

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей. В России в 2012 г. впервые диагностировано 2782 случая, умерло 2097 больных. Заболеваемость ММ в России составила 2,0 на 100 тыс., возрастная медиана заболеваемости 63,7 года.

Диагностика

Критерии установления диагноза

В 2014 г. Международной группой по изучению множественной миеломы (IMWG) были пересмотрены критерии диагностики ММ.

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

- плазматические клетки в костном мозге 10% и более
и/или
- плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани в сочетании со следующими признаками:
 - один или более признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией (симптомокомплекс CRAB):
 - гиперкальциемия ($> 11,5$ мг/дл [$> 2,65$ ммоль/л]),
 - почечная недостаточность (клиренс креатинина < 40 мл/мин или креатинин > 177 мкмоль/л или > 2 мг/дл)
 - анемия ($Hb < 10$ г/дл или на 2 г/дл ниже нормального уровня Hb),
 - поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ)
 - или
 - один или более признаков опухолевой активности
 - $> 60\%$ плазматических клеток в костном мозге,
 - соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки (СЛЦ) > 100 ,
 - > 1 очага поражения по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), размер очага должен быть не менее 5 мм

Международным консенсусом были также пересмотрены и критерии вялотекущей (тлеющей) миеломы. Диагноз вялотекущей (тлеющей) миеломы устанавливают при обязательном наличии двух следующих признаков:

М-протеин в сыворотке (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или белок Бенс-Джонса в моче > 500 мг/сут и/или 10-60% клональных плазматических клеток в костном мозге

- Отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией (CRAB) или амилоидоза, или любых других критериев, определяющих симптоматическое заболевание.

Обследование

Больным множественной миеломой обязательно проведение следующего обследования:

1. Клиническое обследование:
 1. Сбор анамнеза
 2. Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
 3. Определение статуса по ECOG
2. Лабораторные методы исследования [II, A]:
 1. Развернутый клинический анализ крови с исследованием Hb, подсчетом лейкоцитарной формулы.
 2. Общий анализ мочи.
 3. Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, кальций, калий).
 4. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формулам Cockcroft-Gault, CKD-EPI или MDRD
 5. Определение β 2-микроглобулина в сыворотке.
 6. Коагулограмма.
 7. Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.
 8. Определение уровня Ig сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.
 9. Исследование свободных легких цепей Ig (СЛЦ) при несекретирующей, олигосекретирующей, вялотекущей миеломе и миеломе легких цепей. Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
 10. Определение группы крови, резус-фактора.
 11. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.
3. Методы лучевой диагностики:
 1. Рентгенография костей (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости) [II, A].
 2. Компьютерная томография костей (КТ) рекомендуется при болях в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах, для уточнения локализации и размеров внутрикостных плазмоцитом. Высокой информативностью обладает метод низкодозной КТ всего скелета. По мнению Европейской Рабочей группы по миеломе, низкодозная КТ всего тела должна заменить рентгенографию скелета, как более чувствительный метод выявления остеолитических очагов в сравнении с обычной рентгенографией [II, B]
 3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга), для уточнения локализации и размеров экстрамедуллярной плазмоцитомы. МРТ всего тела, или, если

это недоступно, МРТ позвоночника и таза являются обязательными методами исследования больных с предполагаемым диагнозом тлеющая миелома и солитарная плазмоцитома.

- Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.
- Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD56/CD28 или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с исследованием CD138 и моноклонального цитоплазматического Ig целесообразно для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза.
- Цитогенетическое исследование плазматических клеток (кариотипирование и FISH) рекомендуется для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), del 17p13, амплификации 1q (при FISH исследовании) или del13q при стандартном цитогенетическом исследовании. Мутации t(4;14), t(14;16) и del17p включены в пересмотренную систему стадирования MM R-ISS как относящиеся к высокому риску, поэтому они должны оцениваться у всех больных MM при установлении диагноза.

План обследования при рецидиве и прогрессировании аналогичен ранее описанному при диагностике MM. Наиболее прогностически значимая мутация del17p должна повторно оцениваться хотя бы при первом или втором рецидиве.

Исследование β 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 MM и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома или другого заболевания крови.

Стадирование

Распространенной системой стадирования является классификация B.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (Табл. 1), которая была самой используемой системой стадирования до 2005 г., когда она была заменена вначале на ISS и затем на R-ISS в 2014 г.

Таблица 1.

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

Стадии	Признаки	Клеточная масса, триллион/м ²
I	Совокупность следующих признаков: 1. Гемоглобин > 10 г/дл	< 0,6 (низкая)

	2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения; 4. Низкий уровень М-протеина: а. IgG < 50 г/л б. IgA < 30 г/л 5. белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки	
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: <ul style="list-style-type: none"> IgG > 70 г/л IgA > 50 г/л Белок Бенс-Джонса > 12 г/сутки 	> 1,2 (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

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

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

Международная система стадирования (International Staging System – ISS) основана на важном прогностическом значении сочетания β2-микроглобулина и альбумина сыворотки крови (Табл. 2).

Таблица 2.

Международная система стадирования (ISS)

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

	Альбумин < 3,5 г/дл Или β-2 микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л	
III	β-2 микроглобулин ≥ 5,5 мг/л	29

В 2014 году Международная система стадирования была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей β2-микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень ЛДГ (Таблица 3).

Таблица 3.

Стандартные факторы риска множественной миеломы и пересмотренная Международная система стадирования (R-ISS)

Прогностический фактор	Критерии
Стадии ISS I II III	β-2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л, альбумин ≥ 3,5 г/дл Критерии не соответствуют I или III стадиям β-2 микроглобулин ≥ 5,5 мг/л
Цитогенетические аномалии по FISH Высокий риск Стандартный риск	Наличие del(17p) и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16) Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ Норма Высокий уровень	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Новая модель стратификационного риска ММ Стадии R-ISS I II III	ISS стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

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.

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. В гематологических центрах, в которых проводится цитогенетическое исследование, целесообразно указывать стадию R-ISS.

Примеры формулирования диагноза:

- Множественная миелома Гк-типа с протеинурией Бенс-Джонса к-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области Th4, анемией – IIIБ стадия (Durie-Salmon), ISS III. Диализзависимая почечная недостаточность.
ИЛИ:
- Множественная миелома с секрецией легких цепей к-типа с анемией, распространенным остеодеструктивным процессом – IIIА стадия (Durie-Salmon), ISS III, R-ISS III.

Лечение

Показания к началу лечения

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

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 тяжесть состояния больного обусловлена не только ММ, но также септическими осложнениями, кровотечением, диабетом, гепатитом, то индукционная противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

Лечение больных с впервые диагностированной ММ, не кандидатов 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, ингибитора протеасом бортезомиба [I, A].

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. Продолжительность лечения по схеме VMP должна составлять не менее 9 циклов.

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) [II, A]. 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, в отдельных исследованиях ОВ, но для использования в качестве стандартной поддерживающей терапии у пожилых больных 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. [II, A]

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 походки. 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 ≥ 75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов, астенизацию или признаки инвалидности) рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов (таблица 4).

При лечении пожилых ослабленных больных дозу бортезомиба следует снизить до 1 мг/м² или вводить его 1 раз в неделю [II, A].

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 ВР.

Таблица 4.

Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых больных ММ

	Уровень дозы
--	--------------

Лекарственный препарат	0	1	2
Бортезомиб	1,3 мг/м ² дни: 1,4,8,11 каждые 3 недели	1,3 мг/м ² 1 раз в неделю дни: 1,8,15,22 каждые 5 недель	1,0 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 9 мг/м ² дни: 1-4 каждые 4-6 недель	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м ² дни: 1-4 каждые 4-6 недель	0,13 мг/кг или 5 мг/м ² дни: 1-4 каждые 4-6 недель
Преднизолон	60 мг/м ² 1-4 дни	30 мг/м ² дни 1-4	15 мг/м ² дни 1-4
Циклофосфамид	100 мг/день 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 [II, A].

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 [II, B].

Лечение больных с впервые диагностированной ММ, кандидатов на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК

Больные в возрасте до 60-65 лет, которым впервые установлен диагноз ММ, исходно могут рассматриваться в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию, включающую одну или две трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [I, A]. Пациентам 65—70 лет с хорошим соматическим статусом и отсутствием сопутствующих заболеваний также возможно выполнение высокодозной консолидации мелфаланом [II, B]. Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых больных возрастает риск трансплантант-ассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории более 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.

Индукционная терапия

Индукционная терапия может включать несколько линий терапии для достижения максимально возможного противоопухолевого ответа. В таблице 5 представлены предпочтительные схемы индукционного этапа терапии.

Во всех выше перечисленных случаях при выборе индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. Наиболее признанными схемами индукционной терапии являются VD, PAD [I], VCD [II, A]. Триплеты, включающие бортезомиб считаются самыми эффективными режимами, т.к. имеют большую эффективность, чем VD.

Если ответ на I линию индукционной терапии недостаточный, т.е. не достигнута по крайней мере частичная ремиссия (ЧР), целесообразен переход на II линию индукционной терапии – леналидомид-содержащие курсы VRD, RAD, RCD, RD/Rd. Поскольку леналидомид обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) целесообразно выполнять после 4-го леналидомид-содержащего курса.

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

Пациенты, достигшие ПР или очень хорошей частичной ремиссии (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.

Таблица 5.

Схемы индукционной терапии у больных, являющихся кандидатами на выполнение ауто-ТГСК.

Предпочтительные схемы I линии терапии:
*Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон (VCD) *Бортезомиб/доксорубицин/дексаметазон (PAD) *Бортезомиб/дексаметазон (VD)
Предпочтительные схемы II линии терапии:
Леналидомид/дексаметазон (RD/Rd) Леналидомид/бортезомиб/дексаметазон (RVD) Леналидомид/доксорубицин/дексаметазон (RAD) Леналидомид/циклофосфан/дексаметазон (RCD) Леналидомид/циклофосфан/преднизолон (RCP)
Дополнительные возможные индукционные схемы:
DCEP, DHAP, VD-PACE

*Во всех представленных схемах оптимальным является подкожное введение бортезомиба.

При резистентном течении заболевания дальнейшая тактика терапии определяется лечащим врачом, высокодозные методы лечения могут быть применены на усмотрение трансплантационного центра.

Трансплантационный этап включает в себя:

- мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСК)
 - Наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (чаще всего циклофосфида в дозе 2-4 г/м², редко 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 должен составлять от 2 до 6 недель.
 - 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, IFM и EMN показали очевидное преимущество ранней ауто-трансплантации по сравнению с 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 VCD, RD, VRD). Вопрос о необходимости проведения консолидации решается в трансплантационном центре. Консолидирующую терапию целесообразно начинать через 3 месяца после ауто-ТГСК, после получения результатов контрольного обследования, подтвердившего отсутствие прогрессии заболевания.

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

В отношении выполнения второй аутотрансплантации при ММ до настоящего времени не достигнуто единого мнения, хотя значимые преимущества двойной аутотрансплантации представлены в исследованиях В.Barlogie. Тандемная аутотрансплантация сопровождалась лучшими результатами по сравнению с однократной трансплантацией и стандартной терапией. IFM показала, что вторая аутологичная трансплантация предоставляет преимущества в выживаемости только у пациентов, не достигших как минимум ОХЧР после первой ауто-трансплантации.

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 аутотрансплантацию. При этом для пациентов, у которых после первой трансплантации не была достигнута как минимум ОХЧР, вторая аутотрансплантация является терапией выбора.

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 аутотрансплантации.

Обсуждается возможность выполнения второй аутотрансплантации в качестве терапии спасения в случае рецидива или прогрессии заболевания после первой трансплантации. Оптимальные результаты при второй трансплантации возможны в случае продолжительности ремиссии после первой аутотрансплантации не менее 18-24 месяцев. [II, B]

В случае принятия решения о выполнении тандемной трансплантации вторая аутотрансплантация 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 аутотрансплантации 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 после первой или второй аутологичной трансплантации. 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), времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости (ОВ).

Согласно IMWG, поддерживающая терапия бортезомибом целесообразна только в случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, однако длительное применение препарата после ауто-ТГСК (в течение 2-х лет) потребует редукции дозы препарата у трети больных. Группа HOVON показала, что поддерживающая терапия бортезомибом после ауто-ТГСК эффективна у пациентов с del17p.

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. 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 недавнем мета-анализе всех рандомизированных исследований, сравнивающих леналидомид с плацебо, который был представлен на конгрессе ASCO 2016, Attal и коллеги показали, что использование поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК до прогрессии заболевания имело 2,5-летнее преимущество над плацебо, и это преимущество превышало риск развития вторых опухолей.

В течение длительного времени единственным препаратом, зарегистрированным для поддерживающей терапии после ауто-ТГСК, являлся интерферон, благодаря его иммуномодулирующим свойствам. 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 ауто-трансплантация выполнялась на фоне полной иммунохимической ремиссии или которым невозможно проведение поддерживающей терапии другими препаратами.

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

В центрах, где есть возможность проводить иммунофенотипирование или секвенирование нового поколения клеток костного мозга, целесообразно выполнять мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) у больных, достигших полной ремиссии. Возможно, именно результаты МОБ повлияют на тактику посттрансплантационной терапии.

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 [IV, C]. При поздних рецидивах (спустя 6 - 12 месяцев после окончания 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 последнее десятилетие для лечения рецидивов/рефрактерной ММ с успехом используют бортезомиб как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и/или химиопрепаратами.

Результаты крупного рандомизированного исследования APEx выявили более высокую эффективность бортезомиба (43%) по сравнению с дексаметазоном в высокой дозе (18%), а также улучшение показателей ВДП и ОВ. Добавление дексаметазона к терапии бортезомибом (VD) улучшает результаты на 12-18%. Программа VD считается одним из стандартов лечения рецидивов/рефрактерной ММ.

В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что у больных с рецидивами ММ бортезомиб, вводимый подкожно, не уступает по эффективности бортезомибу, вводимому внутривенно, и позволяет достичь такого же уровня ВДП и ОВ. Более того, при подкожном введении бортезомиба значительно реже, чем при введении препарата внутривенно, развивались нежелательные явления, в том числе периферическая полинейропатия. Таким образом, подкожное введение бортезомиба следует рассматривать как стандартный метод введения препарата у всех пациентов с ММ.

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 препаратов значительно

увеличивает медианы ВДП и продолжительности ответа на лечение по сравнению с одним бортезомибом. Медиана ВДП составила 9,3 мес. при сочетании 2 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 терапии этих больных. Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба (VMP, PAD).

Практическое значение имеет вопрос об 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 в высокой дозе. 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 4,7 мес.). 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.).

В клиническом исследовании VISTA было показано, что при развитии рецидива после лечения по схеме VMP в качестве терапии первой линии эффективность программ на основе леналидомида выше (73%) по сравнению с бортезомиб-содержащей терапией (41%).

Перед началом терапии леналидомидом необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (Таблица 6).

Таблица 6.

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 1 раз в день (в дни гемодиализа после процедуры гемодиализа)

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, или пациентов, получающих эритропоэтин, 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.

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 VRD) у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, ранее получивших различные программы лечения, включая леналидомид, бортезомиб, талидомид и ВДХТ с ауто-ТГСК. 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.

Неплохо зарекомендовали себя схемы для лечения рецидивирующей/резистентной ММ, включающие различные сочетания леналидомида с циклофосфамидом, доксорубицином, бендамустином, преднизолоном и дексаметазоном. В настоящее время продолжаются исследования II фазы, изучающие эффективность и переносимость данных схем.

Для лечения больных ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение схемам на основе леналидомида, в то время как у больных с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба. У больных ММ с почечной недостаточностью также используют программы на основе бендамустина, карфилзомиба. При

агрессивном или первично-рефрактерном рецидиве целесообразно использование схем, включающих одновременно бортезомиб и леналидомид (VRD, RVD).

Исследования, опубликованные в последние годы, показали эффективность ингибитора протеасом 2 поколения карфилзомиба у больных с рецидивами ММ. В исследовании III фазы ENDEAVOR было показано, что применение комбинации карфилзомиба с дексаметазоном в 2 раза увеличивает ВБП по сравнению с комбинацией бортезомиба с дексаметазоном в этой группе пациентов (18,7 мес. против 9,4 мес., $p < 0,0001$). Частота нежелательных явлений 3-4 степени в группах карфилзомиба и бортезомиба были сопоставимы: гипертензия встречалась у 8,9% и 2,6% пациентов соответственно, одышка – у 5,6% и 2,2%, сердечная недостаточность – у 4,8 и 1,8%, острая почечная недостаточность – у 4,1% и 2,6%.

В крупном рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE было показано, что добавление карфилзомиба к сочетанию леналидомида и дексаметазона значительно улучшает ВБП у пациентов с рецидивами ММ. Медиана ВБП составила 26,3 мес. в группе больных, получавших карфилзомиб и 17,6 мес. у пациентов, получавших только леналидомид с дексаметазоном. Частота ремиссий также была значительно выше в группе больных, получавших карфилзомиб, и составила 87.1% и 66.7% соответственно, а частота полных ремиссий составила 31.8% и 9.3% соответственно. Частота периферической нейропатии была практически одинаковой в обеих группах. Другие негематологические осложнения 3-4 степени встречались чаще при лечении карфилзомибом и включали одышку (2,8% и 1,8% соответственно), сердечную недостаточность (3,8 и 1,8% соответственно) и гипертензию (4,3% и 1,8%). Лечение по схеме KRd продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Для лечения рецидивов/прогрессирования ММ у больных, ранее получавших бортезомиб и леналидомид, рекомендуют новый иммуномодулирующий препарат помалидомид в сочетании дексаметазоном в низкой дозе [I, A].

В крупном рандомизированном исследовании III фазы MM-003 участвовало 445 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ, у большинства из которых (75%) отмечалась резистентность к бортезомибу и леналидомиду. В этом исследовании проведено сравнение эффективности комбинации помалидомида с дексаметазоном в низкой дозе и только дексаметазона в высокой дозе. Общая эффективность лечения помалидомидом и дексаметазоном была значительно выше (31%), чем при использовании дексаметазона в высокой дозе (10%). Также показано улучшение показателей выживаемости при использовании сочетания препаратов по сравнению с лечением дексаметазоном в высокой дозе. При медиане наблюдения 10 мес., медианы ВБП составили 4 мес. и 1,9 мес., ОВ — 12,7 мес. и 8,1 мес. соответственно. Улучшение общей выживаемости при лечении помалидомидом и дексаметазоном в низкой дозе было значительным, несмотря на то, что ко времени проведения анализа 50% пациентов, рандомизированных для получения дексаметазона, уже получали помалидомид.

Применение помалидомида требует профилактики тромботических осложнений. При стандартном риске венозных тромбозов (ВТЭ) проводят профилактику аспирином. При наличии хотя бы одного фактора риска развития ВТЭ рекомендуется антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами.

Терапию помалидомидом в сочетании с низкими дозами дексаметазона рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания. При достижении плато ответа следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона для улучшения переносимости длительного лечения.

Для лечения рецидивов/рефрактерной ММ может использоваться 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 мелфалана. Поэтому рекомендуется стартовая доза препарата 60 мг/м², которая может быть увеличена до 70 мг/м² или 90 мг/м².

В настоящее время в процессе регистрации в России находятся два новых моноклональных антитела для лечения ММ – анти-CD38 антитело даратумумаб и анти-SLAMF7 антитело элотузумаб.

Эффективность монотерапии даратумумабом¹ была показана в исследовании II фазы. По результатам этого исследования, общая эффективность лечения даратумумабом у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших ≥3 линий терапии или рефрактерных к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам, составила 29%, медиана длительности сохранения ответа на терапию – 7,4 мес., медиана ОВ – 17,5 мес. Среди нежелательных явлений 3-4 ст. чаще всего отмечались анемия (24%), тромбоцитопения (19%), нейтропения (12%).

Возможность добавления даратумумаба к комбинации бортезомиба с дексаметазоном (Vd) была оценена в крупном рандомизированном исследовании III фазы CASTOR. В исследовании проведено сравнение комбинаций Vd и DVd (даратумумаба с бортезомибом и дексаметазоном) у больных с рецидивами или рефрактерной ММ. В исследуемой группе (DVd) достоверно чаще достигались ремиссии (83%), чем в контрольной группе (Vd) (63%), вдвое чаще отмечены ОХЧР (59% и 29%) и ПР (19% и 9%), соответственно. В группе DVd наиболее частыми нежелательными явлениями (>25%) были тромбоцитопения, периферическая сенсорная нейропатия, диарея и анемия. Профиль безопасности препарата в целом соответствовал описанному ранее.

В другом рандомизированном исследовании III фазы, оценивавшем применение комбинации леналидомида и дексаметазона (Rd) с или без даратумумаба у пациентов с рецидивами или рефрактерной ММ, было показано, что добавление даратумумаба к комбинации леналидомида с дексаметазоном достоверно увеличивает общую эффективность лечения (93% против 76%). Профиль безопасности комбинации даратумумаба с леналидомидом и

¹ Препарат в процессе регистрации

дексаметазоном соответствовал описанному в предшествовавших исследованиях даратумумаба и леналидомида с дексаметазоном в низкой дозе.

Эффективность элутузумаба² была показана в рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2, в котором сравнивали комбинацию леналидомида и дексаметазона с или без элутузумаба у 646 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. Общая эффективность в группе, получавшей элутузумаб, составила 79%, в группе без элутузумаба – 66% ($p = 0,0002$); медиана ВБП – 19,4 мес. и 14,9 мес., соответственно ($p = 0,0004$). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и 4 степени в обеих группах были лимфоцитопения, нейтропения, пневмония и утомляемость. Инфузионные реакции развились у 10% больных, получавших элутузумаб, в большинстве случаев 1 и 2 степени.

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. S.Lonial с соавт. в публикации 2016 г. (исследование SIRIUS) представили данные об эффективности даратумумаба у 3 из 14 (21,4%) пациентов с экстрамедуллярным компонентом, получивших несколько предшествующих линий терапии. В качестве терапии “спасения” могут быть использованы программы DCEP и VD-PACE. У больных ММ с цитопенией по-прежнему может применяться 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 [II,A].

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

Профилактика и лечение осложнений

В случае высокого риска синдрома распада 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.

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 (81-100 мг) на протяжении всей индукционной фазы лечения. При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, большая опухолевая масса, использование адриамицина, эритропоэтина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или

² Препарат в процессе регистрации

непрямых антикоагулянтов (варфарина). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

При включении в тактику терапии иммуномодуляторов (леналидомид, помалидомид) больные с высоким риском тромботических осложнений (больше 1 фактора риска) должны получать низкомолекулярный гепарин в течение первых 4-6 месяцев лечения с последующим переходом на аспирин или варфарин.

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 и карфилзомиб, в связи с увеличением частоты реактивации вируса 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 золедроновая кислота эффективнее памидроната, и поэтому должна быть первым рекомендуемым препаратом у больных ММ.

- 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.
- Памидронат натрия 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.

Бисфосфонаты не рекомендованы пациентам с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

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. Использовать диуретики следует с осторожностью, т. к. есть опасность развития почечной недостаточности, в первую очередь у пациентов с миеломой Бенс-Джонса. Показано немедленное начало системной противоопухолевой терапии и назначение бисфосфонатов.

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 (цилиндр-нефропатия, cast-nephropathy) — наиболее частый морфологический вариант поражения почек при ММ, характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Критерии миеломной нефропатии:

- креатинин >177 мкмоль/л (2 мг/дл) или СКФ ≤40 мл/мин;
- высокий уровень секреции СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки (более 1500 мг/л);
- канальцевый характер протеинурии.

Миеломная нефропатия является показанием к немедленному началу специфической терапии, поскольку улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. Следует использовать терапевтические схемы, которые позволяют достигнуть быстрого и максимального гематологического и почечного ответов. При необходимости терапию проводят одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом, при этом все препараты вводятся **в полных дозах после сеанса гемодиализа или в междиализные дни.**

Индукционная терапия больных с почечной недостаточностью.

Бортезомиб-содержащие схемы остаются основными в лечении пациентов с миеломной нефропатией. Следует начинать терапию бортезомибом в стандартной дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11 дни 3-недельного цикла. Подкожное введение бортезомиба имеет такую же эффективность, как и внутривенное. Рекомендуемая высокая доза дексаметазона — 40 мг/день (20 мг для пациентов старше 75 лет) применяется в первом цикле терапии в режиме 4 дня введения - 4 дня пауза; затем

– соответственно протоколу лечения. Добавление третьего препарата к VD может быть эффективным. У пациентов, подходящих для ауто-ТГСК, бортезомиб можно назначать в комбинации с доксорубицином или циклофосфамидом и дексаметазоном.

Гематологический ответ (особенно у диализ-зависимых пациентов) целесообразно оценивать после каждого курса терапии, при этом показатели секреции СЛЦ иммуноглобулинов должны снижаться после каждого курса. При отсутствии положительной динамики содержания СЛЦ необходима смена программы лечения – переход на II линию терапии.

Леналидомид также эффективен и безопасен при лечении ММ с почечной недостаточностью, при этом доза препарата должна корректироваться в зависимости от клиренса креатинина. Леналидомид также может назначаться пациентам с тяжелой, в том числе диализ-зависимой почечной недостаточностью, в этих случаях должен проводиться тщательный мониторинг гематологической токсичности.

Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК выполнима у больных ММ с почечной недостаточностью; доза мелфалана должны быть ограничена 100-140 мг/м².

Для лечения рецидивирующей/рефрактерной ММ с почечной недостаточностью могут применяться помалидомид и карфилзомиб. Помалидомид должен назначаться в дозе 4 мг/день у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 45 мл/мин.; дальнейшие исследования покажут, должна ли быть снижена доза при более тяжелой почечной недостаточности. Карфилзомиб не требует модификации дозы и показывает похожие результаты у пациентов с почечной недостаточностью: уровень доказательности А - у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 15 мл/мин и В - у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин. Необходимы дополнительные данные относительно его почечной безопасности

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 или назначение эритропоэтина. Для уточнения генеза анемии целесообразно исследование в крови содержания эндогенного эритропоэтина и феррокинезики. 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 иммуномодулирующих препаратов, дексаметазона и доксорубина. 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 (Таблица 7).

Таблица 7.

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

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

Для лечения периферической нейропатии назначают витамины группы В (чаще мильгамму по 100 мг внутрь 3 раза в день в течение 6-12 недель, при острых болях 2 мл внутримышечно ежедневно), α-липоевую кислоту (берлитион или тиоктаид 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 в 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 лекарственных препаратов в процессе проводимой терапии проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями по ведению онкогематологических больных.

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 в отдельных случаях при резистентно-рецидивирующих костных и экстрамедуллярных плазмоцитомах, сопровождающих ММ.

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 30-50 Гр) не приводит к улучшению результатов лечения, может быть причиной длительной миелосупрессии, что не позволит продолжить химиотерапевтическую терапию [III, С].

Определение эффективности лечения

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 г.

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Любой полученный ответ необходимо подтвердить дважды результатами повторных исследований.

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 Freelite, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ ≥ 100 мг/л. Соотношение к/л СЛЦ также должно быть аномальным.

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

У больных с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/л СЛЦ считается 0,37-3,1.

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

При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Freelight. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ к/л (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 плазмцитом 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 плазмцитом 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 плазмочитом, новых остеолитических очагов или гиперкальциемии, которую можно связать с плазмочелочной пролиферацией и др.).

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

Значимый иммунохимический рецидив - состояние, требующее начала противорецидивной терапии. Возобновление противоопулевого лечения показано:

- при удвоении содержания М-градиента при повторном исследовании, выполненном с интервалом не более 2 месяцев;

- при наличии в 2-х последовательных исследованиях хотя бы одного из следующих признаков:

 - увеличение М-градиента на > 10 г/л,

 - или

 - увеличение экскреции белка Бенс-Джонса с мочой на > 500 мг/сутки,

 - или

 - увеличение вовлеченных СЛЦ на ≥ 200 мг/л (при аномальном соотношении СЛЦ) или увеличение вовлеченных СЛЦ > 25%.

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 противоопулековой 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).

Динамическое наблюдение

В процессе проводимой терапии иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2-3 месяца. 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.

Приложения

Схемы лекарственного 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 < 1х10⁹/л, тромбоцитах < 75х10⁹/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

Rd

- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, 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

RVD

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

Лечение возобновляется на 22 день

- 5-8 курсы
 - Леналидомид 15 мг внутрь, дни 1-14
 - Бортезомиб 1,0 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11

- Дексаметазон 20/10 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

RAD

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

Лечение возобновляется на 29 день

RCD

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

Лечение возобновляется на 29 день

RCP

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

Лечение возобновляется на 29 день

BP

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

Лечение возобновляется на 29 день

BBD

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

Лечение возобновляется на 29 день

BRD

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

Лечение возобновляется на 29 день

Pom+dex

- Помалидомид 4 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

Карфилзомиб

- Карфилзомиб 20 мг/м² в/в, дни 1, 2, далее в дозе 27 мг/м², дни 8, 9, 15, 16 только в 1-ом цикле, в дозе 27 мг/м², дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 в циклах 2-12. Начиная с цикла 13 в дозе 27 мг/м², дни 1, 2, 15, 16

Лечение возобновляется на 29 день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

KRd

- Карфилзомиб 20 мг/м² в/в, дни 1, 2, далее в дозе 27 мг/м², дни 8, 9, 15, 16 только в 1-ом цикле, в дозе 27 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 в циклах 2-12. Начиная с цикла 13 в дозе 27 мг/м² в дни 1, 2, 15, 16. Карфилзомиб вводится по 18 цикл включительно.
- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

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

VBAP

- 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

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. Jema IA, Siegel IR, Xu J, et al. Cancer Statistics, 2010. J Clin Oncol. 2010;60:277-300
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М., Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2014, 226 с.
3. Palumbo A, Brinchen 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. *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. Rajkumar SV and Kyle RA. Cambridge

University Press, 2009

30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Multiple Myeloma Version 3.2016 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 XIa 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*. 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;336:1759-1769
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 миелома. В кн.: Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина; 2015: 487-504.
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
62. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-66
63. Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K et al. The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed/refractory myeloma patients; a phase I/II study. *Br J Haematol*. 2010;150(3):326-333

64. Knop S, Gerecke C, Liebisch P et al. Lenalidomide, Adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood*. 2009;113(18):4137-4143
65. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. 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
66. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(24):5661-70
67. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52
68. Rajkumar SV, Palumbo A, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group Updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2014;15:538-48
69. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869
70. Lonial S, Weiss BM, Usmani S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1551–1560
71. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016;34 (15 suppl): Abstract LBA4
72. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. An open-label, randomised phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): POLLUX. *Haematologica*. 2016;101(s1): Abstract LB2238
73. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373 (7):621-631
74. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos M, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma – related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347-2357
75. Terpos E, Kiebert M, Engelhardt M, et al. European Multiple Myeloma Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-1266.