

# Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона при лечении пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой

Т.А. Митина<sup>1</sup>, А.К. Голенков<sup>1</sup>, Е.В. Трифонова<sup>1</sup>, Е.В. Катаева<sup>1</sup>, Л.Л. Высоцкая<sup>1</sup>,  
Ю.Б. Черных<sup>1</sup>, С.Г. Захаров<sup>1</sup>, К.А. Белоусов<sup>1</sup>, А.В. Караулов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;  
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Татьяна Алексеевна Митина [mi\\_69@inbox.ru](mailto:mi_69@inbox.ru)

В исследование включены 49 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (ММ), медиана возраста — 55 лет (28–81 год). Статус по шкале Карновского  $\geq 50$  % диагностировали у 31 (63,3 %),  $< 50$  % — у 18 (36,7 %), II стадию по Дьюри–Сальмону — у 2 (4 %), а стадию III — у 47 (96 %). Рецидив обнаружили у 25 (51,0 %), рефрактерность — у 24 (49,0 %) пациентов, из них с первичной резистентностью — 14 (28,6 %). Ранее проведенная терапия включала бортезомибсодержащие программы у всех пациентов в сочетании с талидомидом и аутологичной трансплантацией стволовых клеток (8,1 %). К моменту начала исследования терапия 1-й линии была проведена 30,6 %, 2-й — 36,7 %,  $\geq 3$ -й — 24,4 % пациентов. Леналидомид в предшествующем лечении не использовали. Медиана времени от момента постановки диагноза составила 38,1 (5–114) мес. У всех включенных в исследование пациентов показатели скорости клубочковой фильтрации были выше 50 мл/мин.

Пациентов лечили по оригинальной программе, включающей леналидомид (ревлимид), бортезомиб (велкейд) и преднизолон (РВП). Леналидомид назначали в дозе 25 мг внутрь с 1-го по 14-й дни, бортезомиб — 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни, преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 4-й дни курса. Продолжительность цикла индукционного лечения составляла 48 дней, количество циклов индукции — 7. Всем больным назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 250–375 мг/сут. Включение пациентов происходило с августа 2010 г. по декабрь 2013 г. Непосредственные результаты оценивали по рекомендациям International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; отдаленные результаты: длительность ответа на терапию, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ) — по Каплану–Майеру с использованием статистических программ Biostat. Токсичность оценивали по критериям Национального института рака США (версия 3.0).

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 21,6 мес. После завершения 7 циклов РВП-терапии полный ответ (ПО) получен у 1 (2 %), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — у 4 (8 %), частичный ответ (ЧО) — у 26 (53 %), малый ответ (МО) — у 2 (4 %), стабилизация заболевания — у 8 (16,3 %), прогрессирование заболевания — у 8 (16,3 %) больных. Объективный ответ, включающий ПО + ОХЧО + ЧО, зарегистрировали у 31 (63,1 %); объективный ответ, содержащий МО, — у 33 (67,1 %). Медиана длительности ответа на терапию составила 10,69 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,6–10,73); медиана ВБП — 22,77 мес (95 % ДИ 22,74–22,8); медиана выживаемости при РВП-терапии — 31,9 мес (95 % ДИ 31,88–31,94); медиана ОВ от момента постановки диагноза — 82,02 мес (95 % ДИ 82,00–82,03).

Гематологическая токсичность включала нейтропению II–III степени у 2 (4,1 %), тромбоцитопению 3–4-й группы — у 2 (4,1 %), анемию (гемоглобин  $< 80$  г/л) — у 7 (14,3 %) больных. Уменьшение дозировки препаратов в РВП-комбинации потребовалось у 6 пациентов: в 5 случаях бортезомиб назначили в дозе 1 мг/м<sup>2</sup> на 6-м и 7-м циклах терапии в связи с полинейропатией и в 1 наблюдении дозу преднизолона уменьшили до 50 мг/м<sup>2</sup> с 5-го по 7-й циклы из-за возникающего беспокойства и тревоги. Из проявлений негематологической токсичности следует отметить пневмонию у 4 (8,17 %), Herpes Zoster — у 2 (4,1 %), диарею — у 5 (10,2 %), аритмии — у 2 (4,1 %), полинейропатию II–III степени — у 5 (10,2 %) больных. У 1 (2 %) пациента диагностировали тромбоэмболию легочной артерии. Предложенная программа РВП показала свою эффективность во 2-й линии терапии ММ, ее использование в клинической практике позволяет решить в настоящее время проблему лечения рецидивирующей/резистентной к бортезомибсодержащим программам ММ.

**Ключевые слова:** множественная миелома, ревлимид, бортезомиб, леналидомид, преднизолон, резистентность, рецидив

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-8-14

## Efficacy of lenalidomide, bortezomib, and prednisolone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma

T.A. Mitina<sup>1</sup>, A.K. Golenkov<sup>1</sup>, E.V. Trifonova<sup>1</sup>, E.V. Kataeva<sup>1</sup>, L.L. Vysotskaya<sup>1</sup>, Yu.B. Chernykh<sup>1</sup>,  
S.G. Zakharov<sup>1</sup>, K.A. Belousov<sup>1</sup>, A.V. Karaulov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8 Build. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

49 patients aged 28 to 81 years old (median age of 55 years old) with relapsed or refractory multiple myeloma (MM) were enrolled in the study. The relapse was diagnosed in 25 (51 %) patients, the refractory disease was determined in 24 (49 %) patients (including pri-

mary refractory disease in 14 (28.6 %) patients). The prior therapy for all patients included bortezomib-based treatment in combination with thalidomide and autologous stem cell transplantation (8.1 %). Lenalidomide had not been used in the previous therapeutic regimens. All patients were given the original treatment regimen, which included lenalidomide, bortezomib, and prednisolone (RVP). The therapy was made up of seven induction cycles with each one lasting for 48 days. Length of courses was 14 days. After seven cycles of RVP therapy were over, such results were achieved: complete response (CR) in 1 (2 %) patient; very good partial response (VGPR) in 4 (8 %) patients; partial response (PR) in 26 (53 %) patients; minimal response (MR) in 2 (4 %) patients; stable disease (SD) in 8 (16.3 %) patients, and progressive disease (PD) in 8 (16.3 %) patients. The objective response rate, including CR+VGPR+PR, was obtained in 31 (63.1 %) patients. The objective response rate, including MR, was seen in 33 (67.1 %) patients. Hematological and non-hematological toxicities were moderate. Taking into account the above, the RVP therapeutic regimen has demonstrated its efficacy as a second-line therapy for MM, and its clinical use can solve the problem of relapsed/refractory to bortezomib-based regimens MM management.

**Key words:** multiple myeloma, revlimid, bortezomib, lenalidomide, prednisolone, refractory, relapse

## Введение

В настоящее время арсенал противоопухолевых препаратов для лечения множественной миеломы (ММ) пополнился новыми лекарственными средствами, такими как ингибитор протеасом бортезомиб, иммуномодуляторы талидомид и леналидомид, а также препараты следующего поколения — карфилзомиб и помалидомид. Их эффективность изучали в клинических исследованиях с участием пациентов, рецидивирующих или резистентных к предшествующей противоопухолевой терапии. Применение бортезомиба или его комбинаций с алкераном и антрациклинами во 2-й и последующих линиях терапии давало хорошие непосредственные и отдаленные результаты [1, 2]. Проблема лечения ММ усложнилась, когда участились случаи рецидивирующей/резистентной к бортезомибсодержащим программам ММ, что потребовало применения новых препаратов.

Наши исследования, касающиеся изучения эффективности программы ВМП (бортезомиб (велкейд) + алкеран (мелфалан) + преднизолон) у пациентов с впервые выявленной ММ, показали, что при прогрессии или рецидиве заболевания возобновление программы ВМП в режиме противорецидивной индукции также может быть эффективно. При этом медиана общей выживаемости (ОВ) от момента постановки первичного диагноза составляла 82 мес [3].

В последнее время стали публиковаться работы об эффективности бортезомиба, леналидомида и дексаметазона при рецидивирующей/резистентной к бортезомибсодержащим программам ММ [4, 5].

Как правило, изучению эффективности комбинаций новых противоопухолевых препаратов в клинических исследованиях предшествует их фармакодинамическая оценка в культурах опухолевых клеток *in vitro*. Доклинические исследования показали, что при комбинировании леналидомида, бортезомиба и преднизолона возникает синергизм их противоопухолевого действия на клетки ММ [6, 7]. Эти результаты послужили основанием для изучения клинической эффективности данной комбинации препаратов в программе лечения резистентной или рецидивирующей ММ [4]. Названная комбинация показала хорошую активность в 1-й линии терапии ММ [8–13], а также во 2-й и по-

следующих линиях, причем при резистентной и рецидивирующей ММ комбинация леналидомид + велкейд + дексаметазон была более эффективна, чем леналидомид + дексаметазон или велкейд + дексаметазон. Леналидомид можно заменить талидомидом [14–17].

Мы провели собственное исследование, чтобы оценить клиническую эффективность 3-компонентной комбинации препаратов — леналидомид (ревлиמיד) + бортезомиб (велкейд) + преднизолон (РВП) — у пациентов с ММ, рецидивирующей или резистентной к бортезомибсодержащим программам лечения.

Предварительно мы изучили фармакодинамические характеристики данной комбинации в клинических условиях на основании иммунологического мониторинга свободных легких цепей (ОСЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки крови в процессе курса РВП-терапии [18]. Известно, что период полураспада свободных легких цепей в организме человека составляет от 2 до 4 ч [19]. Следовательно, через 4 ч после достижения максимальной концентрации в плазме и взаимодействия с опухолевыми клетками можно зафиксировать падение концентрации ОСЛЦ в крови пациента.

Наши исследования показали, что после внутривенного введения 1,3 мг/м<sup>2</sup> бортезомиба, приема внутрь 25 мг леналидомида и 60 мг/м<sup>2</sup> преднизолона через 24 ч медиана концентрации ОСЛЦ у рецидивирующих и резистентных к предшествующей химиотерапии пациентов снижалась на 28 %. Более значительное снижение медианы концентрации ОСЛЦ происходило на 14-й день курса — на 62 %. Из 16 пациентов фармакодинамическая эффективность в реальном времени была зафиксирована у 7 (44 %) по критерию снижения ОСЛЦ  $\geq 60$  %. На основании этого мы сделали вывод, что данная комбинация препаратов, реализованная в 14-дневном курсе лечения, эффективна и может быть использована в дальнейших клинических исследованиях [18].

## Материалы и методы

В проведенном проспективном одноцентровом клиническом исследовании II фазы изучали эффективность и безопасность программы с применением леналидомида, бортезомиба и преднизолона у 49 пациентов с ММ, резистентной или рецидивирующей на предшествующей линии химиотерапии.

В исследование включили 49 пациентов (табл. 1) с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Медиана возраста больных составила 55 лет (28–81 год). Статус по шкале Карновского  $\geq 50$  % диагностировали у 31 (63,3 %),  $< 50$  % – у 18 (36,7 %), II стадию по Дьюри–Сальмону – у 2 (4 %), III стадию – у 47 (96 %). Рецидив диагностирован у 25 (51 %), рефрактерность – у 24 (49 %) пациентов (вместе с первичной резистентностью у 14 (28,6 %)). Предшествующая терапия включала бортезомибсодержащие программы у всех пациентов в сочетании с талидомидом и аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТСК) (8,1 %). К моменту начала исследования терапия 1-й линии была проведена у 30,6 %, 2-й – у 36,7 %,  $\geq 3$ -й – у 24,4 % пациентов. Леналидомид в предшествующем лечении не использовали. Медиана времени от момента постановки диагноза составила 38,1 (5–114) мес.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов (набор пациентов проводился с 08.2010 по 12.2013)

Показатель	Значение
Число пациентов, <i>n</i>	49
Медиана возраста, лет	55,3 (28–81)
Пол	Мужчины – 28; женщины – 21
Миелома (иммунохимический тип), <i>n</i> (%)	Гл – 5 (10,2 %); Гк – 31 (63,2 %); Ал – 1 (2 %); Ак – 7 (14,2 %); ВЖ – 5 (10,2 %)
Стадия (по Дьюри–Сальмону), <i>n</i> (%)	II – 2 (4 %), III – 47 (96 %)
Двигательная активность по шкале Карновского, <i>n</i> (%)	$\geq 50$ % – 31 (63,3 %); $< 50$ % – 18 (36,7 %)
Статус заболевания, <i>n</i> (%)	Рецидив – 25 (51 %); рефрактерность 24 (49 %)
Среднее время до начала терапии РВП, мес	38,1 (5–114)
Предшествующая терапия, <i>n</i> (%)	1-я линия – 15 (30,6 %), из них 14 – с первичной резистентностью; 2-я линия – 18 (36,7 %), из них 9 – с рефрактерным рецидивом; 3-я линия и более – 12 (24,4 %); аутоТСК – 4 (8,1 %)
Курсы предшествующей терапии	VMP; Vel; VCP; PAD; VD; M-2; VMPT; аутоТСК

Наше одноцентровое проспективное клиническое исследование включено в план научных исследований МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, все пациенты подписали информированное согласие.

Включение пациентов происходило с августа 2010 г. по декабрь 2013 г. Оценку результатов осуществляли по категориям непосредственных результатов [20]: частичный ответ (ЧО), очень хороший частичный ответ (ОХЧО), полный ответ (ПО); а также отдаленных резуль-

татов: длительность ответа на терапию, выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ (на РВП-терапии и от момента постановки диагноза) – по Каплану–Майеру с использованием статистических программ Biostat. Токсичность оценивали по критериям Национального института рака США (версия 3.0).

Программа лечения включала леналидомид, бортезомиб и преднизолон (РВП). Леналидомид назначали в дозе 25 мг внутрь с 1-го по 14-й дни, бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни, преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 4-й дни курса. Продолжительность цикла индукционного лечения составляла 48 дней, число циклов индукции – 7. После завершения 7-циклового периода лечения пациентам с объективным ответом или стабилизацией болезни предполагалось проведение поддерживающего лечения с интервалом между курсами 3 мес. При развитии осложнений  $\geq$  III степени, связанных с лечением, дозу препаратов уменьшали до нормализации показателей. Всем больным назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 250–375 мг/сут.

В связи с полинейропатией назначали препараты витаминов группы В. При наличии показаний допускали назначение эритропоэтинов, бисфосфонатов, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

### Результаты

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 21,6 мес. После завершения 7 циклов РВП-терапии ПО был получен у 1 (2 %), ОХЧО – у 4 (8 %), ЧО – у 26 (53 %), малый ответ (МО) – у 2 (4 %), стабилизация заболевания – у 8 (16,3 %), прогрессия заболевания отмечена у 8 (16,3 %) пациентов. Объективный ответ, включающий ПО + ОХЧО + ЧО, зарегистрирован у 31 (63,1 %); объективный ответ, включающий МО, – у 33 (67,1 %) (табл. 2).

**Таблица 2.** Оценка ответа на терапию по международным критериям B. Durie et al.

Ответ на терапию	Число пациентов, <i>n</i> (%)
ПО	1 (2)
ОХЧО	4 (8,1)
ЧО	26 (53)
МО	2 (4)
Стабилизация	8 (16,3)
Прогрессирование	8 (16,3)
ПО + ОХЧО + ЧО	31 (63,1)
Объективный ответ + МО	33 (67,1)

Медиана длительности ответа на терапию составила 10,69 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,6–10,73) (рис. 1); медиана ВБП – 22,77 мес (95 % ДИ 22,74–22,8) (рис. 2); медиана ОВ на РВП-тера-

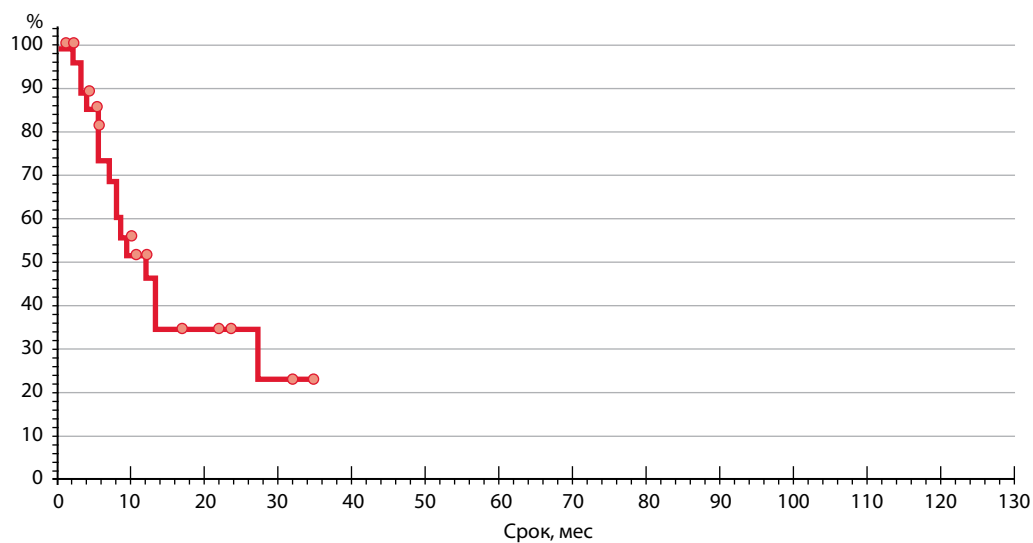


Рис. 1. Длительность ответа на РВП-терапию (медиана 10,69 мес; 95 % ДИ 10,66–10,73)

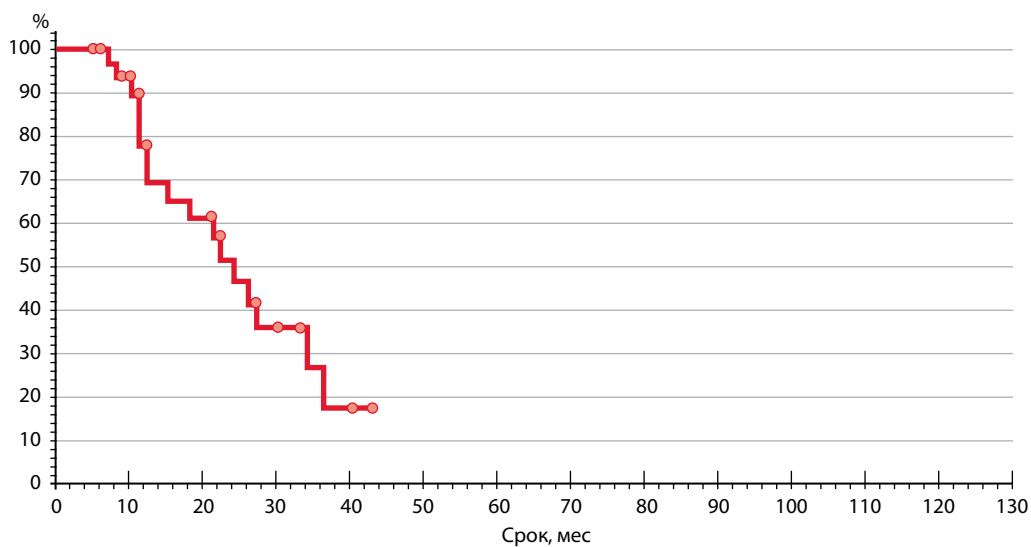


Рис. 2. ВВП (медиана 22,7 мес; 95 % ДИ 22,74–22,8)

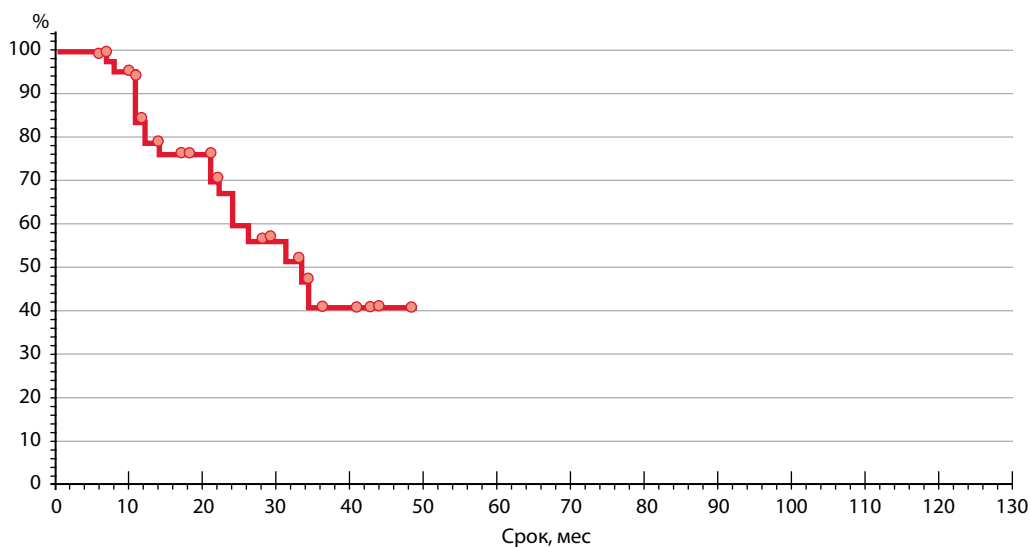


Рис. 3. ОВ на РВП-терапии (медиана 31,9 мес; 95 % ДИ 31,88–31,94)

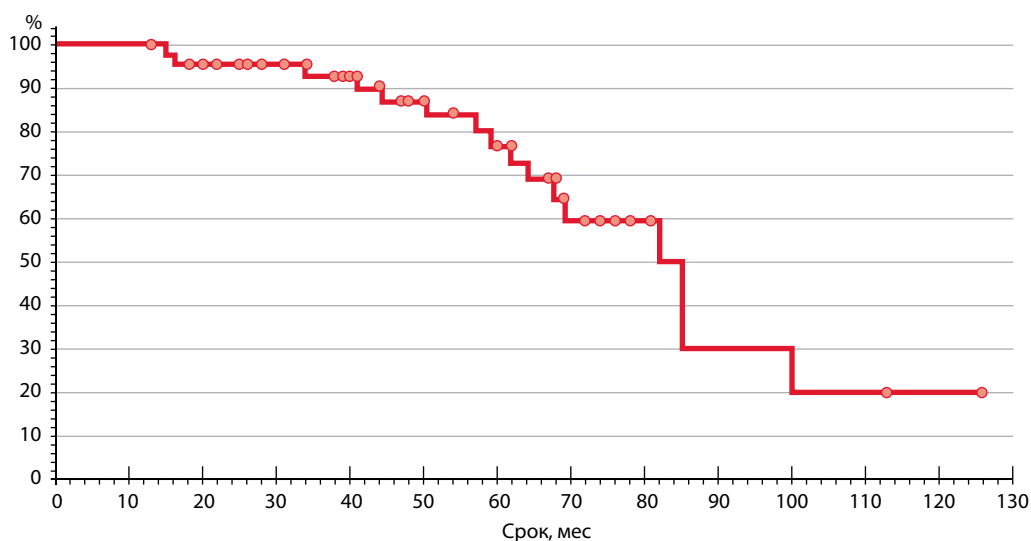


Рис. 4. ОВ от момента постановки первичного диагноза (медиана 82,02 мес; 95 % ДИ 82,00–82,03)

пии — 31,9 мес (95 % ДИ 31,88–31,94) (рис. 3); медиана ОВ с момента постановки диагноза — 82,02 мес (95 % ДИ 82,00–82,03) (рис. 4).

Гематологическая токсичность включала нейтропению II–III степени у 2 (4,1 %), тромбоцитопению III–IV степени — у 2 (4,1 %), анемию (гемоглобин < 80 г/л) — у 7 (14,3 %) больных. Уменьшение дозировки препаратов в РВП-комбинации потребовалось у 6 пациентов. В 5 случаях бортезомиб назначили в дозе 1 мг/м<sup>2</sup> на 6-м и 7-м циклах терапии в связи с полинейропатией. В 1 наблюдении дозу преднизолона уменьшили до 50 мг/м<sup>2</sup> с 5-го по 7-й циклы из-за возникающего беспокойства и тревоги. Из проявлений негематологической токсичности следует отметить пневмонию у 4 (8,17 %), Herpes Zoster — у 2 (4,1 %), диарею — у 5 (10,2 %), аритмии — у 2 (4,1 %), полинейропатию II–III степени — у 5 (10,2 %) пациентов. В 1 наблюдении диагностирована тромбоэмболия легочной артерии, которая была купирована введением тромбоэмболических препаратов. Через 1 мес после купирования тромбоэмболии было продолжено лечение по схеме РВП в сочетании с варфарином.

### Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой эффективности программы с применением леналидомида, бортезомиба и преднизолона.

Анализ гематологической и негематологической токсичности не показал превышения этих показателей по всем изученным позициям среди бортезомибсодержащих программ и комбинаций, включавших иммуномодуляторы, опубликованных в литературе [4].

Сравнение противоопухолевой активности и токсичности данной 3-компонентной комбинации препаратов свидетельствует о высокой противоопухолевой избирательности данной программы. Следует отметить, что использовались максимальные дозиро-

ки бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup>) в 1, 4, 8 и 11-й дни внутривенно и леналидомида (25 мг/сут в течение 14 дней).

Невысокая токсичность программы, по-видимому, была связана с продолжительным циклом лечения, составляющим 48 дней, и использованием преднизолона вместо дексаметазона. Это одно из главных отличий нашей оригинальной программы по сравнению с аналогами, опубликованными в литературе [4].

Оценивая эффективность и токсичность данной комбинации препаратов, следует обратить внимание на достаточно тяжелую группу пациентов, включенных в исследование. Так, например, III стадия болезни по Дьюри–Сальмону была диагностирована у 96 % пациентов, статус по шкале Карновского < 50 % — у 36,7 %, среднее время от начала РВП-терапии составило 38,1 мес. Рецидивы и резистентность зафиксировали у всех больных, включенных в данное исследование, причем после 3 линий терапии у 24,4, а 8,1 % была проведена аутоТСК. Важно подчеркнуть, что предшествующее лечение включало бортезомибсодержащие программы у всех, а талидомид — только у 4 (8,2 %) пациентов.

Прежде чем начать клиническое исследование по изучению эффективности и токсичности новой комбинации противоопухолевых препаратов и программ ее применения, необходимо сформулировать основную идею для ее реализации. Одной из главных предпосылок данной работы была возможность усилить противоопухолевый эффект комбинации леналидомид + бортезомиб, что отражено в опубликованных работах [5, 10, 12, 17].

Кроме того, удлинение циклов лечения в исследуемой программе у пациентов с осложненным течением болезни снижало токсический эффект. Эту идею подтвердили полученные результаты исследования. Использование преднизолона вместо дексаметазона, который в настоящее время чаще применяется в противоопухолевых комбинациях, позволило улучшить переносимость данной программы.



Достаточно трудная проблема — сравнение полученных результатов с опубликованными данными других авторов. Это связано с разнородными группами пациентов, различной структурой индукционного периода. Тем не менее полученные непосредственные и отдаленные результаты в нашем исследовании свидетельствуют об их сопоставимости с результатами других авторов [4].

Эффективность нашей РВП-программы — объективный факт, так как положительные результаты лечения были получены у резистентных/рецидивирующих пациентов с мультилинейной предлеченностью. Эффективность лечения не зависела от возраста и стадии заболевания.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность оригинальной 3-компонентной комбинации препаратов — леналидомид + бортезомиб + преднизолон. Ее можно использовать в качестве 2-й и последующих линий лечения ММ при резистентности к бортезомибсодержащим программам, талидомиду и аутоТСК.

В то же время доказанная высокая противоопухолевая эффективность программ, включающих ленали-

домид в 1-й линии терапии ММ (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон), создает предпосылки для поиска более эффективных комбинаций для последующего лечения [12]. В связи с этим можно ориентироваться на опубликованные работы, показывающие эффективность 4-компонентной программы: леналидомид + бортезомиб + дексаметазон + пегилированный липосомальный доксорубин в 1-й и 2-й линиях лечения ММ [10, 21]. Показано также, что добавление к этой комбинации циклофосфида вместо пегилированного липосомального доксорубина не увеличивает ее эффективность [22, 23].

В наших работах, опубликованных ранее, также показано, что добавление циклофосфида к 3-компонентной комбинации бортезомиб + мелфалан + преднизолон не увеличивало ее противоопухолевую активность [1].

Предложенная РВП-программа показала свою эффективность во 2-й линии терапии ММ, и ее использование в клинической практике позволяет решить проблему лечения рецидивирующей/резистентной к бортезомибсодержащим программам ММ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Митина Т.А., Голенков А.К., Катаева Е.В. и др. Эффективность бортезомиба и бортезомибсодержащих программ лечения больных рецидивирующей и резистентной множественной миеломой. Терапевтический архив 2010;82(7):57–61. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Kataeva E.V. et al. The efficacy of bortezomib and bortezomib-containing treatment for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archives* 2010;82(7):57–61. (In Russ.)].
2. Голенков А.К., Барышников А.Ю., Караулов А.В., Митина Т.А. Лечение множественной миеломы. М., 2009. [Golenkov A.K., Baryshnikov A.Yu., Karaulov A.V., Mitina T.A. *Treatment of multiple myeloma*. Moscow, 2009. (In Russ.)].
3. Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В. и др. Эффективность бортезомиба, мелфалана и преднизолона (ВМП) у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. Medline.ru 2013;14:1030–50. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Trifonova E.V. et al. The efficacy of bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medline.ru* 2013;14:1030–50. (In Russ.)].
4. Richardson P.G., Wanling X., Sundar J. et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patient with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123(10):1461–8.
5. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Эффективность леналидомида при рефрактерных/резистентных формах множественной миеломы. Онкогематология 2012;(1):6–14. [Bessmel'tsev S.S., Karyagina E.V., Stel'mashenko L.V. et al. The efficacy of lenalidomide in refractory/resistant multiple myeloma. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2012;(1):6–14. (In Russ.)].
6. Mitsiades N., Mitsiades C.P., Poulaki V. et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002;99(12):4525–30.
7. Hideshima T., Richardson P., Chauhan D. et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001;61(7):3071–6.
8. Moreau P., Avet-Loiseau H., Facon T. et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118(22):5752–8.
9. Harousseau J.L., Attal M., Avet-Loiseau H. et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4621–9.
10. Jakubowiak A.J., Griffith K.A., Reece D.E. et al. Lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a phase 1/2 Multiple Myeloma Research Consortium trial. *Blood* 2011;118(3):535–43.
11. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):29–37.
12. Richardson P.G., Weller E., Lonial S. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116(5):679–86.
13. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S 0232). *Blood* 2010;116(26):5838–41.
14. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after,

- double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376(9758):2075–85.
15. Garderet L., Iacobelli S., Moreau P. et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005–04 Randomized Phase III Trial from chonic Leukemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2475–82.
16. Rosinol L., Orio A., Teruel A. et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120(8):1589–96.
17. Wang A., Duan Q., Liu X. et al. Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide vs bortezomib or lenalidomide/thalidomide — containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2010;91(11):1779–84.
18. Митина Т.А., Голенков А.К., Яздовский В.В. и др. Кинетика свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у пациентов с множественной миеломой в процессе проведения курсов химиотерапии, включающих леналидомид. *Иммунология* 2014;35(6):29–33. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Yazdovskiy V.V. et al. Kinetics of serum free immunoglobulin light chains in patients with multiple myeloma during chemotherapy, including lenalidomide. *Immunologiya = Immunology* 2014;35(6):29–33. (In Russ.)].
19. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P. et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361(9356):489–91.
20. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467–73.
21. Kumar S., Flinn I., Richardson P.G. et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118(3):543–5.
22. Offidani M., Corvatta L., Polloni C. et al. Thalidomide, dexamethasone, Doxil and Velcade (ThaDD-V) followed by consolidation/maintenance therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol* 2011;90(12):1449–56.
23. Ludwig H., Viterbo L., Greil R. et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(2):247–55.