

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Менделеева Л.П.¹, Вотякова О.М.², Покровская О.С.¹, Рехтина И.Г.¹,
Дарская Е.И.³, Гальцева И.В.¹, Капланов К.Д.⁴, Моторин Д.В.⁵, Самойлова О.С.⁶,
Семочкин С.В.⁷, Скворцова Н.В.⁸, Соловьев М.В.¹, Урнова Е.С.¹, Савченко В.Г.

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;

²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;

³НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУВПО Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1, 400138, г. Волгоград, Россия;

⁵ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁶ГБУЗ НО Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, 603126, г. Нижний Новгород, Россия;

⁷ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва, Россия;

⁸ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Россия

Для цитирования: Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В., Капланов К.Д., Моторин Д.В., Самойлова О.С., Семочкин С.В., Скворцова Н.В., Соловьев М.В., Урнова Е.С., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1, Прил. 2): 1-24. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1 (Прил. 2)

NATIONAL CLINICAL RECOMMENDATIONS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

*Mendeleeva L.P.¹, Votyakova O.M.², Pokrovskaya O.S.¹, Rekhtina I.G.¹, Darskaya E.I.³, Galtseva I.V.¹, Kaplanov K.D.⁴,
Motorin D.V.⁵, Samoylova O.S.⁶, Semochkin S.V.⁷, Skvortsova N.V.⁸, Soloviev M.V.¹, Urnova E.S.¹, Savchenko V.G.¹*

¹National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation;

³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, St.Petersburg, Russian Federation;

⁴Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary No1, 400138, Volgograd, Russian Federation;

⁵Federal Almazov North-West Medical Research Centre, 197341, St.Petersburg, Russian Federation;

⁶Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital n.a. N.A. Semashko, 603126, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation;

⁸Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Russian Federation

For citation: Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rekhtina I.G., Darskaya E.I., Galtseva I.V., Kaplanov K.D., Motorin D.V., Samoylova O.S., Semochkin S.V., Skvortsova N.V., Soloviev M.V., Urnova E.S., Savchenko V.G. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(1, Suppl. 2): 1-24. (in Russian). DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1

Для корреспонденции:

Покровская Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии парпротеинемических гемобластозов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 126167, г. Москва, Россия. E-mail: sillywilly@yandex.ru.

For correspondence:

Pokrovskaya Olga S., MD, PhD, Senior Research Officer of Department of high-dose chemotherapy paraproteinemic leukemia of National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: sillywilly@yandex.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ	3
ДИАГНОСТИКА	
Критерии установления диагноза (<i>рекомендации с уровнем доказательности 2A</i>).....	3
Обследование.....	4
Стадирование.....	5
Факторы прогноза.....	5
Формулирование диагноза.....	5
ЛЕЧЕНИЕ	
Показания к началу лечения.....	5
Определение стратегии лечения.....	6
Лечение больных с впервые диагностированной ММ.....	6
Не кандидаты на высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных ГСК (пожилые больные).....	6
Кандидаты на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК.....	8
Лечение рецидивов ММ.....	11
Профилактика и лечение осложнений.....	14
Локальная лучевая терапия.....	17
Определение эффективности лечения (<i>рекомендации с уровнем доказательности 2A</i>)..	17
Динамическое наблюдение.....	18
СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ	
Схемы лечения первичных больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию.....	19
Схемы индукционной терапии первичных больных – кандидатов на аутологичную трансплантацию.....	20
Схемы лечения рецидивов.....	20
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	21
Уровни доказательности и консенсуса	
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	22

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС РЕДАКЦИИ:

115088, Москва,
ул. Новоостاپовская, д. 5, стр. 14
ОАО «Издательство «Медицина»»

ТЕЛЕФОН РЕДАКЦИИ:

+7-495-670-65-94

E-mail: RBeIGT@yandex.ru

Зав. редакцией *М. Ю. Белоусова*

Верстка С. М. Мешкорудникова

Сдано в набор 03.03.16.

Подписано в печать 15.03.16.

Формат 60 x 88 1/8.

Печать офсетная.

Печ. л. 3,00

Усл. печ. л. 2,94.

Уч.-изд. л. 3,05.

Заказ .

Отпечатано в типографии

ООО «Подольская Периодика»,

142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Каталог АО «Роспечать»:

Индекс 71426

Объединенный каталог «Пресса России»:

Индекс 41284

Подписка через интернет:

www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Подписка на электронную версию
журнала: elibrary.ru

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

WWW страница: www.medlit.ru

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

В 2014 г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы были дополнены, рассмотрены и обсуждены российскими экспертами на заседании Рабочей группы Национального гематологического общества по изучению множественной миеломы (12.02.2014), на совещании профильной комиссии по специальности «гематология» (14.02.2014), утверждены на II конгрессе гематологов России в апреле 2014 г. (Москва) и опубликованы в журналах «Современная онкология» и «Гематология и трансфузиология».

Учитывая быстрый прогресс в диагностике и лечении множественной миеломы, настоящий вариант Национальных клинических рекомендаций обновлен и рассмотрен на заседании Рабочей группы Национального гематологического общества по изучению множественной миеломы (28.05.2015), обсужден и принят на расширенном совещании российских специалистов-гематологов (29.05.2015, г. Сочи).

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

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопозитических опухолей. В отечественных публикациях по эпидемиологии сообщалось, что в России в 2007 г. ММ была диагностирована у 2272 вновь заболевших пациентов, умерли 1728 больных ММ или другими плазмоклеточными заболеваниями. Возрастная медиана заболеваемости 65 лет. В 2012 г. было зарегистрировано уже 3128 новых случаев ММ. При этом максимальный прирост заболеваемости онкогематологическими заболеваниями (в сравнении с показателями 2007 г.) был отмечен именно при ММ: 16,2% среди мужчин и 22,5% среди женщин. «Грубый» показатель заболеваемости ММ в России в 2012 г. составил 2,0, смертности – 1,5 на 100 тыс. населения.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза (рекомендации с уровнем доказательности 2А)

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

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмоклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.
2. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией:
 - гиперкальциемия (сывороточный кальций на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл превышающий верхнюю границу нормальных значений; или выше 2,75 ммоль/л, или выше 11 мг/дл);
 - почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 40 мл/мин или креатинин сыворотки более 177 мкмоль/л, или более 2 мг/дл);
 - анемия (гемоглобин на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л);
 - поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) скелета: при плазмоклеточной инфильтрации костного мозга менее 10% должно выявляться более 1 очага поражения костей для проведения дифференциальной диагностики с солитарной плазмоцитомой с минимальным вовлечением костного мозга).
3. Один или более маркер опухолевой активности:
 - более 60% плазматических клеток в костном мозге;
 - соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) сыворотки более 100;
 - более 1 фокального очага вовлечения костного мозга по результатам магнитно-резонансной

томографии (МРТ): каждый очаг должен быть в диаметре не менее 5 мм.

Международным консенсусом были также рассмотрены и критерии диагностики вялотекущей (*тлеющей*) миеломы. В настоящее время диагноз вялотекущей (*тлеющей*) миеломы устанавливают при обязательном выявлении двух следующих признаков:

- сывороточный М-компонент (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 (КМ);
- отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией или амилоидоза.
- Кроме того была определена группа ультравысокого риска вялотекущей ММ, ее критериями служат:
 - > 60% плазматических клеток в КМ;
 - соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) сыворотки >100;
 - более 1 фокального очага вовлечения КМ по результатам МРТ.

У таких больных риск прогрессии в симптоматическую ММ в течение 2 лет достигает 70–80%. Подход к терапии у больных вялотекущей миеломой, отнесенных к группе ультравысокого риска, не отличается от симптоматической ММ, т.е. они требуют не наблюдения, а лечения.

Обследование

Больным ММ обязательно проведение следующего обследования:

- Клиническое обследование (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*):
 - сбор анамнеза;
 - физикальный осмотр, в том числе пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки;
 - определение статуса по ECOG.
- Лабораторные методы исследования (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*):
 - развернутый клинический анализ крови с исследованием гемоглобина, подсчетом лейкоцитарной формулы;
 - общий анализ мочи;
 - биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, калий, кальций);
 - определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формуле Cockcroft–Gault;
 - определение β_2 -микроглобулина в сыворотке;
 - коагулограмма;
 - электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи с количественным определением содержания М-градиента;
 - определение содержания иммуноглобулинов сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита;

– исследование СЛЦ Ig при несекретирующей (олигосекретирующей) ММ, вялотекущей миеломе и миеломе ВJ;

– определение группы крови, резус-фактора;

– определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ;

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

• Методы лучевой диагностики:

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

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

– Компьютерная томография (КТ) костей является предпочтительным методом исследования костей. Показанием для обязательного использования этого метода являются боли в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах (*рекомендации с уровнем доказательности 2В*). Высокой информативностью обладает метод тотальной низкодозной КТ, позволяющий за несколько минут выполнить исследование всего скелета.

• Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга) и при подозрении на экстрамедуллярные поражения. Выполнение МРТ обязательно при вялотекущей миеломе, так как позволяет в ряде случаев выявить невидимые на рентгенограммах очаги поражения костного мозга. МРТ позвоночника и таза также является обязательным методом исследования больных с предполагаемым диагнозом солитарной плазмцитомы (*рекомендации с уровнем доказательности 2В*).

• Больным вялотекущей миеломой необходимо через 3 мес провести повторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови с исследованием общего белка, кальция, креатинина, определение скорости клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft–Gault, иммунохимическое исследование (электрофорез сыворотки крови и суточной мочи, иммунофиксацию сыворотки и мочи, исследование СЛЦ сыворотки). Если нет показаний к началу специфической терапии, необходимо повторять контрольные обследования с частотой 1 раз в 3 мес.

Дополнительно могут выполняться:

• Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/

Таблица 1

Стадии множественной миеломы (по B.Durie, S.Salmon)
(рекомендации с уровнем доказательности 2A)

Стадия	Признак	Клеточная масса, 10 ⁹ /м ²
I	Совокупность следующих признаков: Гемоглобин > 100 г/л Нормальный уровень кальция сыворотки Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения; Низкий уровень М-протеина: IgG < 50 г/л IgA < 30 г/л белок Бенс-Джонса < 4 г в 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: Гемоглобин < 85 г/л Кальций сыворотки > 3,0 ммоль/л Множественные поражения костей (более 3 литических очагов) Высокое содержание М-протеина: IgG > 70 г/л IgA > 50 г/л Белок Бенс-Джонса > 12 г/сут	> 1,2 (высокая)

CD38/CD45/CD19/CD56/CD28 или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с использованием антител к CD138, κ и λ 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: вовлечение генов тяжелых цепей иммуноглобулинов: t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), а также del 17p13, амплификация 1q21. Выявление делеции 13q имеет прогностическое значение только при стандартном цитогенетическом исследовании.

План обследования при рецидиве и прогрессировании аналогичен ранее описанному при диагностике ММ. Необходимо учитывать возможность иммунохимического рецидива без клинических проявлений.

Исследование β₂-микроглобулина и альбумина сыворотки при развитии рецидива необязательно, так как прогностическое значение ISS (International Staging System) в рецидиве не установлено. Пункция костного мозга также необязательна. Это исследование необходимо выполнять при несекретирующей или олигосекретирующей ММ и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома. Цитогенетическое исследование костного мозга в рецидиве проводят только в рамках фундаментальных научных исследований, которые ведутся в клиниках.

Стадирование

В течение длительного времени наиболее распространенной системой стадирования являлась классификация B.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 1).

Таблица 2

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

Стадия	Показатель	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

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

A – нормальная (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л или 2 мг/дл).

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

В настоящее время для определения стадий ММ более широко используют Международную систему стадирования (International Staging System, ISS), основанную на важном прогностическом значении сочетания β₂-микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2).

Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза ММ относят: содержание β₂-микроглобулина > 5,5 мг/л, альбумина < 3,5 мг/л, а также показатель ЛДГ, превышающий нормальные значения, выявление del 17p13, наличие экстрамедуллярных поражений. 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.

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

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к началу лечения

Больным вялотекущей миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Больные с ультравысоким риском вялотекущей миеломы нуждаются в терапии, как и больные симптоматической ММ. Показанием для начала лечения является установление диагноза симптоматической миеломы (рекомендации с уровнем доказательности 1).

Определение стратегии лечения

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

В последнее десятилетие в России для лечения ММ были зарегистрированы следующие препараты таргетного действия и показания к их применению:

Бортезомиб

- индукционная терапия – в качестве терапии I линии;

- лечение рецидива (*re-treatment*);

- поддерживающая терапия.

Леналидомид

– индукционная терапия – в качестве терапии II линии, а также при недостаточной эффективности или непереносимости бортезомиба;

– лечение рецидива;

– поддерживающая терапия.

Бендамустин

– индукционная терапия – в качестве терапии I–II линии у больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, неявляющихся кандидатами для проведения ВХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением талидомида и бортезомиба;

– лечение рецидива.

Помалидомид

– при резистентно-рецидивирующем течении ММ у больных, получавших бортезомиб и леналидомид на предыдущих этапах лечения.

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 являются курсы, содержащие бортезомиб и дексаметазон. Предпочтительными являются трехкомпонентные схемы. Если на момент диагностики тяжесть состояния больного была обусловлена не только распространенным опухолевым процессом, но также септическими осложнениями, кровотечением, диабетом, гепатитом, то индукционную противоопухолевую терапию проводят сразу после разрешения указанных осложнений.

Лечение больных с впервые диагностированной ММ

Не кандидаты на ВХТ с ауто-ТГСК

Более 40 лет химиотерапия (ХТ) мелфаланом и преднизолоном (схема МР) была стандартной терапией больных ММ, которым не планировалась ВХТ. Лечение проводили до максимального противоопу-

холевого эффекта, а затем еще 3–6 мес, т.е. до фазы плато.

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

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

В двух рандомизированных исследованиях III 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 больных ММ (**рекомендации с уровнем доказательности I**).

Высокоэффективным методом ведения первичных больных ММ является сочетание бортезомиба с дексаметазоном (VD) (**рекомендации с уровнем доказательности 2A**). В связи с высокой токсичностью дексаметазона в высокой дозе у пожилых больных возможно снижение дозы препарата или его замена на преднизолон.

Комбинация бендамустина (рибомустина) с преднизолоном (схема ВР) недавно введена в арсенал лечения больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, неявляющихся кандидатами для проведения ВХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением талидомида и бортезомиба. Основанием для использования этой программы стали результаты рандомизированного исследования по сравнению ее эффективности с традиционной ранее терапией по схеме МР. В исследовании показана более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, но при этом не выявлено улучшения ОВ (**рекомендации с уровнем доказательности 2A**).

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, ВВП.

Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых больных ММ

Лекарственный препарат	Уровень дозы		
	0	1	2
Бортезомиб	1,3 мг/м ² дни: 1, 4, 8, 11-й каждые 3 недели	1,3 мг/м ² 1 раз в неделю дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 5 недель	1,0 мг/м ² 1 раз в неделю дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 5 недель
Леналидомид	25 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели	15 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели	10 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели
Дексаметазон	40 мг/сут дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 недели	20 мг/сут дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 недели	10 мг/сут дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 недели
Мелфалан	0,25 мг/кг или 9 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 недель	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 недель	0,13 мг/кг или 5 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 недель
Преднизолон	60 мг/м ² дни 1–4-й	30 мг/м ² дни 1–4-й	15 мг/м ² дни 1–4-й
Циклофосфамид	100 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели	50 мг/сут дни: 1–21-й каждые 4 недели	50 мг через день дни: 1–21-й каждые 4 недели

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 соответствующей редукции доз необходимо учитывать возраст. Кроме возраста на выбор схемы лечения влияют такие неблагоприятные факторы как коморбидность, астенизация, наличие признаков инвалидности. Коморбидность определяется по присутствию 2 сопутствующих болезней и более, медицинских диагнозов (включая патологию почек, легких, печени, сердца, пищеварительного тракта, костного мозга). Наличие 2 сопутствующих болезней и более говорит о несохранности пациента. Астенизация (ослабленность) характеризуется наличием 3 основных признаков и более: слабости, потери массы тела, 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, неимеющим неблагоприятных факторов, следует назначать лечение в полной дозе, в то время как для пациентов, имеющих, по крайней мере, один неблагоприятный фактор (возраст старше 75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов, астенизацию или признаки инвалидности) рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов (табл. 3).

При лечении пожилых несохранных больных дозу бортезомиба следует снизить до 1 мг/м² или ввести его 1 раз в неделю (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*).

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

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

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

Обсуждаемым вопросом остается длительность индукционной терапии у больных, не являющихся кандидатами на ВХТ. Так, на этапе индукции пожилых больных должно быть выполнено не менее 9 курсов. В случае недостижения глубокого противопухового ответа (полной ремиссии – ПР и очень хорошей частичной ремиссии – ОХЧР) возможен перевод больного на режимы со сниженной токсичностью.

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

Таблица 4

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

Предпочтительные схемы I линии терапии:
Бортезомиб/циклофосфан/дексаметазон (VCD)
Бортезомиб/доксорубин/дексаметазон (PAD)
Бортезомиб/дексаметазон (VD)
Предпочтительные схемы II линии терапии:
Леналидомид/дексаметазон (RD/Rd)
Леналидомид/бортезомиб/дексаметазон (RVD)
Леналидомид/доксорубин/дексаметазон (RAD)
Леналидомид/циклофосфан/дексаметазон (RCD)
Леналидомид/циклофосфан/преднизолон (RCP)
Последующие линии терапии:
Бендамустин/преднизолон (BP)
Бендамустин/бортезомиб/дексаметазон (BVD)
Бендамустин/леналидомид/дексаметазон (BRD)
DCEP, DHAP, VD-PACE
VMCP, VBAD, VBMCP (M2)
Циклофосфан/дексаметазон
Высокие дозы дексаметазона

Результаты испанской исследовательской группы GEM2005MAS65, показавшие эффективность поддерживающей терапии бортезомибом в сочетании с преднизолоном или талидомидом после бортезомибсодержащей индукционной терапии у пожилых больных, позволили рассматривать данные схемы поддерживающей терапии в качестве оптимальных **с уровнем доказательности 2B**.

Кандидаты на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Больные в возрасте до 60–65 лет, которым впервые установлен диагноз ММ, исходно могут быть рассмотрены в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию, включающую одну или две ауто-ТГСК (**рекомендации с уровнем доказательности 1**). Отдельным пациентам 65–70 лет с меньшим биологическим возрастом и отсутствием сопутствующих заболеваний также в дальнейшем возможно выполнение высокодозной консолидации (**рекомендации с уровнем доказательности 2B**). 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%. ВХТ с ауто-ТГСК возможно проводить больным ММ независимо от функции почек при возможности выполнения гемодиализа в трансплантационном центре. При тяжелом поражении почек (СКФ < 30 мл/мин) возможно снижение дозы мелфалана до 140 мг/м² (**рекомендации с уровнем доказательности 2B**), однако окончательное решение принимает трансплантационный центр после обследования пациента.

Индукционный этап:

Индукционный этап может включать несколько линий терапии для достижения максимально воз-

можного противоопухолевого ответа. В **табл. 4** представлены предпочтительные схемы индукционного этапа терапии. Стоит обратить внимание, что во всех представленных схемах оптимальным является подожное введение бортезомиба.

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

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

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

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 – леналидомидсодержащие курсы VRD, RAD, RCD, RD/Rd и т.д. Поскольку леналидомид обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) целесообразно выполнять ориентировочно после 4-го леналидомидсодержащего курса.

Пациентов, достигших ПР или ОХЧР после индукционной терапии, следует рассматривать в качестве обязательных кандидатов на выполнение ауто-ТГСК. Именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации мелфаланом в высоких дозах и значительного увеличения выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания.

При резистентном течении заболевания дальнейшую тактику определяет лечащий врач, 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

ауто-ТГСК или трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Трансплантационный этап включает в себя:

- Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток крови.

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

Наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (циклофосфана в дозе 2–4 г/м², вепезида, цитозара, курсов DPACE, CAD, VD-PACE, ДНАР и др) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). В некоторых случаях возможно применение Г-КСФ в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения. При проведении повторной мобилизации или при недостаточной эффективности текущей можно использовать Г-КСФ в сочетании с плериксафором.

- Предтрансплантационное кондиционирование с последующей трансфузией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

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

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

В последние годы неоднократно обсуждался вопрос о сроках проведения ауто-ТГСК – непосредственно после завершения индукционного этапа лечения (*up-front*) или же после индукции выполнять консолидацию и поддерживающую терапию, а к трансплантации возвращаться при развитии рецидива. Результаты крупных исследовательских групп РЕТНЕМА и IFM показали очевидное преимущество выполнения ВХТ и ауто-ТГСК непосредственно после завершения индукции по сравнению с выполнением ауто-ТГСК в качестве II линии терапии после развития рецидива или прогрессии (**рекомендации с уровнем доказательности 1**).

Решение о проведении одной или двух аутотрансплантаций принимает трансплантационный центр в соответствии с желанием пациента.

В 2014 г. экспертами NCCN было исключено понятие «повторная аутотрансплантация», в настоящее время фигурирует понятие «танDEMная трансплантация». ТанDEMная трансплантация – исходно запланированная 2-я трансплантация, выполненная в течение 6 мес от момента проведения первой ауто-ТГСК. Согласно NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.), реализация танDEMной трансплантации с или без последующей поддерживающей терапией можно рассматривать у всех больных, являющихся кандидатами на аутотрансплантацию. При этом для больных, у которых после 1-й трансплантации не была достигнута ОХЧР, повторная аутотрансплантация является терапией выбора.

В то же время в большинстве трансплантационных центров обычно воздерживаются от проведения 2-й трансплантации в ближайшие сроки после 1-й. 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.

В случае принятия решения о выполнении танDEMной трансплантации, 2-я аутотрансплантация осуществляется в течение 3–6 мес после 1-й аутотрансплантации (отсчет ведется от даты трансфузии CD34⁺-клеток). Оптимальные сроки для 2-й трансплантации – через 3 мес после 1-й.

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

- длительно сохраняющаяся после 1-й аутотрансплантации нейтропения или тромбоцитопения;
- острая фаза гепатита (токсического, вирусного);
- инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2–3 мес после 1-й аутотрансплантации;
- астенический синдром, сохраняющийся после первой аутотрансплантации;
- обострение хронических заболеваний.

Причинами отказа от 2-й трансплантации, кроме указанных выше, могут быть:

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

Обсуждается возможность выполнения 2-й аутотрансплантации в случае рецидива или прогрессии заболевания после 1-й трансплантации. Однако целесообразность такого подхода нуждается в подтверждении адекватными клиническими исследованиями. Повторная ауто-ТГСК в случае развития рецидива может рассматриваться как в рамках клинических исследований, так и вне их, в зависимости от временного интервала от момента трансплантации до подтверждения прогрессии (**рекомендации с уровнем доказательности 2А**). По результатам ретроспективных исследований, выполнение 2-й трансплантации в рецидиве целесообразно при

2–3-летней длительности ремиссии после 1-й ауто-ТГСК (**рекомендации с уровнем доказательности 2B**). При развитии прогрессии ММ в ближайшее время после 1-й ауто-ТГСК, выполнение повторной аутотрансплантации нецелесообразно.

- Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Несмотря на весьма обнадеживающие результаты аутологичных трансплантаций при ММ, безопасность и расширение возрастных границ пациентов до 65 лет, возможность выполнить ее почти 80% больным, высокая частота рецидивов заболевания остается основной проблемой этого метода терапии. Первые публикации о применении аллогенной трансплантации у больных ММ датируются серединой 1990-х годов. В большинстве исследований была показана высокая эффективность данного подхода по частоте достижения полных ремиссий (35–60%). Однако настаивающим моментом явилась высокая летальность, связанная с самой процедурой трансплантации (30–50%), так и тяжелых осложнений, главным из которых является реакция «трансплантат против хозяина», из-за которой общая 4-летняя выживаемость больных не превышала 30%. Для снижения летальности, связанной с токсичностью режима кондиционирования, широкое применение нашли режимы кондиционирования пониженной интенсивности. В последние годы выполняется тандемная ауто-ТГСК с последующей алло-ТГСК с режимом кондиционирования пониженной интенсивности. В литературе представлены противоречивые данные об эффективности ауто-алло-ТГСК по сравнению с тандемной ауто-ТГСК. Так, в исследовании GIMEMA показано существенное увеличение ВБП и ОВ у больных, получивших ауто-ТГСК – алло-ТГСК по сравнению с больными, которым выполнена тандемная ауто-ТГСК. Однако в исследовании NOVON не найдено преимуществ ауто-ТГСК с последующей алло-ТГСК перед тандемной ауто-ТГСК.

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

- Этап консолидирующего лечения.

Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. Консолидирующая терапия включает в себя ограниченное число курсов препаратами в полных дозах (например, VCD, VD). В ряде случаев обсуждаются схемы

лечения, содержащие лекарственные препараты, не применявшиеся на этапе индукции (например, Rd, VRD).

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

Вопрос о необходимости проведения консолидации, а также ее длительности решается в трансплантационном центре. Консолидирующую терапию целесообразно начинать через 2–3 мес после ауто-ТГСК, после получения результатов контрольного обследования. Одним из вариантов консолидирующего лечения можно рассматривать *2-ю аутологичную трансплантацию*.

- 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 рассматривают леналидомид (в дозе 10–15 мг/сут) (**рекомендации с уровнем доказательности 1**) и бортезомиб (в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 недели) (**рекомендации с уровнем доказательности 2A**). Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей выживаемости без признаков прогрессии (ВБП) и времени до прогрессии (ВДП), и в некоторых исследованиях об увеличении общей выживаемости (ОВ). Бортезомиб можно использовать в качестве поддерживающей терапии после трансплантации при отсутствии резистентности к этому препарату на этапе индукции. Продолжительность поддерживающей терапии обсуждается не менее 2 лет при отсутствии признаков прогрессии и непереносимости. Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей ВБП и ВДП, и в некоторых исследованиях об увеличении ОВ.

Роль поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК оценена в трех крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Во всех исследованиях медиана длительности поддерживающей терапии леналидомидом составила около 2 лет. При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с плацебо было показано улучшение показателей ПР и ОХЧР, удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50%. Кроме того, в исследовании CALGB 100104 отмечено существенное улучшение показателей ОВ. Безусловно, период времени, прожитой пациентами без признаков заболевания или без прогрессии, может ассоциироваться с лучшими показателями качества жизни. Поддержи-

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

Результаты исследования NOVON-65/GMMG-ND4 продемонстрировали эффективность бортезомиба в качестве поддерживающей терапии. Показатели ВБП и, что особенно важно, ОВ были статистически значимо выше в группе больных, получивших индукционную терапию по схеме PAD и поддерживающую терапию бортезомибом по сравнению с пациентами, которым в индукции проводили курсы VAD, а поддерживающую терапию – талидомидом. Авторами отмечена удовлетворительная переносимость поддерживающей терапии бортезомибом, однако применение препарата 1 раз в 2 недели в течение 2 лет потребовало редукции дозы препарата у $\frac{1}{3}$ больных.

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

После аутотрансплантации **контрольное обследование** выполняют через 60–90 дней после трансфузии ауто-СКК. Оценивают показатели общего анализа крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов), биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, кальций), выполняют иммунохимическое исследование крови и мочи с количественным определением М-протеина и белка Бенс-Джонса, показателей поликлональных иммуноглобулинов, выполняют иммунофиксацию. Рентгенологические исследования (рентгенография, МРТ, КТ), исследование аспирата и/или биоптата костного мозга, исследование СЛЦ выполняют по показаниям. В дальнейшем контрольные обследования осуществляют с частотой 1 раз в 3 мес. Поддерживающую терапию целесообразно начинать после полноценного восстановления гемопоэза, когда в гемограмме число лейкоцитов стойко превышает $2,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов – $100 \times 10^9/\text{л}$.

В центрах, где есть возможность проводить иммунофенотипическое исследование костного мозга, целесообразно проводить мониторинг минимальной резидуальной болезни (МРБ) у больных, достигших иммунохимической ремиссии. По мере накопления данных и увеличения числа больных с ПР после те-

рапии, возможно, именно результаты иммунофенотипического исследования повлияют на выбор дальнейшей тактики терапии.

Лечение рецидивов ММ

Показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива/прогрессирования ММ. Признаками клинического рецидива являются:

- появление новых плазмоцитом или очагов остеодеструкций;
- увеличение размера имеющихся плазмоцитом или очагов остеодеструкций;
- гиперкальциемия (более 2,65 ммоль/л);
- снижение гемоглобина на 20 г/л и более;
- повышение креатинина сыворотки более 177 мкмоль/л, несвязанное с другими причинами;
- гипервискозный синдром, требующий терапевтического вмешательства.

При иммунохимическом рецидиве/прогрессировании, когда отсутствуют клинические симптомы, характерные для ММ, оправдана тактика «наблюдай и жди».

Однако выделяют **значимый иммунохимический рецидив**, когда требуется начало противорецидивной терапии. Возобновление противоопухолевого лечения показано:

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

– при наличии в двух последовательных исследованиях хотя бы одного из следующих признаков:

увеличение М-градиента на 10 г/л и более,

или

увеличение экскреции белка Бенс-Джонса с мочой на ≥ 500 мг/сут,

или

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

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста больного, характеристики рецидива, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. Немедленного начала терапии требуют ситуации, когда имеется клинический рецидив/прогрессия.

Длительность предшествующей ремиссии – важный фактор, определяющий следующую линию терапии. При поздних рецидивах (спустя 6–12 мес после предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах (развившихся в течение 1 года после предшествовавшего лечения) и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с использованием препаратов с другим механизмом действия. ВХТ с последующей ауто-ТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в том случае, если первая ВХТ сопровождалась продолжительной (более 2 лет) ремиссией (**рекомендации с уровнем доказательности В**).

Также при выборе средств лечения рецидива следует учитывать ранее применявшиеся препараты.

Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, 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 раза в день (в дни диализа после каждой процедуры гемодиализа)**

Примечание. КК – клиренс креатинина; * – доза может быть увеличена до 15 мг 1 раз в день после 2 циклов, если больной не отвечает на лечение; ** – доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в день, если больной переносит лечение.

Ранний рецидив после применения бортезомиба в I линии терапии может быть показанием для перехода на схемы, включающие иммуномодуляторы или бендамустин. С другой стороны, при наличии хорошего эффекта и длительной ремиссии после начального применения бортезомиба можно рассмотреть возможность повторного применения этого же препарата.

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

На выбор средств лечения рецидива также влияют особенности заболевания. Например, при агрессивном рецидиве и наличии цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза показано применение схем, включающих одновременно бортезомиб и леналидомид. При почечной недостаточности используют схемы, содержащие бортезомиб. Также могут быть рекомендованы схемы на основе леналидомида и бендамустина. При использовании леналидомида у больных с почечной недостаточностью необходима соответствующая редукция дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина.

Лечение рецидивов ММ бортезомибом как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и химиопрепаратами, рассматривают в качестве стандартной терапии (**рекомендации с уровнем доказательности 1**). Добавление дексаметазона к терапии бортезомибом (VD) улучшает результаты на 12–18%. Программу VD также используют при рецидивах ММ (**рекомендации с уровнем доказательности 2A**).

В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что у больных с рецидивами ММ бортезомиб, вводимый подкожно не уступает по эффективности бортезомибу, вводимому внутривенно. Не отмечено различия, как по общей эффективности, так и по показателям ВДП и ОВ в течение 1 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 больных с ранее существовавшей периферической нейропатией или высоким риском ее развития (**рекомендации с уровнем доказательности 2B**).

В крупном рандомизированном исследовании III фазы проведено сравнение эффективности бортезомиба в монорежиме и сочетания бортезомиба с пегилированным липосомальным доксорубицином. Результаты исследования показали, что сочетание двух препаратов значительно увеличивает медиану

ВДП и продолжительности ответа на лечение по сравнению с одним бортезомибом. Медиана ВДП составила 9,3 мес при сочетании двух препаратов и 6,5 мес при лечении бортезомибом, медиана продолжительности ответа на лечение – 10,2 мес и 7 мес соответственно. Терапия по данной программе также может быть рекомендовано для лечения рецидивов и рефрактерной ММ (**рекомендации с уровнем доказательности 1**).

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

Практическое значение имеет вопрос о целесообразности и эффективности повторного использования бортезомиба. По данным крупного мета-анализа, в который было включено более 1000 больных, возобновление лечения бортезомибом было эффективным у 39% больных. Медиана ВДП составила 7,5 мес, медиана ОВ – 16,8 мес.

Результаты одного из ретроспективных исследований показали, что эффективность повторного лечения бортезомибом зависела от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. У больных с интервалом без лечения после предшествующего лечения этим препаратом более 6 мес общая эффективность составила 76,9%, у больных с интервалом без лечения 6 мес или менее – 38,1% (**рекомендации с уровнем доказательности 2A**).

Высоко эффективной программой лечения рецидивов и рефрактерной ММ является комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном (**рекомендации с уровнем доказательности 1**). В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы, в которые было включено 692 больных с рецидивами ММ, показано, что сочетание леналидомида с дексаметазоном существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном 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. При анализе

Таблица 6

**Коррекция дозы леналидомида
в зависимости от концентрации нейтрофилов**

Количество нейтрофилов	Рекомендации
Снизилось $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и нейтропения – единственное проявление токсичности	Возобновить лечение леналидомидом в начальной дозе 1 раз в день
Восстановилось $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и есть другие проявления токсичности	Возобновить лечение леналидомидом в дозе 1-го уровня 1 раз в день
Каждое последующее снижение $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (дозы 2-го и 3-го уровней) 1 раз в день. Не использовать дозы препарата ниже 5 мг в день

объединенных данных этих двух исследований подтверждено значительное улучшение не только непосредственной эффективности, но и отдаленных результатов при лечении леналидомидом и дексаметазоном по сравнению с дексаметазоном. Медиана ОВ была длительнее на 6,4 мес при использовании комбинации препаратов, чем в группе больных, получавших дексаметазон (38 и 31,6 мес соответственно), медианы ВДП составили 13,4 и 4,6 мес соответственно.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомида с дексаметазоном при первом рецидиве более эффективно, чем их применение после многократных курсов терапии спасения. Частота полных и очень хороших частичных ремиссий существенно выше при использовании леналидомида и дексаметазона в качестве терапии II линии, чем при назначении этой программы в качестве терапии III линии 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 II и более линий ХТ (42 мес по сравнению с 35,8 мес).

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

Перед началом терапии леналидомидом необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (см. табл. 5).

При лечении леналидомидом больных ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль показателей крови из-за более часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения, чем при нормальной функции почек. Алгоритм коррекции дозы леналидомида (при начальной дозе 25 мг/сут) в зависимости от показателей нейтрофилов и тромбоцитов представлен в табл. 6 и 7. В случаях нейтропении возможно применение Г-КСФ.

Таблица 7

**Коррекция дозы леналидомида
в зависимости от уровня тромбоцитов**

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось $< 30 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение леналидомидом в дозе 15 мг 1 раз в день
Каждое последующее снижение $< 30 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (10 мг или 5 мг) 1 раз в день

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

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

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

Для лечения рецидивов/прогрессии ММ у больных, ранее получавших бортезомиб и леналидомид рекомендуют новый иммуномодулирующий препарат помалидомид в сочетании с низкими дозами дексаметазона (**рекомендации с уровнем доказательности 2А**).

В крупном рандомизированном исследовании III фазы ММ-003 участвовало 445 больных 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 ВВП составили 4 мес и 1,9 мес, ОВ – 12,7 мес и 8,1 мес соответственно. Улучшение ОВ при лечении помалидомидом и дексаметазоном было значительным, несмотря на то, что ко времени проведения анализа 50% больных, рандомизированных для получения дексаметазона, уже получали помалидомид.

Лечение помалидомидом следует проводить на фоне профилактики тромбозов. При стандартном риске венозных тромбозов (ВТЭ), включая венозные тромбозы и тромбоз легочной артерии, проводят профилактику аспирином. При наличии хотя бы одного фактора риска развития ВТЭ назначают антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами.

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

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 ауто-ТГСК при этом медиана ВВП составила 6,5 мес. В других исследованиях при сочетании бендамустина с глюкокортикоидами противоопухолевый эффект получен у 30–36% больных. При сочетании бендамустина с бортезомибом и дексаметазоном общая эффективность лечения (достижение как минимум ЧР при рецидивах и рефрактерной ММ составила от 57 до 75,8%. Эта программа лечения (схема BVD) может быть рекомендована для лечения рецидивов и рефрактерной ММ (*рекомендации с уровнем доказательности 2А*).

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

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

Профилактика и лечение осложнений

В случае высокого риска *синдрома распада опухоли*, обусловленного большой массой опухоли, проводят гидратацию 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 1 раз в сутки в стандартной профилактической дозе (100–325 мг) на протяжении всей индукционной фазы лечения. При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, тромбозы в анамнезе, большая опухолевая масса, использование адриабластина, эритропоэтина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, ожирение, сахарный диабет, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или непрямого антикоагулянта (варфарина). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

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

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

Профилактика вирусных инфекций. Применение ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в день или валацикловира в дозе 500 мг в день (или аналогичного противовирусного средства) рекомендуется на протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб, поскольку применение бортезомиба сопровождается увеличением частоты реактивации вируса опоясывающего герпеса. По результатам исследования VISTA, использование ацикловира позволило уменьшить количество больных с *Herpes zoster* с 14 до 3%. При использовании других программ назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется, если в анамнезе нет опоясывающего лишая.

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

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

Таблица 8

**Коррекция дозы бисфосфонатов в зависимости от СКФ
(рекомендации с уровнем доказательности 4С)**

Бисфосфонат	СКФ	Доза
Золедроновая кислота	30–60 мл/мин	100%
	10–30 мл/мин	Не рекомендовано
	< 10 мл/мин	Не рекомендовано
Памидроновая кислота	30–60 мл/мин	100%
	10–30 мл/мин	(90 мг в течение 4 ч)
	< 10 мл/мин	30 мг (в течение 2–4 ч) 30 мг (в течение 2–4 ч)

Для купирования оссалгий и предупреждения переломов костей используют бисфосфонаты (*рекомендации с уровнем доказательности 1*). Главное фармакологическое действие бисфосфонатов – ингибирование резорбции костной ткани, механизм которого заключается в предохранении растворения кристаллов оксиапатита и непосредственном снижении активности и числа остеокластов. При гиперкальциемии бисфосфонаты снижают уровень сывороточного кальция. У больных с нормальным содержанием кальция в крови действие, ингибирующее резорбцию кости, проявляется в виде сокращения выделения с мочой кальция и гидроксипролина. Бисфосфонаты следует вводить в 1-й 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, независимо от наличия поражения костей.

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.

У больных с поражением почек требуется коррекция дозы бисфосфонатов и длительности инфузии в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (**табл. 8**).

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. Однако у больных с почечной недостаточностью стоит избегать использования нестероидных противовоспалительных препаратов.

При гиперкальциемии (уровень кальция в сыворотке более 2,6 ммоль/л) терапевтические мероприятия включают гипергидратацию (введение не менее 3–4 л 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 ХТ и назначение бисфосфонатов. Лечение гидрокортизоном также должно быть назначено под контролем содержания 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 содержания общего белка выше 120 г/л.

Плазмаферез проводят 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:

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

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

Дополнительные методы обследования при ММ с почечной недостаточностью:

– определение кислотно-щелочного состояния (наличие и степени выраженности метаболического ацидоза);

– исследование характера протеинурии (для миеломной нефропатии характерен канальцевый тип протеинурии; при клубочковом и смешанном характере протеинурии целесообразно дополнительное обследование для исключения АЛ-амилоидоза);

– в некоторых случаях целесообразно выполнение биопсии почки; показаниями к этой диагностической процедуре являются:

Таблица 9

Критерии оценки почечного ответа у больных ММ

Почечный ответ	СКФ до лечения, мл/мин	СКФ после лечения, мл/мин
Полный	Менее 50	60 и более
Частичный	Менее 15	30–59
Минимальный	Менее 15 15–29	15–29 30–59

- количество моноклональных СЛЦ < 500 мг/л;
- клубочковый характер протеинурии;
- сопутствующая хроническая болезнь почек.

Общие рекомендации по лечению ММ с почечной недостаточностью:

Коррекция дегидратации

Необходимо исключить применение диуретиков. При отсутствии олиго- и анурии целесообразно введение раствора хлорида натрия не менее 3 л в сутки (*рекомендации с уровнем доказательности 3*)

Исключение использования нефротоксичных препаратов (в том числе нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов, внутривенного введения рентгеноконтрастных препаратов). При оссалгическом синдроме возможно применение неопиоидных анальгетиков центрального действия (флупиртин), опиоидных ненаркотических анальгетиков.

Коррекция электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния.

Индукционная терапия больных ММ с почечной недостаточностью моложе 70 лет

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

Индукционная терапия больных ММ и почечной недостаточностью старше 70 лет

При тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин) при удовлетворительном общем состоянии больного возможно проведение 1–2 индукционных курсов по программе VCD с введением бортезомиба и циклофосфана в полных дозах 2 раза в неделю и дексаметазона в дозе 20–40 мг в неделю. После достижения почечного ответа дозы препаратов редуцируются в соответствии с возрастом. Критерии почечного ответа представлены в **табл. 9**. У ослабленных больных индукционную терапию проводят также по схеме VCD, но с коррекцией доз в соответствии с возрастом.

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

Индукционная терапия при диализзависимой почечной недостаточности

Индукционную терапию целесообразно начинать по схемам VCD или PAD. Все препараты вводятся в полных дозах после сеанса гемодиализа или в междиализные дни. Контроль иммунохимического анализа крови и мочи следует выполнять в период индукции ремиссии после каждого курса ХТ. Если после двух курсов ХТ количество белка Бенс-Джонса в моче превышает 200 мг/сут или определяется белок Бенс-Джонса в сыворотке методом электрофореза или иммунофиксации и при этом отсутствует почечный ответ, следует перейти на II линию терапии. Больным с анурией и олигурией динамику заболевания предпочтительно определять по содержанию СЛЦ сыворотки. Для проведения гемодиализа целесообразно использование фильтров, проницаемых для легких цепей (*рекомендации с уровнем доказательности 3*).

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 концентрации гемоглобина. Следует помнить, что использование рекомбинантного эритропоэтина увеличивает риск тромботических осложнений. Данный факт должен учитываться при назначении больным леналидомида, дексаметазона, адриабластина. Применение эритропоэтина прекращается при достижении содержания 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 редуцицию дозы бортезомиба для уменьшения проявлений нейротоксичности или изменить способ введения препарата с внутривенного на подкожный (**табл. 10**).

Для лечения периферической нейропатии назначают витамины группы В (чаще мильгамму по 100 мг внутрь 3 раза в день в течение 6–12 нед, 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 нед). С целью уменьшения нейропатической боли целесообразно использование прегабалина 150 мг в день с постепенным увеличением дозы препарата до 300 мг в

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

Признаки и симптомы нейропатии	Модификация дозы и режима
1-я 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 2 раза 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
1-я степень с болью или	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
2-я степень (без боли, но с ограничением жизненной активности)	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
2-я степень с болью, 3-я степень (с нарушением функции и жизненной активности) или 4-я степень (сенсорная нейропатия с потерей трудоспособности или моторная нейропатия опасная для жизни или приводящая к параличу)	Прекращение лечения бортезомибом

день через 3–7 дней, а при необходимости до максимальной дозы 600 мг в сутки. Лечение проводят в течение 8–12 нед. Нестероидные противовоспалительные препараты малоэффективны. При недостаточном обезболивающем эффекте назначают амитриптилин 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.

Локальная лучевая терапия

При ММ локальную лучевую терапию используют 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 все чаще используют 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, но может быть причиной длительной миелосупрессии, что не позволит продолжить ХТ (**рекомендации с уровнем доказательности 3**).

Определение эффективности лечения (рекомендации с уровнем доказательности 2А)

Оценку эффективности лечения ММ проводят согласно международным критериям, предложенным в 2006 г., по изменению уровня моноклонального белка в сыворотке крови и моче. Любой полученный от-

вет необходимо подтвердить дважды результатами повторных исследований.

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

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

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

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

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

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

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

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

При частичной ремиссии (ЧР) в сыворотке уровень М-градиента должен уменьшиться на 50% и более, а в моче на 90% и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сут. Размеры костных и внекостных плазмочитом должны уменьшиться на 50% и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на 50%.

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

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

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

Рецидивирующая миелома – рецидив после проведения, по крайней мере, одной предшествующей

схемы лечения и несоответствие критериям для рецидивирующей/рефрактерной миеломы.

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

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

Определения конечных точек времени при оценке показателей выживаемости

Для описания исходов при миеломе используется несколько оценок выживаемости, таких как ОВ, ВДП, БСВ и БРВ, длительность ответа (ДО).

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

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

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

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

Общая выживаемость (ОВ) – период времени от установления диагноза до смерти.

Длительность ответа (ДО) рассчитывают только у больных, достигших частичной ремиссии (ЧР). Период времени от первого достижения ЧР до прогрессии заболевания.

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

Динамическое наблюдение

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

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Схемы лечения первичных больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию

VMР

1–4 курсы:

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

Лечение возобновляется на 43-й 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 подкожно или в/в, дни 1, 8, 22, 29

Лечение возобновляется на 43-й день.

Альтернативный вариант:

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1–4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1–4
- Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 36-й 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 подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Проводят 1 курс, затем начиная с 43-го 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 подкожно или в/в, дни 1, 8, 22, 29.

Лечение возобновляется на 36-й день.

VD

1–4 курсы:

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

Лечение возобновляется на 22-й день.

5–8 курсы:

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

Лечение возобновляется на 22-й день.

VCP (для пожилых больных старше 75 лет):

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

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 8–9 курсов.

VP (для пожилых ослабленных больных):

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

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 8–9 курсов.

BP:

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

Лечение возобновляется на 29-й день.

MP (7-дневная схема):

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

Лечение возобновляется на 43-й день.

Проводят до достижения фазы плато.

MP (4-дневная схема):

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

Лечение возобновляется на 43-й 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-й день после восстановления показателей крови.

Монотерапия дексаметазоном:

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

Лечение возобновляется на 29–35-й день.

Схемы индукционной терапии первичных больных – кандидатов на аутологичную трансплантацию

VD:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
– Дексаметазон 40 мг в/в капельно 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-й день.

PAD:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
– Адриабластин 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1–4
– Дексаметазон 40 мг в/в капельно или внутрь, 1 цикл – дни 1–4 и 8–11, далее – дни 1–4
Лечение возобновляется на 22-й день.

VCD:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
– Циклофосфамид 400 мг в/в капельно, дни 1, 8
или 200 мг в/в капельно, дни 1, 4, 8, 11
или 50 мг внутрь, дни 1–14
– Дексаметазон 40 мг в/в капельно 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-й день.

VDC:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
– Дексаметазон 40 мг в/в капельно или внутрь, дни 1, 8, 15
– Циклофосфамид 500 мг/м² в/в капельно, дни 1, 8
Лечение возобновляется на 22-й день.

VDC-модифицированный:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
– Дексаметазон 40 мг в/в капельно или внутрь, дни 1, 8, 15
– Циклофосфамид 500 мг/м² в/в капельно, дни 1, 8, 15
Лечение возобновляется на 22-й день.

Vel-CD:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
– Циклофосфамид 150 мг/м² в/в кап., дни 1, 2, 3, 4
– Дексаметазон 40 мг в/в капельно или внутрь, дни 1, 4, 8, 11
Лечение возобновляется на 22-й день.

Схемы лечения рецидивов

Монотерапия бортезомибом

1–8 курсы:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
Лечение возобновляется на 22-й день.

9–11 курсы:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 8, 15, 22
Лечение возобновляется на 36-й день.

Vel+PLD:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
– Липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в, день 4
Лечение возобновляется на 22-й день.
Проводят 8 курсов.

VCD с непрерывным приемом циклофосфамида:

1–8 курсы:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или 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-й день.

9–11 курсы:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или 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-й день.

CVD:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или 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-й 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-й 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-й 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-й день.
Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

VRD:

– Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в, дни 1, 8, 15 (или дни 1, 4, 8, 11)
– Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1–14
– Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 (или дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)
Лечение возобновляется на 22-й 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-й 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-й день.

- ВР:**
 – Бендамустин 60–100 мг/м² в/в в дни 1, 2
 – Преднизолон 1 мг/кг внутрь в дни 1–4
 Лечение возобновляется на 29-й день.
- ВВД:**
 – Бендамустин 70 мг/м² в/в в дни 1, 4 (или дни 1, 8)
 – Бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно или в/в в дни 1, 4, 8, 11 (или дни 1, 8, 15, 22)
 – Дексаметазон 20 мг внутрь в дни 1, 4, 8, 11 (или дни 1, 8, 15, 22)
 Лечение возобновляется на 29-й день.
- RAD:**
 – Леналидомид 25 мг, внутрь, дни 1–21
 – Адриабластин 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1–4
 – Дексаметазон 40 мг, внутривенно или внутрь, дни 1–4, 17–20
 Лечение возобновляется на 29-й день.
- RCD:**
 – Леналидомид 25 мг, внутрь, дни 1–21
 – Циклофосфамид 600 мг, внутрь, дни 1, 8
 – Дексаметазон 20 мг, внутривенно или внутрь, дни 1–4, 8–11
 Лечение возобновляется на 29-й день.
- RCP:**
 – Леналидомид 25 мг, внутрь, дни 1–21
 – Циклофосфамид 300 мг/м², внутрь, дни 1, 8, 15
 – Преднизолон 100 мг, внутрь, через день
 Лечение возобновляется на 29-й день.
- BRD:**
 – Бендамустин 75 мг/м², в/в, дни 1, 2
 – Леналидомид 10 мг, внутрь, дни 1–21 дни
 – Дексаметазон 40 мг, внутривенно или внутрь, дни 1, 8, 15, 22
 Лечение возобновляется на 29-й день.
- Pom+dex:**
 – Помалидомид 4 мг внутрь, в 1–21 дни;
 – Дексаметазон 40 мг внутрь в 1, 8, 15, 21 дни
 Лечение возобновляется на 29-й 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-й 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-й день.
- ВВМСР (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-й день.
- CD:**
 – Циклофосфамид 600 мг/м² в/в, дни 1–4
 – Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1–4
 Лечение возобновляется на 29-й 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-го дня до восстановления уровня нейтрофилов
 Лечение возобновляется на 29-й 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 $1 \times 10^9/\text{л}$ до восстановления уровня нейтрофилов.
 Лечение возобновляется при полном восстановлении показателей крови на 29–36-й дни.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Уровни доказательности и консенсуса

В Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению множественной миеломы в скобках приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалой, разработанной Национальной всеобщей онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)

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

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

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

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

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В., Степанова Н.В., Мачюлайтене Е.Р., Салогуб Г.Н. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд). *Онкогематология*. 2008; 3: 52–62.
- Вотякова О.М. Множественная миелома. В кн.: Переводчикова Н.И., ред. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. М.: Практическая медицина; 2011: 362–72.
- Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А., Фалалеева Н.А., Бялик Т.Е., Рябухина Ю.Е. и др. Использование велкейда при множественной миеломе. *Терапевтический архив*. 2007; 7: 70–3.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований России и странах СНГ 2007 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009; 3(приложение 1): 1–156.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность)*. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2013.
- Менделеева Л.П. Современное лечение множественной миеломы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009; 1: 64–5.
- Покровская О.С., Менделеева Л.П., Урнова Е.С., Гапонова Т.В., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А. и др. Влияние бортезомиба на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у больных множественной миеломой. *Терапевтический архив*. 2012; 7: 35–41.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Alexanian R., Dimopoulos M.A., Delasale K., Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*. 1992; 80(4): 887–90.
- Avet-Loiseau H., Leleu X., Roussel M., Moreau P., Guerin-Charbonnel C., Caillot D., 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): 4630–4. doi: 10.1200/JCO.2010.28.3945.
- Barlogie B., Attal M., Crowley J., van Rhee F., Szymonifka J., Moreau P., 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(7): 1209–14. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6081.
- Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*. 2013; 132(5): 1133–45. doi: 10.1002/ijc.27711.
- Brinchen S., Larocca A., Rossi D., Cavalli M., Genuardi M., Ria R., et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010; 116(23): 4745–53. doi: 10.1182/blood-2010-07-294983.
- Dadacaridou M., Papanicolaou X., Maltesas D., Megalaki C., Patos P., Panteli K., et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. *J. BUON*. 2007; 12(1): 41–4.
- Damaj G., Malard F., Hulin C. Efficacy of Bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: Results from the French compassionate use program. *Haematologica*. 2011; 96 (Suppl.1): abstr. 140.
- Davies F.E., Wu P., Jenner M., Srikanth M., Saso R., Morgan G.J. 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): 1149–50.
- Dimopoulos M., Chen C., Spencer A., Niesvizky R., Attal M., Stadtmauer E.A., et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23(11): 2147–52. doi: 10.1038/leu.2009.147.
- Dimopoulos M., Kyle R., Femand J.-P., Rajkumar S.V., San Miguel J., Chanan-Khan A., et al.; International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011; 117(18): 4701–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299529.
- Dimopoulos M.A., Palumbo A., Attal M., Beksaç M., Davies F.E., Delforge M., et al.; European Myeloma Network. Optimization the use of lenalidomide in relapse or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*. 2011; 25(5): 749–60. doi: 10.1038/leu.2011.3.
- Dimopoulos M., Spencer A., Attal M., Prince H.M., Harousseau J.L., Dmoszynska A., et al.; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(21): 2123–32.
- Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., Bladé J., Barlogie B., Anderson K., et al.; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1467–73.
- Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measure myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(9): 842–54.
- Einsele H., Liebisch P., et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa Trial). *Blood*. 2009; 114: abstr. 131.
- Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer*. 2013; 49(6): 1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- Greipp P.R., San Miguel J.F., Durie B.G., Crowley J.J., Barlogie B., Bladé J., et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(15): 3412–20.
- Harousseau J.L., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21(Suppl. 5): v155–7. doi: 10.1093/annonc/mdq178.
- Hoskin P.J., Yarnold J.R., Roos D.R., Bentzen S.; Second Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control. Radiotherapy for bone metastases. (Second Consensus Workshop in Palliative Radiotherapy and Symptom Control. London, 2000). *Clin. Oncol. (R Coll Radiol)*. 2001; 13(2): 88–90.
- Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Garshell J., Miller D., Altekruse S.F., et al.; eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012*. Bethesda: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, April 2015.
- Hrusovsky I., Emmerich B., von Rohr A., Voegeli J., Taverna C., Olie R.A., et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma – results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology*. 2010; 79(3–4): 247–54.
- 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): 749–57.
- Jagannath S., Durie B.G., Wolf J.L., Camacho E.S., Irwin D., Lutzky 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; 146(6): 619–26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07803.x.
- Jagannath S., Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J.R., Singhal S., Irwin D., et al.; SUMMIT/CREST Investigators. 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): 929–34.
- Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60(5): 277–300. doi: 10.3322/caac.20073.
- Knop S., Gerecke C., Liebisch P., Topp M.S., Platzbecker U., Sezer O., et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group

- DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood*. 2009; 113(18): 4137–43. doi: 10.1182/blood-2008-10-184135.
- Knop S., Straka C., Haen M., Schwedes R., Hebart H., Einsele H. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*. 2005; 90(9): 1287–8.
 - Knopf K.B., Duh M.S., Lafeuille M.H., Gravel J., Lefebvre P., Niculescu L., et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Bortezomib retreatment in patients with multiple myeloma (MM). *Blood*. 2012; 120(21): abstr. 1863.
 - Kropff M., Bisping G., Schuck E., Liebisch P., Lang N., Hentrich M., et al.; Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2007; 138(3): 330–7.
 - Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23(1): 3–9. doi: 10.1038/leu.2008.291.
 - Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(18): 1860–73.
 - Larocca A., Oliva S., Offinady M., et al. Subcutaneous velcade plus prednisone (VP) or plus cyclophosphamide (VCP) or plus melphalan (VMP) in frail, elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: a phase II community-based study. *Haematologica*. 2013; 98(Suppl. 1): 477 (Abstr. S1154).
 - Lenhard R.E., Oken M.M., Barnes J.M., Humphrey R.L., Glick J.H., Silverstein M.N. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer*. 1984; 53(7): 1456–60.
 - Lentzsch S., O'Sullivan A., Kennedy R., et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with refractory or relapsed multiple myeloma is safe and highly effective: results of phase I/II open-label, dose escalation study [abstract]. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011; 118(21): 304.
 - Ludwig H., Avet-Loiseau H., Bladé J., Boccadoro M., Cavenagh J., Cavo M., et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012; 17(5): 592–606. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0391.
 - Ludwig H., Durie B.G., McCarthy P., Palumbo A., San Miguel J., Barlogie B., et al.; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012; 119(13): 3003–15. doi: 10.1182/blood-2011-11-374249.
 - 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: Abstr. 943.
 - Malpas J.S., Bergsagel D.E., Kyle R.A., Anderson C.A., eds. *Myeloma: Biology and management*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1998.
 - Mateos M.V., Oriol A., Martínez-López J., Gutiérrez N., Teruel A.I., de Paz R., 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. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70187-X.
 - Mateos M.V., Richardson P.G., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(13): 2259–66. doi: 10.1200/JCO.2009.26.0638.
 - Mateos M.V., San Miguel J.F. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2013; 2013: 488–95. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.488.
 - McCarthy P.L., Owzar K., Anderson K.C., et al. Phase III intergroup study of Lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) for multiple myeloma: CALGB 100104 BMT-CTN 100104. *Haematologica*. 2011; 96(Suppl. 1): S23.
 - McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C., Hurd D.D., Hassoun H., Richardson P.G., et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(19): 1770–81. doi: 10.1056/NEJMoa1114083.
 - Morgan G.J., Child J.A., Gregory W.M., Szubert A.J., Cocks K., Bell S.E., et al.; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. 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 Oncol.* 2011; 12(8): 743–52. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70157-7.
 - Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S., Karamanesht I., Leleu X., Grishunina M., et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 431–40. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X.
 - Moreau P., San Miguel J., Ludwig H., Schouten H., Mohty M., Dimopoulos M., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl. 6): vi133–7. doi: 10.1093/annonc/mdt297.
 - Munshi N.C., Anderson K.C., Bergsagel P.L., Shaughnessy J., Palumbo A., Durie B., et al.; International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011; 117(18): 4696–700. doi: 10.1182/blood-2010-10-300970.
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Multiple Myeloma Version 2.2014. <http://www.NCCN.org>
 - Niesvizky R., Flinn I.W., Rifkin R.M., et al. Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple Myeloma patients [abstract]. *Blood*. 2010; 116: Abstr. 619.
 - Orłowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P., Bladé J., Hajek R., Spencer A., 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): 3892–901.
 - Palumbo A., Bringhen S., Rossi D., Cavalli M., Larocca A., Ria R., 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): 5101–9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8216.
 - Palumbo A., Bringhen S., Zweegman S., et al. Secondary Malignancies in Elderly Myeloma Patients. *Haematologica*. 2011; 96(Suppl. 1): 24.
 - Palumbo A., Hajek R., Delforge M., Kropff M., Petrucci M.T., Catalano J., et al.; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(19): 1759–69. doi: 10.1056/NEJMoa112704.
 - Palumbo A., Magarotto V. Novel treatment paradigm for elderly patients with multiple myeloma. *Am. J. Blood Res.* 2011; 1(2): 190–204.
 - Petrucci M.T., Giraldo P., Corradini P., et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2013; 160(5): 649–59. doi: 10.1111/bjh.12198.
 - Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K., Herold M., Assmann M., Wilhelm G., et al.; East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment

- failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of East German Study Group of Hematology and Oncology (OSH). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132(4): 205–12.
- Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B., Anderson K.C., Dimopoulos M., Kyle R., et al.; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 2011; 117(18): 4691–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.
 - Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S., Fonseca R., Vesole D.H., Williams M.E., et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1): 29–37. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0.
 - Rajkumar S.V., Kyle R.A., eds. *Treatment of Multiple Myeloma and Related Disorders.* Cambridge University Press; 2009.
 - Reece D.E., Masih-Khan E., Khan A., et al. Phase I–II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide (Revlimid®) (CPR) for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma [abstract]. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010; 116(21): 3055.
 - Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., Singhal S., Jagannath S., Irwin D., et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(26): 2609–17.
 - Richardson P.G., Delforge M., Beksac M., Wen P., Jongen J.L., Sezer O., et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012; 26(4): 595–608. doi: 10.1038/leu.2011.346.
 - Richardson P.G., Jagannath S., Jakubowiak A.J., et al. Phase II trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma: updated efficacy and safety data after >2 years of follow-up. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010; 1169210: 3049.
 - Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M., Irwin D., Stadtmauer E., Facon T., 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): 3557–60.
 - Richardson P.G., Weller E., Lonial S., Jakubowiak A.J., Jagannath S., Raje N.S., et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010; 116(5): 679–86. doi: 10.1182/blood-2010-02-268862.
 - Rodon Ph., Hulin C., Pegourie Br., et al. Bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BVD) in elderly patients with multiple myeloma in first relapse: final analysis of the intergroupe francophone du myelome (IFM) 2009-01 trial. (ASH 2013 Annual Meeting Abstract) *Blood.* 2013; 122(21): 1971.
 - Rosinol L., Cibeira M.T., Uniburu C., Yantorno S., Salamero O., Bladé J., Montserrat E. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2006; 76(5): 405–8.
 - San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., et al.; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(9): 906–17. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
 - San-Miguel J.F., Dimopoulos M.A., Stadtmauer E.A., Rajkumar S.V., Siegel D., Bravo M.L., et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(1): 38–43. doi: 10.3816/CLML.2010.n.120.
 - San-Miguel J., Harousseau J.L., Joshua D., Anderson K.C. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(16): 2761–6. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2546.
 - San Miguel J., Weisel K., Moreau P., Lacy M., Song K., Delforge M., 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. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2
 - Schey S.A., Morgan G.J., Ramasamy K., Hazel B., Ladon D., Corderoy S., 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): 326–33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08250.x.
 - Sonneveld P., Jongen J.L. Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2010; 2010: 423–30. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.423.
 - Sonneveld P., Schmidt-Wolf I., van der Holt B., Jarari L., Bertsch U., Salwender H., et al. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010; 116: abstr 40. <https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper29306.html>
 - Stadtmauer E.A., Weber D.M., Niesvizky R., Belch A., Prince M.H., San Miguel J.F., et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2009; 82(6): 426–32. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01257.x.
 - van de Donk N.W., Görgün G., Groen R.W., Jakubikova J., Mitsiades C.S., Hideshima T., et al. Lenalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Manag. Res.* 2012; 4: 253–68. doi: 10.2147/CMAR.S27087.
 - Vickrey E., Allen S., Mehta J., Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer.* 2009; 115(1): 229–32. doi: 10.1002/cncr.24006.
 - Weber D.M., Chen C., Niesvizky R., Wang M., Belch A., Stadtmauer E.A., et al.; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(21): 2133–42.
 - Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Stelmashenko L.V., Stepanova N.V., Machyulaytene E.R., Salogub G.N., et al. Frequency, characteristics and methods of treatment of peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma, receiving bortezomib (Velcade). *Onkogematologiya. Russian journal (Onkogematologiya).* 2008; 3: 52–62. (in Russian)
 - Votyakova O.M. Multiple myeloma. In: Perevodchikova N.I., ed. Guide to chemotherapy tumor diseases. Moscow: Practical Meditsine; 2011: 362–72. (in Russian)
 - Votyakova O.M., Osmanov D.Sh., Demina E.A., Falaleeva N.A., Byalik T.E., Ryabukhina Yu.E., et al. Use of Velcade in multiple myeloma. *Therapeutic archive. Russian journal (Terapevticheskiy arkhiv).* 2007; 7: 70–3. (in Russian)
 - Davydov M.I., Axel E.M. Statistics malignant neoplasms of Russia and Union of Independent States 2007. *Bulletin of N.N. Blokhin's Russian Cancer Research Center.* 2009; 3(Suppl. 1): 1–156. (in Russian)
 - Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2011* (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Gertsen's Moscow Cancer Institute; 2013. (in Russian)
 - Mendeleeva L.P. Modern treatment of multiple myeloma. *Clinical oncohaematology. Basic research and clinical practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika).* 2009; 1: 64–5. (in Russian)
 - Pokrovskaya O.S., Mendeleeva L.P., Urnova E.S., Gaponova T.V., Galtseva I.V., Kuzmina L.A., et al. Effect of bortezomib on the efficiency of mobilization of hematopoietic stem blood cells in patients with multiple myeloma. *Therapeutic archive. Russian journal (Terapevticheskiy arkhiv).* 2012; 7: 35–41. (in Russian)