

БОРТЕЗОМИБ (ВЕЛКЕЙД) И МЕЛФАЛАН С ПРЕДНИЗОЛОНОМ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

С.С. Бессмельцев¹, Л.В. Стельмашенко¹, Н.В. Степанова², К.М. Абдулкадыров¹,
Г.Н. Салогуб², Е.Р. Мачулайтене², Е.В. Карягина³

¹ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Росмедтехнологий, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова;

³Городская больница №15, Санкт-Петербург

Контакты: Станислав Семенович Бессмельцев bsshem@hotmail.com

Для лечения 24 больных с впервые выявленной множественной миеломой (ММ) использован бортезомиб (велкейд) в сочетании с мелфаланом и преднизолоном [МР (VMP)]. Медиана возраста больных составила 73 года (65–83 года). При применении программы велкейд + МР ответ составил 62,4%, а доля полных ремиссий (ПР) + близких к полной (бПР) — 33,2%. Медиана продолжительности ПР достигла 10,3 мес. Побочные эффекты бортезомиба предсказуемы и управляемы. В преобладающем большинстве случаев наблюдались астения, нейропатия, нейтропения и анемия. Серьезные осложнения встречались крайне редко. Результаты использования VMP позволяют считать его новым стандартом лечения больных с впервые выявленной ММ. Программа является эффективной для пациентов старше 75 лет.

Ключевые слова: бортезомиб, множественная миелома, терапия 1-й линии, полная ремиссия, общая выживаемость, нейропатия

Bortezomib (velcade) plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma

S.S. Bessmeltsev¹, L.V. Stelmashenko¹, N.V. Stepanova², K.M. Abdulkadyrov¹, G.N. Salogub², E.R. Machulaitene², E.V. Kariagina³

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg;

²St.-Petersburg State Pavlov Medical University; ³City Hospital 15, St.-Petersburg

We used the bortezomib (velcade) plus MP (VMP) in 24 previously untreated patients with multiple myeloma (MM). The patients had a median age of 73 years (range, 65–83 years). For patients who received velcade plus MP the overall response rate was 62.4%. 33.2% patients achieved complete remission (CR+n-CR). The median duration of the CR was 10.3 months. Side effects were predictable and manageable. The most common adverse events reported were asthenia, neuropathy, neutropenia and anemia. Serious adverse events were rare. These results establish VMP as a new standard of care in elderly untreated patients with multiple myeloma. VMP is highly active and well tolerated in elderly patients (> 75 years) with newly diagnosed multiple myeloma.

Key words: bortezomib, multiple myeloma, initial treatment, complete remission, overall survival, neuropathy

Для лечения пожилых пациентов с множественной миеломой (ММ) в течение многих лет в преобладающем большинстве случаев использовали комбинацию мелфалана с преднизолоном (МР), которая считалась золотым стандартом. Благодаря многочисленными исследованиями было убедительно доказано, что при стандартной терапии МР частота объективного ответа составляет 50–56%, доля полных ремиссий (ПР) — около 5%, а медиана выживаемости не превышает 3 лет [1–3]. В последние годы все большее значение придается двум новым классам лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью (талидомиду и леналидомиду) и ингибиторам протеасомы (бортезомибу) [4]. Применение различных лекарственных комбинаций из дексаметазона, талидомида, леналидомида и бортезомиба у больных с впервые выявленной ММ позволяет добиться положительного ответа в 80–90% случаев с достижением ПР

в 10–32% [5, 6]. Внедрение в клиническую практику бортезомиба, обладающего выраженной противоопухолевой активностью, совершенно изменило подход к лечению больных ММ и дало возможность более оптимистично взглянуть на это тяжелое заболевание [7, 8]. У больных старше 65 лет хорошо зарекомендовала себя схема VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). По данным M.V. Mateos и соавт. [9], объективный ответ при использовании этой комбинации препаратов достигает 89%, в том числе у 32% больных наблюдалась ПР. Крупное многоцентровое исследование III фазы VISTA, включившее 682 пожилых пациента с впервые выявленной ММ, было посвящено сравнению эффективности VMP и МР [10]. Превосходство VMP над МР было продемонстрировано по всем анализируемым показателям: времени до прогрессии болезни, беспрогрессивной выживаемости, общей выживаемости, времени до начала следующей терапии, частоте ПР.

Так, при применении VMP доля ПР составила 30%, а при применении МР — 4%, время до прогрессии — 24 и 16,6 мес, 2-летняя общая выживаемость — 82,6 и 69,5% соответственно. Медиана продолжительности ответа в группе больных, получавших бортезомиб, также была гораздо выше (19,9 мес против 13,1 мес) [10].

Ранее мы уже сообщали о нашем первом опыте применения программы VMP у больных пожилого возраста [11]. Объективный ответ, по результатам исследования, составил 60%, включая 30% ПР; 6-месячная выживаемость больных — 100%, 1-летняя — 90%. В настоящей работе мы представляем новые результаты исследования по оценке эффективности VMP у пожилых больных с впервые выявленной ММ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 24 больных с впервые установленной ММ в возрасте 65–83 лет, которые получали лечение в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербургском ГМУ им. акад. И.П. Павлова и ГБ №15. Диагноз ММ подтверждался высоким содержанием общего белка в сыворотке крови; выявлением при электрофорезе сывороточных белков М-градиента при парапротеинемических вариантах заболевания или экскреции легких цепей с мочой (более 1,0 г/сут) при миеломе Бенс-Джонса; результатами миелограммы (количество плазматических клеток > 10%), гистологического исследования трепаната подвздошной кости (миеломноклеточные разрастания) и рентгенографией костей скелета (остеопороз и очаги деструкции в плоских костях, компрессионные переломы тел позвонков). Длительность заболевания перед включением больных в протокол VMP колебалась от 3 до 9 мес. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных ММ (n=24)

Характеристика	Значение
Средний возраст, лет	73 (65–83)
Больные ≥ 75 лет	11
Мужчины/женщины	10/14
Варианты:	
G/A	15/7
Бенс-Джонса	2
Стадии ММ по Durie, Salmon	
II/III степень	10/14
Подстадии:	
A/B	16/8

Больные в качестве индукционной терапии получали программу VMP: 1–4-й циклы включали велкейд 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28, 32-й дни и мелфалан 9 мг/м² + преднизолон 60 мг/м² в 1–4-й дни. В 5–9-м циклах велкейд назначался по 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 22, 29-й дни и мелфалан 9 мг/м² + преднизолон 60 мг/м² в 1–4-й дни. На момент подведения итогов исследования каждый больной получил от 4 до 9 циклов программы.

Результаты лечения больных ММ оценивали с использованием критериев ЕВМТ [12]. Выделяли ПР, частичную ремиссию (ЧР), минимальный ответ (МО) и стабилизацию опухолевого процесса. Для уточнения полноты ремиссии использовали тест иммунофиксации, что позволяло верифицировать у больных ПР при отрицательном результате теста либо близкую к полной ремиссию (бПР) при положительном результате. Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 6.0 в среде Windows XP. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана–Майера. Вычисляли время общей выживаемости (промежуток времени от даты включения в протокол среди всех больных до смерти от любой причины или до даты последней явки больного), бессобытийной (промежуток времени от момента включения в протокол среди ответивших больных до любого события — прогрессии, перехода на другую линию терапии, рецидива, смерти от любой причины) и безрецидивной (временной промежуток от даты констатации ПР до даты рецидива или последней явки больного) выживаемости. Кроме того, определяли время до прогрессирования заболевания — срок от даты включения в протокол до даты первого обнаружения прогрессии заболевания (или рецидива) у больных, достигших ответа. Медиану выживаемости вычисляли с использованием 50-го перцентиля функции выживаемости. Для сравнения кривых выживаемости в группах больных применяли Long-rank-тест, а для отдельных показателей — Spearman-rank-тест. Различие считали статистически достоверным при $p < 0,05$. Токсичность велкейда оценивали согласно критериям ВОЗ.

Результаты

При использовании программы VMP отчетливый положительный ответ независимо от стадии болезни и функции почек получен у 15 (62,4%) из 24, а с учетом МО — у 18 (74,9%) больных. При этом суммарный показатель ПР+бПР составил 33,2%, еще у 7 (29,2%) пациентов достигнута ЧР (рис. 1). Только у 2 (8,4%) больных лечение оказалось неэффективным. Продолжительность ПР на момент обсчета результатов исследования колебалась от 4 до 14 мес, ЧР — от 3 до 14 мес. Однако, как видно из рис. 2, медиана длительности ПР (10,3 мес) была выше, чем ЧР (8 мес) и МО (5 мес) ($p < 0,05$).

Период наблюдения за больными, вошедшими в исследование, широко варьировал и на момент

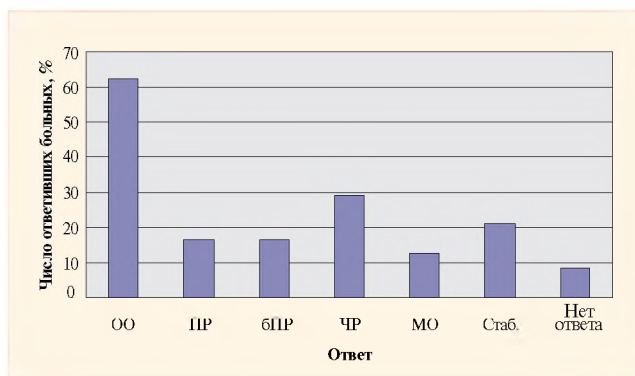


Рис. 1. Результаты лечения больных ММ по программе VMP; ОО — объективный ответ (ПР+БПР+ЧР); Стаб. — стабилизация

анализа результатов лечения колебался от 5 до 24 мес ($n=20$) и от 28 до 38 мес ($n=4$). В течение 1-го года наблюдения в живых оставались 91,7%, 2-го — 87,5% больных, включенных в протокол. Кривая общей выживаемости пациентов за весь период наблюдения показана на рис. 3а, из которого видно, что медиана общей выживаемости по Каплану–Майеру не достигнута. Мы также оценили общую выживаемость больных ММ в разных возрастных группах, т. е. в группе лиц в возрасте < 75 лет и ≥ 75 лет. Установлено, что эффективность программы VMP достаточно высокая в различных возрастных группах. Как показано на рис. 3б, медиана выживаемости в обеих возрастных группах не достигнута, хотя выживаемость существенно выше у пациентов в возрасте < 75 лет. В течение 2 лет наблюдения за больными, вошедшими в исследование, оказалось, что среди пациентов в возрасте < 75 лет оставалось в живых 92,3%, а > 75 лет — 81,8% ($p < 0,05$; Spearman-rank-тест).

Медиана бессобытийной выживаемости всех пациентов за этот же период наблюдения также не достигнута (рис. 4а). Мы вычислили время до прогрессирования болезни среди всех больных ММ, по-

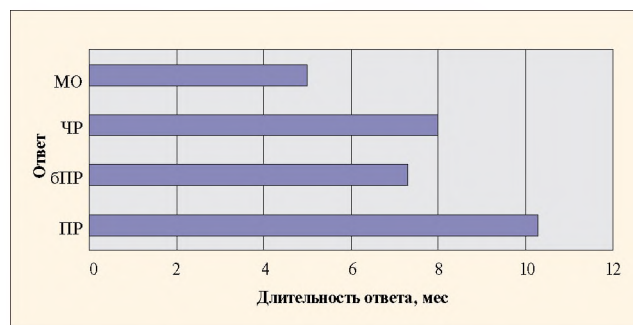


Рис. 2. Длительность ответа (медиана) у больных ММ, получавших лечение по схеме VMP

лучавших терапию VMP. Как видно из рисунка 4б, прогрессирование наблюдалась лишь у 1 пациента.

В целом лечение по программе VMP больными ММ переносилось удовлетворительно (табл. 2). Мы уже сообщали о побочных эффектах велкейда при использовании его как в качестве 1-й линии терапии, так и при рефрактерных/рецидивирующих формах ММ [11,13]. Чаще всего наблюдался астенический синдром, тяжесть которого не превышала I–II степени. Все больные, несмотря на появление усталости, могли продолжать лечение. Значительно реже встречались гастроинтестинальные проявления (тошнота, рвота, диарея, боли в животе). Изредка регистрировалась гипергликемия, гипертония или ортостатическая гипотония.

Частым осложнением при применении велкейда была периферическая нейропатия (ПН), которая наблюдалась у 9 (37,5%) из 24 больных, получавших VMP. Появление первых симптомов ПН у 2 пациентов зарегистрировано после 1 цикла VMP, у остальных — после 3–5 циклов лечения. У 5 (20,8%) больных диагностирована нейропатия I–II степени токсичности, у 4 (16,7%) — III–IV степени. Заметим, что у 5 (20,8%) из 24 больных, вошедших в исследование, уже исходно наблюдались призна-

Рис. 3. Общая выживаемость больных ММ, получавших лечение по схеме VMP: а — все пациенты; б — в зависимости от возраста (до 75 лет и старше)

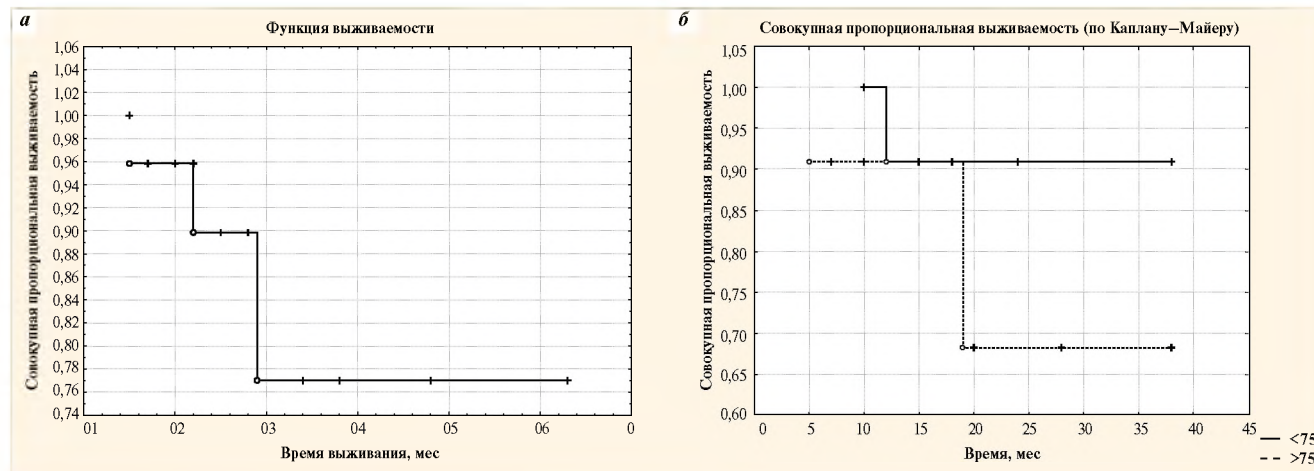


Рис. 3. Общая выживаемость больных ММ, получавших лечение по схеме VMP: а — все пациенты; б — в зависимости от возраста (до 75 лет и старше)

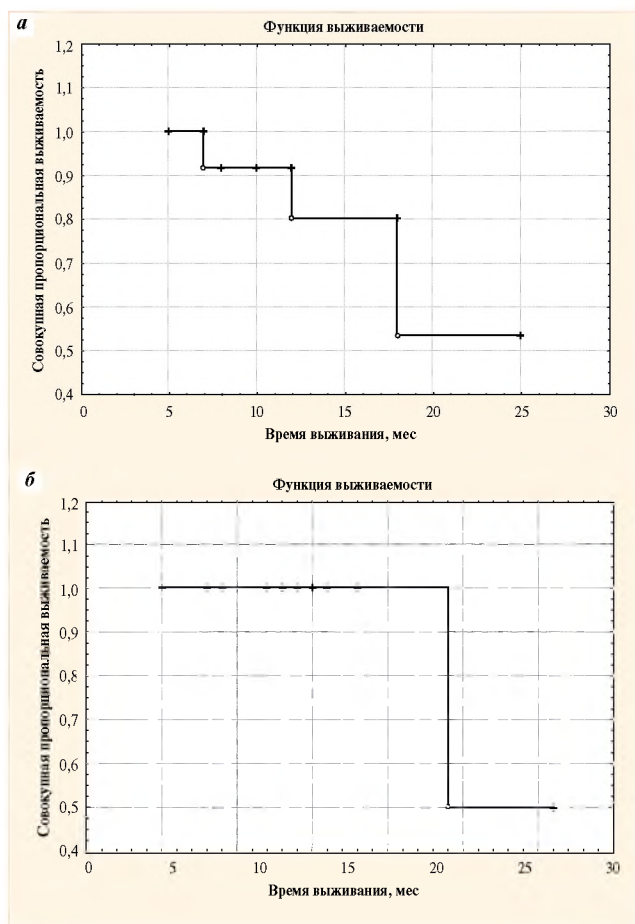


Рис. 4. Выживаемость больных ММ, получавших терапию по схеме VMP: а – бессобытийная; б – время до прогрессирования ММ

ки сенсорной нейропатии I степени, в том числе у 2 больных они были вызваны длительно текущим сахарным диабетом.

У 3 из этих пациентов на фоне использования VMP-терапии наблюдалось нарастание симптоматики ПН с максимальной выраженностью после 3–5 циклов. У остальных 2 больных исходная дистальная сенсорная нейропатия I и II степени не имела тенденции к нарастанию. На момент анализа результатов лечения они успешно прошли 4 цикла VMP, а признаки ПН, наоборот, были купированы через 1 мес на фоне сопроводительной терапии. Таким образом, только у 4 из 9 пациентов не выявлено признаков ПН перед началом проведения циклов VMP, они возникли в последующем.

Лечение ПН, как известно, достаточно сложная задача. При выявлении у больных признаков ПН мы в первую очередь руководствовались рекомендациями по коррекции дозы бортезомиба [14]. Сенсорная нейропатия I степени не влияла на ход лечения больных. В случае нейропатии I степени с болевым синдромом или II степени производилась редукция дозы велкейда на 1 уровень (с 1,3 до 1,0 мг/м²). Развитие нейропатии III степени либо II степени с нейропатическими болями было основа-

Таблица 2. Побочные эффекты у больных ММ, получавших терапию по схеме VMP (n = 23)

Побочные эффекты	Число больных (%)
Астенический синдром (усталость, недомогание, слабость)	11 (45,8)
Тошнота	7 (29)
Рвота	4 (16,7)
Жидкий стул	3 (12,5)
Боли в эпигастриальной области	2 (8,3)
Гипергликемия	3 (12,5)
Периферическая нейропатия	9 (37,5)
I степень	3 (12,5)
II степень	2 (8,3)
III степень	3 (12,5)
IV степень	1 (4,2)
Лихорадка	3 (12,5)
Инфекции	6 (25)
конъюнктивит	1
цистит	1
herpes zoster	2
острая респираторная аденовирусная инфекция	1
бронхит	1
Гипертензия	2 (8,3)
Ортостатическая гипотония	3 (12,5)
Артралгии	2 (8,3)
Анемия	6 (25)
I–II степень	3 (12,5)
III степень	3 (12,5)
Нейтропения	11 (45,8)
I–II степень	6 (25)
III степень	4 (16,6)
IV степень	1 (4,2)
Тромбоцитопения	11 (45,8)
II степень	5 (20,8)
III степень	4 (16,7)
IV степень	2 (8,3)

нием для временного прекращения терапии, а в последующем — редукции дозы велкейда на 2 уровня (до 0,7 мг/м²). Одновременно, уже при обнаружении признаков сенсорной нейропатии I степени, больным назначали витамины группы В, мильгамму, иногда α-липоевую кислоту (Тиогамма, Тиоктацид). При нарастании симптоматики ПН, появлении болевого синдрома применяли габапентин (Тебантин) или прегабалин (Лирика), а в тяжелых случаях — карбамазепин, амитриптилин [14]. На фоне указанной сопроводительной терапии постепенно (в период от 10 до 30 дней) наблюдалось улучшение самочувствия пациентов, которые четко указывали на уменьшение интенсивности болей в нижних и верхних конечностях, а также восстановление чувствительности и функциональной подвижности конечностей. У 4 (67%) из 6 больных с ПН ≥ II степени в течение 30–90 дней удалось либо полностью купировать ее симптоматику, либо существенно снизить тяжесть их проявлений. Лечение этих пациентов бортезомибом было продолжено. Возобновить применение бортезомиба не удалось только 2 (8,3%) больным, у которых нейропатия III степени сохраняется уже в течение 1 года.

Из других негематологических побочных явлений мы наблюдали преходящую лихорадку и инфекции (см. табл. 2). Среди инфекционных осложнений преобладал *herpes zoster*, который отмечен у 2 (8,3%) больных после 6 циклов лечения. Реже встречались конъюнктивиты, инфекции верхних дыхательных путей и цистит, в целом не повлиявшие на ход лечения основного заболевания.

Велкейд, как известно, вызывает обратимую миелосупрессию. Из табл. 2 видно, что у больных на фоне применения велкейда наблюдалось развитие анемии, нейтропении и тромбоцитопении. В большинстве случаев гематологическая токсичность VMP не превышала I–II степени и не являлась основанием для редукции дозы велкейда или его отмены. Уровень тромбоцитов снижался к 11-му дню лечения и восстанавливался в период отдыха. Миелосупрессия III и особенно IV степени встречалась крайне редко.

В целом неблагоприятные побочные эффекты на фоне VMP-терапии, соответствующие III степени тяжести, наблюдались у 11 (45,8%), а IV — у 5 (20,8%) из 24 больных.

Обсуждение

Таким образом, результаты применения бортезомиба (велкейда) в комбинации с мелфаланом и преднизолоном (схема VMP) в 1-й линии терапии пожилых больных ММ заслуживают внимания. Установлено, что большинство больных в возрасте 65–83 лет независимо от стадии болезни и функциональной способности почек отвечали на терапию. В 2008 г. закончено многоцентровое исследование III фазы VISTA, которое показало, что у больных

ММ пожилого возраста (> 65 лет) весьма эффективно и безопасно применение VMP (велкейд + МР) [9,10]. Как уже указывалось выше, эффективность стандартного протокола МР редко превышает 50%, а частота ПР < 5%. Исследование VISTA выявило явное преимущество VMP перед МР, в том числе у пациентов > 75 лет, в группе высокого и стандартного риска. Полученные нами результаты также обнадеживают. Используя VMP, у 62,4% больных удалось достичь ПР или ЧР. При этом показатель ПР+бПР составил 33,2%. Продолжительность ответа на момент анализа результатов лечения больных колебалась от 3 до 14 мес. Однако наиболее длительной была ПР. Так, медиана ее длительности составила 10,3 мес, в то время как ЧР — 8 мес, а МО — лишь 5 мес. Медиана общей выживаемости всех больных, участвовавших в исследовании, как и бессобытийной выживаемости, не достигнута. Мы оценили также время до прогрессирования болезни. Выяснилось, что среди больных всех групп при периоде наблюдения 8–31 мес прогрессирование отмечено только в 1 случае.

Важно, что VMP зарекомендовала себя и у пожилых больных, и у лиц старческого возраста, т. е. она эффективна в возрастных группах < 75 и ≥ 75 лет. Впервые такое заключение было сделано по результатам исследования III фазы VISTA [10]. Как показало наше исследование, медиана выживаемости в возрастных группах (< 75 и ≥ 75 лет) не достигнута, но выживаемость выше у пациентов < 75 лет. Причем за 2-летний период наблюдения среди пациентов в возрасте < 75 лет умерло 7,7%, а больных > 75 лет — 18,2%. Вероятно такие результаты связаны с малым числом больных, участвовавших в исследовании (возраст ≥ 75 лет — 11 пациентов). Наше исследование будет продолжено и в последующем возможна корректировка данных, представленных в этой работе.

В целом переносимость бортезомиба (велкейда) вполне удовлетворительна. Наиболее часто встречались астенический синдром и периферическая нейропатия. При этом тяжесть астенического синдрома соответствовала I–II степени, что не отразилось на режиме введения велкейда. В преобладающем большинстве случаев ПН также была нетяжелой и только у 13,2% больных диагностирована III–IV степень тяжести. Руководствуясь существующими рекомендациями по коррекции дозы бортезомиба и своевременно назначая больным с признаками ПН последовательно различные лекарственные препараты (витамины группы В, мильгамму, α-липоевую кислоту, габапентин или прегабалин, карбамазепин, амитриптилин), нам удалось значительно улучшить самочувствие больных. У 67% больных с ПН ≥ II степени в течение 30–90 дней либо полностью была купирована симптоматика, либо существенно снижена ее тяжесть. Только у 2 из 9 больных с развившейся

ПН тяжелой степени и не ответивших на сопроводительную терапию VMP лечение было прекращено.

Инфекционные осложнения возникли у 6 из 24 больных, причем они не были тяжелыми. У 2 пациентов выявлен *herpes zoster*. Для профилактики этого осложнения все больные получали ацикловир. Изредка наблюдались гастроинтестинальные осложнения, лихорадка, гипергликемия, артралгии, ортостатическая гипотония. Что касается гематологической токсичности, то в основном развивалась миелосупрессия I–II степени, что не было основанием для редукции дозы велкейда или его отмены. Снижение уровня тромбоцитов было преходящим, т. е. регистрировалось к 11-му дню лечения и восстанавливалось в интервале между циклами. По данным исследования VISTA, различий в гематологической токсичности при использовании VMP и MP не выявлено. Так, частота нейтропении III и IV степени составила 40 и 38%, тромбоцитопении — 37 и 30%, анемии — 19 и 28% соответственно [10]. По данным нашего небольшого исследования, нейтропении и тромбоцитопении III–IV степени возникла у 20,8 и 25% больных соответственно, а анемия III степени — у 12,5% больных, лечившихся по программе

VMP. Исследователи VISTA [10] отметили еще один важный факт. В целом частота побочных эффектов III степени в группе больных с бортезомибом была выше, чем в группе больных с MP (53% против 44%, $p=0,02$), но существенных различий в частоте побочных эффектов IV степени не обнаружено (28 и 27% соответственно). По нашим данным, на фоне VMP-терапии неблагоприятные побочные эффекты III степени наблюдались у 45,8%, а IV степени — у 20,8%.

Таким образом, применение бортезомиба (велкейда) в комбинированной терапии с мелфаланом и преднизолоном (схема VMP) дает возможность достичь высоких результатов лечения у больных пожилого и старческого возраста. Эффективность и достаточно хорошая переносимость VMP позволяет рассматривать эту комбинацию в качестве нового стандарта лечения больных в возрасте > 65 лет. Следует помнить лишь о необходимости тщательного наблюдения за больными и в первую очередь отслеживать ранние проявления нейротоксичности. Такой подход, безусловно, расширит терапевтические возможности гематологов и приведет к улучшению помощи больным множественной миеломой.

Л и т е р а т у р а

1. Palva P., Ahrenberg P., Ala-Harja K. et al. Treatment of multiple myeloma in old patients. *Eur J Haematol* 1989;43:328–31.
2. Westin J. Conventional chemotherapy in multiple myeloma. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:169–71.
3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.
4. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111(6):2962–72.
5. Thomas S., Alexanian R. Current treatment strategies for multiple myeloma. *Clin Lymphoma&Myeloma* 2007;7(Suppl 4):139–44.
6. Jagannath S., Durie B.G., Wolf J. et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776–83.
7. Greipp P. Treatment paradigms for the newly diagnosed patient with multiple myeloma. *Semin Hematol* 2005;42(Suppl 4):16–21.
8. Ohashi K. Clinical implications of bortezomib in frontline treatment of newly-diagnosed multiple myeloma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008;35:1029–32.
9. Mateos M.V., Hernández J.M., Hernández M.T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93(4):560–5.
10. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–17.
11. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Бортезомиб (велкейд) в индукционной терапии множественной миеломы. *Клин онкогематол* 2008;1(4):315–22.
12. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115–23.
13. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Бортезомиб (велкейд) и дексаметазон в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы (результаты промежуточного анализа). *Вестник гематологии* 2008;IV(4):14–22.
14. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд). *Онкогематология* 2008;3:52–62.