

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) - это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопозитических опухолей. В России в 2009 г. впервые диагностировано 2723 случая, умер 1991 больной. Заболеваемость ММ в России составила 1,9 на 100 тыс., возрастная медиана заболеваемости 63,7 г.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

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

2. Обследование

Больным множественной миеломой обязательно проведение следующего обследования:

- Клиническое обследование
 - Сбор анамнеза
 - Физикальный осмотр, в т.ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
 - Определение статуса по ECOG
- Лабораторные методы исследования
 - Развернутый клинический анализ крови с исследованием Hb, подсчетом лейкоцитарной формулы.
 - Общий анализ мочи.

- Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, кальций, калий).
- Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формуле Cockcroft-Gault
- Определение β_2 -микроглобулина в сыворотке.
- Коагулограмма.
- Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.
- Определение уровня Ig сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.
- Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
- Определение группы крови, резус-фактора.
- Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.
- Методы лучевой диагностики
- Рентгенография костей, включая: череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости.
- Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.

Дополнительно могут выполняться:

- Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с исследованием CD138 и моноклонального цитоплазматического Ig целесообразно для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза.
- Цитогенетическое исследование плазматических клеток (кариотипирование и FISH) рекомендуется для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), del 17p13, del 13q, амплификации 1q.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при подозрении на компрессию спинного мозга, для уточнения характера и размеров мягкотканого компонента, исходящего из пораженной кости. Выполнение МРТ целесообразно при бессимптомной ММ, так как позволяет в ряде случаев выявить невидимые на рентгенограммах очаги поражения костей, наличие которых можно предположить клинически. МРТ позвоночника и таза является обязательным методом исследования больных с предполагаемым диагнозом солитарная плазмоцитома.
- Компьютерная томография костей (КТ) рекомендуется при болях в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах.
- Исследование свободных легких цепей Ig (СЛЦ) необходимо у пациентов с несекретирующей ММ при отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и/или моче при иммунофиксации и при олигосекретирующей ММ при низком уровне М-градиента в сыворотке крови и/или моче.

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

Исследование $\beta 2$ -микроглобулина сыворотки при развитии рецидива не обязательно, так как прогностическое значение системы стадирования ISS в рецидиве не установлено. Пункция костного мозга не обязательна. Это исследование необходимо выполнять при несекретирующей или олигосекретирующей ММ и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома.

3. Стадирование

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

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

Таблица 1.

Стадии множественной миеломы (по B.Durie, S.Salmon)

Стадии	Признаки	Клеточная масса, триллион/м ²
I	Совокупность следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Гемоглобин > 10 г/дл • Нормальный уровень кальция сыворотки • Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения; • Низкий уровень М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> ○ IgG < 50 г/л ○ IgA < 30 г/л • белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки 	< 0,6 (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6-1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Гемоглобин < 8,5 г/дл • Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • Множественные поражения костей (> 3 литических очагов) • Высокий уровень М-протеина: 	> 1,2 (высокая)

	<ul style="list-style-type: none"> - IgG > 70 г/л - IgA > 50 г/л • Белок Бенс-Джонса > 12 г/сутки 	
--	---	--

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

А - нормальная (креатинин сыворотки менее 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

В - сниженная (креатинин сыворотки равен или более 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Таблица 2.

Международная система стадирования (ISS)

Стадии	Показатели	Медиана ОВ, мес
I	β-2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин ≥ 3,5 мг/л	62
II	β-2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин < 3,5 мг/л Или β-2 микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л	44
III	β-2 микроглобулин ≥ 5,5 мг/л	29

4. Факторы прогноза

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

5. Формулирование диагноза

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

Пример формулирования диагноза: Множественная миелома Gκ-типа с протеинурией Бенс-Джонса κ-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области Th4, анемией. IIIA стадия, ISS 1.

Лечение

1. Показания к началу лечения

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Показанием для начала лечения является установление диагноза симптоматической миеломы.

2. Определение стратегии лечения

Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных пациентов ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутоТГСК. Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВДХТ с аутоТГСК.

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

3. Лечение больных с впервые диагностированной ММ

а. Не кандидаты на ВДХТ с аутоТГСК (пожилые больные)

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

В настоящее время для лечения пожилых больных ММ следует использовать программы с включением нового лекарственного препарата бортезомиба [1,А].

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

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

С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного, существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

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

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

Комбинация бендамустина с преднизолоном (схема ВР) недавно введена в арсенал лечения больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами для проведения ВДХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением талидомида и бортезомиба. Основанием для использования этой программы стали результаты рандомизированного исследования по сравнению ее эффективности с традиционной ранее терапией по схеме МР. В исследовании показана более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, но при этом не выявлено улучшения ОВ.

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

Особое место в лечении ММ занимает ведение пожилых ослабленных больных. Популяция пожилых больных гетерогенна, включает как сохранных больных, находящихся в хорошем физическом состоянии многие годы, так и ослабленных пациентов нуждающихся в помощи. Ключевой проблемой лечения пожилых и ослабленных больных является

переносимость лечения. При выборе схемы лечения и соответствующих доз препаратов необходимо учитывать возраст. Возраст 75 лет и старше оказывает негативное влияние на результаты лечения. Кроме возраста на выбор схемы лечения влияют такие неблагоприятные факторы как коморбидность, астенизация, наличие признаков инвалидности. Коморбидность определяется по присутствию 2 и более сопутствующих болезней, медицинских диагнозов (включая патологию почек, легких, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, костного мозга). Наличие 2 и более сопутствующих болезней говорит о несохранности пациента. Астенизация (ослабленность) характеризуется наличием 3 и более основных признаков: слабости, потери веса, низкой физической активности, плохой выносливостью и медленной походкой. Инвалидность (беспомощность, нетрудоспособность) включает физические и медицинские расстройства, затруднения в обеспечении личной гигиены, решении бытовых задач.

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

При лечении пожилых ослабленных больных дозу бортезомиба следует снизить до 1 мг/м^2 или вводить его 1 раз в неделю.

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

Таблица 3.

Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых больных MM

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

	9 мг/м ² дни: 1-4 каждые 4-6 недель	7,5 мг/м ² дни: 1-4 каждые 4-6 недель	дни: 1-4 каждые 4-6 недель
Преднизолон	60 мг/м ² 1-4 дни	30 мг/м ² дни 1-4	15 мг/м ² дни 1-4
Циклофосфамид	100 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	50 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	50 мг через день дни: 1-21 каждые 4 недели

Несмотря на высокую эффективность программ лечения с бортезомибом терапия мелфаланом и преднизолоном (МР) может быть использована у пожилых больных с неудовлетворительным физическим состоянием, сопутствующей патологией, при непереносимости бортезомиба. Также может быть назначена терапия циклофосфамидом и преднизолоном.

Дексаметазон в высоких дозах может быть применен в качестве кратковременной терапии отдельных пациентов с гиперкальциемией, почечной недостаточностью, цитопенией, компрессией спинного мозга, требующей проведения локальной ЛТ.

в. Кандидаты на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК

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

Миеломная нефропатия (включая диализ-зависимую почечную недостаточность) не является противопоказанием для выполнения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК. Пациент может быть направлен в трансплантационный центр, располагающий возможностью проведения гемодиализа.

Индукционный этап

Во всех выше перечисленных случаях при выборе индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. Наиболее признанными схемами индукционной терапии являются VD, PAD и VCD. С учетом планируемой аутологичной трансплантации представляется целесообразным начинать индукционную терапию со схем, включающих 3 препарата — PAD, VCD, поскольку клиническими исследованиями было показано, что эти трехкомпонентные схемы обладают более высокой эффективностью, чем VD.

Количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение и согласовывается с трансплантационным центром.

PAD (4 курса)

Эффект оценивают после 2 и 4-го курсов.

Если после 4 курсов достигнута полная ремиссия (ПР) или очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса не достигнута ОХЧР, доксорубицин заменяют циклофосфамидом и проводят еще 2 курса по схеме VCD.

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

VCD (6 курсов)

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

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

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

VD (6 курсов)

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

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

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

Пациенты, достигшие ПР или ОХЧР после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве обязательных кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации. Именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации мелфаланом в высоких дозах и значительного увеличения выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания.

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

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

Трансплантационный этап включает в себя:

- мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСК)
 - Наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (циклофосфида в дозе 2-4 г/м², этопозида, цитарабина, курсов CAD, DPACE, VD-PACE, DHAP и др.) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут). В некоторых случаях Г-КСФ применяется в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения (в дозе 10 мкг/кг/сут). При недостаточной эффективности мобилизации или при проведении ее повторно возможно включение в режим препарата плериксафор.
- высокие дозы мелфалана (200 мг/м²) с последующей трансплантацией аутологичных ГСК.
 - Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования не должен превышать 4-6 нед.
 - При выраженном нарушении функции почек (СКФ < 30 мл/мин), но не требующем проведения гемодиализа, а также больным старшего возраста (65-70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана до 140 мг/м².
 - Для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, дозу мелфалана (140-200 мг/м²) определяет трансплантационный центр. Гемодиализ проводится в -4-й, -2-й (перед введением мелфалана) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

В последние годы неоднократно обсуждался вопрос о сроках выполнения ауто-ТГСК – непосредственно после завершения индукционного этапа (ранняя ауто-ТГСК) или же при развитии рецидива (поздняя ауто-ТГСК). Результаты исследования PETHEMA и IFM показали очевидное преимущество ранней ауто-трансплантации по сравнению выполнением ее в качестве «терапии спасения». [1, А].

Этап консолидирующего лечения

Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. Консолидирующая терапия включает в себя ограниченное число курсов препаратами в полных дозах (например: RD, VRD). В ряде

случаев обсуждаются схемы лечения, содержащие лекарственные препараты, не применявшиеся на этапе индукции (например: препараты платины).

Одним из вариантов консолидирующего лечения может рассматриваться *вторая аутологичная трансплантация*.

В отношении выполнения второй аутоотрансплантации при ММ до настоящего времени не достигнуто единого мнения, хотя значимые преимущества двойной аутоотрансплантации представлены в исследованиях B.Barlogie. Авторы показали, что тандемная аутоотрансплантация сопровождалась лучшими результатами по сравнению с однократной трансплантацией и стандартной терапией. Также было отмечено, что выживаемость в случае рецидива была выше у тех пациентов, у которых бессобытийная выживаемость после двойной аутоотрансплантации составляла по крайней мере 3,5 года.

NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.) рекомендует собирать аутологичные гемопоэтические клетки у **всех пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов** на трансплантацию, причем в количестве, достаточном для выполнения двух трансплантаций. Согласно NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.) реализация двойной трансплантации может обсуждаться для всех пациентов, являющихся кандидатами на аутоотрансплантацию. При этом для пациентов, у которых после первой трансплантации не была достигнута ОХЧР, повторная аутоотрансплантация является терапией выбора.

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

Обсуждается возможность выполнения второй аутоотрансплантации в качестве терапии спасения в случае рецидива или прогрессии заболевания после первой трансплантации. Однако целесообразность такого подхода нуждается в подтверждении адекватными клиническими исследованиями. Оптимальные результаты при второй трансплантации возможны в случае продолжительности ремиссии после первой аутоотрансплантации не менее 2-3 лет. [II, B]

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

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

- длительно сохраняющаяся после первой аутоотрансплантации нейтропения или тромбоцитопения

- острая фаза гепатита (токсического, вирусного)
- инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2-3 месяца после первой аутотрансплантации
- астенический синдром, сохраняющийся после первой аутотрансплантации
- обострение хронических заболеваний

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

- ранний рецидив (прогрессирование) ММ в течение первого года после ТГСК
- нежелание больного
- недостаточное для трансплантации количество CD34+ клеток

Этап поддерживающей терапии

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

Мнение Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) относительно поддерживающей терапии при ММ не однозначно. Так, авторы указывают на то, что поддерживающая терапия бортезомибом целесообразна только в случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, а применение препарата по схеме: 1 раз в 2 недели в течение 2-х лет, потребует редукции дозы препарата у трети больных. Кроме того, достоверные преимущества поддерживающей терапии бортезомибом отмечены только в исследовании: бортезомиб в индукции + АТСК + бортезомиб в поддерживающем режиме.

При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с плацебо было показано удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50%, а исследование CALGB 100104 подтвердило улучшение показателей ОВ. При этом медиана длительности поддерживающей терапии составила около 2 лет. Безусловно, период времени, прожитой пациентами без признаков заболевания или без прогрессирования, может ассоциироваться с лучшими показателями качества жизни. Поддерживающая терапия леналидомидом сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью, без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. Однако вероятность возникновения вторых опухолей на фоне длительного приема леналидомида заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства

поддерживающей терапии леналидомидом по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей.

В течение длительного времени единственным препаратом, зарегистрированным для поддерживающей терапии после АТСК, являлся интерферон. Интерферон α -2b назначается п/к 3 раза в неделю по 3 000 000 МЕ в течение длительного времени (до рецидива или прогрессирования, но не менее 5 лет). Этот вид поддерживающей терапии может рассматриваться у больных, которым аутотрансплантация выполнялась на фоне полной иммунохимической ремиссии или которым невозможно проведение поддерживающей терапии другими препаратами.

После аутотрансплантации поддерживающую терапию назначают через 90-100 дней после переливания аутологичных ГСК. Предварительно проводится обследование больного для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания.

4. Лечение рецидивов ММ

Рецидивы при множественной миеломе неизбежно наступают у большинства больных. Показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива. При иммунохимическом рецидиве или прогрессировании, когда отмечается нарастание уровня моноклонального белка при отсутствии клинических симптомов, характерных для ММ, оправдана выжидательная тактика. Возобновление химиотерапии в этой ситуации показано только при быстром нарастании парапротеина.

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию [IY,C]. При поздних рецидивах (спустя 6 -12 месяце после предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с аутоТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, если ремиссия после первой ВДХТ продолжалась 2-3 года.

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

Результаты крупного рандомизированного исследования APEx выявили более высокую эффективность бортезомиба (43%) по сравнению с дексаметазоном в высокой дозе (18%), а также улучшение показателей медианы ВДП и ОВ. Лечение рецидивов ММ бортезомибом рассматривают в качестве стандартной терапии. Добавление дексаметазона к терапии бортезомибом (VD) улучшает результаты на 12-18%. Программу VD также используют при рецидивах ММ.

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

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

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

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

Высоко эффективной программой лечения рецидивов и рефрактерной ММ является комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном. В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы показано, что сочетание леналидомида с дексаметазоном существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном. Общая эффективность терапии леналидомидом и дексаметазоном составила 61% и 60,6%, а дексаметазоном 19,9% и 24%. Полные и почти полные ремиссии при лечении леналидомидом

и дексаметазоном получены у 24% больных. Медиана ВДП при лечении леналидомидом и дексаметазоном составила 11,2 мес. (при лечении дексаметазоном 4,7мес.). Медиана ОВ составила соответственно 35 мес. и 31 мес.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомида с дексаметазоном при первом рецидиве более эффективно, чем их применение после многократных курсов терапии спасения. Частота ПР и ОХЧР существенно выше при использовании леналидомида и дексаметазона в качестве терапии второй линии, чем при назначении этой программы в качестве терапии третьей и последующих линий терапии (39,8% по сравнению с 27,7%). Медиана ОВ также существенно продолжительнее, когда леналидомид с дексаметазоном применяли при первом рецидиве, по сравнению с ситуациями, когда данную комбинацию использовали после второй и более линий химиотерапии (42 мес. по сравнению с 35,8 мес.).

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

Таблица 4.

Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина.

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

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

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

В соответствии с накопленным клиническим опытом для улучшения переносимости терапии рекомендуют проводить соответствующую коррекцию дозы дексаметазона в зависимости от возраста пациентов. Экспертной группой также предложена модификация схемы RD для пациентов моложе 65 лет с измененным режимом введения дексаметазона.

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

Для лечения больных ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение программе RD, в то время как у больных с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба. При агрессивном или первично-рефрактерном рецидиве целесообразно использование схем, включающих одновременно бортезомиб и леналидомид (VRD, RVD).

В последние годы для лечения рецидивов ММ стали использовать бендамустин. В одном из исследований была показана эффективность бендамустина у 55% больных с развитием рецидива после ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК, при этом медиана ВБП составила 6,5 мес. В других исследованиях при сочетании бендамустина с глюкокортикоидами противоопухолевый эффект получен у 30-36% больных. При сочетании бендамустина с бортезомибом и дексаметазоном общая эффективность лечения (достижение как минимум ЧР) при рецидивах и рефрактерной ММ составила от 57 до 73%. Эти программы (схемы BVD или BBD) могут быть рекомендованы для лечения рецидивов и рефрактерной ММ, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью. Бендамустин хорошо переносится в дозах от 60 мг/м² до 90 мг/м², но часто необходима модификация доз в зависимости от предшествующего лечения, особенно после ВХТ с аутотрансплантацией ГСК, а также после программ с длительным приемом алкерана. Поэтому рекомендуется стартовая доза препарата 60 мг/м², которая может быть увеличена до 70 мг/м² и 90 мг/м².

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

В настоящее время в процессе регистрации в России находится ингибитор протеасом 2 поколения карфилзомиб. В одном из первых исследований у больных с рецидивами и

рефрактерной ММ показана эффективность карфилзомиба у 24% больных, у большинства из которых отмечена рефрактерность или непереносимость бортезомиба и леналидомида. В исследованиях II фазы в группе больных, ранее не получавших бортезомиб, карфилзомиб был эффективен у 52% больных. В отличие от бортезомиба, частота периферической нейропатии 3-4 степени, связанной с лечением, была низкой и составила 2,2%.

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

5. Профилактика и лечение осложнений

В случае высокого риска синдрома распада опухоли, обусловленного большой массой опухоли, проводится гидратация во время 1-2-го курсов терапии, назначение аллопуринола в первые 5-7 дней каждого курса в дозе 300-600 мг/сут. При наличии признаков синдрома распада опухоли необходим контроль показателей сердечного ритма и водно-электролитного баланса.

Профилактику тромботических осложнений следует начинать одновременно с началом индукционной терапии. Аспирин (в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой) назначают внутрь один раз в сутки в стандартной профилактической дозе (75-100 мг) на протяжении всей индукционной фазы лечения. При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, большая опухолевая масса, использование адриабластина, эритропоетина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или непрямых антикоагулянтов (варфарина). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

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

Профилактика вирусных инфекций. Применение ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в день или валтрекса 500 мг в день (или аналогичного противовирусного средства) рекомендуется на протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб, поскольку применение бортезомиба сопровождается увеличением частоты реактивации вируса опоясывающего герпеса. При использовании других программ назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется, если в анамнезе нет опоясывающего лишая.

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, с подбором антибактериальных препаратов. При ММ опасно применение антибактериальных средств, обладающих нефротоксическим действием.

При рецидивирующих тяжелых инфекциях целесообразно применение иммуноглобулинов в дозе 0,2-0,4 г/кг в/в 1-2 раза с интервалом 3-4 недели.

Для купирования оссалгий и предупреждения переломов костей используют бисфосфонаты. Главное фармакологическое действие бисфосфонатов — ингибирование резорбции костной ткани, механизм которого заключается в предохранении растворения кристаллов оксиапатита и непосредственном снижении активности и числа остеокластов. При гиперкальциемии бисфосфонаты снижают уровень сывороточного кальция. У больных с нормальным содержанием кальция в крови действие, ингибирующее резорбцию кости, проявляется в виде сокращения выделения с мочой кальция и гидроксипролина. Бисфосфонаты следует вводить в первый день каждого курса.

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

- *Клодронат динатрия* может применяться в виде однократной инфузии по 900-1500 мг/сут, а также в виде пяти ежедневных инфузий по 300 мг/сут или трех последовательных инфузий в дозе 600, 600 и 300 мг/сут. Клодронат динатрия разводится в солевых растворах или 5% растворе глюкозы и после предварительного введения 500 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы вводится в/в медленно (в течение не менее чем 2-3 ч). При использовании препарата для приема внутрь суточную дозу (1600 мг) рекомендуется принимать утром натощак, запивая стаканом воды, после чего следует воздержаться от приема пищи в течение 2 ч.
- *Памидронат динатрия и памидроновую кислоту* обычно назначают однократно в дозе 90 мг ежемесячно. Препарат разводят в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят не менее чем за 2—3 ч.
- *Золедроновую кислоту* назначают в разовой дозе 4 мг, вводят в/в в течение 15 мин. В связи с риском развития такого осложнения, как остеонекроз челюсти, продолжительность применения золедроновой кислоты рекомендуется ограничивать двумя годами.

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

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

При гиперкальциемии (уровень кальция в сыворотке более 2,6 ммоль/л) терапевтические мероприятия включают гипергидратацию (введение не менее 3—4 литров жидкости в сутки). Для усиления диуреза, с целью ингибирования канальцевой реабсорбции натрия и кальция и увеличения экскреции кальция, применяют солевые и щелочные растворы в сочетании с мочегонными препаратами. Показано немедленное начало системной химиотерапии и назначение бисфосфонатов. Лечение гидрокортизоном также должно назначаться под контролем уровня кальция.

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

При синдроме повышенной вязкости крови, особенно в случае парапротеинемической комы, целесообразно проведение плазмафереза. Показаниями к плазмаферезу служат:

- парапротеинемическая кома;
- клинические признаки синдрома повышенной вязкости крови (кровоточивость, повышение АД, нарушение зрения, неврологические расстройства);
- повышение уровня общего белка выше 120 г/л.

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

Миеломная нефропатия является показанием к немедленному началу специфической терапии, поскольку улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. Дозы лекарственных препаратов в индукционных схемах VCD, PAD, VD не снижаются. При необходимости химиотерапию проводят одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом, при этом все препараты вводятся после сеанса гемодиализа или в междиализные дни.

Если после 2-4 курсов по схемам VCD, PAD, VD достигнута лишь частичная ремиссия и сохраняется почечная недостаточность, целесообразно перейти на 2-ю линию терапии с целью улучшения гематологического и почечного ответа.

Дополнительные методы обследования при ММ с почечной недостаточностью:

- определение кислотно-щелочного состояния (наличие и степень выраженности метаболического ацидоза),
- исследование характера протеинурии (для миеломной нефропатии характерен канальцевый тип протеинурии; при клубочковой и смешанной протеинурии необходимо исключить наличие амилоидоза почек)

Общие рекомендации по лечению ММ с почечной недостаточностью:

- коррекция дегидратации, исключение диуретиков,
- исключение нефротоксичных препаратов,
- коррекция электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния.

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

Периферическая полинейропатия часто встречается при лечении бортезомибом. Оценка неврологического состояния больных, как перед началом терапии, так и в процессе лечения позволяет своевременно выявить неврологические осложнения и провести соответствующую редукцию дозы бортезомиба для уменьшения проявлений нейротоксичности (Табл. 5).

Таблица 5.

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

Признаки и симптомы нейропатии	Модификация дозы и режима
I степень (парестезии, слабость и/или снижение рефлексов без боли или потери функции)	Снижение дозы бортезомиба на 1 уровень (1,3 - 1,0 - 0,7 мг/м ²) или для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных с исходной нейропатией назначение бортезомиба в дозе 1,3 мг/м ² 1 раз в неделю.
I степень с болью или II степень (без боли, но с ограничением жизненной активности)	Для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, снижение дозы бортезомиба на 1 уровень или изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. Для больных, получающих бортезомиб 1 раз в неделю, снижение дозы на 1 уровень или временное прекращение приема препарата; после снижения токсичности (степень ≤1), возобновление лечения бортезомибом 1 раз в неделю в дозе, сниженной на 1 уровень.
II степень с болью, III степень (с нарушением функции и жизненной активности) или IV степень (сенсорная нейропатия с потерей трудоспособности или моторная нейропатия опасная для жизни или	Прекращение лечения бортезомибом

приводящая к параличу)	
------------------------	--

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

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

6. Локальная лучевая терапия.

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

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

7. Определение эффективности лечения

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 г., по изменению уровня моноклонального белка в сыворотке крови и моче. Любой полученный ответ необходимо подтвердить дважды результатами повторных исследований.

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

Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 г. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче, по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретирующей миеломе), но при его выявлении методом Free light, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ ≥ 100 мг/л. Соотношение к/λ СЛЦ также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение к/λ СЛЦ составляет 0,26-1,65. «Вовлеченными» в патологический процесс являются моноклональные СЛЦ. При секреции к СЛЦ соотношение к/λ СЛЦ $> 1,65$, а λ СЛЦ определяют как «невовлеченные». Если моноклональные СЛЦ имеют изотип λ, то соотношение к/λ СЛЦ $< 0,26$. У таких пациентов λ СЛЦ считают «вовлеченными», а СЛЦ к – «невовлеченными».

ПР: диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть менее 5%. Мякотканые плазмоцитомы при полной ремиссии отсутствуют.

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

Строгая ПР: ПР при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофлуоресцентного методов.

ОХЧР: М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90% и более, а М-протеина в моче до уровня менее 100 мг/в сутки. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 90% и более.

ЧР: уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на 50% и более, а в моче на 90% и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сутки. Размеры мягкотканых плазмоцитом должны уменьшиться на 50% и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50%.

См: несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы (ПЗ).

ПЗ: повышение уровня М-градиента на 25% и более от наименьшего достигнутого уровня в сыворотке (увеличение на 5 г/л и более), в моче (увеличение на 200 мг/сутки и более). Для пациентов с «неизмеряемой» болезнью стандартными иммунохимическими методами, но «измеряемой» только по уровню СЛЦ, прогрессирование устанавливается при увеличении разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» СЛЦ на 100 мг/л. Также о прогрессировании свидетельствует увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (абсолютное число – не менее 10%), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление мягкотканых плазмоцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорректированный уровень кальция сыворотки более 11,5 мг/дл или 2,65 ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.

Рецидив после ПР: диагностируется по повторному появлению М-протеина в сыворотке крови или моче, выявляемому при электрофорезе или иммунофиксации; определению в костном мозге более 5% плазматических клеток; появлению любого другого признака прогрессирования (новых плазмоцитом, новых остеолитических очагов или гиперкальциемии, которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией и др.).

Клинический рецидив: один или более из перечисленных признаков - появление новых мягкотканых плазмоцитом или очагов поражения в костях, увеличение размеров имеющихся плазмоцитом или очагов поражения в костях на 50% (не менее 1 см), гиперкальциемией (уровень скорректированного кальция сыворотки более 11,5 мг/дл, или более 2,66 ммоль/л), снижением уровня на 2 г/дл и более, повышением уровня креатинина сыворотки на 2 мг/дл и более или на 177мкмоль/л и более.

Рефрактерная миелома – болезнь, не отвечающая как на первоначальную химиотерапию, так и на терапию “спасения” или прогрессирующая в течение 60 дней после последнего лечения. Выделяют две категории рефрактерной миеломы.

Рецидивирующую/рефрактерную миелому определяют как болезнь, которая не отвечает на терапию спасения или прогрессирует в течение 60 дней после последнего лечения у пациентов, с ранее достигнутым минимальным ответом и более с последующим прогрессированием.

Первично рефрактерной считают болезнь, при которой не удавалось достичь минимального ответа и более на любой противоопухолевой терапии.

Рецидивирующая миелома – это болезнь, по поводу которой проводилась ранее терапия, а затем наступило прогрессирование, но она не соответствует критериям первичной рефрактерности или рецидивирующей/рефрактерной миеломы.

Минимальный ответ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой: уменьшение уровня М-градиента в сыворотке на 25% - 49% и уровня М-протеина в суточной моче на 50-89%, (однако этот показатель все еще выше 200 мг в сутки), уменьшение размеров

мягкотканых плазмочитом на 25-49%, отсутствие увеличения размеров или количества литических костных очагов (развитие компрессионного перелома не исключает ответа).

8. Динамическое наблюдение.

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

Схемы лечения

Схемы лечения первичных больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию

VMP

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

Лечение возобновляется на 43 день

- 5-9 курсы:
 - Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 22, 29

Лечение возобновляется на 43 день

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

Лечение возобновляется на 36 день

Проводят 9 курсов

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

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

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

Лечение возобновляется на 36 день

VD

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

Лечение возобновляется на 22 день

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

Лечение возобновляется на 22 день

VCP (для больных множественной миеломой старше 75 лет)

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Преднизолон 30 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1-21

Лечение возобновляется на 36 день

Проводят 8-9 курсов

MP (7-дневная)

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

Лечение возобновляется на 43 день

Проводят до достижения фазы плато

MP (4-дневная)

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

Лечение возобновляется на 43 день

Проводят до достижения фазы плато

CP

- Циклофосфамид 200 мг в/м ежедневно или 400 мг в/м через день под контролем показателей крови. Прервать при нейтрофилах $< 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитах $< 75 \times 10^9/\text{л}$. Средняя суммарная доза составляет 6-8 г.
- Преднизолон 40-60 мг/м² внутрь, дни 1-7

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

BP

- Бендамустин 150 мг/м² в/в в дни 1, 2
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь в дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

Монотерапия дексаметазоном

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

Лечение возобновляется на 29-35 день

Схемы индукционной терапии первичных больных – кандидатов на аутологичную трансплантацию**PAD**

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

Лечение возобновляется на 22 день

VCD

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

или 200 мг в/в кап., дни 1, 4, 8, 11

или 50 мг внутрь, дни 1-14

- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, 1 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4 или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

Схемы лечения рецидивов

Монотерапия бортезомибом

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

Лечение возобновляется на 22 день

- 9-11 курсы:
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 36 день

Vel+PLD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Липосомальный доксорубицин 30 мг/м² в/в, день 4

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 8 курсов

VCD с непрерывным приемом циклофосфамида

- 1-8 курсы:
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
 - Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1-21
 - Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

- 9-11 курсы:
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
 - Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1-35
 - Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Лечение возобновляется на 36 день

CVD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Циклофосфамид 500 мг внутрь, дни 1, 8, 15
- Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 9 курсов

RD

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

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

RD модифицированный

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

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

VRD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15
- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-14
- Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16

Лечение возобновляется на 22 день

VMCP

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

Лечение возобновляется на 22-29 день

VBAR

- Винкристин 1 мг/м² в/в, день 1
- Кармустин 30 мг/м² в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут. внутрь)
- Доксорубицин 30 мг/м² в/в, день 1
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22-29 день

VBMCP (M2)

- Винкристин 1,2 мг/м² в/в, день 1
- Кармустин 30 мг/м² в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут. внутрь)
- Мелфалан 8 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 36-43 день

CD

- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в, дни 1-4
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

DCEP

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
- Этопозид 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
- Цисплатин 15 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4 (доза снижается при почечной недостаточности)
- Г-КСФ с 5 дня до восстановления уровня нейтрофилов

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

BBD

- Бендамустин 70 мг/м² в/в в дни 1, 4
- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в в дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 20 мг внутрь в дни 1, 4, 8, 11

Лечение возобновляется на 29 день

VD-PACE

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в струйно, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 4–7
- Цисплатин 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Доксорубицин 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Этопозид 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Г-КСФ при снижении числа лейкоцитов менее 1 х10⁹/л до восстановления уровня нейтрофилов

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

Библиография

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistics, 2010. J. Clin Oncol. 2010;60:277-300
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований России и странах СНГ 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20 (3)(приложение 1):1-156
3. Palumbo A, Bringhen S, Zweegman S, et al. Secondary Malignancies in Elderly Myeloma Patients. Haematologica. 2011;96 (Suppl.1): 24

4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003;121(5):749-757
5. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood.* 2011;117(18):4701-4705
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(1):3-9
7. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measure Myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36(9):842-854
8. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-3420
9. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20 (9):1467-1473
10. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 (suppl.5):155-157
11. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel L, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood.* 2011;117(18):4696-4700
12. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351:1860-1873
13. Myeloma: Biology and management. Second Edition / Ed. Malpas J.S., Bergsagel D.E., Kyle R.A., Anderson C.A. Oxford, New York, Tokyo. Oxford University Press, 1998.
14. Менделеева Л.П. Современное лечение множественной миеломы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(1):64-65
15. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А., и соавт. Использование Велкейда при множественной миеломе. *Терапевтический архив.* 2007;79(7):70-73
16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-917
17. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan- prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5101-5109
18. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):934-941
19. Bringhen S, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood.* 2010;116:4745-4753
20. Palumbo A, Magarotto V. Novel treatment paradigm for elderly patients with multiple myeloma. *Am J Blood Res.* 2011;1(2):190-204

21. Jagannath S, Durie BGM, Lee Wolf J, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for frontline treatment of multiple Myeloma. *Br J Haematol*. 2009;359:906-917
22. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, et al. Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple Myeloma patients [abstract]. *Blood* 2010;116:619
23. San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, et al. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2761-2766
24. Avet-Loiseau H, Leleu X, Rosel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome in patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del (17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630-4634
25. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent neuropathy in multiple Myeloma. *Leukemia*. 2011:1-13
26. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и соавт. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получавших бортезомиб (Велкейд). *Онкогематология*. 2008;3:52-62
27. Sonneveld P, Longen JLM. Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias. *American Society of Hematology Education Program Book*. 2010:423-430
28. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Signal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple Myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer*. 2009;115:229-232
29. Treatment of multiple myeloma and relation disorders Ed. S. V. Rajkumar and R.A. Kyle. Cambridge University Press, 2009
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Multiple Myeloma Version 1.2012 www.NCCN.org
31. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasale K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*. 1992;80:887-890
32. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116, Abstract 40
33. Einsele H, Liebisch P, et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM Xla Trial). *Blood*. 2009;114, Abstract 131
34. Richardson P, Weller E, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116:679-686
35. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Урнова Е.С., и соавт. Влияние бортезомиба на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у больных множественной миеломой. *Терапевтический архив*. 2012;84(7):35-41
36. Barlogie B, Attal M, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroup francophone du myelome, southwest oncology group, and university of Arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol*.

- 2010;28,1209-1214
37. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, Et al. Phase III intergroup study of Lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for multiple myeloma: CALGB 100104 BMT-CTN 100104. *Haematologica*. 2011;96 (1s):S23.
 38. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609-2617
 39. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110(11):3557-3560
 40. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica/The Hematology Journal*. 2006;91(7):929-934
 41. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3892-3901
 42. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapse multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(3):330-337
 43. Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica*. 2007;92(8):1149-1150
 44. Hrusovsky I, Emmerich B, Rohr A, et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma – results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology*. 2010;79(3-4):247-254
 45. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123-2132
 46. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-2142
 47. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimization the use of lenalidomide in relapse or refractory multiple Myeloma: consensus statement. *Leukemia*. 2011:1012
 48. Lenhard RE, Oken MM, Barnes JM, et al. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer*. 1984;53(7):1456-1460
 49. Dadgaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple Myeloma. *J BUON*. 2007;12: 41-44
 50. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosis multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759-1769
 51. Mateos MV, Oriol A, Gutierrez N, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-

41

52. Вотякова О.М. Множественная мимелома. В кн. «Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний» под ред. Н.И.Переводчиковой. 3-е изд., доп. пер. М.:Практическая медицина, 2011: 362-372
53. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013;160(5):649-659
54. Laura R, Cibeira MT, Uniburu C, et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2006;76(5):405-408
55. Knop S, Straka C, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica.* 2005;90(9):1287-1288
56. Damaj G, Malard F, Hulin C. Efficacy of Bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French Compassionate Use Program. *Haematologica.* 2011;96(suppl.1): Abstract 140
57. Ludwig H, Kasparu H, Griel R, et al. Treatment with Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone (BBD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Shows Significant Activity and Is Well Tolerated. *Blood.* 2012;120: Abstract 943
58. Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR. Consensus Statement: Radiotherapy and bone metastases (Second Consensus Workshop in Palliative Radiotherapy and Symptom Control. London, 2000). *J Clin Oncol.* 2001;13:88-90
59. Ludwig H, Durie B, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood.* 2012;119:3003-3015
60. Morgan G, Child J, Gregory W, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcome from a randomized controlled trial. *Lancet Oncology.* 2011;12(8):743-75
61. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *The Oncologist.* 2012;17:592-606