $p = 0{,}001$) и ВБП ($p = 0{,}001$) у больных, получавших Thal-Dex, в сравнении с пациентами, получавшими дексаметазон (табл. 3). Однако различий в ОВ не отмечено. Одновременно было выявлено увеличение

Таблица 3. Новые препараты в индукционной терапии впервые выявленной множественной миеломы: противоопухолевый ответ до и после аутоТГСК

Схема лечения	Число больных	Результаты индукционной терапии		Посттрансплантационные результаты		Источник
		≥ ЧР, %	ПР + пПР, %	≥ ЧР, %	ПР + пПР, %	
Thal-Dex *vs* Dex	207	63 *vs* 41	—	—	—	[41]
Thal-Dex *vs* Dex	470	63 *vs* 46	7,7 *vs* 2,6	—	—	[42]
Thal-Dex *vs* VAD	200	76 *vs* 52	10 *vs* 8	—	—	[43]
Thal-Dex *vs* VAD	204	65 *vs* 47	36 *vs* 13[1]	—	44 *vs* 42[1]	[46]
TAD *vs* VAD	400	72 *vs* 54	4 *vs* 2	87 *vs* 79	30 *vs* 21	[44]
T + VAD *vs* VAD	230	81 *vs* 66	38 *vs* 19[1]	—	—	[45]
CTD *vs* CVAD	254	87 *vs* 75	19 *vs* 9	88 *vs* 76	51 *vs* 40	[47]
Len-Dex *vs* Len-Dex	445	81 *vs* 70	17 *vs* 14	—[2]	—[2]	[55]
Len-Dex *vs* Dex	198	85 *vs* 51	22 *vs* 4	—	—	[54]
Len-Dex-Clarithromycin (BiRD)	72	90	46	—[3]	—[3]	[58]
Len-Cy-Dex	53	83	2	—	—	[57]
Bz-Dex	48	66	21	90	33	Harousseau J.L. et al. Haematologica. 2006; 91:1498–1505
Bz-Dex	40	60	13	88	30	Rosinol L. et al. J Clin Oncol. 2007;25:4452–4458
Bz-Doxil	63	79	28	—	—	Orlowski R. al. Blood. 2006;108:797a
Bz-Doxil-Dex	36	89	32	96	54	[76]
Bz-Adriamycin	21	95	24	95	57	[72]
Bz-Cy-Dex	100	79	11	—	—	Knopp S. et al. Blood. 2008;112:2776a
Bz-Cy-Dex	33	100	64	—	—	[83]
Bz-Dex *vs* VAD	482	82 *vs* 65	15 *vs* 7	91 *vs* 91	40 *vs* 22	Harousseau J.L. et al. J Clin Oncol. 2008; 26:8505a
Bz-Adriamycin-Dex *vs* VAD	300	83 *vs* 59	5 *vs* 1	93 *vs* 80	23 *vs* 9	[73]
Bz-Thal-Dex	38	87	16	—	—	Wang M. et al. Hematology. 2007; 235–239
Bz-DTPACE	12	83	17	92	58	Bardos A. et al. Clin Lymph Myeloma. 2006;7:210–216
Bz-Thal-Dex *vs* Thal-Dex	460	94 *vs* 79	32 *vs* 12	—	55 *vs* 32	[79]
VBMCP/VBAD-Bz *vs* Thal-Dex *vs* Bz-Thal-Dex	183	72 *vs* 66 *vs* 80	28 *vs* 12 *vs* 41	97 *vs* 97 *vs* 97	54 *vs* 53 *vs* 64	[81]
Bz-Len-Dex	68	100	44	—	—	Richardson P. et al. Blood. 2008;112:92a
Bz-Len-Cy-Dex	25	100	36	—	—	[84]

Bz — бортезомиб; CTD — циклофосфамид, талидомид, дексаметазон; CVAD — циклофосфамид, винкристин, адриамицин, дексаметазон; Cy — циклофосфамид; Dex — дексаметазон; Doxil — пегилированный доксорубицин; DTPACE — цисплатин, циклофосфамид, дексаметазон, доксорубицин, этопозид, талидомид; Len — леналидомид; Thal (TAD, T) — талидомид; VAD — винкристин, адриамицин, дексаметазон; VBAD — винкристин, блеомицин, адриамицин, дексаметазон; VBMCP — винкристин, блеомицин, хлорамбуцил, мелфалан, преднизолон.

[1] Включая очень хорошую ЧР.

[2] ОВ 4-летняя после 4 циклов терапии 92 % в обеих группах.

[3] Медиана БСВ у больных, получавших аутоТГСК после Len-Dex-Clarithromycin, — 37 мес.

токсичности терапии. Частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести была больше в группе больных, получавших Thal-Dex (45 *vs* 21 %; $p = 0{,}001$). Чаще наблюдалось развитие тромбоза глубоких вен (17 *vs* 3 %) и ПН (7 *vs* 4 %).

В период лечения талидомидом необходимо профилактическое назначение антикоагулянтов. Кроме того, препарат обладает нейротоксичностью, может вызывать сонливость, отеки, запор, слабость, головокружение, брадикардию.

Были проведены сопоставления эффективности содержащих талидомид режимов терапии с программами ПХТ. При этом обнаружены явные преимущества комбинации Thal-Dex перед схемой VAD (ОО 76 и 52 % соответственно; $p < 0{,}001$) с более отчетливой редукцией опухолевых масс как при IgG- ($p = 0{,}02$), так и IgA-миеломе ($p = 0{,}03$) [43]. В 2 других рандомизированных исследованиях комбинация Thal-Dex была дополнена адриамицином (TAD) [44] или талидомид использовался в сочетании с VAD (T-VAD) [45]. Результаты этих исследований сходны. В группах TAD и T-VAD выше ответ на лечение (72 и 81 % соответственно) по сравнению с больными, получавшими терапию VAD (54 и 66 % соответственно), но менее отчетливо различие в посттрансплантационный период (см. табл. 3). При этом суммарный показатель ПР + охЧР (очень хорошая частичная ремиссия) достиг 38 % по сравнению с 19 % в группе VAD. В исследовании M. Marco и соавт. [46] оценивалась эффективность TAD и VAD у пациентов с ММ, которым планировалась аутоТГСК. Авторы также не выявили различий в частоте охЧР среди больных в посттрансплантационный период (44 и 42 % соответственно) (см. табл. 3). Более оптимистичны результаты исследования британской группы, в котором в качестве индукционной терапии использованы две комбинации: циклофосфамид + TD (CTD) и циклофосфамид + VAD (CVAD). У пациентов, получавших CTD, результаты лечения лучше (ОО 87 и 75 %, включая ПР 19 и 9 %, для CTD и CVAD соответственно) [47].

ЛЕНАЛИДОМИД

Леналидомид (Ревлимид) — структурный аналог талидомида со сходной, но более высокой биологической активностью, характеризующийся иным профилем безопасности. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что леналидомид обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, индуцирует апоптоз миеломных клеток различных линий, ингибирует продукцию и секрецию цитокинов (IL-6, VEGF, TNF-α, TGF-β, IL-10, IGF-1), рост и выживаемость миеломных клеток, блокирует ангиогенез, оказывает влияние на NK-клетки иммунной системы и изменяет экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) [48]. Как известно, при ММ увеличивается активность остеокластов и снижается функциональная компетентность остеобластов, что ведет к развитию костной болезни [1]. Леналидомид снижает активность остеокластов и регулирует уровень $\alpha V\beta 3$-интегрина, который необходим для активации остеокластов. Он подавляет ключевые факторы остеокластогенеза, влияет на продукцию стромальными клетками RANKL (рецептор активатора NF-κB лиганда), препятствуя тем самым созреванию остеокластов и резорбции костной ткани [49].

Стандартная доза леналидомида составляет 25 мг в сутки. Назначается препарат ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 28 дней. Было показано, что наиболее эффективно использование леналидомида в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, в частности с дексаметазоном (см. табл. 3). Это обусловлено синергизмом препаратов и более выраженным влиянием на апоптоз опухолевых клеток. По данным одного из рандомизированных исследований II фазы, эффективность леналидомида в комбинации с дексаметазоном составила 91 %, включая 6 % ПР и 32 % охЧР [50]. В исследование было включено 34 пациента с впервые выявленной ММ, которым назначался леналидомид 25 мг в сутки (1–21-й день, каждые 28 дней) и дексаметазон 40 мг в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни каждого цикла. Больным, у которых лечение продолжалось более 4 мес., дексаметазон назначался по 40 мг/сут в 1–4-й день каждого цикла. После 4 циклов у 13 больных выполнен успешный сбор ГСК и осуществлена аутоТГСК. Согласно обновленным результатам этого исследования, опубликованным в 2007 г., ОО констатирован у 31 больного (≥ ЧР), при этом ПР + ЧР составили 56 % [51]. При наблюдении за больными, продолжавшими получать леналидомид и дексаметазон, 2-летняя ВБП составила 59 %, 3-летняя ОВ — 85 %. У 21 больного, которым аутоТГСК не проводилась, ПР и охЧР составили 67 %. У половины больных, включенных в исследование, наблюдалась негематологическая токсичность III степени и выше (в основном, слабость). Частота миелосупрессии была минимальной. По мнению авторов, применение леналидомида в комбинации с дексаметазоном у больных ММ в качестве режима кондиционирования не оказывает отрицательного влияния на мобилизацию и сбор ГСК. Однако S. Kumar и соавт. [52] сообщили о тенденции к снижению числа клеток CD34+ у больных, которые получали леналидомид и дексаметазон в течение 12 мес. после установления диагноза ММ. Они рекомендуют проводить сбор клеток CD34+ через 6 мес. после завершения терапии.

В настоящее время для мобилизации стволовых клеток применяются различные протоколы с использованием гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Несмотря на это, примерно у $^1/_3$ пациентов не удается собрать должного их количества и они остаются полностью резистентными к действию КСФ. Для увеличения количества стволовых клеток перед их сбором может использоваться плериксафор (Мозобил). Он может применяться у пациентов, получавших в качестве начальной терапии содержащие леналидомид режимы.

Таким образом, подчеркивается тот факт, что снижение клеток CD34+ наблюдается главным образом у больных, получавших длительно леналидомид. Согласно рекомендациям IMWG, сбор стволовых клеток следует проводить после 4 циклов успешной терапии леналидомидом и дексаметазоном [53].

В последующем юго-западной онкологической группой были инициированы исследования по сравнительной эффективности леналидомида и дексаметазона. Выделено две группы больных ММ, в одной из которых назначался леналидомид (Len) + дексаметазон (Dex), а в другой — плацебо (Plc) + Dex [54]. Индукционные циклы (три 35-дневных курса) включали дексаметазон 40 мг/сут в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни в сочетании с леналидомидом 25 мг/сут или плацебо (28-дневный

цикл). Показано, что 1-летняя ВБП, ОО и охЧР были гораздо выше в группе больных, получавших Len-Dex (78 *vs* 52 %, $p = 0{,}002$; 78 *vs* 48 %, $p < 0{,}001$; 63 *vs* 16 %, $p < 0{,}001$ соответственно). В то же время показатели ОВ (1-, 2-, 3-летняя) не различались (Len-Dex 94, 87 и 79 % *vs* Plc-Dex 88, 78 и 73 % соответственно; $p = 0{,}28$). Ранняя смерть (смерть до первого ответа) составила 1 % в группе Len-Dex и 3 % в группе Plc-Dex. В связи с этим важными с практической точки зрения представляются результаты крупного рандомизированного исследования, в котором использовались разные дозы дексаметазона [55]. В 1-й группе больные получали леналидомид (R) + стандартные дозы дексаметазона (D — 40 мг/сут в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни каждого цикла), во 2-й группе — R + сниженные дозы дексаметазона (d — 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни 28-дневного цикла). Согласно промежуточным результатам, ОО (≥ ЧР) в группах больных не различался, хотя количество ПР в 1-й группе больных больше (см. табл. 3).

Между тем результаты дальнейшего наблюдения за больными в исследовании ECOG E4A03 оказались неожиданными [56]. Как видно из данных табл. 4, в группе больных, получавших высокие дозы дексаметазона, ответ действительно был выше, чем при использовании сниженных доз (79 и 68 % соответственно для RD и Rd). Однако 1-летняя ОВ в группе Rd лучше, чем в группе RD (96 *vs* 87 %; $p = 0{,}0002$). ОВ 3-летняя была одинаковой (79 %). Между тем медиана ВБП составила 19,1 мес. (диапазон 15,7–26,3 мес.) в группе RD и 25,3 мес. (диапазон 22,3 мес. — не достигнута) в группе Rd ($p = 0{,}026$). Выявлены выраженная токсичность RD (тромбоз глубоких вен, инфекции) и более высокие показатели ранней смерти (см. табл. 4), обусловленной главным образом тромбоэмболическими осложнениями (9 и 2 % соответственно в группах RD и Rd). Эти данные обосновывают необходимость использования леналидомида в сочетании малыми доза дексаметазона. Высокие дозы дексаметазона не рекомендуются при впервые выявленной ММ.

Были предприняты попытки повысить результативность лечения леналидомидом за счет добавления третьего препарата. Как видно из данных табл. 3, неплохие результаты достигнуты в группе больных ММ, которые получали трехкомпонентную терапию, содержавшую леналидомид (25 мг/сут в 1–21-й день), дексаметазон (40 мг еженедельно) и циклофосфамид (300 мг/м^2 внутрь в 1, 8 и 15-й дни каждого 28-дневного цикла). ОО составил 83 % (≥ охЧР 47 %, ПР 2 %) [57]. В исследовании II фазы комбинация леналидомида с дексаметазоном была дополнена кларитромицином [58]. Основанием послужили результаты исследования, доказавшего, что кларитромицин также обладает иммуномодулирующими свойствами, подавляет секрецию IL-6 и других провоспалительных цитокинов. Кроме того, препарат характеризуется непосредственным противоопухолевым действием [59]. Леналидомид (25 мг в 1–21-й день 28-дневного цикла), дексаметазон (40 мг 1 раз в неделю) и кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) были назначены 72 пациентам с ММ. Несмотря на то что у 54 % больных установлена ММ выше II стадии по ISS-классификации, ОО составил 90 %, в т. ч. у 41 % больных получена ПР (в большинстве случаев — строгая ПР). У 72 % больных, которым не была показана аутоТГСК, ПР и охЧР равнялись 37 и 33 % соответственно. Остальным больным проведена успешная аутоТГСК; медиана БСВ составила 37 мес. Выявленные нежелательные явления были сходными с другими содержащими леналидомид режимами. Гематологическая токсичность характеризовалась развитием III–IV степени нейтропении (19,4 % случаев), анемии (13,8 %) и тромбоцитопении (22,2 %). Среди негематологических нежелательных явлений следует отметить III–IV степени миопатии (11,1 % случаев), кожную сыпь (5,6 %), абсцессы (5,6 %), гипокальциемию (4,2 %) и тромбозы (9,7 %).

Таблица 4. Результаты III фазы исследования ECOG E4A03

Ответ	RD ($n = 223$)	Rd ($n = 222$)	p
≥ ЧР после 4 циклов	79 %	68 %	0,008
≥ охЧР после 4 циклов	42 %	24 %	< 0,008
Токсичность			
Негематологическая токсичность (≥ III степени)	52 %	35 %	< 0,001
Ранняя смерть (до 4 мес.)	5 %	0,5 %	0,003
Венозный тромбоз III степени После добавления аспирина	26 % 16 %	12 % 8 %	0,003
Инфекции (≥ III степени)	16 %	9 %	0,04
Слабость	15 %	8 %	0,08
Гипергликемия	9,7 %	6,6 %	< 0,05

RD — леналидомид (Ревлимид) + высокие дозы дексаметазона;
Rd — леналидомид (Ревлимид) + сниженные дозы дексаметазона.

Леналидомид зарегистрирован в Российской Федерации для применения при ММ.

БОРТЕЗОМИБ

Бортезомиб (Велкейд, PS-341) — противоопухолевый препарат, подавляющий активность протеасомы 26S. Протеасома — это ферментный комплекс, присутствующий во всех клетках, который расщепляет многочисленные типы белков. Многие из них регуляторные и контролируют клеточный цикл. За опознание белков отвечает субъединица 19S протеасомы, а субъединица 20S определяет ферментативные функции. Протеасома вызывает протеолиз эндогенного ингибитора ядерного фактора κB (NF-κB) — IκB. Расщепление IκB активирует NF-κB, который, в свою очередь, регулирует транскрипцию белков, что способствует выживанию клеток, стимулирует их рост и снижает чувствительность к апоптозу. Активация NF-κB усиливает экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) на поверхности опухолевых клеток и клеток стромального микроокружения, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий и повышает резистентность миеломных клеток к лекарственным средствам. NF-κB через адгезивные молекулы увеличивает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов, VEGF, bFGF. Антиапоптотическое действие NF-κB проявляется также через увеличение экспрессии белка — хромосомоподобного ингибитора апоптоза (XIAP) и подавление проапоптотических молекул BAX. Бортезомиб блокирует основной фактор роста миеломных клеток IL-6, оказывает таргетное воздействие на опухолевые клетки и клетки стромального микроокружения, а также на взаимодействие между ними [60–62]. Наряду с этим бортезомиб снижает секрецию VEGF, bFGF и подавляет экспрессию Bcl-2. В конечном итоге, препарат восстанавливает чувствительность миеломных клеток различных линий к

цитостатическим препаратам [60, 61]. Бортезомиб также действует через киназный сигнальный путь. Он активирует JNK, обе каспазы (каспаза-8, каспаза-3) и через p53 оказывает проапоптотическое действие. Бортезомиб посредством индукции клеточного стресса влияет на белок теплового шока, снижает секрецию инсулиноподобных факторов роста (IGF-1 и IGF-1r) и увеличивает экспрессию Fas-рецепторов апоптоза [63]. Выяснилось, что бортезомиб, как и ИМС (леналидомид, талидомид), препятствует остеокластогенезу, снижая продукцию RANKL и соотношение RANKL/остеопротегерин. Он подавляет дифференцировку остеокластов и их резорбционную активность и, наоборот, увеличивает численность предшественников остеобластов, восстанавливает функциональную компетентность остеобластов и повышает плотность костной ткани. Кроме того, бортезомиб понижает DKK-1 в сыворотке, нормализует сывороточные показатели ремоделирования кости, увеличивает активность общей и костной щелочной фосфатазы, вызывает специфический анаболический эффект, что ведет к образованию новой костной ткани [64–66].

Бортезомиб зарегистрирован в Российской Федерации для применения при ММ.

Рекомендуемая доза бортезомиба 1,3 мг/м², который вводится в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни, затем следует 10-дневный перерыв (с 12-го по 21-й день). Этот 3-недельный период рассматривается как полный цикл лечения. Длительность терапии бортезомибом индивидуальна и зависит от противоопухолевого ответа и переносимости препарата. Обычно достаточно 6–8 циклов. Эффективность бортезомиба в первой линии терапии ММ (II фаза) впервые продемонстрирована на сессии Американского гематологического общества (ASH) в 2004 г. [67]. Было проведено шесть 3-недельных циклов лечения бортезомибом у 32 больных с впервые выявленной ММ. Если после 2 циклов была получена менее чем ЧР или после 4 циклов менее чем ПР, дополнительно назначался дексаметазон. Эффективность лечения составила 83 % (ПР 13 %, пПР 17 %, ЧР 53 %). У 43 % больных ответ получен после 2 циклов терапии, у 39 % — после 4 и у 13 % — после 6. Дексаметазон был добавлен у 14 (61 %) больных: у 8 — после 2 циклов и у 6 — после 4. Комбинация с дексаметазоном повысила эффективность в 9 случаях (у 6 пациентов от минимального ответа до ЧР и у 3 — от стабилизации заболевания до ЧР). В последующем успешно выполнена аутоТГСК у 5 больных. Позже было установлено, что эффективность лечения повышается при использовании бортезомиба в комбинированной терапии. Как показано в табл. 3, при использовании содержащих бортезомиб режимов (фаза II) ОО колебался от 60 до 95 % с достижением ПР у 10–32 % больных. После проведения аутоТГСК частота ПР возрастала до 30–57 %.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях III фазы выявлено отчетливое преимущество содержащих бортезомиб режимов перед программами ХТ. Так, в исследовании IFM [68] оценивалась эффективность схем VD (бортезомиб + дексаметазон) и VAD. После 4 циклов лечения ОО в группе VD оказался существенно выше, чем в группе VAD (82 *vs* 65 %, включая ПР/пПР 15 *vs* 7 %, с увеличением до 40 и 22 % после аутоТГСК соответственно). ВБП 2-летняя составила 69 и 60 % в этих группах соответственно ($p < 0,01$), однако различий в ОВ не обнаружено. В то же время применение программы VD привело к различию показателей ВБП у больных с III и I–II стадиями по ISS (медиана 29,8 *vs* 36,5 мес.; $p = 0,1191$), а также в группах пациентов с наличием или отсутствием цитогенетических нарушений (33,5 *vs* 36,5 мес.; $p = 0,1655$) [69].

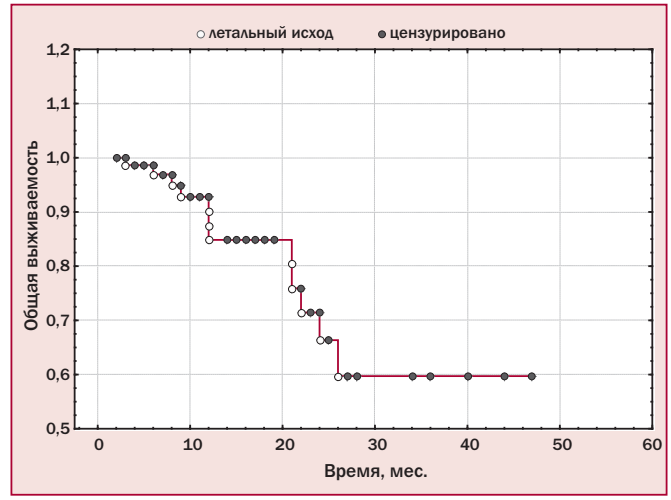

Рис. 1. Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших лечение по схеме VD ($n = 72$)

Собственные данные. Нами оценена эффективность программы VD (бортезомиб 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8 и 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом + дексаметазон 20 мг внутрь или в/в в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла; 6–8 циклов индукционной терапии) у 72 больных с впервые выявленной ММ. В этом исследовании приняло участие несколько гематологических центров РФ [70]. У 52 (72 %) больных установлена III стадия, у 27 (37,5 %) — выявлены признаки хронической почечной недостаточности (уровень креатинина в сыворотке более 177 мкмоль/л, клиренс креатинина более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин). После достижения ОО больным проводили еще два таких же цикла консолидирующей терапии, а далее их переводили на поддерживающее лечение (до 2 лет), которое заключалось в назначении циклов VD с интервалом 3 мес. Период наблюдения за пациентами, включенными в исследование, колебался от 3 до 49 мес. ОО (ПР + ЧР) независимо от возраста, стадии болезни и функции почек составил 54 %, а с учетом минимального ответа — 68 %. У 12,5 % больных удалось получить ПР и у 18 % — пПР. ЧР зарегистрирована у 23,6 % пациентов. Для получения ПР потребовалось 5–8 циклов VD. Частичная ремиссия или минимальный ответ нередко наблюдались уже после 3–4 циклов терапии. Кривая ОВ больных за весь период наблюдения представлена на рис. 1 (медиана не достигнута). В течение первого года под наблюдением оставалось 98,6 % пациентов, второго — 95,8 %, а третьего — 90,3 %. Важный факт, на который мы обратили внимание: чем качественнее ответ, тем длительнее ОВ больных. Как видно на рис. 2, медиана ОВ у больных с ПР и ЧР не достигнута, а у лиц с минимальным ответом она составила 21 мес. Медиана БСВ за этот же период наблюдения за больными была 14 мес., а безрецидивной выживаемости — 20,5 мес.

Таким образом, большинство больных ММ ответили на терапию VD. Анализ выживаемости больных показал, что

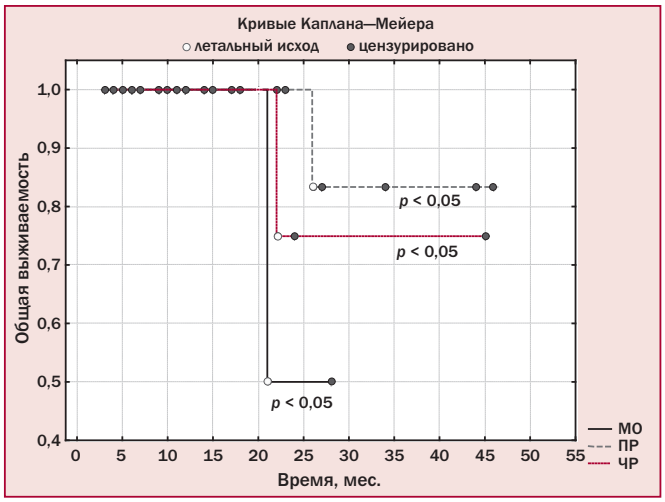

Рис. 2. Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших лечение по схеме VD в группах с различным ответом (n = 49)
МО — минимальный ответ; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

медиана ОВ при периоде наблюдения до 49 мес. не была достигнута, что, на наш взгляд, объясняется тем, что после достижения ответа больным назначали циклы консолидации, а в последующем их переводили на поддерживающую терапию бортезомибом + дексаметазон. Обращаем внимание на то, что чем качественнее ответ, тем больше ОВ, что подтверждает важность достижения ПР.

Было показано, что лучших результатов можно добиться при использовании трехкомпонентной терапии. Так, S. Jagannath и соавт. в 2004 г. опубликовали результаты исследования I–II фазы эффективности режима PAD (бортезомиб + доксорубицин + дексаметазон) [71]. Эта комбинация позволила получить у 94 % больных не менее чем ЧР. У всех больных был успешно проведен сбор ГСК. Эти данные были подтверждены и другими исследователями, выявившими высокую эффективность PAD при ММ. Так, результаты H.E. Oakervee и соавт., которые использовали PAD в первой линии терапии, превзошли все ожидания [72]. Больные получили четыре 21-дневных цикла PAD (бортезомиб 1,3 мг/м^2 в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 40 мг в 1–4, 8–11 и 15–18-й дни 1-го цикла и в 1–4-й день 2–4-го циклов; в течение 1–4 дней больные дополнительно получали 0,45 мг/кг или 9 мг/м^2 доксорубицина). Как видно из данных табл. 5, ремиссия получена у 95 % больных, причем у 29 % — ПР либо пПР. В последующем 18 пациентам выполнена аутоТГСК, что позволило повысить показатель ПР/пПР до 57 %.

Группой HOVON проведено сравнение эффективности PAD и VAD. Исследование показало, что при использовании PAD частота охЧР и ПР гораздо выше (42 и 5 %), чем в группе VAD (15 и 1 %). При проведении в последующем ВДХТ и аутоТГСК число ПР возросло и составило 23 и 9 % соответственно (p < 0,001) [73].

Таблица 5. Результаты лечения по программе PAD с последующей высокодозной химиотерапией и аутоТГСК

Ответ	Терапия PAD (n = 21)	АутоТГСК (n = 18)
ПР	24 %	43 %
пПР	5 %	14 %
охЧР	33 %	24 %
ЧР	33 %	14 %

Таблица 6. Характеристика больных множественной миеломой (n = 59)

Показатель	VD (n = 44)	PAD (n = 15)
Медиана (диапазон) возраста, лет	52 (42–63)	51 (38–62)
Мужчины/женщины	24/20	8/7
Вариант ММ		
G/A	32/10	10/4
Бенс-Джонса	2	1
Стадия ММ по Durie—Salmon		
II/III	25/19	8/7
Подстадия		
A/B	30/14	9/6
β_2-микроглобулин		
≤ 5,5 мкг/мл	26	8
> 5,5 мкг/мл	18	7

Собственные данные. Чтобы убедиться в преимуществе трехкомпонентной терапии, мы поставили перед собой цель сопоставить эффективность двух схем — VD и PAD — у больных ММ молодого возраста (< 65 лет). Под наблюдением находилось 59 пациентов в возрасте 38–65 лет с впервые выявленной ММ, которые в зависимости от программы терапии были разделены на две группы: первая — 44 больных, лечение по схеме VD (6–8 циклов индукционной терапии); вторая — 15 больных, лечение по схеме PAD (6 циклов) [74, 75]. У больных, достигших ПР или охЧР (независимо от используемой программы — VD или PAD) и не имевших противопоказаний, проводился сбор ГСК с последующей аутоТГСК. В посттрансплантационный период после восстановления кроветворения в качестве поддерживающей терапии больным назначали 3-недельные циклы VD каждые 3 мес. (до 2 лет или до развития рецидива заболевания). Как видно из данных табл. 6, пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, вариантам заболевания. У 19 (43,2 %) больных 1-й группы и у 7 (46,6 %) — 2-й установлена III стадия ММ, а у 14 (31,8 %) и 6 (40 %) больных соответственно — нарушение функции почек (креатинин в сыворотке более 177 мкмоль/л, клиренс креатинина более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин). К группе высокого риска по уровню β_2-микроглобулина (> 5,5 мкг/мл) отнесено 18 (41 %) пациентов в 1-й группе и 7 (46,6 %) — во 2-й.

ОО (ПР + ЧР) в 1-й группе больных, независимо от возраста, стадии болезни, функции почек и группы риска, составил 56,8 %, а суммарный показатель ПР + пПР — 31,8 %. Для получения ПР потребовалось 4–6 циклов VD. ОО во 2-й группе был получен у 73,3 % больных. При этом число ПР + пПР составило 33,3 %, но еще у 13,3 % пациентов зарегистрирована охЧР (ПР + охЧР 46,6 %). У 31,8 % больных в 1-й группе и у 47 % — во 2-й был проведен успешный сбор ГСК с последующей аутоТГСК. Сбор ГСК осуществлялся после введения циклофосфамида и Г-КСФ. В посттрансплантационный период больных переводили на поддерживающую терапию VD с 3-месячным интервалом между циклами. Кривые ОВ пациентов, вошедших в исследование, за весь период наблюдения представлены на рис. 3, на котором видно, что медиана ОВ по Каплану—Мейеру как в 1-й, так и во 2-й группе не достигнута (p > 0,05). При сравнении кривых БСВ с использованием лог-рангового критерия статистически значимых различий в анализируемых

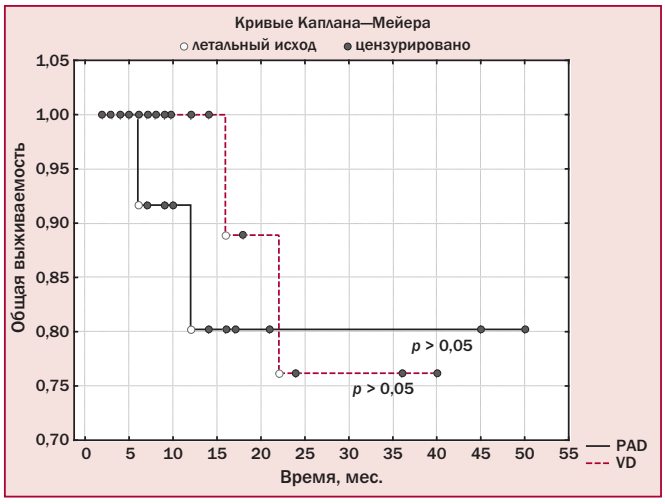

Рис. 3. Общая выживаемость больных множественной миеломой в возрасте до 65 лет, получавших лечение по схемам VD (n = 44) и PAD (n = 15)

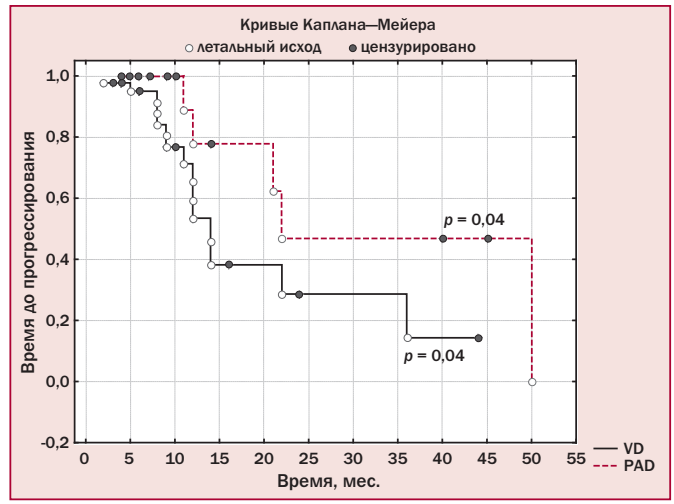

Рис. 4. Время до прогрессирования у больных множественной миеломой в возрасте до 65 лет, получавших лечение по схемам VD (n = 44) или PAD (n = 15)

группах также не обнаружено. Медиана БСВ у больных 1-й группы составила 12 мес., 2-й — 11 мес. ($p > 0,05$). Однако, как показано на рис. 4, медиана времени до прогрессирования (ВДП) в группе больных, получавших VD, составила 14,5 мес., а в группе PAD — 22,7 мес. ($p = 0,04$). Кроме того, мы оценили ВДП в группах с учетом уровня β_2-микроглобулина. Выяснилось, что при использовании VD медиана ВДП у пациентов с уровнем β_2-микроглобулина менее 5,5 мкг/мл составила 40 мес., а в группе больных, получавших PAD, — 45 мес. Аналогичная картина наблюдалась и в группе высокого риска (β_2-микроглобулин более 5,5 мкг/мл): медиана ВДП 12 и 15 мес. соответственно.

Таким образом, результаты применения VD и PAD в первой линии терапии у больных ММ заслуживают внимания. У большинства пациентов независимо от стадии болезни функционального состояния почек и уровня β_2-микроглобулина получен противоопухолевый ответ. Однако качественный ответ в группе PAD выше. Различий между показателями ОВ и БСВ не выявлено. Между тем при вычислении медианы ВДП независимо от группы риска обнаружены преимущества трехкомпонентной программы PAD. Как показало исследование A.J. Jakubowiak и соавт. [76], неплохо зарекомендовала себя и комбинация бортезомиба с липосомальным доксорубицином и дексаметазоном (VDD) в виде 3-недельных циклов (курс лечения — 6 циклов). Общий ответ составил 89 %. Этот режим терапии хорошо переносится больными.

Следует отметить, что во всех базовых клинических исследованиях по оценке эффективности бортезомиба препарат вводился внутривенно. В последние годы появились сообщения о введении бортезомиба подкожно. Препарат применялся в качестве второй и третьей линий терапии. Так, P. Moreau и соавт. [77] опубликовали результаты многоцентрового исследования III фазы, в которое включены больные с рецидивами ММ. Пациенты были разделены на две группы: в одной группе бортезомиб вводился подкожно, в другой — внутривенно (1,3 мг/м^2 в 1, 4, 8 и 11-й дни, восемь 21-дневных циклов). ОО после 4 циклов составил 42 % в обеих группах. Время до прогрессирования и 1-летняя ОВ были сходными. У 57 % больных, получавших бортезомиб подкожно, и у 70 % — внутривенно наблюдалась токсичность III степени и выше. Исследование убедительно продемонстрировало, что подкожное введение бортезомиба также эффективно, как и внутривенное, а токсический профиль существенно ниже, особенно частота ПН. Эти данные позволяют считать, что в ближайшее время подкожное введение бортезомиба может получить широкое распространение в терапии ММ.

Таким образом, результаты лечения больных с впервые выявленной ММ новыми препаратами в комбинации с дексаметазоном и цитостатическими средствами оказались гораздо лучше, чем использование различных программ ХТ. А что если использовать комбинацию из новых препаратов? Возможно, эффективность лечения больных будет еще выше.

Как видно из табл. 3, в нескольких исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность бортезомиба в комбинации с талидомидом (ОО 88—92 %, ПР 18—22 %) у первичных больных ММ. R. Alexanian и соавт. [78] получили очевидные результаты при использовании VTD-режима у 25 ранее не леченных больных ММ. Бортезомиб в стандартном режиме введения комбинировали с талидомидом (100—200 мг каждый вечер) и дексаметазоном (20 мг/м^2 в 1—4, 9—12 и 17—20-й дни). У всех больных исходно отмечался высокий уровень β_2-микроглобулина, у 60 % — анемия, у 17 % — гиперкальциемия и у 32 % — большая масса опухоли. Противоопухолевый ответ получен у 76 % пациентов, медиана времени до достижения оптимального ответа составила 0,6 мес. У 12 больных проведен сбор ГСК и осуществлена аутоТГСК. Все больные остаются под наблюдением от 2 до 14 мес. По результатам другого клинического исследования (II фаза), эффективность такой комбинации составила 87 %, включая 16 % ПР (см. табл. 3).

Итальянской группой исследователей приведены данные по сравнительной оценке эффективности VTD и TD (талидомида с дексаметазоном) [79]. ОО при использовании VTD составил 94 % против 79 % в группе пациентов, получавших TD, а число ПР/пПР — 32 и 19 % соответственно. Более убедительные преимущества VTD перед TD продемонстрированы у пациентов с последующей аутоТГСК. Число ПР возросло до 55 и 32 % соответственно ($p < 0,001$). Существенно увеличилась 2- и 3-летняя ВБП (90 *vs* 80 %, $p < 0,009$ и 68 *vs*

Таблица 7. Программы терапии и дозы препаратов в исследовании EVOLUTION

Восемь 3-недельных циклов	Бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни	Дексаметазон 40 мг в 1, 8 и 15-й дни	Циклофосфамид 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни	Леналидомид в 1–14-й день
VDCR	+	+	+	+ (15 мг)
VDR	+	+	–	+ (25 мг)
VDC	+	+	+	–
VDC-мод.	+	+	+ (+15-й день)	–
Поддерживающая терапия (четыре 6-недельных цикла)	Бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 8, 15 и 22-й дни			

V — бортезомиб (Велкейд); D — дексаметазон; C — циклофосфамид; R — леналидомид (Ревлимид); VDC-мод. — VDC-модифицированная.

56 %; $p < 0{,}006$ в группах VTD и TD соответственно) [80]. Аналогичное исследование было проведено L. Rosinol и соавт. [81], которые также сопоставили эффективность VTD и TD, но дополнительно включили в исследование группу больных, получавших программы VBMCP/VBAD в сочетании с бортезомибом (III фаза). Наиболее высокие результаты лечения наблюдались при использовании VTD, а низкие — TD. Показатель ПР до и после проведения аутоТГСК в группах составил 30, 6 и 20 % до и 49, 34 и 43 % после для VTD, TD, VBMCP/VBAD + бортезомиб соответственно.

Весьма эффективной оказалась комбинация бортезомиба с леналидомидом и дексаметазоном (VRD), что было установлено в исследовании I–II фазы, включавшем 68 больных ММ (см. табл. 3) [82]. Противоопухолевый ответ получен у всех больных (медиана циклов 10), в т. ч. у 74 % ≥ охЧР (ПР/пПР 44 %). ВБП у больных при 18 мес. наблюдения в исследовании составила 75 %. Важно отметить, что ответ не зависел от цитогенетических нарушений, а токсичность VRD была вполне контролируемой. Только у 3 % пациентов наблюдались ПН III степени и тромбоз глубоких вен. Сходные результаты были получены при использовании бортезомиба и дексаметазона с циклофосфамидом. ОО у больных, получивших 4 цикла этой комбинации, составил 88 %, включая охЧР (61 %) и ПР (39 %). Однако в данном исследовании пациенты получали 4-недельные циклы терапии, в которых циклофосфамид назначался каждую неделю [83].

Чрезвычайно важным с практической точки зрения представляется многоцентровое рандомизированное исследование EVOLUTION II фазы [84, 85]. Проведена тщательная оценка эффективности трех комбинированных режимов терапии (VDCR, VDR и VDC), а в последующем, основываясь на результатах промежуточного анализа, в исследование добавлена еще одна группа больных, которым проводилась модифицированная программа — VDC-мод. (табл. 7). Медиана наблюдения от времени рандомизации составила 20 мес.: 20, 20, 22 и 15 мес. соответственно для VDCR, VDR, VDC и VDC-мод.

Основные характеристики больных в группах были сходными. Медиана возраста составила 61 год (31 % больных были старше 65 лет). У 36, 41 и 23 % больных (соответственно 1, 2 и 3-й групп) установлена I, II или III стадия по ISS. У 17 % больных обнаружена del(13q14) либо t(4;14), t(14;16), –17p13 или гиподиплоидия. Первые результаты лечения оценены после 4 циклов терапии. ОО (≥ ЧР), как видно из табл. 8, составил 80, 73, 63 и 82 % соответственно в группах VDCR, VDR, VDC и VDC-мод. с оптимальным результатом (≥ охЧР). После завершения терапии результаты оказались еще выше. Медиана времени до получения максимального ответа равнялась 105, 91, 118 и 85 дням. Кроме того, отдельно были проанализированы результаты лечения пациентов в возрасте до 65 лет (см. табл. 8). АутоТГСК выполнена 42 % больных (число больных из разных групп было примерно одинаковым). В целом медиана времени до проведения аутоТГСК равнялась 5 мес.

Нежелательные явления III степени тяжести и выше зарегистрированы примерно у 80 % больных каждой группы. Терапия была прервана у 21, 19, 12 и 6 % больных из групп VDCR, VDR, VDC и VDC-мод. соответственно. Гематологическая токсичность характеризовалась главным образом развитием нейтропении, чаще в режимах, содержащих циклофосфамид (13 и 9 % в группах VDCR и VDC), но реже в группе VDC-мод. — 6 %. У пациентов, получавших лечение по схеме VDR, нейтропения не наблюдалась. В целом гематологическая токсичность III степени и выше в группах VDCR, VDR, VDC и VDC-мод. составила 58, 26, 52 и 29 % соответственно. ВБП 1-летняя равнялась 86, 83, 93 и 100 % для групп VDCR, VDR, VDC и VDC-мод. соответственно, а 1-летняя ОВ — 92 % в группе VDCR и 100 % — в остальных трех группах. Показатели выживаемости у пациентов в возрасте до 65 лет были сходными. С помощью многопараметрической проточной цитометрии проанализирована минимальная остаточная болезнь (МОБ). В целом 46 % больных были МОБ-отрицательными, в т. ч. 50, 85, 0 и 29 % больных в группах VDCR, VDR, VCD и VCD-мод. соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о высокой, но

Таблица 8. Результаты лечения в исследовании EVOLUTION

Ответ	VDCR (*n* = 48)	VDR (*n* = 42)	VDC (*n* = 33)	VDC-мод. (*n* = 17)
ОО после 4 циклов лечения	*n* = 40	*n* = 41	*n* = 32	*n* = 17
ПР	2 (5 %)	3 (7 %)	1 (3 %)	2 (12 %)
Строгая ПР	1 (3 %)	1 (2 %)	0	2 (12 %)
≥ охЧР	13 (33 %)	13 (32 %)	4 (13 %)	7 (41 %)
≥ ЧР	32 (80 %)	30 (73 %)	20 (63 %)	14 (82 %)
Прогрессия	0	0	0	0
Ответ после всех циклов				
ПР	10 (25 %)	10 (24 %)	7 (22 %)	8 (47 %)
Строгая ПР	6 (15 %)	7 (17 %)	3 (9 %)	5 (29 %)
≥ охЧР	23 (58 %)	21 (51 %)	13 (41 %)	9 (53 %)
≥ ЧР	35 (88 %)	35 (85 %)	24 (75 %)	17 (100 %)
Прогрессия	1 (3 %)	1 (2 %)	1 (3 %)	0
Ответ после всех циклов у больных ≤ 65 лет	*n* = 28	*n* = 28	*n* = 21	*n* = 12
ПР	6 (21 %)	6 (21 %)	2 (10 %)	7 (58 %)
≥ охЧР	15 (54 %)	17 (61 %)	5 (24 %)	8 (67 %)
≥ ЧР	24 (86 %)	26 (93 %)	14 (67 %)	12 (100 %)

V — бортезомиб (Велкейд); D — дексаметазон; R — леналидомид (Ревлимид); C — циклофосфамид; VDC-мод. — VDC + циклофосфамид на 15-й день цикла.

сопоставимой эффективности всех 4 режимов комбинированной терапии. Преимуществ четырехкомпонентной терапии не отмечено. Кроме того, четырехкомпонентная схема VDCR оказалась более токсичной. При применении режимов VDR и VDC-мод. выявлена высокая эффективность и относительно низкая токсичность, что позволяет рекомендовать их в клинической практике. Особенно наглядна оценка МОБ, подтверждающая высокую эффективность режима VDR.

Мы не располагаем собственным опытом применения леналидомида у больных с впервые выявленной ММ. Однако результаты, полученные при использовании леналидомида, в т.ч. в сочетании с дексаметазоном и бортезомибом (Rd, VRD), при рецидивирующих/рефрактерных формах ММ обнадеживают [86]. Важное обстоятельство, которое было установлено в нашем исследовании, заключается в том, что лечение талидомидом, леналидомидом и бортезомибом в анамнезе не повлияло на ответ. Отчетливый и длительный ответ на леналидомид (независимо от схемы лечения) зарегистрирован также у больных с рецидивами после аутоТГСК (подробнее эти данные будут представлены в третьей части).

Представленные исследования убедительно свидетельствуют о перспективности использования в первой линии терапии ММ комбинации бортезомиба с ИМС.

КАРФИЛЗОМИБ

В последние годы появились сообщения о применении при ММ карфилзомиба. Это представитель второго поколения ингибиторов протеасом, который продемонстрировал высокую эффективность (как в монотерапии, так и в комбинации с дексаметазоном и леналидомидом) при рецидивах и рефрактерных формах ММ у больных, ранее получавших бортезомиб [87]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* карфилзомиб проявил высокую противоопухолевую активность [88]. Установлено, что карфилзомиб, будучи ингибитором протеасомы, индуцирует апоптоз миеломных клеток различных линий, обладает большей селективностью и оказывает более продолжительное таргетное воздействие на опухолевые клетки по сравнению с бортезомибом [89]. В то же время, как выяснилось в опытах на животных, карфилзомиб обладает гораздо меньшей нейротоксичностью, поэтому реже, чем бортезомиб, вызывает ПН [90, 91].

В 2012 г. на конгрессе ASH доложены результаты клинического исследования эффективности карфилзомиба (CFZ) у 45 пациентов с впервые выявленной ММ [92]. Всем больным проведено восемь 28-дневных циклов CRd: CFZ в/в или внутрь (20 или 36 мг/м^2 соответственно) в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни; леналидомид внутрь 25 мг в сутки в 1–21-й день цикла и дексаметазон в/в или внутрь (20 или 10 мг в 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23-й дни). После достижения стабилизации больных переводили на поддерживающее лечение леналидомидом (9–20 циклов по 10 мг в сутки в 1–21-й день). Оптимальный ответ наблюдался после 4 (медиана) циклов CRd: у 4 больных получена строгая ПР, у 2 — пПР, у 5 — охЧР, у 3 — ЧР и у 1 — стабилизация заболевания. У 4 больных со строгой ПР установлена иммунофенотипическая ремиссия. У больных, достигших только стабилизации, выявлена del(17p). У них наблюдалось снижение содержания плазматических клеток в костном мозге на 65 %. Среди эпизодов негематологической токсичности (≥ III степени) отмечены следующие: гипофосфатемия (20 %), повышение активности аланинаминотрансферазы (13 %), слабость (6 %), беспокойство (6 %), обмороки (6 %), кожная сыпь (6 %). Гематологическая токсичность (≥ III степени) включала лимфопению (66 %) и тромбоцитопению (6 %).

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С АУТОТГСК

Современные тенденции в лечении больных ММ характеризуются использованием комбинированных программ, содержащих новые препараты, уже на этапе индукционной терапии с последующей ВДХТ и аутоТГСК. Выше уже были представлены краткие данные по использованию аутоТГСК у больных с впервые выявленной ММ. Необходимо подчеркнуть, что все больные в возрасте моложе 65 лет с вновь диагностированной ММ должны рассматриваться в качестве кандидатов на проведение ТГСК.

Первое сообщение об аутологичной трансплантации костного мозга (аутоТКМ) у 7 больных ММ было представлено B. Barlogie и соавт. в 1987 г. [93]. В течение 6 нед. после трансплантации умер 1 пациент, еще 2 — пережили 6 нед., но у них наблюдалась редукция опухолевой массы менее чем на 75 %. Из остальных 4 больных только 2 прожили более 3 мес. Таким образом, первые результаты аутоТКМ оказались достаточно удручающими, что было связано, во-первых, с недостаточной очисткой костного мозга от опухолевых клеток; во-вторых, это были тяжелые, многократно леченные пациенты с продвинутыми стадиями болезни. В дальнейшем, после внедрения в клиническую практику эффективных методов очистки костного мозга от опухолевых клеток (цитостатические лекарственные средства и др.), широкого использования ГСК и более дифференцированного отбора больных на трансплантацию, были получены обнадеживающие результаты.

В 2 проспективных рандомизированных исследованиях французской (IFM) и английской (MRC) групп (табл. 9) была показана возможность увеличения выживаемости больных ММ при выполнении ТГСК [94,

Таблица 9. Результаты рандомизированных исследований по сравнению эффективности стандартной химиотерапии и лечения с использованием аутоТГСК

Исследование	БСВ/ВБП	ОВ	*p*
IFM			
СХТ	18 мес. (5-летняя — 10 %)	37 мес. (5-летняя — 12 %)	СЗ
ВДХТ	27 мес. (5-летняя — 28 %)	НД (5-летняя — 52 %)	
MRC			
СХТ	19 мес.	42 мес.	СЗ
ВДХТ	31 мес.	54 мес.	
SWOG			
СХТ	7-летняя — 14 %	7-летняя — 39 %	СН
ВДХТ	7-летняя — 17 %	7-летняя — 38 %	
PETHEMA			
СХТ	33 мес.	66 мес.	СН
ВДХТ	42 мес.	61 мес.	
MAG			
СХТ	19 мес.	47 мес.	СН
ВДХТ	25 мес.	47 мес.	

ВДХТ — высокодозная химиотерапия; НД — не достигнуто;
СЗ — статистически значимо; СН — статистически незначимо;
СХТ — стандартная химиотерапия.

95]. Применение только ХТ позволило достичь ПР лишь у 14 % больных. При использовании ВДХТ с поддержкой аутоТГСК случаи достижения ПР выросли до 38–40 %. По результатам исследования K. Gale [96], медиана ОВ в группе больных с аутоТГСК составила 54,1 мес. и только 42,3 мес. в группе пациентов, лечившихся стандартными методами терапии; медиана ВБП — 31,6 и 19,6 мес. соответственно. Следует отметить, что исследованиями американской (SWOG 9321), французской (MAG 91) и испанской (PETHEMA-94) групп эти положительные результаты не были подтверждены (см. табл. 9) [98, 99]. J.P. Fermand и соавт. [98] опубликовали результаты крупного исследования, в котором проводилось сопоставление эффективности ВДХТ с последующей аутоТГСК (1-я группа) и со стандартной ХТ (2-я группа) у 190 первичных больных ММ II–III стадии в возрасте 55–65 лет. При сроке наблюдения 120 мес. медиана БСВ составила 25 мес. в 1-й группе и 19 мес. — во 2-й, а медиана ОВ — 47,8 и 47,6 мес. соответственно. Тенденция к улучшению БСВ ($p = 0,07$) в группе больных, получавших ВДХТ, наблюдалась лишь при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза. Не подтвердили преимуществ ВДХТ с аутоТГСК перед стандартной ХТ и результаты метаанализа у 575 больных с впервые выявленной ММ [100].

Возможно, такие различия связаны с 1) неодинаковым дизайном исследований, 2) разными режимами кондиционирования, 3) интенсивностью и продолжительностью ХТ в группах больных, получавших ее (дозы алкилирующих агентов и кортикостероидов были выше в SWOG и испанском исследовании, поэтому ОВ при стандартном лечении в этих группах была выше, чем в IFM и MRC).

В сравнении с этими данными более оптимистично выглядят результаты ВДХТ мелфаланом (200 мг/м^2) с поддержкой аутоТГСК, опубликованные B. Sirohi и соавт. [101]. ПР была получена у 59 % больных, ОО составил 91 %, свободная от болезни и общая выживаемость — 31 и 57 % соответственно. Половина больных (51 %) с нормальным уровнем альбумина и β_2-микроглобулина пережила 10-летний рубеж. Токсическая летальность составила 6 %.

Усилия по увеличению эффективности лечения больных ММ, возможно, ограничиваются малым числом препаратов, используемых в режимах кондиционирования. В основе обычно лежит мелфалан в дозе 200 мг/м^2 (Mel200), который считается «золотым стандартом». В итальянском многоцентровом контролируемом исследовании 52 пациента с первичной ММ получили 3 цикла VAD-подобных режимов в качестве инициальной терапии, в последующем использованы высокие дозы циклофосфамида и проведен сбор ГСК [102]. Режимы кондиционирования содержали мелфалан и бусульфан. В целом ответ после аутоТГСК составил 75 % с достижением ПР в 31 % случаев. При медиане наблюдения более 55 мес. медианы БСВ и ОВ составили 21 и 57 мес. При достижении ПР результативность лечения больных была значительно лучше, чем при получении ЧР. Предпринимаются попытки использовать мелфалан в сочетании с новыми препаратами. Так, M. Roussel и соавт. [103] провели небольшое пилотное исследование, в котором оценили эффект Mel200 + бортезомиб (1 мг/м^2 в –6, –3, +1 и +4-й дни). Через 3 мес. после аутоТГСК у 70 % пациентов наблюдалась более чем охЧР, включая 34 % ПР. В табл. 3 показано, что применение содержащих бортезомиб режимов, а также талидомида и леналидомида в индукционной терапии позволило повысить частоту ПР после выполнения аутоТГСК, что, в свою очередь, увеличивало показатели ВБП.

Несмотря на разноречивые данные, аутоТГСК в настоящее время признана стандартным методом лечения молодых пациентов с ММ. Высокие результаты аутоТГСК наблюдаются у больных, получающих в индукционной терапии новые препараты и достигших не менее чем охЧР [104, 105]. Именно при проведении аутоТГСК удается получить наибольшее количество ПР + охЧР. Анализ результатов лечения 4990 больных ММ, которым выполнена аутоТГСК, показал, что при достижении ПР после трансплантации ОВ гораздо больше (медиана 88,6 мес.) по сравнению с больными, достигшими ЧР (медиана 68 мес.; $p < 0,001$) [105]. По данным J. Martinez-Lopez и соавт. [106], 35 % больных с ПР оставались под наблюдением в течение 12 лет. Как оказалось, показатели ОВ были гораздо лучше, если трансплантация проведена в ранний срок, по сравнению с пациентами, получившими ее в поздний срок. Обычно после 3–4 мес. циторедуктивной терапии проводится сбор ГСК и осуществляется трансплантация [107]. S.K. Kumar и соавт. в индукционной терапии у молодых пациентов с ММ использовали две комбинации TD (талидомид + дексаметазон) или RD (Ревлимид + дексаметазон) [108]. Выделено две группы больных: в первой медиана времени до проведения аутоТГСК составила 5,3 мес., во 2-й — 44,5 мес. Выяснилось, что в 1-й группе больных независимо от программы индукционной терапии 4-летняя ОВ существенно выше, чем во 2-й группе (RD — 82 %, TD — 68 % и RD — 86 %, TD — 64 %). А по результатам S. Marjanovic и соавт. [109], летальность, связанная с трансплантацией, выше в группе пациентов, у которых длительность от момента установления диагноза до аутоТГСК более 12 мес. Поэтому большинство экспертов по ММ рекомендуют проведение аутоТГСК в ранний срок от момента постановки диагноза. Оптимальные результаты аутоТГСК наблюдаются у пациентов, ответивших на терапию первой линии, не получавших ранее алкилирующих препаратов. Если больные в течение первого года болезни лечились по содержащим мелфалан схемам или препаратами нитрозомочевины, то это приводит к миелодепрессии, что в последующем препятствует качественному сбору ГСК CD34+.

Наряду с одиночной аутоТГСК используется тандемная (двойная) аутоТГСК. В ряде исследований показано, что тандемная аутоТГСК по сравнению с одиночной существенно улучшает ВБП у больных ММ. Однако увеличение ОВ отмечено только в 2 исследованиях [110]. B. Barlogie и соавт. было разработано несколько вариантов так называемой тотальной терапии (Total Therapy — TT), которые отличаются от других протоколов применения консолидирующего и поддерживающего лечения. Total Therapy I (TT1) включает 3 цикла VAD. Затем используются высокие дозы циклофосфамида и ГМ-КСФ для мобилизации и сбора ГСК. После сбора ГСК больным назначается программа EDAP (этопозид, дексаметазон, цитарабин, цисплатин), что увеличивает редукцию опухолевых клеток перед назначением высоких доз мелфалана (200 мг/м^2) с последующей аутоТГСК. Такое лечение повторяется через 3–6 мес. Больным с неблагоприятными факторами прогноза после двух трансплантаций назначают терапию консолидации, а

затем — поддержки циклами ХТ, например DCEP: дексаметазон 40 мг внутрь в 1–4-й день, цисплатин 15 мг/м² в сутки, циклофосфамид 300 мг/м² и этопозид 30 мг/м² [111, 112]. Согласно полученным данным, показатель летальности во время индукции составил 3 %, во время первой трансплантации — 1 %, во время второй — 4 %. Было отмечено увеличение ОО после каждой фазы лечения. Так, ПР после VAD была достигнута у 5 % больных, после первой трансплантации — у 26 %, после второй — у 41 %. По сравнению с больными, получавшими стандартную ХТ (исторический контроль), эффективность ТТ1 была существенно выше. При медиане наблюдения за больными, равной 15 годам, под наблюдением оставался 51 человек из 231 включенных в исследование. У 12 пациентов сохранялась ПР.

Однако результативность тандемной трансплантации пока вызывает сомнение. Итальянской группой приведены результаты многоцентрового рандомизированного исследования по сопоставлению эффективности одиночной и тандемной аутоТГСК, в которое было включено 192 ранее не леченных больных ММ [113]. Всем пациентам проведена индукционная терапия по программе VAD (4 курса), затем назначен циклофосфамид (7 г/м²) + Г-КСФ, осуществлен сбор ГСК, а в последующем — одиночная или тандемная трансплантация. Перед первой аутоТГСК мелфалан применялся в дозе 200 мг/м², перед второй — в дозе 120 мг/м² в сочетании с бусульфаном (12 мг/кг). Одиночная аутоТГСК выполнена 98 больным (1-я группа), тандемная — 94 (2-я группа). Время восстановления гематологических показателей, необходимость в гемотрансфузионной терапии и частота возникновения инфекционных осложнений (сепсис — 5 %) были сходными в обеих группах. Показатель ПР после индукционной терапии VAD составил 6 %, введения циклофосфамида — 12 %, первой аутоТГСК — 27 %, второй — 25 %; суммарный показатель ПР + ЧР — 39, 71, 79 и 83 % соответственно. Токсическая летальность, связанная с проведением ХТ, составила 4 %, после первой аутоТГСК — 1,7 %. Случаев смерти после второй трансплантации не зарегистрировано. ОВ 2-летняя в группах была одинаковой (90 %). Авторы делают заключение, что место тандемной трансплантации в лечении больных ММ пока еще не определено, необходимы дальнейшие исследования. Подобные данные получены и J.J. Lahuerta и соавт., которые в 2003 г. опубликовали результаты II фазы клинических исследований [114]. В исследование было включено 88 больных ММ. В целом показатель ПР составил 48 %, 5-летняя ОВ — 55 %, но свободная от болезни выживаемость — 28 %. Многофакторный анализ не выявил повышение показателей выживаемости больных, получивших тандемную аутоТГСК. Авторы считают, что тандемная трансплантация необходима лишь для повышения частоты достижения ПР.

В табл. 10 представлены результаты нескольких рандомизированных исследований, в которых сравнивается эффективность тандемной и одиночной трансплантаций. Дизайн исследований не однотипен, поэтому сопоставлять результаты достаточно сложно. Тем не менее в одном исследовании (MAG 95) не выявлено различий в БСВ, а в двух других — ОВ.

Роль тандемной аутоТГСК в лечении ММ ставится под сомнение и в связи с высокой эффективностью новых препаратов. Однако выяснилось, что именно использование новых препаратов в сочетании с ТГСК существенно расширяет возможности тандемной трансплантации. В Total Therapy II, также предложенной B. Barlogie и соавт. [115], в каждой фазе лечения использовался талидомид, а в посттрансплантационный период в сочетании с DCEP (дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, цисплатин) или CAD (циклофосфамид, адриамицин и дексаметазон). Далее талидомид в комбинации с интерфероном назначался в поддерживающем режиме. Отмечено существенное увеличение частоты ПР (62 %) по сравнению с больными, не получавшими талидомид (43 %), и 5-летней БСВ (56 *vs* 45 %). ОВ оказалась выше у больных, достигших ПР и получивших вторую трансплантацию в ранний срок после первой. Более высокие показатели ВБП и ОВ при ТТ2 при сравнении с ТТ1 отмечены у больных без цитогенетических нарушений [115]. Еще более значительны результаты ТТ3, в которой B. Barlogie и соавт. использовали VTD-режим в дополнение к 2 циклам PACE (цисплатин, адриамицин, циклофосфамид и этопозид), со сбором ГСК и проведением в последующем тандемной аутоТГСК. В качестве консолидации, а затем и поддерживающей терапии применялся бортезомиб. Согласно полученным данным, частота ПР составила 63 %, которая сохранялась у 87 % больных в течение 4 лет, а 4-летняя ВБП и ОВ — 78 и 71 % соответственно. Между тем у 90 % больных ММ с низким риском ПР сохранялась в течение 5 лет. Протокол ТТ3 послужил базой для разработки еще двух программ: ТТ4 (у больных с впервые выявленным заболеванием низкого риска) и ТТ5 (при высоком риске, в т. ч. в случае высокой экспрессии генов профилирования — GEP). При использовании протокола ТТ4 частота ПР составила 60 %, причем в 90 % случаев ее продолжительность достигла 5 лет, а в 65 % — 10 лет, что свидетельствует о возможности полного излечения от ММ. Кроме того, у многих больных уровень МОБ был сходным с MGUS, что существенно увеличивало ВДП [116].

Появились работы, в которых показано, что тандемная аутоТГСК рекомендуется больным ММ, у которых после первой трансплантации не удалось получить по крайней мере охЧР. Например, в исследовании P. Sonneveld и соавт. [117] использование тандемной аутоТГСК отчетливо улучшило ОВ по сравнению с пациентами, получившими одиночную аутоТГСК (5-летняя ОВ 70 *vs* 55 %; $p = 0{,}03$). В индукционной терапии авторы использовали комбинацию PAD, а в последующем при поддерживающей

Таблица 10. Сравнение эффективности одиночной и тандемной трансплантаций по результатам нескольких рандомизированных исследований

Исследование	Эффективность
HOVON (Нидерланды)	4-летняя БСВ и ВДП выше при использовании тандемной трансплантации, но влияния на ОВ не отмечено (P. Sonneveld et al. Hematol. J. 2003; 4(1): S59–60.)
MAG 95 (Франция)	Не получено дополнительной эффективности при проведении тандемной трансплантации у больных в возрасте до 56 лет при среднем сроке наблюдения 53 мес. (J.-P. Fermand et al. Hematol. J. 2003; 4(1): S59.)
Bologna 96 (Италия)	Существенное улучшение БСВ и ВДП при использовании тандемной трансплантации при наблюдении в течение 3 лет, но влияния на ОВ не отмечено (M. Cavo et al. Hematol. J. 2003; 4(1): S60–61.)

Таблица 11. Сравнительная оценка результатов лечения больных множественной миеломой с использованием тандемной аутоТГСК с последующей аллоТГСК с кондиционированием сниженной интенсивности

Кооперированные группы	Число больных	ПР, %	Медиана БСВ, мес.	Медиана ОВ, мес.	*p*
IFM[1]	166 *vs* 46	37 *vs* 55	25 *vs* 21	57 *vs* 41	СН
GIMEMA	82 *vs* 80	26 *vs* 50	33 *vs* 37	64 *vs* НД	СЗ
PETHEMA[2]	82 *vs* 25	11 *vs* 40	20 *vs* 26	58 *vs* 60	СН
HOVON[3]	101 *vs* 115	42 *vs* 45	34 *vs* 39	63 *vs* 56	СН
EBMT	250 *vs* 110	41 *vs* 52	15 *vs* 36	50 *vs* 65	СЗ

НД — не достигнуто; СЗ — статистически значимо; СН — статистически незначимо.

[1] В исследование включены только пациенты с высоким риском: высокий уровень β_2-микроглобулина и/или del(13q); худший прогноз у больных с del(13q).

[2] В исследование включены только больные с менее чем ПР/пПР после первой аутоТГСК.

[3] Больные после первой аутоТГСК были рандомизированы на две группы: 1-я — поддерживающая терапия, 2-я — КСИ.

терапии — бортезомиб или талидомид. К сожалению, в этом исследовании при назначении тандемной или одиночной трансплантации не было рандомизации. Во французском исследовании (IFM94) показатели 7-летней БСВ и ОВ при проведении тандемной трансплантации удвоились (20 *vs* 10 % и 42 *vs* 21 % соответственно после первой и второй трансплантаций). Одновременно отмечено отчетливое увеличение суммарного показателя ПР + охЧР (50 *vs* 42 %) [118].

ММ до сих пор остается некурабельным заболеванием, что заставляет разрабатывать новые подходы к лечению. Наряду с аутоТГСК предлагается **аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток** (аллоТГСК), которая, по мнению ряда исследователей, может быть реальным методом излечения больных ММ. Необходимым условием успешной аллоТГСК служит подбор гистосовместимого донора. Иммунологический подбор донора костного мозга состоит, как правило, из двух последовательных этапов: 1) определение совместимости между реципиентом и донором по антигенам локусов HLA-A, -B, -C, -DR; 2) определение совместимости между донором и реципиентом по антигенам локуса HLA-DR в смешанной культуре лимфоцитов. Неприживление трансплантата, инфекционные осложнения, перекрестные конфликты между иммунокомпетентными клетками и антигенами гистосовместимости донора и реципиента или их отсутствие представляются процессами сугубо иммунными по своей сути, и в них в той или иной степени вовлекаются все звенья иммунной системы. Поэтому с целью предупредить реакцию отторжения трансплантата используют режимы подготовки, которые обеспечивают иммуносупрессию. Чаще всего применяют режимы подготовки (кондиционирование), включающие только агрессивную ПХТ либо ее комбинацию с тотальным облучением тела.

Проведение аллоТГСК сопровождается высокой смертностью (30–50 %) и развитием тяжелых осложнений, главным образом острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Для снижения летальности стали использовать режимы кондиционирования сниженной интенсивности (КСИ), немиелоаблативные режимы кондиционирования (мини-трансплантация): флударабин и мелфалан, флударабин + лучевая терапия (2 Гр). РТПХ связана с реакцией донорских Т-лимфоцитов на аллоантигены хозяина. Для ее развития необходимо присутствие иммунокомпетентных клеток в трансплантируемом материале и наличие на клетках реципиента трансплантационных антигенов, отсутствующих у донора. В большинстве случаев мишенью для Т-клеток донора служат антигены I и II классов системы HLA. Для профилактики РТПХ используются циклоспорин А, микофенолата мофетил, метотрексат, глюкокортикоиды, антитимоцитарный глобулин [119, 120].

В последние годы предлагается использовать аутоТГСК, а в последующем и аллоТГСК с КСИ. В табл. 11 суммированы результаты лечения больных ММ с применения ауто- и аллоТГСК. В проспективное рандомизированное исследование, которое проводилось во Франции, включены больные с факторами неблагоприятного прогноза: высокий уровень β_2-микроглобулина и del(13q). Однако различий в ответе и показателях выживаемости (БСВ и ОВ) в группах больных, получивших ауто-/аллоТГСК и тандемную аутоТГСК, выявить не удалось. В то же время наблюдался высокий риск развития рецидивов [121]. Между тем в итальянском исследовании (GIMEMA), как видно из табл. 11, показано существенное увеличение БСВ и ОВ у пациентов, получивших аутоТГСК, а в последующем и аллоТГСК с КСИ, по сравнению с больными, которым выполнена тандемная аутоТГСК [122]. Испанская группа исследователей сообщила о сходных результатах лечения в группах больных, но только среди тех, которые не достигли ПР после первой аутоТГСК. В то же время в группе больных с ПР наблюдалось увеличение ВБП после аллоТГСК, но возросла летальность с 5 до 16 %, а показатели БСВ и ОВ существенно не различались [123]. В исследовании HOVON также не найдено преимуществ аутоТГСК с последующей аллоТГСК перед тандемной аутоТГСК [124]. Однако, по данным EBMT-исследования (см. табл. 11), показатели БСВ и ОВ в группе больных, получивших ауто-/аллоТГСК, были лучше (36 и 65 % соответственно), чем в группе тандемной аутоТГСК (15 *vs* 50 %) [125].

Таким образом, в 3 из 5 крупных рандомизированных исследований по сопоставлению комбинированной ауто-/аллоТГСК с тандемной трансплантацией выявлены сравнимые данные. Более оптимистичны результаты исследования, проведенного в Гамбурге [126]. Показано, что при использовании ауто-/аллоТГСК увеличилось не только количество ПР и охЧР, но и выросло число молекулярных ремиссий (46 %). При медиане наблюдения 7 лет 5-летняя ВБП составила 29 %, ОВ — 52 %, а у больных без del(13q14) — 56 и 75 % соответственно. Кроме того, у пациентов с молекулярной ремиссией 5-летняя ВБП и ОВ были еще выше (86 и 91 % соответственно). Авторы считают, что применение ауто-/аллоТГСК позволяет надеяться на возможность выздоровления от ММ. В то же время M. Kharfan-Dabaja и соавт. [127] опубликовали научный анализ 6 рандомизированных

контролируемых исследований (база данных Medline) по сравнению эффективности ауто-/аллоТГСК и тандемной аутоТГСК (1798 больных ММ). Согласно этому анализу, летальность была выше в группах больных с ауто-/аллоТГСК ($p < 00001$). Частота охЧР в группах больных не имела существенных различий, но ПР была выше при применении ауто-/аллоТГСК. Улучшение БСВ зарегистрировано в 4 исследованиях, но показатели ОВ не различались. Таким образом, ауто-/аллоТГСК увеличивает количество ПР, но не влияет на ОВ больных. Кроме того, статистически значимо повышается летальность.

Результаты применения аллоТГСК, изложенные выше, служат основанием не рекомендовать этот метод для лечения больных с впервые выявленной ММ.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА (≥ 65 ЛЕТ)

Главной целью лечения больных пожилого возраста также является максимальная редукция опухолевого клона. Однако при лечении пожилых пациентов следует помнить о токсичности препаратов и сопутствующей патологии сердца, легких, печени, почек и др. Цель лечения пожилых пациентов — сохранение хорошего качества жизни и увеличение выживаемости.

Для лечения пожилых пациентов с ММ (≥ 65 лет) в течение многих лет применялась комбинация МР. Внедрение в клиническую практику препаратов нового поколения дало возможность более оптимистично взглянуть на лечение этого контингента пациентов. Поскольку талидомид в сочетании с дексаметазоном хорошо зарекомендовал себя у молодых пациентов, было начато рандомизированное исследование, целью которого было сопоставить эффективность стандартного протокола МР с TD (талидомид 200 мг + дексаметазон 40 мг в 1–4-й и 15–18-й дни 28-дневного цикла) у пожилых пациентов (медиана возраста 72 года). Обнаружено отчетливое преимущество TD, что характеризовалось более высоким числом ПР + охЧР (26 *vs* 13 %; $p = 0,0066$) и ОО (68 *vs* 50 %; $p = 0,0023$) по сравнению с МР. Однако ВДП (21,2 *vs* 29,1 мес.; $p = 0,1$) и ВБП (16,7 *vs* 20,7 мес.; $p = 0,2$) не зависели от программы лечения, а ОВ оказалась короче у больных, получавших TD (41,5 *vs* 49,4 мес.; $p = 0,024$). Токсичность TD была выше, особенно у пациентов старше 75 лет с низким соматическим статусом. В течение 12 мес. число больных, умерших от причин, не связанных с ММ, было в 2 раза больше в группе пациентов, получавших TD [128]. В другом исследовании была сопоставлена эффективность TD с высокими дозами дексаметазона [42]. При применении TD выявлено значимое увеличение количества ЧР и ВДП (63 *vs* 46 %, $p < 0,001$ и 22,6 *vs* 6,5 мес., $p < 0,001$ соответственно). Однако одновременно обнаружено увеличение частоты тяжелых побочных эффектов (III–IV степени). Поэтому, несмотря на то что при использовании TD некоторые показатели улучшились по сравнению с больными, получавшими МР или высокие дозы дексаметазона, эта комбинация не может считаться оптимальной для лечения пожилых больных ММ.

Более обнадеживающие результаты лечения пожилых пациентов получены при использовании леналидомида. В крупном рандомизированном исследовании юго-западной онкологической группы сравнивалась эффективность леналидомида в сочетании с высокими дозами дексаметазона (RD) и дексаметазона в высоких дозах у пожилых пациентов с ММ [129]. Количество ПР и 1-летняя ВБП были существенно выше при использовании RD, чем дексаметазона (ПР 22,1 *vs* 3,8 %; ВБП 77 *vs* 55 %; $p = 0,002$). Но одновременно была показана высокая токсичность RD. В последующем S.V. Rajkumar и соавт. [130] под патронажем ECOG провели исследование по оценке эффективности двух комбинаций: леналидомид + высокие дозы дексаметазона (RD) и леналидомид + низкие дозы дексаметазона (Rd). Оказалось, что в группе больных, получавших Rd, наблюдалось явное увеличение 2-летней ОВ по сравнению с пациентами из группы RD (87 *vs* 75 %; $p < 0,001$) и отчетливое снижение частоты нежелательных явлений, в т. ч. тромбоэмболических осложнений. При использовании Rd реже развивались инфекционные осложнения (9 *vs* 16 %; $p = 0,04$) и тяжелая нейтропения (20 *vs* 12 %; $p = 0,02$), чем в группе RD. Полученные результаты позволили рекомендовать Rd для лечения больных старше 65 лет.

Как видно из данных табл. 12, трехкомпонентные программы лечения, включающие новые препараты, оказались более результативными. Было проведено 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность МР + талидомид (МРТ) с МР. Во всех исследованиях в группах больных, получавших МРТ, результаты были гораздо лучше, чем в группах с МР (ЧР 42–76 *vs* 28–48 %; охЧР или пПР 15–47 *vs* 6–8 %; ВБП 14–27,5 *vs* 10–19 мес. соответственно) [131–136].

Однако только в 2 исследованиях продемонстрировано улучшение показателей ОВ при применении МРТ (45,3–51,6 *vs* 27,7–32,2 мес.) [133, 134]. По данным указанных 5 исследований, явное преимущество перед МР служит основанием рекомендовать МРТ в качестве стандартного метода лечения пожилых пациентов с ММ. Содержащие талидомид режимы терапии неплохо переносятся даже пациентами в возрасте 75 лет и старше [134]. Частота III–IV степени нейтропении выше при использовании МРТ, чем МР, но доля тяжелых инфекционных осложнений не различалась. Терапия МРТ зачастую сопровождалась развитием негематологических побочных эффектов III–IV степени, включая неврологические эпизоды, инфекции, кардиотоксичность и тромбозы глубоких вен. Однако назначение с целью тромбопрофилактики эноксапарина в группе пациентов, получавших МРТ, снизило частоту тромбозов с 20 до 3 % [131].

Многоцентровое рандомизированное исследование III фазы VISTA, включившее 682 пожилых пациентов с впервые выявленной ММ, было посвящено сравнению эффективности МР + бортезомиб (VMP) и МР [137, 138]. Превосходство VMP над МР продемонстрировано по всем анализируемым показателям: ВДП, ВБП, ОВ, время до начала следующей терапии, частота ПР (см. табл. 12). При применении VMP количество полных ремиссий составило 30 %, а МР — 4 %, ВДП — 24 и 16,6 мес., 2-летняя ОВ — 82,6 и 69,5 %, 3-летняя ОВ — 72 и 59 % соответственно. Медиана продолжительности ответа в группе больных, получавших бортезомиб, также была гораздо выше (19,9 *vs* 13,1 мес.). Исследование VISTA выявило явное преимущество VMP перед МР, в т. ч. у пациентов старше 75 лет, в группе высокого и стандартного риска.

Таблица 12. Эффективность программ, включающих новые препараты в первой линии терапии у пожилых больных множественной миеломой

Режим терапии	Число пациентов	ПР, %	≥ ЧР, %	ВБП/БСВ/ВДП	ОВ	Источник
MPT: Mel 4 мг/м² в 1–7-й день, Pdn 40 мг/м² в 1–7-й день, 6 4-недельных циклов; Thal 100 мг/сут до прогрессии	129	16	76	22 мес. — 50 %	45 мес. — 50 %	[132, 133]*
MPT: Mel 0,25 мг/кг в 1–4-й день, Pdn 2 мг/кг в 1–4-й день, Thal 400 мг/сут, 12 6-недельных циклов	125	13	76	28 мес. — 50 %	52 мес. — 50 %	[134]*
MPT: Mel 0,25 мг/кг в 1–4-й день, Pdn 2 мг/кг в 1–4-й день, 6 4-недельных циклов; Thal 100 мг/сут, 12 6-недельных циклов	113	7	62	24 мес. — 50 %	45 мес. — 50 %	[131]*
MPT: Mel 0,25 мг/кг в 1–4-й день, Pdn 100 мг/сут, Thal 200–400 мг/сут, 6-недельные циклы до фазы плато; Thal 200 мг/сут до прогрессии	182	6	42	20 мес. — 50 %	29 мес. — 50 %	[135]*
MPT: Mel 0,25 мг/кг, Pdn 1 мг/кг в 1–5-й день, Thal 200 мг/сут, 8 4-недельных циклов; в последующем Thal 50 мг/сут до прогрессии	165	2	66	10 мес. — 50 %	37 мес. — 50 %	[136]*
VMP: Mel 9 мг/м² в 1–4-й день. Pdn 60 мг/м² в 1–4-й день, Bor 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни в первые 4 6-недельных цикла; в 1, 8, 15 и 22-й дни — последующие 5 6-недельных циклов	344	30	71	24 мес. — 50 %	36 мес. — 72 %	[137]
VMP: Mel 9 мг/м² в 1–4-й день, Pdn 60 мг/м² в 1–4-й день, Bor 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни, 1 6-недельный цикл; в последующем 1 раз в неделю (1, 8, 15 и 22-й дни), 5 5-недельных циклов	130	22	81	24 мес. — 72 %	24 мес. — 88 %	[138]
CTD: Ctx 500 мг/сут в 1, 8 и 15-й день, Thal 100–200 мг/сут, Dex 40 мг/сут в 1–4-й и 12–15-й дни 3-недельного цикла	450	23	82	НО	НО	[143]
VMPT: Mel 9 мг/м² в 1–4-й день, Pdn 60 мг/м² в 1–4-й день, Bor 1,3 мг/м² в 1, 8, 15 и 22-й дни, Thal 50 мг/сут в 1–42-й день, 9 5-недельных циклов; в последующем Bor 1,3 мг/м² каждые 15 дней и Thal 50 мг/сут в качестве поддержки	152	39	87	36 мес. — 74 %	36 мес. — 88 %	[142]
MPR: Mel 018–025 мг/кг в 1–4-й день, Pdn 2 мг/кг в 1–4-й день, 9 4-недельных циклов; Len 5–10 мг/сут в 1–21-й день до рецидива или прогрессии	54	24	81	24 мес. — 80 %	24 мес. — 91 %	[144]
Rd: Len 25 мг/сут в 1–21-й день, Dex 40 мг/сут в 1, 8, 15 и 22-й дни, 4 недельные циклы	220	ND	70	НО	24 мес. — 87 %	[130]

Bor — бортезомиб; Ctx — циклофосфамид; Len — леналидомид; Mel — мелфалан; Pdn — преднизон; Thal — талидомид; НО — не определяли.
* Рандомизированные исследования.

Собственные данные. Наш опыт применения VMP у пожилых пациентов также подтверждает эффективность этой комбинации [139–141]. В исследование были включены не леченные ранее больные ММ в возрасте 65–83 года. При использовании программы VMP отчетливый противоопухолевый ответ независимо от стадии болезни и функции почек получен у 62,4 % (ПР + пПР 33,2 %) больных. Продолжительность ПР ко времени оценки результатов исследования достигала 14 мес. В течение первого года исследования под наблюдением оставалось 91,7 % пациентов, а второго — 87,5 % больных, включенных в протокол. Кривая ОВ за весь период наблюдения представлена на рис. 5, медиана ОВ не достигнута. Установлено, что эффективность программы VMP достаточно высокая в различных возрастных группах. В течение 2 лет исследования оказалось, что из пациентов в возрасте до 75 лет оставалось под наблюдением 92,3 %, а старше 75 лет — 81,8 %. Различий в гематологической токсичности при использовании VMP и MP, по результатам исследования VISTA, не выявлено. Частота нейтропении III–IV степени составила 40 и 38 %, тромбоцитопении — 37 и 30 %, анемии — 19 и 28 % соответственно. ПН (13 *vs* 0 %), желудочно-кишечные осложнения (20 *vs* 5 %) и слабость (8 *vs* < 1 %) чаще наблюдались в группе VMP [137]. В нашей группе больных ММ, получавших VMP, чаще всего отмечался астенический синдром I–II степени. Значительно реже встречались желудочно-кишечные осложнения. Частым осложнением была ПН, которая наблюдалась у 37,5 % больных, получавших VMP. В целом побочные эффекты на фоне терапии VMP, соответствующие III степени тяжести, регистрировались у 45,8 % пациентов, а IV степени — у 20,8 %.

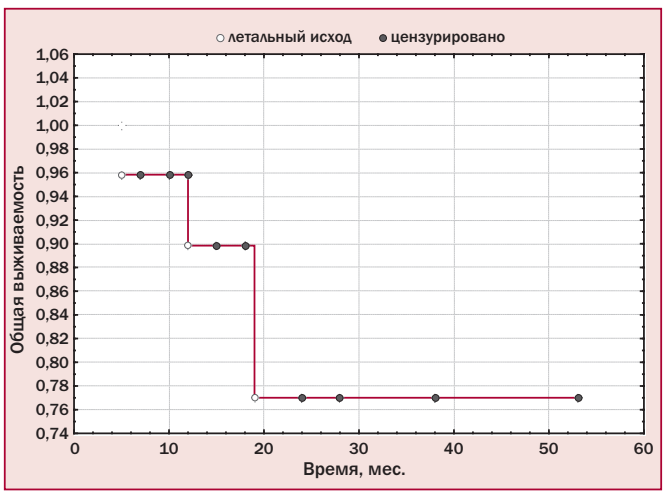

Рис. 5. Общая выживаемость пожилых (> 65 лет) больных множественной миеломой, получавших лечение по схеме VMP (n = 24)

Выше уже мы сообщали о собственном опыте применения бортезомиба в сочетании с дексаметазоном (VD) в различных возрастных группах. Большинство больных ММ независимо от возраста отвечали на терапию. Объективный ответ при использовании схемы VD в целом составил 72,7 %, а число ПР — 33,7 %. Поэтому мы поставили перед собой цель сопоставить эффективность VD с VMP при лечении больных ММ пожилого возраста (≥ 65 лет) и оценить переносимость бортезомиба в указанных комбинациях [141]. В это многоцентровое исследование, в котором приняло участие несколько гематологических центров РФ, было включено 56 больных в возрасте 65–89 лет с впервые выявленной ММ.

Таблица 13. Характеристика больных множественной миеломой (n = 56)

Показатель	VD (n = 26)	VMP (n = 30)
Медиана (диапазон) возраста, лет	72 (65–86)	73 (65–89)
Больные ≥ 75 лет	n = 11	n = 13
Мужчины/женщины	10/16	12/18
Вариант ММ		
G/A	16/8	18/9
Бенс-Джонса	2	3
Стадия ММ по Durie—Salmon		
II/III	12/14	14/16
Подстадия		
A/B	18/8	20/10
β_2-микроглобулин		
> 3,5 мкг/мл	5	5
> 5,5 мкг/мл	11	15

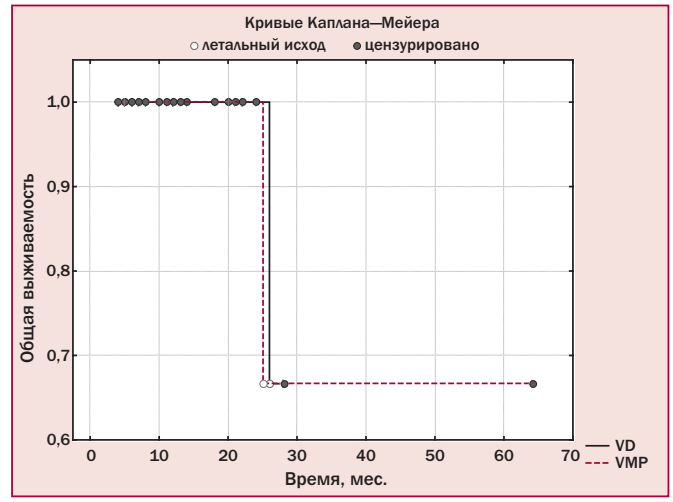

Рис. 6. Общая выживаемость пожилых (≥ 65 лет) больных множественной миеломой, получавших лечение по схемам VD (n = 26) и VMP (n = 30)

В зависимости от вида терапии больные разделены на две группы: 1-ю группу составили 26 пациентов, получавших лечение по схеме VD (до 8 циклов), 2-ю — 30 пациентов, получавших VMP (до 9 циклов). Как видно из данных табл. 13, больные обеих групп были сопоставимы по основным анализируемым показателям. У 14 (53,8 %) пациентов 1-й группы и 16 (53,3 %) — 2-й установлена III стадия, а у 8 (30,8 %) и 10 (33,3 %) пациентов соответственно обнаружено нарушение функции почек (уровень креатинина в сыворотке более 177 мкмоль/л, клиренс креатинина более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин). В 1-й группе 5 (19,2 %) больных отнесены к группе промежуточного риска (β_2-микроглобулин более 3,5 мкг/мл) и 11 (42,3 %) — к высокого риска (β_2-микроглобулин более 5,5 мкг/мл). Во 2-й группе в аналогичные подгруппы риска было включено 5 (16,7 %) и 15 (50 %) пациентов соответственно.

ОО (ПР + ЧР) в 1-й группе независимо от возраста, стадии болезни, функции почек и степени риска составил 57,6 %. У 19,2 % больных удалось получить ПР и у 15,4 % — пПР, т. е. показатель ПР + пПР равен 34,6 %. ЧР зарегистрирована у 23 % пациентов. Только у 7,7 % больных добиться положительного ответа не удалось. Аналогичные результаты зарегистрированы у больных, получавших лечение VMP. Так, положительный ответ был получен у 69,9 % больных. При этом число полных ремиссий (ПР + пПР) составило 33,3 %. У 36,6 % пациентов достигнута ЧР. У 6,6 % больных лечение оказалось неэффективным. Кривые ОВ больных, вошедших в исследование, за весь период наблюдения представлены на рис. 6; медиана ОВ по Каплану—Мейеру как в 1-й, так и во 2-й группе не достигнута, различий не получено. Медиана БСВ в 1-й группе составила 15 мес., во 2-й — 17 мес. (p > 0,05), а медиана ВДП — 24,6 и 24,8 мес. соответственно (p = 0,21).

Среди негематологических побочных явлений чаще всего в обеих группах наблюдался астенический синдром, тяжесть которого лишь у отдельных пациентов превышала I—II степень. Из других негематологических побочных явлений отмечались преходящая лихорадка и инфекции. Среди инфекционных осложнений преобладал *Herpes zoster*, который наблюдался у 11,5 % больных в 1-й группе и у 10 % — во 2-й. Наиболее серьезным осложнением была пневмония у пациента с миеломой Бенс-Джонса IIIA стадии с высоким риском (высокое содержание плазматических клеток в костном мозге, β_2-микроглобулин более 5,5 мкг/мл) после 5 циклов лечения по схеме VD и стабилизацией опухолевого процесса. Частым осложнением в обеих группах была полинейропатия, которая диагностирована у 40 % больных, получавших VMP, и у 42,3 % — VD. Следует отметить, что у 20 % пациентов 2-й группы уже исходно были признаки сенсорной/сенсомоторной нейропатии I—II степени, что потребовало предварительного лечения. Все пациенты успешно получили 9 циклов VMP, а признаки полинейропатии, наоборот, были купированы через 1 мес. после возникновения на фоне сопроводительной терапии. Среди больных, получавших лечение по схеме VD, в преобладающем большинстве случаев также была диагностирована полинейропатия I—II степени тяжести и только у 11,5 % больных — III—IV степени. Признаки полинейропатии исходно наблюдались в 23 % случаев.

В итальянском рандомизированном проспективном исследовании для лечения пожилых пациентов использована четырехкомпонентная терапия, включавшая MP + бортезомиб и талидомид (VMPT), эффективность которой сравнивали с VMP [142]. Были обнаружены преимущества VMPT перед VMP. Показатели охЧР составили 55 и 45 % (p < 0,001), ПР — 39 и 21 % (p < 0,001) соответственно. Частота побочных эффектов (нейтропения, тромбоцитопения, ПН, инфекции) в группах была сходной. Исследователи изменили режим введения бортезомиба с 2 раз в неделю до 1 раза в неделю (1,3 мг/м^2 в 1, 8, 15 и 22-й дни), что привело к существенному снижению эпизодов ПН III—IV степени (с 24 до 6 % в группе с VMPT и с 14 до 2 % в группе VMP). Однако одновременно в группе пациентов, получавших VMP, уменьшилось количество ПР (с 27 до 20 %), а в группе больных, получавших программу VMPT, такой динамики не наблюдалось (36 и 39 % соответственно) [142].

Циклофосфамид, как и другие алкилирующие агенты, применяют в комбинации с талидомидом. У 900 больных ММ сравнивали эффективность циклофосфамида (500 мг/сут в 1, 8 и 15-й дни каждые 3 нед.) в комбинации с TD (CTD) со стандартной программой MP [143]. Обнаружено, что при использовании CTD частота ЧР (82 *vs* 49 %) и ПР (23 *vs* 6 %) была более высокая, чем в группе MP. Однако преимуществ перед VMP или VMPT нет (см. табл. 12).

Заслуживает внимания схема MPR (мелфалан + преднизолон + леналидомид) у пожилых пациентов с впервые выявленной ММ. Эта комбинация в настоящее время получила статус стандартного протокола лечения пожилых (> 65 лет) пациентов. Как показано в табл. 12, ОО при применении MPR составил 81 %, при этом у 47,6 % больных удалось достичь охЧР, а у 24 % — ПР. ОВ 2-летняя соответствовала 90,5 %. Нейтропения III–IV степени развилась у 52,4 % больных. Негематологическая токсичность III–IV степени встречалась редко и включала фебрильную нейтропению (9,5 %), кожную сыпь (9,5 %) и тромбоэмболические осложнения (4,8 %) [144]. Недавно опубликованы результаты еще одного крупного исследования, в котором предложена новая комбинация для лечения пожилых пациентов — CPR [145]. В исследование были включены больные ММ в возрасте 65 лет и старше, которые получили девять 28-дневных циклов по одной из программ: Rd, MPR или CPR.

Rd:

- леналидомид 25 мг/сут в 1–21-й день;
- дексаметазон 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни (для пациентов старше 75 лет — 20 мг).

MPR:

- леналидомид 10 мг/сут в 1–21-й день;
- мелфалан 0,18 мг/кг в 1–4-й день (для пациентов старше 75 лет — 0,13 мг/кг);
- преднизолон 1,5 мг/кг в 1–4-й день.

CPR:

- леналидомид 25 мг/сут в 1–21-й день;
- циклофосфамид внутрь 50 мг/сут в 1–21-й день (для пациентов старше 75 лет — 50 мг каждый второй день);
- преднизолон 25 мг каждый второй день.

После завершения индукции больные были разделены на две группы: первая — с поддерживающей терапией леналидомидом (10 мг/сут в 1–21-й день каждого 28-дневного цикла), вторая — леналидомид + преднизолон до прогрессирования. Количество ЧР в группах было сходным: 74, 74 и 75 % соответственно в группах Rd, MPR и CPR, включая охЧР (35, 29 и 26 % соответственно). Гематологическая токсичность характеризовалась нейтропенией (Rd 24 %, MPR 59 %, CPR 26 %). Среди негематологических осложнений обращается внимание на развитие инфекций (Rd 6 %, MPR 9 %, CPR 4 %) и кожных изменений (Rd 4 %, MPR 4 %, CPR 7 %). В связи с токсичностью лечение было прервано у 7 % больных, получавших Rd, у 12 % — MPR и у 12 % — CPR. Авторы заключают, что Rd, MPR и CPR представляются сходными по эффективности программами терапии и могут успешно использоваться при лечении пожилых (> 65 лет) пациентов.

Чем качественнее достигнутый ответ, тем длительнее выживаемость больных ММ. Установлено, что достижение ПР служит предиктором длительной выживаемости независимо от возраста, стадии по ISS, лечебной программы. Как видно на рис. 2, кривая ОВ у больных, достигших ПР, гораздо выше, чем у больных с ЧР и, особенно, с минимальным ответом ($p < 0,05$) [70]. Это свидетельствует о том, что главная цель лечения ММ — достижение ПР. Использование современных критериев оценки эффективности лечения больных ММ позволило выявить еще более очевидную корреляцию между глубиной ответа и показателями выживаемости [146, 147]. У пациентов с ПР и отрицательным тестом иммунофиксации 3-летняя ВБП составила 50 %, а при иммунофенотипической ПР — 95 % ($p = 0,02$) [146]. Более адекватным биомаркером эрадикации опухолевого клона представляется иммунофенотипическая или молекулярная ремиссия. В одном из исследований выявлено, что у больных ММ, достигших молекулярной ПР, 6-летняя ВБП при медиане наблюдения 65 мес. составила 46 % [148]. Еще одно важное обстоятельство, отмеченное в этом исследовании: необходимо не только получить ПР, но и сохранить ее как можно дольше. Так, при продолжительности ПР ≥ 3 лет ОВ была существенно больше, чем при короткой ремиссии (5-летняя ОВ 82 *vs* 24 %; $p < 0,001$).

ВДХТ с аутоТГСК служит стандартным методом лечения больных с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет. Однако, несмотря на это, у большинства больных выявляется МОБ и рецидив неизбежен. Речь идет о необходимости **консолидирующей/поддерживающей терапии**, способствующей пролонгированию положительного ответа и выживаемости больных ММ различного возраста. Опыт применения интерферона-α выявил положительные стороны поддерживающей терапии, однако обозначил и другие проблемы: высокую стоимость лечения и токсичность длительного использования интерферона-α, что зачастую было основанием для прекращения терапии [1, 149].

Между тем в нескольких исследованиях обнаружено существенное улучшение качества ответа, увеличение ВБП больных, получавших талидомид в качестве консолидации или поддерживающей терапии после аутоТГСК. Первое исследование, убедительно продемонстрировавшее существенное улучшение результатов лечения больных ММ с поддерживающей терапией талидомидом по сравнению с пациентами, не получавшими ее или получавшими только бисфосфонаты (памидронат), было проведено группой IFM [150]. Талидомид назначался в дозе 400 мг в сутки до прогрессирования. При этом 3-летняя БСВ составила 52 %, а у больных без поддержки талидомидом — 36 %; 4-летняя ОВ — 87 и 77 % соответственно. Согласно другому метаанализу, поддерживающая терапия талидомидом (медиана длительности менее 1 года) снизила риск прогрессирования ММ на 36 %, а риск летального исхода — на 27 % [151]. В то же время увеличение ОВ было отмечено только у пациентов с благоприятным прогнозом [гипердиплоидия, t(6;14), t(11;14)] при отсутствии таких цитогенетических аномалий, как t(4;14), t(14;16), t(14;20) и del(17p) [152]. Токсичность талидомида и частое развитие ПН III–IV степени (7–19 %) служило причиной прерывания терапии у 52,2 % больных. Кроме токсичности выделено еще одно важное обстоятельство: длительное использование талидомида может привести к развитию более резистентного рецидива. По этой причине талидомид рекомендуется использовать в качестве поддерживающей терапии не более 1 года. Более того, нет ясности о пользе поддерживающей терапии талидомидом у пациентов с цитогенетическими нарушениями.

Так, группой французских исследователей преимуществ поддерживающей терапии талидомидом у больных ММ с del(13q) не обнаружено [150], а в исследовании MMRC в группе пациентов с del(17p) наблюдалось ухудшение результатов лечения на фоне поддерживающей

терапии талидомидом [152]. В то же время B. Barlogie и соавт. отметили увеличение ПР и ОВ у больных ММ с цитогенетическими нарушениями, получавших поддерживающую терапию талидомидом [153]. Нет консенсуса и по необходимости назначения талидомида больным ММ, достигших качественного ответа. В британском исследовании отмечено, что эффект талидомида проявляется более отчетливо, если он используется в качестве поддерживающей, но не консолидирующей терапии после аутоТГСК, т. к. в этом случае его положительное воздействие не зависит от качества ответа на аутоТГСК [152]. В другом исследовании показано, что положительный эффект талидомида проявляется в том случае, если препарат назначается больным, не достигшим по крайней мере охЧР после аутоТГСК [150]. Таким образом, учитывая изложенные данные, представляется целесообразным рекомендовать поддерживающую терапию талидомидом длительностью не более 12 мес. и только больным, не достигшим качественного ответа, соответствующего охЧР и более после проведения аутоТГСК [3, 150].

Данные по применению бортезомиба в поддерживающей терапии хорошо представлены в исследовании HOVON-65/GMMG-HD4 [154]. Пациенты были рандомизированы на группы, которые получали PAD или VAD в качестве индукции, затем выполнялась аутоТГСК и назначалась поддерживающая терапия талидомидом (50 мг ежедневно) или бортезомибом (1,3 мг/м^2 каждую вторую неделю) в течение 2 лет. Частота ПР была гораздо выше в группе больных, получавших индукционное лечение по схеме PAD (15 *vs* 31 %; $p < 0,001$). Поддерживающая терапия бортезомибом увеличивает показатели ПР/пПР до 49 %. При медиане наблюдения 41 мес. ВБП была выше в группе PAD + бортезомиб, чем VAD + талидомид (медиана 35 *vs* 28 мес.; $p = 0,002$). У пациентов с высоким уровнем креатинина (> 2 мг/дл) бортезомиб существенно улучшил ВБП (медиана увеличилась с 13 до 30 мес.) и ОВ (медиана увеличилась с 21 до 54 мес.; $p < 0,001$). Улучшены показатели ВБП и ОВ у больных с делецией 17p13 (медиана ВБП в группе с поддержкой бортезомибом составила 22 мес., талидомидом — 12 мес., $p = 0,01$; медиана ОВ не достигнута и 24 мес. соответственно при наблюдении в течение 54 мес., $p = 0,003$).

В норвежском исследовании III фазы через 3 мес. после аутоТГСК в качестве консолидации 187 больным ММ проводилось 6 циклов бортезомиба [155]. Первые 2 цикла бортезомиб назначался в 1, 4, 8 и 11-й дни 3-недельного цикла, последующие 4 цикла — в 1, 8 и 15-й дни 4-недельного цикла. В целом больные получили 20 доз бортезомиба в течение 21 нед. Консолидация не проводилась 183 больным ММ (контрольная группа). Период наблюдения за больными составил 38 мес. По данным исследования, медиана ВБП в группе больных с консолидацией бортезомибом была больше, чем без консолидации (27 *vs* 20 мес.; $p = 0,05$). Проведена оценка ВБП с учетом глубины достигнутого ответа. Пациенты, достигшие по крайней мере охЧР, имели более высокие значения ВБП по сравнению с теми, у кого результаты лечения были ниже (28 *vs* 16 мес.; $p < 0,001$), независимо от того, проводилась консолидация или нет. Убедительные преимущества консолидации получены только у пациентов, не достигших охЧР после аутоТГСК. Не обнаружено различий в ВБП среди пациентов в возрасте до 60 и 60 лет и старше. После 3 лет наблюдения за пациентами ОВ в обеих группах больных была сходной (около 80 %). В то же время лучшее качество ответа наблюдалось у больных, получавших консолидацию бортезомибом (охЧР 71 *vs* 57 %, $p < 0,01$; ПР/пПР 45 *vs* 35 %, $p = 0,055$). Следует отметить, что в период консолидации у больных с ЧР констатирована охЧР (у 51 из 90 больных, или 57 % *vs* у 32 из 90 больных, или 36 %, в группе контроля; $p = 0,007$).

В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях оценена роль леналидомида в поддерживающей терапии после аутоТГСК. В исследование IFM 2005-02 включено 614 пациентов в возрасте до 65 лет, которые после аутоТГСК были рандомизированы на две группы. Больные 1-й группы получали 2 цикла консолидации леналидомидом (25 мг/сут в 1–21-й день) с последующим его назначением в поддерживающем режиме (10–15 мг/сут) до рецидива, а больные 2-й группы получали плацебо [156]. Консолидация леналидомидом повысила показатели ПР или охЧР (до 58 и 69 % соответственно). Поддерживающая терапия снизила риск прогрессирования заболевания на 50 % ($p < 0,001$), существенно улучшила ВБП (41 *vs* 23 мес.; $p < 0,001$). В то же время ОВ 3-летняя была сходной с группой плацебо (80 % в группе леналидомида и 84 % в группе плацебо; $p = 0,29$) [156].

В исследовании CALGB 100104 [157] при сроке наблюдения 18 мес. леналидомид снизил риск прогрессирования ММ на 63 % ($p < 0,001$). ВДП составило 39 мес. в группе леналидомида и только 21 мес. — плацебо; при сроке наблюдения 34 мес. — 46 и 27 мес. соответственно ($p < 0,001$). Существенно улучшились показатели ОВ (в течение 3 лет под наблюдением оставалось 85 % больных из группы леналидомида и 77 % — плацебо; $p = 0,03$). В обоих исследованиях медиана поддерживающей терапии леналидомидом составила около 2 лет. На фоне поддерживающей терапии леналидомидом наблюдалось главным образом развитие нейтропении III–IV степени (45–51 %) и инфекционных осложнений (1–13 %). Кроме того, следует отметить развитие вторых опухолей, однако частота их в группах вполне сопоставима (7,8–8,5 % в течение 3 лет наблюдения).

Интересными представляются результаты проспективного рандомизированного исследования (MM-RV-PI209), в котором проведена сравнительная оценка эффективности MPR с тандемной аутоТГСК и назначением в последующем поддерживающей терапии [158]. В исследование включено 402 пациента (< 65 лет), 202 из которых получили 6 циклов MPR, а 200 — аутоТГСК. После MPR или аутоТГСК было выделено две группы, в одной из которых назначалась поддерживающая терапия леналидомидом (10 мг/сут в 1–21-й день). После завершения MPR и аутоТГСК ОО в группах больных был сходным (≥ охЧР 60 *vs* 58 %, $p = 0,24$; ПР 20 *vs* 25 %, $p = 0,49$). Поддерживающее лечение леналидомидом после MPR лишь незначительно увеличило ПР (с 20 до 25 %), в то время как после аутоТГСК число ПР возросло с 25 до 32 %. В целом при медиане наблюдения 45 мес. от момента установления диагноза медиана ВБП составила 25 мес. в группе MPR и 39 мес. — в группе аутоТГСК. Медиана ВБП в группе с поддерживающей терапией была гораздо больше (37,5 мес.), чем в группе наблюдения (25,7 мес.). ОВ 3-летняя от начала поддерживающей терапии составила 81 %, а в группе контроля — 72 % ($p = 0,04$).

В качестве альтернативы после аутоТГСК предлагается использовать 3–4 курса консолидации комби-

Таблица 14. Результаты лечения больных множественной миеломой с использованием после аутоТГСК курсов консолидации VTD

Ответ	VTD (n = 160)	
	Число пациентов	95% ДИ
После индукционной терапии		
ПР	36 (22,5 %)	16–29
ПР/нПР	53 (33,1 %)	25,8–40,4
После первой аутоТГСК		
ПР	70 (43,8 %)	36,1–51,4
ПР/нПР	91 (56,9 %)	49,2–64,5
После второй аутоТГСК		
ПР	78 (48,7 %)	41,0–56,5
ПР/нПР	101 (63,1 %)	55,6–70,6
После консолидации VTD		
ПР	97 (60,6 %)	53,0–68,2
ПР/нПР	117 (73,1 %)	66,2–80,0

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

нацией из новых препаратов. Итальянской группой для этой цели применена комбинация VTD. Авторам удалось охЧР перевести в ПР, частота которой увеличилась с 15 до 49 %, причем в 22 % случаев зарегистрирована ПЦР-отрицательная ремиссия [146]. M. Cavo и соавт. [159] опубликовали результаты использования после аутоТГСК двух консолидирующих программ — VTD или TD. Показана высокая эффективность схемы VTD (табл. 14). Установлено, что трехкомпонентная схема — эффективная консолидация, в т. ч. у пациентов, не достигших после аутоТГСК по крайней мере пПР. Показатель 3-летней ВБП в группе VTD был гораздо выше по сравнению с TD (60 и 48 % соответственно).

При лечении пожилых (> 65 лет) пациентов поддерживающая терапия также приобретает все большее значение. По мнению некоторых исследователей, идеальным препаратом является леналидомид, который отличается лучшей переносимостью, не вызывая ПН, и применяется в малых дозах (10 мг в сутки). В крупном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (MM-015) сравнивали эффективность MPR (мелфалан, преднизолон, леналидомид), MPR-R (MPR с последующем назначением поддерживающей терапии леналидомидом) с MPR или MP без поддерживающей терапии у пожилых пациентов (≥ 65 лет) с впервые выявленной ММ [160]. В группу MPR-R было включено 152 больных, MPR — 153 и MP — 154. Программа лечения по схеме MPR-R состояла из девяти 28-дневных циклов MPR (мелфалан 0,18 мг/кг в 1–4-й день, преднизолон 2 мг/кг в 1–4-й день и леналидомид 10 мг в 1–21-й день). По окончании 9 циклов назначался леналидомид (R) в качестве поддерживающей терапии по 10 мг в сутки с 1-го по 21-й день каждые 28 дней до прогрессирования или развития тяжелых побочных эффектов. В группах пациентов, получавших MPR и MP, после индукции для поддерживающей терапии использовалось плацебо. Медиана возраста составила 71 год; 111 больных были старше 75 лет. Медиана наблюдения 30 мес. (диапазон 1–47 мес.). В группе MPR-R ВБП была существенно больше (медиана 31 мес.), чем в группах MPR (медиана 14 мес.; $p < 0,001$) и MP (медиана 13 мес.; $p < 0,001$). Аналогичные показатели ВБП обнаружены у пациентов 65–75 и старше 75 лет: в группе MPR-R — 31 и 19 мес., MPR — 15 и 12 мес., MP — 12 и 15 мес. соответственно. ОВ 3-летняя составила 70 % в группе MPR-R, 62 % — MPR и 66 % — MP. Среди нежелательных явлений авторы обращают внимание на гематологическую токсичность. Нейтропения IV степени развилась у 35 % больных из группы MPR-R, у 32 % — MPR и у 8 % — MP; тромбоцитопения IV степени — у 11, 12 и 4 % пациентов соответственно. Тромбозы глубоких вен III или IV степени тяжести наблюдались у 3 % больных, получавших леналидомид, и у 1 % — MP. Во всех группах диагностировано развитие вторичных гематологических опухолей: острого миелоидного лейкоза (4 больных из группы MPR-R и 2 — MPR), миелодиспластического синдрома (1 — из группы MPR-R, 3 — MPR, 1 — MP), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (1 — из группы MPR-R), хронического миеломоноцитарного лейкоза (1 — из группы MPR-R). В целом частота вторичных опухолей за 3-летний период наблюдения при лечении MPR-R составила 7 %. Солидные опухоли возникали с одинаковой частотой: 5 — в группе MPR-R, 4 — MPR, 3 — MP.

Однако, как выяснилось, в качестве поддерживающей терапии у пожилых пациентов хорошо зарекомендовал себя бортезомиб. Испанской группой опубликованы результаты рандомизированного исследования (GEM2005MAS65), в которое было включено 280 больных в возрасте 65 лет и старше с впервые выявленной ММ [161]. Больные разделены на две группы, в одной из которых назначена схема VMP, в другой — VTP. После завершения индукционных циклов больные были переведены на поддерживающую терапию VT или VP (табл. 15).

При медиане наблюдения 38 мес. (от начала поддерживающей терапии) количество ПР увеличилось с 24

Таблица 15. Эффективность двух режимов комбинированной терапии с последующим поддерживающим лечением в исследовании GEM2005MAS65 [161]

Индукция	VMP	VTP
Цикл длительностью 6-недель, 1 цикл	Бортезомиб 1,3 мг/м² (в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни) Мелфалан 9 мг/м² (в 1–4-й день) Преднизолон 60 мг/м² (в 1–4-й день)	Бортезомиб 1,3 мг/м² (в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни) Талидомид 100 мг ежедневно Преднизолон 60 мг/м² (в 1–4-й день)
	↓	↓
Цикл длительностью 1 нед., 5 циклов	Бортезомиб 1,3 мг/м² (в 1, 8, 15 и 22-й дни) Мелфалан 9 мг/м² (в 1–4-й день) Преднизолон 60 мг/м² (в 1–4-й день)	Бортезомиб 1,3 мг/м² (в 1, 8, 15 и 22-й дни) Талидомид 100 мг ежедневно Преднизолон 60 мг/м² (в 1–4-й день)
Поддерживающая терапия (до 3 лет)	VP Бортезомиб 1,3 мг/м² (в 1, 4, 8 и 11-й дни) каждые 3 мес. Преднизолон 50 мг каждые 48 ч	VT Бортезомиб 1,3 мг/м² (в 1, 4, 8 и 11-й дни) каждые 3 мес. Талидомид 50 мг ежедневно

до 42 %. Медиана времени до улучшения качества ответа составила 3 мес. Не обнаружено существенных различий в частоте ПР в группах больных, получавших в качестве поддержки VT (46 %) или VP (39 %). Медиана ВБП была незначительно выше при использовании режима VT (39 мес.), чем VP (32 мес.). ОВ при поддерживающей терапии VT также была выше, чем в группе больных, получавших VP (5-летняя ОВ 69 и 50 % соответственно). Наряду с этим было оценено качество ответа. У больных, достигших ПР, наблюдалось существенное увеличение ВБП (медиана 54 мес.) по сравнению с больными с пПР (медиана 39 мес.) и ЧР (медиана 24 мес.; $p < 0{,}0001$), а также существенное увеличение 5-летней ОВ (78, 59 и 54 % соответственно). Различий при использовании различных режимов поддерживающей терапии не выявлено. Проведен анализ результатов лечение с учетом цитогенетических факторов риска (FISH-анализ). В группе высокого риска при использовании VT показатель ПР составил 47 %, а VP — 39 %; в группе стандартного риска — 48 и 41 % соответственно. Однако показатели выживаемости (ВБП и ОВ) были гораздо ниже в группе высокого риска у пациентов без поддерживающей терапии. Гематологическая токсичность в группах больных не различалась. Что касается негематологической токсичности, то в группе больных, получавших VT, частота эпизодов III–IV степени тяжести была выше, чем в группе VP (17 *vs* 5 %; $p = 0{,}009$). Лечение прервано у 57 % больных из группы VT и у 59 % — VP. Наиболее частой причиной прекращения терапии в обеих группах было прогрессирование заболевания. Токсические осложнения (главным образом, ПН и кардиологические) стали причиной прекращения терапии у 13 % пациентов из группы VT и у 9 % — VP. У 2 % больных из группы VT и у 2 % — VP терапия прекращена в связи с развитием вторичных опухолей (рак легкого, кишечника, простаты, метастатический рак легкого и печени). Частота побочных эффектов была выше в группе VT, в основном за счет появления боли в сердце. ПН III–IV степени наблюдалась у 9 и 3 % пациентов в группах VT и VP соответственно. ПН чаще развивалась в период индукционной терапии [161]. Таким образом, существенных различий в эффективности и переносимости поддерживающих циклов VT и VP не выявлено. Содержащие бортезомиб режимы терапии могут рассматриваться в качестве оптимальных при поддерживающей терапии у пожилых (> 65 лет) пациентов.

В настоящее время планируется исследование EMN02, в котором будет проведено сравнение ВДХТ с аутоТГСК со стандартной ХТ, а также изучена роль тандемной аутоТГСК с последующей консолидирующей терапией. Кроме того, будут еще раз оценены преимущества поддерживающей терапии леналидомидом.

Следует помнить, что индукционная терапия при ММ должна базироваться на разделении больных на группы риска (табл. 16). ММ представляет собой цитогенетически гетерогенную опухоль, поэтому стратификация больных основана в первую очередь на использовании традиционного цитогенетического и FISH-исследований, а также установлении стадии заболевания и оценки функционального состояния почек, возрасте больных и их соматическом статусе [9, 162].

У пациентов из группы стандартного риска медиана ОВ равна 6–7 годам, а высокого — менее 2–3 лет, несмотря на использование тандемной аутоТГСК [163].

Таблица 16. Стратификация больных с впервые выявленной множественной миеломой на группы риска

Высокий риск	Стандартный риск
ECOG 3–4 балла	ECOG 0–2 балла
Функция почек нарушена (≥ 2 мг/дл)	Нормальная функция почек
I–II стадия по Durie—Salmon	III стадия по Durie—Salmon
Пожилой возраст	t(11;14)
del(17p)	t(6;14)
t(14;16)	Гипердиплоидия
t(14;20)	
t(4;14)*	
Экспрессия генов профилирования (GEP)	
del(13q)	
Гиподиплоидия	
ИМПК ≥ 3 %	
Высокая активность ЛДГ	

ИМПК — индекс метки плазматических клеток;
ЛДГ — лактатдегидрогеназа.
* Пациенты с t(4;14), β_2-микроглобулином менее 4 мг/л и уровнем гемоглобина 100 г/л и более относятся к группе промежуточного риска. Прогноз хуже, если t(4;14) сочетается с высоким уровнем β_2-микроглобулина.

Выживаемость больных с промежуточным риском сходна с таковой при стандартном риске [164, 165]. При стандартном риске могут быть использованы содержащие леналидомид (Rd) или бортезомиб режимы терапии [139, 166]. При высоком риске больным ММ в качестве инициальной терапии рекомендуются трехкомпонентные режимы с бортезомибом, в частности бортезомиб + дексаметазон в сочетании с циклофосфамидом, талидомидом, доксорубицином или леналидомидом. При промежуточном риске также эффективны содержащие бортезомиб режимы. Такие рекомендации основаны на том, что применение бортезомиба позволяет преодолеть отрицательное влияние транслокации t(4;14) на прогноз. Использование бортезомиба оказалось оправданным и у пациентов с del(13q) [167]. По данным TT3, ОВ больных с t(4;14) была идентичной таковой при гипердиплоидии или t(11;14). В группе высокого риска использование режимов терапии VCD/VTD с последующей тандемной аутоТГСК и поддерживающим лечением позволило получить результаты, аналогичные в группах стандартного и промежуточного риска [164, 165, 168, 169]. J.L. Kaufman и соавт. через 60 дней после аутоТГСК в группе высокого риска [del(17p), t(4;14), t(14;16) и комплексный кариотип] в качестве консолидации/поддержки использовали VRD. Медианы ВБП и ОВ не достигнуты [170].

При определении тактики ведения пожилых пациентов, так же как и молодых, следует обращать внимание на факторы прогноза: стадия по ISS, результаты цитогенетических и молекулярно-биологических (FISH) исследований. Пожилым пациентам (> 65 лет) с высоким риском в течение года проводится терапия по программам VMP, VD или VRD с последующим назначением при получении ответа консолидирующей и поддерживающей терапии бортезомибом. В случае промежуточного риска можно использовать различные двух- и трехкомпонентные режимы терапии: VD, VMP, MPT или VCD. Далее также показано поддерживающее лечение бортезомибом до 2 лет. При стандартном риске хорошо зарекомендовали себя VD, MPR-R и Rd. После 1 года применения Rd дексаметазон следует отменить, а лечение леналидомидом в дозе 10 мг в сутки — продолжать. Больным, получавшим VD, после достижения ответа проводится 2 цикла консолидации с переводом на поддерживающую терапию по программе

VD каждые 3 мес. до 2 лет или до развития рецидива [74, 141, 171, 172].

Собственные данные. Наш опыт свидетельствует о необходимости консолидирующей/поддерживающей терапии ММ независимо от возраста больных. В настоящее время нет рекомендуемых схем поддерживающей терапии бортезомибом. По-видимому, все режимы, которые используются, вполне сопоставимы. Если больной кандидат на трансплантацию, при достижении качественного ответа (≥ охЧР) после индукционной терапии (4–6 циклов VD или PAD) нами осуществлялся сбор ГСК и выполнялась аутоТГСК. Через 2 мес. после аутоТГСК проводили 2 цикла консолидации VD, а затем назначалось поддерживающее лечение по схеме VD каждые 3 мес. или леналидомид 10 мг/сут в 1–21-й день каждые 28 дней в течение 2 лет или до рецидива. Если больной не был кандидатом на трансплантацию костного мозга, то сразу после завершения индукционной терапии (6–8 циклов VD или 4–6 циклов PAD) выполняли 2 цикла консолидации по этим же схемам, больного переводили на 3-недельные циклы VD каждые 3 мес. или 5-недельный цикл: бортезомиб 1,3 мг/м^2 в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни, затем 12 дней перерыва (с 23-го по 35-й день) в течение 2 лет или до развития рецидива. Бортезомиб можно назначать и в монорежиме — 1,3 мг/м^2 в 1, 8, 15 и 22-й дни [74, 75, 86]. После завершения 9 или 6 циклов VMP больному назначается поддерживающая терапия. Может использоваться VD каждые 3 мес. или VT/VP (см. табл. 15) [141, 159]. Пациентам старше 75 лет бортезомиб следует вводить 1 раз в неделю в дозе 1,3 мг/м^2, в последующем — 1 мг/м^2, а дозу дексаметазона снижают до 10 мг. Анализ выживаемости больных в наших исследованиях показал, что при таком подходе медиана ОВ независимо от возраста при периоде наблюдения до 50 мес. не была достигнута (см. рис. 1 и 3). В группе больных с полным ответом, получавших поддерживающую терапию бортезомибом или леналидомидом в посттрансплантационный период, медиана БСВ составила 31,6 мес., тогда как без поддерживающей терапии — 8,3 мес., а медиана ОВ — 63 и 40,7 мес. соответственно [173]. Назначение поддерживающей терапии позволяло увеличить длительность ответа и снизить частоту рецидивов. Указанные данные, на наш взгляд, свидетельствуют о важной роли консолидирующей/поддерживающей терапии.

В настоящее время нет оснований рекомендовать в качестве инициальной терапии четырехкомпонентные режимы, например VDT-PACE (бортезомиб + дексаметазон + талидомид/цисплатин + доксорубицин + циклофосфамид + этопозид), за исключением больных с множественными экстрамедуллярными поражениями и плазмоклеточным лейкозом [168]. Необходимы дополнительные исследования.

ВДХТ с последующей аутоТГСК не относится к методам лечения больных ММ в возрасте 65 лет и старше. Между тем в последние годы ряд исследователей сообщают о неравнозначности паспортного и биологического возраста, в связи с этим пациентам в возрасте 65–75 лет пытаются проводить стандартные протоколы лечения с полными дозами препаратов, как и у молодых пациентов. D.S. Siegel и соавт. [174] сообщили о результатах аутоТГСК у 550 больных ММ, 49 из которых были в возрасте 65–76 лет. Летальность среди молодых пациентов составила 2 %, среди пожилых — 8 %, а медианы выживаемости свободной от болезни и ОВ составили соответственно 2,8 и 1,5 года у молодых, 4,8 и 3,3 года у пожилых. Подобные результаты были получены и B. Sirohi и соавт. [175], которые сравнили эффективность аутоТГСК у 17 больных в возрасте 65–74 лет и у 17 — в возрасте 31–64 лет. Пациенты старшей возрастной группы вполне удовлетворительно перенесли лечение, время восстановления уровня нейтрофилов и тромбоцитов не отличалось от такового у молодых лиц, а медиана ОВ составила 3,59 и 3,01 года соответственно ($p = 0{,}092$).

Убедительными представляются результаты исследования D.E. Reece и соавт. [176], которые сообщили об эффективности аутоТГСК у 110 больных в возрасте 60 лет и старше и у 382 больных до 60 лет. Обе группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям, за исключением того, что у пожилых пациентов выявлялся высокий уровень β_2-микроглобулина на момент диагностики ММ ($p = 0{,}016$) и некоторые из них имели очаги лизиса в костях ($p = 0{,}007$). В группе больных в возрасте до 60 лет 100-дневная летальность составила 6 %, а 1-летняя, обусловленная лечением, — 9 %, в то время как у пациентов в возрасте 60 лет и старше — 5 и 8 % соответственно. Частота рецидивов и показатели ВБП и ОВ были сходными. Проведенный многомерный анализ позволил выявить два неблагоприятных фактора прогноза для аутоТГСК: период времени от момента диагностики ММ до аутоТГСК более 12 мес. и проведение только 2 курсов ХТ в течение 6 мес. до аутоТГСК.

Следует обратить внимание на результаты еще одного рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность аутоТГСК и МР у больных в возрасте 65–70 лет. С целью снизить токсичность при подготовке к трансплантации использован мелфалан в дозе 100 мг/м^2 (2 курса монотерапии мелфаланом в дозе 100 мг/м^2 [MEL100]). Анализ показал, что в группе больных, получавших аутоТГСК, показатели БСВ и ОВ были гораздо лучше, чем при терапии МР [177]. Однако в другом исследовании было выявлено лишь увеличение ОО в группе больных 65–75 лет после аутоТГСК по сравнению с МР, но не было различий с больными, которые лечились с использованием МРТ-режима. Более того, при использовании МРТ были лучше показатели ВБП и ОВ, а негематологическая токсичность существенно ниже [134].

Таким образом, единого мнения о необходимости проведения аутоТГСК у пожилых пациентов нет. Согласно существующим рекомендациям, аутоТГСК показана лишь больным ММ в возрасте до 65 лет. Однако исследования эффективности аутоТГСК у пожилых пациентов продолжаются, накапливаются доказательства возможности и необходимости применения этого метода лечения в различных возрастных группах. По-видимому, в ближайшее время возрастные рамки будут расширены.

К факторам неблагоприятного прогноза относятся пожилой возраст, стадия заболевания по Durie—Salmon, уровень β_2-микроглобулина и функция почек (см. табл. 16). Однако возраст, как уже упоминалось, учитывается в тех случаях, когда больному планируется ТГСК. Стадии по Durie—Salmon имеют ограниченное значение. Лечение больным с I стадией (тлеющая миелома) не показано. Локальная лучевая терапия используется при обнаружении солитарного очага в кости. Обращаем внимание на тот факт, что использование

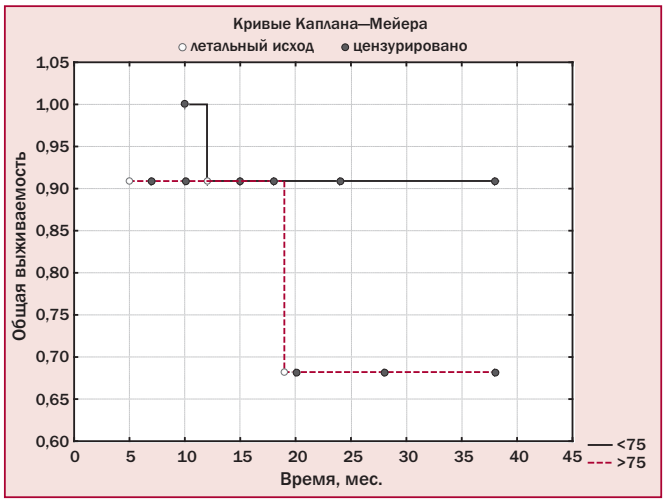

Рис. 7. Общая выживаемость больных множественной миеломой в возрасте до и старше 75 лет, получавших лечение по схеме VMP

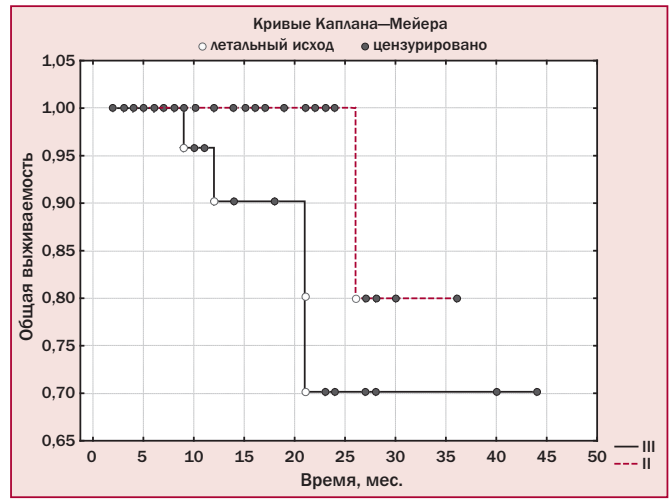

Рис. 8. Общая выживаемость больных множественной миеломой с учетом стадии по Durie—Salmon (n = 72) (p = 0,115)

в лечении больных ММ новых препаратов позволяет преодолеть негативное влияние этих факторов на результаты лечения. Так, исследование VISTA показало, что пожилые пациенты с ММ, в т. ч. старше 75 лет, отвечают на терапию бортезомибом [137, 138]. Мы оценили эффективность VD и VMP у больных разного возраста, в т. ч. до 75 и старше 75 лет [140, 141]. Как показано на рис. 7, медиана выживаемости в обеих возрастных группах не достигнута, хотя кривая выживаемости выше у пациентов в возрасте до 75 лет. В течение 2 лет наблюдения за больными, включенными в исследование, оказалось, что в возрастной группе до 75 лет под наблюдением оставалось 92,3 % пациентов, а старше 75 лет — 81,8 %. ОО (ПР + ЧР) у пациентов, получавших комбинацию VD, независимо от возраста составил 54 % [141].

Что касается стадии болезни и функции почек, то оказалось, что их влияние на прогноз также преодолевается назначением новых препаратов. В частности, выяснилось, что ОВ и ВДП при использовании содержащих бортезомиб режимов (VD, PAD, VMP) не зависели от стадии ММ по Durie—Salmon (рис. 8), функции почек (рис. 9) и уровня β_2-микроглобулина [70, 75, 139, 140]. При стандартном и высоком цитогенетическом риске [наличие t(4;14) или t(14;16) либо del(17p)] у пожилых пациентов хорошо зарекомендовала себя схема VMP. Количество ПР у пациентов, получавших VMP, независимо от группы риска было сходным. Наряду с этим у больных в группе бортезомиба в отличие от группы МР выявлено существенное улучшение ВДП и ОВ [137]. Однако ретроспективный анализ результатов лечения 100 больных с впервые выявленной ММ леналидомидом и дексаметазоном показал существенное уменьшение медианы ВБП (18,5 *vs* 36,5 мес.) в группе больных с высоким риском [наличие гиподиплоидии, del(13q), del(17p), t(4;14) или t(14;16) либо индекс метки плазматических клеток более 3 %][162].

Представляется чрезвычайно интересным алгоритм лечения больных ММ, предложенный S.V. Rajkumar [171]. Однако в этот алгоритм вошли не все программы лечения, которые находят все более широкое применение во многих странах Европы и России (в частности, VD, VMP, PAD), но не в США. Принимая во внимание это обстоятельство, нами, с учетом результатов крупных международных рандомизированных исследований, а также собственных, предлагается модифицированный вариант алгоритма лечения пациентов с впервые выявленной ММ (рис. 10). Молодым пациентам (≤ 65 лет) с высоким риском проводится 4 цикла индукции по одной из программ (PAD, VRD или VTD), далее — ВДХТ с аутоТГСК, через 2 мес. консолидация, а затем поддерживающая терапия бортезомибом. Режим VRD дорогостоящий и рекомендовать его в качестве стандартного метода лечения, вероятно, еще рано. Однако в группе больных ММ высокого риска, когда другие варианты лечения неэффективны, VRD может быть методом выбора. При промежуточном риске индукционная терапия включает 4 цикла PAD или VCD, затем выполняется аутоТГСК. У больных, не достигших ПР или охЧР, проводится вторая аутоТГСК, после которой назначают поддерживающее лечение бортезомибом в течение 2-х лет. При стандартном риске в качестве индукционной терапии используется VD, Rd или VCD (4 цикла) с последующей аутоТГСК. Леналидомид назначают в поддерживающей терапии в том случае, если после аутоТГСК не получено ПР или охЧР. АутоТГСК может быть и отсроченной,

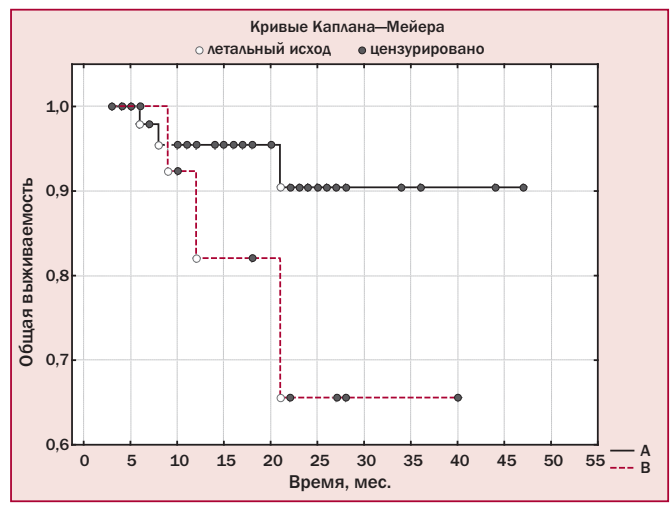

Рис. 9. Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших лечение по схеме VD, с учетом функции почек (n = 72) (p = 0,09)
A — креатинин сыворотки менее 170 мкмоль/л; B — креатинин сыворотки более 170 мкмоль/л.

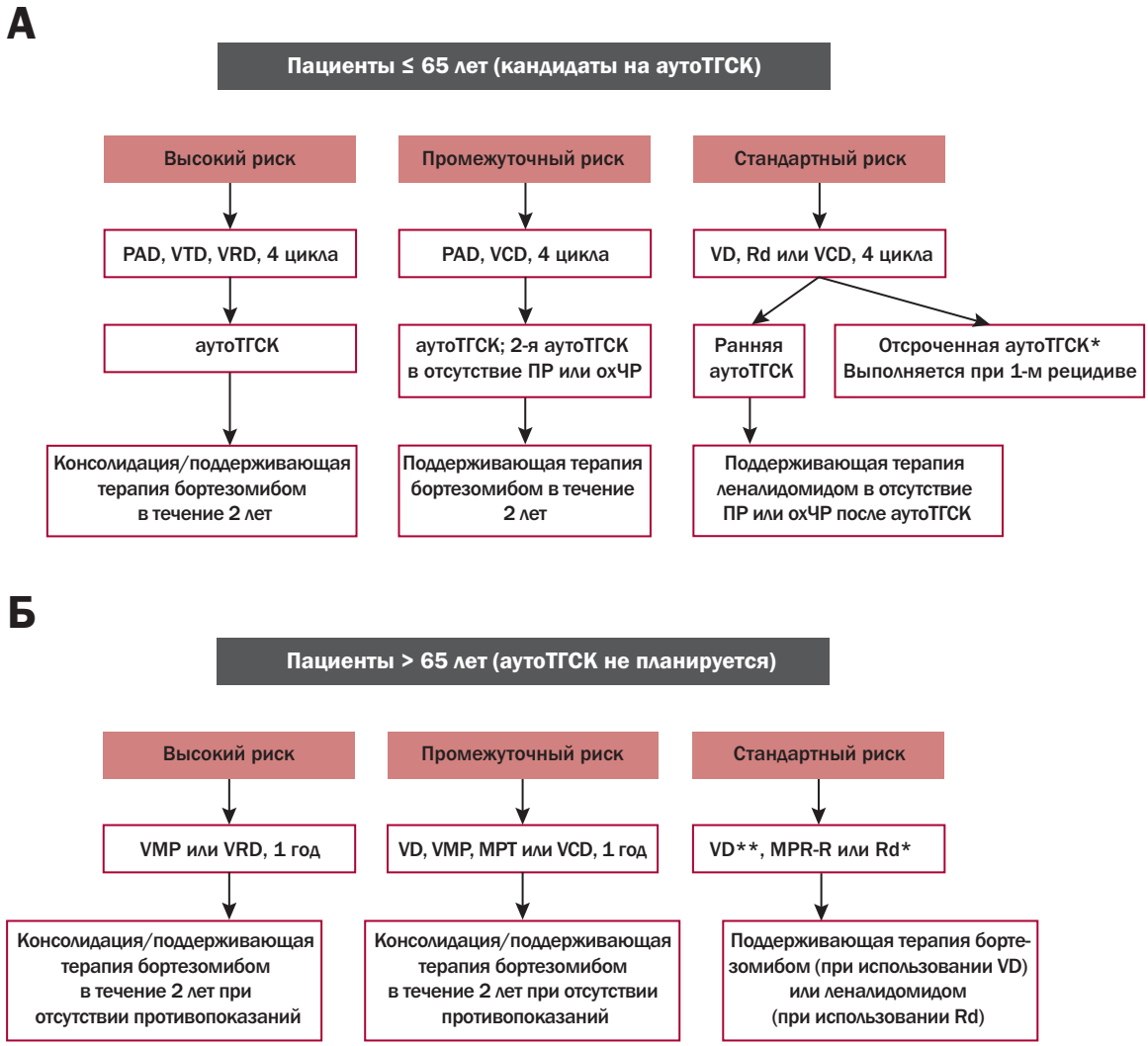

Рис. 10. Алгоритм лечения больных с впервые выявленной множественной миеломой, являющихся (*А*) и не являющихся (*Б*) кандидатами на аутоТГСК

* При планировании отсроченной аутоТГСК лечение дексаметазоном прекращают через 12 мес. Пациентов переводят на длительный прием леналидомида при удовлетворительной переносимости препарата.

** При достижении ответа пациентов переводят на поддерживающее лечение бортезомибом.

т. е. с переносом срока трансплантации до развития первого рецидива. Не все пациенты сразу соглашаются на проведение аутоТГСК, поэтому таких больных после достижения качественного ответа переводят на поддерживающее лечение, предпочтительнее леналидомидом. Как уже указывалось выше, применение содержащих бортезомиб режимов в качестве консолидации привело к увеличению частоты ПР после аутоТГСК [146]. Использование VTD в качестве консолидации после тандемной аутоТГСК увеличило показатель ПР/пПР с 63 до 73 %, но 3-летняя ВБП улучшилась незначительно (60 *vs* 48 %) [157]. Проведение 4-х циклов леналидомида в сочетании с преднизолоном после тандемной аутоТГСК увеличило количество ПР с 38 до 66 % [170], а при использовании VRD после аутоТГСК в группе высокого риска медианы ВБП и ОВ не достигнуты [170].

При лечении пожилых (> 65 лет) пациентов также учитываются факторы риска. При высоком риске лечение может быть начато по программе VMP или VRD при удовлетворительном общем соматическом состоянии больного и после тщательного взвешивания всех «за» и «против». После достижения ответа необходимо провести 2 цикла консолидации (если больной хорошо переносит лечение, нет нейропатии), а далее — поддерживающую терапию (см. рис. 10). При промежуточном риске в качестве инициальной терапии могут быть использованы программы VD, VMP, MPT или VCD, а при стандартном — VD, MPR-R или Rd. Исследования продолжаются, поэтому приведенный алгоритм может носить только временный рекомендательный характер автора данной публикации. Однако этот последовательный подход представляется наиболее оптимальным для увеличения частоты и качества ответов, улучшения показателей выживаемости и качества жизни пациентов с ММ.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

При проведении специфической терапии ММ врач всегда должен контролировать возникающие нежелательные явления и осложнения. Выраженная токсичность нередко бывает причиной раннего прекращения лечения, что негативно отражается на эффективности. При этом существенно увеличивается риск прогрессирования заболевания.

Среди нежелательных явлений талидомида, заслуживающих внимания, следует выделить ПН и тромбоз

Таблица 17. Пути снижения нежелательных явлений талидомида

Побочный эффект	Методы устранения
Сонливость	Может быть снижена после нескольких недель терапии талидомидом, но иногда требует уменьшения дозы талидомида или изменения режима его применения. В тяжелых случаях талидомид временно отменяют. Однако полного прекращения терапии обычно не требуется
Запор	Рекомендуется потребление жидкости и пищи, богатой клетчаткой, при необходимости — прием слабительных средств
Головокружение	Не рекомендуется быстрый подъем с постели. Больной должен несколько минут посидеть на постели, а затем вставать. В тяжелых случаях необходима коррекция дозы
Сухость кожи/сыпь	При сухости кожи могут использоваться смягчающие лосьоны. Сыпь на коже может быть умеренной или выраженной, и только прекращение терапии приносит облегчение. Для купирования сыпи используют антигистаминные и кортикостероидные средства. После достижения ответа на талидомид его доза в дальнейшем может быть снижена

глубоких вен (чаще поражаются сосуды нижних конечностей и брюшной полости). Возможна тромбоэмболия легочной артерии. ПН наблюдается у 9–24 % больных и служит основанием для снижения дозы и уменьшения продолжительности лечения талидомидом. При ПН II степени необходима редукция разовой дозы талидомида на 50 %, а при III степени лечение прерывают. При снижении тяжести ПН до I степени лечение талидомидом возобновляют, но в сниженной на 50 % дозе [41, 44, 178]. Частота венозных тромбозов колеблется от 7 до 23 %. Наиболее высокий риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов, получающих талидомид в комбинации с другими цитостатическими препаратами, кортикостероидами и, особенно, с адриамицином. По данным D. Weber и соавт. [179], при применении талидомида в монорежиме тромботические и эмболические эпизоды наблюдались у 5 % больных, а в комбинации с кортикостероидами или антрациклиновыми антибиотиками — у 15 %. Для профилактики тромбозов больным назначают низкомолекулярные гепарины (НМГ) или аспирин [3].

Из других нежелательных явлений талидомида следует отметить головную боль, головокружение, слабость, сонливость, нарушение координации, тремор, отеки, рвоту, запор, кожную сыпь [178]. При развитии побочных эффектов доза талидомида может быть снижена, а в случае возникновения более серьезных осложнений талидомид отменяют. После ликвидации осложнений лечение талидомидом возобновляют, но в сниженных дозах. Пути снижения некоторых нежелательных явлений талидомида представлены в табл. 17 [180–182].

Встречается гипотиреоз и токсический эпидермальный некроз. Изредка наблюдается развитие брадикардии с потерей сознания. Талидомид не оказывает канцерогенного, генотоксического и мутагенного действий [183, 184]. Однако следует помнить о тератогенных свойствах препарата. Использование талидомида в качестве седативного средства в середине XX в. привело к рождению в разных странах мира примерно 10 000–12 000 младенцев с врожденными дефектами [180]. Поэтому талидомид противопоказан при беременности и лактации. Женщины детородного возраста и мужчины, получающие талидомид, должны воздержаться от половых сношений или применять адекватные противозачаточные средства (латексные презервативы) [182].

Переносимость леналидомида по сравнению с талидомидом гораздо лучше, а частота нежелательных явлений меньше. Лечение леналидомидом обычно не приводит к сонливости, запору, развитию ПН. Однако, как уже указывалось выше, обращает на себя внимание высокая частота миелосупрессии (нейтропения и тромбоцитопения), особенно у больных с почечной недостаточностью, что служит основанием для снижения дозы леналидомида и назначения ростовых факторов. Согласно существующим рекомендациям [32, 185], в случае возникновения фебрильной нейтропении у пациентов, получающих леналидомид и высокие дозы дексаметазона, обсуждается возможность назначения антибиотиков. Для профилактики *Pneumocystis carnii* применяют триметоприм/сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол). При гранулоцитопении IV степени или II–III степени, но с присоединением инфекционных осложнений рекомендуется Г-КСФ. В случае инфекционных осложнений назначают антибиотики, леналидомид отменяют. Повторное его применение в сниженных дозах (на 25–50 %) возможно только при числе нейтрофилов более $0{,}5 \times 10^9$/л. При падении уровня тромбоцитов менее 50×10^9/л антикоагулянты отменяют, а при числе менее 25×10^9/л отменяют леналидомид. При необходимости используют трансфузии тромбоцитов. Повторно леналидомид назначают при уровне тромбоцитов более 50×10^9/л, однако дозу снижают на 25–50 % до достижения уровня тромбоцитов 75×10^9/л. Если у больного ММ на фоне лечения леналидомидом развивается анемия (гемоглобин менее 100 г/л), показано использование эритропоэтинов. При достижении уровня гемоглобина 120 г/л эритропоэтины отменяют, т. к. возникает риск развития тромбозов. В случае анемии III–IV степени дозу леналидомида снижают на 25–50 %.

Терапия ИМС сопряжена с риском развития тромбоэмболических осложнений, что указывает на необходимость профилактики тромбозов. При проведении профилактики тромбозов учитывают индивидуальные факторы риска: возраст, ожирение, центральные венозные катетеры, тромбозы в анамнезе, сопутствующие заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, сахарный диабет), инфекции, длительный постельный режим, хирургические вмешательства, наследственную тромбофилию; факторы риска, обусловленные множественной миеломой: само заболевание, большая масса опухоли, парапротеинемия, синдром гипервязкости, высокий уровень эндотелиального фактора роста сосудов; факторы риска, связанные с терапией: ХТ, содержащая несколько цитостатических препаратов, доксорубицин, высокие дозы дексаметазона, эритропоэтины [186, 187]. Всем больным, получающим иммуномодуляторы, для профилактики тромбоэмболических осложнений назначают антикоагулянты. При отсутствии факторов риска или выявлении у больных ММ не более одного фактора риска показано назначение аспирина (100–325 мг/сут); при 2 факторах риска и более больным, получающим высокие дозы дексаметазона, доксорубицин или комбинированную терапию, — НМГ (эноксапарин или его эквивалент 40 мг/сут) или полные терапевтические дозы варфарина [32, 186, 188].

Подтверждением этому служат результаты крупного проспективного рандомизированного исследования III фазы, в котором сравнивалась эффективность низких доз аспирина (ASA) и НМГ, назначаемых для профилактики венозных тромбозов у больных с впервые выявленной ММ [189]. В исследование включено 342 пациента, которые получали в качестве индукции леналидомид и низкие дозы дексаметазона, а в последующем — консолидацию мелфаланом, преднизолоном и леналидомидом. С целью тромбопрофилактики 176 больных получали ASA 100 мг/сут, а 166 — эноксапарин 40 мг/сут. Частота венозных тромбозов в группе ASA составила 2,27 %, в группе НМГ — 1,2 %. Существенных различий в пропорции венозных тромбозов (1,07 %) не обнаружено (95%-й доверительный интервал 1,69–3,83; $p = 0,452$). В качестве альтернативы может быть назначен варфарин. В крупном проспективном исследовании GIMEMA III фазы проведена оценка эффективности НМГ, варфарина (1,25 мг/сут) и низких доз аспирина, которые назначались для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с впервые выявленной ММ, лечившихся по содержащим талидомид схемам. Риск тромбозов составил 3,9, 4,5 и 5,5 % в группах больных, получавших низкие дозы варфарина, НМГ и аспирин соответственно [188].

В случае появления клинических симптомов тромбоза показано УЗИ сосудов. При возникновении тромбозов у больных, получавших профилактические дозы аспирина, назначают профилактические дозы НМГ, а больным, получавшим профилактические дозы НМГ, — лечебные дозы. Лечение НМГ осуществляется под контролем показателей коагулограммы, функциональной способности тромбоцитов и продолжается в течение 6 мес. с переводом в последующем больных на профилактические дозы. Пациенты могут продолжить лечение леналидомидом или талидомидом после ликвидации субъективных и объективных признаков тромбоза и стабилизации состояния [186].

Хроническая почечная недостаточность нередко наблюдается у больных ММ. В ее развитии важное значение отводится гиперпродукции легких цепей иммуноглобулинов с их накоплением в дистальных канальцах, гиперкальциемии и гиперурикемии, последовательному прогрессированию парапротеинемии и протеинурии, дистрофии эпителия почечных канальцев, развитию склероза и рубцовой деформации анатомических структур почек, инфекциям и использованию лекарственных средств, обладающих нефротоксичностью [1, 190]. При выявлении у больных ММ дисфункции почек талидомид и бортезомиб могут использоваться в полных дозах. В то же время при назначении леналидомида необходимо тщательно мониторировать клиренс креатинина (КК) и с учетом его уровня корректировать разовую дозу леналидомида, особенно в течение первого цикла лечения. В табл. 18 суммированы рекомендации по коррекции дозы леналидомида при нарушении функции почек [32].

Таблица 18. Рекомендации по коррекции дозы леналидомида у больных множественной миеломой с нарушением функции почек

Функция почек (КК)	Доза леналидомида
> 60 мл/мин	25 мг ежедневно
30–60 мл/мин	10 мг ежедневно
< 30 мл/мин (диализ не требуется)	15 мг каждый второй день
< 30 мл/мин (требуется диализ)	5 мг/сут только в дни диализа после его окончания

Лечение бортезомибом больные переносят в целом удовлетворительно. Как видно из данных табл. 19, среди негематологических побочных явлений чаще всего у больных, получавших различные содержащие бортезомиб режимы (VD, PAD, VMP), наблюдался астенический синдром, тяжесть которого редко превышала I–II степень [70, 74, 75, 141]. Астенический синдром возникал главным образом на фоне первых трех циклов терапии. Однако все больные могли продолжать лечение. Значительно реже встречались желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, запор, боль в эпигастральной области), которые были преходящими, возникали при проведении первых циклов терапии, а самочувствие и состояние больных полностью восстанавливались в интервале между циклами. Изредка на первых циклах терапии регистрировалось умеренное повышение глюкозы в крови или она выявлялась в суточной моче. Встречалась преходящая лихорадка (подъем температуры до 38 °С в день введения бортезомиба или на следующий день) и развитие инфекционных осложнений (табл. 19). Среди инфекционных осложнений преобладал *Herpes zoster*, реже встречались отиты, конъюнктивиты, инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз слизистой полости рта и синуситы. Для профилактики *Herpes zoster* рекомендуется назначать ацикловир или валацикловир. Согласно результатам исследования VISTA, использование ацикловира позволило уменьшить количество больных с *Herpes zoster* с 14 до 3 % [137]. Нами для профилактики этого осложнения всем больным в течение всего периода лечения бортезомибом назначался ацикловир. В отдельных случаях наблюдалось сочетание различных инфекций, т. е. у одного больного возникала аденовирусная инфекция и *Herpes zoster,* кандидоз слизистой полости рта и *Herpes zoster*. Однако в большинстве случаев развивающиеся инфекционные осложнения были умеренной или легкой степени тяжести, быстро купировались и поэтому в целом не повлияли на процесс лечения основного заболевания [70, 74, 75, 141].

Еще реже при использовании содержащих бортезомиб режимов наблюдались преходящие подъемы АД или, наоборот, ортостатическая гипотония в ответ на введение препарата, в отдельных случаях — пароксизмы мерцательной аритмии, кожные проявления, токсический гепатит.

Частым осложнением при применении бортезомиба была ПН, которая наблюдалась у 46,6 % больных, получавших PAD, у 43,2 % — VD и у 40 % — VMP. Появление нейропатической боли в основном наблюдалось после 3–4 циклов терапии.

Нейропатическое нарушение включает симптомы со стороны соматических и/или вегетативных отделов периферической нервной системы. ПН — это повреждение периферической нервной системы. Необходимо помнить, что нейропатия редко возникает изолированно, наиболее часто — в сочетании с различными заболеваниями. Известно около 400 патологических состояний, при которых встречаются различные проявления нейропатии. К таковым относятся: хроническая алкогольная интоксикация; уремия; беременность; состояния, сопровождающиеся различными трофическими расстройствами (недостаточность витаминов группы В, диспротеинемия, паранеопластические синдромы); промышленные и

Таблица 19. Побочные эффекты у больных множественной миеломой, получавших содержащие бортезомиб программы лечения

Побочный эффект	VD	PAD	VMP
Астенический синдром (усталость, недомогание, слабость)	43,2 % I степени — 27,3 % II степени — 13,6 % III степени — 2,3 %	40 % I степени — 20 % II степени — 13,3 % III степени — 6,7 %	43,3 % I степени — 23,3 % II степени — 16,7 % III степени — 3,3 %
Тошнота	18 %	20 %	30 %
Рвота	15,9 %	13,3 %	16,7 %
Жидкий стул	18 %, в т. ч. энтеропатия II степени — 4,5 %	13,3 %, в т. ч. энтеропатия II степени — 6,6 %	20 %, в т. ч. энтеропатия II степени — 6,7 % энтеропатия III степени — 10 %
Запор	11,4 %	6,7 %	10 %
Боль в эпигастральной области	9,1 %	6,7 %	10 %
Гипергликемия/глюкозурия	9,1 %	13,3 %	10 %
Периферическая нейропатия	43,2 % I степени — 13,6 % II степени — 15,9 % III степени — 9,1 % IV степени — 4,5 %	46,6 % I степени — 13,3 % II степени — 13,3 % III степени — 13,3 % IV степени — 6,7 %	40 % I степени — 13,3 % II степени — 3,3 % III степени — 10 % IV степени — 3,4 %
Лихорадка	11,4 %	13,3 %	13,3
Инфекции	27,3 % (отит, конъюнктивит, *Herpes zoster*, острая респираторная аденовирусная инфекция, кандидоз слизистой оболочки полости рта, синуситы, бронхит)	33,3 % (конъюнктивит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, *Herpes zoster*, острая респираторная аденовирусная инфекция, бронхит)	33,3 % (конъюнктивит, цистит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, *Herpes zoster*, острая респираторная аденовирусная инфекция, синуситы, бронхит)
Гипертензия	9,1 %	13,3 %	13,3 %
Ортостатическая гипотония	4,5 %	13,3 %	10 %
Пароксизмы мерцательной аритмии	2,3 %	6,7 %	3,3 %
Поражение кожи	2,6 % (эритематозная сыпь)	—	3,3 % (токсикодермия)
Анемия	25 % I–II степени — 15,9 % III степени — 9,1 %	26,6 % I–II степени — 13,3 % III степени — 13,3 %	27 % I–II степени — 13,5 % III степени — 13,5 %
Нейтропения	29,5 % I–II степени — 13,6 % III степени — 9,1 % IV степени — 6,8 %	33,3 % I–II степени — 13,3 % III степени — 13,3 % IV степени — 6,7 %	46,6 % I–II степени — 23,4 % III степени — 16,6 % IV степени — 6,6 %
Снижение числа тромбоцитов	25 % I–II степени — 15,9 % III степени — 9,1 %	33,3 % I–II степени — 13,3 % III степени — 20 %	46,6 % I–II степени — 26,7 % III степени — 13,3 % IV степени — 6,6 %

бытовые интоксикации (острые и хронические); лекарственные средства: сульфаниламиды, нитрофураны, антибиотики (канамицин, полимиксин-В, гентамицин, амфотерицин), туберкулостатические и противоопухолевые средства (винкристин, цисплатин, паклитаксел, доцетаксел, винорелбин, иринотекан, гемцитабин и др.); инфекционные заболевания (дифтерия, ботулизм, паратиф, корь, инфекционный мононуклеоз, грипп); инфекции, непосредственно поражающие нервную систему: лепра, сифилис, туберкулез; системные заболевания: саркоидоз, ревматоидный артрит, амилоидоз; гипоксические состояния вследствие различных причин (острые отравления барием, окисью углерода, геморрагический шок); сахарный диабет; аллергические реакции (сывороточная болезнь, пищевая аллергия, аллергия к лекарственным средствам); наследственные заболевания; острые и хронические полирадикулопатии [191–193]. Парапротеинемическая нейропатия наблюдается при моноклональных гаммапатиях, ММ, макроглобулинемии Вальденстрема, остеосклеротической миеломе, первичном амилоидозе, криоглобулинемии, неходжкинских лимфомах, болезни Каслмана и хронических лейкозах [193, 194]. Клинически значимые проявления ПН диагностируются у 12–13 % пациентов с впервые выявленной ММ. В то же время при обследовании пациентов с использованием электрофизиологических тестов патология со стороны нервной системы обнаруживается у 30–39 % больных ММ [1, 191, 195]. В связи с этим, прежде чем приступить к лечению больных ММ, врач должен собрать подробный анамнез.

При использовании бортезомиба правилом номер один следует считать своевременную диагностику ПН, уточнение степени ее тяжести и строгое соблюдение рекомендаций по коррекции дозы бортезомиба (табл. 20) [191, 196].

При обнаружении признаков сенсорной/сенсомоторной нейропатии I степени исходно или возникшей на фоне применения бортезомиба больным показаны витамины группы В, фолиевая кислота и α-липоевая кислота (табл. 21).

При нарастании симптоматики ПН, появлении болевого синдрома наряду с назначением обезболивающих препаратов (лидокаиновые блокады, опиоиды, трамадол) лечение следует дополнить габапентином или прегабалином, а в тяжелых случаях — карбамазепином, амитриптилином, дулоксетином [191]. С целью удалить из кровотока моноклоновый парапротеин можно использовать лечебный плазмаферез (3–4 сеанса на курс лечения). По результатам наших исследований, на фоне указанной сопроводительной терапии наблюдалось улучшение

Таблица 20. Рекомендации по коррекции дозы бортезомиба при развитии периферической нейропатии

Признаки ПН	Модификация дозы и режима введения бортезомиба
I степень (чувство онемения, покалывания в пальцах рук и ног и/или снижение рефлексов) без боли или потери функции	1. Снижение дозы бортезомиба на 1 уровень (1,3 → 1,0 → 0,7 мг/м^2) или больные, получающие бортезомиб 2 раза в неделю, переводятся на режим 1 раз в неделю 2. У пациентов, имеющих признаки ПН в анамнезе, стартовая доза бортезомиба 1,3 мг/м^2 1 раза в неделю
I степень с болевым синдромом или II степень без боли, но наблюдается нарушение функции и снижение ежедневной жизненной активности	1. Больные, получающие бортезомиб 2 раза в неделю, переводятся на режим 1 раз в неделю или снижение разовой дозы бортезомиба на 1 уровень 2. У больных, получающих бортезомиб 1 раз в неделю: терапевтическая доза снижается на 1 уровень или лечение временно прерывается; при снижении степени тяжести ПН (≤ I степени) бортезомиб назначается 1 раз в неделю в дозе, пониженной на 1 уровень, при этом следует оценить соотношение пользы/риска
II степень с болевым синдромом, III степень (ограничение самообслуживания и нарушение ежедневной жизненной активности)	Бортезомиб отменяется

Таблица 21. Методы лечения и профилактики периферической нейропатии

Витамины B_1, B_6, B_{12}	50–100 мг в сутки
Фолиевая кислота	1 мг в сутки
Мильгамма	По 100 мг 3 раза в сутки, 6–12 нед. При острой боли 2 мл в/м ежедневно, после стихания боли — 2–3 раза в неделю. В дальнейшем 1 драже ежедневно
α-липоевая кислота	600 мг 1 раз в сутки или по 300 мг 2 раза в сутки. При тяжелой ПН 600 мг в/в 5–10 дней с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе (курс лечения 3–12 нед.)
Габапентин	300 мг на ночь; дозу наращивают в течение недели до 1800–2400 мг/сут, при необходимости — до 3600 мг/сут в 3 приема в течение 8–16 нед.
Прегабалин	150 мг/сут, в зависимости от эффекта и переносимости дозу увеличивают до 300 мг/сут через 3–7 дней, а при необходимости — до максимальной (600 мг/сут) через 7-дневный интервал. Курс лечения 8–12 нед., снижать дозу в течение недели
Амитриптилин	25 мг с увеличением дозы до 50 мг через 2 нед.
Дулоксетин	20–60 мг/сут

самочувствия больных, отчетливо снижалась интенсивность боли в конечностях, постепенно восстанавливалась чувствительность и подвижность конечностей. Более чем у 70 % больных с ПН ≥ II степени удалось независимо от используемой программы терапии (VD, VMP, PAD) либо полностью купировать ее симптомы, либо существенно снизить тяжесть (до сенсорной I степени). Медиана времени до снижения проявлений ПН при использовании VD, VMP и PAD составила 63, 67 и 69 дней соответственно. Таким образом, вызванная бортезомибом ПН в большинстве случаев бывает обратимой. Бортезомиб был отменен в связи с его нейротоксичностью у 7,6 % больных, получавших VD, у 6,7 % — VMP, у 6,7 % — PAD, у которых тяжелая нейропатия с болевым синдромом и нарушением функции конечностей сохранялась в течение 8–12 мес. [70, 74, 75, 141].

Еще один путь снижения частоты развития и тяжести ПН заключается в изменении режима введения бортезомиба. По данным исследования VISTA, в котором бортезомиб назначался 2 раза в неделю, частота ПН составила 20 %, причем в 14 % случаев наблюдалась нейропатия III–IV степени (табл. 22). У 34 % больных развившаяся ПН послужила причиной прерывания курса VMP [137, 138]. Как указывалось выше, в итальянском исследовании, в котором сравнивалась эффективность VMP и VMPT, в связи с высокой частотой развития ПН в группах больных был изменен режим введения бортезомиба — с 2 раз в неделю до 1 раза в неделю (1,3 мг/м^2 в 1, 8, 15 и 22-й дни), что привело к существенному снижению эпизодов ПН III–IV степени (с 24 до 6 % в группе VMPT и с 14 до 2 % в группе VMP) [142]. При этом эффективность у больных, получавших программу VMPT, не изменилась (36 и 39 %). Как видно из табл. 22, назначение бортезомиба 1 раз в неделю также существенно снизило частоту и тяжесть ПН [197, 198]. Однако стандартом остается применение бортезомиба 2 раза в неделю, в 1, 4, 8 и 11-й дни 3-недельного цикла. Но если у больного уже имеются признаки сенсорной нейропатии либо они появились при проведении первых циклов лечения, бортезомиб может назначаться 1 раз в неделю, т. е. в 1, 8, 15 и 22-й дни 5-недельного цикла.

И наконец, сейчас появилась возможность назначать бортезомиб не только внутривенно, но и подкожно. Как уже указывалось выше, эффективность п/к введения бортезомиба сходна с его в/в введением, а частота развития ПН, в т. ч. тяжелой степени, гораздо ниже (табл. 23) [77]. По-видимому, в скором времени п/к введение бортезомиба займет лидирующую позицию.

Таблица 22. Частота развития периферической нейропатии при изменении режима введения бортезомиба

Исследование	ПН любой степени	ПН III–IV степени	Отмена бортезомиба
VISTA (бортезомиб 2 раза в неделю)	20 %	14 %	34 %
GIMEMA (бортезомиб 1 раз в неделю)	—	5 %	17 %

Таблица 23. Частота развития периферической нейропатии при подкожном и внутривенном введении бортезомиба

Периферическая нейропатия	Подкожное введение бортезомиба	Внутривенное введение бортезомиба	*p*
Любой степени	38 %	53 %	0,04
≥ II степени	24 %	41 %	0,01
≥ III степени	6 %	16 %	0,03
Кумулятивная доза до появления первых признаков ПН	41 мг/м^2	25,1 мг/м^2	

Таблица 24. Рекомендации по коррекции доз основных лекарственных средств с учетом возраста больных множественной миеломой

Препарат	Возраст больных		Возможное снижение дозы в последующем
	65–75 лет	> 75 лет	
Талидомид ежедневно	200 мг	100 мг	50 мг
Леналидомид (в комбинации с дексаметазоном) в 1–21-й день	25 мг	15 мг	10 мг
Леналидомид (в комбинации с мелфаланом + преднизолон) в 1–21-й день	10 мг	5 мг	5 мг через день
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 2 раза в неделю	1,3 мг/м^2 1 раз в неделю	1 мг/м^2 1 раз в неделю
Дексаметазон еженедельно	40 мг	20 мг	10 мг
Мелфалан в 1–4-й день	0,25 мг/кг	0,18 мг/кг	0,13 мг/кг

Оценивая гематологическую токсичность бортезомиба, следует помнить, что он вызывает обратимую миелосупрессию. В основном развивается миелосупрессия I–II степени, что не служит основанием для снижения его дозы или отмены (см. табл. 19). Путем сопоставления частоты и тяжести побочных эффектов у больных на фоне терапии VD и PAD мы выявили следующее [70, 74, 75]. Ни в одном случае не наблюдался геморрагический синдром, а значит, потребности в назначении тромбоконцентратов не было. Нейтропения и тромбоцитопения были преходящими. Снижение числа тромбоцитов регистрировалось к 11-му дню лечения и восстанавливалось в перерыве. Важно отметить, что гематологическая токсичность III–IV степени выявлялась в основном у больных, не ответивших на лечение или достигших лишь стабилизации/минимального ответа. На фоне успешной терапии, достижения ПР или ЧР, наоборот, наблюдалось восстановление уровня гемоглобина, числа тромбоцитов и гранулоцитов. Нейтропения, так же как и тромбоцитопения, чаще была преходящей, т. е. содержание гранулоцитов снижалось к концу цикла терапии и восстанавливалось во время перерыва. При развитии нейтропении IV степени назначались КСФ, что приводило к быстрому восстановлению числа гранулоцитов. При развитии анемии и тромбоцитопении III–IV степени разовую дозу бортезомиба уменьшали на 25–50 %. При снижении гемоглобина менее 100 г/л назначали рекомбинантные эритропоэтины, а менее 80 г/л — трансфузии эритроцитной массы. По данным разных исследований, частота гематологической токсичности III–IV степени при использовании содержащих бортезомиб режимов колеблется от 10 до 38 %, а частота тромбоцитопении достигает 50 % [137, 138, 198].

Следует помнить, что лечение новыми препаратами прерывается в случае возникновения серьезных побочных эффектов (IV степени гематологической токсичности или III степени негематологической). После купирования возникших осложнений лечение может быть продолжено, но дозы препаратов обычно снижают. При выборе той или иной программы терапии врач обязательно должен учитывать возраст пациента, его соматический статус и наличие сопутствующих заболеваний. Необходимо оценить риск нежелательных явлений, различных осложнений. Например, при выявлении факторов риска тромбоэмболических осложнений предпочтение следует отдать режимам терапии на основе бортезомиба. В то же время пациентам с признаками ПН показано назначение содержащих леналидомид программ. У пожилых пациентов терапией выбора является программа MPR-R. Больных с нарушением функции почек необходимо лечить бортезомибом без снижения дозы препарата. Предпочтение следует отдать бортезомибу и дексаметазону, однако с целью повысить эффективность лечения к этой комбинации можно добавить доксорубицин или циклофосфамид (PAD, CVD). У пожилых пациентов используется схема VMP или MPT. При обнаружении недостаточности функции почек бортезомиб назначают в полных дозах. Важно отметить, что на фоне применения бортезомиба возможно полное восстановление функции почек. Улучшение функции почек коррелирует с улучшением выживаемости. Бортезомиб может назначаться при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. Особое внимание следует обратить на пациентов старше 75 лет или более молодых, но с выраженными сопутствующими заболеваниями (болезни сердца, легких, почек или нарушение функции печени). Таким больным ММ назначают программы терапии со сниженными дозами препаратов (табл. 24) [168].

Таким образом, применение новых препаратов, в частности ИМС и ингибиторов протеасомы, и использование ТГСК позволили значительно повысить эффективность лечения молодых пациентов с ММ. В данном обзоре представлены современные подходы к лечению ММ, которые основаны на результатах проводимых рандомизированных многоцентровых клинических исследований. Мы попытались как можно полнее представить данные исследований по оценке эффективности двух-, трех- и четырехкомпонентных комбинаций различных препаратов. Исследования продолжаются, но уже понятно, что применение комбинаций, содержащих бортезомиб и ИМС, предоставляет возможность достичь высоких результатов при лечении больных разного возраста, как в благоприятной, так и неблагоприятной прогностической группе. Для получения качественного ответа и увеличения его продолжительности необходима индукция, лучше с использованием трехкомпонентных режимов с последующей аутоТГСК, консолидацией и длительной поддерживающей терапией ИМС или ингибиторами протеасомы. Достижение ПР служит независимым предиктором длительной ВБП и ОВ. Программы MP + талидомид (MPT), MP + бортезомиб (VMP) и MP + леналидомид (MPR-R) в настоящее время следует рассматривать в качестве новых стандартов лечения пожилых пациентов с ММ. Прогноз ММ зависит от множества факторов, которые следует учитывать до начала терапии. Новые подходы позволяют оптимизировать результаты лечения пациентов с впервые выявленной ММ. Следует лишь помнить о необходимости тщательного наблюдения за больными, мониторировать ранние проявления токсичности. Выбор начальной терапии для больных ММ требует тщательного анализа рисков и пользы.

Адекватное использование новых препаратов будет способствовать более дифференцированной терапии ММ с учетом как сопутствующей патологии у пациентов, так и различной токсичности лекарственных средств. Это, безусловно, расширит возможности врача-гематолога и приведет к улучшению помощи больным ММ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.* Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы: Коста, 2007.

Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Mnozhestvennaya miyeloma. Sovremennyy vzglyad na problemu [Multiple myeloma. Current view of the problem]. Almaty: Kosta, 2007.

2. *Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al.* Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008; 111(5): 2516–20.

3. *San-Miguel J.F., Mateos M.-V.* How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. Hematology (American Society of Hematology Education Program Book, New Orleans, Louisiana, December 508, 2009) 2009: 555–65.

4. *Rajkumar S. V., Harousseau J.-L., Durie B. et al.* Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International myeloma workshop consensus panel 1. Blood, prepublished online Feb 3, 2011; doi:10.1182/blood-2010-10-299487.

5. *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): 4701–5.

6. *Landgren O., Katzmann J.A., Hsing A.W. et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. Mayo Clin. Proc. 2007; 82(12): 1468–73.

7. *Iwanaga M., Tagawa M., Tsukasaki K. et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. Mayo Clin. Proc. 2007; 82(12): 1474–9.

8. *Kyle R.A., Remstein E.D., Therneau T.M. et al.* Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. New Engl. J. Med. 2007; 356(25): 2582–90.

9. *Kumar S. K., Mikhael J.R., Buadi F.K. et al.* Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. Mayo Clin. Proc. 2009; 84(12): 1095–110.

10. *Euler H.H., Schmitz N., Loffler H.* Plasmapheresis in Paraproteinemia. Blut 1985; 50(6): 321–30.

11. *Attal M., Huguet F., Schlaifer D. et al.* Intensive combined therapy for previously untreated aggressive myeloma. Blood 1992; 79: 1130–6.

12. *Alexanian R., Dimopoulos M.A., Hester I. et al.* Early myeloablative therapy for multiple myeloma. Blood 1994; 84(12): 4278–82.

13. *Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S.* Use of VCAP, ARA-COP and VAD schedules in treatment of patients with multiple myeloma. Abstracts of the XVI International Cancer Congress. New Delhi (India), 1995. Abstract NA-02807.

14. *Bergsagel D.E., Pruzanski P.W.* Some unusual manifestations of plasma cell neoplasma. In: Neoplastic disease of the Blood. Ed. by P.H. Wiernik. New York, 1985: 553–73.

15. *Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С.* Сравнительная оценка эффективности программ моно- и полихимиотерапии больных множественной миеломой. Клин. мед. 1992; 9(10): 57–60.

Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S. Sravnitelnaya otsenka effektivnosti programm mono- i polikhimioterapii bolnykh mnozhestvennoy miyelomoy [Comparative evaluation of efficacy of mono- and polychemotherapy programs in patients with multiple myeloma. In: Clin. med.]. Klin. med. 1992; 9(10): 57–60.

16. *Birgens H.S., Hansen O.P., Clausen N.T. et al.* A methodological evaluation of 14 controlled clinical trials in myelomatosis. Scand. J. Haematol. 1985; 35: 26–34.

17. *Merlini G., Riccardi A., Riccardi R.G. et al.* Peptichemio, vincristine, prednisone induction treatment in multiple myeloma. Tumors 1985; 71: 581–8.

18. *Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В.* Сравнительная оценка различных методов лечения больных с множественной миеломой. Эффферентная тер. 2000; 2: 54–63.

Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V. Sravnitelnaya otsenka razlichnykh metodov lecheniya bolnykh s mnozhestvennoy miyelomoy [Comparative evaluation of various therapeutic methods in patients with multiple myeloma. In: Efferent ther.]. Efferentnaya ter. 2000; 2: 54–63.

19. *Palva I.P., Ahrenberg P., Ala-Harja K. et al.* Treatment of multiple myeloma in old patients. Eur. J. Haematol. 1989; 43: 328–31.

20. *Hernandez J.M., Garcia-Sanz R., Golvano E. et al.* Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2004; 127(2): 159–64.

21. *Facon T., Mary J.Y., Pegourie B. et al.* Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. Blood 2006; 107: 1292–8.

22. *Riccardi A., Ucci G., Luoni R. et al.* Treatment of multiple myeloma according to the extension of the disease: a prospective, randomized study comparing a less with a more aggressive cytostatic policy. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple myeloma. Br. J. Cancer 1994; 70: 1203–10.

23. *Бессмельцев С.С.* Современные подходы к химиотерапии множественной миеломы. Медико-фармацевтический форум (29 октября — 2 ноября): Тезисы докладов. М., 2002: 36–7.

Bessmeltsev S.S. Sovremennyye podkhody k khimioterapii mnozhestvennoy miyelomy. Mediko-farmatsevticheskiy forum (29 oktyabrya — 2 noyabrya): Tezisy dokladov [Current approaches to chemotherapy for multiple myeloma. Medico-pharmaceutical forum (October 29–November 2): talking points in presentations]. M., 2002: 36–7.

24. *Oken M.M., Kyle R.A., Greipp P.R. et al.* Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon in patients with multiple myeloma. Leuk. Lymphoma 1996; 20: 447–52.

25. *Oken M.M., Harrington D.P., Abramson N. et al.* Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479. Cancer 1997; 79: 1561–7.

26. *Finnish Leukemia Group.* Treatment of multiple myeloma in old patients. Eur. J Haematol. 1989; 43: 328–31.

27. *Kumar S., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al.* Single agent dexamethasone for pre-stem cell transplant induction therapy for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2004, advance online publication 2 August 2004; doi:10.1038/sj.bmt. 1704633.

28. *Cook G., Clark R.E., Morris T.C.* A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2004; 126: 792–8.

29. *Munshi N.C., Anderson K.C., Bergsagel P.L. et al.* Guidelines for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Blood, Prepublished online Feb 3, 2011; doi:10.1182/blood-2010-10-300970.

30. *Kyle R.A., Rajkumar S.V.* Multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1060–77.

31. *Barlogie B., Shaughnessy J., Tricot G. et al.* Treatment of multiple myeloma. Blood 2004; 103: 20–32.

32. *Palumbo A., Gay F.* How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. Hematology 2009 (American Society of Hematology Eduction Program Book, New Orleans, Louisiana, December 508, 2009): 566–77.

33. *Blade J., Samson D., Reece D. et al.* Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br. J. Haematol. 1998; 102(5): 1115–23.

34. *Durie B.G.M., Harousseau J.-L., San-Miguel J. et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(9): 1467–73.

35. *Paiva B., Vidriales M.B., Cervero J. et al.* Multiparameter flow cytometry remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. Blood 2008; 112: 4017–23.

36. *Corradini P., Cavo M., Lokhorst H. et al.* Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. Blood 2003; 102: 1927–9.

37. *Brenner H., Gondos A., Pulte D.* Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111(5): 2521–6.

38. *D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E. et al.* Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 1994; 91: 4082–5.

39. *Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V. et al.* Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. Blood 2002; 99(12): 4525–30.

40. *Kyle R.A., Rajkumar S.V.* Therapeutic application of thalidomide in multiple myeloma. Semin. Oncol. 2001; 28: 583–7.

41. *Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D. et al.* Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 431–6.

42. *Rajkumar S.V., Rosinol L., Hussein M. et al.* Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2171–7.

43. *Cavo M., Zamagni E., Tosi P. et al.* Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood 2005; 106: 35–9.

44. *Lokhorst H.M., Schmidt-Wolf I., Sonneveld P. et al.* Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. Haematologica 2008; 93: 124–7.

45. *Zervas K., Mihou D., Katodritou E. et al.* VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: results of a multicenter randomized trial of the Greek myeloma study group. Ann. Oncol. 2007; 18: 1369–75.

46. *Marco M., Divine M., Uzunhan Y. et al.* Dexamethasone+thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized trial. Blood 2006; 108: 57a (abstr.).

47. *Morgan G.J., Faith D., Roger O. et al.* Thalidomide combinations improve response rates; results from the MRC IX study. Blood 2007; 110: 3593 (abstr.).

48. *Schafer P.H., Gandhi A.K., Loveland M.A. et al.* Enhancement of cytokine production and AP-1 transcriptional activity in T cells by thalidomide-related immunomodulatory drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003; 305(3): 1222–32.

49. *Breitkreutz I., Raab M.S., Vallet S. et al.* Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. Leukemia 2008; 22(10): 1925–32.

50. *Rajkumar S.V., Hayman S.R., Lacy M.Q. et al.* Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. Blood 2005; 106: 4050–3.

51. *Lacy M.Q., Gertz M.A., Dispenzieri A. et al.* Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. Mayo Clin. Proc. 2007; 82(10): 1179–84.

52. *Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al.* Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment postperipheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. Leukemia 2007; 21: 2035–42.

53. *Kumar S., Giralt S., Stadtmauer E.A. et al.* Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. Blood 2009; 114: 1724–35.

54. *Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al.* Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). Published online before print September 27, 2010, doi:10.1182/blood-2010-08-303487.

55. *Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al.* Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma, a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group: analysis of response, survival, and outcome. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 8504 (abstr.).

56. *Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al.* Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. An open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 29–37.

57. *Kumar S.K., Lacy M.Q., Hayman S.R. et al.* Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: Results from a phase 2 trial. Am. J. Hematol. 2011; 86(8): 640–5.

58. *Niesvizky R., Jayabalan D.S., Christos P.J. et al.* ViRD (Biaxian [clarithromycyn]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in highe complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. Blood 2008; 111: 1101–9.

59. *Ohara T., Morishita T., Suzuki H. et al.* Antibiotics directly induce apoptosis in B cell lymphoma cells derived from BALB/c mice. Anticancer Res. 2004; 24(6): 3723–30.

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

61. *Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G. et al.* The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. Blood 2003; 101: 2377–80.

62. *Bessmeltsev S., Rugal V.* Stromal microenvironment and stem cells niches in multiple myeloma. Hematologica (15th Congress of the European Hematology Association, Spain, Barcelona, June 10–13, 2010, Abstract Book): 569–70 (abstr. 1422).

63. *Hideshima T., Mitsiades C., Akiyama M. et al.* Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. Blood 2003; 101: 1530–4.

64. *Terpos E., Heath D.J., Rahemtulla A. et al.* Bortezomib reduced serum dick-kopf-1 and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand concentration and normalizes indices of bone remodelling in patients with relapsed multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2006; 135: 688–92.

65. *Von Metzler H., Krebbel M., Hecht R.A. et al.* Bortezomib inhibits human osteoclastogenesis. Leukemia 2007; 21(9): 2025–34.

66. *Zangari M., Terpos E., Zhan F., Tricot G.* Impact of bortezomib on bone health in myeloma: A review of current evidence. Cancer Treatment Rev. 2012; 38: 968–80.

67. *Jagannath S., Brian D., Wolf J.L. et al.* A Phase 2 Study of Bortezomib as First-Line Therapy in Patients with Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004; 104: Abstract 333.

68. *Harrousseau J., Mathiot C., Attal M.* Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation in previously untreated multiple myeloma: Updated date from IFM 2005/01 trial (Abstract). J. Clin. Oncol. 2008; 26: 8505.

69. *Harrousseau J., Avet-Loiseau H., Attal M. et al.* High complete and very good partial response rates with bortezomib-dexamethasone as induction prior to ASCT in newly diagnosed patients with high-risk myeloma: results of the IFM2005-01 phase 3 trial. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 353.

70. *Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др.* Новые подходы к лечению множественной миеломы. Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2010; 3: 149–54.

Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Karyagina Ye.V. i dr. Novyye podkhody k lecheniyu mnozhestvennoy miyelomy [Novel approaches to treatment of multiple myeloma. In: Bull. of Rus. Mil. Med. Acad.]. Vestn. Ros. voyen.-med. akad. 2010; 3: 149–54.

71. *Jagannath S., Durie B., Wolf J. et al.* First-line therapy with bortezomib (formerly PS-341) in patients with multiple myeloma. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2004; 23: 568 (abstr. 6551).

72. *Oakervee H.E., Popat R., Curry N. et al.* PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicib and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2005; 129: 755–62.

73. *Sonneveld P., van der Holt B., Schmidt-Wolf I.G.H.* First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycine, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2008; 112: 653 (abstr.)

74. *Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др.* Бортезомиб в терапии 1-й линии при лечении множественной миеломы. Рос. мед. вести 2009; XIV(4): 29–37.

Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Karyagina Ye.V. i dr. Bortezomib v terapii 1-y linii pri lechenii mnozhestvennoy miyelomy [Bortezomib in first-line therapy for multiple myeloma. In: Rus. med. news]. Ros. med. vesti 2009; XIV(4): 29–37.

75. *Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др.* Лечение молодых пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. Україн. журн. гематол. и трансфузіол. 2010; 5: 5–14.

Bessmeltsev S.S., Karyagina Ye.V., Stelmashenko L.V. i dr. Lecheniye molodykh patsiyentov s vpervyye vyyavlennoy mnozhestvennoy miyelomoy [Management of young patients with newly diagnosed multiple myeloma. In: Ukraine journ. of hematol. & transfusiol.] Ukrain. zhurn. gematol. i transfuziol. 2010; 5: 5–14.

76. *Jakubowiak A.J., Friedman J., Kendall T. et al.* A phase II study of combination of bortezomib, liposomal doxorubicin and dexamethasone (VDD) as first line therapy for multiple myeloma. J. Clin. Oncol. (ASCO Meeting Abstracts) 2006; 24: 18S (abstr. 17504).

77. *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 2011; 12(5): 431–40.

78. *Alexanian R., Wang L.M., Weber D.M., Delasalle K.B.* VTD (Velcade, Thalidomide, Dexamethasone) as Primary Therapy for Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. Blood 2004; 104: Abstract 210.

79. *Cavo M., Patriarca F., Tacchetti P.* Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2008; 112: 158 (abstr.).

80. *Cavo M., Pantani L., Petrucci M.T. et al.* Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2012; 120(1): 9–18.

81. *Rosinol L., Cibera M.T., Martinez J.* Thalidomide/dexamethasone (TD) vs. bortesomib/thalidomide/dexamethasone (VTD) vs. VBMCP/VBAD/Velcade regimens prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in younger patients with multiple myeloma: first results of a prospective phase III PETHEMA/Gem Trial. Blood 2008; 112: 654 (abstr.).

82. *Richardson P.G., Weller E., Lonial S. et al.* Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2010; 116(5): 679–86.

83. *Reeder C.B., Reece D.E., Kukreti V. et al.* Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. Leukemia 2009; 23(7): 1337–41.

84. *Kumar S., Flinn I.W., Noga S.J. et al.* Safety and efficacy of novel combination therapy with bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: initial results from the phase I/II multi-center EVOLUTION Study. Blood 2008; 112: 93 (abstr.).

85. *Kumar S., Flinn I.W., Paul G. et al.* Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood 2012; 119(19): 4375–82.

86. *Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др.* Эффективность леналидомида при рефрактерных/рецидивирующих формах множественной миеломы. Онкогематология 2012; 1: 6–14.

Bessmeltsev S.S., Karyagina Ye.V., Stelmashenko L.V. i dr. Effektivnost lenalidomida pri refrakternykh/retsidiviruyushchikh formakh mnozhestvennoy miyelomy [Lenalidomide efficacy in refractory/relapsing forms of multiple myeloma. In: Oncohematology]. Onkogematologiya 2012; 1: 6–14.

87. *Siegel D.S., Martin T., Wang M.* A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2012; 120(14): 2817–25.

88. *Demo S.D., Kirk C.J., Aujay M.A. et al.* Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. Cancer Res. 2007; 67(13): 6383–91.

89. *Kuhn D.J., Chen Q., Voorhees P.M. et al.* Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood 2007; 110(9): 3281–90.

90. *Arastu-Kapur S., Anderl J.L., Kraus M. et al.* Non-proteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. Clin. Cancer Res. 2011; 17(9): 2734–43.

91. *Bruna J., Udina E., Ale A. et al.* Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. Exp. Neurol. 2010; 223(2): 599–608.

92. *Korde N., Zingone A., Kwok M. et al.* Phase II Clinical and Correlative Study of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120: Abstract 732.

93. *Barlogie B., Alexanian R., Docke K.A.* High-dose chemoradiotherapy with autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. Blood 1987; 70: 869–72.

94. *Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myeloma. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 91–7.

95. *Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. et al.* High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1875–83.

96. *Gale K.* Intensive Therapy Improves Survival in Patients With Multiple Myeloma. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1875–83.

97. *Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.S. et al.* Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 929–36.

98. *Fermand J.P., Katsahian S., Divine M. et al.* High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation high-dose therapy conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 9227–33.

99. *Blade J., Rosinol L., Sureda A. et al.* High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood 2005; 106: 3755–9.

100. *Levy V., Katsahian S., Fermand J.P. et al.* A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. Medicine (Baltimore) 2005; 84(4): 250–60.

101. *Sirohi B., Powles R., Mehta J. et al.* Single-center results of 200 mg/m2 melphalan and autograft in 451 myeloma patients: identifying patients with prolonged survival based upon albumin and B2-microglobulin at transplant. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting. 2002, Orlando, Florida. Abstract 1072.

102. *Tribalto M., Amadori S., Cudillo L.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation as first line treatment of multiple myeloma: an Italian Multicenter Study. Haematologica 2000; 85: 52–8.

103. *Roussel M., Huynh A., Moreau P.* Bortezomib and high dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation for de novo multiple myeloma: final results of the IFM Phase II Study VEL/MEL. Blood 2008; 112: 160 (abstr.)

104. *Van de Velde H.J., Liu X., Chen G. et al.* Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. Haematologica 2007; 92(10): 1399–406.

105. *Gay F., Larocca A., Wijermans P. et al.* Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. Blood 2011; 117(11): 3025–31.

106. *Martinez-Lopez J., Blade J., Mateos M.V. et al.* Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. Blood 2011; 118(3): 529–34.

107. *Dispenzieri A., Rajkumar S.V., Gertz M.A. et al.* Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. Mayo Clin. Proc. 2007; 82(3): 323–41.

108. *Kumar S.K., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al.* Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Cancer 2012; 118(6): 1585–92.

109. *Marjanovic S., Stamatovic D., Elez M. et al.* Autologous stem cell transplantation in the treatment of patients with multiple myeloma: our experience. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(Suppl. 2): S212 (abstr. P730).

110. *Barlogie B., Attal M., Crowley J. et al.* Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. J. Clin. Oncol. 2010; 28(7): 1209–14.

111. *Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H. et al.* Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 1997; 89: 789–93.

112. *Barlogie B., Jagannath S., Desikan K.R. et al.* Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. Blood 1999; 93: 55–65.

113. *Cavo M., Tosi P., Zamagni E. et al.* A multicentric randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. Bone Marrow Transplant. 2000; 25(Suppl. 1): S54.

114. *Lahuerta J.J., Grande C., Martinez-Lopez J. et al.* Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Espanol de Sindromes Linfoproliferativos/Trasplante Autologo de Medula Osea phase II trial. Br. J. Haematol. 2003; 120: 296–303.

115. *Barlogie B., Tricot G., Anaissie E. et al.* Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 1021–30.

116. *Barlogie B., Anaissie E.J., Schaughnessy J.D. et al.* Ninety percent sustained complete response (CR) projected 4 years after onset of CR in gene expression profiling (GEP)-defined low-risk multiple myeloma treated with Total Therapy 3 (TT3): basis for GEP-risk-adapted TT4 and TT5. Blood 2008; 12: 162 (abstr).

117. *Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G.H., van der Holt B. 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 (MM). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116(21): Abstract 40.

118. *Attal M., Harousseau J.L., Facon T. et al.* InterGroupe Francophone du myeloma. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2003; 249(26): 2495–502.

119. *Gerull S., Stem M., Ben Aissa A. et al.* Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma — the Swiss experience. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(Suppl. 1): S326 (abstr. P899).

120. *Benakil M., Ahmed Nacer R., Talbi A. et al.* Allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: long term follow-up in a single centre. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(Suppl. 1): S327 (abstr. P901).

121. *Garban F., Attal M., Michallet M. et al.* Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. Blood 2006; 107: 3477–80.

122. *Bruno B., Rotta M., Patriarca F. et al.* A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 1110–20.

123. *Rosinol L., Perez-Simin J.A., Sureda A. et al.* A prospective PETEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2008; 112: 3591–3.

124. *Lokhorst H., Sonneveld P., van der Holt B. et al.* Donor versus no donor analysis of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON 50/50 Study. Blood 2008; 112: 461 (abstr.).

125. *Bjorkstrand B., Lacobelli S., Hegenbart A.* Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning (RIC) allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma: a prospective controlled trial by the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2009; 43: 223 (abstr.).

126. *Kroger N., Zabelina T., Ayuk F. et al.* Molecular remission after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(Suppl. 1): S45 (abstr. O256).

127. *Kharfan-Dabaja M., Hamadani M., Reljic T.* Comparative efficacy of tandem autologous-autologous versus tandem autologous-reduced intensity allogeneic haematopoietic cell transplantation in multiple myeloma: results of a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(Suppl. 1): S44 (abstr. O254).

128. *Ludwig H., Hajek R., Tothova E. et al.* Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. Blood 2009; 113: 3435–42.

129. *Zonder J.A., Crowley J.J., Bolejack V. et al.* A randomized Southwest Oncology Group study comparing dexamethasone (D) to lenalidomide+dexamethasone (LD) as treatment of newly diagnosed multiple myeloma: impact of cytogenetic abnormalities on efficacy of LD, and updated overall study results. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 8521 (abstr.)

130. *Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N. et al.* Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide+low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by Eastern Cooperative Oncology Group: analysis of response, survival, and outcome. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 8504 (abstr.).

131. *Gulbrandsen N., Waage A., Gimsing P. et al.* A randomized placebo controlled study with melphalan/prednisone vs melphalan/prednisone/thalidomide: quality of life and toxicity. Haematologica 2008; 93: 93 (abstr. 0209).

132. *Palumbo A., Bringhen S., Caravita T. et al.* Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. Lancet 2006; 367: 825–31.

133. *Palumbo A., Bringhen S., Liberaty A.M. et al.* Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. Blood 2008; 112: 3107–14.

134. *Facon T., Mary J.Y., Hulin C. et al.* Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. Lancet 2007; 370: 1209–18.

135. *Hulin C., Facon T., Rodon P. et al.* Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients 75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, IFM 01/01. Blood 2007; 110: 75 (abstr.).

136. *Wijermans P., Schaafsma M., van Norden Y. et al.* Melphalan+prednisone vs melphalan+prednisone+thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: final analysis of the Dutch cooperative group HOVON 49 study. Blood 2008; 112: 649 (abstr.).

137. *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: 906–17.

138. *Mateos M.V., Hernandez J.M., Hernandez M.T. et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma:

updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. Haematologica 2008; 93(4): 560–5.

139. *Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др.* Бортезомиб (Велкейд) в индукционной терапии множественной миеломы. Клиническая Онкогематология 2008; 1(4): 315–22.

Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Karyagina Ye.V. i dr. Bortezomib (Velkeyd) v induktsionnoy terapii mnozhestvennoy miyelomy [Bortezomib (Velcade) in induction therapy for multiple myeloma. In: Clinical Oncohematology]. Klinicheskaya Onkogematologiya 2008; 1(4): 315–22.

140. *Бессмельцев С.С., Стельмашено Л.В., Степанова Н.В. и др.* Бортезомиб (велкейд) и мелфалан с преднизолоном в лечении множественной миеломы у пожилых больных. Онкогематология 2010; 2: 40–5.

Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Stepanova N.V. i dr. Bortezomib (velkeyd) i melfalan s prednizolonom v lechenii mnozhestvennoy miyelomy u pozhilykh bolnykh [Bortezomib (Velcade) and melphalan with prednisolone in therapy for multiple myeloma in elderly patients. In: Oncohematology]. Onkogematologiya 2010; 2: 40–5.

141. *Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др.* Лечение пожилых пациентов с множественной миеломой на современном этапе. Онкогематология 2010; 4: 6–13.

Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Karyagina Ye.V. i dr. Lecheniye pozhilykh patsiyentov s mnozhestvennoy miyelomoy na sovremennom etape [Current management of elderly patients with multiple myeloma. In: Oncohematology]. Onkogematologiya 2010; 4: 6–13.

142. *Palumbo A., Bringhen S., Rossi D. et al.* A prospective, randomized, phase III study of bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide (VMPT) versus bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed myeloma patients. Blood 2008; 112: 652 (abstr.)

143. *Morgan G.J., Davies F.E., Owen R.G. et al.* Thalidomide combinations improve response rates: results from the MRC IX Study. Blood 2007; 110: 3593 (abstr.).

144. *Palumbo A., Falco P., Corradini P. et al.* Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 4459–65.

145. *Gay F., Bringhen S., Offidani M. et al.* Efficacy and safety of 3 lenalidomide-based combinations in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: results from the phase 3 community based emn01 trial. 18th Congress of the European Hematology Association, June 13–16, 2013, Stockholm. Abstract B 221.

146. *Paiva B., Martinez-Lopez J. Vidriales M.B. et al.* Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2011; 29(12): 1627–33.

147. *Ladetto M., Pagliano G., Ferrero S. et al.* Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. J. Clin. Oncol. 2010; 28(12): 2077–84.

148. *Hoering A., Crowley J., Shaughnessy J.D. Jr. et al.* Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in total therapy protocols. Blood 2009; 114(7): 1299–305.

149. *Myeloma Trialists' Collaborative Group.* Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. Br. J. Haematol. 2001; 113(4): 1020–34.

150. *Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. et al.* Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006; 108: 3289–94.

151. *Hahn-Ast C., von Lilienfeld-Toal M., van Heteren P. et al.* Improved progression-free survival and overall survival with thalidomide maintenance therapy in multiple myeloma: a meta-analyis of randomized trials in 2274 patients. Haematologica 2010; 95(2): Abstract 0942.

152. *Morgan G.J., Gregory W.M., Davies F.E. et al.* The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood 2012; 119(1): 7–15.

153. *Barlogie B., Pineds-Roman M., van Rhee F. et al.* Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. Blood 2008; 112: 3115–21.

154. *Sonneveld P., Schmidt-Wolf I., van der Holt B. et al.* Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J. Clin. Oncol. 2012; 30(24): 2946–55.

155. *Mellqvist U.-H., Gimsing P., Hjertner O. et al.* Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. Blood 2013; 121(23): 4647–54.

156. *Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. et al.* Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2012; 366(19): 1782–91.

157. *McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C. et al.* Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2012; 366(19): 1770–81.

158. *Palumbo A., Gay F., Caravita di Toritto T. et al.* Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (mel200) in newly diagnosed multiple myeloma patients. 18th Congress of the European Hematology Association, June 13–16, 2013, Stockholm. Abstract B 222.

159. *Cavo M., Pantani L., Petrucci M.T. et al.* GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2012; 120(1): 9–19.

160. *Palumbo A., Hajek R., Delforge M. et al.* Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 1759–69.

161. *Mateos M.-V., Oriol A., Martinez-Lopez J. et al.* Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. Blood 2012; 120(13): 2581–8.

162. *Bergsagel P.L., Mateos M.V., Gutierrez N.C. et al.* Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood 2013; 121: 884–92.

163. *Rajkumar S.V.* Treatment of multiple myeloma. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011; 8(8): 479–91.

164. *Nair B., van Rhee F., Shaughnessy J.D. et al.* Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. Blood 2010; 115(21): 4168–73.

165. *Goldschmidt H., Neben K., Bertsch U. et al.* Bortezomib-based induction therapy followed by autologous stem cell transplantation and maintenance therapy with bortezomib improves outcome in myeloma patients with gain 1q21 and t(4;14): a subgroup analysis of the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116(21): 305.

166. *Kapoor P., Kumar S., Fonseca R. et al.* Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. Blood 2009; 114(3): 518–21.

167. *Jagannath S., Richardson P. G., Sonneveld P. et al.* Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. Leukemia 2007; 21(1): 151–7.

168. *San-Miguel J., Harousseau J.L., Joshua D., Anderson K.C.* Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. J. Clin. Oncol. 2008; 26(16): 2761–6.

169. *Barlogie B., Anaissie E., van Rhee F. et al.* Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br. J. Haematol. 2007; 138(2): 176–85.

170. *Kaufman J.L., Nooka A.K., Muppidi S. et al.* Survival outcomes of early autologous stem cell transplantation followed by lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) maintenance and patients with high-risk multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2012; 30: Abstract 8100.

171. *Rajkumar S.V.* Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma?. Hematology doi: 10.1182/asheducation-2012.1.354 ASH Education Book 2012; 1: 354–61.

172. *Palumbo A., Cavallo F.* Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma?. Hematology doi: 10.1182/asheducation-2012.1.354 ASH Education Book 2012; 1: 335–41.

173. *Стельмашенко Л.В., Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. и др.* Роль поддерживающей терапии в посттрансплантационном периоде больных множественной миеломой. Вестн. гематол. 2012; 4: 36–7.

174. *Siegel D.S., Desikan K.R., Mehta J. et al.* Age is not a prognostic variable with autotransplantants for multiple myeloma. Blood 1999; 93: 51–4.

175. *Sirohi B., Powles R., Treleaven J. et al.* The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. Bone Marrow Transplant. 2000; 25: 533–9.

176. *Reece D.E., Bredeson C., Perez W.S. et al.* Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients < 60 vs >/= 60 years of age. Bone Marrow Transplant. 2003; 32: 1135–43.

177. *Palumbo A., Bringhen S., Petrucci M.T. et al.* Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients ages 50 to 70: results of randomized controlled trial. Blood 2004; 104: 3052–3057.

178. *Rajkumar S.V.* Thalidomide in the treatment of multiple myeloma. Expert. Rev. Anticancer Ther. 2001; 1(1): 20–8.

179. *Weber D., Rankin K., Gavino M. et al.* Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 16–9.

180. *Dimopoulos M.A., Eleutherakis V.* Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic disease. Am. J. Med. 2004; 117: 508–15.

181. *Hall V.C., El-Azhary R.A., Bouwhuis S. et al.* Dermatologic side effects of thalidomide in patients with multiple myeloma. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 48: 548–52.

182. *Palumbo A., Facon T., Sonneveld P. et al.* Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. Blood 2008; 111: 3968–77.

183. *Gunzler V.* Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients: a review of safety considerations. Drug Safety 1992; 7: 116–34.

184. *Teo S., Morgan M., Stirling D. et al.* Assessment of the in vitro and in vivo genotoxicity of thalomid (thalidomide). Terat. Carcin. Mutagen. 2000; 20: 301–11.

185. *Sonneveld P., Dimopoulos M., San Miguel J. et al.* Recommended management of cytopenia for len/dex in MM. Haematologica 2007; 92: 217 (abstr. PO-1122).

186. *Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al.* Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma . Leukemia 2008; 22(2): 414–23.

187. *Musallam K.M., Dahdaleh F.S., Shamseddine A.I., Taher A.T.* Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. Thromb. Res. 2009; 123(5): 679–86.

188. *Cavo M., Palumbo A., Brighen S. et al.* A phase III study of enoxaparin versus low-dose warfarin versus aspirin as thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated up-front with thalidomide-containing regimens. Blood 2008; 112: 3017 (abstr.)

189. *Larocca A., Cavallo F., Bringhen S. et al.* Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood 2012; 119(4): 933–9.

190. *Faiman B.M., Spong J., Tariman J.D.* Renal Complications in Multiple Myeloma and Related Disorders: Survivorship Care Plan of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. Clin. J. Oncol. Nurs. 2011; 15(4): 66–76.

191. *Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др.* Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд). Онкогематология 2008; 3: 52–62.

Bessmeltsev S.S., Karyagina Ye.V., Stelmashenko L.V. i dr. Chastota, kharakteristika i metody lecheniya periphericheskoy neyropatii u bolnykh mnozhestvennoy miyelomoy, poluchayushchikh bortezomib (velkeyd) [Incidence, characteristics, and therapeutic methods for management of peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma treated with bortezomib (Velcade). In: Oncohematology]. Onkogematologiya 2008; 3: 52–62.

192. *Barohn R.* Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. Semin. Neurol. 1998; 18: 7–18.

193. *Lopate G., Parks B., Goldstein J. et al.* Polyneuropathies associated with high titre antisulphatide antibodies: characteristics of patients with and without serum monoclonal proteins. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1997; 62: 581–5.

194. *Ropper A.H., Gorson K.C.* Neuropathies associated with paraproteinemia. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 1601–7.

195. *Rajkumar S.V.* MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology (The American Society of Hematology) 2005; 1: 340.

196. *Richardson P.G., Delforge M., Beksac M. et al.* Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia 2012; 26: 595–8.

197. *Dispenzieri A., Jacobus S., Vesole D.H. et al.* Primary therapy with single agent bortezomib as induction, maintenance and re-induction in patients with high-risk myeloma: results of the ECOG E2A02 trial. Leukemia 2010; 24: 1406–11.

198. *Palumbo A., Anderson K.* Multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2011; 364(11): 1046–60.